

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO - UFRJ

INSTITUTO DE PSIQUIATRIA – IPUB

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – CCS

MARISTELA CANDIDA DA SILVA DE FREITAS

**O PAPEL DA JUNÇÃO TEMPOROPARIETAL DIREITA NO
RECONHECIMENTO DE EMOÇÕES FACIAIS EM SUJEITOS COM
ESQUIZOFRENIA:** um estudo através de estimulação transcraniana de
corrente contínua

RIO DE JANEIRO

2018

Maristela Candida da Silva de Freitas

O PAPEL DA JUNCTÃO TEMPOROPARIETAL DIREITA NO RECONHECIMENTO DE EMOÇÕES FACIAIS EM SUJEITOS COM ESQUIZOFRENIA: um estudo através de estimulação transcraniana de corrente contínua

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Saúde Mental - PROPSAM do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Mestre em Saúde Mental.

Orientador: Antonio Egídio Nardi

Coorientador: Sérgio Eduardo de Carvalho Machado

Rio de Janeiro

2018

Maristela Candida da Silva de Freitas

O PAPEL DA JUNÇÃO TEMPOROPARIETAL DIREITA NO RECONHECIMENTO DE EMOÇÕES FACIAIS EM SUJEITOS COM ESQUIZOFRENIA: um estudo através de estimulação transcraniana de corrente contínua

Dissertação de Mestrado submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Saúde Mental - PROPSAM do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Mestre em Saúde Mental.

Aprovada por:

Orientador: Professor Antonio Egidio Nardi

Doutor em Psiquiatria (IPUB UFRJ) e Professor Titular de Psiquiatria da Faculdade de Medicina - Instituto de Psiquiatria - da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Coorientador: Professor Sérgio Eduardo de Carvalho Machado

Doutor em Saúde Mental (IPUB UFRJ) e Professor do Programa de Pós-graduação em Ciências da Atividade Física da Universidade Salgado de Oliveira.

Avaliador Interno: Professora Anna Lucia Spear King

Doutora em Saúde Mental (IPUB UFRJ) e Professora Colaboradora da Pós-Graduação do Instituto de Psiquiatria - da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Avaliador Externo: Professora Flávia de Abreu Augusto Paes

Doutora em Saúde Mental (IPUB UFRJ) e Professora Permanente da Pós-Graduação Terapia Cognitivo Comportamental da Universidade Salgado de Oliveira.

**RIO DE JANEIRO
2018**

CIP - Catalogação na Publicação

F866p Candida da Silva de Freitas, Maristela
O papel da junção temporoparietal direita no reconhecimento de emoções faciais em sujeitos com esquizofrenia: um estudo através de estimulação transcraniana de corrente contínua / Maristela Candida da Silva de Freitas. -- Rio de Janeiro, 2018.
58 f.

Orientador: Antonio Egidio Nardi.
Coorientador: Sérgio Eduardo de Carvalho Machado.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Psiquiatria, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Saúde Mental, 2018.

1. esquizofrenia. 2. reconhecimento de expressões faciais. 3. junção temporoparietal. I. Egidio Nardi, Antonio , orient. II. Eduardo de Carvalho Machado, Sérgio, coorient. III. Título.

**O PAPEL DA JUNÇÃO TEMPOROPARIETAL DIREITA NO
RECONHECIMENTO DE EMOÇÕES FACIAIS EM SUJEITOS COM
ESQUIZOFRENIA: UM ESTUDO ATRAVÉS DE ESTIMULAÇÃO
TRANSCRANIANA DE CORRENTE CONTÍNUA**

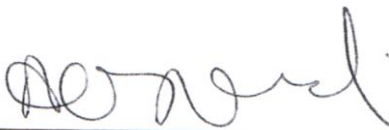
Maristela Candida da Silva de Freitas

Orientador: Antonio Egidio Nardi

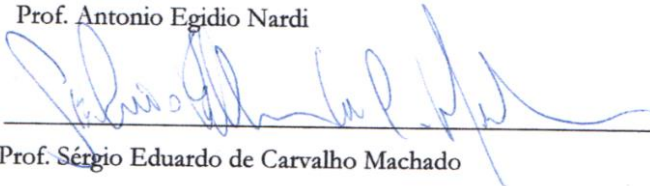
Coorientador: Sérgio Eduardo de Carvalho Machado

Dissertação de Mestrado submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Saúde Mental (PROPSAM), do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Mental.

Examinada por:



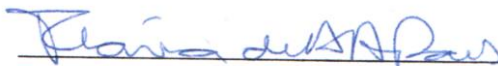
Prof. Antonio Egidio Nardi



Prof. Sérgio Eduardo de Carvalho Machado



Prof.ª. Anna Lucia Spear King



Prof.ª. Flávia de Abreu Augusto Paes

Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Setembro de 2018

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer ao meu orientador/ Professor Antonio Egídio Nardi, coordenador do Laboratório de Pânico e Respiração do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro por me fornecer recursos necessários para realizar esta pesquisa e por todo o apoio disponibilizado nesse processo.

Gostaria de agradecer ao meu coorientador Sérgio Machado, que desde os primeiros passos do estágio probatório, esteve acompanhando minha construção acadêmica com paciência, respeito, e cuidado em cada momento.

Agradeço ainda ao meu querido colega de Mestrado Carlos Campos, pela imensa contribuição durante todo o processo de construção da dissertação e principalmente de sua conclusão. Agradeço seus apontamentos via Skype e também seu carinho e esforço em me apoiar mesmo estando em terras lusitanas.

Gostaria de apresentar também a minha gratidão pela querida Flávia Paes, que esteve compartilhando seu conhecimento desde o início do processo. Agradeço seu respeito e carinho e sensibilidade comigo. Agradeço ainda a Bárbara Monteiro, por sua contribuição e disponibilidade em compartilhar seu conhecimento. Aos colegas do Laboratório de Pânico e Respiração do IPUB/UFRJ que compartilharam nesse espaço, suas caminhadas acadêmicas de pesquisas de mestrado e doutorado.

Ao meu querido marido Roberto, que sempre esteve presente e plenamente atento às minhas muitas demandas acadêmicas. À minha doce mãe, que mesmo longe, está sempre marcando presença com seu bom humor e disponibilidade maternal para meus clamores de filha. Aos meus irmãos, que mesmo longe, estão sempre torcendo por mim nas empreitadas que arrumo. Às minhas sobrinhas e sobrinho, que iluminam meu caminho de vitalidade e jovialidade.

A todos os funcionários da faculdade dos diversos setores: secretaria, lanchonete, inspetores de sala, porteiros, faxineiros da UFRJ, porque todos foram parte integrante deste “álbum”.

Aos professores, que contribuíram com as suas práticas em sala de aula, engendrando conhecimentos e saberes de diversas áreas em saúde mental. Em especial ao querido Marco Aurélio Mendes, que desde os tempos da graduação, vem acreditando no meu potencial nas mais diversas áreas, inclusive a pesquisa. Muito obrigada por ser meu Mentor!

Um agradecimento final a todos que possibilitaram a concretização desse projeto. Os participantes da pesquisa que dedicaram um pouco do seu tempo contribuindo com o conhecimento científico na busca de maiores possibilidades de tratamento para a esquizofrenia. Aos psiquiatras do ambulatório do Hospital, as funcionárias do PROPSAM, especialmente, Simone Martins, com seu respeito e dedicação contínua. Ao Dr. Nelson Goldenstein, o Dr. Leonardo Palmeira e à Dr. Júlia Leite pela contribuição na coleta de pacientes para o estudo.

RESUMO

FREITAS, Maristela Candida da Silva. Rio de Janeiro, 2018. O papel da junção temporoparietal direita no reconhecimento de emoções faciais em sujeitos com esquizofrenia: um estudo através de estimulação transcraniana de corrente contínua. Dissertação (Mestrado em Saúde Mental) - Instituto de Psiquiatria, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Saúde Mental, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2018.

Introdução: Os déficits na cognição social são uma das principais características da esquizofrenia e está intrinsecamente associada às dificuldades que esses pacientes apresentam na interação social, no seu funcionamento geral e na modulação atípica da representação do self e do outro. Atualmente, há um crescente corpo de evidências que apontam o papel da junção temporoparietal direita em processos sociocognitivos. A JTP direita apresenta um papel crucial no cérebro social. O funcionamento atípico da JTP em pacientes com esquizofrenia está relacionado com alterações na cognição social. Evidências atuais sugerem que pessoas com esquizofrenia geralmente experimentam dificuldades em distinguir suas próprias emoções, intenções e ações das dos outros. Estudos utilizando técnicas de estimulação cerebral, como a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), também forneceram informações sobre o papel do JTP no reconhecimento de expressões faciais. **Objetivo:** Avaliar o papel da JTP direita no reconhecimento de expressões faciais de emoção em pacientes com esquizofrenia por meio da (ETCC). **Métodos:** Doze pacientes com esquizofrenia foram recrutados e completaram a avaliação inicial (dados sociodemográficos e clínicos, questionário de segurança de neuroestimulação, QI). Em um estudo randomizado, cruzado (cross-over) foram feitas três sessões de estimulação de 20 minutos para cada condição de ETCC (anódica, catódica e sham) com intervalo de 5 a 7 dias. A estimulação foi aplicada com eletrodos de 7 x 5 cm posicionados em CP6 (JTP direita) e Cz. O ânodo foi colocado em CP6 para a ETCC anódica e em Cz para a estimulação catódica. Após a estimulação os participantes realizaram as tarefas de reconhecimento expressão facial, bem como o questionário de efeitos adversos. **Resultados:** Não existiram efeitos significativos de estimulação em nenhuma das condições nos pacientes com esquizofrenia. Verificou-se uma tendência para a existência de diferenças entre as condições de

estimulação na variável dependente eficácia de expressões de tristeza. **Conclusão:** Estes resultados sugerem que a neuromodulação da excitabilidade cortical da JTP direita não modifica o reconhecimento de expressão facial em pacientes com esquizofrenia. Esses resultados sugerem que as alterações neurobiológicas e neurofisiológicas intrínsecas aos pacientes afetam os efeitos neuromoduladores potencialmente induzidos pela ETCC. Estudos futuros devem explorar os efeitos da ETCC em tarefas alternativas de cognição social, além da inclusão de um grupo controle a fim de ampliar o entendimento sobre o papel da JTP direita nesses pacientes.

Palavras-chave: esquizofrenia; reconhecimento de expressões faciais; junção temporoparietal;

ABSTRACT

FREITAS, Maristela Candida da Silva. Rio de Janeiro, 2018. O papel da junção temporoparietal direita no reconhecimento de emoções faciais em sujeitos com esquizofrenia: um estudo através de estimulação transcraniana de corrente contínua. Dissertação (Mestrado em Saúde Mental) - Instituto de Psiquiatria, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Saúde Mental, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2018.

Introduction: Social cognition deficits are one of the main features of schizophrenia and is intrinsically associated with the difficulties these patients present in social interaction, in their general functioning and in the atypical modulation of the representation of the self and the other. Currently, there is a growing body of evidence pointing to the role of right temporoparietal junction in sociocognitive processes. Right TPJ plays a crucial role in the social brain. The atypical functioning of TPJ in patients with schizophrenia is related to changes in social cognition. Current evidence suggests that people with schizophrenia often experience difficulties in distinguishing their own emotions, intentions, and actions from those of others. Studies using brain stimulation techniques, such as transcranial direct current stimulation (TDCS), also provided information about the role of TPJ in recognizing facial expressions. **Objective:** To evaluate the role of right JTP in the recognition of facial expressions of emotion in patients with schizophrenia. **Methods:** Twelve patients with schizophrenia were recruited and completed the initial evaluation (sociodemographic and clinical data, safety questionnaire of neurostimulation, IQ). In a randomized, crossover study, three 20-minute pacing sessions were performed for each tDCS condition (anodic, cathodic and sham) ranging from 5 to 7 days. The stimulation was applied with 7 x 5 cm electrodes positioned at CP6 (right TPJ) and Cz. The anode was placed at CP6 for anodic CTEC and at Cz for cathodal stimulation. After stimulation the participants performed facial expression recognition tasks as well as the adverse effects questionnaire. **Results:** There was no significant stimulation effects in either condition for patients with schizophrenia. There was a trend for the existence of differences between the conditions of stimulation in the dependent variable efficacy of expressions of sadness. **Conclusion:** The results suggest that the neuromodulation of cortical excitability of temporoparietal junction JTP does not

modify facial expression recognition in patients with schizophrenia. Outcome items such as neurobiological and neurophysiological changes intrinsic to patients affected by the neurological effects potentially induced by tDCS. Future studies should explore the effects of tDCS on alternative social cognition tasks, in addition to the inclusion of a control group in order to broaden the understanding of the role of right TPJ in these patients.

Keywords: schizophrenia; recognition of facial expressions; temporoparietal junction;

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1. Fluxograma dos participantes da pesquisa.....	20
Figura 2. Tarefa de reconhecimento de expressão facial de emoção	24
Tabela 1. Dados sociodemográficos	26
Tabela 2. Resultados da tarefa de reconhecimento facial	27
Tabela 3. Efeitos adversos da ETCC.....	28

SIGLAS

ANOVA = Analysis of Variance

DSM = Diagnostic Statistic Manual

EEG = eletroencefalograma

ETCC = Estimulação Transcraniana por corrente contínua

RMf = ressonância magnética funcional

GABA = Gamma-Aminobutyric Acid

JTP = Junção temporoparietal

QI = Quociente de inteligência

mA = miliamperes

MINI = Mini International Neuropsychiatric Interview

ms = milisegundos

NMDA = N-methyl-D-aspartate

PANSS = Escala para Avaliação da Síndrome Positiva e Negativa

DP = Desvio padrão

ISRS = inibidores seletivos da recaptação da serotonina

tDCS = Transcranial Direct Current Stimulation

WAIS = Escala de inteligência Wechsler para adultos

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO -----	11
JUSTIFICATIVA -----	16
OBJETIVO -----	17
HIPÓTESE -----	17
MÉTODO -----	18
RESULTADOS -----	24
DISCUSSÃO -----	27
CONCLUSÃO -----	35
REFERÊNCIAS -----	36
Apêndice A - Termo de Consentimento da Pesquisa-----	48
Apêndice B – Dados Sociodemográficos de Informações Clínicas-----	50
Apêndice C - Questionário de Efeitos Adversos da ETCC-----	52
Apêndice D - Publicações Feitas no Programa de Pós-Graduação-----	54

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental de origem multifatorial, de amplo comprometimento para o funcionamento do indivíduo, que ocorre ao longo da vida, afetando consideravelmente os processos cognitivos, que resultam em dificuldades e alterações na expressão de emoções, pensamentos, comportamentos e na dificuldade de socialização, afetando cerca de 1% da população mundial. (APA, DSM-5, 2014; Carlborg, et al., 2010; Nardi, et al., 2015).

Alguns estudos, apontam que a cognição social é um domínio específico que influencia o comportamento social do indivíduo (Barret & Henzi, 2005). Ela tem sido desenvolvida, como área da neuropsicologia, que busca entender, a relação entre a análise do contexto social, o processamento cognitivo e as bases neurais do cérebro (Malloy-Diniz et al., 2010). É definida como operações mentais que servem de guia para as interações sociais, pois está intimamente relacionada a habilidade de perceber intenções e disposições do outro, realizando inferências em contextos sociais (Pinkham, Penn, Perkins & Lieberman, 2003). Dessa forma, o sujeito vai construindo representações de si e do outro, norteando seu comportamento social (Adolphs, 2009). Além dos sistemas de processamento, o modelo conceitual da cognição social, envolve um esquema com quatro habilidades: *percepção social*, que é a capacidade de entender regras sociais e extrair pistas sociais contextuais; *teoria da mente*, que é a capacidade de entender que o outro possui um estado mental diferente do nosso e inferir sobre esses estados; *estilo de atribuição*, que é a tendência de explicar os acontecimentos sociais, remetendo-se à própria vida e *percepção emocional*, que é a capacidade de inferir informações, baseando-se em expressões emocionais (Couture et al., 2006; Kurtz & Richardson, 2012; Savla et al., 2013). A capacidade de reconhecer expressões faciais está relacionada a comunicação social entre indivíduos. São componentes fundamentais para comunicar intenções comportamentais (Adolphs, 2001). O processamento das emoções, relaciona-se com a habilidade de reconhecer e usar as emoções de maneira adaptativa (Fedman-Barrett & Salovey, 2002;). A cognição social, portanto, vem sendo apontada como importante componente na comunicação social.

Evidências atuais sugerem que pessoas com esquizofrenia apresentam déficits nas várias dimensões da cognição social. (Kohler et al., 2000; Tibi-Elhanany & Shamay-Tsoory, 2011; Tonelli & Alvarez, 2010). Em uma meta-análise contendo 112 estudos publicados entre 1980 e 2011, os autores examinaram as diferenças entre pacientes com esquizofrenia em comparação a saudáveis em múltiplos domínios da cognição social, tais como teoria da mente e percepção emocional das emoções. Apesar das limitações dos estudos relacionadas a falta de padronização metodológica, os déficits em vários domínios da cognição social, em pacientes com esquizofrenia, foram claramente evidenciados, comparado a controles saudáveis. (Savla et al., 2013). As pesquisas no campo da cognição social na esquizofrenia têm explorado principalmente a capacidade do paciente de compreender e / ou integrar suas intenções e emoções. (Van der Weiden et al., 2015).

A capacidade de reconhecer as expressões faciais dos outros é fundamental para uma comunicação social eficaz e regulação comportamental (Blair, 2003). Estudos relacionados a esse domínio da cognição social, tem utilizado como medidas de avaliação das emoções, tarefas de reconhecimento de expressão facial, com exibição de faces emocionais (Green et al., 2012). As faces são apresentadas ao participante que rotula a expressão representada em cada tela clicando na legenda de cada emoção. As tarefas podem explorar a identificação de uma emoção específica ou a discriminação de emoções (Kohler et al., 2014). Assim, a tarefa de reconhecimento de emoções faciais, requer habilidade de identificar e discriminar cada emoção.

Estudos com tarefas de identificação e reconhecimento de expressões faciais tem apontado déficits nesse reconhecimento em pessoas com risco de psicose, quando comparados a controles saudáveis. (Addington et al., 2008; Amminger et al., 2012; Comparelli et al., 2013; Green et al., 2012; Kohler et al., 2014; Wölwer et al., 2012). Outros estudos apontam que, comparados a controles saudáveis, os resultados foram mistos, não sendo encontrado déficits em todas as emoções (Gee et al., 2012; Pinkham et al., 2007; Seiferth et al., 2008; Thompson et al., 2012). Déficits no desempenho de reconhecimento de expressões faciais, foi associado a gravidade dos sintomas negativos na esquizofrenia. Além disso, esses pacientes apresentaram um viés atencional para ameaça que pode contribuir para identificar as emoções neutras, como ameaçadoras (raiva, medo) (Kohler et al., 2003; Sachs et al., 2004). Esses pacientes

apresentam dificuldades em distinguir suas próprias emoções, intenções e ações das dos outros (Asai, Mao, Sugimori, & Tanno, 2011; Jardri et al., 2009; Jardri et al., 2011).

Além dos mecanismos cognitivos, vem crescendo os esforços científicos, para entender as bases neurobiológicas envolvidas no processamento de expressões faciais de emoção. A junção temporoparietal (JTP) é uma área de associação supramodal localizada na interseção do sulco temporal superior, do lobo parietal inferior e do córtex occipital lateral (Mars et al. 2012). Funcionalmente, essa região da junção JTP direita, tem sido associada a processos cognitivos independentes (Corbetta et al. 2008; Young et al. 2010; Mars et al. 2012) Um desses processos, está associado ao desempenho de tarefas de cognição social, como a tomada de perspectiva ou a empatia (Hooker et al., 2010; Lombardo et al. 2009) e também tem demonstrado envolvimento na reorientação da atenção para estímulos relevantes no ambiente (Corbetta et al. 2008; Decety e Lamm 2007; Mars et al. 2012; Young et al. 2010). A JTP tem sido destacada por vários autores também como parte fundamental do "cérebro social" (Walter et al. 2009; Eddy, 2016; Kim et al. 2015). Essa região tem sido implicada na mentalização, ou seja, atribuir e representar estados mentais em si próprio e nos outros, com a finalidade de prever comportamentos (Premack & Woodruff, 1978; Frith e Frith, 2006; Shamay-Tsoory, 2011). Além disso, a JTP está envolvida no processamento de expressões faciais de emoção (Adolphs et al., 2001; Winston, et al., 2002; Fujiwara & Bartholomeusz, 2007). Existe, portanto, um crescente corpo de evidências que relacionam a JTP direita em processos sociocognitivos (Aichhorn, Perner, Kronbichler, Staffen e Ladurner, 2006; Farrer & Frith, 2002; Vollm et al., 2006).

Os estudos com neuroimagem tais como a Ressonância Magnética Funcional (RMf), tem sugerido que o processamento de expressões faciais está associado com a ativação da junção temporoparietal direita (Schulte-Rüther et al., 2007; Peelen et al., 2010; Mattavelli et al. , 2011 Prochnow et al., 2013). Além disso, estudos utilizando técnicas de estimulação cerebral, ajudaram a ampliar as informações sobre o papel do JTP no reconhecimento de expressões faciais. Os métodos de estimulação cerebral podem complementar os dados de neuroimagem, pois permitem a manipulação direta da excitabilidade ou inibição cortical e permitem inferir o envolvimento causal de uma região cerebral específica no processo cognitivo sob investigação (Nitsche et al., 2008; Santiesteban, Banissy, Catmur, & Bird, 2015;

Sowden & Catmur 2015). Estudos com estimulação magnética transcraniana (EMT) revelaram que a inibição na junção temporoparietal (TPJ) direita resultou em processamento prejudicado de palavras com conteúdo emocional em indivíduos saudáveis (Rochas et al., 2015) e em tarefa de discriminação de emoções (Gamond et al., 2016). Estudos com estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) mostraram que o processamento sociocognitivo de nível superior pode ser melhorado através de um breve período de estimulação transcraniana direta anódica (ETCC) sobre a área temporoparietal direita (Santiesteban, Banissy, Catmur e Bird, 2012). Alguns achados também sugerem que a modulação da excitabilidade cortical induzida por ETCC anodal, visando a área temporoparietal direita, afeta a auto discriminação de face inibindo o reconhecimento de si mesmo enquanto facilita o reconhecimento do outro (Payne & Tsakiris, 2017).

Estudos tem apontado anormalidades estruturais e funcionais na JTP em pacientes com esquizofrenia em relação a controles saudáveis (Das, Lagopoulos, Coulston, Henderson e Malhi, 2012; Lee, Quintana, Nori, & Green, 2012; Plaze et al., 2015 Walter et al., 2009; Brune et al., 2011; Zhang et al., 2014). (Goldschmidt et al., 2014). Existem evidências sugerindo que a ativação da JTP durante tarefa cognitiva envolvida com a teoria da mente é reduzida em indivíduos com esquizofrenia (Brune et al., 2011). Há também relatos de hipoativação de JTP direita em irmãos sadios de pessoas com esquizofrenia (Goldschmidt et al., 2014). Desse modo, embora seja seguro afirmar que indivíduos com esquizofrenia exibem mudanças na atividade da JTP, as evidências atuais não permitem assumir se a redução da ativação da JTP é um marcador de vulnerabilidade para esquizofrenia (Eddy, 2016).

Também é importante notar que a hipoativação no JTP tem sido associada ao prejuízo no desempenho cognitivo social, em particular na teoria da mente e nos domínios de processamento de emoções em pacientes com esquizofrenia (Benedetti et al., 2009; Das et al., 2012; Lee et al., 2011). A disfunção da JTP direita pode levar a uma integração deficiente do self, que pode estar intimamente relacionada com sintomas psicóticos, tais como percepções equivocadas e alucinações (Eddy, 2016). Walter et al. (2009) descobriram que pacientes com esquizofrenia paranoide apresentaram atividade bilateral reduzida de JTP durante uma tarefa de teoria da mente que incluiu condições envolvendo causalidade física e ações humanas pretendidas. Mais recentemente, outro grupo de pesquisa também encontrou anormalidades

estruturais na JTP direita de pacientes com esquizofrenia, que estavam associados a alucinações auditivas (Plaze et al., 2015).

Esses achados demonstram que existem evidências significativas que sugerem a região cerebral JTP direita como componente importante na cognição social, especialmente no reconhecimento de expressões emocionais. Considerando que pacientes com esquizofrenia possuem alterações funcionais e estruturais na JTP, seria importante investigar se essa região está envolvida no reconhecimento de expressões emocionais nessa população.

JUSTIFICATIVA

Evidências crescentes sugerem que a hipoativação na junção temporoparietal direta (JTP) tem sido associada ao prejuízo no desempenho cognitivo social, em particular na teoria da mente e nos domínios de processamento de emoções na esquizofrenia. Além disso, esta hipoativação da JTP direita pode levar a uma integração deficiente do “eu” (self), que pode estar intimamente relacionada com sintomas psicóticos, tais como percepções equivocadas e alucinações.

Dessa forma a capacidade de reconhecer as expressões faciais dos outros é, portanto, fundamental para uma comunicação social eficaz e regulação comportamental desses pacientes. No entanto, não há evidências explorando as regiões cerebrais que apoiam diretamente o reconhecimento de expressões faciais de emoções em pacientes com esquizofrenia. Como evidências anteriores sugerem que a JTP direita pode estar relacionada nesse reconhecimento emocional em indivíduos saudáveis, é importante investigar se essa região do cérebro tem o mesmo papel funcional em pacientes com esquizofrenia. A modulação da excitabilidade cortical direita de JTP em pacientes com esquizofrenia usando a ETCC, seguida de uma tarefa de desempenho comportamental que avalia a capacidade de reconhecimento de expressões emocionais, pode fornecer os avanços iniciais em relação a esse tópico. A ETCC foi selecionada para explorar esta questão de pesquisa, uma vez que fornece um método fácil, barato e não invasivo para manipular a excitabilidade cortical e entender a relação causal entre a JTP direita e o reconhecimento de expressão facial na esquizofrenia.

Portanto, se estudos com indivíduos saudáveis sugerem que a região temporoparietal direita pode estar envolvida no reconhecimento de emoções faciais e se essa região está hipoativada nos indivíduos com esquizofrenia, seria importante verificar os efeitos destas alterações no reconhecimento de expressões faciais de emoção nessa população.

OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi compreender o papel da JTP direita no reconhecimento de expressões faciais de emoções em participantes com esquizofrenia, através do uso de estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC).

HIPÓTESE

A fim de investigar o papel da JTP direita no reconhecimento de expressão facial em indivíduos com esquizofrenia, foi utilizada ETCC para aumentar ou diminuir a excitabilidade cortical nesta região do cérebro antes do desempenho da tarefa de reconhecimento de expressões faciais de emoção. Hipotetizou-se que as alterações de excitabilidade induzidas pelas condições de estimulação da ETCC (anódica, catódica e sham) na JTP direita, produziria efeitos no desempenho do reconhecimento de expressões faciais de emoção em pacientes com esquizofrenia.

MÉTODOS

Participantes

Pacientes com esquizofrenia foram recrutados no “Centro de Atenção Diária,” e no Ambulatório Geral do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB-UFRJ). Os participantes foram diagnosticados com esquizofrenia com base nos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais DSM-IV (APA, 2000), usando o Mini International Psychiatric Interview, versão em Português (Mini Plus 5.00). Atualmente, o “MINI Plus é o único questionário padronizado de aplicação rápida atualmente disponível para a avaliação dos transtornos psicóticos”(Amorim P, 2000). Foi aplicado por psicólogos treinados da equipe de pesquisa. As informações de cada paciente, tais como psiquiatra, registros familiares e clínicos foram obtidas sempre que necessário para validar o diagnóstico. Os pacientes com esquizofrenia deveriam ter entre 18 e 60 anos, exibir um quociente de inteligência (QI) estimado, acima de 80 e ter a capacidade de ler para participar deste estudo.

Os participantes foram excluídos, quando apresentavam história de problemas ou transtornos (por exemplo, epilepsia, convulsões, trauma), abuso de substância ou dependência nos últimos 6 meses, ou qualquer tipo de contraindicação para realizar técnicas de estimulação cerebral (implantes eletrônicos, metal no cérebro / crânio, neuroestimulador, marcapasso cardíaco, linhas intracardiácas ou metal, dispositivo de infusão de medicamentos, gravidez, etc). Foram excluídos também, os pacientes que apresentavam alterações significativas de medicação no mês anterior (novos medicamentos adicionados ao tratamento), um internação psiquiátrica nos últimos 3 meses ou um transtorno do Eixo II comórbido (baseado na entrevista do MINI-PLUS).

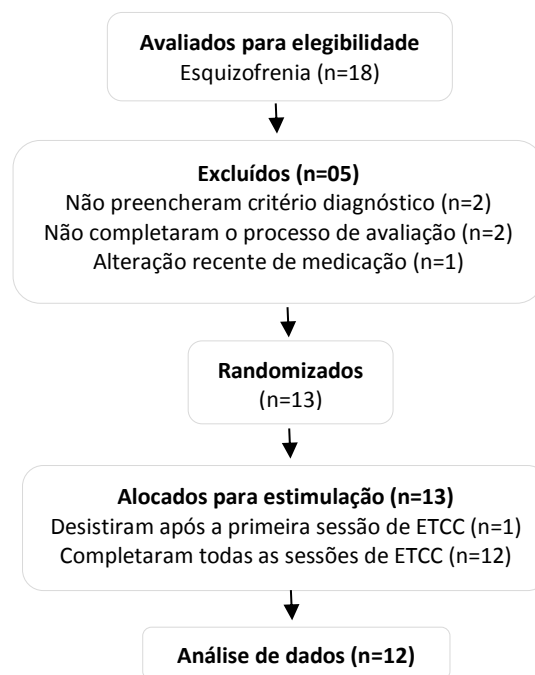


Figura 1. Fluxograma dos participantes da pesquisa

O fluxograma apresentado na *Figura 1* exibe informações detalhadas sobre a inscrição dos participantes. Dezoito pacientes com esquizofrenia foram avaliados para elegibilidade. Cinco pacientes não foram elegíveis para o estudo. Dois participantes não preencheram critério diagnóstico. Dois pacientes não completaram os procedimentos de avaliação e um paciente havia alterado recentemente a medicação. Por fim, um participante foi excluído, pois desistiu após a primeira sessão de estimulação. Assim, a amostra final para análise foi composta por 12 sujeitos.

Cada participante assinou um termo de consentimento informado e o comitê de ética do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (CAAE 9056716.7.0000.5263) aprovou todos os procedimentos experimentais, de acordo com as Normas de Conduta em Pesquisa em Seres Humanos (Resolução CNS 466/2012). As despesas de viagem dos participantes para o laboratório foram reembolsadas pela equipe de pesquisa sempre que necessário.

Desenho experimental

Antes de iniciar os procedimentos experimentais, todos os participantes receberam informações sobre o estudo e assinaram um termo de consentimento. Os procedimentos de ETCC, bem como os riscos associados e preocupações de segurança, também foram totalmente explicados. Na primeira visita ao laboratório, os participantes primeiramente preencheram um questionário de dados sociodemográficos e de informações clínicas, bem como um questionário de segurança da estimulação cerebral (Antal et al., 2017; Nitsche, Liebetanz, et al., 2003; Poreisz, Boros, Antal, & Paulus, 2007), a fim de garantir a sua elegibilidade para este estudo.

Em segundo lugar, os participantes completaram a entrevista MINI PLUS (Sheehan et al., 1998; Amorim, 2000:) e a Escala de Síndrome Positiva e Negativa – PANSS (Kay, Fiszbein, & Opler, 1987). Essa escala foi utilizada para avaliar a gravidade dos sintomas relacionados à esquizofrenia por meio de uma entrevista semiestruturada, bem como os relatos de familiares ou profissionais de saúde que tiveram contato com o paciente. Esta escala engloba um total de 30 itens, classificados de 1 (ausência de sintomas) a 7 (sintomas extremamente graves), que são divididos em três domínios: sintomas positivos, sintomas negativos e psicopatologia geral. Finalmente, os participantes completaram as subescalas

Raciocínio Matricial e Vocabulário, da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (Wechsler Adult Intelligence Scale) - Terceira Edição (WAIS-III - Wechsler, 1997) para estimar o QI global (Ringe, Saine, Lacritz, Hynan e Cullum (2002). O escore composto das subescalas Raciocínio Matricial e Vocabulário, tem correlação altamente significativa com o QI em grande escala ($r = 0,93$) e pode ser usado como uma medida rápida e confiável para rastrear o QI global. Além disso, o subteste Vocabulário foi destacado como uma medida confiável de inteligência pré-mórbida para pacientes com esquizofrenia (Reichenberg et al., 2005).

Seguindo os procedimentos descritos anteriormente, cada participante completou três condições de ETCC (anódica, catódica ou simulada “sham”) que foram completadas com 5 a 7 dias de intervalo (cross-over-design). A ordem da sessão foi designada aleatoriamente e contrabalançada em cada grupo usando o site (www.randomization.com). A fim de evitar potenciais efeitos de confusão do tempo de ingestão de medicação em pacientes, as sessões foram agendadas aproximadamente no mesmo período do dia para cada participante (por exemplo, todas as manhãs). Após o término da estimulação, os participantes completaram a tarefa de reconhecimento de emoções faciais, seguido de um questionário sobre potenciais efeitos adversos da ETCC (Fertonani, Ferrari, & Miniussi, 2015). Cada sessão durou cerca de 45 minutos.

Procedimentos de Estimulação

A estimulação foi realizada utilizando um dispositivo de estimulação de corrente contínua acionado por bateria (TCT, China) conectado com dois eletrodos de esponja de superfície de 35 cm² embebidos em solução salina (NaCl 140 mMol dissolvido em água Milli-Q). Os locais de estimulação foram identificados de acordo com o sistema internacional 10-20 para EEG (Jasper, 1958). O experimentador marcou os locais de posicionamento dos eletrodos em CP6 (visando o JTP direito) e Cz (50% da distância entre os pontos periauriculares, cruzando um ponto 50% da distância entre o inion e o nasion). Na condição anódica, o eletrodo anódico foi colocado em CP6, enquanto o eletrodo catódico no vértice. Na condição catódica, o posicionamento do ânodo e do cátodo foi invertido. Cada sessão de estimulação durou 20 minutos e a intensidade da corrente foi fixada em 1 mA. A estimulação começou com um aumento de 10 segundos e terminou com um período de desaceleração de 10

segundos para reduzir a sensação cutânea e outros fenômenos transitórios (Nitsche et al., 2008). Para estimulação simulada, foram colocados eletrodos como na condição de ETCC anódica e o procedimento de rampa foi semelhante, mas o dispositivo de estimulação foi desligado automaticamente após 30 segundos de estimulação. Desse modo, os participantes geralmente tem uma sensação inicial de coceira associada à ETCC e permanecem 20 minutos na sala sem quaisquer efeitos de estimulação, permitindo imitar a experiência da estimulação real (Gandiga, Hummel, & Cohen, 2006). Antes de iniciar os procedimentos de estimulação, uma instrução padronizada foi dada para reduzir a atenção aos estímulos ambientais durante a estimulação (Damoiseaux et al., 2006). Os participantes foram orientados a “sentar-se em silêncio com os olhos fechados, não pensar em nada em particular e deixar o experimentador saber se sentirem algum desconforto” (Hogeveen et al., 2015).

Existem algumas considerações para apoiar os procedimentos de estimulação descritos anteriormente. Em nosso estudo, a tarefa comportamental só foi realizada após o período de estimulação, pois há evidências sugerindo que a estimulação “offline” (estimulação que precede a tarefa) alcança efeitos mais robustos em comparação com a estimulação on-line (concomitante ao desempenho da tarefa) pelo menos para estimulação anódica (Pirulli, Fertonani, & Miniussi, 2013). Além disso, a tarefa comportamental foi realizada imediatamente após a estimulação, pois há evidências de estudos de excitabilidade cortical que sugerem que os efeitos neuromodulatórios da ETCC são observados principalmente 90 minutos após a estimulação (Nitsche & Paulus, 2001).

Tarefa de reconhecimento de expressão facial

A tarefa de reconhecimento de expressão facial foi realizada após cada condição de estimulação, utilizando configurações semelhantes às de (Willis et al., 2015). As tarefas foram executadas usando um laptop MSI GP70 PE Leopard, com os participantes sentados a aproximadamente 60 cm da tela. Os estímulos foram fotografias de 10 pessoas (cinco homens e cinco mulheres) cada um exibindo uma expressão facial (raiva, nojo, medo, felicidade, tristeza e neutra) com um total de 60 imagens. Cada emoção foi apresentada 10 vezes a cada participante. Essas imagens foram selecionadas do Karolinska Directed Emotional Faces (KDEF) (Lundqvist et al., 1998). As faces (256 níveis de cinza, 72 ppi) foram

redimensionadas para o mesmo tamanho, a uma distância de 60 cm. O reconhecimento da expressão facial foi avaliado por meio de uma avaliação de tarefa forçada de rotulagem.

Tarefa de reconhecimento facial - As faces de emoção foram apresentadas em uma ordem aleatória, centralizada em uma tela preta. Os participantes foram convidados a selecionar a expressão facial representada em cada tela com as seis opções de emoção (raiva, nojo, medo, alegria, tristeza e neutra) clicando na legenda apropriada exibida abaixo de cada face (Figura 2). Cada imagem e as opções de legenda permaneceram na tela até que uma resposta fosse feita. Um intervalo de 500 ms precedeu o início da próxima tentativa. Na média, os participantes levam cerca de 5 minutos para concluir a tarefa.



Figura 2. Tarefa de reconhecimento de expressão

Análise de Dados

Os procedimentos estatísticos foram executados através do *software* IBM SPSS Statistics 24.0 (Statistics Package for Social Sciences) e com base no trabalho de Marôco (2011). Utilizou-se a estatística descritiva para caracterizar as características sociodemográficas e clínicas, para reportar as medições dos desfechos após cada uma das condições de estimulação e os efeitos adversos da ETCC. Calculou-se a média e o desvio padrão para as variáveis contínuas e as frequências absolutas e relativas para as variáveis nominais.

Todos os testes inferenciais foram realizados com um nível de significância de 0.05. Desta forma, a análise principal deste estudo foi uma ANOVA de medidas repetidas 2 x 3 para

cada condição em estudo, destinada a avaliar a interação entre a tarefa e condição de estimulação nos efeitos de inibição (medidos pela diferença entre os resultados dos ensaios incongruentes e congruentes). O pressuposto da esfericidade foi testado através do teste de *Mauchly* e a correção de *Greenhouse-Geisser* foi utilizada sempre que o pressuposto foi violado. Foram ainda realizadas comparações *post-hoc* através da correção de *Bonferroni*. Após a análise principal, foi realizada uma ANOVA com um fator para cada tarefa de forma a avaliar os efeitos de estimulação.

Foram ainda calculados para cada desfecho os tamanhos de efeito comparando as condições de estimulação ativa (anódica e catódica) com a ETCC *sham*. Os tamanhos de efeito foram calculados usando a equação proposta por Morris & DeShon (2002) através do *software* G*Power (versão 3.1). Os tamanhos de efeitos foram classificados segundo Rosenthal (1996): trivial ($d < 0.19$), pequeno ($d = 0.20-0.49$), moderado ($d = 0.50-0.79$), grande ($d = 0.80-1.29$) e muito grande (> 1.30).

RESULTADOS

I. Características da Amostra

As informações sociodemográfica e clínica dos participantes do estudo estão apresentada na Tabela 1. A amostra é constituída por 5 homens e 7 mulheres, com uma idade média de 36.58, variando entre 19 e 59 anos de idade. Em termos das variáveis clínicas, verifica-se também bastante heterogeneidade na amostra, dado que o tempo de doença dos pacientes varia entre 2 e 29 anos (média 11.00) e o número de hospitalizações entre 0 e 20 (média 4.08). Já o nível do QI estimado verifica-se um valor médio de 99.08, como variações entre 81 e 114.

Tabela 1. Dados sociodemográficos

Informação Sociodemográfica	Esquizofrenia (n=12)
Género (M / F)	5 / 7
Idade (anos)	36.58 ± 13.86
Escolaridade	
Ensino Médio	10
Ensino Superior	2
Lateralidade Auto-Reportada (D/E)	11 / 1
Escore ILE	32.58 ± 6.46
Avaliação do QI	
Estimativa Global do QI	99.08 ± 9.81
Teste do Vocabulário	10.50 ± 2.15
Teste do Raciocínio Matricial	11.50 ± 2.51
Informação Clínica	
Duração da doença (anos)	11.00 ± 10.27
Número de hospitalizações	4.08 ± 6.11
Medicação antipsicótica (dose equivalente de CPZ)	615.28
Sintomas Positivos PANSS	14.33 ± 3.63
Sintomas Negativos PANSS	17.17 ± 4.26
Psicopatologia Geral PANSS	33.08 ± 5.58
PANNS Total	64.58 ± 9.84

II - Efeitos da Estimulação Transcraniana no Reconhecimento expressões faciais

Tabela 2. Resultados da Tarefa de Reconhecimento Emocional de Faces

		<i>Anódica</i>	<i>Catódica</i>	<i>Sham</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	η^2_p	<i>Anódica vs Sham</i>	<i>Catódica vs Sham</i>
<i>Raiva</i>	<i>Tempo de Reação (s)*</i>	3.29 (1.28)	3.27 (0.93)	3.78 (2.64)	0.437	0.565	0.038	0.19	0.21
	<i>Eficácia (%)</i>	0.80 (0.24)	0.83 (0.25)	0.79 (0.25)	0.355	0.705	0.031	0.07	0.18
	<i>Eficiência</i>	6.00 (6.87)	4.92 (4.40)	5.32 (4.34)	1.145	0.336	0.094	-0.23	0.24
<i>Nojo</i>	<i>Tempo de Reação (s)*</i>	2.61 (1.21)	2.47 (1.49)	2.48 (1.35)	0.283	0.630	0.025	-0.20	0.02
	<i>Eficácia (%)</i>	0.86 (0.11)	0.83 (0.16)	0.85 (0.14)	0.138	0.872	0.012	0.06	0.18
	<i>Eficiência*</i>	3.13 (1.52)	3.37 (2.75)	3.45 (2.77)	0.237	0.687	0.021	0.18	0.09
<i>Medo</i>	<i>Tempo de Reação (s)</i>	4.60 (1.96)	3.87 (1.65)	3.88 (1.81)	1.624	0.220	0.129	-0.38	0.01
	<i>Eficácia (%)</i>	0.84 (0.18)	0.80 (0.24)	0.83 (0.18)	0.537	0.592	0.047	0.09	-0.23
	<i>Eficiência</i>	5.72 (3.08)	5.43 (3.06)	4.81 (3.20)	0.910	0.417	0.076	-0.31	-0.40
<i>Felicidade</i>	<i>Tempo de Reação (s)</i>	1.92 (0.93)	1.87 (0.96)	1.88 (0.56)	0.098	0.907	0.009	-0.08	0.02
	<i>Eficácia (%)</i>	0.98 (0.04)	0.99 (0.03)	0.98 (0.04)	0.234	0.793	0.021	0.00	0.21
	<i>Eficiência</i>	1.95 (0.93)	1.89 (0.96)	1.96 (0.64)	0.123	0.885	0.011	0.02	0.11
<i>Tristeza</i>	<i>Tempo de Reação (s)*</i>	3.58 (1.08)	3.09 (1.29)	3.43 (1.20)	0.883	0.388	0.074	-0.23	-0.21
	<i>Eficácia (%)</i>	0.70 (0.28)	0.63 (0.32)	0.67 (0.31)	3.143	0.063	0.222	0.34	-0.41
	<i>Eficiência</i>	7.20 (5.72)	7.00 (5.25)	7.32 (6.44)	0.075	0.928	0.007	0.04	0.11
<i>Neutra</i>	<i>Tempo de Reação (s)*</i>	2.28 (0.88)	2.14 (0.62)	2.15 (0.87)	0.305	0.653	0.027	-0.15	0.02
	<i>Eficácia (%)*</i>	0.98 (0.05)	0.96 (0.07)	0.97 (0.07)	0.216	0.721	0.019	0.18	-0.15
	<i>Eficiência</i>	2.38 (0.91)	2.33 (0.90)	2.27 (0.92)	0.114	0.893	0.010	-0.12	-0.09

Greenhouse-Geisser correction

Não existiram efeitos significativos da condição de estimulação em nenhum dos desfechos medidos (ver Tabela 2). No entanto, verificou-se uma tendência para a existência de diferenças entre as condições de estimulação na variável dependente eficácia de expressões de tristeza [$F(2,22) = 3.143$, $p = 0.063$, $\eta^2_p = 0.222$]. Na análise post-hoc é possível verificar que este resultado é explicado pela diferença quase significativa entre as condições anódica e

catódica ($p = 0.074$), pelo que na condição anódica os participantes apresentaram melhor eficácia em comparação à condição catódica ($M = 0.70$; $SD = 0.28$ vs $M = 0.63$; $SD = 0.32$, respetivamente). Através da análise de tamanhos de efeito foi possível constatar que todos os efeitos verificados foram pequenos ou triviais, o que sugere que a estimulação não produziu alterações relevantes de desempenho em nenhuma das variáveis analisadas.

III - Efeitos Adversos da ETCC

Os dados relativos aos efeitos adversos experienciados pelos pacientes com esquizofrenia estão apresentados na Tabela 3. Globalmente, os pacientes apresentaram pelo menos um tipo de efeitos adversos em 50% das sessões de estimulação. Mais ainda, 16.67% dos participantes não relataram qualquer tipo de efeito adverso em nenhuma das sessões de estimulação. Comparando os efeitos experienciados em cada condição de estimulação verificou-se que 50% dos participantes não reportaram qualquer efeito adverso quer na condição anódica, bem como na catódica e na *sham*. Os efeitos adversos mais comuns foram coceira (33.33%) e formigamento (11.11%).

Tabela 3. Efeitos da estimulação ETCC

Sensações	Esquizofrenia
Coceira	33.33%
Dor	5.56%
Queimação	5.56%
Calor	5.56%
Formigamento	11.11%
Sabor Metálico	8.33%
Fadiga	5.56%
Outro	8.33%

DISCUSSÃO

Esse foi o primeiro estudo usando ETCC para explorar o papel da JTP direita no reconhecimento de expressões faciais em pacientes com esquizofrenia. Não existiram efeitos significativos da condição de estimulação em nenhum dos desfechos medidos. Verificou-se uma tendência para a existência de diferenças entre as condições de estimulação na variável dependente eficácia de expressões de tristeza.

Donaldson et al. (2017a) realizaram o primeiro estudo utilizando Eletroencefalograma (EEG) com ETCC para explorar o papel da JTP direita em tarefas de reconhecimento de expressões faciais em participantes saudáveis, tendo como objetivo, avaliar os efeitos da ETCC anódica e catódica na performance da tarefa de cognição social comparada à condição sham e se essas mudanças na performance foram identificadas no EEG na JTP direita. Participantes completaram a tarefa de atribuição de emoção facial, além de self other e face morphing task, antes e depois da ETCC. Os resultados demonstraram que a ETCC anódica na JTP direita, melhorou a performance do reconhecimento das expressões faciais de medo. Esses resultados sugerem que a ETCC anódica na JTP direita pode influenciar o reconhecimento de faces emocionais. O estudo também apontou que os efeitos foram observados na valência negativa (medo).

A hipótese da valência no processamento de faces emocionais vem sendo investigada ao decorrer dos anos. Em um estudo de revisão, Santos e Quaglia (2017) analisaram 13 artigos entre os anos de 1977 a 2010. Todos os artigos trataram de estudos empíricos. A fim de compreender como o cérebro é organizado no processamento de expressões faciais de emoção, duas hipóteses vêm sendo enfatizadas referente à função dos hemisférios cerebrais. A hipótese do hemisfério direito como responsável pelo processamento de percepção de todas as emoções negativas e a hipótese da valência, que considera que esse processo de percepção de expressões emocionais, é assimétrico, ou seja, o hemisfério direito é responsável por processar expressões negativas de emoções como raiva e medo e o hemisfério esquerdo pelas emoções positivas, como alegria. (Wendy Heller, Jack B. Nitscke and Gregory A. Miller, 1998). Apesar dessa revisão apontar que a hipótese do hemisfério direito foi mais presente nos estudos, alguns resultados apontam que as duas hipóteses se complementam. Além disso, as diversas metodologias usadas e a falta de estudos padronizados impedem a eliminação de contradições

dos resultados, sendo necessário, portanto, estudos futuros para clarificação dessas divergências.

O papel da junção temporoparietal direita foi também investigado através da ETCC no desempenho de tarefas relacionadas à cognição social em pacientes com autismo. Donaldson et al. (2017b) usaram essa abordagem para testar os efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) na junção temporoparietal no desempenho sociocognitivo, e como essa região está relacionada aos escores do Autism Spectrum Quotient (AQ), que medem tendências para traços autistas na população neurotípica. Eles também usaram análises de frequência de EEG para avaliar diretamente os efeitos da estimulação elétrica no processamento neural. Os resultados evidenciaram uma associação entre maior pontuação no AQ e as habilidades de seus participantes para inferir o estado mental de outros. Efeitos de ETCC foram modestos, apresentando uma tendência de redução na condição catódica, após o desempenho da tarefa de reconhecimento emocional facial em indivíduos com AQ mais elevados. A estimulação anódica apresentou uma tendência de aumento no reconhecimento de emoções associado a menor pontuação no AQ. Esses resultados demonstram que a estimulação catódica e anódica podem ter efeitos diferentes dependendo dos níveis de traços nos domínios sociocognitivos da escala (AQ).

Outros estudos têm apontado a associação da JTP direita na detecção de mentiras e suas implicações na comunicação social em diversos âmbitos. Sowden et al., (2015) investigaram se a inconsistência entre a própria opinião e o que é declarado pelo outro, prejudica o julgamento da veracidade da informação em participantes saudáveis. Nesse contexto, verificaram se a ETCC na JTP direita inibiria os próprios pontos de vista e melhoraria a capacidade de determinar se o outro estava apresentando sua verdadeira opinião. Participantes saudáveis responderam no início do processo, um questionário com perguntas expondo sua opinião, tais como eutanásia e aborto. Após, os participantes eram orientados a mensurar através de um vídeo com uma pessoa apresentando sua opinião sobre algo, se ela havia expressado algo verdadeiro ou não. Os resultados apontaram que os participantes tiveram maior acurácia quando a pessoa no vídeo apresentou a mesma opinião que ele, comparado às situações não concordantes. Em um segundo experimento, os participantes receberam ETCC na JTP direita, antes da tarefa a fim de avaliar seus efeitos. Após ETCC anódica, houve uma melhora na

detecção de mentira nas situações em que o participante suprimiu sua opinião para julgar a veracidade da afirmação do outro. Este resultado evidencia mais uma vez que a região JTP direita está implicada em processos relacionados a cognição social. Assim como a tarefa de reconhecimento de faces, a tarefa de detecção de mentira, está relacionada com a habilidade de identificar e inferir opinião de acordo com as pistas socialmente relevantes que são detectadas e processadas nos contextos sociais.

Além da junção temporoparietal, outras regiões cerebrais têm sido implicadas no reconhecimento de expressões faciais. Willis et al., (2015) investigaram se a ETCC anódica no córtex orbitofrontal direito aumentaria a capacidade de reconhecimento de expressões faciais em participantes saudáveis. Após a estimulação no córtex orbitofrontal direito, os participantes apresentaram um aumento na velocidade de reconhecimento das expressões faciais em comparação com as condições catódica e sham.

Nossos achados não permitem concluir se a JTP direita desempenha um papel no reconhecimento de expressão emocional em pacientes com esquizofrenia. Na verdade, existem evidências sugerindo que pacientes com esquizofrenia recrutam as mesmas redes para processos cognitivos sociais que controles saudáveis (Bosia, Riccaboni, & Poletti, 2012), apesar de apresentarem atividade reduzida da junção temporoparietal ao realizar tarefas de teoria da mente (Benedetti et al., 2009; Walter et al., 2009). No entanto, é possível supor que pacientes com esquizofrenia apresentem anormalidades funcionais e biológicas nessa região do cérebro que perturbam as mudanças de excitabilidade tipicamente induzidas pela ETCC. A esquizofrenia está associada a uma ampla gama de alterações neurobiológicas, funcionais e eletrofisiológicas que podem ter um papel nos efeitos da ETCC na JTP direita (Falkai & Moller, 2012; Glahn et al., 2005; Hill et al., 2004; Javitt, 2015; Javitt, Spencer, Thaker, Winterer e Hajos, 2008; Ross, Margolis, Reading, Pletnikov e Coyle, 2006; Woo, 2014; Zakzanis, Poulin, Hansen, & Jolic, 2000). Krause, Marquez-Ruiz e Kadosh (2013) propuseram que as melhorias comportamentais induzidas pela ETCC poderiam estar relacionadas à modulação do equilíbrio de excitação / inibição cortical. Esta hipótese pressupõe que o desempenho ótimo de qualquer região do cérebro só pode ser alcançado quando há uma interação eficiente entre excitação e inibição. Somente quando esse ótimo relativo é atingido, é possível desenvolver o controle homeostático da plasticidade dependente da atividade e da

eficiência sináptica, levando a respostas comportamentais efetivas (Turrigiano & Nelson, 2000). O equilíbrio de excitação / inibição está intrinsecamente associado com as razões glutamato / GABA, pois a hiperativação de GABA pode levar à superinibição cortical e atividade glutamatérgica hiperativa à saída excessiva da rede e excitotoxicidade (Krause et al., 2013).

Há uma ampla gama de evidências que implicam a função glutamatérgica e GABAérgica na fisiopatologia da esquizofrenia, sugerindo sua conexão com o curso da doença, sintomas cognitivos e negativos (Benes, 2015; De Jonge, Vinkers, Hulshoff Pol e Marsman, 2017; Farber, 2003; Goff & Coyle, 2001; Gonzalez-Burgos e Lewis, 2008; Hu, MacDonald, Elswick, & Sweet, 2015; Kantrowitz e Javitt, 2010; Krystal et al., 2003; Lewis, 2014; Lewis, Hashimoto e Volk, 2005). Desse modo, é possível que essas alterações na expressão do glutamato e do GABA possam levar a um desequilíbrio funcional excitatório / inibitório, que é um déficit crucial nesse transtorno, em indivíduos com esquizofrenia (Keshavan, Nasrallah, & Tandon, 2011; Nasrallah, Tandon e Keshavan, 2011). A direção do desequilíbrio excitatório / inibitório pode estar intimamente relacionada com a resposta comportamental à ETCC, dependendo de vários fatores, como a região cerebral específica, a população clínica e a variabilidade interindividual (Krause et al., 2013). Além disso, evidências de estudos em animais sugerem que o equilíbrio excitatório / inibitório elevado está associado à disfunção social e de processamento de informações, apoiando seu papel na sintomatologia de vários transtornos psiquiátricos, como a esquizofrenia (Yizhar et al., 2011).

Como alguns pacientes com esquizofrenia podem apresentar um aumento no equilíbrio excitatório / inibitório devido a razões anormais de GABA / Glutamato, é possível que em alguns participantes de nosso estudo na ETCC catódica tenha realmente reduzido a ativação excessiva, permitindo melhores resultados comportamentais.

A segunda hipótese para explicar os achados relatados é a interação entre medicação e ETCC. Os antipsicóticos são o tratamento farmacológico padrão-ouro para a esquizofrenia, com seu principal mecanismo de ação reconhecido sendo baseado no bloqueio do receptor D2 (Kapur & Mamo, 2003). Entretanto, os antipsicóticos são muito heterogêneos, exibindo uma ampla gama de ações diferentes com outros sistemas de neurotransmissores e diversos perfis de afinidade com receptores D2. Agarwal et al. (2016) foram os primeiros a avaliar diretamente o impacto do tipo de droga antipsicótica nos efeitos da ETCC em pacientes com esquizofrenia.

Os participantes com alucinações auditivas persistentes foram divididos em três grupos com base na afinidade do receptor D2 da dopamina de seus antipsicóticos (afinidade baixa, alta afinidade e mistura de ambos) e submetidos a dez sessões de ETCC com ânodo direcionado ao córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e ao cátodo visando a JTP esquerda. Após a estimulação, os indivíduos que tomavam antipsicóticos de alta afinidade apresentaram menor redução nas alucinações em comparação aos outros grupos, sugerindo que a maior disponibilidade de receptores de dopamina em pacientes que tomam medicamentos de baixa afinidade por D2 está associada a melhores efeitos de ETCC.

Evidências de estudos farmacológicos também apontaram o papel dos receptores D2 na resposta de ETCC. Nitsche et al. (2006) relataram que o bloqueio dos receptores D2 usando sulpirida impediu o aumento da excitabilidade cortical e a inibição induzida pela estimulação anódica e catódica, respectivamente. Por outro lado, a aplicação de um agonista de D2 (bromocriptina) produziu uma interação dependente da dose não linear com efeitos de ETCC (Fresnoza, Stiksrud, et al., 2014). Doses baixas e altas eliminaram as mudanças de excitabilidade na ETCC anódica e catódica. No entanto, doses médias quase inverteram os efeitos da ETCC anódica, enquanto na condição catódica a diminuição da excitabilidade foi prolongada. Finalmente, há também evidências sugerindo que o pergolide agonista D1 / D2 prolongou a diminuição da excitabilidade após a estimulação catódica, embora não tenha impacto sobre os efeitos da ETCC anódica (Nitsche et al., 2006). Embora haja uma quantidade significativa de evidências sugerindo outras interações complexas dependentes do receptor da dopamina na ETCC (Fresnoza, Paulus, Nitsche e Kuo, 2014; Kuo, Paulus, & Nitsche, 2008; Monte-Silva et al., 2009; Monte- Silva, Liebetanz, Grundey, Paulus, & Nitsche, 2010; Nitsche, Kuo, Grosch, et al., 2009), estas descobertas, em conjunto, apoiam fortemente o papel crucial da atividade do receptor D2 em alterações de excitabilidade induzidas por ETCC dependentes do receptor de NMDA. Desse modo, como os receptores D2 desempenham um papel importante na ação dos antipsicóticos e o sistema dopaminérgico está intimamente relacionado com a plasticidade induzida pela ETCC, é importante levar em consideração que os antipsicóticos podem interagir com a estimulação da ETCC por meio de alterações da dopamina (McLaren, Nissim, & Woods, 2017). Além da medicação antipsicótica, vários participantes do nosso estudo também usaram outras drogas psicotrópicas visando outros sintomas. Assim, também é possível que os medicamentos tenham influenciado a resposta da

ETCC. Há evidências sugerindo que um benzodiazepínico clássico (lorazepam) que atua como um agonista do GABA retarda os efeitos anódicos da ETCC, mas, em última instância, aumenta e prolonga os aumentos da excitabilidade cortical (Nitsche et al., 2004). Mais especificamente, após um protocolo de modulação da excitabilidade de longa duração (11 minutos a 1 m A.A.), o aumento da excitabilidade cortical foi apenas aumentado 10 minutos após a estimulação. Em nosso protocolo de estimulação, os participantes completaram as tarefas comportamentais imediatamente após a estimulação, com duração de até 15 minutos. Assim, é possível que os participantes que usam benzodiazepínicos não tenham experimentado totalmente os aumentos de excitabilidade cortical e melhorado o desempenho da tarefa após a ETCC anódica. Além disso, há também evidências de que a eficácia da ETCC é reduzida em pacientes com transtorno depressivo maior que tomam benzodiazepínicos (Brunoni, Ferrucci et al., 2013). Em conclusão, está claro que as intervenções farmacológicas podem influenciar os complexos mecanismos que levam ao aumento ou redução da excitabilidade após a ETCC ativa. Uma revisão recente destacou que, se as interações medicamentosas nos estudos de ETCC não forem abordadas, os achados relatados pela literatura atual ficarão difíceis de serem interpretados. (McLaren et al., 2017). Além disso, embora seja possível inferir sobre efeitos de uma única medicação na ETCC com base em estudos anteriores, não há evidências suficientes para prever como múltiplos medicamentos podem interagir com os efeitos da estimulação, como foi o caso em muitos dos pacientes incluídos em nosso estudo.

Existem também outros fatores que poderiam ter influenciado nossos resultados. Por exemplo, os procedimentos de estimulação podem não ter sido ideais para alcançar mudanças comportamentais em pacientes com esquizofrenia. Hoy, Arnold, Emonson, Daskalakis e Fitzgerald (2014) descobriram que ETCC anódica 2 mA aplicado no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo melhorou o desempenho da memória de trabalho em pacientes com esquizofrenia, embora o mesmo protocolo com intensidade de corrente de 1 mA não atingisse os mesmos resultados. É possível que 1 mA não seja suficiente para produzir alterações de excitabilidade cortical e melhora no reconhecimento de expressões faciais em pacientes com esquizofrenia. Finalmente, ETCC pode estimular a JTP direita, produzindo efeitos em outras regiões cerebrais. Além de aumentar / diminuir a excitabilidade cortical da região cerebral alvo, sabe-se que a ETCC também modula múltiplas áreas, bem como conexões entre regiões

através de fluxo de corrente difusa e polarização de sinapse (Rahman et al., 2013). A estimulação também tem como alvo estruturas cerebrais mais profundas que estão implicadas nos mecanismos fisiopatológicos da esquizofrenia e, embora não haja evidências que associem essas regiões ao reconhecimento de expressões faciais, poderia ter prejudicado a eficácia do nosso protocolo ETCC (Brunoni et al., 2014).

Embora não tenhamos encontrado nenhum efeito significativo da ETCC visando a JTP direita no reconhecimento de expressões faciais em pacientes com esquizofrenia, é possível que o mesmo protocolo possa produzir melhorias comportamentais relacionadas ao reconhecimento de expressões faciais associado a outras tarefas. Vários estudos com participantes saudáveis descobriram que ETCC anódica na JTP direita pode efetivamente melhorar o desempenho em uma tarefa de tomada de perspectiva, onde os participantes são convidados a reforçar outras representações e inibir auto representações (Santesteban et al., 2012, 2015). Assim, futuros estudos devem explorar os efeitos da estimulação da JTP direita em tarefas alternativas associadas ao reconhecimento de expressões faciais em pacientes com esquizofrenia. Ensaios futuros poderiam comparar a montagem da estimulação (Nitsche, Kuo, Grosch, et al., 2009) visando essas regiões em pacientes com esquizofrenia, a fim de compreender se a falta de efeitos de estimulação em nosso julgamento é devido a anormalidades funcionais na própria JTP direita ou é uma disfunção cerebral global que prejudica vários componentes da rede de processamento de reconhecimento de expressões faciais.

Algumas limitações desse estudo têm relação com o pequeno tamanho da amostra e a ausência de grupo controle saudáveis para a comparação dos efeitos. Isso pode explicar nossas descobertas, afetando a generalização e fornecendo um poder limitado para detectar diferenças significativas. Estudos futuros também podem explorar diferentes características da amostra incluída, a fim de compreender melhor o papel da JTP direita no reconhecimento de expressões emocionais da esquizofrenia. Como descrito anteriormente, está claro que drogas psicotrópicas tipicamente usadas por pacientes com esquizofrenia podem interagir com os efeitos do ETCC. Assim, o desenvolvimento de ensaios de ETCC para pacientes com primeiro episódio sem drogas ou indivíduos com risco grave de psicose poderia ajudar a eliminar esse potencial fator de confusão. A definição de critérios de inclusão mais restritos relacionados à

idade, excluindo pacientes crônicos de longa data, também poderia ser uma estratégia valiosa, pois há evidências sugerindo que a atividade da JTP muda ao longo do curso da doença e é afetada devido ao uso prolongado de antipsicóticos. Por fim, é importante apontar que, existem outras regiões cerebrais implicadas no processo de reconhecimento facial que devem ser melhor investigados.

CONCLUSÃO

Este estudo foi o primeiro a usar ETCC para explorar o papel da JTP direita no reconhecimento de expressões faciais em pacientes com esquizofrenia. O objetivo foi compreender o papel da JTP direita no reconhecimento de expressões faciais de emoções em participantes com esquizofrenia e avaliar se o reconhecimento de expressões faciais de emoções, poderia ser modulado em pacientes com esquizofrenia, usando três condições de ETCC (anódica, catódica e sham) visando a JTP direita. Não existiram efeitos significativos da condição de estimulação em nenhum dos desfechos medidos. Além disso, a hipótese de que a estimulação anódica na JTP direita produziria efeitos no reconhecimento de expressões faciais comparada às condições catódica e sham, não se confirmou. É possível postular que a fisiopatologia da esquizofrenia leva a um funcionamento eletrofisiológico e neurobiológico anormal dessa região do cérebro, o que interfere na modulação da excitabilidade cortical tipicamente induzida pela ETCC. Há evidências claras de que o funcionamento GABAérgico e glutamatérgico está comprometido na esquizofrenia, levando a desvios de excitação / inibição que alteram os efeitos teoricamente esperados da ETCC. Existem também vários fatores que podem confundir os achados relatados anteriormente. A medicação psicotrópica interfere claramente nos mecanismos de ETCC para induzir alterações na excitabilidade cortical e os pacientes com esquizofrenia utilizam tipicamente pelo menos um medicamento antipsicótico. As ações das drogas antipsicóticas dependem muito dos receptores D2 e a plasticidade induzida pela ETCC está intrinsecamente relacionada ao sistema dopaminérgico, permitindo-nos supor que os antipsicóticos interagem com os efeitos da ETCC por meio de vias relacionadas à dopamina. Pacientes com esquizofrenia frequentemente usam outros medicamentos psicotrópicos para o tratamento, como benzodiazepínicos, que também podem afetar os efeitos esperados da ETCC na excitabilidade cortical. Estudos futuros devem explorar os efeitos da ETCC no primeiro episódio de pacientes sem drogas ou em participantes de ultra alto risco, a fim de reduzir a medicação como um potencial fator de confusão. Além disso, há uma necessidade de explorar os efeitos da ETCC que visam a JTP direita em pacientes com esquizofrenia ao mesmo tempo em que usam outras tarefas relacionadas ao reconhecimento de expressões faciais (por exemplo, tomada de perspectiva), diferentes intensidades de estimulação e uso de ferramentas de neuronavegação para estimular eficazmente a região cerebral.

REFERÊNCIAS

- Addington J., Penn D., Woods S.W., Addington D., Perkins D.O. Facial affect recognition in individuals at clinical high risk for psychosis. *Br. J. Psychiatry*. 2008;192:67–68.
- Adolphs, R., Tranel, D., & Denburg, N. I. (2001). Impaired emotional declarative memory following unilateral amygdala damage. *Learning and Memory*, 7, 180–186;
- Adolphs, R. (2009). The Social Brain: Neural Basis of Social Knowledge *Annual Review of Psychology*. Vol. 60: 693-716
- Agarwal, S. M., Bose, A., Shivakumar, V., Narayanaswamy, J. C., Chhabra, H., Kalmady, S. V. Gangadhar, B. N. (2016). Impact of antipsychotic medication on transcranial direct current stimulation (tDCS) effects in schizophrenia patients. *Psychiatry Res*, 235, 97-103. doi:10.1016/j.psychres.2015.11.042
- Aichhorn, M., Perner, J., Kronbichler, M., Staffen, W., & Ladurner, G. (2006). Do visual perspective tasks need theory of mind? *Neuroimage*, 30(3), 1059-1068. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.10.026;
- Amorim, Patrícia. (2000). Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22(3), 106-115. <https://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462000000300003>;
- Amminger G.P., Schäfer M.R., Klier C.M., Schlögelhofer M., Mossaheb N., Thompson A., Bechdolf A., Allott K., McGorry P.D., Nelson B. Facial and vocal affect perception in people at ultra-high risk of psychosis, first-episode schizophrenia and healthy controls. *Early Interv. Psychiatry*. 2012;6:450–454;
- Antal, A., Alekseichuk, I., Bikson, M., Brockmoller, J., Brunoni, A. R., Chen, R., . . . Paulus, W. (2017). Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol*, 128(9), 1774-1809. doi:10.1016/j.clinph.2017.06.001
- Asai, T., Mao, Z., Sugimori, E., & Tanno, Y. (2011). Rubber hand illusion, empathy, and schizotypal experiences in terms of self-other representations. *Conscious Cogn*, 20(4), 1744-1750. doi:10.1016/j.concog.2011.02.005;
- Association, A. P. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association;
- Association, A. P. (2014) Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. Tradução de Maria Inês Corrêa Nascimento. et al.; Revisão técnica de Aristides Volpato Cordioli ... et

al. 5 ed. Porto Alegre: Artmed, 2014;

Barret L, Henzi P. (2005). The social nature of primate cognition. *Proc R Soc B*;272:1865-75;

Benedetti, F., Bernasconi, A., Bosia, M., Cavallaro, R., Dallaspezia, S., Falini, A., . . . Smeraldi, E. (2009). Functional and structural brain correlates of theory of mind and empathy deficits in schizophrenia. *Schizophr Res*, 114(1-3), 154-160. doi:10.1016/j.schres.2009.06.021.

Benes, F. M. (2015). The GABA system in schizophrenia: cells, molecules and microcircuitry. *Schizophr Res*, 167(1-3), 1-3. doi:10.1016/j.schres.2015.07.017;

Blair, R.J.R. (2003). Facial expressions, their communicatory functions and neuro-cognitive substrates. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, 358, 561–72;

Bowers D , Bauer RM. Coslett HB, Heilman KM (1985) Processing of faces by patients with unilateral hemisphere lesions. *Brain Cognit* 4 : 258 – 272;

Bosia, M., Riccaboni, R., & Poletti, S. (2012). Neurofunctional correlates of theory of mind deficits in schizophrenia. *Curr Top Med Chem*, 12(21), 2284-2302.

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

Brunoni, A. R., Ferrucci, R., Bortolomasi, M., Scelzo, E., Boggio, P. S., Fregni, F., . . . Priori, A. (2013). Interactions between transcranial direct current stimulation (tDCS) and pharmacological interventions in the Major Depressive Episode: findings from a naturalistic study. *Eur Psychiatry*, 28(6), 356-361. doi:10.1016/j.eurpsy.2013.09.00;

Brunoni, A. R., Shiozawa, P., Truong, D., Javitt, D. C., Elkis, H., Fregni, F., & Bikson, M. (2014). Understanding tDCS effects in schizophrenia: a systematic review of clinical data and an integrated computation modeling analysis. *Expert Rev Med Devices*, 11(4), 383- 394. doi:10.1586/17434440.2014.911082;

Carlborg, A., et al., (2010). Suicide in schizophrenia. *Expert Rev Neurother*, 10(7): p. 1153-64;

Comparelli A., Corigliano V., De Carolis A., Mancinelli I., Trovini G., Ottavi G., Dehning J.,

Tatarelli R., Brugnoli R., Girardi P. Emotion recognition impairment is present early and is stable throughout the course of schizophrenia. *Schizophrenia*;

Corbetta M, Patel G, Shulman GL . *Neuron*. 2008. Review The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. May 8; 58(3):306-24;

Couture S.M., Penn D.L., Addington J., Woods S.W., Perkins D.O. Assessment of social judgments and complex mental states in the early phases of psychosis. *Schizophr. Res.* 2008;100:237–241;

Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(37), 13848-13853. doi:10.1073/pnas.0601417103

Das, P., Lagopoulos, J., Coulston, C. M., Henderson, A. F., & Malhi, G. S. (2012). Mentalizing impairment in schizophrenia: a functional MRI study. *Schizophr Res*, 134(2-3), 158-164. doi:10.1016/j.schres.2011.08.019

De Jonge, J. C., Vinkers, C. H., Hulshoff Pol, H. E., & Marsman, A. (2017). GABAergic Mechanisms in Schizophrenia: Linking Postmortem and In Vivo Studies. *Front Psychiatry*, 8, 118. doi:10.3389/fpsyt.2017.00118

Decety, J., & Sommerville, J. A. (2003). Shared representations between self and other: a social cognitive neuroscience view. *Trends Cogn Sci*, 7(12), 527-533.

Eddy, C. M. (2016). The junction between self and other? Temporo-parietal dysfunction in neuropsychiatry. *Neuropsychologia*, 89, 465-477. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2016.07.030

Falkai, P., & Moller, H. J. (2012). Biomarkers and neurobiology of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 262(5), 363-364. doi:10.1007/s00406-012-0340-9

Farber, N. B. (2003). The NMDA receptor hypofunction model of psychosis. *Ann N Y Acad Sci*, 1003, 119-130.

Farkas, M., & Anthony, W. A. (2010). Psychiatric rehabilitation interventions: a review. *Int Rev Psychiatry*, 22(2), 114-129. doi:10.3109/09540261003730372

Farrer, C., & Frith, C. D. (2002). Experiencing oneself vs another person as being the cause of an action: the neural correlates of the experience of agency. *Neuroimage*, 15(3), 596-603. doi:10.1006/nimg.2001.1009;

Feldman-Barrett, L., & Salovey, P. (2002). The wisdom in feeling: Psychological processes in emotional intelligence. New York: Guilford Press.

- Fertonani, A., Ferrari, C., & Miniussi, C. (2015). What do you feel if I apply transcranial electric stimulation? Safety, sensations and secondary induced effects. *Clin Neurophysiol*, 126(11), 2181-2188. doi:10.1016/j.clinph.2015.03.015
- 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
- Fresnoza, S., Paulus, W., Nitsche, M. A., & Kuo, M. F. (2014). Nonlinear dose-dependent impact of D1 receptor activation on motor cortex plasticity in humans. *J Neurosci*, 34(7), 2744- 2753. doi:10.1523/JNEUROSCI.3655-13.2014
- Fresnoza, S., Stiksrud, E., Klinker, F., Liebetanz, D., Paulus, W., Kuo, M. F., & Nitsche, M. A. (2014). Dosage-dependent effect of dopamine D2 receptor activation on motor cortex plasticity in humans. *J Neurosci*, 34(32), 10701-10709. doi:10.1523/JNEUROSCI.0832-14.2014;
- Frith U, Frith CD. Development and neurophysiology of mentalizing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003;358:459-473. 11. The neural basis of mentalizing. *Neuron* 2006;50: 531-534.
- Fujiwara H, Shimizu M, Hirao K, Miyata J, Namiki C, Sawamoto N, et al. Female specific anterior cingulate abnormality and its association with empathic disability in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:1728-34.
- Gamond, L., & Cattaneo, Z. (2016). The dorsomedial prefrontal cortex plays a causal role in mediating in-group advantage in emotion recognition: A TMS study. *Neuropsychologia*, 93, 312-317. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2016.11.011;
- Gandiga, P. C., Hummel, F. C., & Cohen, L. G. (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol*, 117(4), 845-850. doi:10.1016/j.clinph.2005.12.003.
- Gee D.G., Karlsgodt K.H., van Erp T.G.M., Bearden C.E., Lieberman M.D., Belger A., Perkins D.O., Olvet D.M., Cornblatt B.A., Constable T., Woods S.W., Addington J., Cadenhead K.S., McGlashan T.H., Seidman L.J., Tsuang M.T., Walker E.F., Cannon T.D. Altered age-related trajectories of amygdala-prefrontal circuitry in adolescents at clinical high risk for psychosis: a preliminary study. *Schizophr. Res.* 2012;134:1–9
- Glahn, D. C., Ragland, J. D., Abramoff, A., Barrett, J., Laird, A. R., Bearden, C. E., & Velligan, D. I. (2005). Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*, 25(1), 60- 69. doi:10.1002/hbm.20138;

- Goff, D. C., & Coyle, J. T. (2001). The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 158(9), 1367-1377. doi:10.1176/appi.ajp.158.9.1367.
- Goldschmidt, M. G., Villarreal, M. F., de Achaval, D., Drucaroff, L. J., Costanzo, E. Y., Castro, M. N., . . . Guinjoan, S. M. (2014). Cluster B personality symptoms in persons at genetic risk for schizophrenia are associated with social competence and activation of the right temporoparietal junction during emotion processing. *Psychiatry Res*, 221(1), 30-36. doi:10.1016/j.psychres.2013.10.008;
- Gonzalez-Burgos, G., & Lewis, D. A. (2008). GABA neurons and the mechanisms of network oscillations: implications for understanding cortical dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 34(5), 944-961. doi:10.1093/schbul/sbn070;
- Green M.F., Bearden C.E., Cannon T.D., Fiske A.P., Helleman G.S., Horan W.P., Kee K., Kern R.S., Lee J., Sergi M.J., Subotnik K.L., Sugar C.A., Ventura J., Yee C.M., Nuechterlein K.H. Social cognition in schizophrenia, part 1: performance across phase of illness. *Schizophr. Bull.* 2012;38:854–864;
- Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CM, Nimmo-Smith I, McKenna PJ (2004) .Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand*, 110(4), 243-256. doi:10.1111/j.1600-0447.2004.00376.x.
- Hooker CI, Verosky SC, Germine LT, Knight RT, D'Esposito M *Brain Res.* 2010. Neural activity during social signal perception correlates with self-reported empathy. Jan 13; 1308():100-13.
- Hogeveen, J., Obhi, S. S., Banissy, M. J., Santiesteban, I., Press, C., Catmur, C., & Bird, G. (2015). Task-dependent and distinct roles of the temporoparietal junction and inferior frontal cortex in the control of imitation. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 10(7), 1003-1009. doi:10.1093/scan/nsu148
- Hoy, K. E., Arnold, S. L., Emonson, M. R., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2014). An investigation into the effects of tDCS dose on cognitive performance over time in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 155(1-3), 96-100. doi:10.1016/j.schres.2014.03.006;
- Hu, W., MacDonald, M. L., Elswick, D. E., & Sweet, R. A. (2015). The glutamate hypothesis of schizophrenia: evidence from human brain tissue studies. *Ann N Y Acad Sci*, 1338, 38-57. doi:10.1111/nyas.12547
- Jardri, R., Delevoye-Turrell, Y., Lucas, B., Pins, D., Bulot, V., Delmaire, C. Goeb, J. L. (2009). Clinical practice of rTMS reveals a functional dissociation between agency and hallucinations in Schizophrenia. *Neuropsychologia*, 47(1), 132-138.
- Jardri, R., Pins, D., Lafargue, G., Very, E., Ameller, A., Delmaire, C., & Thomas, P. (2011). Increased overlap between the brain areas involved in self-other distinction in schizophrenia.

- PLoS One*, 6(3), e17500. doi:10.1371/journal.pone.0017500;
- Javitt, D. C. (2015). Neurophysiological models for new treatment development in schizophrenia: early sensory approaches. *Ann N Y Acad Sci*, 1344, 92-104. doi:10.1111/nyas.12689;
- Javitt, D. C., Spencer, K. M., Thaker, G. K., Winterer, G., & Hajos, M. (2008). Neurophysiological biomarkers for drug development in schizophrenia. *Nat Rev Drug Discov*, 7(1), 68-83. doi:10.1038/nrd2463;
- Kantrowitz, J. T., & Javitt, D. C. (2010). Thinking glutamatergically: changing concepts of schizophrenia based upon changing neurochemical models. *Clin Schizophr Relat Psychoses*, 4(3), 189-200. doi:10.3371/CSRP.4.3.6
- Kapur, S., & Mamo, D. (2003). Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 27(7), 1081-1090. doi:10.1016/j.pnpbp.2003.09.004
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13(2), 261-276.
- Kern, R. S., Glynn, S. M., Horan, W. P., & Marder, S. R. (2009). Psychosocial treatments to promote functional recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 35(2), 347-361. doi:10.1093/schbul/sbn177;
- Keshavan, M. S., Nasrallah, H. A., & Tandon, R. (2011). Schizophrenia, "Just the Facts" 6. Moving ahead with the schizophrenia concept: from the elephant to the mouse. *Schizophr Res*, 127(1-3), 3-13. doi:10.1016/j.schres.2011.01.011;
- Kim S. Y., Choi U. S., Park S. Y., Oh S. H., Yoon H. W., Koh Y. J., et al. . (2015). Abnormal activation of the social brain network in children with autism spectrum disorder: an fMRI study. *Psychiatry Investig*. 12, 37–45. 10.4306/pi.2015.12.1.37
- Kohler C.G., Bilker W., Hagendoorn M., Gur R.E., Gur R.C. Emotion recognition deficit in schizophrenia: association with symptomatology and cognition. *Biol. Psychiatry*. 2000;48:127;
- Kohler CG, Turner TH, Bilker WB, Brensinger CM, Siegel SJ, Kanes SJ, et al. Facial emotion recognition in schizophrenia: Intensity effects and error pattern. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1768–74.
- Kohler, B., C.G., Richard J.A., Brensinger C.M., Borgmann-Winter K.E., Conroy C.G., Moberg P.J., Gur R.C., Gur R.E., Calkins M.E. Facial emotion perception differs in young persons at genetic and clinical high-risk for psychosis. *Psychiatry Res*. 2014;216:206–212.
- Krause, B., Marquez-Ruiz, J., & Cohen Kadosh, R. (2013). The effect of transcranial direct current

- stimulation: a role for cortical excitation/inhibition balance? *Front Hum Neurosci*, 7, 602. doi:10.3389/fnhum.2013.00602;
- Krystal, J. H., D'Souza, D. C., Mathalon, D., Perry, E., Belger, A., & Hoffman, R. (2003). NMDA receptor antagonist effects, cortical glutamatergic function, and schizophrenia: toward a paradigm shift in medication development. *Psychopharmacology (Berl)*, 169(3- 4), 215-233. doi:10.1007/s00213-003-1582-z
- Kuo, M. F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2008). Boosting focally-induced brain plasticity by dopamine. *Cereb Cortex*, 18(3), 648-651. doi:10.1093/cercor/bhm098
- 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
- Lee, J., Quintana, J., Nori, P., & Green, M. F. (2011). Theory of mind in schizophrenia: exploring neural mechanisms of belief attribution. *Soc Neurosci*, 6(5-6), 569-581. doi:10.1080/17470919.2011.620774
- Lewis, D. A. (2014). Inhibitory neurons in human cortical circuits: substrate for cognitive dysfunction in schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol*, 26, 22-26. doi:10.1016/j.conb.2013.11.003;
- Lewis, D. A., Hashimoto, T., & Volk, D. W. (2005). Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 6(4), 312-324. doi:10.1038/nrn1648;
- Lombardo MV, Chakrabarti B, Bullmore ET, Wheelwright SJ, Sadek SA, Suckling J, MRC AIMS Consortium., Baron-Cohen S *J Cogn Neurosci*. 2010. Shared neural circuits for mentalizing about the self and others. Jul; 22(7):1623-35;
- Lundqvist, D., Flykt, A., & Öhman, A. (1998). The karolinska directed emotional faces (kdef). CD ROM from Department of Clinical Neuroscience, Psychology Section, Karolinska Institute, 91-630.
- Mars RB, Sallet J, Schüffelgen U, Jbabdi S, Toni I, Rushworth MF *Cereb Cortex*. 2012 onnectivity-based subdivisions of the human right "temporoparietal junction area": evidence for different areas participating in different cortical networks. Aug; 22(8):1894-903
- Malloy-Diniz, L. F., Fuentes, D., Mattos, P., & Abreu, N. (2010). Avaliação Neuropsicológica. Porto Alegre: Artmed;
- Marôco, J. (2011). (2012). *Análise Estatística com o SPSS Statistics* (5th ed.). Pero Pinheiro. Mars, R. B., Sallet, J., Schuffelgen, U., Jbabdi, S., Toni, I., & Rushworth, M. F;
- Mattavelli G., Cattaneo Z., Papagno C. (2011). Transcranial magnetic stimulation of medial prefrontal cortex modulates face expressions processing in a priming task. *Neuropsychologia* 49, 992-998 10.1016/j.neuropsychologia.2011.01.038;

- Mai, X., Zhang, W., Hu, X., Zhen, Z., Xu, Z., Zhang, J., & Liu, C. (2016). Using tDCS to explore the role of the right temporoparietal junction in theory of mind and cognitive empathy. *Frontiers in psychology*, 7, 380.
- Mier, D. & Kirsch, P. (2016). Social-cognitive deficits in schizophrenia. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* https://dx.doi.org/10.1007/7854_2015_427
- McLaren, M. E., Nissim, N. R., & Woods, A. J. (2017). The effects of medication use in transcranial direct current stimulation: A brief review. *Brain Stimul.* doi:10.1016/j.brs.2017.10.006;
- Monte-Silva, K., Kuo, M. F., Thirugnanasambandam, N., Liebetanz, D., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2009). Dose-dependent inverted U-shaped effect of dopamine (D2-like) receptor activation on focal and nonfocal plasticity in humans. *J Neurosci*, 29(19), 6124-6131. doi:10.1523/JNEUROSCI.0728-09.2009
- Monte-Silva, K., Liebetanz, D., Grundey, J., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2010). Dosage- dependent non-linear effect of L-dopa on human motor cortex plasticity. *J Physiol*, 588(Pt 18), 3415-3424. doi:10.1113/jphysiol.2010.190181
- Morris, S. B., & Deshon, R. P. (2002). Combining effect size estimates in meta-analysis with repeated measures and independent-groups designs. *Psychol Methods*, 7(1), 105-125.
- Nardi, A.E., Silva, A.G., Quevedo, J. Esquizofrenia: Teoria e Prática. Editora Artmed, 2015;
- Nasrallah, H., Tandon, R., & Keshavan, M. (2011). Beyond the facts in schizophrenia: closing the gaps in diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 20(4), 317-327;
- Nitsche, M.A., & Paulus, W. (2001). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *Journal of Physiology*, 527 Pt 3, 633-639. doi: PHY_1055;
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A. Pascual- Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul*, 1(3), 206-223. doi:10.1016/j.brs.2008.06.004;
- Nitsche, M. A., Kuo, M. F., Grosch, J., Bergner, C., Monte-Silva, K., & Paulus, W. (2009). D1-receptor impact on neuroplasticity in humans. *J Neurosci*, 29(8), 2648-2653. doi:10.1523/JNEUROSCI.5366-08.2009;
- Nitsche, M. A., Lampe, C., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2006). Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex. *Eur J Neurosci*, 23(6), 1651-1657. doi:10.1111/j.1460-9568.2006.04676.x;

- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin Neurophysiol*, 114(11), 2220-2222; author reply 2222-2223;
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Schlitterlau, A., Henschke, U., Fricke, K., Frommann, K., . . . Tergau, F. (2004). GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *Eur J Neurosci*, 19(10), 2720-2726. doi:10.1111/j.0953- 816X.2004.03398.x;
- Payne, S., & Tsakiris, M. (2017). Anodal transcranial direct current stimulation of right temporoparietal area inhibits self -recognition. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 17 (1), 1 8. doi:10.3758/s13415 01604610;
- Peelen M. V., Atkinson A. P., Vuilleumier P. (2010). Supramodal representations of perceived emotions in the human brain. *J. Neurosci*. 30, 10127–10134 10.1523/JNEUROSCI.2161-10.2010;
- Pirulli, C., Fertonani, A., & Miniussi, C. (2013). The role of timing in the induction of neuromodulation in perceptual learning by transcranial electric stimulation. *Brain Stimul*, 6(4), 683-689. doi:10.1016/j.brs.2012.12.005;
- Plaze, M., Mangin, J. F., Paillere-Martinot, M. L., Artiges, E., Olie, J. P., Krebs, M. O., Cachia, A. (2015). "Who is talking to me?" - Self-other attribution of auditory hallucinations and sulcation of the right temporoparietal junction. *Schizophr Res*, 169(1- 3), 95-100. doi:10.1016/j.schres.2015.10.011;
- Pinkham A.E., Penn D.L., Perkins D.O., Graham K.A., Siegel M. Emotion perception and social skill over the course of psychosis: a comparison of individuals “at-risk” for psychosis and individuals with early and chronic schizophrenia spectrum illness. *Cogn. Neuropsychiatry*. 2007;12:198–212;
- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull*, 72(4-6), 208-214. doi:10.1016/j.brainresbull.2007.01.004;
- Premack, D. & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioural and Brain Science*, 1, 515-526;
- Prochnow, D., Kossacka, H., Brunheima, S. K., Müllera, K., Wittsackb, H.-J., Markowitschc, H.-J., et al. (2013). Processing of subliminal facial expressions of emotion: A behavioral and fMRI study. *Social Neuroscience*, 8, 448–461. doi:10.1080/17470919.2013.812536;
- Rahman, A., Reato, D., Arlotti, M., Gasca, F., Datta, A., Parra, L. C., & Bikson, M. (2013). Cellular effects of acute direct current stimulation: somatic and synaptic terminal effects. *J Physiol*, 591(10), 2563-2578. doi:10.1113/jphysiol.2012.247171;

- Reichenberg, A., Weiser, M., Rapp, M. A., Rabinowitz, J., Caspi, A., Schmeidler, J., Davidson, M. (2005). Elaboration on premorbid intellectual performance in schizophrenia: premorbid intellectual decline and risk for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 62(12), 1297-1304. doi:10.1001/archpsyc.62.12.1297;
- Ringe, W. K., Saine, K. C., Lacritz, L. H., Hynan, L. S., & Cullum, C. M. (2002). Dyadic short forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale-III. *Assessment*, 9(3), 254-260. doi:10.1177/1073191102009003004;
- Rochas, V.; Rihs, T.A.; Rosenberg, N.; Landis, T.; Michel, C.M. Very early processing of emotional words revealed in temporoparietal junctions of both hemispheres by EEG and TMS. *Exp. Brain Res.* 2014;
- Rosenthal, J. A. (1996). Qualitative descriptors of strength of association and effect size. *Journal of Social Service Research*, 21(4), 37-59;
- Ross, C. A., Margolis, R. L., Reading, S. A., Pletnikov, M., & Coyle, J. T. (2006). Neurobiology of schizophrenia. *Neuron*, 52(1), 139-153. doi:10.1016/j.neuron.2006.09.015;
- Sachs, G., Steger-Wuchse, D., Kryspin-Exner, I., Gur, R.C., Katschnig, H. Facial recognition deficits and cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2004; 68:27–35;
- Santiesteban, I., Banissy, M. J., Catmur, C., & Bird, G. (2012). Enhancing social ability by stimulating right temporoparietal junction. *Curr Biol*, 22(23), 2274-2277. doi:10.1016/j.cub.2012.10.018;
- Santiesteban, I., Banissy, M. J., Catmur, C., & Bird, G. (2015). Functional lateralization of temporoparietal junction - imitation inhibition, visual perspective-taking and theory of mind. *Eur J Neurosci*, 42(8), 2527-2533. doi:10.1111/ejn.13036;
- 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;
- Seiferth N.Y., Pauly K., Habel U., Kellermann T., Jon Shah N., Ruhrmann S., Klosterkötter J., Schneider F., Kircher T. Increased neural response related to neutral faces in individuals at risk for psychosis. *NeuroImage*. 2008;40:289–297;
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57;
- Sowden, S., & Catmur, C. (2015). The role of the right temporoparietal junction in the control of imitation. *Cereb Cortex*, 25(4), 1107-1113. doi:10.1093/cercor/bht306;

- Shamay-Tsoory SG. The neural bases for empathy. *Neuroscientist*. 2011 Feb; 17(1):18-24;
- Schulte-Rüther M., Markowitsch H. J., Fink G. R., Piefke M. (2007). Mirror neuron and theory of mind mechanisms involved in face-to-face interactions: a functional magnetic resonance imaging approach to empathy. *J. Cogn. Neurosci*. 19, 1354–1372;
- Tibi-Elhanany, Y., & Shamay-Tsoory, S. (2011). Social cognition in social anxiety: First evidence for increased empathic abilities. *Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, 48, 98-106;
- Thompson A., Papas A., Bartholomeusz C., Allott K., Amminger G.P., Nelson B., Wood S., Yung A. Social cognition in clinical “at risk” for psychosis and first episode psychosis populations. *Schizophr. Res.* 2012;141:204–209;
- Tonelli, H, Alvarez,CE. (2010) Cognição social na esquizofrenia: um enfoque em habilidades teoria da mente. *Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul* [online]. 2009, vol.31, n.3, suppl.. ISSN 0101-8108;
- Turrigiano, G. G., & Nelson, S. B. (2000). Hebb and homeostasis in neuronal plasticity. *Curr Opin Neurobiol*, 10(3), 358-364;
- Van der Weiden, A., Prikken, M., & van Haren, N. E. (2015). Self-other integration and distinction in schizophrenia: A theoretical analysis and a review of the evidence. *Neurosci Biobehav Rev*, 57, 220-237. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.09.004;
- Vollm, B. A., Taylor, A. N., Richardson, P., Corcoran, R., Stirling, J., McKie, S., Elliott, R. (2006). Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage*, 29(1), 90-98. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.07.022;
- Walter, H., Ciaramidaro, A., Adenzato, M., Vasic, N., Ardito, R. B., Erk, S., & Bara, B. G. (2009). Dysfunction of the social brain in schizophrenia is modulated by intention type: an fMRI study. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 4(2), 166-176. doi:10.1093/scan/nsn047;
- Wechsler, D. (1997). *WAIS-III administration and scoring manual*. San Antonio, Texas: The Psychological Corporation;
- Wendy Heller, Jack B. Nitschke and Gregory A. Miller. (1998) Current Directions in Psychological Science. Vol. 7, Nº1, Evolving Perspectives on Lateralization of Function, pp. 26-32;
- Wölwer W., Brinkmeyer J., Stroth S., Streit M., Bechdorf A., Ruhrmann S., Wagner M., Gaebel W. Neurophysiological Correlates of Impaired Facial Affect Recognition in Individuals at Risk for Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2012;38:1021–1029;
- Woo, T. U. (2014). Neurobiology of schizophrenia onset. *Curr Top Behav Neurosci*, 16, 267- 295. doi:10.1007/7854_2013_243 Yizhar, O., Fenno, L. E., Prigge, M., Schneider, F., Davidson, T. J., O'Shea, D. J., . . . Deisseroth, K. (2011). Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction. *Nature*, 477(7363), 171-178.

Doi:10.1038/nature10360;

- Winston, J. S., Strange, B. A., O'Doherty, J. & Dolan, R. J. (2002). Automatic and intentional responses during evaluation of trust - worthiness from faces. *Nature Neuroscience*, 5(3), 277 – 283;
- Willis, M. L., Murphy, J. M., Ridley, N. J., and Vercammen, A. (2015). Anodal tDCS targeting the right orbitofrontal cortex enhances facial expression recognition. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 10, 1677–1683. doi: 10.1093/scan/nsv057;
- Yizhar, O1, Fenno LE, Prigge M, Schneider F, Davidson TJ, O'Shea DJ, Sohal VS,.. (2011) Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction. *Nature*, Jul 27;477(7363):171-8. doi: 10.1038/nature10360;
- Young L, Dodell-Feder D, Saxe R. (2010). What gets the attention of the temporo-parietal junction? An fMRI investigation of attention and theory of mind. *Jul*; 48(9):2658-64;
- Zakzanis, K. K., Poulin, P., Hansen, K. T., & Jolic, D. (2000). Searching the schizophrenic brain for temporal lobe deficits: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*, 30(3), 491-504;
- Zhang, F., Qiu, L., Yuan, L., Ma, H., Ye, R., Yu, F. Wang, K. (2014). Evidence for progressive brain abnormalities in early schizophrenia: a cross-sectional structural and functional connectivity study. *Schizophr Res*, 159(1), 31-35. doi:10.1016/j.schres.2014.07.050.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO DA PESQUISA



Instituto de Psiquiatria
Universidade Federal do Rio de Janeiro
 CNPJ Nº 33.663.683/0025-93

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa **“Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua e Esquizofrenia: Reabilitação Neurocognitiva e da Cognição Social”**. No decorrer desta pesquisa os participantes poderão participar em um ou mais dos experimentos planejados, completando os seguintes procedimentos:

- Avaliação clínica inicial através de entrevista realizada por psiquiatra ou psicólogo;
- Aplicação de testes para avaliação da sintomatologia (Escala de Avaliação da Sintomatologia Positiva e Negativa), funcionamento (Escala de Avaliação do Desempenho Pessoal e Social), cognição (subtestes da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos) e cognição social (testes computadorizados);
- Realização de sessões de treino cognitivo (exercícios de memória e concentração) utilizando o computador e jogos virtuais;
- Realização de sessões de estimulação transcraniana de corrente contínua (estimulação cerebral não invasiva de baixa intensidade).

A periodicidade e duração do tratamento pode variar consoante o número de experimentos em que o participante tem interesse em participar, com duração máxima de 3 meses. No final da pesquisa, os participantes poderão continuar a fazer o tratamento proposto nas instalações do Laboratório de Pânico e Respiração caso mantenham interesse. O risco da pesquisa está relacionado com alguns efeitos secundários ligeiros após a estimulação (coceira, ligeira sensação de ardor na zona estimulada).

Para participar deste estudo o Sr (a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. O Sr. (a) terá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspeto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) é atendido, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão.

O (A) Sr (a) não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, no IPUB/ Universidade Federal do Rio de Janeiro e a outra será fornecida ao Sr. (a). Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos da pesquisa **“Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua e Esquizofrenia: Reabilitação Neurocognitiva e da Cognição Social”**, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de 20 ____.

Nome: _____

Data: _____

Assinatura participante: _____

Nome: _____

Data: _____

Assinatura pesquisador: _____

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

Pesquisadores do Projeto

Disponível por contacto telefónico de 2ª a 6ª feira, entre as 9h e as 16h

Maristela Candida – Cel (21) 99962-6991

Sérgio Machado – Cel (21) 99156-7006

Comissão de Ética em Pesquisa do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Endereço: Av. Venceslau Brás 71, fds – Prédio da Direção – 2º andar. 22.290-140 – Campus Praia Vermelha - Botafogo – Rio de Janeiro.

Telefone: 55 (21) 3938-5510

APÊNDICE B – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS E INFORMAÇÕES CLÍNICAS

1. Dados Sociodemográficos	
Data da Avaliação:	Mão dominante: Direita Esquerda Ambas
Número de participante:	Ocupação:
Nome:	Situação profissional: (1) Empregado (2) Desempregado (3) Licença médica (4) Aposentado (5) Dona de casa (6) Estudante
Data de nascimento:	
Idade:	
Zona de residência (bairro):	
Agregado familiar (com quem vive):	Estado civil: (1) Casado ou união estável (2) Solteira (3) Viúva (4) Separada ou divorciada
Escolaridade: - Grau (primária, licenciado, etc) _____ - Número de anos _____	Contactos Tel. Fixo: _____ Celular: _____ Email: _____

2. Informação Clínica	
<i>Dados a consultar no prontuário ou com o psiquiatra responsável</i>	
Psiquiatra responsável	Diagnóstico
Ano de diagnóstico	Ano do 1º internamento
Número de internamentos	Último internamento
Alterações recentes na medicação (quais e quando):	

4. Tratamento Farmacológico

Medicação Psiquiátrica

<i>Nome</i>	<i>Princípio ativo</i>	<i>Quantidade (mg)</i>	<i>Frequência diária</i>	<i>Períodos do dia</i>

Outro tipo de medicação

<i>Nome</i>	<i>Princípio ativo</i>	<i>Quantidade (mg)</i>	<i>Frequência diária</i>	<i>Períodos do dia</i>

5. Outros tipos de tratamento

Faz algum tipo de tratamento além da medicação (psicoterapia, estimulação, meditação, grupo de apoio)?

<i>Tipo de tratamento</i>	<i>Há quanto tempo?</i>	<i>Frequência semanal</i>	<i>Tempo / Sessão</i>

6. Outras informações relevantes

APÊNDICE C - QUESTIONÁRIO DE EFEITOS ADVERSOS DA ETCC

3. Critérios de Exclusão e Contraindicações		
Em que ano foi internado(a) pela primeira vez num serviço de psiquiatria?		
Quando foi a última vez que teve internado(a)?		
Teve alguma alteração de medicação nas últimas 6 semanas (confirmar com psiquiatra)?	SIM	NÃO
Nos últimos 6 meses, tem algum historial de consumo, abuso ou dependência de álcool ou outro tipo de substâncias? _____	SIM	NÃO
É fumador(a)? Se sim, quantos cigarros costuma fumar por dia aproximadamente? _____	SIM	NÃO
Toma café? Se sim, quantos cafés costuma tomar por dia aproximadamente? _____	SIM	NÃO
Você tem algum historial de doença infecciosa ou cardiorrespiratória?	SIM	NÃO
Você tem epilepsia ou já teve algum tipo de convulsão?	SIM	NÃO
Você já teve algum desmaio ou síncope? Se sim, descreva em que ocasiões _____	SIM	NÃO
Você tem algum historial de problemas ou doença neurológica (acidente vascular, doença neurodegenerativa, aneurisma)? _____	SIM	NÃO
Você já teve algum tipo de traumatismo craniano (seguido de perda de consciência)?	SIM	NÃO
Você tem algum tipo de problema de pele como dermatite, psoríase ou eczema?	SIM	NÃO
Você tem algum historial de problemas no couro cabeludo?	SIM	NÃO
Você tem algum tipo de implante eletrónico (implante coclear) ou algo semelhante?	SIM	NÃO
Você tem algum tipo de metal no cérebro ou crânio (e.g. fragmentos, implante de metal, parafuso, piercings)? Se sim, especifique o tipo de metal _____	SIM	NÃO
Você tem algum tipo de neuroestimulador, aparelho de infusão medicamentosa, dispositivo de drenagem cerebral ou algo semelhante no corpo?	SIM	NÃO
Você tem algum tipo de pace-maker (marca-passo) ou algum dispositivo que envolva metal no seu corpo?	SIM	NÃO
Já alguma vez fez algum procedimento de estimulação cerebral no passado? Se sim, teve algum tipo de problema? _____	SIM	NÃO
Já alguma vez fez algum tipo de ressonância magnética no passado? Se sim, teve algum tipo de problema? _____	SIM	NÃO
Você é gestante ou pensa em ser em breve?	SIM	NÃO

ID:		Nome:			
Você experienciou algum tipo de desconforto ou incômodo durante a estimulação elétrica? Por favor classifique o grau de intensidade do desconforto associado a cada uma das sensações em baixo, usando a seguinte escala: Nenhum = Não senti a sensação descrita (0) Ligeiro = Senti ligeiramente a sensação descrita (1) Moderado = Senti a sensação descrita (2) Considerável = Senti a sensação descrita num grau considerável (3) Forte = Senti fortemente/claramente a sensação descrita (4)					
Sessão:	<i>Nenhum</i>	<i>Ligeiro</i>	<i>Moderado</i>	<i>Considerável</i>	<i>Forte</i>
Data:					
<i>Coceira</i>					
<i>Dor</i>					
<i>Queimação</i>					
<i>Calor</i>					
<i>Formigando</i>					
<i>Picaduras</i>					
<i>Sabor Metálico</i>					
<i>-Ferro</i>					
<i>Fadiga/Cansaço</i>					
<i>Outro</i>					
Quando começou a sentir o desconforto?					
No início da estimulação		Aproximadamente a meio da estimulação		No final da estimulação	
Quanto tempo durou o desconforto?					
Parou rapidamente		Parou a meio da estimulação		Parou no final da estimulação	
Em que grau estas sensações afetaram o seu desempenho na tarefa?					
Nada	Ligeiramente	Consideravelmente	Muito	Muitíssimo	
Descreva se estas sensações foram localizadas na zona da cabeça ou noutras zonas do corpo					
Na cabeça _____			Outras _____		

APÊNDICE D - PUBLICAÇÕES FEITAS NO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO

- Candida, M., Campos, C., Monteiro, B., Rocha, N. B., Paes, F., Nardi, A. E., & Machado, S. (2016). Cognitive-behavioral therapy for schizophrenia: an overview on efficacy, recent trends and neurobiological findings. *Medical Express*, 3(5), M160501;
- Monteiro, B., Candida, M., Monteiro, B., Paes, F., Yuan, T., Li, A., . . . Machado, S. (2016). Working memory dysfunction in insomniac adults: a systematic metanalytical review. *Medical Express*, 3(2), M160202;
- Monteiro, S., Monteiro, B., Candida, M., Adler, N., Campos, C., Rocha, N. B., . . . Machado, S. (2016). Association between depression severity and executive functioning in late-life depression : a systematic review. *Medical Express* 3(6), M160201;
- Monteiro, B., Monteiro, S., Candida, M., Adler, N., Paes, F., Rocha, Nardi, A. E., Rodriguez, E.M., Machado, S. (2017). Relationship between Brain-Derived Neurotrophic Factor (Bdnf) and Sleep on Depression: A Critical Review. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*. (13) 213-219. DOI 10.2174/1745017901713010213.



REVIEW

Cognitive-behavioral therapy for schizophrenia: an overview on efficacy, recent trends and neurobiological findings

Maristela Candida¹, Carlos Campos^{1,II}, Bárbara Montelero¹, Nuno Barbosa F. Rocha^{II}, Flávia Paes^I, Antônio Egídio Nardi^I, Sérgio Machado^{III}

^I Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Psiquiatria, Laboratório de Pânico e Respiração, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

^{II} Instituto Politécnico do Porto, Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Porto, Portugal

^{III} Universidade Salgado de Oliveira, Programa de Pós-graduação em Ciências da Atividade Física, Laboratório de Neurociência da Atividade Física, Rio de Janeiro, Niterói, Brasil

OBJECTIVE: Cognitive Behavioral Therapy (CBT) has been recommended by several international guidelines as the gold-standard treatment to address the needs of patients with schizophrenia. This review provides an overview on recent advances regarding CBT for schizophrenia.

METHODS: An electronic search was performed on PubMed/MEDLINE, Web of Science and Cochrane Database, using the key-words: "schizophrenia", "psychosis", "cognitive-behavioral therapy", "CBT" and "psychotherapy".

RESULTS: Numerous systematic reviews support the immediate and long-term efficacy of Cognitive Behavioral Therapy to reduce positive and negative symptoms in patients with schizophrenia. In the last decade, CBT for schizophrenia has been applied to clinical high-risk subjects and delivered using innovative approaches (low intensity, web-based and self-guided). Brain regions and networks which support high-level cognitive functions have been associated with CBT responsiveness. There is preliminary evidence indicating that CBT induces a prefrontal dependent increase in the top-down modulation of social threat activation.

CONCLUSION: In the last decade, CBT for schizophrenia has explored new treatment outcomes, targeted acute and pre-clinical populations and provided alternative methods to reach more patients and reduce intervention costs. The patients' neurocognitive profile seems to play a critical role in treatment response and combining CBT with cognitive remediation may allow to enhance therapeutic effects. Although CBT for schizophrenia is widely established as a gold-standard practice, future studies using innovative CBT protocols, exploring brain-related predictors and treatment outcomes may allow this intervention to be more effective, personalized and to reach a wider number of patients.

KEYWORDS: Cognitive-behavioral therapy; Schizophrenia; Psychosis; Neurobiological; Neuroplasticity.

Candida M, Campos C, Montelero B, Rocha NBF, Paes F, Nardi AE, Machado S. Cognitive-behavioral therapy for schizophrenia: an overview on efficacy, recent trends and neurobiological findings. *MedicalExpress* (São Paulo, online). 2016;3(5):M160501.

Received for Publication on April 27, 2016; First review on May 4, 2016; Accepted for publication on July 17, 2016; Online on September 20, 2016

E-mail: maristelacandida@gmail.com

INTRODUCTION

Numerous meta-analyses have highlighted cognitive behavioral therapy (CBT) as one of the most effective psychological interventions for a wide range of psychiatric disorders including depression, bipolar disorder, obsessive-compulsive disorder, anxiety disorders, among others.¹⁻⁷ The core assumption of CBT

is that feelings, behaviors and physiological responses are mainly influenced by the way an individual perceives daily life situations.^{1,9} Patients with psychiatric disorders commonly display cognitive distortions as they perceive and process information in a way that does not match reality.¹⁰⁻¹⁴ The main goal of CBT is to change dysfunctional thoughts into more adapted and realistic alternative thoughts, allowing improvements in the emotional and behavioral state of the patient.^{8,9} To achieve these changes, therapists combine a wide-range of cognitive

DOI: 10.5935/MedicalExpress.2016.05.01

Copyright © 2016 MEDICALEXPRESS. This is an open access article distributed under the terms of the creative commons attribution Non-Commercial License (creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits unrestricted non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



REVIEW

Working memory dysfunction in insomniac adults: a systematic metanalytical review

Bárbara Monteiro¹, Maristela Candida¹, Suzana Monteiro¹, Flávia Paes¹, Ti-Fel Yuan^{II}, Ang Li^{III}, Xin Sun^{III}, Nuno Barbosa F. Rocha^{IV}, Carlos Campos^{IV}, Antonio Egidio Nardi^I, Sergio Machado^{IV}

^I Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Psiquiatria, Laboratório de Pânico e Respiração, Rio de Janeiro, Brazil.

^{II} Nanjing Normal University, School of Psychology, Nanjing, China.

^{III} Jinan University Institute of CNS Regeneration Guangdong, Hong Kong, Macau, China (GHMCR), Guangdong Key Laboratory of Brain Function and Diseases, Guangzhou, China.

^{IV} Instituto tecnológico do Porto, Escola de Tecnologia de Saúde, Porto, Portugal.

^V Universidade Salgado de Oliveira, Physical Activity Neuroscience, Physical Activity Sciences Postgraduate Program, Niterói, Brazil.

BACKGROUND: Insomnia is the most commonly occurring sleep disorder: recent reports estimate that 25-30% of adults in the general population occasional instances of experience insomnia, while 10% suffer from disturbances severe enough to meet diagnostic criteria for insomnia. Little is known about the mechanisms, causes, clinical course, and consequences of this condition. Over 30 studies have been published on the matter but only a small proportion has found differences in the working memory of individuals with vs. without insomnia.

OBJECTIVE: To summarize evidence regarding the differences in working memory performance between insomniac vs. normal adult sleepers.

METHODS: The survey was conducted using an advanced search in the ISI Web of Science and MEDLINE/PubMed with the terms "sleep", "insomnia" and "working memory" as major descriptors; these were crossed with the following keywords: "psychological tests", "neuropsychology" and "performance".

RESULTS: A total of 112 articles were identified in the search conducted in PubMed and Web of Science. After the screening, 102 articles unrelated to the proposed theme were excluded. Thus, 10 articles were analyzed by the eligibility and exclusion criteria, and included in this systematic review.

CONCLUSION: The information resulting from the analysis of the reviewed articles suggests that mild, but not definitive deficits in cognitive performance might be masked by insignificant disparities in studies comparing insomniac individuals with normal sleepers. This shortcoming can be circumvented by larger and better-characterized samples, together with optimized methodological control of factors which might otherwise result in confounding variations among participants.

KEYWORDS: Insomnia, working memory, cognitive performance.

Monteiro B, Candida M, Monteiro S, Paes F, Yuan TF, Li A, Sun X, Rocha NBF, Campos C, Nardi AE, Machado S. Working Memory Dysfunction in Insomniac Adults: a Systematic Metanalytical Review. MedicalExpress (São Paulo, online): 2016;3(2):M160202

Received for Publication on November 29, 2015; First review on January 5, 2016; Accepted for publication on January 25, 2016; Online on March 2, 2016

E-mail: barbara_monteiro@yahoo.com.br

INTRODUCTION

Insomnia is the most common sleep disorder: recent reports estimate that 25-30% of adults in the general population experience occasional instances of insomnia, while 10% suffer from sleep disturbance

severe enough to meet diagnostic criteria for insomnia.¹⁻³ In addition, little is known about the mechanisms, causes, clinical course, and consequences of this highly prevalent chronic condition.⁴ According to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5),⁵ insomnia is considered as a dissatisfaction complaint relating to the quantity or quality of sleep (in the absence of psychiatric disorder, medical condition or substance use), which is present for at least three months and

DOI: 10.5935/MedicalExpress.2016.02.02

Copyright © 2016 MEDICALEXPRESS. This is an open access article distributed under the terms of the creative commons attribution Non-Commercial License (creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits unrestricted non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



Association between depression severity and executive functioning in late-life depression: a systematic review

Suzana Monteiro¹, Bárbara Monteiro¹, Maristela Candida¹, Nathalia Adler¹, Carlos Campos^{1,II}, Nuno Barbosa F. Rocha^{II}, Flávia Paes^I, Antônio Egidio Nardi^I, Sergio Machado^{III}

^I Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Psiquiatria, Laboratório de Pânico e Respiração, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

^{II} Instituto Politécnico do Porto, Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Porto, Portugal

^{III} Universidade Salgado de Oliveira, Programa de Pós-graduação em Ciências da Atividade Física, Laboratório de Neurociência da Atividade Física, Rio de Janeiro, Niterói, Brasil

OBJECTIVE: Late-life depression is an under-diagnosed and under-treated disease that reduces the well-being of older adults. Executive dysfunction is another critical impairment in elderly depressed individuals which further disrupts their everyday functioning. This systematic review aims to analyze the association between executive function and depression severity in elderly individuals diagnosed with major depressive disorder.

METHOD: The studies were retrieved from MEDLINE/PubMed, ISI Web of Knowledge and PsychInfo, after a search strategy combining the terms "depression", "executive function", "neuropsychological assessment", "elderly" and "late life". Study selection, data collection and quality ratings was performed by two independent raters.

RESULTS: A total of 1,130 articles were found but only 8 studies met the defined eligibility criteria and evaluated the association between depression severity and executive functioning. Six out of 8 studies found an association between depression severity and executive function, with correlations ranging from small to large ($r = -0.15$ to -0.53). The included reports had several methodological limitations such as selective data reporting, non-comprehensive executive function assessment and not controlling potential biases.

CONCLUSION: Depression severity may be more strongly correlated with a specific set of executive abilities although it also seems to be a broad-based association with executive functioning as a whole. Future high-quality prospective studies are recommended in order to understand the causal relationship between depression severity and executive functioning taking into account possible mediators such as age-related or neurodegenerative cognitive impairment, educational level and other clinic characteristics (e.g. age of onset, medication).

KEYWORDS: Late-life Depression, Major Depressive Disorder, Executive Function.

Monteiro S, Monteiro B, Candida M, Adler N, Campos C, Rocha NBF, Paes F, Egidio Nardi AE, Machado S. Association between depression severity and executive functioning in late-life depression: a systematic review. *MedicalExpress* (Sao Paulo, online). 2016;3(6):M160601

Received for Publication on May 06, 2016; First review on May 18, 2016; Accepted for publication on October 21, 2016; Online on November 25, 2016

E-mail: suzanamonteiro@yahoo.com.br

INTRODUCTION

Late-life depression is an under-diagnosed and under-treated disease associated to impaired functional status, unwarranted use of health care resources and increased mortality.^{1,2} Depression rates in elderly subjects vary according to the population, ranging from 9% in community-dwelling elderly to 25% in institutionalized or recently hospitalized individuals.^{3,4} Late-life depression

is associated with deficits in a wide-range of cognitive domains including episodic memory, language processing, attention, visual spatial, and executive functioning.⁵⁻⁸

Executive function impairment has been highlighted as one of the core neurocognitive deficits in depressed older subjects.⁹⁻¹² Executive functions can be defined by abilities that allow individuals to formulate goals, plan and perform action, being crucial for independent life.¹³ A meta-analysis by Pimontel et al.¹⁴ also highlighted that impaired executive functioning can be related to poor response to antidepressant medication.

DOI: 10.5935/MedicalExpress.2016.06.01

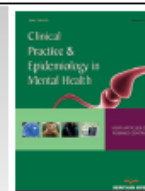
Copyright © 2016 MEDICALEXPRESS. This is an open access article distributed under the terms of the creative commons attribution Non-Commercial License (creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits unrestricted non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health

Content list available at: www.benthamopen.com/CPEMH/

DOI: 10.2174/1745017901713010213



REVIEW ARTICLE

Relationship Between Brain-Derived Neurotrophic Factor (Bdnf) and Sleep on Depression: A Critical Review

Bárbara C. Monteiro¹, Suzana Monteiro¹, Maristela Candida¹, Nathalia Adler¹, Flavia Paes¹, Nuno Rocha^{2,4}, Antonio Egídio Nardi¹, Eric Murillo-Rodriguez^{3,4} and Sergio Machado^{1,4,5,*}

¹Laboratory of Panic and Respiration, Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

²Polytechnic Institute of Porto, Health School, Porto, Portugal

³Laboratorio de Neurociencias Moleculares e Integrativas, Escuela de Medicina, División Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac Mayab, Merida, Mexico

⁴Intercontinental Neuroscience Research Group, Brazil

⁵Physical Activity Neuroscience Laboratory (LABNAF), Physical Activity Sciences Post-Graduate Program, Salgado de Oliveira University (UNIVERSO), Niterói, Brazil

Received: June 8, 2017

Revised: October 11, 2017

Accepted: October 22, 2017

Abstract: The Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) is one of the most important neurotrophins in the brain and it is suggested influences the activity of the serotonergic, noradrenergic and dopaminergic pathways. In the last few years, it has been hypothesized that BDNF level is related with depression and sleep. Several studies show that depressive subjects present low levels of BDNF in the brain. Poor sleep quality is also related with alterations in the BDNF concentration. Some authors argue that most of the cases show that impaired sleep quality increases the stress and, consequently, the vulnerability to depressive disorders, suggesting that there is a relationship between sleep, depression and BDNF levels.

Keywords: BDNF, Sleep, Depression, Antidepressants, Sleep quality, BDNF studies.

1. INTRODUCTION

Depression is currently among the four major diseases affecting the world population and is linked to high rates of impairment and mortality [1 - 3], and can be defined as a disorder with heterogeneous biological bases with a chance of affecting 10% -30% of women and 7% -15% of men throughout their lives. Clinical and preclinical studies suggest that Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) expression could be involved in behavioral phenomena linked to depression, and that modulation of this neurotrophin would also mediate the action of antidepressants [4].

BDNF is the main neurotrophin in the human brain [5], playing a critical role in the development and protection of the central nervous system as well as synapse regulation, learning and memory [6, 7]. BDNF widely contributes to neuroplasticity in the human brain, namely axonal and dendritic growth and remodeling, neuronal differentiation, synaptic growth and transmission, neurotransmitters modulation and long-term potentiation [8 - 10]. One of the main functions of BDNF is to promote the development and stability of neuronal connections, with the hippocampus being an important site for its action [11]. It's known that BDNF is required for the proper development and survival of GABAergic neurons, cholinergic and serotonergic antidepressants [2, 4].

The relationship among BDNF, sleep and depression has been speculated. A low neurotrophic activity is associated with a reduced number of cells in the prefrontal cortex, amygdala, and decreased hippocampal size, indicating that

* Address correspondence to this author at the Laboratory of Panic and Respiration (LABPR), Institute of Psychiatry (IPUB), Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil, Tel: +5538988042715; E-mail: secm80@gmail.com