

Predição de sintomas de TEPT a partir da ativação cerebral em pessoas expostas a imagens de mutilação

Liana C. L. Portugal^{1,2}, Taiane C. Ramos^{2,3}, Orlando Fernandes Jr.²,
Aline F. Bastos⁴, Bruna Campos⁴, Mauro V. Mendlowicz⁵, Mariana da Luz⁶,
Carla Portella⁶, Eliane Volchan⁴, Isabel A. David², Fátima Erthal⁴,
Mirtes G. Pereira², Leticia de Oliveira²

¹Lab. de Neurofisiologia, Depto. Psicologia,
Instituto de Biologia Roberto Alcantara Gomes, Centro Biomédico,
UERJ, Rio de Janeiro - RJ, Brasil.

²Lab. de Neurofisiologia do Comportamento,
Depto. de Fisiologia e Farmacologia, Instituto Biomédico, UFF, Niterói - RJ, Brasil.

³Lab. Midiacom, Instituto de Computação, UFF, Niterói - RJ, Brasil.

⁴Lab. de Neurobiologia II, Instituto de Biofísica, UFRJ, Rio de Janeiro - RJ, Brasil.

⁵Depto. de Psiquiatria e Saúde Mental, UFF, Niterói - RJ, Brasil.

⁶Instituto de Psiquiatria, UFRJ, Rio de Janeiro - RJ, Brasil.

lianalportugal@gmail.com, taiane_ramos@id.uff.br,
bastosaf@biof.ufrj.br, orlandofernandesjunior@gmail.com,
brunaclm@gmail.com, mmendlowicz@yahoo.com, marianaluzpsi@gmail.com,
cmarquesportella@hotmail.com, evolchan@biof.ufrj.br,
isabeldavid@id.uff.br, erthalfs@gmail.com, mirtes.pereira@id.uff.br,
oliveira.leticia@id.uff.br

Abstract. *The present study aimed to verify whether it is possible to predict PTSD symptoms (Posttraumatic stress disorder) from brain activation patterns. During an fMRI scan, participants exposed to trauma were presented with neutral and mutilation pictures. We created two image aversiveness contexts (real and safe). The machine learning model could predict PTSD symptoms from patterns of brain activity in response to mutilation images in a real context, but not in a safe context. The brain regions with the higher contribution to the model were the occipitoparietal regions, including the superior parietal gyrus, inferior parietal gyrus, and supramarginal gyrus.*

Resumo. *O objetivo do presente estudo foi verificar a possibilidade de predição dos sintomas do Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) a partir dos padrões de atividade cerebral. Os participantes expostos a situações traumáticas foram submetidos a exames de Ressonância Magnética Funcional (RMf) enquanto eram expostos a fotos neutras e de corpos mutilados. Neste experimento, foram criados dois contextos de imagens aversivas (real e seguro). O modelo de aprendizado de máquina foi capaz de predizer sintomas de TEPT a partir de padrões de atividade cerebral em resposta às imagens de mutilação no contexto real, mas não no contexto seguro. As regiões cerebrais que apresentaram maior contribuição para o modelo foram as regiões occipitoparietais, incluindo o giro parietal superior e inferior, e o giro supramarginal.*

1. Introdução

O Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) é uma condição psiquiátrica incapacitante que pode se desenvolver em indivíduos após a exposição a eventos traumáticos. Antes da pandemia de COVID-19, a prevalência internacional de TEPT ao longo da vida era de 3,9% [Koenen et al. 2017]. No entanto, mais recentemente, milhões de pessoas em todo o mundo têm apresentado sintomas de TEPT [Yuan et al. 2021]. No Brasil, a prevalência do transtorno é ainda maior, principalmente devido às altas taxas de violência urbana nas grandes cidades, como São Paulo e Rio de Janeiro. Nessas cidades, a prevalência ao longo da vida chega a 10,2% e 8,7%, respectivamente, enquanto a prevalência de 12 meses é de 5,0% e 3,3% [Ribeiro et al. 2013, Cerqueira et al. 2017]. De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª Edição (DSM-5, American Psychiatric Association, 2013), o diagnóstico de TEPT é baseado em grupos de sintomas, incluindo revivescência do trauma, memórias intrusivas do trauma, evitação, cognição negativa e humor, e hiperexcitação.

A abordagem categórica dos transtornos mentais apresentada pelo DSM-5 e Classificação Internacional de Doenças-11 (CID-11) fornece benefícios, como confiabilidade e facilidade no diagnóstico de transtornos psiquiátricos. No entanto, a maioria desses transtornos são heterogêneos em muitos aspectos, incluindo sintomas, curso da doença, comorbidade e bases biológicas; portanto, rótulos diagnósticos podem não ser benéficos em muitas situações [Lilienfeld and Treadway 2016], como por exemplo, na busca de marcadores biológicos de TEPT [Michopoulos et al. 2015]. Em resposta a essas questões, o Instituto Nacional de Saúde Mental (NIMH) desenvolveu os Critérios para Domínio de Pesquisa (RDoC), que defendem uma abordagem dimensional para o entendimento da fisiopatologia subjacente aos transtornos mentais. Esses critérios mudaram o diagnóstico categórico para um conceito da psicopatologia que integra múltiplos domínios funcionais, compreendendo os transtornos como alterações de processos normais relacionados a modificações cerebrais na estrutura e função implicadas em domínios específicos da cognição e da emoção [Insel et al. 2010, Cuthbert and Insel 2013].

Nos últimos anos, abordagens de aprendizado de máquina, como o reconhecimento de padrões, têm sido usadas cada vez mais para identificar padrões multivariados em dados de neuroimagem que são preditivos quanto ao diagnóstico (modelos de classificação) ou para resultados futuros (modelos de regressão) em nível individual [Janssen et al. 2018, Portugal et al. 2019, de Oliveira et al. 2019]. Na perspectiva do RDoC, uma abordagem promissora para desenvolver marcadores biológicos objetivos de transtornos psiquiátricos é através do uso de imagens de ressonância magnética funcional (RMf) e análises de regressão de padrão para identificar assinaturas cerebrais que podem prever sintomas psicopatológicos em uma visão dimensional [Portugal et al. 2019, de Oliveira et al. 2019]. As análises de regressão de padrão apresentam maior sensibilidade em detectar padrões sutis e espacialmente distribuídos no cérebro, quando comparando com análises univariadas, sendo uma abordagem mais poderosa para estudos de populações subclínicas nas quais alterações menos graves são geralmente observadas [Pereira et al. 2009]. Além disso, essas análises permitem inferências em nível individual e, portanto, têm um alto potencial translacional em um ambiente clínico.

No entanto, poucos estudos em neuroimagem envolvendo o TEPT aplicaram

as análises de regressão padrão para prever as pontuações clínicas no nível individual. Além disso, esses estudos são baseados apenas em dados da atividade cerebral em estado de repouso (rs-fMRI) [Zandvakili et al. 2020, Fitzgerald et al. 2020]. Neste presente estudo, as análises foram empregadas em dados da atividade cerebral enquanto os participantes executavam tarefas relacionadas à psicopatologia do TEPT, como a visualização de imagens aversivas em contextos que modificam a experiência emocional. Essa abordagem se mostrou eficiente em atenuar repostas cerebrais [Mocaiber et al. 2011, Bastos et al. 2022] quando imagens aversivas foram apresentadas em um contexto de segurança, que aqui é representada por um elemento que visa diminuir ou mesmo extinguir a aversividade dos estímulos, como por exemplo apresentar imagens de mutilação como fictícias. Esta abordagem foi escolhida porque está bem estabelecido que a incapacidade de se envolver a pistas de segurança e de responder com comportamentos adaptativos foi identificada como um biomarcador relevante para TEPT [Jovanovic et al. 2012]. Além disso, Bastos et al. (2022) corroborou esse conceito, mostrando que pacientes com TEPT apresentam prejuízo no engajamento de pistas de segurança e, assim, não observando a atenuação da reatividade cerebral às imagens de mutilação no contexto de segurança; isso diferiu da reatividade cerebral dos participantes expostos ao trauma sem TEPT. Explorar a modulação do contexto da atividade cerebral pode fornecer uma compreensão mais abrangente da compreensão das construções específicas da psicopatologia do TEPT.

O presente estudo teve como objetivo combinar RMf e aprendizado de máquina, especificamente análise de regressão de padrões, para determinar se os padrões de atividade cerebral evocados pela exposição a imagens de mutilação em contextos seguros e reais, e observar se poderiam prever com precisão os sintomas de TEPT em uma amostra de participantes expostos a traumas. Nossa hipótese é que essa abordagem tem o potencial de identificar padrões de atividade cerebral que podem ser usados para prever sintomas de TEPT no nível individual em dois contextos importantes para a pesquisa de trauma: reatividade emocional negativa (contexto real) e engajamento de dicas de segurança durante a exposição a imagens negativas (contexto seguro).

2. Métodos

2.1. Amostra

O conjunto de dados de Bastos et al. (2022) foi utilizado para investigar se a gravidade individual dos sintomas de TEPT poderia ser predita a partir de padrões de atividade do cérebro inteiro em resposta a contextos reais e seguros. Nesse banco de dados, os pacientes recrutados atendiam aos critérios diagnósticos do DSM-IV para TEPT e participantes expostos a traumas sem TEPT, avaliados com a Entrevista Clínica Estruturada para DSM-IV (SCID-IV) realizada por psiquiatras experientes. Os participantes elegíveis (23 participantes com e 28 sem TEPT) foram submetidos ao experimento. Oito participantes (três pacientes com TEPT e cinco sem) foram excluídos das análises de RMf devido ao movimento excessivo da cabeça durante a coleta. Assim, a amostra final incluiu 43 participantes compreendendo 20 participantes com TEPT (15 mulheres; idade média $29,0 \pm 12,70$ anos) e 23 participantes sem TEPT (15 mulheres; idade média $34,4 \pm 11,54$ anos). Para características detalhadas dos participantes e eventos traumáticos, ver [Bastos et al. 2022].

Este estudo foi realizado de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinki. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio de Janeiro, sob o processo número 1.749.604. Todos os participantes foram informados sobre o propósito do experimento e forneceram seu consentimento informado antes da avaliação. Eles foram lembrados de que poderiam desistir do experimento a qualquer momento.

2.2. Avaliação de sintomas

Os sintomas de TEPT foram avaliados usando a Lista de Verificação de Transtorno de Estresse Pós-Traumático 5 (PCL-5, American Psychiatric Association - APA), [Weathers et al. 2013a, Weathers et al. 2013b]. Os participantes foram instruídos a preencher o PCL-5 considerando sua pior experiência traumática relatada no Life Events Checklist 5 (LEC-5). O LEC-5 [Lima et al. 2016, Weathers et al. 2013a] é um instrumento que avalia a exposição a eventos traumáticos que atendem ao critério diagnóstico A para TEPT.

2.3. Desenho experimental

Dois conjuntos de fotos foram usados neste estudo: um retratando cenas reais de partes do corpo humano com lacerações (conjunto “mutilação”; $n = 60$) e o outro retratando partes do corpo em situações típicas da vida (conjunto “neutro”; $n = 60$). As imagens foram apresentadas em dois contextos diferentes: “real” e “seguro”. No contexto real, antes da apresentação das figuras, os participantes liam um texto informando que as próximas figuras correspondiam a cenas da vida real. Fotos de jornalistas relatando acidentes foram apresentadas para aumentar a credibilidade do texto. No contexto seguro, os participantes liam um texto informando que as próximas imagens eram fictícias, retiradas de produções cinematográficas que utilizavam maquiagem e efeitos especiais. Também foram apresentadas fotos de profissionais do cinema aplicando maquiagem para simular lesões em atores. Todas as imagens apresentadas em ambos os contextos eram reais. A última manipulação visava atenuar a aversividade das imagens de mutilação, fornecendo uma dica de segurança que precedia sua observação. Cada contexto compreendeu duas etapas de coleta com metade das figuras (30) de cada conjunto apresentadas por coleta.

Em cada etapa coleta dos dados de RMf, os participantes visualizaram cada imagem por 250 ms e, entre as visualizações, fixaram-se em uma cruz de fixação central branca (com duração de 2, 4 ou 6 segundos). Em uma coleta, houve 60 testes de apresentação de imagens. Além disso, seis testes para capturar a atenção dos participantes ocorreram aleatoriamente ao longo da coleta. Cada execução durou aproximadamente 4,5 minutos. Todas as imagens apresentadas no contexto seguro para metade dos sujeitos foram apresentadas no contexto real para a outra metade, para descrição mais detalhada consulte [Bastos et al. 2022].

2.4. Análise de Modelo Linear Geral

O pré-processamento de dados de RMf foram realizados seguindo protocolo do SPM12 (para uma descrição detalhada veja [Bastos et al. 2022]). Para cada participante, um modelo de regressão foi usado para determinar os coeficientes de voxels em cada condição: fotos neutras no contexto real (Real_Neu), fotos mutiladas no contexto real (Real_Mut),

fotos neutras no contexto seguro (Safe_Neu), fotos mutiladas no contexto o contexto seguro (Safe_Mut) e os testes de captura da atenção (CT). A duração de cada condição (0s para imagens neutras e de mutilação e 2s para CT) foi combinada com a função de resposta hemodinâmica canônica do SPM. Os parâmetros de movimento foram inseridos no GLM como covariáveis.

Foram computadas quatro imagens de contraste relativas à linha de base para cada participante, combinando as duas etapas de coletas de cada contexto (seguro e real) para cada condição (mutilação e neutra). O contraste entre mutilação e imagens neutras durante cada contexto também foi calculado e usado como entrada para as análises de regressão padrão. Assim, usamos uma imagem de contraste por participante em cada modelo de regressão (seguro e real).

2.5. Análise de padrões por regressão

Foram treinados dois modelos de regressão de processo gaussiano (GPR; [Rasmussen and Williams 2005]) para prever sintomas de TEPT em contextos reais e seguros a partir dos padrões de ativação cerebral. As análises de regressão padrão foram implementadas no Pattern Recognition for Neuroimaging Toolbox (PRoNTo), versão 3 [Schrouff et al. 2016]. Para comparação, realizamos a mesma análise usando a regressão kernel ridge (KRR,[Hoerl and Kennard 1970]), mas não obtivemos diferenças significativas nos resultados. Por uma questão de brevidade, incluímos apenas os resultados GPR.

Para avaliar o desempenho do GPR, optamos pela validação cruzada k-fold ($k=5$), que consiste em dividir os dados em 5 conjuntos distintos. Em cada etapa de validação, um conjunto de dados é deixado de fora do treinamento do modelo, que é realizado com os conjuntos restantes, enquanto este conjunto deixado de fora é usado para testar o desempenho do modelo. Esse procedimento é então repetido cinco vezes para que cada conjunto seja deixado de fora uma vez. Em seguida, o desempenho do modelo é calculado com base na concatenação das previsões entre cada uma das etapas, conforme implementado no PRoNTo v.3. Além disso, também usamos uma estratégia de validação cruzada k-fold ($k=3$) para demonstrar que os resultados não dependiam de um esquema de validação específico.

2.5.1. Performance do modelo

O desempenho dos modelos de regressão padrão foi medido por meio de três métricas de concordância entre as pontuações previstas e reais: coeficiente de correlação (r), coeficiente de determinação (R^2) e erro quadrático médio normalizado (NMSE). O coeficiente de correlação (r) descreve a força da dependência linear entre duas variáveis, por exemplo, a associação entre sintomas de TEPT previstos e reais. O R^2 pode ser interpretado como a proporção da variância explicada pela regressão. O MSE é a média das diferenças ao quadrado entre as pontuações previstas e verdadeiras. O MSE foi normalizado dividindo-se pela variância nos valores alvo (NMSE). A significância das medidas de desempenho do modelo foi determinada usando um teste de permutação não paramétrico, ou seja, um procedimento semelhante à validação cruzada descrita acima foi realizado 1.000 vezes com os rótulos (TEPT ou controle) permutados entre os participantes. O valor p foi calculado

contando quantas vezes o valor absoluto da métrica com os rótulos permutados era igual ou maior (menor para MSE) do que o valor absoluto da métrica obtido usando os rótulos corretos e dividindo por 1.000 [Schrouff et al. 2016]. Usamos a correção de Bonferroni para contabilizar as comparações múltiplas (2 contextos: seguro e neutro); portanto, os resultados foram considerados significativos se o valor $p - valor < 0,05/2 = 0,025$.

2.5.2. Covariáveis

Idade, sexo e medicação foram consideradas covariáveis potenciais que poderiam afetar os padrões de atividade cerebral. No entanto, a remoção de covariáveis associadas à variável que queremos prever (ou seja, os rótulos) não é recomendada, pois é provável que isso remova a variabilidade nos dados associados aos rótulos [Rao et al. 2017, Miller and Chapman 2001]. Portanto, realizamos um teste de Mann-Whitney para determinar se a medicação e o sexo estavam sistematicamente relacionados aos sintomas de TEPT e uma correlação de Spearman para determinar se a idade estava associada aos sintomas de TEPT. Na escala PCL-5, os participantes que tomaram medicação pontuaram significativamente diferente dos participantes que não tomaram medicação ($p - valor = 0,001$; medicados: média = 49,1, d.p. = 2,9; não medicados: média = 16,7, d.p. = 19,1). As participantes do sexo feminino não pontuaram significativamente diferente dos participantes do sexo masculino ($p - valor = 0,77$; feminino: média = 26,9, d.p. = 21,3; masculino: média = 23,0, d.p. = 23,7). Finalmente, não houve correlação significativa entre idade e sintomas de TEPT ($r = 0,20$, $p - valor = 0,18$).

Em seguida, incluímos apenas idade e sexo como covariáveis nas análises de regressão padrão, usando uma abordagem que considera a separação de treinamento e teste conforme descrito por Rao e Mourao-Miranda [Rao et al. 2017]. Devido à associação observada entre as pontuações de TEPT e a medicação, não podemos excluir um efeito potencial dessas covariáveis nos modelos preditivos. No entanto, para resolver essa limitação, balanceamos a proporção de participantes com e sem medicação nas etapas da validação cruzada. Não houve diferença na distribuição da amostra quanto à presença de medicamento para a estratégia de validação cruzada k-fold ($k = 5$) ($\chi^2 p - valor = 0,43$). Além disso, balanceamos a proporção de dados para garantir que a distribuição da variável a ser prevista (PCL-5) não diferisse significativamente entre as dobras (Kruskal-Wallis ANOVA, $\chi^2 = 2,59$, $p - valor = 0,63$).

2.5.3. Interpretação do modelo

Os mapas de peso para os modelos GPR foram calculados quando apresentaram correlações estatisticamente significativas, R^2 e valores MSE normalizados. O mapa de peso mostra a contribuição relativa de cada voxel para a função preditiva linear. Conforme discutido na literatura [Schrouff et al. 2013, Schrouff and Mourao-Miranda 2018], o mapa de peso dos modelos lineares de aprendizado de máquina não pode ser usado para fazer inferências regionalmente específicas como nas técnicas clássicas. Como cada etapa de validação cruzada produz um vetor de peso diferente, o mapa de peso final é a média entre as etapas dividida pela sua norma euclidiana. Aqui, aplicamos uma metodologia denominada localização de padrão, com base em um modelo

anatômico rotulado, para resumir o mapa de peso em termos de regiões anatômicas [Schrouff et al. 2013, Portugal et al. 2019]. Resumidamente, para cada região do cérebro definida pelo modelo anatômico, o peso normalizado é calculado como a média dos pesos absolutos dos voxels dentro da região. Em seguida, classificamos as regiões rotuladas de acordo com a porcentagem dos pesos normalizados totais que elas explicam. Usamos o atlas Anatomical Automatic Labeling (AAL) [Tzourio-Mazoyer et al. 2002] no SPM para definir as regiões cerebrais (mapa de localização de padrão baseado em região).

3. Resultados

Para prever sintomas de TEPT a partir de padrões de ativação cerebral durante imagens aversivas apresentadas em um contexto real e seguro, foram testados dois modelos de regressão separadamente, ambos incluindo sexo e idade como covariáveis.

No contexto real, o modelo de regressão GPR foi capaz de prever com precisão os sintomas de TEPT a partir de padrões de ativação cerebral durante imagens de mutilação em relação a imagens neutras apresentadas. Controlando para covariáveis, foram obtidos os valores $r = 0,59$ ($p - valor < 0,001$), $R^2 = 0,38$ ($p - valor = 0,004$) e $NMSE = 0,76$ ($p - valor = 0,004$) entre o PCL-5 predito e real.

No contexto seguro, o modelo de regressão GPR não teve um desempenho melhor do que o acaso na predição de sintomas de TEPT a partir de padrões de ativação cerebral durante imagens de mutilação, em relação às neutras. Ao controlar efeitos de covariáveis, obtivemos $r = 0,01$ ($p - valor = 0,53$), $R^2 = 0,02$ ($p - valor = 0,99$) e $NMSE = 1,41$ ($p - valor = 0,85$) entre o PCL-5 predito e real. Em resumo, o modelo de regressão GPR foi capaz de prever significativamente o TEPT a partir de padrões de ativação cerebral durante a apresentação de imagens negativas no contexto real, mas não no contexto seguro.

As primeiras 20 regiões cerebrais que mais contribuíram para a função preditiva do PCL-5 representam 31,9% dos pesos totais do modelo GPR que realizou a predição a partir dos padrões de ativação cerebral para imagens aversivas em relação às neutras durante o contexto real. Esses pesos foram distribuídas entre regiões parietais, occipitais e frontais, apresentadas bilateralmente (hemisférios direito e esquerdo): giros parietais superiores (4,54%), giros occipitais médios (4,00%), giros occipitais inferiores (3,57%), cuneus (3,57%), córtex parietais inferiores (3,57%), giros angulares (2,59%), e precuneus (2,47%); e unilateralmente no: giro frontal superior medial esquerdo (1,58%), parte vermis III cerebelar (1,57%), giro supramarginal direito (1,32%), giro occipital superior direito (1,21%), giro frontal medial esquerdo (1,16%), e Crus I cerebelar (1,15%). A organização das principais regiões foram obtidos pelos pesos normalizados por região, que representam a função preditiva do PCL-5. No entanto, é importante mencionar que as contribuições de cada região foram pequenas.

4. Discussão

O estudo atual indica que o modelo GPR foi capaz de prever o PCL-5 a partir de padrões de atividade em todo o cérebro para imagens de mutilação (em comparação com imagens neutras) no contexto real, mas não no contexto seguro. Nossos resultados indicam que o padrão de reatividade cerebral a estímulos desagradáveis no contexto real pode ser identificado como um possível biomarcador para sintomas de TEPT. No entanto, ao contrário do

que esperávamos, o modelo GPR não foi capaz de prever o PCL-5 no contexto seguro.

Estudos de neuroimagem que utilizam a regressão padrão para prever sintomas de TEPT em nível individual são escassos e utilizam principalmente ressonância magnética funcional em repouso (rs-fMRI) [Zandvakili et al. 2020, Fitzgerald et al. 2020]. Notavelmente, o modelo GPR foi capaz de prever o PCL-5 a partir de padrões de ativação cerebral em resposta a imagens de mutilação (em comparação com imagens neutras) durante o contexto real. Consistente com nossos achados, estudos anteriores mostraram que a atividade cerebral em resposta a imagens de mutilação está associada a sintomas de TEPT em indivíduos expostos a traumas, variando de sintomas normais a subclínicos de TEPT [Lobo et al. 2021]. Nossos resultados corroboram o corpo de pesquisa que descobriu que a atividade cerebral em resposta a estímulos emocionais negativos pode representar um marcador neurobiológico para sintomas de TEPT [Lobo et al. 2021].

Nosso estudo expande o conhecimento sobre a importância de avaliar a responsividade cerebral a imagens de mutilação usando uma combinação de modelos de regressão de padrão e técnicas de neuroimagem numa amostra de indivíduos expostos a trauma variando num continuum de sintomas de TEPT que variam de níveis típicos a patológicos.

Entretanto, o modelo GPR não foi capaz de prever PCL-5 no contexto seguro. Evidências indicam que a incapacidade de se engajar em dicas de segurança foi identificada como um biomarcador relevante para TEPT [Jovanovic et al. 2012]. Este resultado foi inesperado e pode ser explicado tanto pela alta variabilidade em pacientes com TEPT ao experimentar imagens com valência negativa neste paradigma experimental [Bastos et al. 2022], possivelmente devido aos diferentes tipos e intensidades de trauma na nossa amostra. Outro ponto importante é o engajamento nas pistas de segurança. Estudos mostram que indivíduos traumatizados têm diferentes padrões de reatividade a sinais aversivos [McTeague et al. 2010]. O engajamento variável as pistas de segurança pode ter adicionado outra camada de variabilidade, reduzindo capacidade do modelo prever o PCL a partir da atividade cerebral.

Essa heterogeneidade pode representar uma maior variabilidade no padrão de ativação das regiões cerebrais, impedindo o desenvolvimento de um modelo eficiente para prever os sintomas do TEPT, diminuindo o desempenho do modelo, especialmente no contexto seguro. Em resumo, no contexto real, o padrão de ativação cerebral pode ser mais homogêneo entre os participantes, pois as reações a estímulos muito aversivos podem gerar uma ativação de rede mais consistente. Embora a mutilação não seja uma imagem relacionada ao trauma para todos os sujeitos traumatizados, ela causa reações emocionais intensas na população em geral [Azevedo et al. 2005, Bradley et al. 2001].

Em relação às contribuições de regiões individuais para o modelo preditivo, as regiões do cérebro com a maior contribuição para prever as pontuações de PCL-5 a partir da ativação cerebral durante o contexto real com imagens de mutilações foram as regiões occipito-parietais, incluindo o giro parietal superior (BA7), giro parietal inferior (IPG, BA40) e giro supramarginal. Em humanos, essas regiões integram informações visuoespaciais e somatossensoriais para moldar uma resposta motora apropriada [Grefkes and Fink 2005], e juntamente com outras regiões podem monitorar, prever e evitar ações intrusivas em relação ao corpo [Cléry et al. 2015]. Os estímulos utiliza-

dos no presente estudo retratam violações do envelope corporal, que podem sinalizar um perigo potencial e evocar respostas defensivas dependentes de características contextuais para corresponder a demandas específicas do ambiente [Sarlo et al. 2005]. Evidências diretas de registros posturográficos e eletrocardiográficos mostraram que imagens de mutilação induzem uma resposta defensiva semelhante ao congelamento em humanos [Azevedo et al. 2005]. Outras evidências de RMf [Schienle et al. 2006] mostraram uma resposta excepcionalmente aumentada no córtex parietal posterior a imagens de mutilação em comparação com outros estímulos visuais desagradáveis. No entanto, a contribuição de regiões individuais foi pequena para o modelo preditivo, demonstrando que as previsões foram baseadas no padrão geral e não numa pequena combinação de regiões. Conforme observado em estudos anteriores [Schrouff and Mourão-Miranda 2018], isso não significa que a atividade cerebral associada aos sintomas de TEPT seja distribuída sobre todo o cérebro. Por exemplo, Schrouff e Mourão-Miranda (2018) mostraram que quando os padrões preditivos são sutis, os pesos são mais distribuídos em todas as regiões do cérebro. Como resultado, esses achados sugerem que alterações nos padrões de atividade neural evocados no contexto real, em regiões importantes para reações defensivas e percepção do espaço peripessoal, podem contribuir para estimar com sucesso a sintomatologia do TEPT no nível individual.

5. Limitações

A principal limitação é o fato da medicação estar associada às pontuações de PCL-5 que queríamos prever. Portanto, remover seu efeito dos padrões de atividade cerebral também removeria a variabilidade nos dados associados às pontuações clínicas. Em segundo lugar, o tamanho relativamente pequeno da amostra torna possível que os resultados aqui apresentados não sejam generalizáveis para outras amostras. Em terceiro lugar, os padrões preditivos do GPR eram difíceis de interpretar em termos da neurobiologia subjacente. Os pesos dos modelos foram distribuídos por todo o cérebro, e a evidência de regiões específicas do cérebro com contribuições mais fortes para as previsões deve ser interpretada com cuidado. E por último, os resultados para predição do PCL-5 (valores totais), ainda não podemos discutir as contribuições isoladas dos grupos de sintomas de TEPT para os modelos preditivos.

6. Conclusão

O presente estudo teve como objetivo combinar RMf e análise de regressão padrão para identificar padrões de atividade cerebral em resposta a imagens de mutilação (em comparação com imagens neutras) que podem prever sintomas de TEPT em nível individual em dois contextos diferentes: o contexto real e o contexto seguro. Nossos resultados mostraram que foi possível prever sintomas de TEPT a partir de padrões de atividade cerebral em resposta a imagens de mutilação no contexto real. No entanto, ao contrário de nossas expectativas, o modelo não foi capaz de prever o PCL-5 no contexto seguro. Em conjunto, nossos resultados demonstraram que as fotos de mutilação podem ser úteis para identificar potenciais biomarcadores de sintomas de TEPT, especialmente em contextos com maior reatividade emocional negativa. Nossos resultados apoiam a recomendação RDoC, que defende que é fundamental procurar biomarcadores em uma amostra que abranja toda a gama de sintomas, de típicos a anormais. Estudos adicionais usando uma combinação de RMf e aprendizado de máquina podem aproveitar os achados

atuais para encontrar potenciais biomarcadores unificados que reflitam mecanismos de transtornos mentais em amostras transdiagnósticas.

7. Referências

Referências

- Azevedo, T. M., Volchan, E., Imbiriba, L. A., Rodrigues, E. C., Oliveira, J. M., Oliveira, L. F., Lutterbach, L. G., and Vargas, C. D. (2005). A freezing-like posture to pictures of mutilation. *Psychophysiology*, 42(3):255–260.
- Bastos, A. F., Silva, L. M. d., Oliveira, J. M. d., Oliveira, L., Pereira, M. G., Figueira, I., Mendlowicz, M. V., Berger, W., da Luz, M., Campos, B., Marques-Portella, C., Moll, J., Bramati, I., Volchan, E., and Erthal, F. S. (2022). Beyond fear: Patients with posttraumatic stress disorder fail to engage in safety cues. *Journal of Affective Disorders Reports*, 10:100380.
- Bradley, M. M., Codispoti, M., Cuthbert, B. N., and Lang, P. J. (2001). Emotion and motivation I: defensive and appetitive reactions in picture processing. *Emotion (Washington, D.C.)*, 1(3):276–298.
- Cerqueira, D. R. d. C., Lima, R. S. d., Bueno, S., Valencia, L. I., Hanashiro, O., Machado, P. H. G., and Lima, A. d. S. (2017). Atlas da violência 2017. <http://www.ipea.gov.br>.
- Cléry, J., Guipponi, O., Wardak, C., and Ben Hamed, S. (2015). Neuronal bases of peripersonal and extrapersonal spaces, their plasticity and their dynamics: Knowns and unknowns. *Neuropsychologia*, 70:313–326.
- Cuthbert, B. N. and Insel, T. R. (2013). Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Medicine*, 11(1):126.
- de Oliveira, L., Portugal, L. C. L., Pereira, M., Chase, H. W., Bertocci, M., Stiffler, R., Greenberg, T., Bebko, G., Lockovich, J., Aslam, H., Mourao-Miranda, J., and Phillips, M. L. (2019). Predicting Bipolar Disorder Risk Factors in Distressed Young Adults From Patterns of Brain Activation to Reward: A Machine Learning Approach. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 4(8):726–733.
- Fitzgerald, J. M., Belleau, E. L., Miskovich, T. A., Pedersen, W. S., and Larson, C. L. (2020). Multi-voxel pattern analysis of amygdala functional connectivity at rest predicts variability in posttraumatic stress severity. *Brain and Behavior*, 10(8):e01707.
- Grefkes, C. and Fink, G. R. (2005). REVIEW: The functional organization of the intraparietal sulcus in humans and monkeys. *Journal of Anatomy*, 207(1):3–17.
- Hoerl, A. E. and Kennard, R. W. (1970). Ridge Regression: Biased Estimation for Nonorthogonal Problems. *Technometrics*, 12(1):55–67.
- Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K., Sanislow, C., and Wang, P. (2010). Research Domain Criteria (RDoC): Toward a New Classification Framework for Research on Mental Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 167(7):748–751. Publisher: American Psychiatric Publishing.
- Janssen, R. J., Mourão-Miranda, J., and Schnack, H. G. (2018). Making Individual Prognoses in Psychiatry Using Neuroimaging and Machine Learning. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3(9):798–808.

- Jovanovic, T., Kazama, A., Bachevalier, J., and Davis, M. (2012). Impaired safety signal learning may be a biomarker of PTSD. *Neuropharmacology*, 62(2):695–704.
- Koenen, K. C., Ratanatharathorn, A., Ng, L., McLaughlin, K. A., Bromet, E. J., Stein, D. J., Karam, E. G., Ruscio, A. M., Benjet, C., Scott, K., Atwoli, L., Petukhova, M., Lim, C. C. W., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Bunting, B., Ciutan, M., Girolamo, G. d., Degenhardt, L., Gureje, O., Haro, J. M., Huang, Y., Kawakami, N., Lee, S., Navarro-Mateu, F., Pennell, B.-E., Piazza, M., Sampson, N., Have, M. t., Torres, Y., Viana, M. C., Williams, D., Xavier, M., and Kessler, R. C. (2017). Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys. *Psychological Medicine*, 47(13):2260–2274.
- Lilienfeld, S. O. and Treadway, M. T. (2016). Clashing Diagnostic Approaches: DSM-ICD Versus RDoC. *Annual Review of Clinical Psychology*, 12:435–463.
- Lima, E. d. P., Vasconcelos, A. G., Berger, W., Kristensen, C. H., Nascimento, E. d., Figueira, I., and Mendlowicz, M. V. (2016). Cross-cultural adaptation of the post-traumatic stress disorder checklist 5 (pcl-5) and life events checklist 5 (lec-5) for the brazilian context. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, 38(4):207–215.
- Lobo, I., Campagnoli, R. R., Figueira, J. S., Andrade, I., Figueira, I., Gama, C., Gonçalves, R. M., Keil, A., Pereira, M. G., Volchan, E., Oliveira, L., and David, I. A. (2021). Hidden wounds of violence: Abnormal motor oscillatory brain activity is related to posttraumatic stress symptoms. *NeuroImage*, 224:117404.
- McTeague, L. M., Lang, P. J., Laplante, M.-C., Cuthbert, B. N., Shumen, J. R., and Bradley, M. M. (2010). Aversive Imagery in Posttraumatic Stress Disorder: Trauma Recurrence, Comorbidity, and Physiological Reactivity. *Biological Psychiatry*, 67(4):346–356.
- Michopoulos, V., Norrholm, S. D., and Jovanovic, T. (2015). Diagnostic Biomarkers for Posttraumatic Stress Disorder: Promising Horizons from Translational Neuroscience Research. *Biological Psychiatry*, 78(5):344–353.
- Miller, G. A. and Chapman, J. P. (2001). Misunderstanding analysis of covariance. *Journal of Abnormal Psychology*, 110(1):40–48.
- Mocaiber, I., Sanchez, T. A., Pereira, M. G., Erthal, F. S., Joffily, M., Araujo, D. B., Volchan, E., and de Oliveira, L. (2011). Antecedent descriptions change brain reactivity to emotional stimuli: a functional magnetic resonance imaging study of an extrinsic and incidental reappraisal strategy. *Neuroscience*, 193:241–248.
- Pereira, F., Mitchell, T., and Botvinick, M. (2009). Machine learning classifiers and fMRI: a tutorial overview. *NeuroImage*, 45(1 Suppl):S199–209.
- Portugal, L. C. L., Schrouff, J., Stiffler, R., Bertocci, M., Bebko, G., Chase, H., Lockovitch, J., Aslam, H., Graur, S., Greenberg, T., Pereira, M., Oliveira, L., Phillips, M., and Mourão-Miranda, J. (2019). Predicting anxiety from wholebrain activity patterns to emotional faces in young adults: a machine learning approach. *NeuroImage. Clinical*, 23:101813.
- Rao, A., Monteiro, J. M., Mourao-Miranda, J., and Alzheimer’s Disease Initiative (2017). Predictive modelling using neuroimaging data in the presence of confounds. *NeuroImage*, 150:23–49.

- Rasmussen, C. E. and Williams, C. K. I. (2005). *Gaussian Processes for Machine Learning*. Adaptive Computation and Machine Learning series. MIT Press, Cambridge, MA, USA.
- Ribeiro, W. S., Mari, J. d. J., Quintana, M. I., Dewey, M. E., Evans-Lacko, S., Vilete, L. M. P., Figueira, I., Bressan, R. A., Mello, M. F. d., Prince, M., Ferri, C. P., Coutinho, E. S. F., and Andreoli, S. B. (2013). The Impact of Epidemic Violence on the Prevalence of Psychiatric Disorders in Sao Paulo and Rio de Janeiro, Brazil. *PLOS ONE*, 8(5):e63545.
- Sarlo, M., Buodo, G., Poli, S., and Palomba, D. (2005). Changes in EEG alpha power to different disgust elicitors: the specificity of mutilations. *Neuroscience Letters*, 382(3):291–296.
- Schienze, A., Schäfer, A., Hermann, A., Walter, B., Stark, R., and Vaitl, D. (2006). fMRI responses to pictures of mutilation and contamination. *Neuroscience Letters*, 393(2):174–178.
- Schrouff, J. and Mourão-Miranda, J. (2018). Interpreting weight maps in terms of cognitive or clinical neuroscience: Nonsense? In *2018 international workshop on pattern recognition in neuroimaging (PRNI)*, pages 1–4.
- Schrouff, J., Mourão-Miranda, J., Phillips, C., and Parvizi, J. (2016). Decoding intracranial EEG data with multiple kernel learning method. *Journal of Neuroscience Methods*, 261:19–28.
- Schrouff, J., Rosa, M. J., Rondina, J. M., Marquand, A. F., Chu, C., Ashburner, J., Phillips, C., Richiardi, J., and Mourão-Miranda, J. (2013). PRoNTTo: Pattern Recognition for Neuroimaging Toolbox. *Neuroinformatics*, 11(3):319–337.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., and Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*, 15(1):273–289.
- Weathers, F., Blake, D., Schnurr, P., Kaloupek, D., Marx, B., and Keane, T. (2013a). The life events checklist for dsm-5 (lec-5). Instrument available from the National Center for PTSD at www.ptsd.va.gov.
- Weathers, F., Litz, B.T. and Keane, T., Palmieri, P., Marx, B., and Schnurr, P. (2013b). The ptsd checklist for dsm-5 (pcl-5). Scale available from the National Center for PTSD at www.ptsd.va.gov.
- Yuan, K., Gong, Y.-M., Liu, L., Sun, Y.-K., Tian, S.-S., Wang, Y.-J., Zhong, Y., Zhang, A.-Y., Su, S.-Z., Liu, X.-X., Zhang, Y.-X., Lin, X., Shi, L., Yan, W., Fazel, S., Vitiello, M. V., Bryant, R. A., Zhou, X.-Y., Ran, M.-S., Bao, Y.-P., Shi, J., and Lu, L. (2021). Prevalence of posttraumatic stress disorder after infectious disease pandemics in the twenty-first century, including COVID-19: a meta-analysis and systematic review. *Molecular Psychiatry*, 26(9):4982–4998.
- Zandvakili, A., Barredo, J., Swearingen, H. R., Aiken, E. M., Berlow, Y. A., Greenberg, B. D., Carpenter, L. L., and Philip, N. S. (2020). Mapping PTSD symptoms to brain networks: a machine learning study. *Translational Psychiatry*, 10(1):1–8.