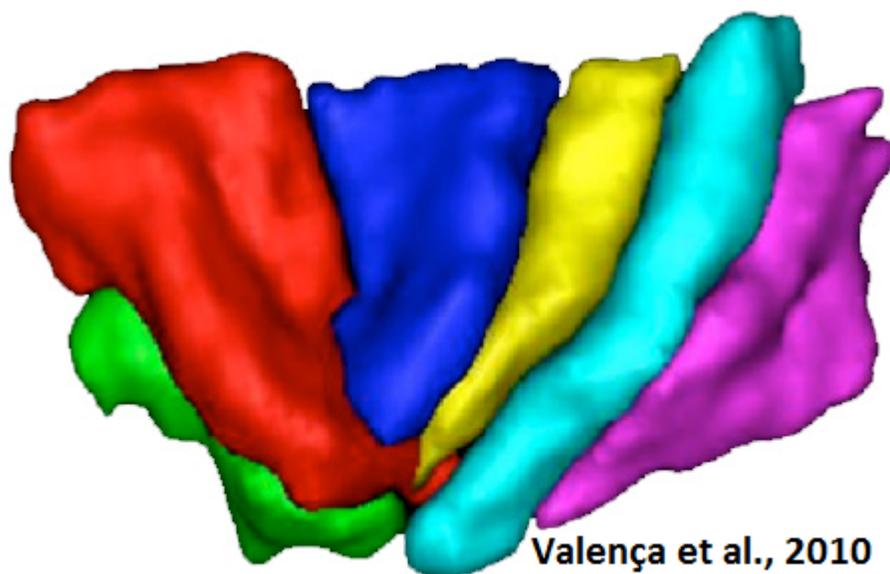


ANA FLÁVIA ALVES DE ANDRADE



Valença et al., 2010

**VOLUME DA ÍNSULA: ESTUDO
DE 58 INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS**

**RECIFE
2013**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

ANA FLÁVIA ALVES DE ANDRADE

VOLUME DA ÍNSULA: ESTUDO DE 58 INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS

RECIFE

2013

ANA FLÁVIA ALVES DE ANDRADE

VOLUME DA ÍNSULA: ESTUDO DE 58 INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo M. Valença

Co-orientadora: Prof^a. Dra. Paula Rejane B. Diniz

RECIFE

2013

Catálogo na fonte
Elaine Barroso
CRB 1728

Andrade, Ana Flávia Alves de
Volume da ínsula: estudo de 58 indivíduos saudáveis/ Ana Flávia
Alves de Andrade– Recife: O Autor, 2013.

64 folhas : il., fig., tab.

Orientador: Marcelo M. Valença

Coorientadora: Paula Rejane B. Diniz

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências Biológicas, Ciências Biológicas,
2013.

Inclui bibliografia

Cérebro- Anatomia 2. Envelhecimento I. Valença, Marcelo M.
(orientador) II. Diniz, Paula Rejane B. (coorientadora) III. Título

611.81

CDD (22.ed.)

UFPE/CCB- 2013- 076

ANA FLÁVIA ALVES DE ANDRADE

COMISSÃO EXAMINADORA
MEMBROS TITULARES

Prof. Dr. Carlos Augusto Carvalho de Vasconcelos
Departamento de Neuropsiquiatria da UFPE

Prof. Dr. Marcelo M. Valença
Departamento de Neuropsiquiatria da UFPE

Prof^a. Dra Paula Rejane Beserra Diniz
Departamento de Medicina Clínica da UFPE

Dedico este trabalho à minha irmã Luciana pelo apoio incondicional, ensinamentos e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente a Deus pela graça da vida e por sempre se mostrar presente quando mais preciso.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Marcelo M. Valença, por todo o apoio, compreensão, paciência e orientação.

À Prof^a. Dra. Paula Rejane Beserra Diniz que co-orientou este trabalho com boa vontade, desprendimento em compartilhar conhecimento e extremo senso de responsabilidade para com a ciência, além de me auxiliar na aquisição dos dados da pesquisa.

Aos meus pais e minhas irmãs que me amam e muito me ajudaram e incentivaram em minha trajetória.

A todos os professores e amigos do Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas que me ajudaram direta ou indiretamente nas disciplinas e na construção de conhecimento.

À minha grande amiga, Gisele Gouvea, que desde a época da especialização em São Paulo me proporciona a alegria da sua amizade, companheirismo e incentivo.

Às minhas amigas Sônia Loreto e Regina Freire que em trabalhos anteriores me orientaram com muito empenho, qualidade e compreensão.

Ao meu querido Aurélio, pelo carinho, apoio e incentivo nesta jornada.

À Prof^a Dra Maria Tereza dos Santos Correia, coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco, pelo apoio sempre que solicitado.

À Adenilda pela atenção, carinho e disponibilidade em auxiliar nas pendências burocráticas no decorrer desta tarefa.

E a todas as pessoas e amigos que de uma forma ou de outra contribuíram para a realização e conclusão desse trabalho.

RESUMO

Introdução: A ínsula é um lobo cerebral com muitas funções (e.g. linguagem, regulação visceral motora e sensitiva, comportamento alimentar, memória, dor, controle cardiovascular, emoção), e parece ser acometida em várias afecções neuropsiquiátricas, em particular na epilepsia e na esquizofrenia. Porém ainda são escassos os estudos anatómicos envolvendo a ínsula, principalmente no que se refere ao seu volume e sua relação com gênero, idade e diferenças entre os hemisférios cerebrais. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar o volume da ínsula e sua relação com gênero, idade e diferenças entre os hemisférios cerebrais em indivíduos saudáveis. **Método:** 58 indivíduos saudáveis (30 homens) foram estudados com imagens de ressonância magnética do encéfalo adquiridas em aparelho de 3.0 tesla. Como protocolo de aquisição foi usada sequência do tipo GRE (gradient-echo) 3D ponderada em T1 (TR = 9,7 ms; TE = 4 ms; ângulo flip 12; matriz 256 x 256; FOV = 256 mm; espessura da fatia = 1 mm; dimensão do voxel = 1 x 1 x 1 mm, SENSE=2). Foi utilizado o *software Freesurfer* para estudo automático dos volumes das ínsulas e do volume intracraniano. **Resultados:** Não houve diferença significativa com relação à idade entre os gêneros. O volume intracraniano foi menor na mulher do que no homem ($p < 0,0001$, teste *t* Student). Em termos relativos, volume insular corrigido pelo volume intracraniano, a ínsula esquerda ($p = 0,0001$) e direita da mulher ($p = 0,0001$) é maior que a do homem, Mann-Whitney. Em termos de volume absoluto a ínsula esquerda é maior que a ínsula direita, tanto no gênero feminino ($p = 0,021$; teste *t* Student pareado), como no masculino ($p = 0,002$; teste de Wilcoxon pareado). Houve declínio do volume absoluto da ínsula direita ($p = 0,004$, $R = 0,28$) e esquerda ($p = 0,008$, $R = 0,24$) com a progressão da idade na mulher, no homem esta redução foi observada apenas na ínsula esquerda ($p = 0,006$, $R = 0,24$). O volume intracraniano não apresentou uma redução significativa com a idade, (mulher; $p = 0,29$; $R = 0,06$) e (homem; $p = 0,55$; $R = 0,02$, análise de regressão linear). O volume intracraniano apresenta uma correlação positiva com o volume absoluto da ínsula em ambos os gêneros {(mulher: ínsula esquerda, $p = 0,002$, $R = 0,32$; ínsula direita, $p = 0,001$ e $R = 0,34$) e (homem: ínsula esquerda, $p = 0,007$, $R = 0,23$; ínsula direita, $p = 0,002$, $R = 0,29$), regressão linear}. **Conclusão:** Há uma grande variação individual no volume da ínsula e este volume é influenciado por fatores como idade do indivíduo, gênero e hemisfério cerebral.

Palavras-chave: Ínsula; Volumetria; Gênero; Anatomia; Envelhecimento.

ABSTRACT

Introduction: The insula is a cerebral lobe with many roles (e.g., language, visceral motor-sensory regulation, eating behavior, memory, pain, cardiovascular control, emotion) and seems to be affected in several neuropsychiatric affections, particularly in epilepsy and schizophrenia. However, few anatomic studies have been made on the insula, especially regarding its volume and its relation with gender, age, and differences between brain hemispheres. **Goal:** The goal of this study was to assess the volume of the insula in relation to gender, age, and differences between brain hemispheres in healthy subjects. **Method:** 58 healthy subjects (30 males) were studied with encephalic MRI scans obtained in a 3-Tesla scanner. The acquisition protocol used was a 3D T1-weighted GRE (gradient-echo) sequence (TR = 9.7 ms; TE = 4 ms; flip angle 12°; 256 x 256 matrix; FOV = 256 mm; slice thickness = 1 mm; voxel size = 1 x 1 x 1 mm, SENSE = 2). The software Freesurfer was used for the automated study of the insulas and the intracranial volume. **Results:** No significant differences were found regarding age between the genders. The intracranial volume was smaller in women than in men ($p < 0.0001$, Student t-test). In relative terms, i.e., insular volume corrected by intracranial volume, the left ($p = 0.0001$) and right insula in women ($p = 0.0001$) are larger than in men in Mann-Whitney's test. In terms of absolute volume, the left insula is larger than the right insula both in females ($p = 0.021$; paired Student's t-test) and in males ($p = 0.002$; paired Wilcoxon test). The absolute volume of the right ($p = 0.004$, $R = 0.28$) and the left ($p = 0.008$, $R = 0.24$) insulas decreased as age increased in women, while in men this decrease was seen only in the left insula ($p = 0.006$, $R = 0.24$). The intracranial volume did not show a significant decrease with age in women ($p = 0.29$; $R = 0.06$) or in men ($p = 0.55$; $R = 0.02$, linear regression analysis). Intracranial volume has a positive correlation with the insula's absolute volume in both genders [(women: left insula, $p = 0.002$, $R = 0.32$; right insula, $p = 0.001$, $R = 0.34$) and (men: left insula, $p = 0.007$, $R = 0.23$; right insula, $p = 0.002$, $R = 0.29$), linear regression]. **Conclusion:** The volume of the insula greatly varies individually influenced by factors such as age, gender, and brain hemisphere.

Keywords: Insula, Volumetry, Gender, Anatomy, Ageing.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Sexo feminino: Volume intracraniano (mm^3), volume total da ínsula (mm^3), volume percentual da ínsula em relação ao volume intracraniano (%)	32
Tabela 2- Sexo masculino: Volume intracraniano (mm^3), volume total da ínsula (mm^3), volume percentual da ínsula em relação ao volume intracraniano (%)	33
Tabela 3 – Comparação do volume da ínsula entre diferentes autores	42

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Ínsula em 3D e relação com opérculo e estruturas mesiais	17
Figura 2 – Ínsula em 3D após segmentação utilizando soft ITK-Snap	18
Figura 3A – Tractos neuronais que trafegam pela ínsula	20
Figura 3B – Ressonância magnética mostrando ínsula de indivíduo saudável	20
Figura 3C – Ressonância magnética mostrando variação anatômica dos giros da ínsula em indivíduos saudáveis.	20
Figura 4 – Visão 3D da ínsula direita e da amígdala	21
Figura 5 – Volume intracraniano das mulheres e homens	34
Figura 6 – Comparação do volume total absoluto e relativo da ínsula esquerda e direita entre os gêneros	35
Figura 7 – Comparação do volume absoluto da ínsula esquerda e direita na mulher e no homem	36
Figura 8 – Volume relativo da ínsula entre os hemisférios cerebrais da mulher e do homem	37
Figura 9 – Regressão linear entre o volume intracraniano e faixa etária do volume absoluto da ínsula da mulher e do homem	38
Figura 10 – Regressão linear entre o volume absoluto e relativo da ínsula esquerda e direita e a faixa etária na mulher e no homem	39
Figura 11 – Regressão linear entre o volume relativo da substância da ínsula esquerda e direita e a faixa etária na mulher e no homem	40
Figura 12 – Regressão linear entre o volume intracraniano e o volume absoluto da ínsula esquerda e direita na mulher e no homem	41

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	
LISTA DE FIGURAS	
1. APRESENTAÇÃO	12
2. JUSTIFICATIVA	14
2. OBJETIVOS	15
2.1. OBJETIVO GERAL	15
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
4. REVISÃO DA LITERATURA	16
4.1. ANATOMIA E FISIOLOGIA DA ÍNSULA	16
4.2. TRANSTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS E ÍNSULA	24
5. METODOLOGIA	28
5.1. AQUISIÇÃO	28
5.2. PROCESSAMENTO	28
5.3. FORMA DE ANÁLISE DE RESULTADOS	30
6. RESULTADOS	31
7. DISCUSSÃO	42
8. CONCLUSÃO	46
9. REFERÊNCIAS	47
10. CAPITULO I	50

1. APRESENTAÇÃO

A ínsula é considerada o quinto lobo cerebral exercendo controle sobre várias funções, como controle motor, autonômico, da linguagem e comportamental. Nos últimos anos o estudo da ínsula vem ganhando visibilidade no campo científico pela sua participação no processo epileptogênico. Na última década houve um crescente interesse na anatomia da ínsula, gerado pela necessidade de se explorar esta região “escondida” do encéfalo na investigação com implante de eletrodos, identificação e remoção de áreas epileptogênicas sejam elas tumorais ou não (RIBAS; OLIVEIRA, 2007).

Não há mais dúvidas de que o córtex insular desempenha várias funções no processo regulatório do comportamento humano (AUGUSTINE, 1985, 1996; MESULAM; MUFSON, 1985).

A caracterização anatômica das regiões encefálicas topograficamente bem definidas por meio de neuroimagem com tecnologia avançada propicia uma melhor compreensão da tridimensionalidade das estruturas e das lesões que as acometem, principalmente quando se trata de uma estrutura profunda não vista na superfície do cérebro, escondida pelos opérculos frontal, parietal e temporal (RIBAS; OLIVEIRA, 2007).

Na epilepsia se justifica o estudo anatômico da ínsula para: (1) posicionamento adequado de eletrodos para monitorização de atividades epiléptiformes com origem ou projeção para a ínsula, (2) para o tratamento cirúrgico de áreas insulares com potencial epileptogênico, (3) deaferentação de regiões eloquentes por secções específicas de tratos axonais; e (4) para diagnóstico de possíveis assimetrias, aumento do volume como nas displasias ou atrofia insulares associados com o fenômeno epiléptico (MENESES et al., 1999; BILEVICIUS et al., 2006). Nesta perspectiva, o conhecimento da anatomia funcional da ínsula auxiliaria tanto no planejamento estratégico de

intervenções sobre a ínsula quanto na compreensão das suas funções e interrelação não só com a epilepsia como com outras doenças de cunho neurológicas ou psiquiátricas.

Mecanismos de regulação de uma gama enorme de funções cerebrais ocorrem assimetricamente em relação aos hemisférios cerebrais. Por exemplo, nas pessoas destrímanas (ou dextrômanas), o hemisfério esquerdo é o dominante para linguagem na grande maioria dos casos. Já funções associadas com orientação espacial se localizam principalmente no hemisfério cerebral direito. Mesmo quando falamos de dominância manual, do indivíduo ser dextrômano ou sinistrômano, há um espectro de grande variabilidade, passando por aqueles indivíduos que chamamos de ambidextro. Lateralização ou especialização de funções cerebrais também ocorrem na ínsula, como por exemplo, no acidente vascular cerebral envolvendo a ínsula direita há mais disfunção do sistema parassimpático (BOTELHO et al., 2006; MENESES et al., 2004). Esses dados sugerem que provavelmente existam diferenças também na anatomia.

2.JUSTIFICATIVA

A literatura relacionada com o estudo volumétrico da ínsula ainda é incipiente no que se refere às possíveis diferenças entre gêneros e entre hemisférios cerebrais. Sabe-se, porém, haver variação da anatomia entre os indivíduos. Adicionalmente, pouco se conhece sobre o comportamento do volume da ínsula com a progressão da idade.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

O objetivo deste estudo é a caracterização volumétrica da ínsula.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Correlacionar o volume da ínsula entre os hemisférios cerebrais;
- Correlacionar o volume da ínsula entre os gêneros;
- Correlacionar o volume da ínsula com a idade;

3. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DA ÍNSULA

A ínsula é considerada um lobo cerebral profundamente situado na fissura silviana (base da cisterna silviana) que é recoberta pelos opérculos [operculum (latim=cortina, tampa), frontal, parietal e temporal] e seu limite se faz pelo sulco circular da ínsula (TANRIOVER et al., 2004; NAIDICH et al., 2004; RIBAS; OLIVEIRA, 2007). A ínsula é dividida em duas porções pelo sulco central da ínsula: anterior e posterior (Figura. 1). Na porção anterior, geralmente encontramos 3 giros curtos cujas origens partem do ápice da ínsula. Muitas vezes também encontramos os giros acessório e transversos. Na porção posterior, ainda na superfície lateral da ínsula estão posicionados os dois giros longos (Figura. 2).

Muita variação anatômica pode ser encontrada. Naidich et al. (2004) estudando 16 espécimes encontraram que a superfície convexa da ínsula mostrava apenas 4 giros (2 giros anteriores e 2 giros posteriores) em um caso, 5 giros (3 anteriores e 2 posteriores) em 10 casos e 6 giros (4 anteriores e 2 posteriores) em 5 casos. A Figura. 3C mostra variações anatômicas identificadas em 6 indivíduos saudáveis nos giros e sulcos insulares pela ressonância magnética.

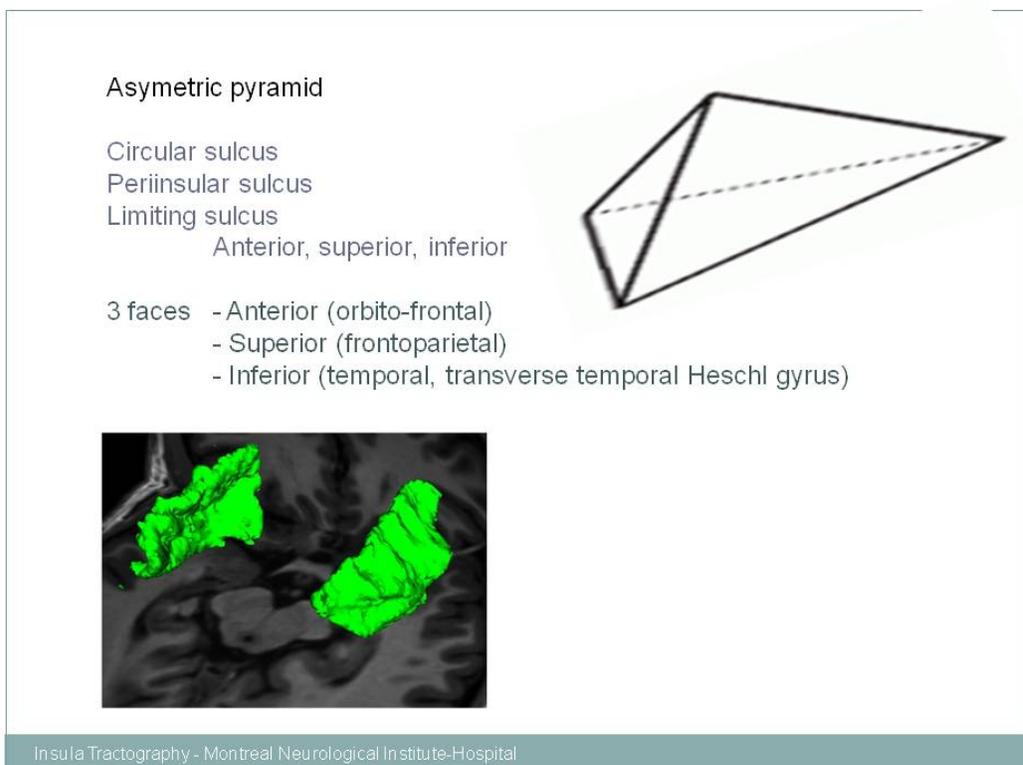


Figura 1. Visão das duas ínsulas em 3-D e suas relações com os opérculos e estruturas mesiais temporais em um indivíduo saudável utilizando RM (Figura da apresentação Valença MM. Montreal Neurological Institute. Anatomy of the insula and surgical planning: tractography of insular gyri, Fellow Day, 2010).

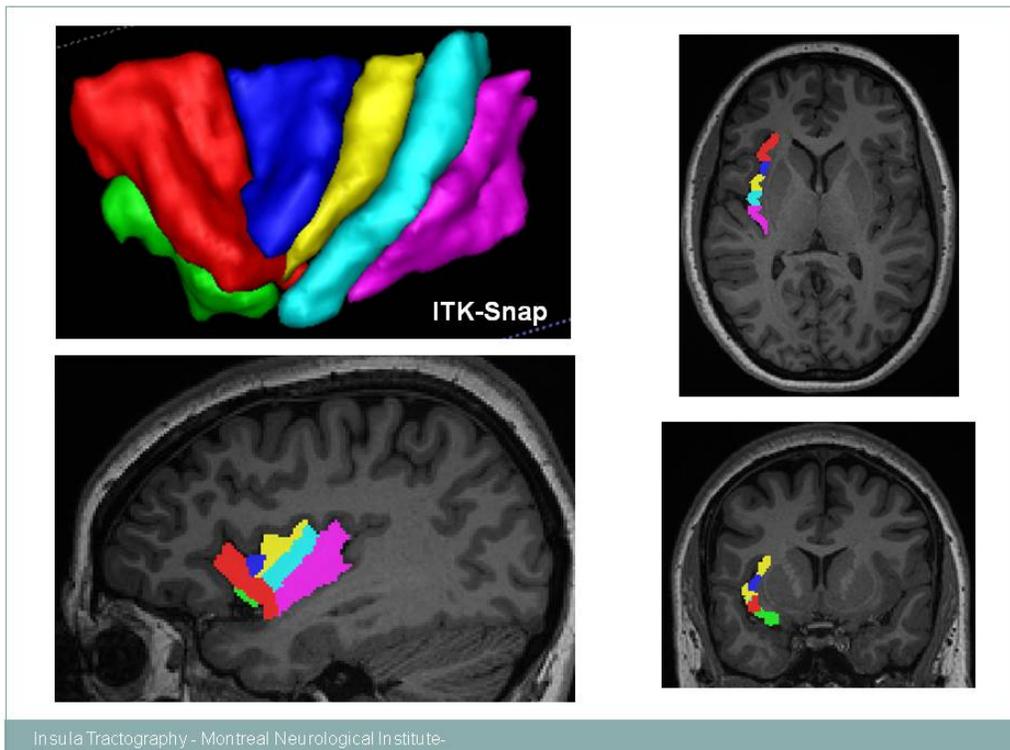


Figura 2. No painel superior, à esquerda do leitor se ver a imagem da ínsula em 3-D após segmentação dos seus diferentes giros utilizando-se o soft ITK-Snap; verde, giro acessório/transverso; vermelho, giro curto anterior; azul, giro curto médio; amarelo, giro curto posterior; azul claro, giro longo anterior; violeta, giro longo posterior.

Do ponto de vista histológico, a ínsula é dividida em três setores: (1) a ínsula rostroventral consiste em córtex agranular, (2) a ínsula posterior é formada de córtex granular, e (3) entre esses dois setores, existe um setor contínuo disgranular transicional. Cada setor tem conexões extensivas com os lobos frontal, temporal e parietal e o giro cingulado (MESULAM; MUFSON, 1985; FLYNN; BENSON; ARDILA, 1999). Em outras palavras, o córtex insular sofre modificações morfológicas a partir da porção ântero-ventral que é constituído por allocórtex (3 camadas) e progressivamente se transforma em neocórtex na porção súpero-posterior (Figura. 4).

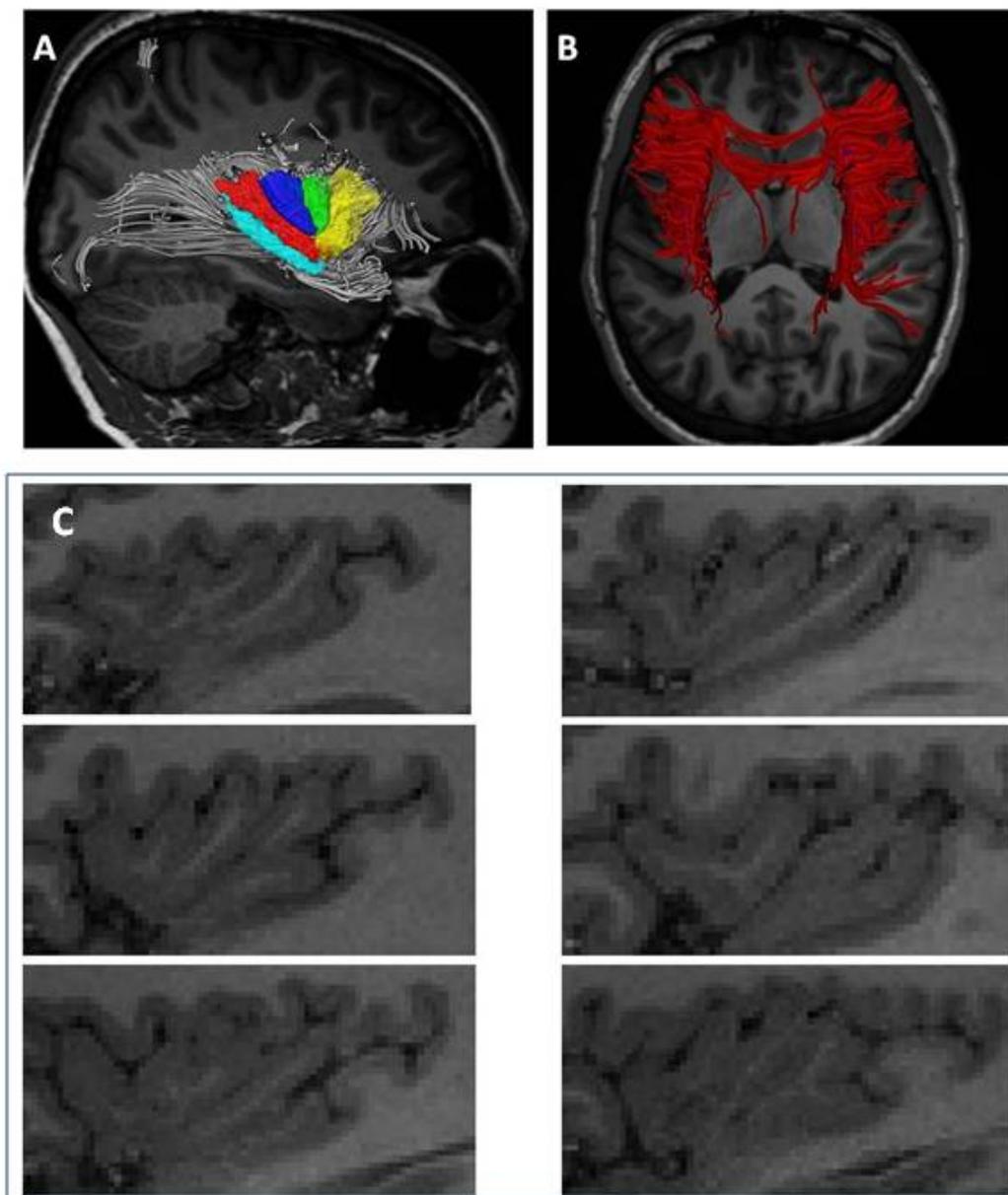


Figura 3. A. Tractos neuronais que trafegam pela ínsula. Parece haver projeção bilateral entre as ínsulas via corpo caloso e comissura anterior neste indivíduo estudado. B. Imagem da ressonância magnética mostrando a ínsula direita em um indivíduo saudável e tratos neuronais que trafegam pela ínsula conectando porção anterior do lobo temporal, opérculos e lobos parietal e occipital. Fibras não foram encontradas diretamente conectando a ínsula com o giro motor. C. Variações anatômicas dos giros e sulcos encontradas na ínsula direita em 6 indivíduos saudáveis pela ressonância magnética.

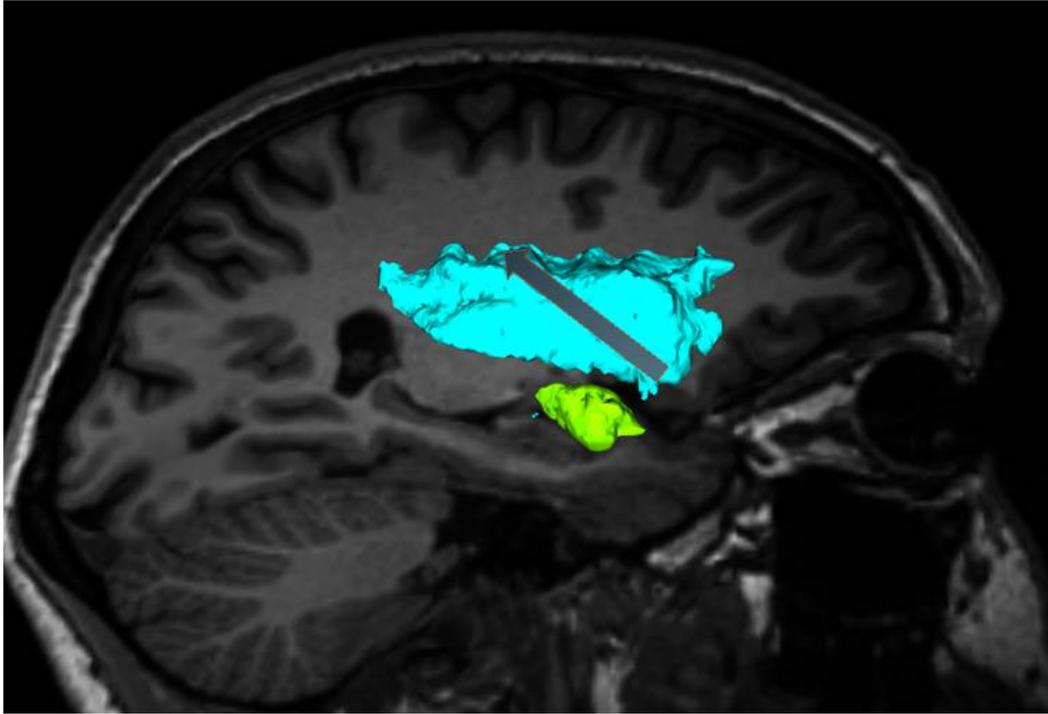


Figura 4. Visão em 3-D da ínsula direita (azul) e da amígdala (verde). Seta mostra o sentido da progressão do allocórtex para neocórtex na ínsula. Observem a proximidade da ínsula com a amígdala (separados apenas pelo córtex piriforme) e o hipocampo.

Afif et al. (2010) observaram 25 pacientes com epilepsia focal farmacorresistente a drogas através de implantes de eletrodos no córtex insular, dos quais 67 estimulações induziram ao menos uma resposta clínica. As estimulações do córtex insular evocaram 83 respostas. Foram classificados como principais: respostas sensoriais (parestesia ipsi e contralateral), sensório-motora visceral especialmente na orofaringe, dor, alucinações auditivas, distúrbio de fala (incluindo interrupção da fala e modificação da intensidade da voz), e fenômenos neurovegetativos, como rubor facial, sensação generalizada de frio ou calor, sensação hipogástrica, ataques de ansiedade e aceleração da respiratória, sensação de tontura e náusea. Muitas destas manifestações induzidas pela estimulação elétrica simulam a própria crise do paciente, com fortalecimento da hipótese da origem insular da atividade geradora de crise. Esses achados indicam uma especificidade funcional para o córtex insular e mostram a necessidade de se explorar essa estrutura durante a avaliação pré-cirúrgica invasiva em alguns pacientes epiléticos.

A ínsula desempenha função de interligar o circuito cortical e as conexões aferentes e eferentes com uma vasta área cortical e límbica (AUGUSTINE, 1996), ou seja, está envolvida no processo cognitivo, autonômico e sensorial (SHELLEY; TRIMBLE, 2004).

A ínsula conecta-se com o lobo temporal nas regiões auditivas primárias e secundárias, e com o lobo frontal nas regiões envolvidas na linguagem (SHELLEY; TRIMBLE, 2004), determinando sua atuação no processamento auditivo e funcionamento motor da fala (BAMIOU et al., 2003). Lesões na porção anterior da ínsula afetam a articulação e planejamento motor da fala (DRONKERS, 1996; ACKERMANN; RIECKER, 2004). Exame de ressonância magnética funcional revelou que a porção posterior da ínsula está implicada no processamento auditivo e da linguagem (NOESSELT et al., 2003).

Allen e colaboradores (2008) utilizaram ressonância magnética de alta resolução para medir os volumes da substância cinzenta e da substância branca da ínsula em ouvintes (grupo 1) e surdos congênitos (grupo 2) usuários nativos da língua americana de sinais (ASL), comparados com

controles saudáveis ouvintes não usuários da ASL (grupo 3). Nesse estudo foram observadas evidências tanto estruturais quanto funcionais que atestam a hipótese que o status de ouvinte e/ou experiência com linguagem falada ou de sinais pode afetar a anatomia da ínsula, podendo afirmar que a morfologia insular pode variar de acordo com a experiência da língua de sinais, independente do status de ouvinte. Observou-se um aumento da substância cinzenta na região posterior da insula esquerda nos surdos congênitos. Houve aumento da substância branca direita nos indivíduos que usavam a ALS em comparação com o grupo controle. Esse resultado se deve ao fato da ínsula direita ser mais ativada por surdos e ouvintes sinalizadores, graças a uma maior conectividade, como resultado do uso da língua de sinais.

Ruscheweyh e colaboradores (2012) investigaram a relação entre volume da substância cinzenta e função executiva em 367 indivíduos não dementes com idade entre 50 e 81 anos, adaptação nos resultados de Digit Span task, trail-marking task e Stroop Task foram associados com o aumento do volume da substância cinzenta pré-frontal em padrões de tarefa específica que mostrou parcial, mas não completa associação com o volume da substância cinzenta pré-frontal como esperado para funções executivas. A sobreposição mais contundente entre os três testes foi encontrado no córtex insular sugerindo que existe uma inter-relação entre ínsula e função executiva. O centro executivo no humano é uma construção multicomponente que modula planejamento, flexibilidade cognitiva, pensamento abstrato, aquisição de regras, inibição comportamental e seleção de informações sensoriais (BADDELEY; HITCH, 1974; BADDELEY, 2002; GLISKY, 2007). Em relação às funções executivas, a ínsula em conjunto com o córtex pré-frontal, apresenta diminuição do volume com a idade em ambos os hemisférios cerebrais (HUTTON et al., 2009; RAZ et al., 2010; BERGFELD et al., 2010; GOOD et al., 2001).

Investigação para identificar as regiões do cérebro associadas com o componente afetivo motivacional e o desconforto da dor muscular, revela que a ínsula é a estrutura principal onde o dissabor de percepção de dor tônica é codificado (SCHRECKENBERGER et al., 2005).

4.2 TRANSTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS E ÍNSULA

A redução do volume da ínsula pode estar associada a processos neuropatológicos como na esquizofrenia. Vários estudos discorrem sobre o volume da ínsula na esquizofrenia, dentre eles podemos citar Crespo-Facorro e colaboradores (2000) que realizaram estudo de neuroimagem do córtex ínsular de 25 indivíduos saudáveis do gênero masculino e 25 indivíduos do mesmo gênero com esquizofrenia e verificaram que existia uma significativa redução da área da superficial cortical e do volume de substancia cinzenta na ínsula esquerda, sendo essas estruturas negativamente relacionadas com sintomas psicóticos. Sigmundsson e colaboradores (2001) comparam por meio de ressonância magnética grupo de pacientes esquizofrenicos com indivíduos saudáveis. No grupo de pacientes com esquizofrenia foi observada significativa diminuição do volume de substancia cinzenta do lobo ínsular a esquerda. Wright e colaboradores (1999) observaram alterações no quadro de esquizofrenia vinculando o mesmo com diminuição significativa do volume da substancia cinzenta no hemisfério esquerdo na região do polo temporal, ínsula e amígdala, bem como redução a direita do polo temporal, ínsula e região cortical pré-frontal dorsolateral. Goldstein e colaboradores (1999) também verificaram redução do volume da ínsula em pacientes esquizofrênicos.

Lesões incorporando a ínsula podem reduzir a capacidade do indivíduo de interagir com estímulos externos e ainda comprometer motivação ou respostas emocionais apropriadas. Clinicamente, córtex insular disfuncional pode contribuir para grande quantidade de sinais característicos de esquizofrenia. Estrutura ou função aberrante da ínsula está associada a sintomas psicóticos, déficit da cognição social e regulação emocional, percepção facial e prosódia alterada, dificuldade no processamento de informações e déficit com intensidade da dor. Estudos recentes sobre a esquizofrenia propõem que a disfunção da ínsula pode constituir o substrato neural para o colapso da auto percepção (eu – não eu), que se acredita ocorrer durante a distorção da realidade. Esses pressupostos implicam em dizer que a ínsula é a componente chave, inserido na rede de

conexões junto com córtex cingulado anterior, que media emoções subjetivas e repostas motivacionais a estímulos sensoriais (SHEPHERD et al., 2012).

Estudos para analisar a anatomia do córtex da ínsula têm sido desenvolvidos no intuito de comparar indivíduos com afecções neurológicas e indivíduos saudáveis. Ao comparar o córtex insular de adultos com síndrome de Williams com indivíduos saudáveis foi observado redução do volume das porções anterior e posterior da ínsula bilateralmente nos indivíduos com síndrome de Williams, indicando que a redução do volume insular pode representar um alerta ao risco para o desenvolvimento neural do comportamento social com aumento de fobias específicas, relacionando a ínsula como uma área implicada com funções límbicas importantes e, portanto valiosa para o entendimento dos transtornos neuropsiquiátricos relacionados à ansiedade e comportamento social (COHEN et al., 2010).

Outro estudo realizado por Cohen e colaboradores (2011) examinou possíveis mudanças no volume insular de indivíduos com síndrome X Frágil comparando os grupos controle de indivíduos saudáveis com o grupo de pessoas com atraso no desenvolvimento. Os volumes totais da ínsula foram significativamente reduzidos nos indivíduos com síndrome X Frágil quando comparados com os grupos controles de indivíduos saudáveis e com atraso no desenvolvimento. Ao analisar sub-regiões da ínsula foi verificado que o volume posterior da insular era significativamente reduzido nos indivíduos com síndrome X Frágil comparados com os grupos controle de indivíduos saudáveis e grupo com atraso no desenvolvimento. O volume anterior da ínsula foi significativamente reduzido ao comparar com indivíduos com atraso no desenvolvimento, enquanto que a diferença entre o volume anterior da ínsula dos indivíduos com síndrome X Frágil e indivíduos saudáveis apresentou uma tendência à significância. A tendência de significância do volume anterior da ínsula entre indivíduos saudáveis e indivíduos com síndrome X Frágil em vez de diferenças estatisticamente significativas foi atribuída ao pequeno número da amostra, embora outras razões possam estar implicadas como o fato do volume dos indivíduos saudáveis e dos indivíduos com

atraso no desenvolvimento serem semelhantes. Os resultados indicam que a redução dos volumes insulares nos indivíduos com síndrome X Frágil está ligada a processos específicos anormais do desenvolvimento neurológico que ocorrem nesta condição, ou a interação de fatores específicos neurobiológicos comuns na síndrome X Frágil com influências ambientais.

Em 2005, Theodore H Schwart em um editorial intitulado “*Insular Seizures: Have We Been Missing the Boat?*” comenta o fato do grupo de Lyon (ISNARD et al., 2004) ter descrito que em 50 pacientes com epilepsia do lobo temporal medial, monitorizados por eles com eletrodos profundos implantados no lobo temporal e ínsula, constataram que em 86% deles houve propagação da crise eletrográfica para ínsula e em 10% a crise originou-se da ínsula. Assim, confirmam hipótese levantada por outros estudiosos de que a ínsula não seja tão inocente como se pensava e que, ao contrário, ela participa ativamente no mecanismo fisiopatogênico da epilepsia do lobo temporal mesial. Na verdade, desde a década de 60, com os estudos de Penfield e Rasmussen que se incriminava a ínsula como causa de perpetuação de crises epiléptica em 30% dos pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial, submetidos à lobectomia temporal (PENFIELD; FAULK, 1955; SILVENIUS et al., 1964).

Penfield e Jasper (1954) escrevem sobre a anatomia funcional do cérebro e revelam que estimulação feita sobre a ínsula provoca vários tipos de sensações, como náuseas, sensação umbilical, borborismo, erupções e desejo de defecar. Identificando a ínsula como representação cortical do trato gastrointestinal. Interessante é que muitas destas manifestações são auras iniciais na semiologia da epilepsia do lobo temporal mesial.

Penfield e Faulk (1955) descreveram que após ressecção do lobo temporal observaram ainda presença de atividade paroxística sobre a ínsula, confirmando seu potencial epileptogênico.

Uma sugestão de relação íntima entre ínsula e estruturas mesiais é esta informação que tanto a ínsula ântero-ventral como o hipocampo e a região do cíngulo anterior possuem alocórtex, um córtex primitivo. E a distância entre eles é mínima, havendo facilmente propagação da crise ou

mesmo havendo a possibilidade de funcionar como uma rede neuronal gerando crises com semiologia sugestiva de epilepsia do lobo temporal mesial.

A característica clínica da epilepsia do lobo insular é a ocorrência em sequência de um desconforto laríngeo por vezes associado com dispneia, parestesia em grandes territórios sensoriais especialmente, seguido por disartria ou disfonia (ISNARD et al., 2004).

4. METODOLOGIA

Este estudo é de caráter transversal do tipo série de casos. Foram estudados 58 indivíduos saudáveis (30 homens) foram estudados com imagens de ressonância magnética do encéfalo.

5.1 AQUISIÇÃO

As imagens de ressonância magnética foram adquiridas no período de 2008 a 2011, no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP) durante o trabalho de doutorado da Professora Paula Rejane Beserra Diniz. Essas imagens foram obtidas em aparelho de 3,0 tesla, modelo *Achieva Extra Series* (Philips, Best, Holanda), instalado no Centro de Imagens do HCRP em setembro de 2008, sendo este adquirido com verba do projeto CInAPCe – FAPESP. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética desta instituição (processo nº 535/2008). Todos os participantes assinaram termo de consentimento informado.

O protocolo de aquisição utilizado foi sequencia do tipo GRE (*gradient-echo*) 3D ponderada em T1 (TR = 9,7 ms; TE = 4 ms; ângulo flip 12; matriz 256 x 256; FOV = 256 mm; espessura da fatia = 1 mm; dimensão do voxel = 1 x 1 x 1 mm, SENSE=2).

5.2 PROCESSAMENTO

O programa computacional utilizado para processar as neuroimagens (RM) foi o *Freesurfer*. *Freesurfer* é um conjunto de ferramentas de *software* para o estudo da anatomia cortical e subcortical (NICKSCHMANSKY, 2009). Este *software* possui ferramentas para definição das fronteiras entre substância branca e cinzenta, bem como a superfície pial. Uma vez que as superfícies de fronteira são conhecidas, uma série de medidas anatômicas torna-se possível, tais como: espessura cortical, área superficial, curvatura e vetor normal em cada ponto do córtex. As superfícies podem ser infladas e/ou aplainadas para uma melhor visualização. Superfícies de

indivíduos distintos podem ser alinhadas proporcionando análises em grupos. A maior parte dos *pipelines* do *Freesurfer* é automatizada, o que o torna ideal para uso em grandes conjuntos de dados.

A classificação de cada ponto do espaço em uma determinada estrutura é dada pela segmentação que maximiza a probabilidade de entrada, dada uma probabilidade prévia do conjunto de treinamento. Primeiro, a probabilidade de uma classe em cada ponto é calculada como sendo a probabilidade de que uma determinada classe ocorra em uma determinada posição no conjunto de treinamento (FISCHL et al., 2002). Dada essa segmentação, a função de vizinhança é utilizada para recalcular as probabilidades de cada classe. Em seguida, a imagem é resegmentada com base neste novo conjunto de probabilidades. Isto é repetido até que a segmentação não mude mais. Este procedimento permite que o atlas anatômico seja personalizado para cada conjunto de dados. Uma vez completo, não só temos um rótulo para cada ponto no espaço, mas também temos a probabilidade de cada voxel (FISCHL et al., 2002). O produto desta probabilidade sobre todos os pontos do espaço gera a probabilidade da entrada. Isto será usado mais tarde durante a detecção de defeitos.

Este método de segmentação tem se mostrado estatisticamente indistinguível de avaliações manuais e relativamente insensíveis a alterações nos parâmetros de aquisição (HAN; FISCHL, 2007). Sua segmentação para o hipocampo e córtex entorrinal foi avaliada em diversos estudos e se mostrou mais precisa que a de outros *softwares* e similar a segmentação manual (TAE et al., 2008; MOREY et al., 2009; SHEN; SAYKIN et al., 2010). Mais especificamente em relação à segmentação de hipocampos de pacientes com doenças de Alzheimer e déficit cognitivo leve este programa se mostrou bastante robusto (SHEN; SAYKIN et al., 2010).

5.3 FORMA DE ANÁLISE DE RESULTADOS

Quanto à forma de análise dos resultados, a frequência e os dados numéricos foram expressos quando necessário, como média \pm desvio padrão ou erro padrão. Foi aplicado o teste de D'Agostino-Pearson para determinar o tipo de distribuição das variáveis a serem estudadas. Quando as variáveis apresentaram uma distribuição normal foram utilizados os testes paramétricos: teste *t* de Student ou Anova. Nos casos das variáveis que não apresentem uma distribuição normal utilizaram-se testes não paramétricos: Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis. Teste de correlação linear foi utilizado para avaliar a correlação entre o volume da ínsula com as variáveis (idade, volume intracraniano), e correlacionar o volume intracraniano com a idade.

Foi analisado tanto o volume insular absoluto (mm^3), ou seja, não corrigido pelo volume intracraniano, bem como o volume insular percentual após correção pelo volume intracraniano (%). Para a maioria das análises foi utilizado o volume total da ínsula (substância cinzenta e branca). Quando analisamos apenas a substância cinzenta ou branca isoladamente especificamos no texto.

6. RESULTADOS

O grupo estudado foi constituído de 58 indivíduos voluntários saudáveis, destes 30 (51,8%) eram do gênero masculino. A média de idade do grupo feminino foi de 36 ± 17 anos e do grupo masculino de 41 ± 16 anos. Não houve diferença significativa com relação à idade entre os gêneros ($p = 0,6$, teste t de Student).

Os dados individuais referentes ao volume intracraniano (mm^3), volume total da ínsula (mm^3), volume percentual da ínsula em relação ao volume intracraniano (%) encontram-se na Tabela 1 (sexo feminino) e Tabela 2 (sexo masculino).

Tabela1. Dados individuais referentes ao volume intracraniano (mm^3), volume da ínsula (mm^3), volume percentual da ínsula em relação ao volume intracraniano no sexo feminino.

intracraniano (mm^3)	ínsula esquerda (mm^3)	ínsula direita (mm^3)	ínsula esquerda (%)	ínsula direita (%)
1345403	16004	14818	1.19	1.10
1250022	13949	14015	1.12	1.12
1112163	15667	15823	1.41	1.42
1520305	14797	15067	0.97	0.99
1667371	16692	16239	1.00	0.97
1589954	14773	13472	0.93	0.85
1018058	13768	13188	1.35	1.30
1204700	15431	14796	1.28	1.23
985882	13453	13862	1.36	1.41
1036415	13765	13443	1.33	1.30
1085619	13450	12637	1.24	1.16
1226697	14871	14127	1.21	1.15
890549	12635	12493	1.42	1.40
1690394	15646	15809	0.93	0.94
1144266	13358	13933	1.17	1.22
1095912	13857	13872	1.26	1.27
1211893	14106	13183	1.16	1.09
1102026	11979	12836	1.09	1.16
1346091	13137	14357	0.98	1.07
1263328	13341	13254	1.06	1.05
1099498	15566	15158	1.42	1.38
947071	13896	13280	1.47	1.40
951832	13809	12742	1.45	1.34
1255692	13284	12756	1.06	1.02
1235219	13454	12750	1.09	1.03
1200184	14374	13511	1.20	1.13
966909	12738	12529	1.32	1.30
1273019	12951	12859	1.02	1.01

Tabela 2. Dados individuais referentes ao volume intracraniano (mm³), volume da ínsula (mm³), volume percentual da ínsula em relação ao volume intracraniano no sexo masculino.

intracraniano (mm ³)	ínsula esquerda (mm ³)	ínsula direita (mm ³)	ínsula esquerda (%)	ínsula direita (%)
1711836	15436	14661	0.90	0.86
1671659	16062	16346	0.96	0.98
1620474	16498	15041	1.02	0.93
1593794	16274	15651	1.02	0.98
1781937	18419	16751	1.03	0.94
1173836	16387	15981	1.40	1.36
1639322	15520	14473	0.95	0.88
1202976	14911	13917	1.24	1.16
1285271	16253	14891	1.26	1.16
1447108	15283	14275	1.06	0.99
1398177	14555	14587	1.04	1.04
1586897	18160	16987	1.14	1.07
1769363	16392	15549	0.93	0.88
1371507	15002	14131	1.09	1.03
1594162	15932	15030	1.00	0.94
1433575	15132	15009	1.06	1.05
1755807	16972	16870	0.97	0.96
1609755	14950	15876	0.93	0.99
1631749	14054	14750	0.86	0.90
1511323	15364	15128	1.02	1.00
1673547	16598	16884	0.99	1.01
1474651	14591	14556	0.99	0.99
1243596	15503	15977	1.25	1.28
1476720	13706	13600	0.93	0.92
1927722	17364	17219	0.90	0.89
1381939	15156	14459	1.10	1.05
1392709	14385	13564	1.03	0.97
1518647	14206	14307	0.94	0.94
1341661	12999	12877	0.97	0.96
1548140	15098	15242	0.98	0.98

As mulheres apresentaram o volume intracraniano significativamente menor do que os homens (Mulher = 1.204 ± 49 ml vs. Homem= 1.526 ± 33 ml; $p < 0,0001$, teste *t* Student) (Figura .5).

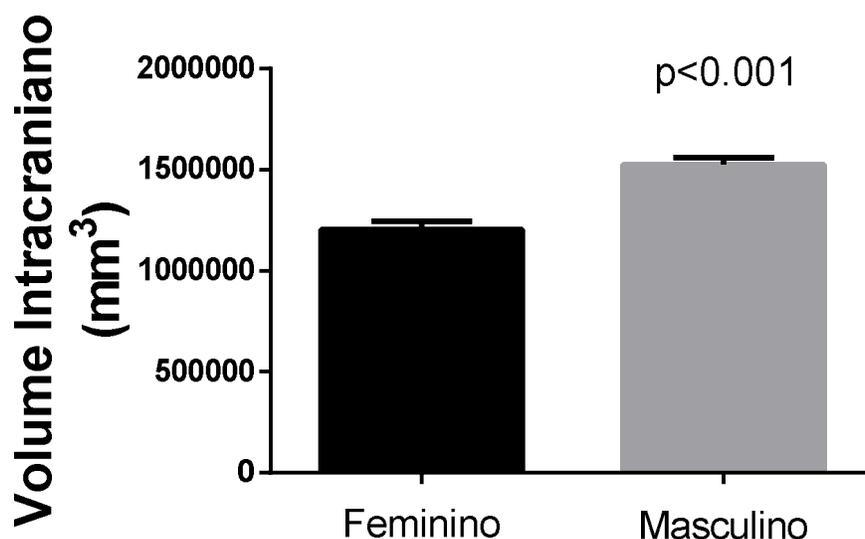


Figura 5 - Volume intracraniano nas mulheres e homens.

Quando comparamos o volume total absoluto da ínsula esquerda entre os gêneros (mulher = $14.098 \pm 215 \text{ mm}^3$ vs. homem = $15.572 \pm 225 \text{ mm}^3$; $p < 0,0001$, teste t Student) e o volume total da ínsula direita entre os gêneros (mulher = $13.815 \pm 204 \text{ mm}^3$ vs. homem = $15.153 \pm 204 \text{ mm}^3$; $p < 0,0001$, teste t Student) observamos que a ínsula esquerda e direita do homem é significativamente maior em relação ao da mulher (Figura. 6).

Entretanto, ao comparar o volume relativo da ínsula entre os gêneros, observamos que o volume da ínsula esquerda (mulher = $1.20 \pm 0.03 \%$ vs. homem = $1.03 \pm 0.02 \%$, $p = 0,0001$, teste de Mann-Whitney) e o volume da ínsula direita (mulher = $1.17 \pm 0.03 \%$ vs. homem = $1.003 \pm 0.02\%$, $p = 0,0001$, teste de Mann-Whitney) é significativamente maior na mulher (Figura 6).

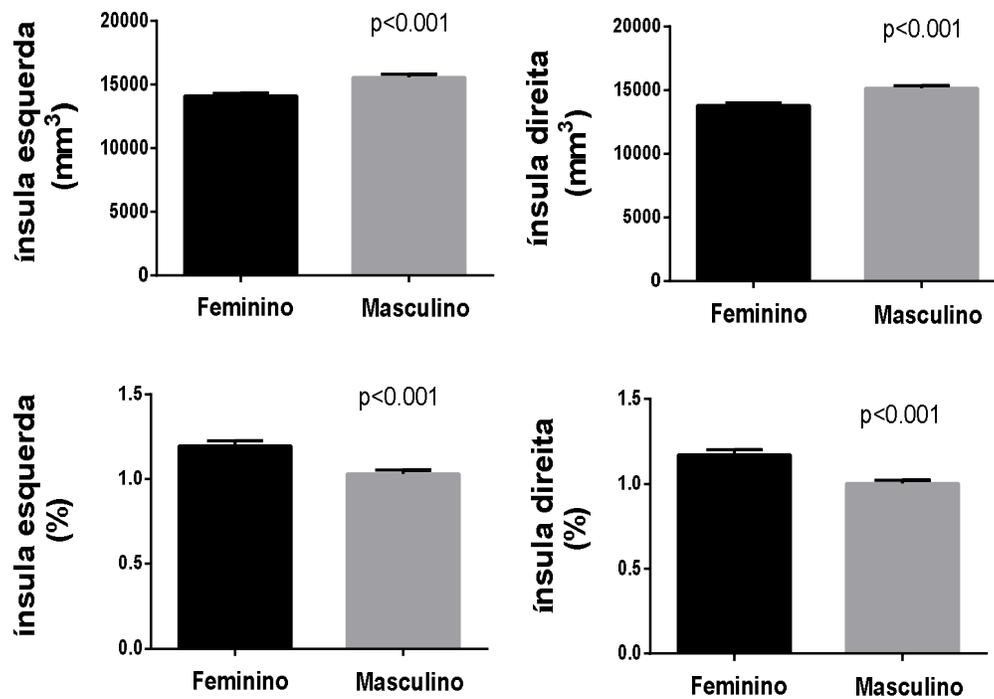


Figura 6 - Comparação do volume total absoluto e percentual da ínsula esquerda e direita entre os gêneros.

Ao comparar o volume absoluto entre a ínsula esquerda e a ínsula direita constatamos que em ambos os gêneros a ínsula esquerda é maior {(mulher, $p = 0,021$; test t Student pareado), (homem, $p = 0,002$; teste de Wilcoxon pareado)}; (Figura.7).

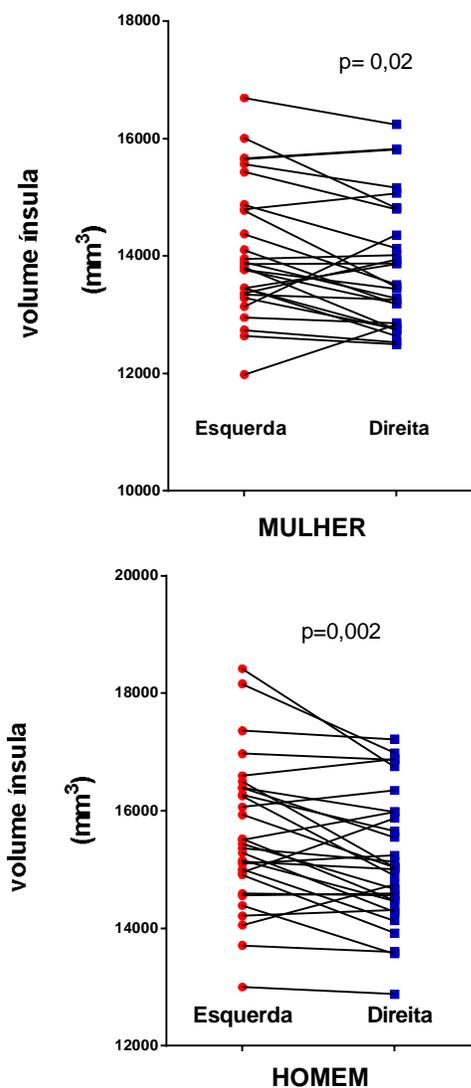


Figura 7 - Comparação do volume da ínsula esquerda e direita na mulher e homem.

Por sua vez, ao considerar o volume relativo da ínsula, não observamos assimetria entre os hemisférios cerebrais no sexo feminino ($p = 0,912$; teste t Student pareado). No sexo masculino, a assimetria entre os hemisférios, ínsula esquerda maior que a direita, persistiu ao estudar o volume relativo da ínsula ($p = 0,0011$; teste de Wilcoxon).

O volume intracraniano não apresentou uma redução significativa com a idade, (mulher; $p = 0,29$; $R = 0,06$) e (homem; $p = 0,55$; $R = 0,02$, análise de regressão linear) (Figura. 8).

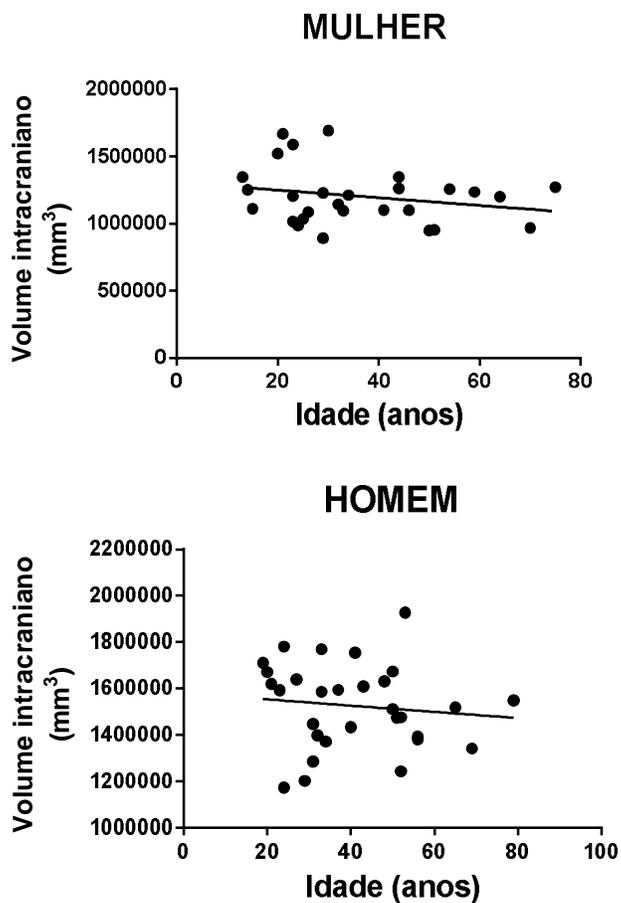


Figura 8 - Regressão linear entre o volume intracraniano na mulher e no homem.

Foi verificado declínio do volume absoluto da ínsula direita ($p = 0,004$, $R = 0,28$) e esquerda ($p = 0,008$, $R = 0,24$) com a progressão da idade na mulher, porém no homem esta redução foi observada apenas na ínsula esquerda ($p = 0,006$, $R = 0,24$) (Figura. 9).

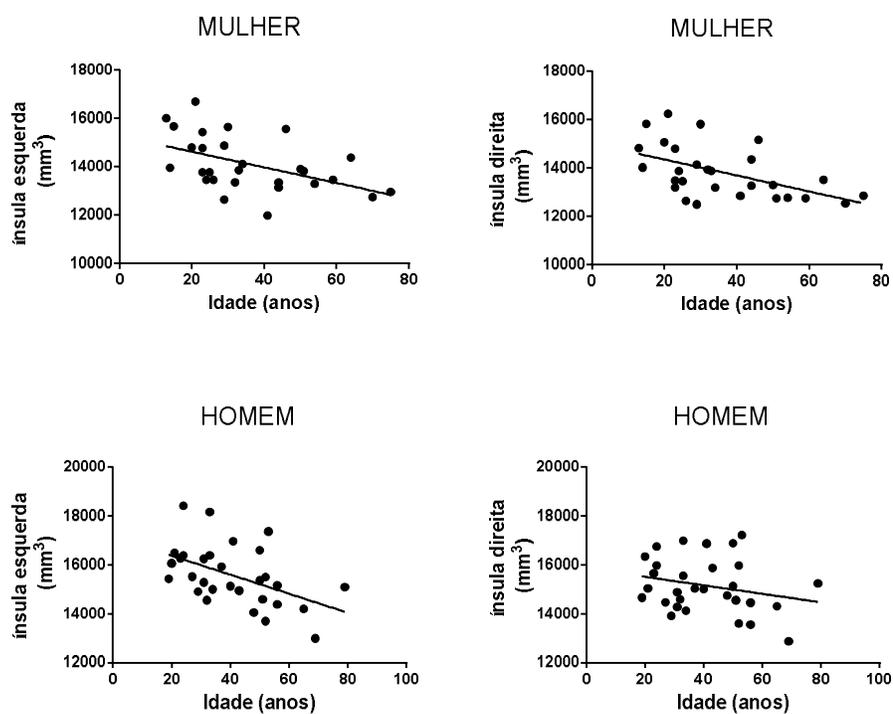


Figura 9 - Regressão linear entre o volume absoluto (mm³) da ínsula esquerda e direita e a faixa etária na mulher e no homem.

Em contrapartida, não houve uma perda significativa do volume percentual da ínsula direita e esquerda com a progressão da idade no sexo feminino (ínsula esquerda mulher, $p = 0,96$; ínsula direita da mulher, $p = 0,8702$, regressão linear). No sexo masculino, entretanto, persistiu uma redução do volume percentual apenas da ínsula esquerda ($p = 0,006$, $R = 0,24$, regressão linear) (Figura.10).

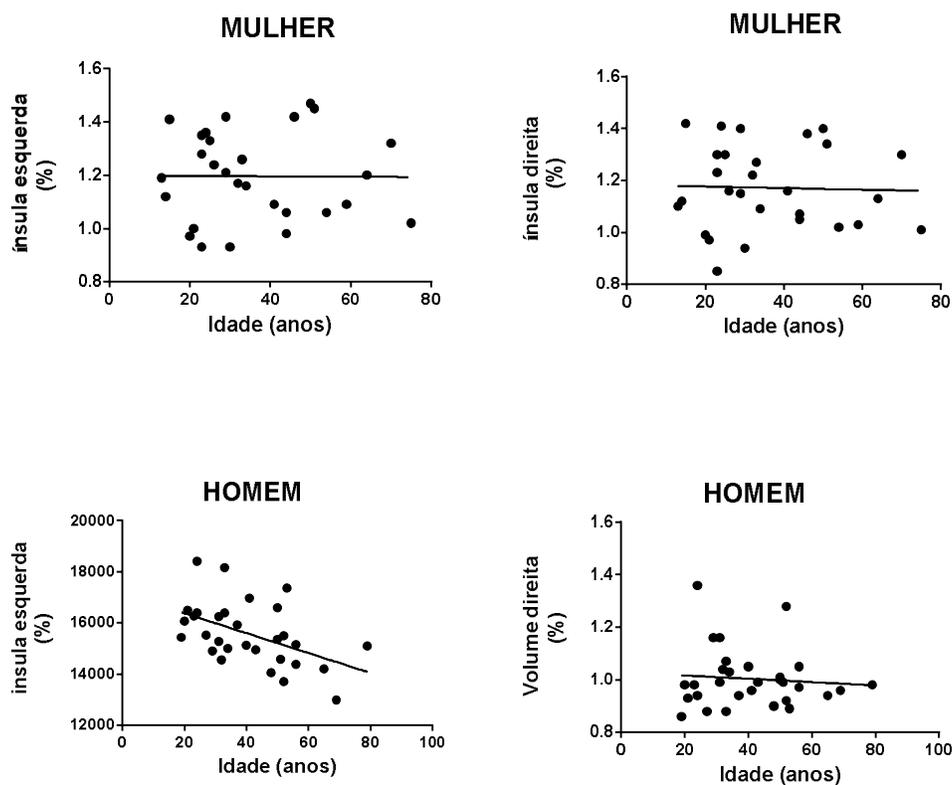


Figura 10 - Regressão linear entre o volume percentual (em relação ao volume intracraniano) da ínsula esquerda e direita e a faixa etária na mulher e no homem.

Realizamos uma análise individualizada do volume da substância cinzenta e da substância branca percentual da ínsula em relação a faixa etária. Ao correlacionarmos apenas o volume percentual da substância cinzenta da ínsula com a faixa etária (Figura. 11) observamos uma tendência à redução do volume da substância cinzenta percentual da ínsula com a progressão da idade no sexo feminino, porém esta não foi significativa ($p=0.08$). No homem observamos redução significativa do volume da substância cinzenta percentual da ínsula esquerda ($p=0.02$, $R 0.18$) e uma tendência a redução da ínsula direita ($p=0.08$) (Figura.11).

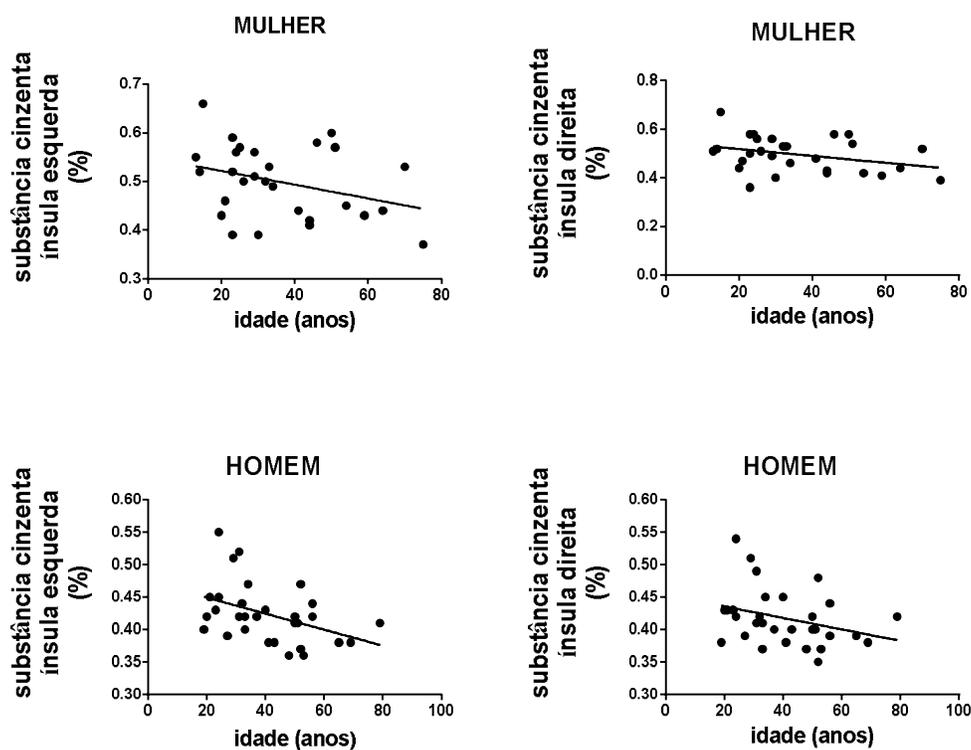


Figura 11 - Regressão linear entre o volume relativo da substância cinzenta da ínsula esquerda e direita e a faixa etária na mulher e no homem.

Ao correlacionarmos o volume percentual da substância branca da ínsula com a faixa etária em ambos os gêneros não observamos uma redução do volume com a progressão da idade.

Verificamos que o volume intracraniano apresenta uma correlação positiva com o volume absoluto da ínsula (mm^3) em ambos os gêneros {(mulher: ínsula esquerda, $p=0,002$, $R=0,32$; ínsula direita, $p = 0,001$ e $R = 0,34$) e (homem: ínsula esquerda, $p = 0,007$, $R = 0,23$; ínsula direita, $p = 0,002$, $R = 0,29$), regressão linear} (Figura. 12).

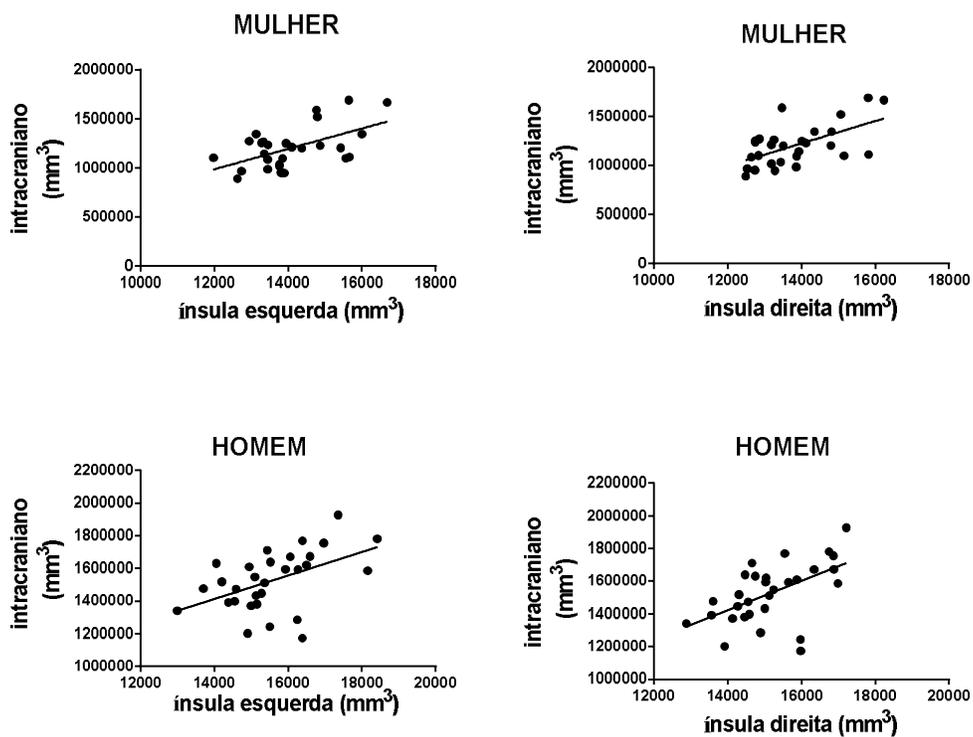


Figura 12 - Regressão linear entre o volume intracraniano e o volume absoluto da ínsula esquerda e direita na mulher e no homem.

7. DISCUSSÃO

Neste estudo ficou evidente que há uma grande variação individual no volume da ínsula e este volume é influenciado por fatores como idade do indivíduo, gênero e hemisfério cerebral.

O volume da ínsula encontrado em nosso trabalho é semelhante ao volume descrito em trabalhos anteriores. A tabela 3 compara o volume da insula entre diferentes autores.

Tabela 3. Comparação do volume da ínsula entre diferentes autores.

Autor	esquerda	direita
Chaddad Neto et al., (2006)	17044 mm ³ a 22418 mm ³	17210 mm ³ a 22313 mm ³
Allen et al. (2008)	7762 ±1095 mm ³	7762±1046 mm ³
Jakab et al., (2012)	7378 ± 951 mm ³ (substância cinzenta)	7409±828 mm ³ (substância cinzenta)
Tanabe et al. (2013)	6009 ± 797 mm ³ (homem) 5844 ± 522 mm ³ (mulher)	5924±784 mm ³ (homem) 5722 ±449 mm ³ (mulher)
Andrade et al., (2013)	6166,93 ± 716,17 mm ³ 5910 ± 752 mm ³ (mulher) 6407 ± 598 mm ³ (homem)	6107,40 ± 681,70 mm ³ 5874 ± 734 mm ³ (mulher) 6325 ± 557 mm ³ (homem)

Mudanças significativas são encontradas no volume de substância cinzenta total e em regiões específicas do cérebro, relacionada à idade e ao sexo. Vários fatores exercem influência sobre essas modificações, dentre elas podemos citar os hormônios esteroides sexuais, diferenças regionais no processo de maturação e mielinização cerebral, e exposição a fatores de risco vascular (ERICKSON et al., 2005, TAKI et al., 2011, RAZ et al., 1997).

O volume de substância cinzenta em algumas regiões como o córtex pré-frontal, lóbulos parietal superior e inferior, e a ínsula são mais suscetíveis a mudanças morfológicas relacionadas com a idade em comparação com o volume de substância cinzenta em regiões do sistema límbico e paralímbico (ERICKSON et al., 2005, TAKI et al., 2011, RAZ et al., 1997). Este fato pode ao menos em parte ser explicado pelo processo de mielinização tardia observado em estruturas do córtex associativo frontal (BENES, 1989). A influência da maturação e mielinização é mais difícil de avaliar numa estrutura com a ínsula que é composta por diferentes tipos de córtex cerebral.

No nosso estudo, ao correlacionarmos o volume absoluto da substância cinzenta e branca da ínsula, observamos um claro declínio com a progressão da idade em ambos os gêneros. Por outro lado, ao corrigir o volume da ínsula em relação ao volume intracraniano esta correlação desaparece. A dissociação da correlação com a idade entre o volume insular absoluto e relativo poderia ser explicada pela análise conjunta da substância cinzenta e branca e a idade média jovem da população estudada.

Entretanto, não observamos uma redução significativa do volume intracraniano com a idade. Por outro lado, ao analisarmos individualmente o volume percentual da substância cinzenta e branca com a idade, constatamos que há uma tendência do volume percentual da substância cinzenta da ínsula reduzir com a idade, e o volume da substância branca percentual sofrer menos redução volumétrica com a idade.

A mulher tem um volume da ínsula em termos relativos comparado com o volume intracraniano maior do que o encontrado no homem. Diferenças volumétricas entre os gêneros

também é encontrado em outras regiões do encéfalo, como por exemplo, no hipocampo (Andrade-Valença et al., 2003).

Um estudo de meta-análise sobre diferenças nas estruturas cerebrais entre os gêneros conclui que de uma forma geral o volume cerebral é maior no homem que na mulher, entretanto a mulher tem proporcionalmente uma maior percentual de substância cinzenta e o homem de substância branca. As diferenças regionais de estruturas intracerebrais entre os gêneros, por sua vez, são menos consistentes (COSCROVE, et al., 2007). Entretanto, alguns estudos mostraram que a relação substância cinzenta/branca é maior na mulher em relação ao homem na ínsula, nos lobos frontal, temporal, parietal e occipital e giro do cíngulo (TAKI et al, 2011, GUR et al, 1999, ALLEN et al, 2004, GOLDENST, 2001).

Diferenças volumétricas em estruturas cerebrais entre os gêneros podem também ser decorrentes da ação dos hormônios esteroides, que parece ter um efeito protetor sobre a substância cinzenta (ERICKSON et al., 2005, TAKI et al., 2011, RAZ et al., 1997); bem como diferenças na maturação cerebral, que mostrou-se ser mais precoce no gênero feminino (GIEDD et al., 1999), bem como da interação gênero-idade.

Encontramos que a ínsula esquerda foi maior do que a direita. Assimetria interhemisféricas entre as estruturas cerebrais tem sido descritas, possivelmente refletindo assimetria das funções cerebrais (GOOD et al., 2001. HERVÉ et al, 2006).

Taki et al. (2011) observaram que as assimetrias interhemisférica entre as estruturas cerebrais é mantida durante toda a vida, com exceção de algumas regiões, tais como a ínsula, córtex pré-frontal e o lobo posterior do cerebelo.

O nosso estudo apresenta algumas limitações metodológicas, como: 1. número relativamente pequeno de participantes, 2. ausência de avaliação longitudinal, 3. ausência de informação sobre dominância manual. Entretanto, os nossos resultados reforçam a presença de

variabilidade individual no volume da ínsula e influência do gênero, lateralidade hemisférica e idade no volume insular.

8. CONCLUSÕES

Os resultados do trabalho desenvolvido nesta dissertação permitiu concluir que:

1. Observamos uma perda do volume absoluto da insula com a progressão da idade.
2. Observamos uma assimetria do volume absoluto da ínsula entre os hemisférios cerebrais em ambos os gêneros (ínsula esquerda maior do que a direita).
3. O volume absoluto da ínsula é maior no sexo masculino, entretanto o volume percentual, corrigido pelo volume intracraniano, é maior no sexo feminino.
4. Observamos uma correlação linear positiva entre o volume intracraniano e o volume da ínsula em ambos os gêneros.

9. REFERÊNCIAS

- ACKERMANN, H.; RIECKER, A. The contribution of the insula to motor aspects of speech production: A review and a hypothesis. *Brain Lang*, v.89: 320–328, 2004.
- AFIF, A. et al. Anatomofunctional organization of the insular cortex: a study using intracerebral electrical stimulation in epileptic patients. *Epilepsia*, v.51: 2305-2315, 2010.
- ALLEN, J. et al. Sexual dimorphism and asymmetries in the gray-white composition of the human cerebrum. *NeuroImage* v.8:880–894, 2003.
- ALLEN, J. S.; EMMOREY, K.; BRUSS, J. Morphology of the insula in relation to hearing status and sign language experience. *The Journal of Neuroscience*, v.12:11900-11905, 2008.
- ANDRADE-VALENÇA, L. P. A. et al. Clinical and neuroimaging features of good and poor seizure control patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal atrophy. *Epilepsia*. v.44:807-814, 2003.
- AUGUSTINE, J. R. The insular lobe in primates including humans. *Neurol Res*, v.7: 2-10, 1985.
- AUGUSTINE, J. R. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Research Reviews*, v.22: 229-244, 1996.
- BADDELEY, A.; HITCH, G. J. Working memory. In: Bower GA, editor. *The psychology of learning and motivation*. New York: Academic Press, 47 p. 1974.
- BADDELEY, A. Fractionating the central executive. In: Stuss DT, Knight RT, editors. *Principles of Frontal Lobe Function*. Oxford: Oxford University Press, 246 p. 2002.
- BAMIOU, D. E.; MUSIEK, F. E.; LUXON, L. M. The insula (Island of Reil) and its role in auditory processing: literature review. *Brain Res Rev*, v.42: 143–154, 2003.
- BENES, F. M. Myelination of cortical-hippocampal relays during late adolescence. *Schizophr Bull*. v.15: 585–593, 1989.
- BERGFIELD, K. L. et al. Age-related networks of regional covariance in MRI gray matter: Reproducible multivariate patterns in healthy aging. *Neuroimage*, v.49:1750–1759, 2010.
- BILEVICIUS E. et al. Avaliação pré-cirúrgica de epilepsia neocortical de lobo temporal com utilização de FDG-¹⁸F SPECT: relato de caso. *J. epilepsy clin. Neurophysiol*, v.12:169-173, 2006.
- BOTELHO, C. C. M. et al. Avaliação da lateralização hemisférica da função vestibular cerebral por fMRI. XI Congresso Brasileiro de Física Médica. 14 a 17 de julho de 2006. Ribeirão Preto – SP. [HTTP://www.abfm.org.br/rp2006/index.asp](http://www.abfm.org.br/rp2006/index.asp).
- CHADDAD NETO, F. et al. Características morfológicas do lobo da ínsula em pacientes portadores de epilepsia do lobo temporal medial. *Arq Neuropsiquiatria*, v. 64:639-644, 2006.
- COHEN, J. D. et al. Morphometry of human insular cortex and insular volume reduction in Williams syndrome. *Journal of Psychiatry Research*. v.44: 81-89, 2010.
- COHEN, J. D. et al. Insular volume reduction in fragile X syndrome. *International Journal of Developmental Neuroscience*. v.29: 489-494, 2011.
- COSGOVE, K. P.; MAZURE, C. M.; STALEY, J. K. Evolving Knowledge of Sex Differences in Brain Structure, Function and Chemistry. *Biol Psychiatry*, v.62:847-855, 2007.
- CRESPO-FACARRO, B. et al. Insular cortex abnormalities in schizophrenia: a structural magnetic resonance imaging study of first-episode patients. *Schizophr Res*, v. 46:35-43, 2000.

- DRONKERS, N. F. A new brain region for coordinating speech articulation. *Nature*, v.384: 159 – 161, 1996.
- ERICKSON, K. I. et al. Selective sparing of brain tissue in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *Neurobiol Aging*, v.26: 1205–1213, 2005.
- FISCHL, B. et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, v.33:341-55, 2002.
- FLYNN, F. G.; BENSON, D. F.; ARDILA, A. Anatomy of the insula—functional and clinical correlates. *Aphasiology*, 13: 55–78, 1999.
- GIEDD, J. N. et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience*, v. 2: 861–363,1999.
- GLISKY, E. L. Changes in cognitive function in human aging. In: Riddle DR, editor. *Brain Aging: Models, Methods and Mechanisms*. Boca Raton (FL): CRC Press. 2007.
- GOLDSTEIN, J. M. et al. Cortical abnormalities in schizophrenia identified by structural magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*, v.56: 537-47, 1999.
- GOLDSTEIN J. et al. Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by *in vivo* magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex*, v.11:490–497, 2001.
- GOOD, C. D. et al. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, v.14: 21–36, 2001.
- GUR, R. C. et al. Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: correlations with cognitive performance. *Journal of Neuroscience*, v. 19:4065-4072, 1999.
- HAN, X.; FISCHL, B. Atlas renormalization for improved brain MR image segmentation across scanner platforms. *IEEE Trans Med Imaging*, v.26: 479-86, 2007.
- HERVÉ, P. Y. et al. Handedness and cerebral anatomical asymmetries in young adult males. *Neuroimage*, v.29:1066-1079, 2006.
- HUTTON, C. et al. A comparison between voxel-based cortical thickness and voxelbased morphometry in normal aging. *Neuroimage*, v. 48: 371–380, 2009.
- ISNARD, J. et al. Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study. *Epilepsia*, v.45: 1079-1090, 2004.
- JAKAB, A, et al. Molnár PP, Bogner P, Béres M, Berényi LE. Connectivity-based parcellation reveals interhemispheric differences in the insular. *Brain Topogr*, v. 25: 264-271, 2012.
- MENESES, M. S. et al. Implantação estereotóxica de eletrodos profundos por ressonância magnética para cirurgia de epilepsia. *Arq. Neuro-Psiquiatr*, v. 57: 628-635, 1999.
- MENESES, M. S. et al. Ressonância magnética funcional na determinação da lateralização da área cerebral da linguagem. *Arq. Bras. Neuropsiquiatr*, v. 62:61-67, 2004.
- MESULAM, M. M.; MUFSON, E. J. The insula of reil in man and monkey: architectonics, connectivity, and function. In: Peters A, Jones EG, editors. *New York: Plenum Press*, v. 4:179-226, 1985.
- MOREY, R. A. et al. A comparison of automated segmentation and manual tracing for quantifying hippocampal and amygdala volumes. *Neuroimage*, v.45: 855-66, 2009.
- NAIDICH, T. P. et al. The insula: anatomic study and MR imaging display at 1.5 T. *AJNR Am J. Neuradiol*. v.25: 222-232, 2004.
- NICKSCHMANSKY. From <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurferWiki>. 2009.

- NOESSELT, T.; SHAH, N .J.; JÄNCKE, L. Top-down and bottom-up modulation of language related areas—an fMRI study. *BMC Neurosci*, v.4: 13, 2003.
- PENFIELD, W.; JASPER, H. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Boston: Little Brown; 1954.
- PENFIELD, W.; FAULK, M. The insula: further observations on its function. *Brain*. V.78: 445–470, 1955.
- RAZ, N. et al. Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cereb Cortex*, v. 7:268–282, 1997.
- RAZ, N. et al. Trajectories of brain aging in middle-aged and older adults: Regional and individual differences. *Neuroimage*, v.51: 501–511, 2010.
- REITE, M. et al. Brain size and brain/intracranial volume ratio in major mental illness. *BMC Psychiatry*. p.10-79, 2010.
- RIBAS, G. C, Oliveira, E. A insula e o conceito de bloco cerebral central. *Arq. Neuropsiquiatria*. v. 65: 92-100, 2007.
- RUSCHEWEYH, R. et al. Executive performance is related to regional gray matter volume in healthy elder individuals. *Human Brain Mapping*, 2012.
- SCHRECKENBERGER, M. et al. The unpleasantness of tonic pain is encoded by the insular cortex. *Neurology*. v. 64, p. 1175-1183, 2005.
- SCHWARTZ, T. H. Insular Seizures: Have We Been Missing the Boat? *Epilepsy Curr*. 5: 147–14, 2005.
- SHELLEY, B P.; TRIMBLE, M. R. The insular lobe of Reil—its anatomicofunctional, behavioural and neuropsychiatric attributes in humans—a review. *World J Biol Psychiatry*, v.5: 176 –200, 2004.
- SHEN, L. et al. Comparison of manual and automated determination of hippocampal volumes in MCI and early AD. *Brain Imaging Behav*, v.4: 86-95, 2010.
- SHEPHERD, A. M. et al. Systematic meta- analysis of insula volume in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. v.72: 775-784, 2012.
- SIGMUNDSSON, T. et al. Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. *Am J Psychiatry*, v.158: 234-43, 2001.
- SILVENIUS H. et al. Evaluation of insular ablation in surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. v. 5: 307–320,1964.
- TAE, W. S. et al. Validation of hippocampal volumes measured using a manual method and two automated methods (FreeSurfer and IBASPM) in chronic major depressive disorder. *Neuroradiology*, v.50:569-81, 2008.
- TANABE, J. et al. Insula and Orbitofrontal Cortical Morphology in Substance Dependence Is Modulated by Sex. v.5:264-271, 2007.
- TANRIOVER, N. et al. Microsurgical anatomy of the insula and the sylvian fissure. *J Neurosurg*. v.100: 891- 922, 2004.
- TAKI, Y. et al. Correlations among Brain Gray Matter Volumes, Age, Gender, and Hemisphere in Healthy Individuals. *PLos one*. v. 6, 2011.
- WRIGHT, I. C. et al. Mapping of grey matter changes in schizophrenia. *Schizophr Res*, v.35: 1-14, 1999.

10. CAPÍTULO I

VOLUME DA ÍNSULA: ESTUDO DE 58 INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS INSULA VOLUME: STUDY OF 58 HEALTHY SUBJECTS

Ana Flávia A. Andrade¹; Marcelo M. Valença²; Paula Rejane B. Diniz³

¹Centro de Ciências Biológicas; ²Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco; ³Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal de Pernambuco.

Artigo científico a ser submetido à Revista Arquivos de Neuropsiquiatria.

RESUMO

Introdução: Ainda são escassos os estudos anatômicos envolvendo a ínsula, principalmente no que se refere ao seu volume e sua relação com gênero, idade e diferenças entre os hemisférios cerebrais.

Método: Estudamos o volume da ínsula e sua relação com gênero, idade e diferenças entre os hemisférios cerebrais em 58 indivíduos saudáveis por RM (3T) do encéfalo. A volumetria automática da ínsula foi realizada pelo *software Freesurfer*. **Resultados:** Em termos relativos, a ínsula esquerda e direita da mulher é maior que a do homem. O volume absoluto da ínsula esquerda é maior que da ínsula direita em ambos os gêneros. Houve declínio do volume absoluto da ínsula direita e esquerda com a progressão da idade na mulher, no homem esta redução foi observada apenas na ínsula esquerda. **Conclusão:** Há uma grande variação individual no volume da ínsula e este é influenciado por fatores como idade do indivíduo, gênero e hemisfério cerebral.

Palavras-chave: Ínsula; Volumetria; Gênero; Anatomia; Envelhecimento.

ABSTRACT

Introduction: Few anatomic studies have been made on the insula, especially regarding its volume and its relation with gender, age, and differences between brain hemispheres. **Method:** The volume of the insula was studied in relation to gender, age, and differences between brain hemispheres in 58 healthy subjects by using 3-Tesla encephalic MRI. Automated volumetry of the insula was performed by the software *Freesurfer*. **Results:** In relative terms, the left and right insulas in women are larger than in men. The absolute volume of the left insula is larger than the right insula in both genders. The absolute volumes of the right and left insula decreased as age increased in women, while in men this decrease was seen only in the left insula. **Conclusion:** The volume of the insula greatly varies individually influenced by factors such as age, gender, and brain hemisphere.

Keywords: Insula, Volumetry, Gender, Anatomy, Ageing.

INTRODUÇÃO

A ínsula é considerada o quinto lobo cerebral exercendo controle sobre várias funções, como controle motor, autonômico, da linguagem e comportamental. Nos últimos anos o estudo da ínsula vem ganhando visibilidade no campo científico pela sua participação no processo epileptogênico. Na última década houve um crescente interesse na anatomia da ínsula, gerado pela necessidade de se explorar esta região “escondida” do encéfalo na investigação com implante de eletrodos, identificação e remoção de áreas epileptogênicas sejam elas tumorais ou não¹.

Não há mais dúvidas de que o córtex insular desempenha várias funções no processo regulatório do comportamento humano^{2,3,4}.

Mecanismos de regulação de uma gama enorme de funções cerebrais ocorrem assimetricamente em relação aos hemisférios cerebrais. Lateralização ou especialização de funções cerebrais também ocorrem na ínsula, como por exemplo, no acidente vascular cerebral envolvendo a ínsula direita há mais disfunção do sistema parassimpático^{7,8}. Esses dados sugerem que provavelmente existam diferenças também na anatomia.

A literatura relacionada com o estudo volumétrico da ínsula ainda é incipiente no que se refere às possíveis diferenças entre gêneros e entre hemisférios cerebrais. Sabe-se, porém, haver variação da anatomia entre os indivíduos. Adicionalmente, pouco se conhece sobre a relação entre o volume insular e o volume intracraniano, bem como o comportamento do volume da ínsula com a progressão da idade. Assim, o objetivo deste estudo é a caracterização volumétrica da ínsula, correlacionando seu volume entre os hemisférios cerebrais, gêneros, idade, volume intracraniano em indivíduos saudáveis.

METODOLOGIA

Neste estudo 58 indivíduos saudáveis (30 homens) foram estudados com imagens de ressonância magnética do encéfalo (3T), modelo *Achieva Extra Series* (Philips, Best, Holanda). As imagens de ressonância magnética foram adquiridas no período de 2008 a 2011, no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP). Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética desta instituição (processo nº 535/2008). Todos os participantes assinaram termo de consentimento informado.

O protocolo de aquisição utilizado foi sequencia do tipo GRE (*gradient-echo*) 3D ponderada em T1 (TR = 9,7 ms; TE = 4 ms; ângulo flip 12; matriz 256 x 256; FOV = 256 mm; espessura da fatia = 1 mm; dimensão do voxel = 1 x 1 x 1 mm, SENSE=2).

O programa computacional utilizado para a realização da volumetria foi o *Freesurfer*. *Freesurfer* é um conjunto de ferramentas de software para o estudo da anatomia cortical e subcortical⁹. A maior parte dos *pipelines* do *Freesurfer* é automatizada, o que o torna ideal para uso em grandes conjuntos de dados.

Estudamos tanto o volume insular absoluto (mm³), ou seja, não corrigido pelo volume intracraniano, bem como o volume insular percentual após correção pelo volume intracraniano (%). Para a maioria das análises utilizamos o volume total da ínsula (substância cinzenta e branca). Quando analisamos apenas a substância cinzenta ou branca isoladamente especificamos no texto. Correlacionamos o volume da ínsula entre os hemisférios cerebrais, gêneros, idade e volume intracraniano.

Quanto à forma de análise dos resultados a frequência e os dados numéricos foram expressos quando necessário, como média ± desvio padrão ou erro padrão. Foi aplicado o teste de D'Agostino-Pearson para determinar o tipo de distribuição das variáveis a serem estudadas. Quando as variáveis apresentaram uma distribuição normal foram utilizados os testes paramétricos: teste *t* de Student ou Anova. Nos casos das variáveis que não apresentaram uma distribuição normal utilizaram-se testes não paramétricos: Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis. Teste de correlação linear

foi utilizado para avaliar a correlação entre o volume da ínsula com as variáveis (idade, volume intracraniano), e correlacionar o volume intracraniano com a idade.

RESULTADOS

O grupo estudado foi constituído de 58 indivíduos voluntários saudáveis, destes 30 (51,8%) eram do gênero masculino. A média de idade do grupo feminino foi de $36,14 \pm 17,17$ anos e do grupo masculino de $40,77 \pm 15,53$ anos. Não houve diferença significativa com relação à idade entre os gêneros ($p = 0,6$, teste t de Student).

Os dados individuais referentes ao volume intracraniano (mm^3), volume total da ínsula (mm^3), volume percentual da ínsula em relação ao volume intracraniano (%) encontram-se na Tabela 1 (sexo feminino) e Tabela 2 (sexo masculino).

As mulheres apresentaram o volume intracraniano significativamente menor do que os homens (Mulher = 1.204 ± 49 ml vs. Homem = 1.526 ± 33 ml; $p < 0,0001$, teste t Student).

Quando comparamos o volume total absoluto da ínsula esquerda entre os gêneros (mulher = 14.098 ± 215 mm^3 vs. homem = 15.572 ± 225 mm^3 ; $p < 0,0001$, teste t Student) e o volume total da ínsula direita entre os gêneros (mulher = 13.815 ± 204 mm^3 vs. homem = 15.153 ± 204 mm^3 ; $p < 0,0001$, teste t Student) observamos que a ínsula esquerda e direita do homem é significativamente maior em relação ao da mulher. Entretanto, ao comparar o volume relativo da ínsula entre os gêneros, observamos que o volume da ínsula esquerda (mulher = 1.20 ± 0.03 % vs. homem = 1.03 ± 0.02 %, $p = 0,0001$, teste de Mann-Whitney) e o volume da ínsula direita (mulher = 1.17 ± 0.03 % vs. homem = 1.003 ± 0.02 %, $p = 0,0001$, teste de Mann-Whitney) é significativamente maior na mulher (Figura 1).

Ao comparar o volume absoluto entre a ínsula esquerda e a ínsula direita constatamos que em ambos os gêneros a ínsula esquerda é maior {(mulher, $p = 0,021$; teste t Student pareado), (homem, $p = 0,002$; teste de Wilcoxon pareado)}, (Figura 2).

Por sua vez, ao considerar o volume relativo da ínsula, não observamos assimetria entre os hemisférios cerebrais no sexo feminino ($p = 0,912$; teste t Student pareado). No sexo masculino a assimetria entre os hemisférios, ínsula esquerda maior que a direita, persistiu ao estudar o volume relativo da ínsula ($p = 0,0011$; teste de Wilcoxon).

O volume intracraniano não apresentou uma redução significativa com a idade, (mulher; $p = 0,29$; $R = 0,06$) e (homem; $p = 0,55$; $R = 0,02$, análise de regressão linear).

Foi verificado declínio do volume absoluto da ínsula direita ($p = 0,004$, $R = 0,28$) e esquerda ($p = 0,008$, $R = 0,24$) com a progressão da idade na mulher, porém no homem esta redução foi observada apenas na ínsula esquerda ($p = 0,006$, $R = 0,24$), (figura 3).

Em contrapartida, não houve uma perda significativa do volume percentual da ínsula direita e esquerda com a progressão da idade no sexo feminino (ínsula esquerda mulher, $p = 0,96$; ínsula direita da mulher, $p = 0,8702$, regressão linear). No sexo masculino, entretanto, persistiu uma redução do volume percentual apenas da ínsula esquerda ($p = 0,006$, $R = 0,24$, regressão linear).

Realizamos uma análise individualizada do volume da substância cinzenta e da substância branca percentual da ínsula em relação à faixa etária. Ao correlacionarmos apenas o volume percentual da substância cinzenta da ínsula com a faixa etária foi observada uma tendência à redução do volume da substância cinzenta percentual da ínsula com a progressão da idade no sexo feminino, porém esta não foi significativa ($p = 0,08$). No homem observamos redução significativa do volume da substância cinzenta percentual da ínsula esquerda ($p = 0,02$, $R = 0,18$) e uma tendência a redução da ínsula direita ($p = 0,08$).

Ao correlacionarmos o volume percentual da substância branca da ínsula com a faixa etária em ambos os gêneros não observamos uma redução do volume com a progressão da idade.

Verificamos que o volume intracraniano apresenta uma correlação positiva com o volume absoluto da ínsula (mm^3) em ambos os gêneros {(mulher: ínsula esquerda, $p = 0,002$, $R = 0,32$; ínsula

direita, $p = 0,001$ e $R = 0,34$) e (homem: ínsula esquerda, $p = 0,007$, $R = 0,23$; ínsula direita, $p = 0,002$, $R = 0,29$), regressão linear}.

DISCUSSÃO

Neste estudo ficou evidente que há uma grande variação individual no volume da ínsula e este volume é influenciado por fatores como idade do indivíduo, gênero e hemisfério cerebral.

O volume da ínsula encontrado em nosso trabalho é semelhante ao volume descrito em trabalhos anteriores. A tabela 3 compara o volume da insula entre diferentes autores.

Tabela 3. Comparação do volume da ínsula entre diferentes autores.

Autor	esquerda	direita
Chaddad Neto et al., (2006)	17044 mm ³ a 22418 mm ³	17210 mm ³ a 22313 mm ³
Allen et al. (2008)	7762 ± 1095 mm ³	7762 ± 1046 mm ³
Jakab et al., (2012)	7378 ± 951 mm ³ (substância cinzenta)	7409 ± 828 mm ³ (substância cinzenta)
Tanabe et al. (2013)	6009 ± 797 mm ³ (homem) 5844 ± 522 mm ³ (mulher)	5924 ± 784 mm ³ (homem) 5722 ± 449 mm ³ (mulher)
Andrade et al., (2013)	6166,93 ± 716,17 mm ³ 5910 ± 752 mm ³ (mulher) 6407 ± 598 mm ³ (homem)	6107,40 ± 681,70 mm ³ 5874 ± 734 mm ³ (mulher) 6325 ± 557 mm ³ (homem)

Mudanças significativas são encontradas no volume de substância cinzenta total e em regiões específicas do cérebro, relacionada à idade e ao sexo. Vários fatores exercem influência sobre essas modificações, dentre elas podemos citar os hormônios esteroides sexuais, diferenças regionais no processo de maturação e mielinização cerebral, e exposição a fatores de risco vascular^{14, 15,16}.

O volume de substância cinzenta em algumas regiões como o córtex pré-frontal, lóbulos parietais superior e inferior, e a ínsula são mais suscetíveis a mudanças morfológicas relacionadas com a idade em comparação com o volume de substância cinzenta em regiões do sistema límbico e paralímbico^{14,15,16}. Este fato pode ao menos em parte ser explicado pelo processo de mielinização tardia observado em estruturas do córtex associativo frontal¹⁷. A influência da maturação e mielinização é mais difícil de avaliar numa estrutura com a ínsula que é composta por diferentes tipos de córtex cerebral.

No nosso estudo ao correlacionarmos o volume absoluto da substância cinzenta e branca da ínsula observamos um claro declínio com a progressão da idade em ambos os gêneros. Por outro lado, ao corrigir o volume da ínsula em relação ao volume intracraniano esta correlação desaparece. A dissociação da correlação com a idade entre o volume insular absoluto e relativo poderia ser explicada por: 1. redução do volume intracraniano com a idade; 2. análise conjunta da substância cinzenta e branca; 3. idade média jovem da população estudada.

Entretanto, não observamos uma redução significativa do volume intracraniano com a idade. Por outro lado, ao analisarmos individualmente o volume percentual da substância cinzenta e branca com a idade, constatamos que há uma tendência do volume percentual da substância cinzenta da insula reduzir com a idade, e o volume da substância branca percentual sofrer menos redução volumétrica com a idade.

A mulher tem um volume da ínsula em termos relativos comparado com o volume intracraniano maior do que o encontrado no homem. Diferenças volumétricas entre os gêneros também é encontrado em outras regiões do encéfalo, como por exemplo, no hipocampo¹⁸.

Um estudo de meta-análise sobre diferenças nas estruturas cerebrais entre os gêneros conclui que de uma forma geral o volume cerebral é maior no homem que na mulher, entretanto a mulher tem proporcionalmente uma maior percentual de substância cinzenta e o homem de substância branca. As diferenças regionais de estruturas intracerebrais entre os gêneros por sua vez são menos consistentes¹⁹. Entretanto, alguns estudos mostraram que a relação substância cinzenta/branca é maior na mulher em relação ao homem na ínsula, nos lobos frontal, temporal, parietal e occipital e giro do cíngulo^{15,20,21,22}.

Diferenças volumétricas em estruturas cerebrais entre os gêneros podem também ser decorrentes da ação dos hormônios esteroides, que parece ter um efeito protetor sobre a substância cinzenta^{14,1516}; bem como diferenças na maturação cerebral, que mostrou-se ser mais precoce no gênero feminino²³, bem como da interação gênero-idade.

Encontramos que a ínsula esquerda foi maior do que a direita. Assimetria interhemisféricas entre as estruturas cerebrais tem sido descritas, possivelmente refletindo assimetria das funções cerebrais^{24, 25}.

¹⁵Observaram que as assimetrias interhemisférica entre as estruturas cerebrais é mantida durante toda a vida, com exceção de algumas regiões, tais como a ínsula, córtex pré-frontal e o lobo posterior do cerebelo.

O nosso estudo apresenta algumas limitações metodológicas, como: 1. número relativamente pequeno de participantes, 2. ausência de avaliação longitudinal, 3. ausência de informação sobre dominância manual. Entretanto, os nossos resultados reforçam a presença de variabilidade individual no volume da ínsula e influência do gênero, lateralidade hemisférica e idade no volume insular.

REFERÊNCIAS

1. Ribas GC, Oliveira E. A insula e o conceito de bloco cerebral central. *Arq. Neuropsiquiatria.* 2007;65: 92-100.
2. Augustine JR. The insular lobe in primates including humans. *Neurol Res,* 1985;7: 2-10.
3. Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Research Reviews.* 1996;22: 229-244.
4. Mesulam MM, Mufson EJ. The Insula of Reil in man and monkey: architectonics, connectivity, and function. In: Peters A, Jones EG, editors. New York: Plenum Press. 1985;4:179-226.
5. Meneses MS, Rocha SB, Kowacs PA, et al. Implantação estereotáxica de eletrodos profundos por ressonância magnética para cirurgia de epilepsia. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 1999;57: 628-635.
6. Bilevicius E, Etchebehere ECSC, Edwaldo E. Camargo EE, Yasuda CL, Fernando Cendes F. Avaliação pré-cirúrgica de epilepsia neocortical de lobo temporal com utilização de FDG-¹⁸F SPECT: relato de caso. *J. epilepsy clin. Neurophysiol.* 2006;12:169-173.
7. Botelho CCM, Della-Justina H, Leoni R, et al. Avaliação da lateralização hemisférica da função vestibular cerebral por fMRI. XI Congresso Brasileiro de Física Médica. 14 a 17 de julho de 2006. Ribeirão Preto – SP. [HTTP://www.abfm.org.br/rp2006/index.asp](http://www.abfm.org.br/rp2006/index.asp).
8. Meneses MS, Rocha SB F, Blood MRY, et al. Ressonância magnética funcional na determinação da lateralização da área cerebral da linguagem. *Arq. Bras. Neuropsiquiatr.* 2004;62:61-67.
9. NickSchmansky. <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurferWiki.2009>.
10. Chaddad Neto F, Oliveira E, Eric Paschoal E, Cendes F, Mário Santana Filho, M. Características morfológicas do lobo da ínsula em pacientes portadores de epilepsia do lobo temporal medial. *Arq Neuropsiquiatria.* 2006;64:639-644.
11. Allen JS, Emmorey K, Bruss J. Morphology of the insula in relation to hearing status and sign language experience. *The Journal of Neuroscience,* 2008;12:11900-11905.
12. Jakab A, Molnár PP, Bogner P, Béres M, Berényi LE. Connectivity-based parcellation reveals interhemispheric differences in the insular. *Brain Topogr.* 2012;25: 264-271.
13. Tanabe J, York P, Krmptich T, et al. Insula and Orbitofrontal Cortical Morphology in Substance Dependence Is Modulated by Sex. 2007;25:264-271.
14. Erickson KI, Stanley J. Colcombe, SJ, Naftali Raz N, et al. Selective sparing of brain tissue in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *Neurobiol Aging.* 2005;26: 1205–1213.
15. Taki Y, Thyreau B, Kinomura S, et al. Correlations among Brain Gray Matter Volumes, Age, Gender, and Hemisphere in Healthy Individuals. *PLos one.* 2011;6.
16. Raz N, Rodrigue KM, Haacke EM, et al. Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cereb Cortex.* 1997;7:268–282.
17. Benes FM. Myelination of cortical-hippocampal relays during late adolescence. *Schizophr Bull.* 1989;15: 585–593.
18. Andrade-Valença, LPA, Valença MM, Ribeiro L T, Sales LV, Leite JP. Clinical and neuroimaging features of good and poor seizure control patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal atrophy. *Epilepsia.* 2003;44:807-814.
19. Cosgove KP, Mazure CM, Staley JK. Evolving Knowledge of Sex Differences in Brain Structure, Function and Chemistry. *Biol Psychiatry.* 2007; 62:847-855.

20. Gur RC, Turetsky BI, Matsui M, Yan M, Bilker W, Hughett P, Gur RE. Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: correlations with cognitive performance. *Journal of Neuroscience*. 1999;19:4065-4072
21. Allen J, Damasio H, Grabowski T, Bruss J, Zhang W. Sexual dimorphism and asymmetries in the gray-white composition of the human cerebrum. *NeuroImage* 2003;18:880–894.
22. Goldstein J, Seidman L, Horton N, et al. Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by *in vivo* magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex*. 2001;11:490–497.
23. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, et al. (1999) Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience*. 1999;2: 861–363.
24. Good C D, Johnsrude I, Ashburner J, et al. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*. 2001;14: 21–36.
25. Hervé PY, Crivello F, Percey G, Mazoyer B, Tzourio-Mazoyer N. Handedness and cerebral anatomical asymmetries in young adult males. *Neuroimage*. 2006;29:1066-1079.

Tabela1. Dados individuais referentes ao volume intracraniano (mm³), volume da ínsula (mm³), volume percentual da ínsula em relação ao volume intracraniano no sexo feminino.

intracraniano (mm ³)	ínsula esquerda (mm ³)	ínsula direita (mm ³)	ínsula esquerda (%)	ínsula direita (%)
1345403	16004	14818	1.19	1.10
1250022	13949	14015	1.12	1.12
1112163	15667	15823	1.41	1.42
1520305	14797	15067	0.97	0.99
1667371	16692	16239	1.00	0.97
1589954	14773	13472	0.93	0.85
1018058	13768	13188	1.35	1.30
1204700	15431	14796	1.28	1.23
985882	13453	13862	1.36	1.41
1036415	13765	13443	1.33	1.30
1085619	13450	12637	1.24	1.16
1226697	14871	14127	1.21	1.15
890549	12635	12493	1.42	1.40
1690394	15646	15809	0.93	0.94
1144266	13358	13933	1.17	1.22
1095912	13857	13872	1.26	1.27
1211893	14106	13183	1.16	1.09
1102026	11979	12836	1.09	1.16
1346091	13137	14357	0.98	1.07
1263328	13341	13254	1.06	1.05
1099498	15566	15158	1.42	1.38
947071	13896	13280	1.47	1.40
951832	13809	12742	1.45	1.34
1255692	13284	12756	1.06	1.02
1235219	13454	12750	1.09	1.03
1200184	14374	13511	1.20	1.13
966909	12738	12529	1.32	1.30
1273019	12951	12859	1.02	1.01

Tabela 2. Dados individuais referentes ao volume intracraniano (mm^3), volume da ínsula (mm^3), volume percentual da ínsula em relação ao volume intracraniano no sexo masculino.

intracraniano (mm^3)	ínsula esquerda (mm^3)	ínsula direita (mm^3)	ínsula esquerda (%)	ínsula direita (%)
1711836	15436	14661	0.90	0.86
1671659	16062	16346	0.96	0.98
1620474	16498	15041	1.02	0.93
1593794	16274	15651	1.02	0.98
1781937	18419	16751	1.03	0.94
1173836	16387	15981	1.40	1.36
1639322	15520	14473	0.95	0.88
1202976	14911	13917	1.24	1.16
1285271	16253	14891	1.26	1.16
1447108	15283	14275	1.06	0.99
1398177	14555	14587	1.04	1.04
1586897	18160	16987	1.14	1.07
1769363	16392	15549	0.93	0.88
1371507	15002	14131	1.09	1.03
1594162	15932	15030	1.00	0.94
1433575	15132	15009	1.06	1.05
1755807	16972	16870	0.97	0.96
1609755	14950	15876	0.93	0.99
1631749	14054	14750	0.86	0.90
1511323	15364	15128	1.02	1.00
1673547	16598	16884	0.99	1.01
1474651	14591	14556	0.99	0.99
1243596	15503	15977	1.25	1.28
1476720	13706	13600	0.93	0.92
1927722	17364	17219	0.90	0.89
1381939	15156	14459	1.10	1.05
1392709	14385	13564	1.03	0.97
1518647	14206	14307	0.94	0.94
1341661	12999	12877	0.97	0.96
1548140	15098	15242	0.98	0.98

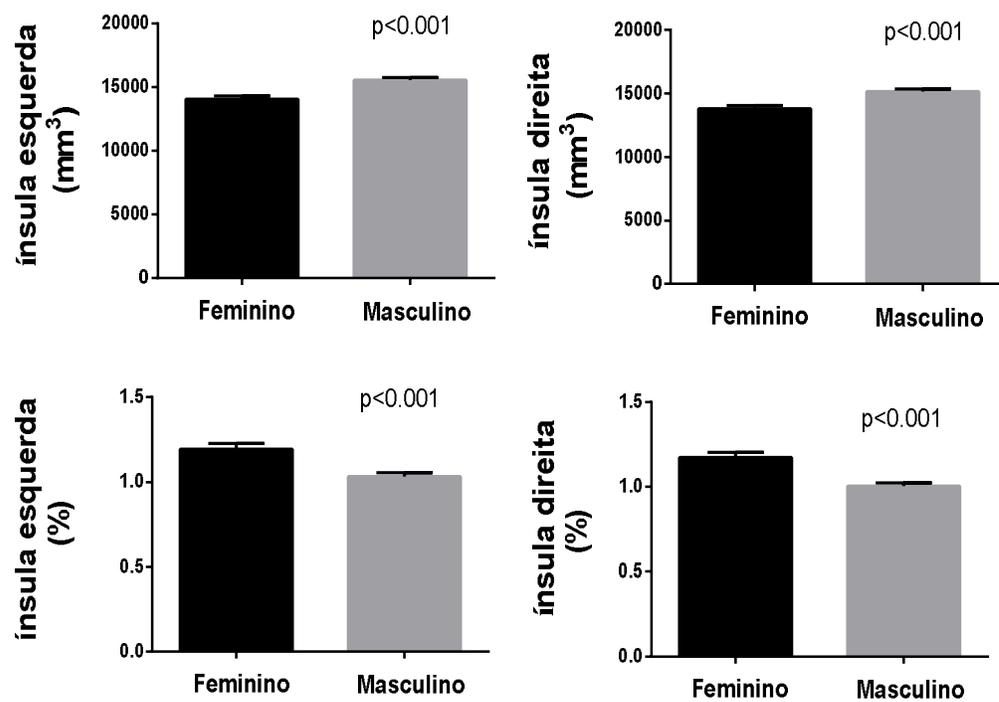


Figura 1 - Comparação do volume total absoluto e percentual da ínsula esquerda e direita entre os gêneros.

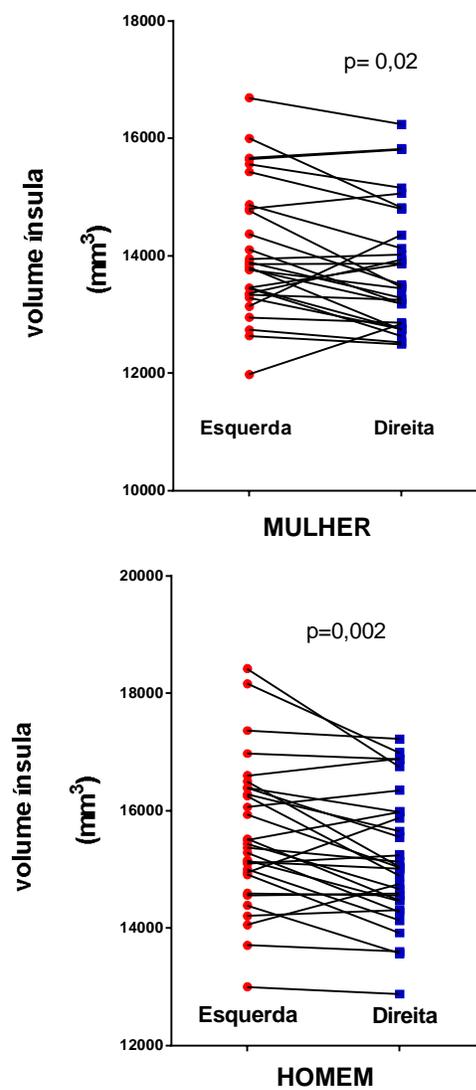


Figura 2 - Comparação do volume da ínsula esquerda e direita na mulher e homem.

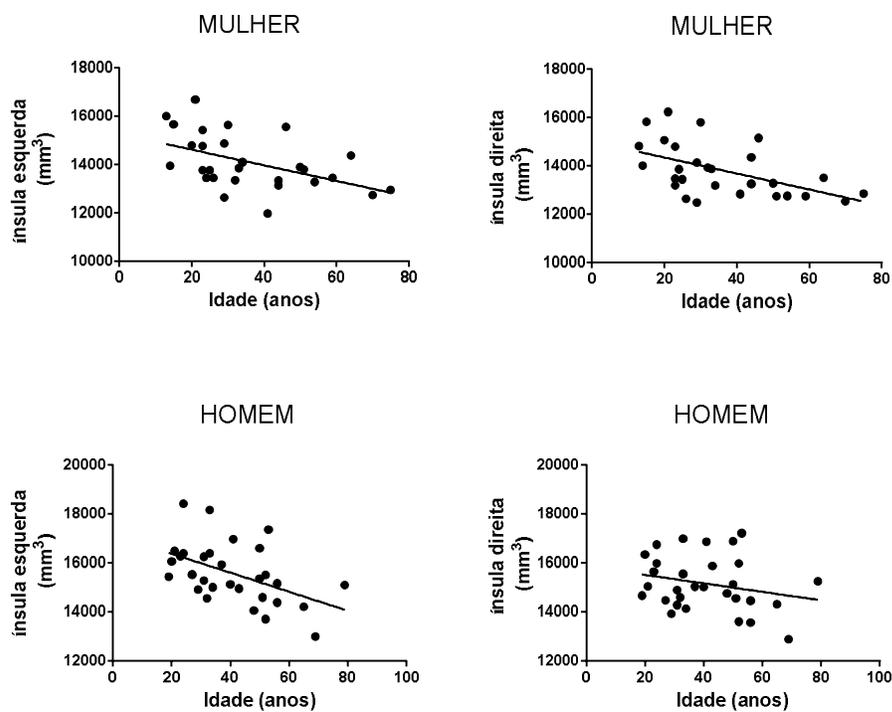


Figura 3 - Regressão linear entre o volume absoluto (mm³) da ínsula esquerda e direita e a faixa etária na mulher e no homem.