Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Física

Tamires Morett Gama

ALTERAÇÕES CEREBRAIS E COMPORTAMENTAIS NA HANSENÍASE: UM ESTUDO DE VOLUMETRIA USANDO IMAGENS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.

Rio de Janeiro – RJ
2022

Alterações cerebrais e comportamentais na hanseníase: um estudo de volumetria usando imagens por ressonância magnética.

Tamires Morett Gama

Trabalho de conclusão de curso apresentada ao Instituto de Física da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte das exigências para a obtenção do grau de Bacharel em Física Médica.

Área de concentração:
Física Aplicada às Ciências Médicas
Orientadores:
Prof. Dr. Tiago Arruda Sanchez
Msc. Lucas Rego Ramos

Rio de Janeiro – RJ
2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

http://www.sibi.ufrj.br/info-ficha.htlm

Versão Original

Disponível em BIF – UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS MATEMÁTICAS E DA NATUREZA
INSTITUTO DE FÍSICA
http://www.if.ufrj.br
email: ifisica@if.ufrj.br

Ata n⁰ ____de defesa de Trabalho de Fim de Curso para concessão de conceito finalnesta disciplina, realizada em 20 de junho de 2022.

Aos 20 dias do mês novembro de dois mil e vinte e dois, a aluna Tamires Morett Gama compareceu perante os membros da banca examinadora, para a defesa de seu trabalho intitulado "**ALTERAÇÕES CEREBRAIS E COMPORTAMENTAIS NA HANSENÍASE: UM ESTUDO DE VOLUMETRIA USANDO IMAGENS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**", realizado sob orientação do Prof. Dr. Tiago Arruda Sanchez e co-orientação de MSc. Lucas Rego Ramos, para a obtenção do conceito final na disciplina Trabalho de Fim de Curso de Física – Habilitação Física Médica. A banca examinadora compunha-se dos professores Prof. Dr. Bruno Coelho César Mota - IF-UFRJ, Dr. Pedro Henrique Rodrigues da Silva- Pós-Doc no Inst. de Psiquiatria - USP e Prof. Dr. Marcos Fabio Henriques dos Santos – Faculdade de Odontologia-UFRJ. O presidente da banca deu início aos trabalhos às 10:15h, dando a palavra ao candidato, tendo o mesmo cinquenta minutos para a exposição do trabalho. Após a apresentação, o candidato foi arguido pela banca examinadora. Terminada essa etapa, a banca reuniu-se e, depois do julgamento, o candidato foi:

- [x] aprovado, com média _9,0_ (nove)
- [ ] sem exigências;
- [x] com a exigência de fazer pequenas correções no trabalho;
- [ ] com a exigência de fazer grandes modificações no trabalho;

  tendo o aluno o prazo de_60_dias para efetuar as correções e apresentá-las ao presidente da banca.
- [ ] reprovado, com média_____(_____).

E, para constar, foi lavrada a presente Ata que vai assinada pelos membros da banca examinadora e pelo candidato.

1-_____(presidente, orientador)
2-Lucas Rego Ramos_____(co-orientador)
3- Pedro H. R. da Silva_____
4- Marcos Fabio Henriques dos Santos_____
5- Bruno Coelho Cesar Mota_____
6-Tamires Morett Gama_____(aluno(a))

Endereço: Instituto de Física da UFRJ
Tel: (021) 2562-7470
Caixa Postal 68528
Fax: (021) 2562-7368
21941-972 - Rio de Janeiro - RJ - Brasil.
e-mail: simone@if.ufrj.br

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível”

Charles Chaplin

Agradecimentos

Agradeço primeiramente, a Deus, por me proporcionar força, resiliência e sabedoria permitindo que eu chegasse até aqui.

Agradeço a minha mãe, Claudia S. Morett, por toda dedicação, amor, cuidado e zelo ao longo dos anos, não medindo esforços para garantir minha jornada na Universidade. À minha irmã, Taís Morett Gama, por me incentivar sempre a conquistar meus objetivos, por ser minha amiga e companheira, estando sempre presente em todos os momentos e sendo minha referência. Aos meus tios Maria Augusta Morett e Clébio Melo por me receberem em sua casa no início da graduação, possibilitando o início de um sonho.

Aos meus orientadores acadêmico e de iniciação científica, o prof. Dr. Carlos Augusto Domingues Zarro e o prof. Dr. Tiago Arruda Sanchez e ao Msc. Lucas Rego Ramos, agradeço pela orientação, amizade, respeito, confiança e consideração ao longo desses anos. Também agradeço pela experiência vivida no meio científico e por todas conquistas alcançadas até aqui.

Aos meus amigos, agradeço pelo apoio, suporte ao longo desses anos, companheirismo e compreensão por todos os momentos ausente.

Agradeço a toda equipe do Laboratório de Neuroimagem e Psicofisiologia por me receber de forma calorosa em momentos distintos, por toda troca e conhecimento compartilhado.

Lista de Figuras

Figura 1: Primeira Imagem de Ressonância Magnética Nuclear do tórax.

Figura 2: Imagem cerebral de 7 tesla.

Figura 3: Prótons sob a ação de um campo magnético externo.

Figura 4: Gráfico Relaxação T1.

Figura 5: Ponderação em T1.

Figura 6: Gráfico Relaxação T2.

Figura 7: Ponderação em T2.

Figura 8: Gráfico Relaxação T2 e T2*.

Figura 9: Esquematização do paciente no equipamento de Ressonância Magnética.

Figura 10: Acionamento de seleção de um gradiente de corte.

Figura 11: Espaço k e a Imagem de Ressonância Magnética.

Figura 12: Imagem com baixa frequência espacial.

Figura 13: Imagem com alta frequência espacial.

Figura 14: Complicação da hanseníase nas mãos.

Figura 15: Tipos de lesão da pele.

Figura 16: Distribuição geográfica dos novos casos de hanseníase em 2019.

Figura 17: Correção da inomogeneidade de campo

Figura 18: Segmentação cerebral.

Figura 19: Segmentação incorreta da matéria cinzenta.

Figura 20: Alterações Superficiais no córtex cerebral.

Figura 21: Medida da espessura cortical.

Lista de Tabela

Tabela 1- Constantes de relaxamento T1 e T2 para diferentes tecidos.

Tabela 2: Análise estatística da morfometria entre os grupos.

Tabela 3: Comparação dos sintomas de ansiedade, depressão, afeto positivo e afeto negativo entre os grupos controle e paciente.

Tabela 4: Correlação entre as escalas psicométricas e a amígdala.

Lista de Siglas

DP: desvio padrão

HUCFF: Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

PQT: Poliquimioterapia

RM: Ressonância Magnética

RF: Radiofrequência

UFRJ: Universidade Federal do Rio de Janeiro

TF: Transformada de Fourier

IMRf: Imageamento por Ressonância Magnética Funcional

Resumo

A hanseníase é uma doença infecciosa curável que, apesar disso, é considerada uma doença estigmatizante devido às lesões que provoca na pele e nervos. O estigma associado a hanseníase promove isolamento social e reforçam comportamentos mal adaptativos, que incluem mudanças na qualidade de vida dos estigmatizados e resultam em distúrbios socioemocionais e psiquiátricos. O objetivo deste estudo é investigar os efeitos neurobiológicos do estigma a longo prazo em pacientes com hanseníase, utilizando métodos de quantificação da volumetria cerebral através de imagens de ressonância magnética e escalas psicométricas. Foram incluídos 26 indivíduos do sexo masculino, divididos em dois grupos sendo 13 pacientes com hanseníase já tratada e 13 indivíduos controles saudáveis. Foram obtidas imagens cerebrais de alta resolução ponderadas em T1, utilizando um aparelho de ressonância magnética de 1.5 Tesla, sendo utilizado o software de processamento de imagem FreeSurfer versão 7.1.1. Foram utilizadas escalas psicométricas para avaliar o estigma percebido, traços de afeto e sintomas de ansiedade e depressão. A análise volumétrica permitiu detectar que o grupo de pacientes tem bilateralmente um menor volume cerebral na região das amígdalas, quando comparado com um grupo de indivíduos saudáveis. O estigma relacionado à hanseníase foi relatado por 30,7% (4) dos pacientes. Dentre as escalas psicométricas, as escalas de ansiedade e afeto negativo revelaram diferenças de sintomas entre os grupos, sendo maiores os sintomas para os indivíduos do grupo de pacientes. Os achados neste estudo sugerem que os pacientes com hanseníase já tratados apresentam alterações cerebrais e comportamentais, quando comparados com indivíduos saudáveis. Desta forma, estes resultados estão associados com o impacto desta doença na saúde desses indivíduos, no que se refere a saúde mental e principalmente aos efeitos cerebrais de uma vida cotidianamente impactada por situações sociais estigmatizantes.

Palavras-chave: estigma; hanseníase; volumetria cerebral; ansiedade.

Abstract

Leprosy is a curable infectious disease and, despite this, it is considered a stigmatizing disease due to the damage it causes to the skin and nerves. The stigma associated with leprosy promotes social isolation and reinforces maladaptive behaviors, which include changes in the quality of life of the stigmatized and result in socio-emotional and psychiatric disorders. The aim of this study is to investigate the long-term neurobiological effects of stigma in patients with leprosy, using methods of quantification of brain volume through magnetic resonance imaging and psychometric scales. Twenty-six male subjects were included, divided into two groups: 13 patients with already treated leprosy and 13 healthy controls. High-resolution T1-weighted brain images were obtained using a 1.5 Tesla MRI machine, using FreeSurfer image processing software version 7.1.1. Psychometric scales were used to assess perceived stigma, affective traits and symptoms of anxiety and depression. Volumetric analysis showed lower bilateral amygdala volume in the patient group when compared to the control group. Leprosy-related stigma was reported by 30.7% (4) of patients. Among the psychometric scales, the anxiety and negative affect scales revealed differences in symptoms between the groups, being higher for the patient group. The findings in this study suggest that already treated leprosy patients have brain and behavioral changes when compared to healthy individuals. In this way, these results are associated with the impact of this disease on the mental health of these individuals, mainly in terms of the cerebral effects of a daily life impacted by stigmatizing social situations.

Keywords: stigma; leprosy; brain volumetry; anxiety.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 1

1. 1 Introdução 1

1.2 Objetivos 8

1.3 Hipóteses 8

2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS 9

2.1 Ressonância Magnética 9

2.2 Formação da Imagem na Ressonância Magnética 18

2.3 Estigma 24

2.4 Hanseníase 27

3 MATERIAIS E MÉTODOS 32

3.1 Amostra 32

3.2 Questionários 33

3.3 Aquisição das imagens 35

3.4 Processamento de dados 35

3.4.2 Normalização MNI 37

3.4.3 Corregistro entre sulco e giro 38

3.4.4 Segmentação 38

3.4.5 Análise de Espessura Cortical por ROI 40

3.4.6 Análise Subcortical 42

3.5 Análise estatística 42

4 RESULTADOS 43

4.1 Morfometria cerebral 43

4.2 Escalas psicométricas 43

4.3 Correlação entre as escalas psicométricas e medidas volumétricas 44

5 DISCUSSÃO 45

6 CONCLUSÃO 49

7 REFERÊNCIAS 50

1 INTRODUÇÃO

1. 1 Introdução

O termo “física médica” foi introduzido pela primeira vez em 1778 em Paris pelo secretário geral da Sociedade Médica Real Félix Vicq d’Azir, quando a física juntamente com outras ciências fora introduzida formalmente no âmbito da medicina. Desde então, diversas definições para o termo surgiram, mas sua essência estava ligada com a preservação e cura das doenças do corpo humano. Com o passar dos anos, a física médica se disseminou por outros países e começou cada vez mais estar presente no âmbito da medicina com o emprego da física básica no estudo do corpo, assim como, os instrumentos de medida fisiológica: esfigmógrafo, planímetro, microscópio, oftalmoscópio, etc. Mais tarde, com a descoberta do Raios X por Röntgen em 1895 e posterior descobertas de Henri Becquerel e Marie Curie, o termo “física médica” foi relançada, ao mesmo tempo que outras aplicações médicas da física foram descobertas, como por exemplo: o uso terapêutico da radiação infravermelha e ultravioleta; e a eletroterapia moderna (DUCK, 2014). Apesar do ressurgimento estar associado ao emprego das radiações ionizantes, essa não é uma área restrita e devido ao caráter multidisciplinar, a física médica contribui com a integração das diferentes áreas do conhecimento, possibilitando o crescimento da ciência e contribuindo na qualidade nos tratamentos e diagnósticos na área da saúde. Um exemplo da contribuição da física médica na radiação não-ionizante está na ressonância magnética (RM).

No século XX, quando simultaneamente, em estudos distintos, os cientistas Bloch – em Stanford, que estudava os líquidos – e Purcell – em Harvard, que estudava os sólidos – descobriram e escreveram o fenômeno da RM (BLOCH, 1946; PURCELL, 1946). No final dos anos 60, Raymond Damadian demonstrou in vitro que os tecidos tumorais e normais podem ser diferenciados na ressonância magnética devido os diferentes tempos de relaxamento dos tecidos (DAMADIAN, 1971). Em 1972, Paul Christian Lauterbur da Universidade de Illinois propôs a transformação da representação do sinal da RM em uma imagem, conseguindo obter as primeiras imagens de um tubo de ensaio preenchido com água, utilizando RM (LAUTERBUR, 1973). Foi em 1976, que Peter Mansfield da Universidade de Nottinghan propôs a

técnica de imagem eco planar, capaz de coletar de uma só vez os dados de uma fatia da imagem, com a introdução dos gradientes de campo magnético. Apesar das ideias de Mansfield e Lauterbur, a primeira imagem do corpo humano usando RM foi obtida por Damadian em 1977 (figura 1). Mais tarde, em 2003, por conta dos avanços proporcionados com a técnica de imagem por ressonância magnética, os físicos Lauterbur e Mansfield ganharam o prêmio Nobel na categoria Fisiologia ou Medicina (THE NOBEL PRIZE, 2003).

Figura 1- Primeira imagem de ressonância magnética nuclear do tórax.

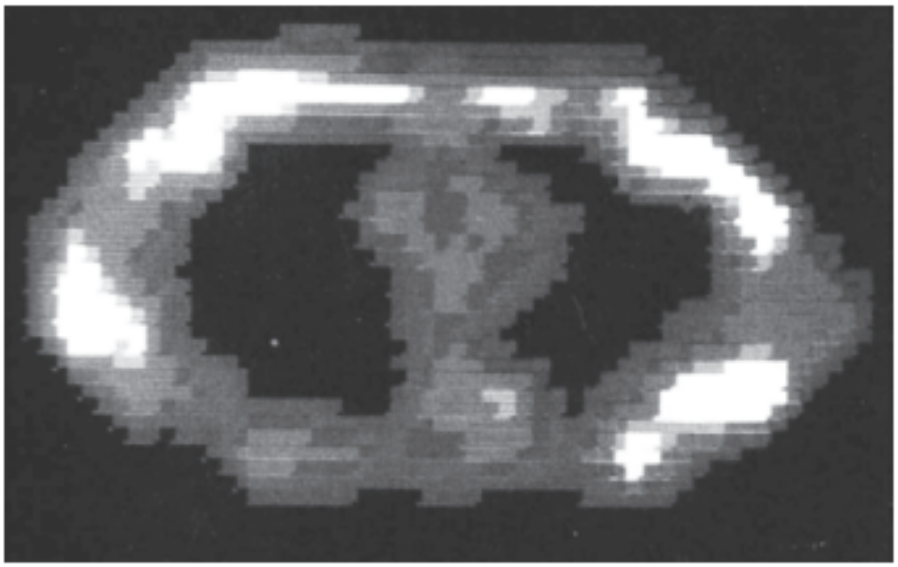

Figura 1- Imagem de RM obtida por Damadian em 1977, utilizando um campo magnético de 0,05T. A imagem continha 106 vóxeis, sendo coletados um *voxel* por vez e demorando 2 minutos cada *voxel*. Fonte: Adaptado de HUETTEL et.al (2014, p.21).

De acordo com Lauterbur (1973), uma imagem de RM corresponde a uma representação gráfica da distribuição espacial de uma ou mais propriedades de um objeto, e a sua formação é determinada por meio da interação do objeto com um campo de radiação eletromagnética. A imagem do corpo humano (objeto de estudo) obtida pela RM é proveniente do sinal gerado da interação dos fortes campos magnéticos das bobinas da ressonância com os *spins* nucleares dos prótons de hidrogênio, abundantes nos tecidos do corpo humano (BASTOS *et.al*, 2020). O sinal contendo a informação é armazenado em uma matriz n-dimensional cujos elementos são representados por *pixels*, e cada *pixel* é associado a um valor de brilho

correspondes a intensidade do sinal obtido. O sinal único que compõe a imagem oriunda da RM é uma função composta por diferentes amplitudes, frequências e fases, contendo informações espaciais, sendo transformadas em imagem por meio de transformadas de Fourier e conhecimentos prévios da interação entre o objeto de estudo e os campos magnéticos externos. As imagens produzidas na ressonância magnética apresentam um alto contraste entre os tecidos moles comparados com outras modalidades de imageamento da medicina atual, sendo assim, possível discriminar em imagens cerebrais: a matéria branca, matéria cinzenta e regiões subcorticais. Com os avanços tecnológicos, as imagens de RM passaram de rudimentares como a obtida por Damadian, para imagens de alta resolução como as obtidas com os equipamentos mais modernos de 7 Tesla (Figura 2). (HAGE *et,al*, 2009; MAZZOLA, 2009; BASTOS *et.al*, 2020).

Figura 2- Imagem cerebral 7 Tesla.

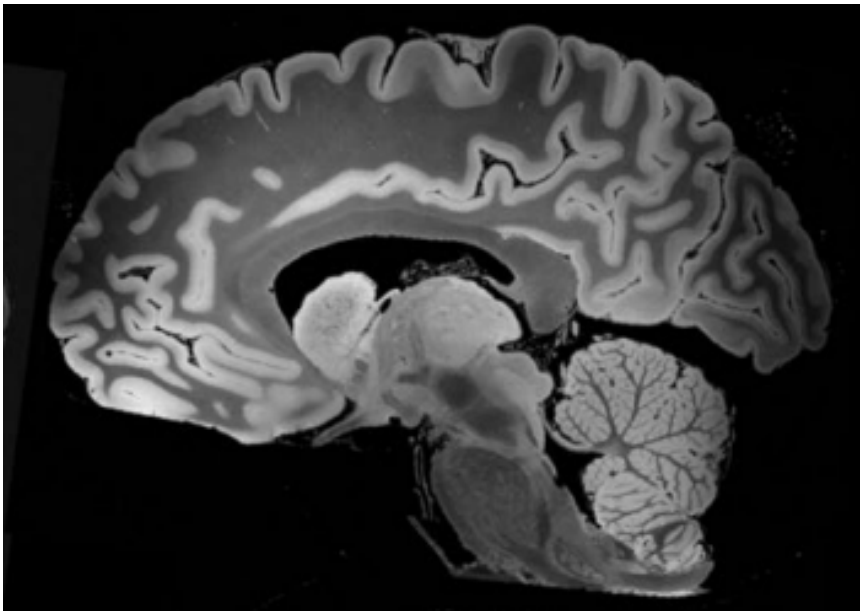

Figura 2- Corte sagital de imagem cerebral ponderada em T1 com resolução espacial de 100μm.
Fonte: EDLOW *et. al* (2019, pg. 4).

A imagem por ressonância magnética promoveu avanço na medicina por oferecer informações qualitativas – por exemplo, se há a presença de um tumor e quantitativas – por exemplo, a medida por espectroscopia da quantidade de substâncias. Tanto informações de valor médico como de estudos científicos que

desenvolvem novas variáveis métricas, como mapas de espessura e de volumetria cerebral, possibilitam fazer análises morfológicas de diferentes estruturas cerebrais de acordo com situações, condições e patologias (HAGE *et.al*, 2009; BINNEWIES *et.al*, 2021). Além disso, o imageamento por ressonância magnética funcional (IRMf) desenvolvido em 1992 por John Belliveau, possibilitou o mapeamento da função das diversas regiões do cérebro humano, proporcionando grandes avanços no entendimento da neurofisiologia em diferentes condições de saúde (HATTON *et.al*, 2012; SHEPERD *et.al*, 2012; ZAREMBA *et.al*, 2018; ROY *et.al*, 2020).

A alta sensibilidade às propriedades morfofisiológicas cerebrais fez com que a ressonância magnética se tornasse alvo de interesse para estudos em neurociência cognitiva, por apresentar diferentes aplicações, contribuir com o desenvolvimento de novos métodos de imagem para quantificar e relacionar questões neurobiológicas, comportamentais e cognitivas (TABELOW *et.al*, 2019; MARKETT *et.al*, 2018; GIULIANI *et.al*, 2011; TANZER *et.al*, 2021; GUR *et.al*, 2022). Segundo Borgelt *et.al* (2012), as ferramentas disponíveis com as imagens de RM proporcionaram o diagnóstico e o entendimento das diferentes condições de saúde mental, sendo possível detectar e descrever as características de cada doença.

Além das informações funcionais, a RM fornece por meio de imagens em alta resolução medidas morfométricas como volume, área e espessura de diferentes regiões do cérebro, possibilitando avaliar quantitativamente a morfologia cerebral e correlaciona-la com a função cerebral e com o comportamento (MAY; GASER, 2006). As medidas morfométricas são realizadas a partir da associação das imagens de RM com métodos computacionais que utilizam como base um sistema de coordenadas construído a partir de imagens cerebrais segmentadas através de conhecimentos prévios em regiões anato-funcionais em prol da construção de um atlas. Para analisar a morfometria cerebral diferentes técnicas são adotadas de acordo com a estrutura a ser analisada: cortical ou subcortical. Quando a estrutura cortical é analisada, utiliza-se cálculo de superfícies, realizando medidas nos limites entre as substâncias branca e cinza, e com isso informações como área de superfície e espessura cortical são obtidas. Quando o interesse é analisar as estruturas subcorticais, as ferramentas utilizadas determinam o volume das estruturas a partir da posição espacial de cada estrutura subcortical obtida com o processamento da imagem de RM (FISCHL *et.*al,

2002; FISCHL *et.*al, 2004). Em condições de saúde mental como ansiedade e depressão tem sido observado que as alterações morfométricas podem estar associadas com alterações funcionais (KAWAGUCHI *et.al*, 2016; SERRA-BLASCO *et.al*, 2022;) e, dessa forma, os métodos de morfometria permitem avaliar quantitativamente as regiões cerebrais e possibilita compreender a relação existente entre estrutura e função de uma determinada região do cérebro (MAY; GASER, 2006). Dessa forma, a RM contribui na investigação e nas consequências de situações má-adaptativas em condições de saúde mental.

O termo estigma associado a diferentes condições de saúde, significa uma marca ou cicatriz deixadas por uma ferida, porém, na realidade esse conceito é muito mais amplo, dependente de atributos impostos por uma sociedade (FONSECA, 2011) e de contextos culturais (SMITH *et.al*, 2002). Segundo Goffman (1963), esse termo surgiu quando os gregos referenciavam os sinais corporais apresentados por um indivíduo e associavam ao status moral, normalmente utilizado como um traço depreciativo. O estigma segundo Corrigan e Watson (2002), pode ser distinguido em estigma público e autoestigma. O estigma público está relacionado com a maneira como a sociedade se comporta com o indivíduo inaceitável. Já o autoestigma, se refere a aplicação do estereótipo negativo atribuído pela sociedade ao indivíduo em condição estigmatizante, neste caso ele aceita essa condição e aplica a si próprio. Os efeitos emocionais do estigma estão relacionados com isolamento e exclusão social, geralmente associados a doenças estigmatizantes (STEVELINK *et.al*, 2011; NYBLADE *et.al*, 2019). O rótulo gerado por essas doenças afeta diretamente a qualidade de vida do estigmatizado, promovendo sentimentos de medo ou vergonha que pode se associar ao desenvolvimento de transtornos de ansiedade e depressão (TSUTSUMI *et.al*, 2007; ADHIKARY *et.al*, 2014; LEITE *et.al* 2015).

O estigma promove uma mudança na qualidade de vida das pessoas estigmatizadas principalmente por conta dos estereótipos negativos, da discriminação e do isolamento social o que pode proporcionar alterações na atividade de regiões ligadas ao processamento emocional como a amígdala (FORBES *et.al.,* 2012; NAKAMURA *et.al.,*2020) e ínsula (KRENDL, 2016; SANCHEZ *et.al*, 2021). A amígdala é formada por um complexo de núcleos divididos em três grupos: núcleos basolaterais, núcleos corticomediais e núcleo central. Localizada no polo do lobo

temporal abaixo do córtex do lado medial é uma estrutura cerebral importante no processamento emocional, cognição socioemocional. Além disso, possui conexão com outras regiões cerebrais compondo uma ampla rede emocional (PESSOA, 2017). Já a ínsula ou córtex insular é localizada dentro do sulco lateral limita e separa os lobos temporal e frontal, é, portanto, uma porção oculta do córtex cerebral. Dividida pelo sulco insular central em ínsula anterior e posterior. O córtex insular corresponde a um centro de integração anatômica com forte conectividade entre regiões cerebrais corticais e subcorticais e por isso está associada com funções sensoriais, emocionais, motivacionais e cognitivas (GOGOLLA, 2017).

Um exemplo de estigma é o relacionado à hanseníase que, apesar de ser uma doença que possui tratamento através de poliquimioterapia (PQT), possui estigma associado e é considerada problema de saúde em países em desenvolvimento. A hanseníase é considerada uma doença a nível de problema de saúde pública, sendo o Brasil, em 2019, o segundo país com o maior número de casos no mundo (BERNARDES, 2021). Mesmo com os avanços no tratamento e nos programas políticos de conscientização da hanseníase, no ano de 2020, foram diagnosticados13.807 novos casos no Brasil (BRASIL, 2021). A hanseníase é uma infecção granulomatosa crônica, causada pela bactéria *Mycobacterium leprae*, que afeta principalmente a pele e os nervos periféricos (MENDONÇA, 2008; RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011; BHAT; PRAKASH, 2012). O modo de transmissão da doença ainda não é totalmente claro. Entretanto, acredita-se que a transmissão ocorra principalmente pelas vias aéreas, por meio das gotículas nasais das pessoas doentes não tratadas (PEREIRA, 2002). O aparecimento da hanseníase está associado a condições individuais como a relação parasita–hospedeiro, condições ambientais e condições socioeconômicas como condições de moradia e saúde precárias. A hanseníase era chamada de lepra no Brasil e ainda é comumente conhecida por esse nome no mundo todo. No Brasil, a mudança do nome ocorreu em 29 de março de 1995 com a lei federal nº 9.010, e foi uma tentativa de reduzir o estigma associado a doença.

A hanseníase carrega o peso histórico do isolamento e exclusão social o que torna o estigma associado a ela, maior que as características físicas da doença (LEITE *et.al*, 2015). Em um estudo realizado por Baialardi (2007), foi observado o auto

estigma nos portadores da doença e ainda o desconhecimento a respeito da doença nestes indivíduos, mesmo após todos os avanços no tratamento. Associado a ela, há um forte e enraizado estigma, capaz de impactar a vida das pessoas acometidas pela doença em diferentes âmbitos, alterar a qualidade de vida - inclusive dos familiares de pessoas doentes, promover a exclusão e isolamento social, além dos transtornos afetivos. Além disso, pacientes com hanseníase apresentaram alta prevalência de problemas psiquiátricos quando comparado com a população em geral (TSUTSUMI *et.al*, 2007). Diante disso, a motivação do presente trabalho é investigar os efeitos cerebrais de longo prazo relacionados a esta condição estigmatizante, principalmente em regiões importantes para o processamento socioemocional e avaliar os possíveis correlatos comportamentais em pacientes com hanseníase já tratados com a PQT.

1.2 Objetivos

O objetivo deste estudo é investigar os efeitos de longo prazo do estigma em pacientes com hanseníase utilizando escalas psicométricas e volumetria cerebral através de imagens de ressonância magnética. Mais especificamente, pretende-se:

- Investigar diferenças volumétricas cerebrais em regiões chaves no processamento emocional entre os grupos, mais especificamente:
    - Volume das amígdalas;
    - Espessura do córtex insular.
- Investigar diferenças comportamentais nos dados psicométricos, como estigma, estado de humor, ansiedade e depressão;

1.3 Hipóteses

Pessoas que vivem em condições estigmatizantes como os pacientes de hanseníase desenvolvem mecanismos comportamentais de defesa contra o estigma da doença, e por conta disso, acabam se isolando e sofrendo com ansiedade e depressão. A amígdala e ínsula são regiões cerebrais essenciais no processamento emocional e cognitivo em geral (SHAH *et.al,* 2009). Levando em consideração essas características, esse estudo considerou as seguintes hipóteses:

H_0 = pacientes com hanseníase não apresentam alterações morfométrica cerebrais em regiões envolvidas no processamento cognitivo do tipo emocional.

H_1 = pacientes com hanseníase apresentam alterações cerebrais em regiões envolvidas no processamento cognitivo do tipo emocional.

2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1 Ressonância Magnética

A ressonância magnética é um método de imageamento sofisticado que desde sua descoberta tem apresentado excelentes contribuições para a medicina e principalmente para estudos de neuroimagem. O sinal de RM advém da interação entre a radiação eletromagnética na faixa da radiofrequência e o meio bioquímico, sendo possível obter informações de aspectos anatômicos, patológicos e funcionais do corpo humano. A RM utilizada em clínicas utiliza-se do spin do núcleo do átomo de hidrogênio em prol do imageamento, visto que o hidrogênio é o mais favorável para o imageamento devido sua abundância no corpo humano, de possuir o núcleo com maior momento magnético e, portanto, maior sensibilidade a RM.

A RM utiliza como grandeza física o momento angular do núcleo (spin nuclear) que é característico de toda partícula elementar, portanto, o spin associado a um átomo é dependente das partículas que o compõe (GRIFFITHS, 1994). As propriedades magnéticas dos núcleos são dependentes da combinação das massas atômicas e dos prótons de cada núcleo. Os valores dessa combinação devem ser ímpares gerando, portanto, um spin diferente de zero, sendo essa condição primordial para que ocorra o imageamento por meio da RM.

Associado ao spin, o próton apresenta um momento magnético intrínseco característico de toda partícula carregada. Os spins nucleares são observados em orientações específicas, determinadas a partir do seu momento angular, sob a ação de um campo magnético externo ($\boldsymbol{B_0}$), que influencia a quebra da degenerescência do estado quântico. Quando não há presença de campo magnético externo, não ocorre a perda de degenerescência e, portanto, os spins estão orientados aleatoriamente e seus estados não são observados. O número de orientações possíveis é descrito pelo efeito Zeeman e está ligado diretamente ao número quântico de spin (m_s), cujos valores obtidos de acordo com a mecânica quântica, podem ser múltiplos de ½. Essas orientações são provenientes do movimento de precessão do dipolo magnético em torno do campo $\boldsymbol{B_0}$, sendo a frequência de precessão diretamente proporcional a constante giromagnética e ao campo externo.

Ao sofrer a interação do campo magnético externo, os spins dos prótons se organizam em um alinhamento paralelo ou antiparalelo ao campo magnético, esse processo é denominado magnetização, conforme descrito na Figura 3. As orientações apresentadas pelo próton sobre a ação de um campo magnético estão relacionadas com estados de energia sendo o estado paralelo $(E_{-\frac{1}{2}})$ ao campo $\boldsymbol{B_0}$, o de menor energia e o estado antiparalelo $(E_{+\frac{1}{2}})$ ao campo $\boldsymbol{B_0}$ o de maior energia. A aplicação do campo $\boldsymbol{B_0}$ promove a magnetização, cujo vetor magnetização dos prótons pode ser dividido em dois componentes ortogonais: um componente longitudinal ou Z orientado paralelamente ao campo $\boldsymbol{B_0}$; e um componente transversal, situado no plano XY. Como os spins sob a ação do campo $\boldsymbol{B_0}$ não giram em fase, a soma de todas as magnetizações transversais microscópicas de cada spin é uma magnetização macroscópica transversal nula ocorrendo, portanto, apenas uma magnetização não nula na componente longitudinal.

Figura 3- Prótons sob a ação de um campo magnético externo.

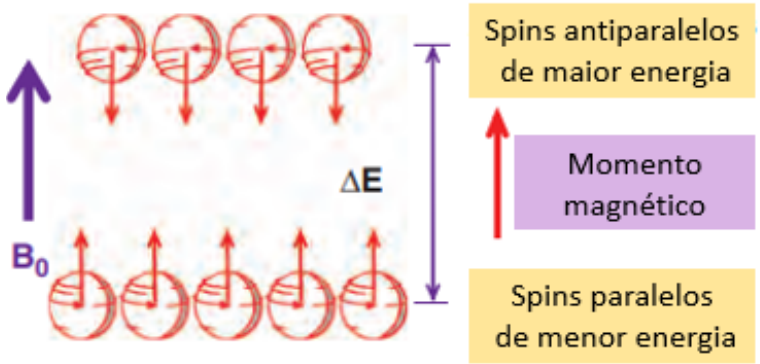

Figura 3- Sob efeito de um campo magnético externo $(\boldsymbol{B_0})$, os prótons se alinham paralelo e antiparalelo ao campo ocupando estados de maior e menor energia. O estado de menor energia possui maior quantidade de prótons. Fonte: Adaptado de BUSHBERG (2012, p.409).

A distribuição dos spins nos dois estados de energia apresenta uma tendência em ter mais spins alinhados (menor energia) ao campo externo, sendo esta relação proporcional a temperatura do objeto de estudo. A relação de número de spins paralelos e antiparalelos ao campo externo pode ser observada pela distribuição de Boltzmann:

$$e^{-\Delta E/_{kT}} = \frac{Np}{Nap} \qquad (1)$$

Onde Np é o número de spins alinhados paralelamente e Nap é os que estão alinhados antiparalelamente ao campo externo. T é a temperatura em Kelvin, k é a constante de Boltzmann ($k = 1{,}3805 * 10^{-23}$ joules/kelvin) e ΔE é a diferença dos estados energéticos associada ao estado quântico do próton.

Os estados energéticos dos prótons podem ser descritos como:

$$E_{+\frac{1}{2}} = \frac{1}{2}\hbar\gamma B_0 \tag{2}$$

$$E_{-\frac{1}{2}} = -\frac{1}{2}\hbar\gamma B_0 \tag{3}$$

Sendo $\hbar$ a constante de Plank dividida por 2π, $\boldsymbol{B_0}$ o campo magnético externo e γ a constante giromagnética. A constante giromagnética é resultante da razão entre o momento angular do spin e o momento magnético.

A transição de energia entre os níveis é dada pela diferença de energia entre os níveis:

$$\Delta E = E_{+\frac{1}{2}} - E_{-\frac{1}{2}} \tag{4}$$

$$\Delta E = \left(\frac{1}{2}\hbar\gamma B_0\right) - \left(-\frac{1}{2}\hbar\gamma B_0\right) \tag{5}$$

$$\Delta E = \hbar\gamma B_0 \tag{6}$$

A diferença na distribuição dos prótons nos estados de energia torna possível o fenômeno da RM. Os núcleos dos átomos de hidrogênio quando alinhados com o campo magnético são induzidos a absorver a energia e mudar a orientação do spin em relação ao campo aplicado. A absorção da energia é um processo quantizado e deve ser igual a diferença de energia entre os dois estados:

$$E_{abs} = h\nu \tag{7}$$

$$E_{abs} = \Delta E \tag{8}$$

$$\Delta E = h\nu \tag{9}$$

$$\hbar\gamma B_0 = h\nu \tag{10}$$

$$\frac{h}{2\pi}\gamma B_0 = h\nu \tag{11}$$

$$\gamma B_0 = 2\pi\nu \tag{12}$$

$$w = \gamma B_0 \tag{13}$$

Sendo h a constante de Planck, ν a frequência da radiação eletromagnética e w a frequência angular da radiação eletromagnética responsável pela mudança de estado de energia. Essa frequência é conhecida como a frequência de Larmor, que é a frequência específica com que o próton muda de direção sob a ação do campo magnético, portanto, é diretamente proporcional à sua intensidade.

A precessão dos prótons na direção longitudinal proporciona um estado de equilíbrio do sistema. Aplicar uma perturbação neste estado na forma de um pulso de radiofrequência, que é um campo $\boldsymbol{B_1}$ perpendicular ao campo $\boldsymbol{B_0}$ oscilando no plano XY na frequência de Larmor. Este campo $\boldsymbol{B_1}$ resulta na excitação dos spins, que absorvem energia, transitando do estado de alinhamento paralelo para o alinhamento antiparalelo. Com isso, a magnetização longitudinal inicial (estado de equilíbrio) diminui. Além disso, o campo $\boldsymbol{B_1}$ faz com que os núcleos precessem em fase no plano transversal, gerando uma magnetização resultante no plano XY.

Quando não há influência do campo $\boldsymbol{B_1}$, os spins tendem a retornar ao estado de menor energia, processo denominado relaxação. De acordo com o princípio de conservação de energia, neste processo é liberada uma energia na forma de onda eletromagnética detectada pela RM, resultando no sinal responsável pela formação da imagem. O processo de relaxação é dependente de diversos fatores como por exemplo a concentração de spins de hidrogênio, a homogeneidade do campo magnético estático e local, a viscosidade, etc., e essa dependência resulta em tempos de relaxação distintos. O relaxamento envolve dois mecanismos diferentes: a relaxação longitudinal, que reflete a recuperação da magnetização no eixo Z e a

relaxação transversal, que reflete a perda da magnetização no plano XY. Logo, dependendo da densidade de prótons, do tipo de magnetização escolhido e do tempo de leitura imagens com diferentes contrastes para diversos tecidos podem ser obtidas.

A relaxação longitudinal está ligada ao valor da magnetização no eixo Z (M_Z) ao longo do tempo e ocorre à medida que os spins passam do estado de alta energia de volta para um estado de baixa energia quando o estado de equilíbrio é retomado e a energia de radiofrequência (RF) é liberada de volta para a estrutura circundante. Para caracterizar este processo de relaxamento foi criada a constante de tempo T1, sendo definida como o tempo (t) necessário para a magnetização longitudinal recuperar 63% do seu valor inicial (M_0):

$$M_Z = M_0(1 - e^{t/T1}) \quad (14)$$

Figura 4- Relaxação T1

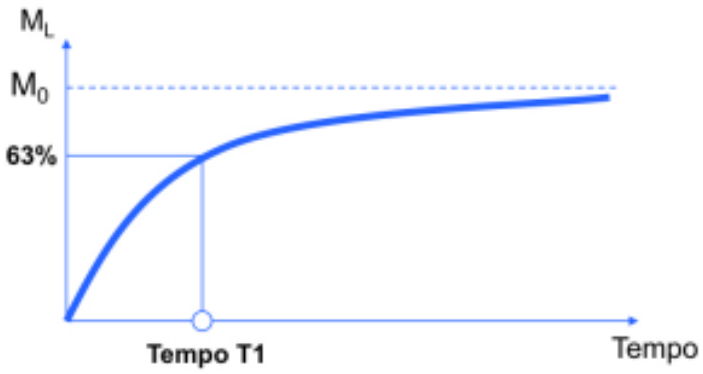

Figura 4- Gráfico da relaxação longitudinal. Fonte: MAZOLLA (2009, p.121).

Essa relaxação depende da estrutura e composição do tecido alvo e está relacionada com a transferência de energia térmica dos prótons excitados ao seu redor. É influenciada diretamente pela componente local do ruído magnético local no plano XY, que estando na frequência de Larmor irá produzir um efeito semelhante do campo, resultando num valor de constante T1 diferente para cada tecido, devido à sua composição físico-química. Na figura 5, uma representação de imagem ponderada em T1.

Figura 5- Ponderação em T1

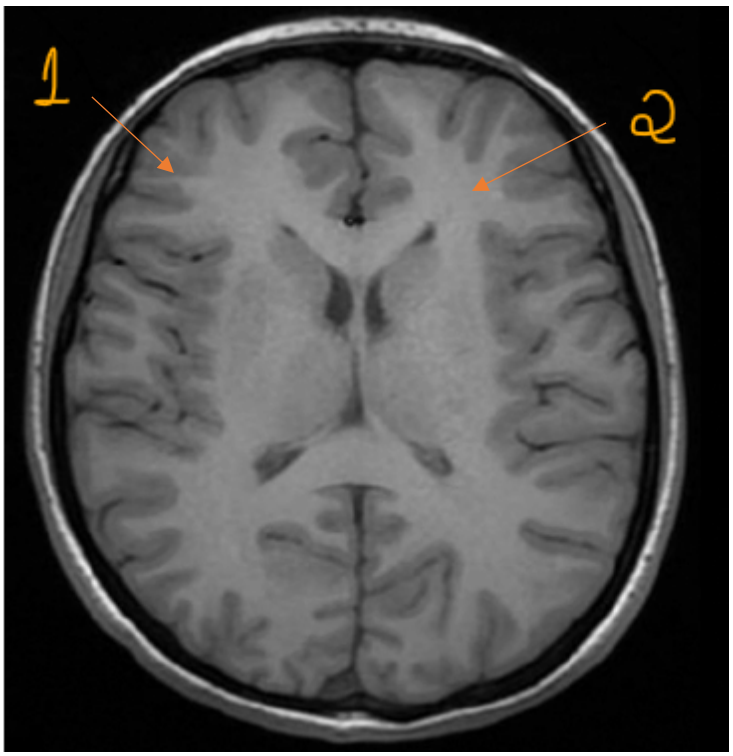

Figura 5- Corte axial de imagem ponderada em T1 adquirida em um aparelho de 1,5 T. Na imagem é possível observar a substância cinza (1) e a substância branca (2). Fonte: Adaptado de ACER et.al (2011, pg.458).

O relaxamento transversal está ligado com a magnetização no plano XY (M_{xy}) ao longo do tempo. Relaciona-se com a perda de coerência de fase entre os spins durante o processo de precessão, devido a pequenas variações locais do campo magnético intrínsecas (interação spin-spin). Para caracterizar este processo de relaxamento foi criada a constante de tempo T2, definida como o tempo (t) necessário para que a magnetização no plano transversal (M_{xy}) atinja 37% do seu valor inicial (M_0):

$$M_{xy} = M_0 e^{-t/T2} \tag{15}$$

Figura 6 - Relaxação T2

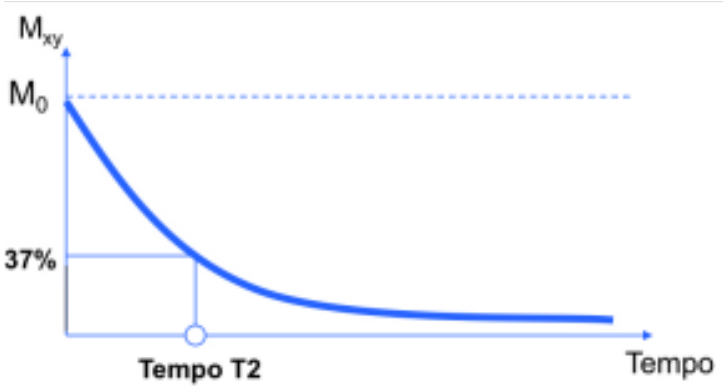

Figura 6 - Gráfico da relaxação transversal. Fonte: MAZZOLA (2009, p.121).

A relaxação transversal é o produto da heterogeneidade presente no campo magnético local. O valor T2 é influenciado por essa heterogeneidade dos campos e também por características dos diferentes tecidos. Na figura 7, representação de uma imagem ponderada em T2.

Figura 7- Ponderação em T2

Figura 7- Corte axial de imagem ponderada em T2. Na imagem é possível observar a substância cinza (1) e a substância branca (2). Fonte: Adaptado de PRESTON (2006).

As não homogeneidades magnéticas extrínsecas (flutuações de $\boldsymbol{Bo}$ ou ruídos magnéticos externos) também contribuem para a perda de coerência de fase. Para levar em conta as contribuições intrínsecas e extrínsecas, existe um “novo valor de T2”, chamado de T2* (figura 8). Essa nova constante de tempo é definida como:

$$\frac{1}{T2*} = \frac{1}{T2} + \frac{1}{T2_{INOG}} \qquad (16)$$

Sendo $T2_{INOG}$ o decaimento adicional do sinal devido a inomogeneidade do campo. Essas inomogeneidades são resultantes tanto das diferentes composições dos tecidos quanto devido a fatores de fabricação do magneto. Essas variações no tempo são exploradas pela ressonância magnética funcional (MAZZOLA, 2009).

Figura 8 - Relaxação T2 e T2*

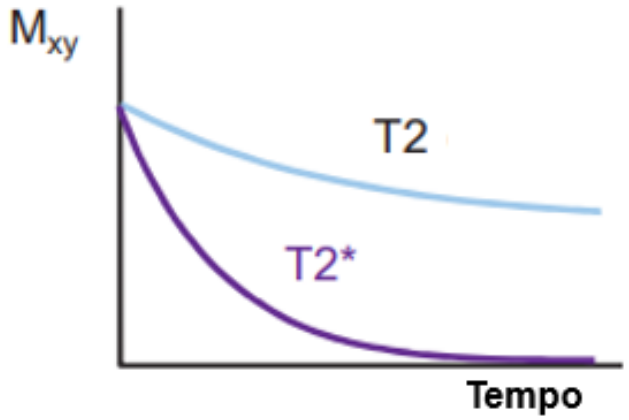

Figura 8- Gráfico de T2 representando o decaimento por conta de propriedades magnéticas intrínsecas da amostra e T2* representando as variações intrínsecas e extrínsecas do campo magnético. Fonte: Adaptado de BUSHBERG (2012, p.417).

Os diferentes tempos de relaxação longitudinal e transversal dos diferentes tecidos, possibilitam a observação de diferentes contrastes nas imagens o que possibilita a análise de diferentes estruturas e com isso o diagnóstico. Os valores de relaxação T1 e T2 correspondem a uma faixa de valores. Na tabela 1, estão apresentadas estimativas de valores das constantes de relaxamento para diferentes tecidos.

Tabela 1- Constantes de relaxamento T1 e T2 para diferentes tecidos.

TECIDOS	T1 (ms)	T2 (ms)
Gordura	260,0	80,0
Fígado	500,0	40,0
Músculo	870,0	45,0
Substância Branca	780,0	90,0
Substância Cinza	900,0	100,0
Líquido cefalorraquidiano	2,4	160,0

Valores considerando um campo magnético de 1,5T.

As imagens obtidas na ressonância magnética dependem da repetição de uma sequência de eventos para que o volume de interesse seja reconstruído ao longo do tempo. A formação de ecos é um fenômeno importante para a coleta do sinal que resultará na formação da imagem. Este fenômeno foi observado e descrito por Hahn E. L. em 1950 da seguinte forma: "Se excitarmos os prótons com um pulso de RF inicial e, após um determinado tempo t enviarmos um segundo pulso, observaremos que, além do surgimento de sinal na bobina após o primeiro pulso, também haverá o surgimento de um segundo sinal. Este segundo sinal é um eco do primeiro e aparece na bobina num tempo igual a $2t$."

A sequência de pulso spin eco é caracterizada pela aplicação de um pulso de RF de 90º, seguido de um pulso de RF de 180º e a coleta de um eco. O pulso de 90º é responsável por desviar o vetor magnetização para o plano XY e o pulso de 180º atua invertendo a recuperação do vetor magnetização em um ângulo de 180º. Além disto, este segundo pulso inverte o sistema de rotação e induz a coerência de fase, levando a formação do eco. Esta inversão faz com que os prótons experimentem variações de campo magnético externas opostas às de antes, e assim, há o cancelamento das não homogeneidades extrínsecas. Sendo assim, para pulsos subsequentes de 180° haverá ecos com amplitudes reduzidas por decaimento T2 intrínseco.

2.2 Formação da Imagem na Ressonância Magnética

O aparelho de RM é composto por:

- magneto principal (bobina supercondutora);
- bobinas homogeneizadoras do campo magnético principal;
- bobinas de gradiente;
- bobinas de radiofrequência;
- estação de comando e controle;

O magneto principal é o responsável por alinhar e orientar os núcleos dos átomos por meio do forte campo magnético gerado. É necessário manter a temperatura baixa dentro do magneto para garantir a sua supercondutividade, visto que uma característica desses materiais em baixas temperaturas é não apresentarem resistência elétrica. Portanto, com relativamente baixo custo energético, sem criação de energia térmica e com a geometria adequada pode-se criar campos grandes de alta intensidade, capazes de interagir suficiente com um ser humano adulto.

As bobinas homogeneizadoras são bobinas menores utilizadas para manter ou corrigir os distúrbios do campo magnético tornando-o mais homogêneo possível na região central.

As bobinas gradientes são componentes eletromagnéticos com potencial para provocar variações lineares no campo magnético, possibilitando a localização espacial do sinal de RM ao longo de três direções perpendiculares. São responsáveis pela seleção de cortes: sagital, coronal ou axial. Vale ressaltar que diferentemente de uma tomografia computadorizada, na RM é possível escolher o imageamento de regiões específicas e de angulações distintas.

A recepção e transmissão do sinal estão sob responsabilidades das bobinas de radiofrequência. Essas bobinas consistem em dispositivos elétricos compostos por muitos fios que são capazes de detectar a oscilação do campo magnético quando há

influência de uma corrente elétrica induzida. A transmissão dessas bobinas ocorre na frequência de Larmor.

A estação de comando e controle constitui de diversos sistemas eletrônicos para fazer a conversão analógico-digital, análise e processamento de sinal e visualização das imagens.

Figura 9- Esquematização do paciente em um equipamento de RM

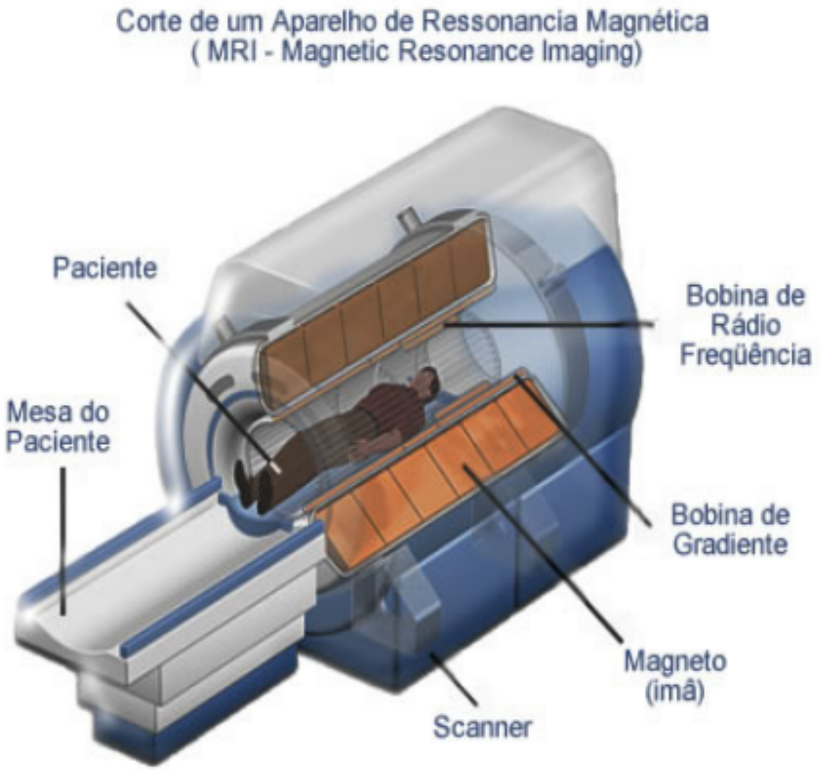

Figura 9 - Esquematização do paciente posicionado na mesa da RM em posição decúbito dorsal e ao redor, as bobinas. Fonte: ARAÚJO (2020 p. 7)

A formação da imagem na ressonância magnética se tornou possível quando a aplicação do campo gradiente forneceu o desenvolvimento da codificação espacial do sinal. Para que ocorra o mapeamento de uma determinada área, foi necessário estabelecer um método de organização em matriz, onde cada elemento (*pixel*) é associado a um valor de intensidade do sinal e por meio de uma escala de cinzas a região seja definida e visível.

Além de adquirir o contraste nas diferentes estruturas, é necessário a reconstrução da localização espacial destes tecidos e esse processo é possível devido a aplicação de um campo gradiente, método de imageamento proposto pelo químico Paul Christian Lauterbur e o físico Peter Mansfield – ganhadores do prêmio Nobel em medicina em 2003. O método consiste em aplicar sobre cada elemento de volume (voxel), um campo magnético $(\overrightarrow{G_{(\hat{\imath},\hat{\jmath},\hat{k})}})$ cuja intensidade varia linearmente em uma dada direção.

$$B_Z = (B_0 + G_r \,.\, r)\hat{k} \tag{17}$$

Aplicando esse campo magnético, a frequência de precessão (w) de cada *voxel* da imagem dependerá diretamente do espaço **r:**

$$w(\boldsymbol{r}) = \gamma(\boldsymbol{B_0} + \boldsymbol{G_r} \,.\, \boldsymbol{r}) \tag{18}$$

O sinal de cada *voxel* na coordenada r possui uma banda de frequência característica bem definida w, e utilizando ferramentas matemáticas como as transformadas de Fourier, é possível determinar a amplitude do sinal para cada pixel da imagem. Portanto, o sinal $S(t)$ pode ser descrito pela série de Fourier dependente das componentes de frequência e seus coeficientes, a_k e b_k.

$$S(t) = a_0 + \sum_{k=1}^{\infty} [a_k \cos(w_0 t_j) + b_k \operatorname{sen}(w_0 t_j)] \tag{19}$$

$$a_k = \frac{1}{N} \sum_{j=0}^{N-1} y_j \cos\left(\frac{2\pi jk}{N}\right) \tag{20}$$

$$b_k = \frac{1}{N} \sum_{j=0}^{N-1} y_j \operatorname{sen}\left(\frac{2\pi jk}{N}\right) \tag{21}$$

A amplitude do sinal da magnetização (dm) é preservada para cada *voxel* e corresponde a uma exponencial que varia no tempo de acordo com o coeficiente de relaxação $R_2 = 1/T2$.

$$dm = M_0(x) e^{iwt} . e^{-t/T2} dx \tag{22}$$

$$S(t) \propto \int M_0(x) e^{i\gamma(B_0+G_x x)t} . e^{-t/T2} dx \qquad (23)$$

A codificação do sinal para a formação da imagem na RM consiste em três etapas: seleção de corte, codificação de fase e codificação de frequência. Para cada etapa o gradiente de campo é acionado em uma dada direção.

As etapas mencionadas trabalham em conjunto. Quando o gradiente de seleção de corte é acionado em uma direção, cada posição ao longo da mesa irá precessar com um valor diferente de frequência. Mantendo esse gradiente ligado, é possível enviar um pulso de RF na direção que se deseja excitar. Acionando o gradiente de codificação de fase em uma das duas fases restantes, os spins têm sua fase alterada de acordo com a sua localização. Cada vez que esse gradiente é acionado a amplitude do gradiente é alterada. Por fim, o gradiente de frequência, também chamado de gradiente de leitura, é acionado na última direção restante e ocorre no momento da leitura do sinal. Com isso, o segundo eixo do corte fica mapeado em frequência (BUSHBERG, 2012; MAZZOLA, 2009).

Figura 10- Acionamento de seleção de um gradiente de corte.

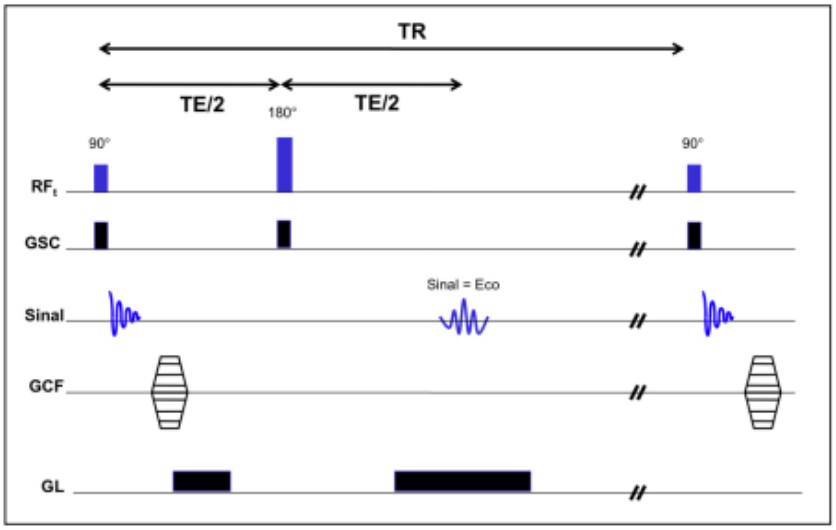

Figura 10- Diagrama simplificado da sequência de pulso spin eco mostrando o acionamento dos gradientes de seleção de corte (GSC), codificação de fase (GCF) e codificação de frequência ou leitura (GL). Sempre que um pulso (RF) é transmitido ocorre o acionamento do gradiente seleção de corte. Fonte: MAZZOLA (2009, p.123).

O sinal obtido em cada corte contém informações sobre o tecido contido no corte, ou seja, o sinal varia no tempo contendo diversas fases e frequências. Então é

necessário utilizar ferramentas matemáticas que resultará na composição das componentes de amplitude e oscilação da função. Em 1807, o matemático francês, Jean Baptiste Joseph Fourier desenvolveu essas ferramentas, as chamadas transformadas de Fourier (TF).

Após uma determinada quantidade de ecos obtidos é que as TF serão aplicadas no sinal para passar do domínio do tempo para o domínio de frequências. Enquanto isso não acontece os ecos obtidos são armazenados no denominado espaço k, que é uma matriz onde cada linha corresponde a um eco diferente. Cada ponto na matriz é correspondente a uma intensidade de sinal (variação de cinza) e uma posição no tempo que representa a amplitude do sinal recebido no determinado instante de tempo. Os eixos deste espaço k são correspondentes aos gradientes de codificação de frequência e de fase, como apresentado na figura 11. O preenchimento é linear e ocorre de acordo com a variação da amplitude, sendo os extremos do espaço valores contendo baixa amplitude e as linhas centrais, o sinal de maior amplitude. Como cada ponto no espaço k corresponde a informação de todo o corte selecionado, não é possível realizar associação direta de um ponto do espaço com um ponto da imagem. Além disso, quanto maior o número de linhas no espaço, maior o sinal e o tempo necessário para aquisição.

Figura 11- Espaço K e a Imagem RM

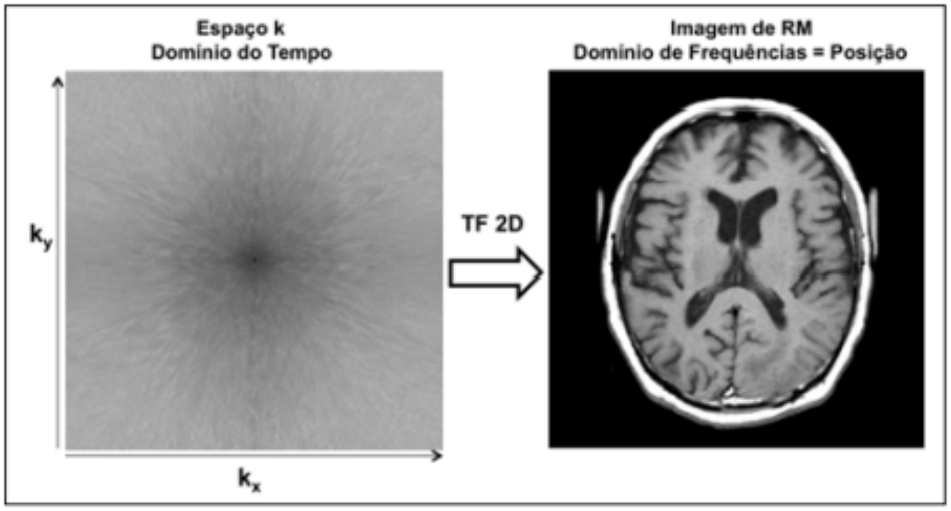

Figura 11- A esquerda a representação do espaço k (domínio do tempo) e à direita a reconstrução da imagem RM no domínio de frequência após aplicar a Transformada de Fourier (TF). Fonte: MAZZOLA (2009, p.124).

Com a TF o sinal obtido variando no tempo é decomposto em variação de intensidade ao longo da distância, então o domínio do tempo torna-se domínio espacial. Neste domínio, as frequências espaciais (altas ou baixas) representam a variação dos valores da intensidade da imagem (tons de cinza).

As frequências espaciais são importantes para compreender a formação da imagem. As frequências espaciais mais baixas têm maior incidência no espectro da imagem e, portanto, maior amplitude e intensidade de brilho no espaço k. Estas informações de baixa frequência estão dispersas ao longo da imagem espacial e permitem a percepção visual do baixo contraste nessas imagens, conservando a informação do formato dos órgãos ou estruturas como apresentado na figura 12.

Figura 12- Imagem com baixa frequência espacial

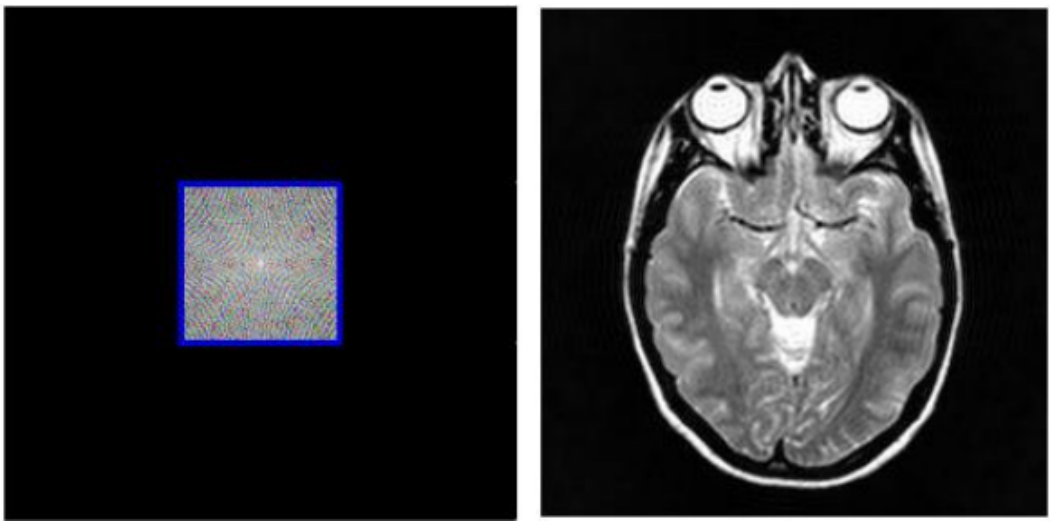

Figura 12- No centro do espaço k (figura da esquerda) estão as frequências espaciais mais baixas e, após a aplicação de filtros de frequência do tipo passa-baixa neste espaço k e a aplicação da Transformada de Fourier (TF), observamos a correspondente imagem de RM no domínio espacial (figura da direita) que conserva somente as informações de baixa frequência e que preserva nessas imagens o respectivo baixo contraste na percepção do formato das estruturas neuroanatômicas.
Fonte: IMAIOS (2018)

Já as altas frequências espaciais apresentam menor incidência no espectro da imagem e permitem perceber as bordas e a nitidez das imagens em geral, principalmente ao analisar as bordas das estruturas, pois nessa região há mudanças bruscas na intensidade do sinal da imagem em função de uma pequena variação de posição. Por estar na periferia do espaço k, contribui para uma melhor resolução espacial de alto contraste.

Figura 13 - Imagens com alta frequência espacial

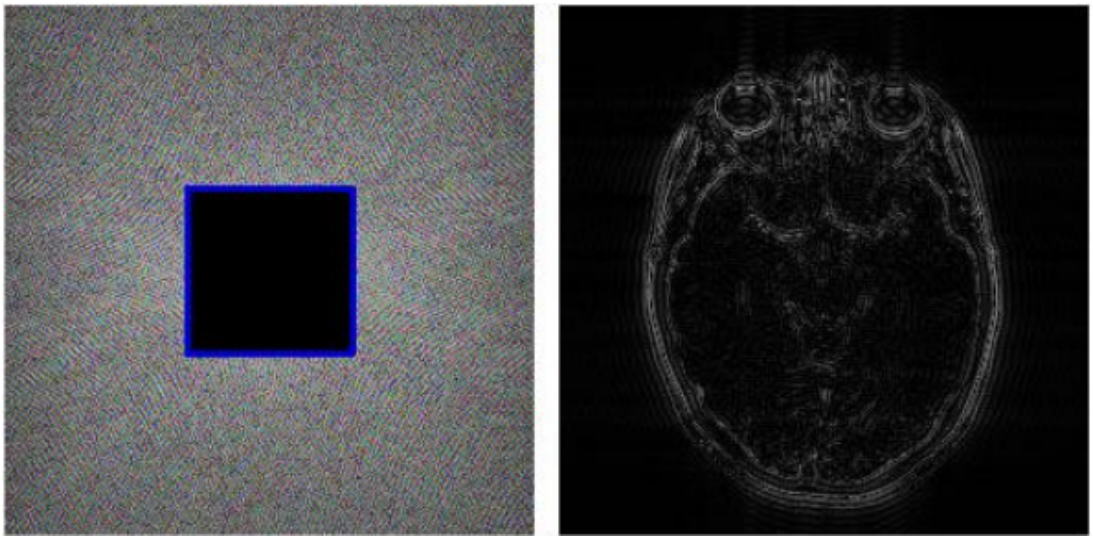

Figura 13 - Na periferia do espaço k (figura da esquerda) estão as frequências espaciais mais altas e, após a aplicação de filtros de frequência do tipo passa-alta neste espaço k e a aplicação da Transformada de Fourier (TF), observamos a correspondente imagem de RM no domínio espacial (figura da direita) que conserva somente as informações de alta frequência e que preserva nessas imagens o respectivo alto contraste na percepção do formato das estruturas neuroanatômicas. Fonte: IMAIOS (2018).

2.3 Estigma

Os gregos, na tentativa de referenciar os sinais corporais apresentados por um indivíduo e associá-los ao status moral como um traço indestrutível, criaram o termo estigma (GOFFMAN, 1963). O estigma é um conceito relacional, dependente dos atributos impostos por uma sociedade e normalmente são associados de modo pejorativo (FONSECA, 2001). O estigma é considerado um fenômeno complexo, dependendo de diversos contextos culturais, sendo o ponto chave para sua formação, a percepção das diferenças do comportamento social (SMITH *et.al*., 2002). Segundo Goffman (1963), o termo é utilizado como um traço depreciativo, definido como uma fraqueza ou desvantagem o que proporciona um tratamento diferenciado e preconceituoso às pessoas. O conceito do estigma pode ser classificado em três causas, sendo elas: (i) as deformidades físicas; (ii) as culpas de caráter individual; e (iii) os estigmas tribais de raça, nação e religião (GOFFMAN, 1963). Devido à complexidade do termo e das inúmeras situações em que é aplicado, há diversas variações e definições do estigma, porém, é notório que em todas as classificações,

a condição do estigma é na realidade, uma construção de rótulos impostos pela sociedade, de acordo com as características da maior parcela da população (LINK; PHELAN, 2001).

Há diferentes maneiras de perceber e reagir ao estigma e para explicar seus mecanismos, foram criados alguns modelos. Goffman (1963) introduziu um modelo que aborda o estigma em duas classes: o visível e o invisível. No estigma visível, as características aparentes são facilmente percebidas e sentidas, e por isto, deve-se ter o cuidado com o modo de interação na sociedade. Já no estigma invisível, as características são percebidas somente quando reveladas direta ou indiretamente, e, portanto, deve ser levado em consideração os graus de visibilidade e a capacidade de distinção da população.

Por outro lado, Corrigan e Watson (2002), estabeleceram dois tipos de estigma: o estigma público (estigmatizador) e o autoestigma (estigmatizado). O estigma público está diretamente relacionado com a reação das pessoas em relação ao indivíduo socialmente inaceitável devido a características físicas ou pessoais, normalmente associadas negativamente, promovendo a desvalorização do indivíduo. No autoestigma, o indivíduo estigmatizante torna-se consciente do estereótipo negativo que lhe foi associado, concordando com o estereótipo negativo e aplica a si próprio. Já para Link e Phelan (2001), o autoestigma é iniciado quando os conhecimentos estereotipados são internalizados, e com isso, todo o preconceito e discriminação são antecipados.

Esses dois tipos de estigma podem ser compreendidos em termos de três componentes: estereótipo, preconceito e discriminação. O estereótipo é entendido como um fator social, visto que, é dependente das atribuições coletivas de um grupo e são eficazes na formação de impressões que levam aos preconceituosos, o endossamento dos estereótipos negativos e à discriminação. O preconceito relaciona-se com resposta cognitiva e afetiva proporcionando efeitos comportamentais que acarretam em exclusão do estigmatizado na sociedade. Já a discriminação é uma resposta comportamental ao preconceito. (CORRIGAN; WATSON, 2002). O estigmatizado, portanto, sofre diretamente com os mecanismos de discriminação, confirmação de expectativa e por meio da ativação automática de estereótipos e

indiretamente por meio de ameaças a pessoas e identidade social (MAJOR; O'BRIEN, 2005).

Uma condição estigmatizante pode proporcionar ao estigmatizado, diversas questões relacionadas ao comportamento e convívio social. De acordo com Goffman (1963), a adaptação do indivíduo pode seguir caminhos distintos e quanto ao processo de mudança, sendo esta, por meio da correção do defeito diretamente ou então a um processo indireto, depositando grande esforço em tarefas consideradas proibidas devido a sua situação. Já para garantir adaptação na sociedade e conseguir proteção contra rejeição, preconceito e a discriminação, os indivíduos adotam três diferentes estratégias que podem ser classificadas nas categorias: (i) ocultar informações; (ii) evitar o contato com pessoas que não estão familiarizados com as condições estigmatizantes e fortalecer o vínculo com os estigmatizados e (iii) informar preventivamente sobre a situação (LEE; CRAFT, 2002).

As estratégias adotadas no enfretamento do estigma podem proporcionar alterações comportamentais, influenciar negativamente na qualidade de vida e reforçar o estigma existente (JACOBY, 1992, 2002; MOREIRA, 2002). Além disso, os desafios enfrentados pelas pessoas estigmatizadas são de grande impacto e podem atingir de formas distintas cada indivíduo bem como seu relacionamento com a sociedade (LEE; CRAFT, 2002). Vale destacar, que as estratégias adotadas pelos estigmatizados, tornam o estigma implicado à saúde mais alarmante, pois funcionam como uma barreira, afeta negativamente as pessoas que procuram o serviço de saúde, prejudicando o diagnóstico e o tratamento (NYBLADE *et.al*, 2019). Em muitos casos, a condição gerada pelo estigma proporciona um dano mais destrutivo para a pessoa afetada do que a própria doença (STEVELINK *et.al*, 2011).

Há diversas condições estigmatizantes, sendo no âmbito da saúde classificadas em infecciosas (hanseníase, a tuberculose, AIDS, etc) e as não infecciosas (diabetes, o câncer, a doença mental, o abuso de substâncias, etc). Todas estas doenças possuem em comum alguns aspectos característicos do estigma, como a culpabilidade pela doença, a falta de consciência do estigma e suas consequências – ansiedade; depressão; isolamento social. Esses aspectos relacionam as dificuldades encontradas pelos estigmatizados e por toda a sociedade, e ressaltam a importância de compreender o estigma e gerar mecanismos para promover sua

redução. O estigma associado a hanseníase por muito tempo promoveu o afastamento dos pacientes do convívio social, a ocultação do status e até mesmo o diagnóstico e o tratamento (SINGH, 2019). Mesmo tendo a cura para a doença, a tendência de as pessoas com hanseníase desistir ou não procurar por tratamento devido a vergonha, ameaça ou medo são grandes e podem prejudicar programas de redução de doenças (OMS, 2016). Adotar medidas de redução do estigma relacionado às doenças proporciona uma redução do impacto na saúde (MAK *et.al*, 2006), garante a qualidade dos cuidados previstos pela equipe médica e possui potencial de melhoraria dos tratamentos (NYBLADE *et.al*, 2019).

2.4 Hanseníase

A hanseníase é conhecida como uma doença granulomatosa crônica causada pela bactéria *Mycobacterium leprae*, ou bacilo de Hansen, um parasita intracelular obrigatório, que apresenta afinidade por células cutâneas e por células dos nervos periféricos. O bacilo apresenta alto poder infectante e baixo poder patogênico, ou seja, é capaz de infectar muitas pessoas, mas poucas adoecem. O homem é conhecido como um reservatório natural do bacilo, sendo a única fonte de infecção, apesar de haver relatos de animais selvagens infectados (ARAÚJO, 2003; RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011; BHAT; PRAKASH; PEREIRA, 2002).

Ao entrar em contato com o organismo, não havendo sua destruição, o parasita irá se localizar na célula de Schwann e na pele (ARAÚJO, 2003). No organismo do indivíduo infectado, a bactéria apresenta uma evolução lenta, podendo durar em média de 11 a 16 dias, e o aparecimento da doença pode ocorrer após um longo período de incubação, em torno de 2 a 7 anos, e manifesta-se principalmente por sinais e sintomas dermatológicos e neurológicos. A hanseníase pode atingir pessoas de todas as idades e de ambos os sexos, no entanto, raramente acomete crianças, exceto em regiões endêmicas, onde é observado em crianças menores de 15 anos (PEREIRA, 2002). Na maioria das regiões do mundo, a incidência é maior em homens do que em mulheres (DE OLIVEIRA, 2020). O modo de transmissão ainda não é totalmente elucidado, e apesar da bactéria estar presente em todas as secreções orgânicas do organismo (esperma, secreção vaginal, suor, etc.), acredita-se que a

transmissão ocorra principalmente pelas vias aéreas, por meio das gotículas nasais das pessoas doentes não tratadas (PEREIRA, 2002).

A ação da *Mycobacterium leprae* promove lesões nos nervos periféricos e na pele. As lesões nos nervos periféricos são decorrentes do processo inflamatório (neurite) gerado tanto pela ação do parasita como por ação do sistema imunológico do organismo. Essas lesões acarretam o comprometimento da função dos nervos periféricos, e quando não tratadas, possuem grande potencial no desenvolvimento de incapacidade física, podendo evoluir para deformações visíveis principalmente nas mãos, pés e regiões da face (figura 14). Clinicamente a neurite pode ser silenciosa ou pode inicialmente, promover dor intensa e edema e, quando crônica, apresenta as evidências do comprometimento.

Figura 14- Complicações da Hanseníase -nas mãos.

Figura 14- Ilustração de mutilação e degeneração grave de todos os dedos de um paciente com hanseníase. Fonte: Manual MSD.

As lesões da pele podem apresentar sensibilidade diminuída (hipoestesia), aumentada (hiperestesia) ou ausente (anestesia) e podem surgir em diferentes regiões do corpo, inclusive na mucosa nasal e oral, no entanto, é mais comum na face, nádegas, orelhas, braços, pernas e costas. As lesões mais comuns são: as manchas pigmentares (ausência, diminuição ou aumento de melanina ou depósito de outras substâncias na pele); as placas (a lesão se estende por vários centímetros na pele, podendo ser unitária ou em aglomerado); as infiltrações (aumento da espessura e

consistência da pele, contendo limites imprecisos); e os nódulos (lesão sólida, circunscrita, podendo ser elevada, e contendo tamanho de 1 a 3 cm) como apresentado na figura 15 (PEREIRA, 2002; FOSS, 1997).

Figura 15 - Tipos de lesões da pele

Figura 15 – Ilustração dos tipos de lesões da pele mais comuns da hanseníase. Fonte: PEREIRA, (2002 p. 15).

A classificação clínica da doença depende da relação do bacilo e da ação do sistema imunológico do hospedeiro. Existe algumas classificações quanto as diferentes formas clínicas e baciloscópicas. Para fins de tratamento, a Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1982 classificou a hanseníase em Paucibacilar e Multibacilar (LASTÓRIA *et.al*, 2012). Quando pessoas contendo a doença conseguem obter alguma resistência ao bacilo, a quantidade deste no organismo é pequena e insuficiente para infectar outras pessoas, este caso é chamado de paucibacilares. Quando as pessoas não possuem resistência ao bacilo, ocorre a multiplicação do mesmo no organismo e sua eliminação externa, contaminando outras pessoas, este caso é denominado multibacilares.

O diagnóstico da doença é feito por meio de exames físicos com avaliação dermatológica, anamnese e em alguns casos exame laboratorial. Uma investigação epidemiológica também é realizada para descobrir a origem da doença e possibilitar o diagnóstico precoce de novos casos. O tratamento adotado é baseado nos sintomas e sinais apresentados pelos pacientes e de acordo com a classificação operacional

em paucibacilares (casos contendo até 5 lesões na pele) e multibacilares (casos contendo mais de 5 lesões na pele). Imediatamente após o diagnóstico da doença é iniciado o tratamento quimioterápico específico, a poliquimioterapia (PQT), determinado pela OMS em 1981 como tratamento padrão. A PQT consiste em um conjunto de medicamentos capazes de matar o bacilo, evitar a evolução da doença e prevenir as incapacidades e deformidades causadas por ela, proporcionando a cura bacteriológica. O tratamento realizado é totalmente supervisionado nas unidades de saúde e o tempo, depende da classificação operacional podendo ser de seis a doze meses ou doze a dezoito meses, não havendo a necessidade de internação ou isolamento, uma vez que as primeiras doses dos medicamentos são responsáveis por impedir a transmissão (PEREIRA, 2002).

Embora os efetivos esquemas de PQT e todas as ações envolvidas em detectar precocemente a hanseníase e tratar de forma imediata de modo a reduzir a transmissão em comunidade (OMS, 2016), ela ainda é considerada um grande problema de saúde nos países em desenvolvimento (MIRANZI *et.al*, 2010). Em 2019, cerca de 79,6% dos novos casos de hanseníase estavam concentrados na Índia, Brasil e Indonésia (Mahato et al., 2020). Neste mesmo ano, foi reportado à OMS, 27.864 novos casos da doença. No ano de 2020, foi observado diminuição dos novos casos na Índia, Brasil e Indonésia, cerca de 74% foi detectado e apesar desse avanço, esses países ainda relataram mais de 10.000 casos como apresentado na figura 16. Em 2019, o Brasil foi classificado em segundo lugar na relação de países com maior número de casos no mundo (BERNARDES, 2021). Apesar deste registro, tem sido observado a nível nacional, uma tendência da eliminação da hanseníase e as diferenças entre as regiões permitem a manutenção da doença circulante, visto que, além das condições individuais há outros fatores que influenciam na condição endêmica como fatores socioeconômicos desfavoráveis, condições precárias de saúde e falta de acesso à educação (RIBEIRO, 2018; PEREIRA, 2002).

Figura 16 - Distribuição geográfica dos novos casos de hanseníase em 2019.

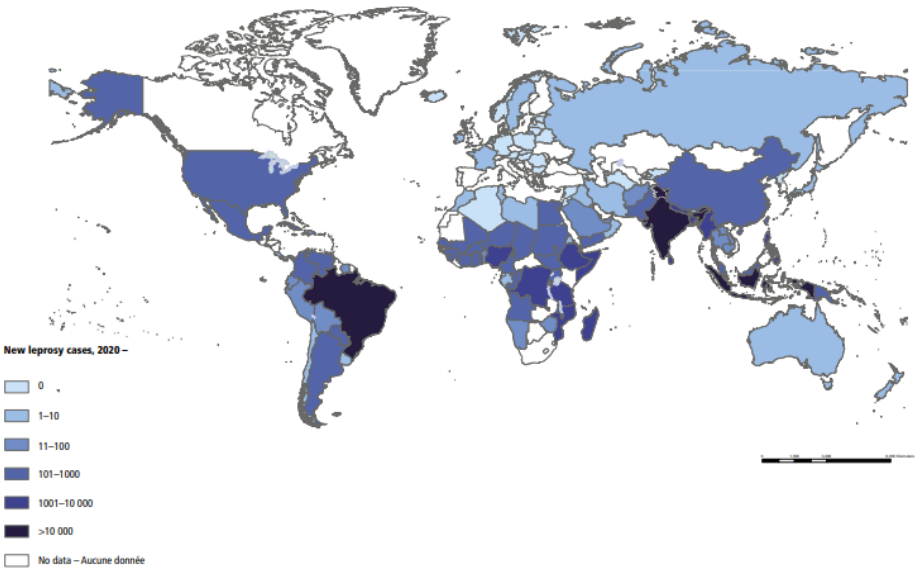

Figura 16 – Apresentação da distribuição geográfica dos novos casos de hanseníase reportados à OMS em 2020. Fonte: Adaptado de WHO (2021).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Os procedimentos e paradigma experimental deste estudo foram aprovados pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – CAEE: 40806315.2.0000.5257. Todos os voluntários assinaram e concordaram com os termos de consentimento (vide APÊNDICE A).

3.1 Amostra

Os pacientes foram recrutados diretamente no ambulatório por convite de médicos e fisioterapeutas que lhes atendiam ali. O grupo de pacientes foi composto por sujeitos do sexo masculino, sem distinção de raça, com idade entre 18 a 65 anos, com diagnóstico de hanseníase multibacilar que tivessem completado o tratamento com PQT há pelo menos 6 meses, com grau de incapacidade 2 (segundo os critérios da OMS) e não possuíam dor neuropática. A escolha desse perfil de pacientes se deu em virtude da presença de deformidades visíveis e também de o momento de maiores dificuldades para aceitação da doença ser durante o diagnóstico e tratamento.

Para confirmar o grau de incapacidade dos pacientes, a equipe médica e de fisioterapeutas do ambulatório realizou o exame sensitivo-motor dos olhos, pés e mãos, conforme preconizado pela OMS. Para medir a sensibilidade cutânea foram utilizados os monofilamentos de Simmes-Weistein graduados em 0.05g, 0.2g, 2g, 4g, 10g e 300g aplicados em pontos das mãos e dos pés. As regiões testadas corresponderam aos dermátomos dos nervos ulnar (face palmar medial da mão), mediano (face palmar lateral da mão), radial (dorso da não), tibial (região plantar do pé). A avaliação da sensibilidade dos olhos foi realizada com uso de um pedaço de fio dental (sem sabor). A partir dos resultados do exame sensitivo-motor, os participantes foram classificados em: grau 0 (zero) como nenhuma perda de sensibilidade ou deformidade visível em olhos, mãos e pés; grau 1 como diminuição de sensibilidade (ausência de resposta ao filamento igual ou maior que 2g) e sem deformidade visível, e grau 2 como alteração de sensibilidade e presença de deformidade visível em mãos e pés (ex.: garras nos dedos nas mãos e nos pés e úlceras plantares).

Já os sujeitos saudáveis que eram controles da pesquisa foram recrutados a partir de cartazes fixados nos corredores do HUCFF ou salas e corredores da UFRJ. O grupo controle foi composto por indivíduos do sexo masculino, sem diagnóstico de hanseníase e com idade entre 18 a 65 anos. Não foram considerados elegíveis para o estudo os voluntários que apresentassem contraindicação para realização do exame de ressonância magnética (osteossíntese, marcapassos, etc.), dor crônica em qualquer segmento do corpo, presença de qualquer condição estigmatizante, aqueles que estivessem em uso de medicamentos de ação central, as pessoas que tivessem recebido diagnóstico de alguma doença psiquiátrica ou tivessem alguma doença neurológica que pudesse comprometer a confiabilidade dos resultados.

A amostra inicial do estudo consistiu no total de 27 indivíduos do sexo masculino, divididos em dois grupos sendo 14 pacientes e 13 controles. Após exclusão de um paciente por artefatos de movimento, restando em 13 pacientes (média= 41,54; DP=13,17) e 13 controles (média= 41,54; DP=15,17) pareados por idade (p-valor = 1,00). Todos os participantes atenderam aos critérios de elegibilidade descritos acima.

3.2 Questionários

Todos os participantes foram instruídos a preencherem escalas psicométricas para avaliar a ansiedade, depressão, estigma e traço de humor. As escalas preenchidas foram respectivamente: (i) Inventário de ansiedade de Beck; (ii) Inventário de depressão de Beck; (iii) Escala de estigma de Jacoby; (iv) Escala Afetiva Positiva e Afetiva Negativa.

O inventário de ansiedade de Beck (Beck Anxiety Inventory – BAI) (BECK *et.al*, 1988) foi aplicado com o intuito de avaliar o rigor dos sintomas de ansiedade. O BDI foi traduzido e adaptado para o Brasil (QUINTÃO; DELGADO; PRIETO, 2013). O questionário é composto por 21 itens que descrevem sintomas comuns em quadros de ansiedade, sendo graduada em uma escala de 4 pontos, variando de 0 (não a todas) a 3 (severamente). Os itens somados resultam em pontuação total que pode variar de 0 a 63 sendo dividida seguinte maneira: de 0 a 10 (mínimo); 11 a 19 (leve); 20 a 30 (moderada) e 31 a 63 (grave).

Para avaliar a presença de sintomas de depressão os participantes preencheram o inventário de depressão de Beck (Beck Depression Inventory – BDI). O BDI foi traduzido e adaptado para o português do Brasil por Gorenstein e Andrade (1996). O inventário é composto por 21 categorias de sintomas e atitudes, que descrevem manifestações comportamentais, cognitivas, afetivas e somáticas como: humor, pessimismo, sentimentos de fracasso, insatisfação, sentimentos de culpa, sentimentos de punição, autodepreciação, auto-acusação, desejo de autopunição, crises de choro, irritabilidade, isolamento social, indecisão, inibição no trabalho, distúrbios do sono, fadigabilidade, perda de apetite, perda de peso, preocupação somática e perda da libido. Cada categoria contém de quatro a cinco alternativas que expressam níveis de gravidade dos sintomas. A pontuação para cada categoria varia de zero a três, sendo zero a ausência dos sintomas depressivos e três a presença dos sintomas mais intensos. A classificação final é estratificada como ausência de depressão ou sintomas depressivos mínimos (até 9 pontos); depressão leve a moderada (10 a 18 pontos); depressão moderada (de 19 a 29 pontos) e depressão grave (30 a 63 pontos). O BDI discrimina indivíduos normais de deprimidos ou ansiosos (GORENSTEIN; ANDRADE, 1996) e vem sendo considerado referência padrão e uma das escalas auto-aplicadas mais comumente utilizadas para avaliação de depressão (DEL PORTO, 1989).

A escala de estigma de Jacoby foi aplicada para medir a extensão pela qual pessoas afetadas pela hanseníase percebem atitudes negativas ou comportamentos devido a sua condição de saúde (SIHOMBING *et al.*, 2010). A Escala de Estigma Jacoby utilizada para pacientes com hanseníase foi adaptada da original, desenvolvida para avaliar pacientes com epilepsia (BAKER *et al.*, 1999) e mantém as mesmas três perguntas da escala original, sendo apenas substituída a palavra “epilepsia” por “hanseníase e suas incapacidades”. A escala fornece opções de SIM e NÃO com valores de 1 e zero respectivamente. O valor total é de 3 pontos.

Para avaliar o traço de humor dos participantes foi utilizada a Escala Afetiva Positiva e Afetiva Negativa (PANAS) (Watson et al., 1998), que possibilita a descrição dessas duas dimensões dominantes por meio do autorrelato. A PANAS é uma escala de 20 itens composta por 10 palavras adjetivas que descrevem o humor positivo (ativo, alerta, atento, determinado, entusiasmado, animado, inspirado, interessado,

orgulhoso e forte) e outras 10 palavras relacionadas ao humor negativo (angustiado, chateado, hostil, irritável, assustado, com medo, envergonhado, culpado, nervoso e nervoso). A PANAS foi traduzida e adaptada para o Brasil (PIRES *et.al*.,2013). Os participantes foram solicitados a preencher esta escala antes da sessão de MRI, classificando o grau em que experimentaram cada emoção em uma escala de 1 a 5 (1 = muito pouco ou nada, 5 = extremamente).

3.3 Aquisição das imagens

A aquisição das imagens de RM de todos os voluntários deste estudo foi realizada no Serviço de Radiologia do HUCFF utilizando um aparelho de ressonância magnética de 1.5 Teslas (Avanto Siemens, Alemanha).

A imagem anatômica foi obtida utilizando uma imagem ponderada em T1 (TE=3,26ms; TR=2730ms; tamanho da matriz de 256x256; ângulo de inclinação=7°; FoV=256mm). Foram adquiridos um total de 128 cortes, de 1,33mm de espessura, tendo esta sequência 8 minutos de duração.

Na ressonância magnética os participantes foram posicionados em decúbito dorsal, em seguida era colocado a bobina de crânio de 8 canais. Os participantes foram instruídos a permanecer parados em prol de não gerar artefatos de movimento, e, portanto, foi colocado fixados acolchoados entre a bobina e a cabeça dos voluntários. Além disso, foi disponibilizado uma campainha na mão dos voluntários para informar qualquer desconforto durante o exame. A qualquer momento o voluntário poderia desistir do experimento sem acarretar nenhum prejuízo a este voluntário.

3.4 Processamento de dados

Após a coleta dos dados, as imagens passam pelo pré-processamento, onde processos matemáticos serão aplicados sobre os elementos das imagens, em prol de garantir a correção de erros sistemáticos e a qualidade nas etapas de processamento. O pré-processamento dos dados deste estudo consistiu em: correção da inomogeneidade de campo, normalização MNI, corregistro de sulco e giro entre os

sujeitos e segmentação. Todos os dados foram processados num computador Mac Pro (versão High Sierra 10.13.6) e analisados pelo software FreeSurfer versão 7.1.1. O *pipeline* de processamentos das imagens dura cerca de 12 horas por indivíduo.

3.4.1 Correção de Inomogeneidade de Campo

Nas imagens de ressonância magnética podem ocorrer variações suaves de intensidade do campo por conta de alguns fatores como: não homogeneidade do campo estático, uniformidade reduzida na bobina de radiofrequência, penetração de RF, anatomia e posição do indivíduo, sequência de pulso, entre outros fatores. Portanto, esta etapa de correção é importante para garantir a confiabilidade das estruturas analisadas entre os indivíduos.

Nessa correção, é construído um conjunto de histogramas com a sobreposição das fatias do corte paralelo ao plano XY. Como na imagem terá intensidades relacionadas ao ruído, o histograma é então suavizado por meio de uma gaussiana para que esses pontos sejam eliminados. Um algoritmo para detecção de pico é utilizado no histograma onde, o maior pico corresponde a intensidade média da substância branca. Esse valor é considerado referência e utilizado para comparação com os demais valores observados.

Como a variação da heterogeneidade do campo magnético é suave, para duas fatias adjacentes, valores de pico discrepantes são eliminados e essa comparação dos valores de picos ocorrem para todas as demais fatias que serão adicionadas. O algoritmo faz a comparação com todos os picos que estão próximos ao valor de referência (chamados de pontos de controle) e para os que não se encaixam nesse padrão é utilizado o diagrama de Voronoi. Com esse diagrama, os demais pontos serão avaliados e corrigidos para o ponto de controle mais próximo. Algumas interações de suavização são executadas para suavizar os limites entre as regiões de Voronoi e posteriormente a intensidade de cada *voxel* será dimensionada para o campo de correção calculado. Dessa forma, as substâncias branca e cinza ficam mais homogêneas (Figura 17). Após a etapa de correção de inomogeneidade de campo o crânio e cerebelo são removidos.

Figura 17- Correção de inomogeneidade de campo

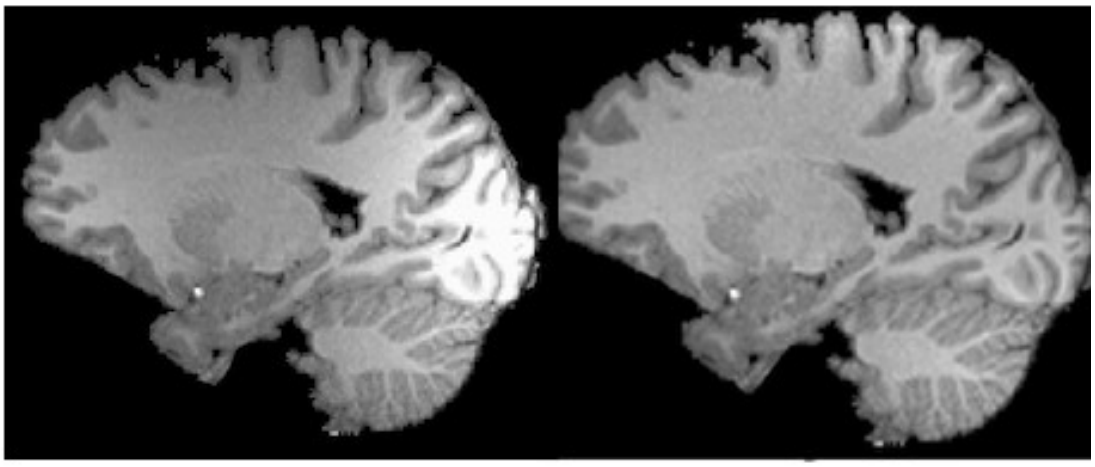

Figura 17- Correção de inomogeneidade de campo. A esquerda imagem original sem a correção de inomogeneidade de campo e à direita imagem após a correção. Fonte: Adaptado de BrainVoyager (2020).

3.4.2 Normalização MNI

Há uma grande variabilidade anatômica existente entre a população, sem que seja associado alguma patologia. Em um estudo em grupo, há a necessidade de trabalhar com as imagens para diminuir essas diferenças, esse processo é denominado normalização. A normalização consiste na transformação das imagens num espaço conhecido.

Neste estudo, foi utilizada a normalização MNI - Montreal Neurological Institute (MAZZIOTA *et.al*, 1995), consistente de modelo baseados em médias de exames de ressonância magnética de adultos jovens saudáveis. A formação desse modelo ocorreu em duas fases:

1. O dimensionamento manual em imagens de 305 cérebros: Nesta etapa, foi realizado uma avaliação e reconhecimento das diversas regiões e estruturas cerebrais e dessa forma, as imagens foram orientadas através de pontos de referência definidos manualmente. Com isso, todos os cérebros foram redimensionados e o modelo manual é constituído da média desses cérebros redimensionados.
2. A segunda etapa deste modelo consistiu em automatizar o registro descrito acima, portanto, os modelos MNI representam um cérebro de forma média.

3.4.3 Corregistro entre sulco e giro

Para que seja realizada a análise de grupo entre as imagens obtidas na ressonância, é necessário que estas estejam alinhadas e esse processo é feito por meio do corregistro, que visa adequar os variados volumes. Como as imagens são correspondentes de diferentes indivíduos com diferentes características, no corregistro há a sobreposição das imagens anatômicas e um alinhamento entre os sulcos e giros das imagens obtidas, possibilitando posteriormente a análise de grupos.

3.4.4 Segmentação

A segmentação é um procedimento no pré-processamento de imagens que possibilita dividir o cérebro segundo critérios de interesse, podendo ser anatômico, histológico e funcional (PHAM *et.al*., 2000). Neste estudo, utilizamos a segmentação anatômica (figura 18), onde particionamos o cérebro de acordo com as substâncias branca e cinzenta e com as estruturas subcorticais de interesse e utilizamos além da segmentação automatizada disponível no FreeSurfer, a segmentação manual.

Figura 18- Segmentação Cerebral

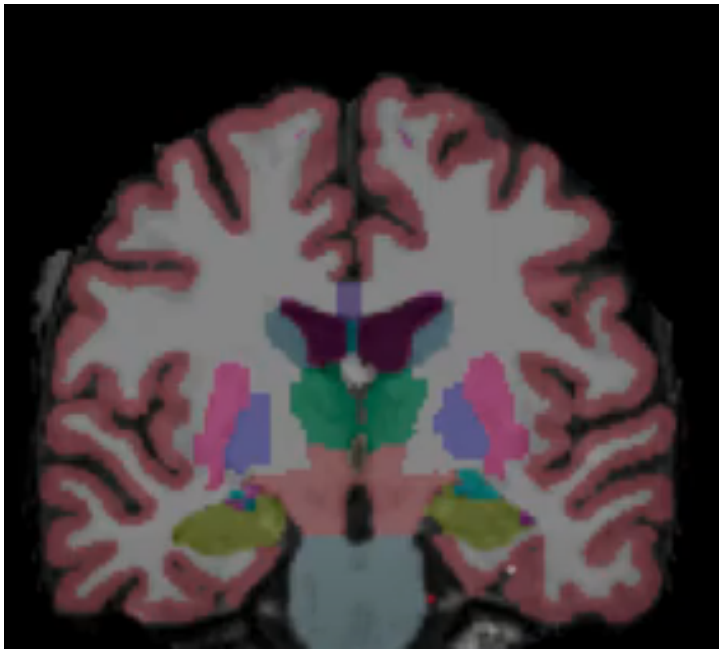

Figura 18- Representação da segmentação da substância branca, cinzenta e estruturas subcorticais nos dois hemisférios (região central da figura). Fonte: Adaptado de FreeSurfer (2017)

A segmentação automatizada é um processo que utiliza ferramentas para segmentar as diferentes estruturas e regiões volumétricas. Para isso, é considerado um modelo de atlas probabilístico contendo informações sobre a localização das estruturas. No entanto, alguns erros podem ocorrer nesse processo como por exemplo, algumas partes do cérebro são, erradamente, excluídas da substância cinza, ou pelo contrário, substância cinza que, equivocamente, não é classificada como tal, como apresentado na figura 19.

Figura 19 - Segmentação incorreta da matéria cinzenta.

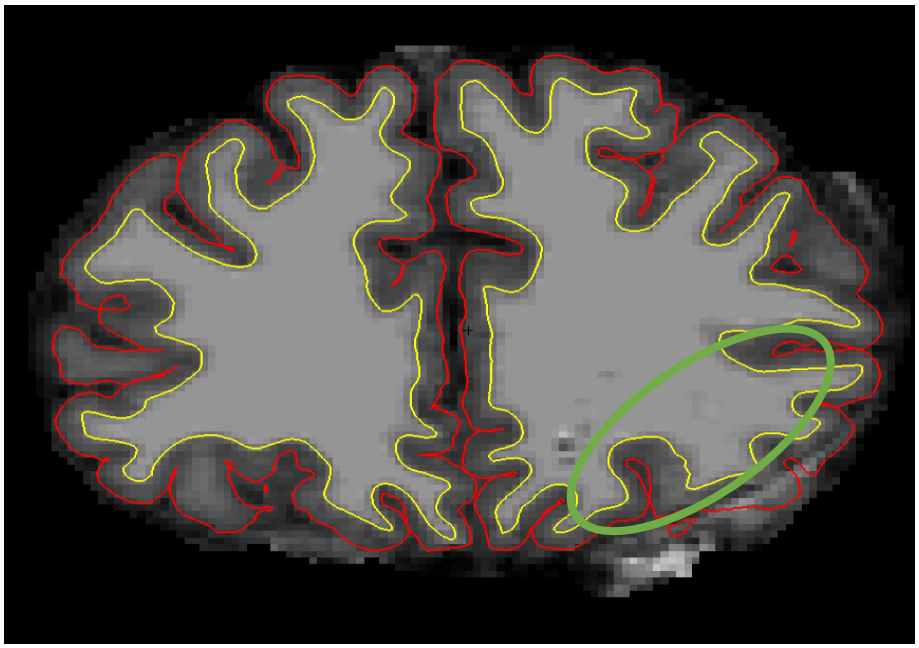

Figura 19- Demonstração da segmentação incorreta da matéria cinzenta. Fonte: próprio autor.

Para minimizar esse erro, foi feita a correção manual das imagens e desta forma, um controle de qualidade garantindo a segmentação correta das regiões a serem analisadas. Esse tipo de segmentação é um processo que demanda tempo adicional nas análises e pessoas capacitadas com conhecimento anatômico cerebral, para garantir a qualidade da segmentação, e por isso, ainda é questionada na literatura a necessidade desta técnica (MCCARTHY *et.al*, 2015).

Após a etapa de pré-processamento, as imagens foram processadas em duas abordagens distintas: (i) análise subcortical; (ii) análise de espessura cortical por ROI.

Essas duas análises contam com o mesmo algoritmo base para a rotulagem dos tecidos e estruturas, levando em consideração a construção de um atlas probabilístico em um espaço comum (MNI305 para análise subcortical e espaço esférico para análise cortical), tendo como base um conjunto de cérebros rotulados anteriormente à mão.

3.4.5 Análise de Espessura Cortical por ROI

Como o córtex cerebral apresenta curvaturas é necessário procedimentos que alteram a representação da superfície cortical deixando – a apta para realizar as medidas. Esse processo consiste em inflar toda a superfície tornando visível a regiões localizadas dentro dos sulcos, seguindo da separação dos hemisférios e seu achatamento e posterior transformação do hemisfério em uma superfície simples e parametrizável, como uma esfera por exemplo, dessa forma é possível estabelecer um sistema de coordenadas baseado nas superfícies visto que as informações sobre giros e sulcos e suas relativas localizações são armazenadas.

Figura 20- Alterações Superficiais no córtex cerebral

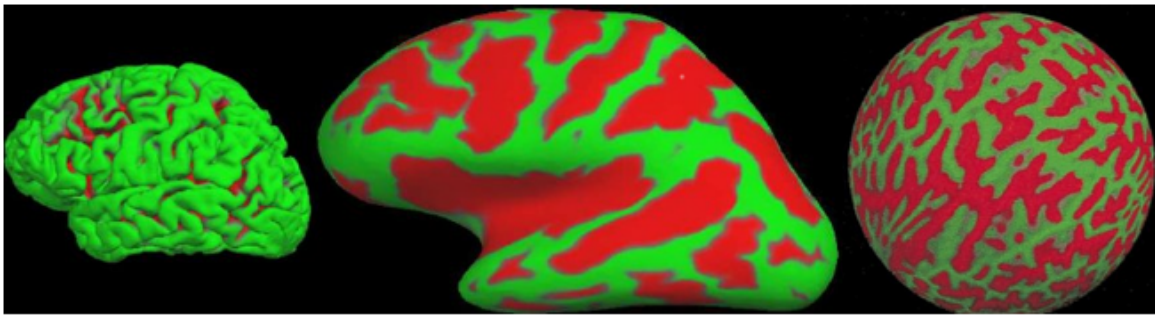

Figura 20- Alterações realizadas no córtex cerebral para análise de espessura cortical, como a inflação da superfície, achatamento e transformação em esfera, respectivamente. Fonte: Dale et.al, (1998).

Para realizar essa transformação, o algoritmo transforma a informação tridimensional obtida com as imagens de RM em uma informação bidimensional por meio de tesselação. Com isso, após o achatamento cada superfície é recoberta por uma malha de triângulos, onde cada vértice equivale a um ponto da imagem original

e desta maneira o valor medido é a curvatura em cada uma das direções principais nesse vértice.

Na análise de espessura cortical, um conjunto de ferramentas é utilizado para construir um modelo que limita as fronteiras entre as substâncias branca e cinzenta no córtex cerebral (figura 21), possibilitando a partir disso, realizar medidas anatômicas como a espessura cortical, a área e a curvatura da superfície, através da diferença entre as fronteiras das substâncias. Para isso, é necessário que cada ponto do córtex seja identificado, processo denominado parcelamento. As medidas estruturais são calculadas em média dentro de cada parcelamento.

Com o parcelamento das superfícies é formado um atlas probabilístico que leva em consideração a variação espacial de um determinado ponto e de sua vizinhança permitindo o alinhamento de forma ideal das dobras corticais. O atlas funciona como um sistema de coordenadas, onde as superfícies corticais de diferentes indivíduos podem ser alinhadas por meio de algoritmo de registro não linear de alta dimensão e dessa forma, as diferentes regiões podem ser comparadas e medidas.

Figura 21- Medida da Espessura cortical

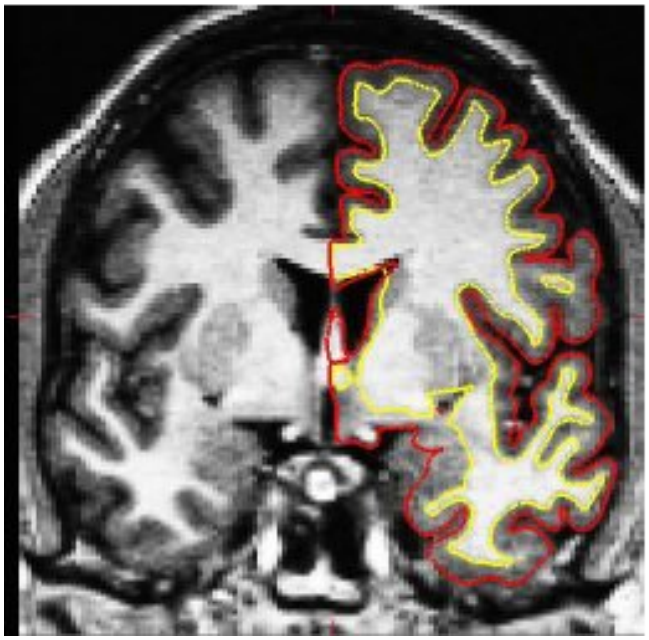

Figura 21- Medida da Espessura cortical. Em amarelo a fronteira entre a substância branca e cinzenta e em vermelho a fronteira entre a substância cinzenta e a dura-máter. Fonte: Adaptado de FreeSurfer (2017, p.2).

3.4.6 Análise Subcortical

Essa análise conta com informações espaciais para classificar os diferentes volumes correspondentes as estruturas cerebrais, por meio de um atlas probabilístico, cujas informações contém as propriedades estatísticas das estruturas organizadas em coordenadas com significado anatômico. A informação espacial possibilita a classificação das estruturas por conta de três fatores:

- Número de classes anatômicas possíveis em uma dada posição global do cérebro conforme especificado por uma coordenada do atlas é tipicamente relativamente pequeno
- As estruturas anatômicas ocorrem em um padrão espacial característico em relação umas as outras.
- Os tecidos possuem propriedades espacialmente heterogêneas que variam de modo previsível, como por exemplo o tempo de relaxação.

Portanto, os volumes são processados e as informações espaciais obtidas são rotuladas e é realizada a correspondência com o atlas probabilístico, por meio de um alinhamento volumétrico não linear de alta dimensão, que possibilita um alinhamento sem a necessidade de corresponder com todos os *voxels*. Nesta análise, cada ponto obtido equivale a um *voxel* e o valor medido é correspondente a intensidade nesse voxel. Como resultado final, é obtido um mapa correspondendo a classificação das diferentes estruturas de acordo com seu volume e é possível extrair os valores numéricos correspondentes a sua localização para análise em um software estatístico.

3.5 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas no software Graphpad Prism 6.0. Foi utilizado o teste de Kolmorogov-Smirnov para verificar a distribuição das variáveis. Tanto nas medidas psicométricas quanto nas medidas morfométricas foram realizadas análises de tendência central (média) e de dispersão (desvio padrão). A comparação dos resultados dos grupos foi realizada pelo teste t de Student para amostra não pareadas.

4 RESULTADOS

4.1 Morfometria cerebral

A análise volumétrica apresentou menor volume na amígdala bilateral no grupo de pacientes quando comparado ao grupo controle (Tabela 2). O volume da amígdala no hemisfério esquerdo (média=1.684,94 mm^3; DP=150,22) no grupo de pacientes foi menor (p=0,009) do que no grupo controle (média=1.832,68 mm^3; DP=129,98). O volume da amígdala no hemisfério direito (média=1.716,42 mm^3; DP=137,24) no grupo de pacientes foi menor (p=0,008) do que no grupo controle (média=1.845,49 mm^3; DP=94,33). Já média da espessura do córtex insular (mm) não apresentou diferença entre os grupos no hemisfério esquerdo (p=0,67) nem no hemisfério direito (p=0,48).

Tabela 2- Análise estatística da morfometria entre os grupos.

	Grupo Paciente		**Grupo Controle**		
	Média (mm^3)	DP	Média (mm^3)	DP	p-valor
Amígdala (E)	1684,94	150,22	1826,70	130,69	0,02*
Amígdala (D)	1716,42	137,24	1847,96	90,89	<0,01*
	Média (mm)	DP	Média (mm)	DP	p-valor
Insula (E)	2,76	0,18	2,77	0,13	0,86
Insula (D)	2,76	0,17	2,78	0,12	0,68

*A análise morfométrica com limiar estatístico definido para α<0,01 usando correção de Bonferroni para múltiplas comparações. (E) e (D) indicam respectivamente, os hemisférios: esquerdo e direito.

4.2 Escalas psicométricas

O Inventário de Ansiedade de Beck revelou diferenças de sintomas entre os grupos. Os participantes do grupo de pacientes (média=6,77; DP=6,15) apresentaram maiores (p<0,01) sintomas de ansiedade quando comparados aos participantes do grupo controle (média=2,00; DP=1,73). Enquanto isso, não houve diferenças (p=0,28)

ao comparar os sintomas de depressão entre os grupos medido pelo Inventário de Depressão de Beck. A análise intergrupos mostrou que o grupo de pacientes (média=17,08; DP=5,30) apresentou (p=0,05) níveis mais elevados de afeto negativo comparados aos controles (média=13,31; DP=3,77), e não foi encontrada diferença para afeto positivo (p=0,91) (Tabela 3). Os resultados da escala de estigma de Jacoby mostraram que quatro (30,7%) participantes do grupo de pacientes relataram experiência de situação de estigma relacionada à hanseníase.

Tabela 3- Comparação dos sintomas de ansiedade, depressão, afeto positivo e afeto negativo entre os grupos controle e paciente.

	Grupo Paciente			**Grupo Controle**			
	Média	DP	Min-Máx.	Média	DP	Min-Máx.	p-valor
Ansiedade	6,77	6,15	0-23	2,00	1,73	0-6	0,01*
Depressão	4,92	3,97	1-15	3,46	2,63	0-8	0,27
Afeto Positivo	33,00	7,79	12-42	33,31	5,99	21-42	0,91
Afeto Negativo	17,08	5,30	10-29	13,31	3,77	10-23	0,05*

* Limiar estatístico da análise psicométrica definido para $\alpha = 0{,}05$.

4.3 Correlação entre as escalas psicométricas e medidas volumétricas

Os dados volumétricos e as escalas psicométricas não apresentaram correlação entre si.

Tabela 4- Correlação entre as escalas psicométricas e a amígdala.

	Ansiedade	**Depressão**	**Estigma**	**Afeto Positivo**	**Afeto Negativo**
Amígdala Esquerda	r=-0,31 (p=0,12)	r=-0,33 (p=0,10)	r=0,27 (p=0,18)	r=0,35 (p=0,08)	r=0,03 (p=0,87)
Amígdala Direita	r=-0,35 (p=0,07)	r=-0,32 (p=0,12)	r=0,37 (p=0,06)	r=0,39 (p=0,05)	r=0,11 (p=0,60)

Limiar estatístico definido para $\alpha = 0{,}05$.

5 DISCUSSÃO

O objetivo principal deste presente estudo foi avaliar alterações morfológicas e comportamentais de longo prazo em pacientes com hanseníase já tratada através da avaliação de volumetria cerebral com ênfase em regiões chaves no processamento socioemocional e através de escalas psicométricas. A avaliação morfométrica cerebral mostrou alteração no volume da amígdala bilateralmente, apresentando-se menor para o grupo paciente quando comparado com o grupo controle, porém, não houve diferenças na espessura cortical do córtex insular entre os grupos. Os resultados das escalas revelaram que o grupo paciente apresentou mais sintomas de ansiedade e afeto negativo em comparação ao grupo controle, entretanto, não houve diferença em sintomas de depressão e afeto positivo entre os grupos. Já dentre os pacientes, cerca de um terço (quatro pacientes) relataram explicitamente experimentar situação de estigma relacionada à hanseníase. Além disso, não houve correlação entre os dados volumétricos e as escalas psicométricas.

A amígdala é uma estrutura cerebral do sistema límbico, que está envolvida na reatividade, na memória e no aprendizado emocional. A amigdala tem papel fundamental em transtornos de ansiedade, onde são observadas alterações estruturais (GÜNTHER, 2018; MILHAM *et.al*, 2005; SUOR, 2020) e funcionais como sua ativação e disfunção (HAYANO *et.al*, 2009; SHIN; LIBERZON, 2010). A sua função remete principalmente ao processamento de emoções defensivas como diante de estímulos ameaçadores e experiência de medo, respostas fisiológicas que estão também alteradas em pessoas com transtornos de ansiedade e outros pacientes estigmatizados (AMORIM, 2008; CALVETTI, 2017; DE ARAÚJO, 2014). No presente estudo, a análise morfométrica revelou que o volume da amígdala para o grupo paciente era menor que o grupo controle. Esse resultado está consistente com achados na literatura em transtornos de ansiedade (HU *et.al*, 2020; MENG *et.al*, 2013), transtorno de pânico (HAYANO *et.al*, 2009), situações traumatizantes (ZHANG *et.al*, 2021), fobia social generalizada (IRLE *et.al*, 2010) e doença de parkinson (VRIEND *et.al*, 2016; CAREY *et.al*.,2020), onde tem sido observado a correlação negativa entre a morfometria da amígdala e os sintomas de ansiedade. De acordo com HU *et.al* (2020), a diminuição do volume da amígdala está associada a mudanças

no processo de registro da informação afetiva e de reatividade emocional. A razão das alterações estruturais na amígdala encontradas em transtornos de ansiedade ainda não é bem esclarecida na literatura, mas uma hipótese para tais achados está na relação entre a função e a estrutura amigdalar, onde pode ocorrer diferentes mecanismos de neuroplasticidade e toxicidade neural (HU *et.al*, 2020). Apesar disso, no estudo antecessor a este, Sanchez *et.al*, (2021) utilizando dados funcionais dos mesmos indivíduos utilizados neste trabalho observou que pacientes de hanseníase tratados não apresentaram diferenças de ativação na amígdala, quando submetidos a estímulos aversivos.

O estigma promove sentimento de culpa, medo, vergonha e exclusão, refletindo no comportamento social da pessoa estigmatizada e promovendo o aumento na incidência de casos de ansiedade (ADHIKARY *et.al,* 2014; LEVY *et.al*, 2015; CAZEIRO *et. al,* 2021). Neste estudo, além de alterações cerebrais semelhantes àquelas observadas em transtornos de ansiedade, os pacientes também relataram mais sintomas de ansiedade medidos por questionários psicométricos quando comparados com indivíduos saudáveis no grupo controle. Esse fato corrobora o observado na literatura, onde o transtorno de ansiedade é a segunda condição de saúde mais relatada entre pacientes com hanseníase (SOMAR, 2020). O estigma relacionado à hanseníase está associado às características da doença (como as manchas e as lesões) e ao modo de tratamento realizado até a década de 1950, quando os indivíduos eram confinados e isolados. Esse fato contribuiu para o fortalecimento do estigma, que está presente atualmente por meio das manifestações de medo da doença, contágio e de suas deformações. Além de ser marcante, o estigma pode promover prejuízo na qualidade de vida, afetar a autoestima e a saúde mental das pessoas acometidas pela doença (LEITE *et.al*, 2015). Em um estudo realizado na Índia com 220 participantes, observou-se que 19% (42) das pessoas acometidas pela hanseníase relatavam explicitamente sintomas de ansiedade e havia uma correlação positiva entre os participantes com problemas de saúde mental e a gravidade da incapacidade acometida pela doença (GOVINDASAMY *et.al*, 2021).

As marcas deixadas pela hanseníase vão além das incapacidades físicas causadas pela doença. Segundo Baialardi (2007), o discurso de pessoas portadoras de hanseníase evidenciou além da percepção do estigma público, o forte auto estigma

fazendo com que os pacientes adotassem posturas de autoflagelo, se isolando socialmente. Em nosso estudo, quase um terço dos pacientes (4 de 14 pacientes, 30,7%) relataram explicitamente a experiência de estigma relacionado à hanseníase. Já em um estudo contendo 135 pessoas afetadas pela hanseníase no oeste do Nepal, 65,9% afirmaram esconder a doença o quanto possível e 58% relataram experiência de auto estigma. Esses efeitos foram observados em maior escala para pessoas com nível avançado da doença e em baixas condições econômica e de escolaridade (ADHIKARY *et.al*, 2014). Como o diagnóstico da doença promove pânico para as demais pessoas, a ocultação possibilita ao paciente o convívio social e evita a rejeição por parte dos amigos e da família (SIMÕES; DELELLO, 2005; BAIALARDI, 2007; NEIVA; GRISOTTI,2019). Em contra partida, essas medidas adotadas fortalecem o estigma da doença (DA SILVA *et.al*, 2020) assim como os sintomas relacionados a questões de saúde (LEITE *et.al*, 2015; NYBLADE *et.al*, 2019) e dificultam o diagnóstico (OMS, 2016).

No presente estudo, a avaliação psicométrica também mostrou que os pacientes relataram mais sintomas de afeto negativo quando comparado com os indivíduos saudáveis do grupo controle. Esse resultado somado aos sintomas de ansiedade e a redução cerebral do volume das amigdalas, condiz com o observado por Dennison *et.al* (2014) em um estudo para avaliar a relação entre os índices de afeto negativo e positivo com o desenvolvimento de regiões cerebrais em adolescentes. Dennison *e colegas* (2014) encontraram uma relação entre o menor volume da amígdala e o maior afeto negativo, que foi associado a função da amígdala em registrar experiências de emoções negativas, como medo e ansiedade. O afeto negativo está relacionado com a maneira do indivíduo lidar com os sentimentos negativos, o pessimismo e a baixa autoestima (CLARCK et.al, 1994; Watson e Clark, 1894). Portanto, as condições impostas socialmente à um indivíduo estigmatizado favorecem o aumento do afeto negativo, uma vez que o preconceito e a discriminação afetam a qualidade de vida e o convívio social (PAL et.al, 2021; SCOFIELD et.al, 2022).

A ínsula está envolvida na consciência interoceptiva e na representação do estado emocional, bem como o processamento de sentimentos subjetivos e na integração de informações afetivas (ANGULO, 2019; SHAH *et.al*, 2009). Foi

observado redução volumétrica da ínsula em estudos de ansiedade (KAWAGUCHI *et.al*, 2016) e depressão (STRATMANN *et.al*, 2014; ANCELIN et.al, 2019). Neste estudo, não foram observadas alterações volumétricas na ínsula. Entretanto, foi observado que esse mesmo grupo de pacientes com histórico de hanseníase apresentavam maior sensibilidade funcional no córtex insular, quando submetido a estímulos aversivos (SANCHEZ *et.al,* 2021). Como as alterações volumétricas são decorrentes de efeitos a longo prazo, e ainda não há um consenso na literatura, mais estudos serão necessários para melhor compreensão desse mecanismo. Ressaltamos, que a volumetria do córtex insular apresenta-se alterado em diversos estudos da literatura em pacientes com depressão (WISE *et.al*, 2017), e que nossa amostra, não apresenta diferenças de sintomas de depressão comparado com o grupo controle.

O presente estudo possui limitações. Apesar da amígdala estar associada com o processamento emocional e muitos estudos sobre ansiedade também apresentar redução volumétrica desta região cerebral, outros estudos observaram o aumento volumétrico da amigdala. Alguns estudos envolvendo crianças e adultos inclusive associam a gravidade dos sintomas da ansiedade com esse aumento do volume da amígdala (MACMILLAN *et.al,* 2003; GÜNTHER *et.al*, 2018;). Diferente da hipótese inicial do estudo, as alterações volumétricas na região do córtex insular não foram observadas apesar da ampla implicação da ínsula no processamento emocional e nas alterações cerebrais envolvidas nos transtornos de ansiedade. Apesar também das evidências publicadas em um estudo prévio com esse mesmo grupo de pacientes em que se observou maior reatividade da insula durante estímulos aversivos (SANCHEZ *et.al,* 2021). Além disso, a principal limitação metodológica do estudo foi uma amostra pequena de voluntários devido aos critérios de seleção destes para triagem de forma a ter um grupo homogêneo, incluindo: voluntários somente de sexo masculino; ser capaz de realizar um exame de RM; não ter antecedentes neuropsiquiátricos ou cardiovasculares; não fazer uso de medicamentos controlados; e para o grupo de hanseníase ter o diagnóstico de hanseníase multibacilar, tendo completado o tratamento com poliquimioterapia há pelo menos 6 meses, com grau de incapacidade 2. Estudos futuros podem encontrar mais resultados e ajudar a esclarecer os efeitos

cerebrais e cognitivos na saúde destes pacientes com hanseníase já tratados com a PQT.

6 CONCLUSÃO

Apesar das limitações, este é o primeiro estudo que investiga o efeito de longo prazo do estigma através da variação volumétrica cerebral em pacientes com hanseníase e correlacionar esses efeitos com registros comportamentais. Nossos resultados mostram que há um efeito cerebral crônico e também alterações comportamentais no grupo de pacientes com hanseníase, especificamente com um menor volume da amígdala cerebral e um aumento dos sintomas de ansiedade e de afeto negativo. Apesar destas observações, apenas quatro participantes relataram explicitamente experimentar situações sociais de estigma relacionadas a hanseníase. Dessa forma, os dados sugerem que o estigma relacionado a hanseníase em pacientes já tratados com PQT promove efeitos socioemocionais neurobiológicos nestes mesmos pacientes. Podemos concluir, que existem evidências preliminares suficientes para afirmar que o aumento de sintomas de ansiedade e de afeto negativo promovidas pela condição social estigmatizante da hanseníase podem estar relacionadas às evidencias de alteração funcional e estrutural em regiões cerebrais que são essenciais para um processamento socioemocional saudável, mesmo sem qualquer evidência de efeito direto pelo bacilo de Hansen. Portanto, considerando a carência de estudos envolvendo o estigma social em diversas doenças de importância para a saúde pública, incluindo a hanseníase, torna-se necessário promover vigilância e assistências complementares visando o amplo tratamento dessa doença com abordagem biopsicossocial.

7 REFERÊNCIAS

ACER, Niyazi et al. Quantification of volumetric changes of brain in neurodegenerative diseases using magnetic resonance imaging and stereology. **Neurodegenerative Diseases-Processes, Prevention, Protection and Monitoring**, v. 12, p. 453-476, 2011.

ADHIKARI, Bipin et al. Factors affecting perceived stigma in leprosy affected persons in western Nepal. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 8, n. 6, p. e2940, 2014.

AMORIM, Isabel Lajoso; COELHO, Rui. Diabetes mellitus tipo 2 e sintomas psicopatológicos. **Psicologia, Saúde e Doenças**, v. 9, n. 2, p. 319-333, 2008.

ANCELIN, Marie-Laure et al. Lifetime major depression and grey-matter volume. **Journal of psychiatry and neuroscience**, v. 44, n. 1, p. 45-53, 2019.

ANGULO, Júlio et al. Vergonha na doença de Parkinson: uma revisão. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 9, n. 3, pág. 489-499, 2019.

ARAÚJO, Daniel Lopes et al. Utilização da ressonância magnética para diagnóstico da esclerose múltipla. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, p. e546985936-e546985936, 2020.

ARAÚJO, Marcelo Grossi. Hanseníase no brasil. **Revista da sociedade brasileira de medicina tropical**, v. 36, n. 3, p. 373-382, 2003.

ARCURI, Silvia M.; MCGUIRE, Philip K. Ressonância magnética funcional e sua contribuição para o estudo da cognição em esquizofrenia. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 23, p. 38-41, 2001.

BAIALARDI, K.S. O estigma da hanseníase: relato de experiência em grupo com pessoas portadoras. **Hansen Int**, 32: 27–36, 2007.

BAKER, G. A. et al. The stigma of epilepsy: an european perspective. **Epilepsia**, v 41 n 1, p 98-104, 1999.

BASTOS, JOSÉ CARLOS FERREIRA; SALES, Gilvandenys Leite; DA COSTA, Darkson Fernandes. A FÍSICA NA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA. **Conexões-Ciência e Tecnologia**, v. 14, n. 3, p. 66-73, 2020.

BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; MA, PARADISO. Neuroscience. Exploring the brain. 4. Aufl. **Internationale Aufl**. 2016.

BERNARDES, Marcos Peres et al. Análise do Perfil Epidemiológico de Hanseníase no Brasil no período de 2010 a 2019. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 6, p. 23692-23699, 2021.

BECK, Aaron T. et al. An inventory for measuring depression. **Archives of general psychiatry**, v.4, n.6, p. 561-571, 1961.

BECK, Aaron T.; STEER, R. A. Beck anxiety inventory (BAI). **Überblick über Reliabilitäts-und Validitätsbefunde von klinischen und außerklinischen Selbst-und Fremdbeurteilungsverfahre**n, p. 7, 1988.

BHAT, Ramesh Marne; PRAKASH, Chaitra. Leprosy: an overview of pathophysiology. **Interdisciplinary perspectives on infectious diseases**, v. 2012, 2012.

BINNEWIES, Julia et al. Associations between depression, lifestyle and brain structure: A longitudinal MRI study. **NeuroImage**, v. 231, p. 117834, 2021.

BLACKMON, Karen et al. Structural evidence for involvement of a left amygdala-orbitofrontal network in subclinical anxiety. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 194, n. 3, p. 296-303, 2011.

BLOCH, Felix. Nuclear induction. **Physical review**, v. 70, n. 7-8, p. 460, 1946.

BORGELT, Emily L.; BUCHMAN, Daniel Z.; ILLES, Judy. Neuroimaging in mental health care: voices in translation. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 6, p. 293, 2012.

BORGELT, Emily L. et al. In search of “anything that would help” parent perspectives on emerging neurotechnologies. **Journal of Attention Disorders**, v. 18, n. 5, p. 395-401, 2014.

BRAINVOYAGER. **Correção de inomogeneidade de campo**. s/d. Imagem. Disponível m:<https://www.brainvoyager.com/bv/doc/UsersGuide/Segmentation/IntensityInhomogeneityCorrection.html>. Acesso em: 20 de maio de 2022.

BROWN, Stephanie SG et al. Structural MRI at 7T reveals amygdala nuclei and hippocampal subfield volumetric association with major depressive disorder symptom severity. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1-10, 2019.

BUSHEBERG, Jerrold T. et.al. **The Essential Physics of Medical Imaging**. 3th. Ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincot Willians &Wilkins, p. 402- 447, 2012.

CALVETTI, Prisla Ücker et al. Níveis de ansiedade, estresse percebido e suporte social em pessoas que vivem com HIV/Aids. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 32, 2017.

CAREY, Guillaume et al. Anxiety in Parkinson's disease is associated with changes in the brain fear circuit. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 80, p. 89-97, 2020.

CAZEIRO, Felipe; SILVA, Geórgia Sibele Nogueira da; SOUZA, Emilly Mel Fernandes de. Necropolítica no campo do HIV: algumas reflexões a partir do estigma da Aids. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, p. 5361-5370, 2021.

CLAUSS, Jacqueline A. et al. Structural and functional bases of inhibited temperament. **Social cognitive and affective neuroscience**, v. 9, n. 12, p. 2049-2058, 2014.

CORRIGAN, P. W.; LUNDIN, R. K. Don’t call me nuts! coping with the stigma of mental illness. **Illinois: Tinley Park**, 2001.

CORRIGAN, Patrick W.; WATSON, Amy C. The paradox of self-stigma and mental illness. **Clinical psychology: Science and practice**, v. 9, n. 1, p. 35, 2002.

DALE et.al. **Alterações Superficiais no Córtex Cerebral.** 1998. Figura. Disponível em:< https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/ftp/articles/fischl99b-recon2.pdf>. Acesso em 05 de abril de 2022.

DAMADIAN, Raymond. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. **Science**, v. 171, n. 3976, p. 1151-1153, 1971.

DA SILVA, Wennyo Camilo et al. A estigmatização da Hanseníase: Vivências dos pacientes tratados em uma unidade básica de saúde. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 3, p. 15824-15833, 2020.

DE ARAÚJO, Gleide Santos; PEREIRA, Susan Martins; DOS SANTOS, Darci Neves. Revisão sobre tuberculose e transtornos mentais comuns. **Gestão e Saúde**, v. 5, n. 2, p. pag. 716-726, 2014.

DEL CASALE, Antonio et al. Structural neuroimaging in patients with panic disorder: findings and limitations of recent studies. **Psychiatria Danubina**, v. 25, n. 2, p. 0-114, 2013.

DEL PORTO, J. A. Aspectos gerais das escalas para avaliação de depressão. In: **Centro de Pesquisa em Psicofarmacologia Clínica AFIP** (Coord.) – Escalas de Avaliação para monitorização de tratamento com psicofármacos, pg. 93 – 100, 1989.

DENNISON, Meg et al. Trait positive affect is associated with hippocampal volume and change in caudate volume across adolescence. **Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience**, v. 15, n. 1, p. 80-94, 2014.

DE OLIVEIRA, Ana Esther Vasconcelos Maia et al. Análise epidemiológica da hanseníase por sexo na Paraíba. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, p. e755985778-e755985778, 2020.

DUCK, Francis A. The origins of medical physics. **Physica medica**, v. 30, n. 4, p. 397-402, 2014.

DUMOULIN, CL; SOUZA, SP; HART, HR Angiografia por ressonância magnética de varredura rápida. **Ressonância magnética em medicina**, v. 5, n. 3, pág. 238-245, 1987.

EDLOW, Brian L. et al. 7 Tesla MRI of the ex vivo human brain at 100 micron resolution. **Scientific data**, v. 6, n. 1, p. 1-10, 2019.

FISCHL, Bruce et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. **Neuron**, v. 33, n. 3, p. 341-355, 2002.

FISCHL, Bruce et al. Automatically parcellating the human cerebral cortex. **Cerebral cortex**, v. 14, n. 1, p. 11-22, 2004.

FONSECA, E. P. A. Faces da identidade afro-brasileira: um estudo do estigma e preconceito religiosos. **Cadernos de Estudos Sociais, Recife**, v. 17, n. 1, p. 87-108, jan./jun., 2001.

FORBES, Chad E. et al. Negative stereotype activation alters interaction between neural correlates of arousal, inhibition and cognitive control. **Social cognitive and affective neuroscience**, v. 7, n. 7, p. 771-781, 2012.

FREESURFER. **Segmentação cerebral.** 2017. Figura. Disponível em: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurferAnalysisPipelineOverview.> Acesso em 15 de março de 2022.

FREESURFER. **Medida da espessura cortical.** 2017. Figura. Disponível em: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurferAnalysisPipelineOverview>. Acesso em 20 de março de 2022.FOSS, Norma Tiraboschi. Aspectos imunológicos da hanseníase. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 30, n. 3, p. 335-339, 1997.

GIULIANI, Nicole R. et al. Emotion regulation and brain plasticity: expressive suppression use predicts anterior insula volume. **Neuroimage**, v. 58, n. 1, p. 10-15, 2011.

GOFFMAN, E. Notas sobre a manipulação da identidade deteriorada. 4ª ed. 1963.

GOGOLLA, Nadine. The insular cortex. **Current Biology**, v. 27, n. 12, p. R580-R586, 2017.

GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L. Validation of a portuguese version of the Beck drepression inventory and the state – trait anxiety inventory in brasilier subjects. **Braz. J. Med. Biol. Res**, 29: 453 -457, 1996.

GOVINDASAMY, Karthikeyan et al. Burden of depression and anxiety among leprosy affected and associated factors—A cross sectional study from India. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 15, n. 1, p. e0009030, 2021.

GRIFFITHS, DAVID J.; Reed College. Mecânica Quântica em 3 dimensões. In: **Mecânica Quântica**. 2th. ed. [s.l: s.n.] p. 128.142, 1994

GÜNTHER, Vivien et al. Volumetric associations between amygdala, nucleus accumbens, and socially anxious tendencies in healthy women. **Neuroscience**, v. 374, p. 25-32, 2018.

GUR, Raquel E.; GUR, Ruben C. Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. **Dialogues in clinical neuroscience**, 2022.

HAGE, Maria Cristina Ferrarini Nunes Soares; IWASAKI, Masao. Imagem por ressonância magnética: princípios básicos. **Ciência Rural**, v. 39, p. 1275-1283, 2009.

HATTON, Sean N. et al. Correlating anterior insula gray matter volume changes in young people with clinical and neurocognitive outcomes: an MRI study. **BMC psychiatry**, v. 12, n. 1, p. 1-10, 2012.

HAYANO, Fumi et al. Smaller amygdala is associated with anxiety in patients with panic disorder. **Psychiatry and clinical neurosciences**, v. 63, n. 3, p. 266-276, 2009.

HU, Yifan et al. Smaller amygdala volume and increased neuroticism predict anxiety symptoms in healthy subjects: A volumetric approach using manual tracing. **Neuropsychologia**, v. 145, p. 106564, 2020.

HUETTEL, SCOTT; SONG, ALLAN; MCCARTHRY, GREGORY. Statistical Analysis: Basic Analyses. In: **Functional Magnetic Resonance Imaging**, 3th. ed. (pg. 21), 2014.

IMAIOS. **Imagem de baixa frequência.** s/d. Figura. Disponível em: < https://www.imaios.com/br/e-Cursos/e-MRI/The-Physics-behind-it-all/Spatial-frequency-image-contrast-and-resolution >. Acesso em: 20 de abril de 2022.

IMAIOS. **Imagem de alta frequência.** s/d. Figura. Disponível em: <https://www.imaios.com/br/e-Cursos/e-MRI/The-Physics-behind-it-all/Spatial-frequency-image-contrast-and-resolution >. Acesso em: 20 de abril de 2022.

IRLE, Eva et al. Reduced amygdalar and hippocampal size in adults with generalized social phobia. **Journal of psychiatry and neuroscience**, v. 35, n. 2, p. 126-131, 2010.

JACOBY, Ann. Stigma, epilepsy, and quality of life. **Epilepsy & Behavior**, v. 3, n. 6, p. 10-20, 2002.

JACOBY, Ann. Epilepsy and the quality of everyday life: findings from a study of people with well-controlled epilepsy. **Social science & medicine**, v. 34, n. 6, p. 657-666, 1992.

KAWAGUCHI, Akiko et al. Insular volume reduction in patients with social anxiety disorder. **Frontiers in psychiatry**, v. 7, p. 3, 2016.

KIM, Hyeyoung et al. Volumetric alterations in subregions of the amygdala in adults with major depressive disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 295, p. 108-115, 2021.

KRENDL, Anne C. An fMRI investigation of the effects of culture on evaluations of stigmatized individuals. **NeuroImage**, v. 124, p. 336-349, 2016.

LASTÓRIA, Joel Carlos et al. Hanseníase: diagnóstico e tratamento. **Diagn Tratamento**, v. 17, n. 4, p. 173-9, 2012.

LAZAR, Sara W. et al. Meditation experience is associated with increased cortical thickness. **Neuroreport**, v. 16, n. 17, p. 1893, 2005.

LEE, James Daniel; CRAFT, Elizabeth A. Protecting one's self from a stigmatized disease… once one has it. **Deviant Behavior**, v. 23, n. 3, p. 267-299, 2002.

LEITE, Soraia Cristina Coelho; SAMPAIO, Cristina Andrade; CALDEIRA, Antônio Prates. " Como ferrugem em lata velha": o discurso do estigma de pacientes institucionalizados em decorrência da hanseníase. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 25, p. 121-138, 2015.

LENHART, Lukas et al. Cortical reorganization processes in meditation naïve participants induced by 7 weeks focused attention meditation training. **Behavioural Brain Research**, v. 395, p. 112828, 2020.

LEVY, Boaz et al. Stigma, social anxiety, and illness severity in bipolar disorder: Implications for treatment.**, 27, 1**, v. 27, n. 1, p. 55-64, 2015

LINK, Bruce G.; PHELAN, Jo C. Conceptualizing stigma. **Annual Review of Sociology**, v. 27, p. 363-385, 2001.

MACMILLAN, Shauna et al. Increased amygdala: hippocampal volume ratios associated with severity of anxiety in pediatric major depression. **Journal of child and adolescent psychopharmacology**, v. 13, n. 1, p. 65-73, 2003.

MCCARTHY, Christopher S. et al. A comparison of FreeSurfer-generated data with and without manual intervention. **Frontiers in neuroscience**, v. 9, p. 379, 2015.

MAHATO, Sharika; BHATTARAI, Srijana; SINGH, Rakesh. Inequities towards leprosy-affected people: A challenge during COVID-19 pandemic. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 7, p. e0008537, 2020.

MAJOR, Brenda; O'BRIEN, Laurie T. The social psychology of stigma. **Annu. Rev. Psychol.**, v. 56, p. 393-421, 2005.

MAK, Winnie WS et al. Comparative stigma of HIV/AIDS, SARS, and tuberculosis in Hong Kong. **Social science & medicine**, v. 63, n. 7, p. 1912-1922, 2006.

MAY, Arne; GASER, Christian. Magnetic resonance-based morphometry: a window into structural plasticity of the brain. **Current opinion in neurology**, v. 19, n. 4, p. 407-411, 2006.

MSD. **Complicações da hanseníase nas mãos**. s/d. Figura. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/multimedia/image/v26440709_pt#>. Acesso em 01 de março de 2022.

MARKETT, Sebastian; MONTAG, Christian; REUTER, Martin. Network neuroscience and personality. **Personality Neuroscience**, v. 1, 2018.

MAZZOLA, Alessandro A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 3, n. 1, p. 117-129, 2009.

MENG, Yajing et al. Neuroanatomical deficits in drug-naive adult patients with generalized social anxiety disorder: a voxel-based morphometry study. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 214, n. 1, p. 9-15, 2013.

MERIN, Abigail; PACHANKIS, John E. The psychological impact of genital herpes stigma. **Journal of health psychology**, v. 16, n. 1, p. 80-90, 2011.

MILHAM, Michael P. et al. Selective reduction in amygdala volume in pediatric anxiety disorders: a voxel-based morphometry investigation. **Biological psychiatry**, v. 57, n. 9, p. 961-966, 2005.

MIRANZI, Sybelle de Souza Castro; PEREIRA, Lívia Helena de Morais; NUNES, Altacílio Aparecido. Perfil epidemiológico da hanseníase em um município brasileiro, no período de 2000 a 2006. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 1, p. 62-67, 2010.

MOORE, Matthew et al. A comprehensive protocol for manual segmentation of the medial temporal lobe structures. **JoVE (Journal of Visualized Experiments)**, n. 89, p. e50991, 2014.

MOREIRA, Virginia; SLOAN, Tod Stratton. **Personalidade, ideologia e psicopatologia crítica**. Escuta, 2002.

MORGADES-BAMBA, Clara I.; FUSTER-RUIZDEAPODACA, Ma José; MOLERO, Fernando. The impact of internalized stigma on the well-being of people with Schizophrenia. **Psychiatry Research**, v. 271, p. 621-627, 2019.

MORRIS, John S. et al. Uma resposta neural diferencial na amígdala humana a expressões faciais de medo e felicidade. **Nature**, v. 383, n. 6603, pág. 812-815, 1996.

NAKAMURA, Yuko et al. The association between amygdala subfield-related functional connectivity and stigma reduction 12 months after social contacts: a functional neuroimaging study in a subgroup of a randomized controlled trial. **Frontiers in human neuroscience**, v. 14, p. 356, 2020.

NEIVA, Ricardo Jardim; GRISOTTI, Marcia. Representações do estigma da hanseníase nas mulheres do Vale do Jequitinhonha-MG. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 29, 2019.

NYBLADE, Laura et al. Stigma in health facilities: why it matters and how we can change it. **BMC medicine**, v. 17, n. 1, p. 1-15, 2019.

OMS. Estratégia mundial de eliminação da lepra 2016-2020: Acelerar a ação para um mundo sem lepra. Organização Mundial de Saúde, 2016.

PAL, Arghya; SAXENA, Vrinda; AVINASH, Priyaranjan. Stigma in bipolar affective Disorder: a Systematic Quantitative literature Review of indian Studies. **Indian journal of psychological medicine**, v. 43, n. 3, p. 187-194, 2021.

PEREIRA, Gerson Fernando Mendes. **Guia para o controle da Hanseníase**. Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica, 2002.

PESSOA, Luiz. A network model of the emotional brain. **Trends in cognitive sciences**, v. 21, n. 5, p. 357-371, 2017.

PHAM, Dzung L.; XU, Chenyang; PRINCE, Jerry L. Current methods in medical image segmentation. **Annual review of biomedical engineering**, v. 2, n. 1, p. 315-337, 2000.

PIRES, Pedro et al. Positive and negative affect schedule: psychometric properties for the Brazilian Portuguese version. **The Spanish journal of psychology**, v. 16, 2013.

PRESTON, David C. **Ponderação em T2**. 07 de abril de 2016. Disponível em: <https://case.edu/med/neurology/NR/MRI%20Basics.htm>. Acesso em 04 de julho de 2022.

PURCELL, Edward M.; TORREY, Henry Cutler; POUND, Robert V. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. **Physical review**, v. 69, n. 1-2, p. 37, 1946.

QUINTÃO, Sónia; DELGADO, Ana R.; PRIETO, Gerardo. Validity study of the beck anxiety inventory (Portuguese version) by the rasch rating scale model. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 26, n. 2, p. 305-310, 2013.

RIBEIRO, Mara Dayanne Alves; SILVA, Jefferson Carlos Araujo; OLIVEIRA, Sabrynna Brito. Estudo epidemiológico da hanseníase no Brasil: reflexão sobre as metas de eliminação. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 42, p. e42, 2018.

RODRIGUES, Laura C.; LOCKWOOD, Diana NJ. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. **The Lancet infectious diseases**, v. 11, n. 6, p. 464-470, 2011.

ROY, Bhaswati et al. Regional brain gray matter changes in patients with type 2 diabetes mellitus. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-13, 2020.

SANCHEZ, Tiago Arruda et al. Brain emotional reactivity with anxiety symptoms in treated leprosy patients: An evaluation of a stigmatized condition. **Stigma and Health**, 2021.

SCOFIELD, Ditte; MOSEHOLM, Ellen. HIV-related stigma and health-related quality of life in women living with HIV in developed countries: a systematic review. **AIDS care**, v. 34, n. 1, p. 7-15, 2022.

SERRA-BLASCO, Maria et al. Structural brain correlates in major depression, anxiety disorders and post-traumatic stress disorder: A voxel-based morphometry meta-analysis. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 129, p. 269-281, 2021.

SHAH, Sabin G. et al. Amygdala and insula response to emotional images in patients with generalized social anxiety disorder. **Journal of Psychiatry and Neuroscience**, v. 34, n. 4, p. 296-302, 2009.

SHAH, Sabin G. et al. Amygdala and insula response to emotional images in patients with generalized social anxiety disorder. **Journal of Psychiatry and Neuroscience**, v. 34, n. 4, p. 296-302, 2009.SHEPHERD, Alana M. et al. Systematic meta-analysis of insula volume in schizophrenia. **Biological psychiatry**, v. 72, n. 9, p. 775-784, 2012.

SHIN, Lisa M.; LIBERZON, Israel. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, n. 1, p. 169-191, 2010.

SIHOMBING, B. et al. Disability in people affected by leprosy: the role of impairment, activity, social participation stigma and discrimination. PLOS Neglected Tropical **Disease**, No prelo. 2010.

SKINNER, Ellen A. et al. Buscando a estrutura do enfrentamento: uma revisão e crítica dos sistemas de categorias para classificar as formas de enfrentamento. **Boletim psicológico**, v. 129, n. 2, pág. 216, 2003.

SIMÕES, Maria Jacira Silva; DELELLO, Danieli. Estudo do comportamento social dos pacientes de hanseníase do município de São Carlos–SP. **Revista Espaço para a Saúde**, v. 7, n. 1, p. 10-5, 2005.

SINGH, Rakesh; SINGH, Babita; MAHATO, Sharika. Community knowledge, attitude, and perceived stigma of leprosy amongst community members living in Dhanusha and Parsa districts of Southern Central Nepal. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 13, n. 1, p. e0007075, 2019.

SMITH, Craig A.; ELLSWORTH, Phoebe C. Padrões de avaliação cognitiva na emoção. **Journal of Personality and Social Psychology**, v. 48, n. 4, pág. 813, 1985.

SOMAR, P. M. W.; WALTZ, M. M.; VAN BRAKEL, W. H. The impact of leprosy on the mental wellbeing of leprosy-affected persons and their family members–a systematic review. **Global Mental Health**, v. 7, 2020.

STEVELINK, S. A. M.; VAN BRAKEL, Wim H.; AUGUSTINE, Valsa. Stigma and social participation in Southern India: Differences and commonalities among persons affected by leprosy and persons living with HIV/AIDS. **Psychology, Health & Medicine**, v. 16, n. 6, p. 695-707, 2011.

STRATMANN, Mirjam et al. Insular and hippocampal gray matter volume reductions in patients with major depressive disorder. **PloS one**, v. 9, n. 7, p. e102692, 2014.

SUOR, Jennifer H. et al. Parsing differences in amygdala volume among individuals with and without social and generalized anxiety disorders across the lifespan. **Journal of psychiatric research**, v. 128, p. 83-89, 2020.

TABELOW, Karsten et al. hMRI–A toolbox for quantitative MRI in neuroscience and clinical research. **Neuroimage**, v. 194, p. 191-210, 2019.

TANZER, Michal et al. Cortical thickness of the insula and prefrontal cortex relates to externalizing behavior: cross-sectional and prospective findings. **Development and psychopathology**, v. 33, n. 4, p. 1437-1447, 2021.

THE NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE 2003.**The Nobel Prize,** c2022.Disponível em:< https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2003/summary/>. Acesso em: 06 de junho de 2022.

TSUTSUMI, Atsuro et al. Mental health of female survivors of human trafficking in Nepal. **Social Science & Medicine**, v. 66, n. 8, p. 1841-1847, 2008., v. 64, n. 12, pág. 2443-2453, 2007.

VRIEND, Chris et al. A smaller amygdala is associated with anxiety in Parkinson's disease: a combined FreeSurfer—VBM study. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 87, n. 5, p. 493-500, 2016.

WATSON, David; CLARK, Lee Anna; TELLEGEN, Auke. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. **Journal of personality and social psychology**, v. 54, n. 6, p. 1063, 1988.

WISE, Toby et al. Common and distinct patterns of grey-matter volume alteration in major depression and bipolar disorder: evidence from voxel-based meta-analysis. **Molecular psychiatry**, v. 22, n. 10, p. 1455-1463, 2017.

World Health Organization. **Distribuição geográfica dos novos casos de hanseníase em 2019**. 2020 Figura. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9536>. Acessado em 01 de março de 2022.

YADUVANSHI, A. K. et al. Study of anxiety in patients with leprosy in the context of current integrated scenario. **Indian Journal of Health and Wellbeing**, v. 6, n. 8, p. 784, 2015.

ZAREMBA, Dario et al. Association of brain cortical changes with relapse in patients with major depressive disorder. **JAMA psychiatry**, v. 75, n. 5, p. 484-492, 2018.

ZHANG, Lianqing et al. Alterations in hippocampal subfield and amygdala subregion volumes in posttraumatic subjects with and without posttraumatic stress disorder. **Human brain mapping**, v. 42, n. 7, p. 2147-2158, 2021.

ZHAO, Weihua et al. Depression mediates the association between insula-frontal functional connectivity and social interaction anxiety. **Human Brain Mapping**, 2022.

APENDICE A

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO - UFRJ

FACULDADE DE MEDICINA – DEPARTAMENTO DE RADIOLOGIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O IMPACTO DO ESTIGMA DA HANSENÍASE: UM ESTUDO DA RESPOSTA EMOCIONAL DOS PACIENTES USANDO NEUROIMAGEM FUNCIONAL

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa científica, que busca investigar a os efeitos do preconceito da hanseníase no funcionamento das emoções através de um exame do cérebro (Ressonância Magnética Funcional (RMf)). Este estudo é importante para que se possa entender melhor como cada paciente lida com a hanseníase perante o preconceito que existe sobre ela, mesmo após o tratamento. Através deste melhor conhecimento, poderemos desenvolver novas abordagens terapêuticas para as complicações da hanseníase. Porém não é garantido que você possa se beneficiar destes resultados imediatamente, pois este será um estudo novo.

Caso concorde, será solicitado a responder algumas perguntas sobre seus dados pessoais e história clínica, a exemplo de nome, idade, data de início de tratamento, tipo de tratamento, alterações físicas por conta da doença, entre outros. Após esta etapa será realizada a avaliação da sensibilidade e função das suas mãos e pés. Para isso será pressionado suavemente sobre a sua pele um fio de nylon para testar a sensibilidade do local a ser examinado que você deverá informar em qual região da mão ou pé está sendo testada. Neste teste é possível que seus olhos sejam vendados, caso necessário. O outro teste será para avaliar a força muscular das mãos e dos pés, onde será solicitado que você faça alguns

movimentos com os dedos da mão e do pé enquanto o avaliador mede sua força. Por último, serão feitas perguntas referentes aos seus sentimentos, através de escalas e questionários tais como os questionários sobre discriminação, questionários de ansiedade e depressão de Beck, as escalas de participação, de estigma de Jacoby e de afeto positivo e negativo, entre outros. Estas perguntas buscam identificar se a hanseníase pode ter lhe influenciado emocionalmente. Porém, se achar necessário você tem direito de recusar a responder a qualquer momento alguma pergunta que lhe deixe constrangido.

Após as avaliações descritas acima, você será submetido ao exame do cérebro, onde será possível avaliar se há alguma área do cérebro que se correlacione de alguma forma com o preconceito da hanseníase. Este exame será realizado no serviço de Ressonância Magnética do Setor de Radiodiagnóstico do Hospital Universitário (HUCFF), e não acarretará nenhum risco à sua saúde. O único desconforto que poderá ocorrer é pelo fato de ter que permanecer no interior da máquina de ressonância magnética, onde será necessário ficar deitado e imóvel por cerca de 40 minutos, dentro de um tubo fechado, sob barulho razoável a intenso. Em alguns pacientes, esse exame pode gerar sensação de claustrofobia e deve ser evitado para aqueles que não toleram permanecer em locais fechados. Vale ressaltar que o tipo de exame do cérebro que será realizada pelo estudo não tem importância na condução clínica do seu caso e sim apenas finalidade de pesquisa, e é importante lembrar que não lhe trará nenhum benefício imediato. Ou seja, você não necessitará realizá-lo como parte do seu tratamento médico.

Você terá a garantia de liberdade de querer não participar da pesquisa ou de querer se retirar dela a qualquer momento, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. Você tem a garantia de que se surgirem dúvidas sobre a pesquisa durante qualquer período, seja antes ou durante o curso do estudo, elas serão prontamente solucionadas, basta perguntar. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso ao profissional responsável – pesquisadora Juliana Rizzo Duarte de Carvalho – que poderá ser encontrado através dos telefones: 21 99991-5779 ou 21 3489-0298. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/HUCFF/UFRJ – Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, n.º 255 – Cidade Universitária/Ilha do Fundão - sala 01D-46/1º andar – pelo telefone

2562-2480, de segunda a sexta-feira, das 8 às 15 horas, ou através do e-mail: cep@hucff.ufrj.br.

Todas as informações recebidas ou obtidas em exames e observações pelo pesquisador em relação a dados pessoais serão confidenciais e serão utilizadas apenas para fins propostos nesse protocolo de pesquisa. Suas informações serão sempre mantidas em sigilo. Isso significa que seu nome nunca será revelado e você vai sempre ser identificado por um numero e três letras, suas iniciais, em todos os relatórios ou publicações que possam ser produzidos a partir desta pesquisa.

Os resultados dos exames, bem como avaliação do prontuário do paciente somente serão competência dos pesquisadores envolvidos no projeto e dos profissionais que possam vir a ter relacionamento de atendimento e/ou cuidados com o paciente e que não será permitido acesso a terceiros (seguidores, empregadores, superiores hierárquicos), garantindo a proteção contra qualquer tipo de discriminação.

Você tem o direito de se manter atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa. O pesquisador lhe assegura o compromisso de utilizar os dados coletados somente para a pesquisa. Estes dados serão utilizados para publicação científica, mas nenhuma informação pessoal será divulgada. Quando publicado, estes dados poderão contribuir para novos estudos ou métodos de tratamento.

Não haverá despesa pessoal referente aos procedimentos de avaliação, porque essas etapas do estudo já fazem parte da rotina básica do atendimento ambulatorial em pacientes portadores de hanseníase e o exame de ressonância será realizado na própria instituição. Além disso, todo estudo será realizado em dia e horário em que você estiver no Hospital para o seu tratamento da hanseníase, e assim não terá despesa extra em relação a deslocamentos. Não haverá remuneração para qualquer fase da avaliação. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos propostos nesse estudo e que seja devidamente comprovado, o participante tem direito a tratamento medico na Instituição, bem como as indenizações legalmente estabelecidas.

Acredito ter sido informado a respeito das informações sobre o estudo acima citado que li ou que foram lidas para mim. Eu discuti com a pesquisadora responsável Juliana Rizzo Duarte de Carvalho, sobre a minha decisão em participar neste estudo. Ficaram claros

para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimento permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízos e sem perda de atendimento nesta Instituição ou de qualquer beneficio que eu possa ter adquirido. Eu receberei uma cópia desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e outra ficará com a pesquisadora responsável por essa pesquisa. Além disso, estou ciente de que eu (ou meu representante legal) e a pesquisadora responsável deveremos rubricar todas as folhas desse TCLE e assinar a última página.

_____ _____

Nome do Sujeito da Pesquisa Nome do Representante Legal

_____ Data: ____/____/____

Assinatura do Sujeito da Pesquisa
ou Representante Legal

_____

Nome do Pesquisador Responsável

_____ Data: ____/____/____

Assinatura do Pesquisador Responsável