DEPARTAMENTO DE NEUROCIÊNCIAS E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO, FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

DANIEL BARBOSA DE ALMEIDA PRADO

Conectividade inter-hemisférica com respeito ao gênero na esquizofrenia: um estudo de tractografia baseado em imagem de ressonância magnética por tensor de difusão.

Ribeirão Preto – SP

Janeiro de 2013

DANIEL BARBOSA DE ALMEIDA PRADO

Conectividade inter-hemisférica com respeito ao gênero na esquizofrenia: um estudo de tractografia baseado em imagem de ressonância magnética por tensor de difusão.

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-graduação em Neurociências da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas na área de concentração de Neurologia

Orientador:

Prof. Dr. Jaime Eduardo Cecílio Hallak

Ribeirão Preto – SP

Janeiro de 2013

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

Ficha Catalográfica

Almeida Prado, Daniel

Conectividade inter-hemisférica com respeito ao gênero na esquizofrenia: um estudo de tractografia baseado em imagem de ressonância magnética por tensor de difusão. Ribeirão Preto, 2013.

117 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Área de concentração: Neurologia.

Orientador: Prof. Dr. Jaime Eduardo Cecílio Hallak

1. Esquizofrenia. 2. Conectividade inter-hemisférica. 3. Imagem de ressonância magnética por tensor de difusão. 4. Anisotropia fracional. 5. Difusibilidade média. 6. Tractografia. 7. Glutamato.

Dedico esta dissertação de mestrado a minha família e em especial a minha esposa Camila que sempre, incondicionalmente, esteve do meu lado.

Agradecimentos

Sou imensamente grato ao meu querido orientador Professor Doutor Jaime Eduardo Cecílio Hallak, o qual verdadeiramente me abriu as portas do conhecimento, me acolhendo, me orientando e me ensinando, sempre com muito carinho, respeito e compreensão. Gratidão e confiança são condições humanas que se constroem com o tempo e hoje, após alguns anos trabalhando junto dele, posso afirmar que o maior presente que recebi desse convívio não foi o meu crescimento intelectual, mas sim o meu crescimento emocional como ser humano.

Ao longo desses anos minha psicanalista Doutora Lenise Lisboa Azoubel tornou-se não apenas minha psicoterapeuta, mas sim meu esteio. Esteio pelo qual aprendi muito sobre a condição humana, sobre o viver, sobre o conhecer, sobre o amar e sobre o perceber. Sem ela, nada disso teria acontecido ou no mínimo, não faria o mesmo sentido. É por isso que lhe sou eternamente grato por ter me mostrado como se tornar um ser humano melhor.

Agradeço em especial ao Professor Doutor Antônio Waldo Zuardi, meu conterrâneo, o qual sempre me tratou com muito carinho e apreço me incentivando desde o início.

Gostaria de agradecer também ao Doutor Márcio Sturzbecher Junior que sempre, prontamente e com enorme boa vontade, pôde me orientar a trabalhar com o software BrainVoyager, além de todos os outros ensinamentos em como escrever minha dissertação.

Meus agradecimentos também ao Professor Doutor Antônio Carlos dos Santos e a todo o pessoal do Centro de Ciências da Imagem e Física Médica, especialmente ao Yago, por sempre terem me ajudado com muito empenho e dedicação.

Há, também, um grande agradecimento ao Cristiano Chaves por ter me ajudado na coleta das imagens dos pacientes, ao psicólogo e amigo João Paulo que sempre, com muito carinho, esteve pronto e aos professores Crippa e Dr. Silvio.

Não poderia me esquecer também de agradecer ao Professor Timothy Crow que quando, carinhosamente, me recebeu em Oxford, me incitou a trabalhar com tractografia e conectividade inter-hemisférica em pacientes portadores de esquizofrenia.

Resumo

Almeida Prado, D. **Conectividade inter-hemisférica com respeito ao gênero na esquizofrenia: um estudo de tractografia baseado em imagem de ressonância magnética por tensor de difusão.** 117 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013.

A esquizofrenia é um transtorno mental de alta complexidade e até o presente momento nenhuma teoria conseguiu explicar completamente sua etiologia. Uma dessas teorias acredita que a transferência de informações entre os hemisférios de pacientes com esquizofrenia, que ocorre através do corpo caloso, comissura anterior e posterior, pode estar comprometida. Os objetivos do nosso estudo foram avaliar se existem alterações de conectividade inter-hemisférica (IH) e se essas alterações sofrem influência do gênero, em pacientes portadores de esquizofrenia quando comparados com seus parentes em primeiro grau e controles saudáveis, utilizando-se da imagem de ressonância magnética por tensor de difusão (IRMTD). Participaram do estudo 30 pacientes portadores de esquizofrenia, diagnosticados pelos critérios do *Manual diagnóstico e estatístico das doenças mentais* em sua quarta edição, os quais foram selecionados entre os pacientes do grupo de medicações atípicas do ambulatório de esquizofrenia e da enfermaria psiquiátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; 30 parentes em primeiro grau desses pacientes; e 30 voluntários saudáveis. Todos os sujeitos do estudo foram submetidos a um exame de ressonância magnética, realizado no Centro de Ciências das Imagens e Física Médica de nossa instituição, onde foram adquiridas as sequências volumétricas e difusionais utilizadas em nosso estudo. Em posse das imagens de ressonância magnética dos 90 sujeitos do estudo, realizamos o pós-processamento dessas imagens, utilizando o software BrainVoyager QX® versão 2.4, com o intuito de obtermos, por meio dos dados provenientes da IRMTD, os mapas de anisotropia fracional (AF) e difusibilidade média (DM). Com esses mapas em mãos, procedemos à análise estatística do estudo, denominada de análise de covariância voxel a voxel (VANCOVA), no cérebro todo. Nessa análise, utilizamos a idade como covariável e verificamos a influência do gênero nos resultados encontrados. Nossos resultados

evidenciaram que os pacientes portadores de esquizofrenia apresentaram valores de AF e DM alterados em estruturas homólogas ao corpo caloso e áreas frontais adjacentes. Assim, podemos afirmar que descobrimos perda de conectividade IH nesses mesmos pacientes. Por meio de nosso estudo, descobrimos também a influência do gênero nos valores de AF e DM encontrados e então, consequentemente, podemos dizer que a conectividade IH de pacientes portadores de esquizofrenia sofreu influência do sexo. A idade também mostrou influenciar a conectividade IH de nossos pacientes. Com o atual conceito de que alterações de AF e DM podem ser encaradas como indicativos de comprometimento da mielina, e sabendo que a mielina participa diretamente das reações neuroquímicas do sistema glutamatérgico cerebral, também podemos dizer que o sistema glutamatérgico que participa da conectividade IH desses pacientes encontrava-se comprometido.

Palavras-chaves: esquizofrenia, conectividade inter-hemisférica, imagem de ressonância magnética por tensor de difusão, anisotropia fracional, difusibilidade média, tractografia, glutamato.

Abstract

Almeida Prado, D. **Interhemispheric connectivity with respect to gender in schizophrenia: a tractography study based on diffusion tensor magnetic resonance imaging.** 117 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013.

Schizophrenia is a highly complex mental disorder and no theory to date was able to fully explain the etiology of this disorder. One of the existing theories advocates that interhemispheric communication, which occurs through the corpus callosum and the anterior and posterior commissures, might be impaired in schizophrenia. Our study was designed to investigate whether there are interhemispheric connectivity (IC) alterations in schizophrenia and whether these alterations are influenced by gender through the comparison of schizophrenia patients with their first-degree relatives and healthy controls using diffusion tensor imaging (DTI). We enrolled 30 schizophrenia patients diagnosed according to the fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders and selected from the Group of Atypical Medications of the Schizophrenia Outpatient Clinic and the psychiatric ward of the Ribeirão Preto Medical School University Hospital, 30 first-degree relatives of these patients and 30 healthy volunteers. All subjects underwent magnetic resonance imaging (MRI) scans for the acquisition of volumetric and diffusion sequences. The images were post-processed using BrainVoyager QX® version 2.4 to create fractional anisotropy (FA) and mean diffusivity (MD) maps from DTI data. The resulting data were analyzed using voxel-to-voxel analysis of covariance (VANCOVA) for the whole brain. In this analysis, we used age as a co-variable and assessed the influence of gender. Our results showed that schizophrenia patients had altered FA and MD values in structures homologous to the corpus callosum and adjacent frontal areas, suggestive of IC loss in the patients. We also found that gender influenced FA and MD values and, therefore, that IC in schizophrenia patients is influenced by gender. Age was also found to influence IC in our patients. Based on the current conception that FA and MD alterations may indicate myelin impairment and knowing that myelin participates directly in neurochemical reactions of the glutamatergic system in the brain, we can infer that the glutamatergic

system, which is implicated in IC, is affected in schizophrenia and is influenced by gender.

Keywords: schizophrenia, interhemispheric connectivity, magnetic resonance imaging, diffusion tensor imaging, fractional anisotropy, mean diffusion, tractography, glutamatergic system.

Sumário

Resumo 06

Abstract 08

Lista de abreviaturas e siglas 14

Lista de figuras 17

Lista de tabelas 19

1. Introdução 21

1.1 Esquizofrenia

1.1a Aspectos clínico-fenomenológicos

1.1b Aspectos neuroquímicos

1.2 Conectividade inter-hemisférica

1.3 Esquizofrenia e conectividade inter-hemisférica

1.4 Neuroimagem e esquizofrenia: uma abordagem da evolução das técnicas de ressonância magnética

2. Revisão bibliográfica 54

2.1 Metodologia da busca

2.2 Resultados da busca

3. Objetivos 58

4. Materiais e métodos 59

4.1 Aprovação ética

4.2 Sujeitos

4.3 Instrumentos utilizados na avaliação dos sujeitos

4.4 Aquisição das imagens

4.5 Processamento das imagens

5. Resultados 72

5.1 Características demográficas e clínicas dos sujeitos

5.2 Grupo pacientes x controles

5.2a Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de anisotropia fracional de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com controles saudáveis

5.2b Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de anisotropia fracional de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com controles saudáveis considerando a contribuição da covariável idade

5.2c Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de anisotropia fracional de pacientes portadores de esquizofrenia considerando a influência do gênero

5.2d Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de difusibilidade média de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com controles saudáveis

5.2e Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de difusibilidade média de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com controles saudáveis considerando a contribuição da covariável idade

5.2f Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de difusibilidade média de pacientes portadores de esquizofrenia considerando a influência do gênero

5.2g Imagens ilustrativas da análise estatística realizada no grupo pacientes x controles

5.3 Grupo pacientes x parentes

5.3a Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de anisotropia fracional de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com seus parentes

5.3b Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de anisotropia fracional de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com parentes considerando a contribuição da covariável idade

5.3c Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de anisotropia fracional de parentes considerando a influência do gênero

5.3d Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de difusibilidade média de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com seus parentes

5.3e Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de difusibilidade média de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com seus parentes considerando a contribuição da covariável idade

5.3f Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de difusibilidade média de parentes considerando a influência do gênero

5.3g Imagens ilustrativas da análise estatística realizada no grupo pacientes x parentes

5.4 Grupo parentes x controles

5.4a Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de anisotropia fracional de parentes comparados com controles saudáveis

5.4b Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de anisotropia fracional de parentes comparados com controles saudáveis considerando a contribuição da covariável idade

5.4c Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de anisotropia fracional de controles saudáveis considerando a influência do gênero

5.4d Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de difusibilidade média de parentes comparados com controles saudáveis

5.4e Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de difusibilidade média de parentes comparados com controles saudáveis considerando a contribuição da covariável idade

5.4f Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de difusibilidade média de controles saudáveis considerando a influência do gênero

6. Discussão 90

6.1 Discussão sobre o grupo pacientes x controles

6.2 Discussão sobre o grupo pacientes x parentes

6.3 Discussão sobre o grupo parentes x controles

6.4 Discussão geral sobre os resultados

7. Conclusão 101

8. Referências bibliográficas 102

9. Anexos 117

9.1 Anexo A – Carta de aprovação do comitê de ética em pesquisa do HCRP

Lista de Abreviatura e Siglas

RGLUM - Receptores glutamatérgicos metabotrópicos

NMDA - Receptores N-metil-D-aspartato

AMPA - Receptores ácido α-amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazolepropiônico

PCP - Fenciclidina

CB1 - Receptores canabinoides 1

CB2 - Receptores canabinoides 2

IH - Inter-hemisférica

CA - Comissura anterior

CP - Comissura posterior

CC - Corpo caloso

SB - Substância branca

IRM - Imagem de ressonância magnética

IRMTD - Imagem de ressonância magnética por tensor de difusão

IRMPD - Imagem de ressonância magnética ponderada por difusão

TC - Tomografia computadorizada

CAT - Tomografia axial computadorizada *(Computerized Axial Tomography)*

AF - Anisotropia fracional

DTI - Imagem de ressonância magnética por tensor de *difusão (Diffusion tensor imaging)*

PET - Tomografia por emissão de pósitrons *(Positron emission tomography)*

EEG - Eletroencefalograma *(Electroencephalogram)*

fMRI - Imagem de ressonância magnética funcional *(Functional magnetic resonance imaging)*

RSB - Sinal dependente do nível de oxigenação sanguínea no estado de repouso *(Resting-state bold)*

EP - Potenciais evocados *(Evoked potentials)*

SPECT - Tomografia por emissão de fóton único *(Single photon emission computed tomography)*

HC - Hospital das Clínicas

FMRP - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

USP - Universidade de São Paulo

CCIFM - Centro de Ciências das Imagens e Física Médica

DSM-IV - *Manual diagnóstico e estatístico das doenças mentais* - 4ª edição

SCID-IV - Entrevista clínica estruturada para o DSM-IV

BPRS - Escala breve de avaliação psiquiátrica

PANSS - Escala de avaliação das síndromes positiva e negativa para esquizofrenia

DSM-III - *Manual diagnóstico e estatístico das doenças mentais* - 3ª edição

EPI - Imagem eco planar *(Echo planar imaging)*

FOV - Campo de visão *(Field of view)*

TR - Tempo de repetição *(Repetition time)*

TE - Tempo de atraso de eco *(Echo delay time)*

DM - Difusibilidade média

.dmr - Ressonância magnética por difusão *(Diffusion magnetic resonance)*

.vmr - Ressonância magnética por volume *(Volume magnetic resonance)*

.trf - Transformação *(Transformation)*

.vdw - Ponderados por difusão e volume *(Volume diffusion weighted)*

VOI - Volume de interesse

.msk - Máscara *(Masked)*

.ddt - Tensor de difusão diagonalizado *(Diagnolized diffusion tensor)*

masked.ddt - Tensor de difusão diagonalizado com máscara *(Masked diagnolized diffusion tensor)*

.vmp - Mapa volumétrico *(Volumetric map)*

ACPC - Comissura anterior/comissura posterior *(Anterior commissure/posterior commissure)*

VANCOVA - Análise de covariância voxel a voxel *(Voxel to voxel analysis of covariance)*

ROI - Região de interesse *(Region of interest)*

ANOVA - Análise de variância

ASPA - Aspartato-acilase

NAA - N-acetil-aspartato

MBP - Proteína básica da mielina

NGR-1 - Neuregulin-1

ARF - Alto risco familiar

Lista de Figuras

Figura 1: *Traité des dégénérescences* 18

Figura 2: Bénédict Augustin Morel 19

Figura 3: Emil Kraepelin 19

Figura 4: Representação anatômica 26

Figura 5: Classificação de Witelson 28

Figura 6: A primeira radiografia de Wilhelm Röntgen 38

Figura 7: Pneumoencefalografia 39

Figura 8: Exemplo de tomografia computadorizada 40

Figura 9: Diagrama esquemático do impulso de difusão 43

Figura 10: A primeira imagem do tensor de difusão 46

Figura 11: Exemplo de um trajeto de fibras 47

Figura 12: Fibras "viajando" através do esplênio do corpo caloso 47

Figura 13: Gráfico sobre as publicações envolvendo pacientes esquizofrênicos e conectividade IH 50

Figura 14: Exemplo de coordenadas Talairach encontradas, descritas por um método conhecido como "Centro de Gravidade" 65

Figura 15: Mapa de *clusters* de AF após realização da VANCOVA no grupo pacientes x controles 73

Figura 16: Imagem do tensor de difusão de um paciente portador de esquizofrenia do sexo masculino do grupo pacientes x controles 74

Figura 17: Imagem de tractografia do CC de uma paciente portadora de esquizofrenia do sexo feminino do grupo pacientes x controles 75

Figura 18: Mapa de *clusters* de DM após realização da VANCOVA no grupo pacientes x parentes 80

Figura 19: Imagem do tensor de difusão de um parente do sexo masculino do grupo pacientes x parentes 81

Figura 20: Imagem de tractografia do CC de um parente do sexo masculino do grupo pacientes x parentes 82

Lista de Tabelas

Tabela 1: Características demográficas e clínicas dos sujeitos do estudo 66

Tabela 2: Resultado das regiões anatômicas encontradas após a VANCOVA da AF de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com controles saudáveis 67

Tabela 3: Resultado das regiões anatômicas encontradas após a VANCOVA, em que a idade produziu influência na AF de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com controles saudáveis 68

Tabela 4: Resultado das regiões anatômicas encontradas após a VANCOVA, em que o sexo produziu influência na AF de pacientes portadores de esquizofrenia 69

Tabela 5: Resultado das regiões anatômicas encontradas após a VANCOVA da DM de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com controles saudáveis 70

Tabela 6: Resultado das regiões anatômicas encontradas após a VANCOVA, em que a idade produziu influência na DM de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com controles saudáveis 71

Tabela 7: Resultado das regiões anatômicas encontradas após a VANCOVA, em que o sexo produziu influência na DM de pacientes portadores de esquizofrenia 72

Tabela 8: Resultado das regiões anatômicas encontradas após a VANCOVA da AF de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com seus parentes 76

Tabela 9: Resultado das regiões anatômicas encontradas após a VANCOVA, em que a idade produziu influência na AF de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com seus parentes 77

Tabela 10: Resultado das regiões anatômicas encontradas após a VANCOVA, em que o sexo produziu influência na AF de parentes 77

Tabela 11: Resultado das regiões anatômicas encontradas após a VANCOVA da DM de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com seus parentes 78

Tabela 12: Resultado das regiões anatômicas encontradas após a VANCOVA, em que a idade produziu influência na DM de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com seus parentes 79

1. Introdução

1.1 Esquizofrenia

1.1a Aspectos clínico-fenomenológicos

A esquizofrenia pode ser descrita por uma síndrome clínica com dimensões psicopatológicas variáveis, porém profundamente disruptivas, as quais envolvem cognição, emoção, percepção, além de outros aspectos do comportamento. A expressão dessas manifestações pode sofrer diferenças de acordo com a variabilidade individual de cada paciente e à interação dessa variabilidade com o tempo. Todavia, quase sempre provocando danos severos e, na grande maioria das vezes, irreversíveis (van Os e Kapur, 2009).

Atualmente, o conceito mais adequado e abrangente para a tentativa de compreensão plena dessa doença nos remete a uma abordagem conhecida como abordagem dimensional. Esse conceito foi introduzo por Timothy Crow no ano de 1980, época em que ele postulou, por meio de uma correlação entre estudos de neuroimagem e sintomatologia clínica, os célebres sintomas positivos e negativos da esquizofrenia (Crow, 1980). De acordo com as descrições do autor, os sintomas positivos incluíam as alucinações, os delírios e as alterações do pensamento. Já os sintomas negativos compreendiam o afeto embotado, a pobreza do discurso e a perda do *self*[1].

Ainda na década de 1980, Liddle reexaminou a proposta de Crow sobre a divisão negativa e positiva da esquizofrenia e introduz um terceiro conceito divisional, chamado de desorganização (Liddle, 1987).

Alguns anos mais tarde, no início de 1990, ainda em meio à formação do constructo teórico dimensional, Arndt e Andreasen, juntamente com seu grupo de

[1] William James, um dos pais da psicologia, descreve o *self* como a instância interna conhecedora do ser humano, associado ao conhecimento que o indivíduo possui sobre si mesmo (James, 1892).

pesquisa, que ao longo da década de 1980 já vinha encontrando indícios de que a abordagem dimensional elaborada por Crow deveria ser revista, critica veementemente a abordagem simplista e dicotômica negativa e positiva (Arndt *et al*., 1991). Pouco tempo depois da clara exposição de que essa abordagem necessitava ser complementada, Andreasen corroborou os pensamentos de Liddle e reforçou a ideia do acréscimo às dimensões positivas e negativas da esquizofrenia, da dimensão desorganizada (Andreasen *et al*., 1994). Essa nova dimensão envolvia, entre outras facetas, o comportamento desorganizado, o discurso incoerente e hábitos bizarros ou estranhos.

Toda essa linha de pesquisa com foco na abordagem multidimensional levou Lindenmayer, também no ano de 1994, a sistematizar um novo modelo dimensional que incluía, além das três dimensões descritas por Crow e Andreasen, mais duas dimensões criadas pelo próprio autor. Define-se, então, um novo modelo dimensional, chamado, na língua nativa do autor, de *"a new five factor model of schizophrenia"* que incluía a dimensão cognitiva e a afetiva (Lindenmayer *et al*., 1994).

Em meio a uma perspectiva histórica, descrições escritas muito parecidas das encontradas hoje em dia em pacientes esquizofrênicos já eram relatadas desde a Grécia antiga, onde médicos dissertavam sobre os delírios de grandeza, a paranoia e a deterioração da personalidade e das funções executivas.

Talvez a primeira descrição de algo parecido com o que hoje nós conhecemos como esquizofrenia tenha sido feita por Bénédict Augustin Morel por volta de 1853, o qual, na época, denominou um conjunto de sintomas que cursavam com deterioração mental e que começava na adolescência como *"démense précoce"*. Esse autor descreveu toda a psicopatologia de sua *"démense précoce"* em seu desbravador *Traité des dégénérescences*, sendo resumido por meio de uma descrição ilustrativa que segue abaixo em sua publicação original (traduzido por este autor) (Morel, 1857):

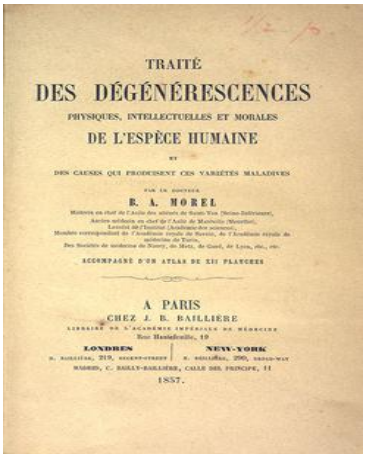
TRAITÉ
DES DÉGÉNÉRESCENCES
PHYSIQUES, INTELLECTUELLES ET MORALES
DE L'ESPÈCE HUMAINE
ET
DES CAUSES QUI PRODUISENT CES VARIÉTÉS MALADIVES
PAR LE DOCTEUR
B. A. MOREL
ACCOMPAGNÉ D'UN ATLAS DE XII PLANCHES
A PARIS
CHEZ J. B. BAILLIÈRE
Rue Hautefeuille, 19
LONDRES
NEW-YORK
1857.

Figura 1: *Traité des dégénérescences* (Morel, 1857)

[...] O ser humano degenerado, se abandonado a si mesmo, mergulha dentro de um processo de degradação progressiva. Ele se torna não somente incapaz de fazer parte de uma cadeia de transmissão de progresso na sociedade humana, como também ele passa a ser o maior obstáculo para este progresso por meio de seu contato com uma proporção saudável da população [...].

Morel (ver figura 2) era um médico francês, profundo admirador das teorias darwinianas, que encontrava explicações na hereditariedade para a gênese do grupo de doenças que ele nomeou como demência precoce. Vale ressaltar que posteriormente ele também passou a atribuir que agentes externos como álcool e drogas pudessem afetar o curso da deterioração mental. Dessa maneira, assumindo que Morel englobava em suas descrições da doença uma entidade na qual havia a interação de fatores genéticos, hereditários e estressores psicossociais como álcool e drogas e deterioração cerebral, torna-se inerente a indagação de que se essa visão sobre a sua demência precoce já não seria um esboço primitivo do chamado modelo neurodesenvolvimental para o entendimento da esquizofrenia, assunto tão em pauta nos dias atuais.

Avançando 18 anos na história, Ewald Hecker, em 1871, discípulo de Karl Ludwig Kahlbaum, por influência e insistência deste, descreve uma psicose com início precoce que apresentava um curso de deterioração mental caracterizada por um afeto bobo ou idiota, por peculiaridades de comportamento e por uma desordem no pensamento formal, a qual nomeou hebefrenia (Baethge *et al*., 2003).

Alguns anos mais tarde, em 1874, Kahlbaum caracterizou a catatonia como sendo um distúrbio no funcionamento motor que representava uma fase em uma doença progressiva que incluía estágios de mania, depressão e psicose, que tipicamente evoluía para demência. É interessante mencionar que as escalas atuais para catatonia são

derivadas de praticamente todos os 17 sinais iniciais que Kahlbaum descreveu (Taylor e Fink, 2003).

Em 1896, Emil Kraepelin (ver figura 3), que foi o grande sistematizador da nosografia psiquiátrica, latinizou o termo de Morel para *"dementia precox"*, um termo que salientava um processo cognitivo distintivo característico do transtorno. Kraepelin diferenciou os pacientes acometidos de demência precoce daqueles que classificava como acometidos por psicose maníaco-depressiva ou paranoia. Ele também foi o primeiro pesquisador a criar critérios diagnósticos para a doença, nos moldes pelos quais nos baseamos hoje em dia para dar diagnósticos aos pacientes psiquiátricos (Shirakawa *et al*., 1998).

O termo esquizofrenia que utilizamos atualmente deriva da palavra grega *"schizein"*, que significa fragmentação, e de *"phren"*, que significa mente, ou seja, mente fragmentada. Esse termo foi criado por Eugen Bleuler em 1911 e acabou por substituir o termo demência precoce na literatura. Bleuler conceitualizou o termo para indicar a presença de um cisma entre pensamento, emoção e comportamento nos pacientes afetados. No intuito de melhor explicar esses cismas mentais, a que ele se referia, descreveu os sintomas fundamentais ou primários da esquizofrenia, os quais chamou de "os 4 as'". Esses sintomas englobavam alterações das associações e do afeto, autismo e ambivalência, além dos sintomas acessórios ou secundários, que incluíam alucinações e delírios (Berrios, 2011).

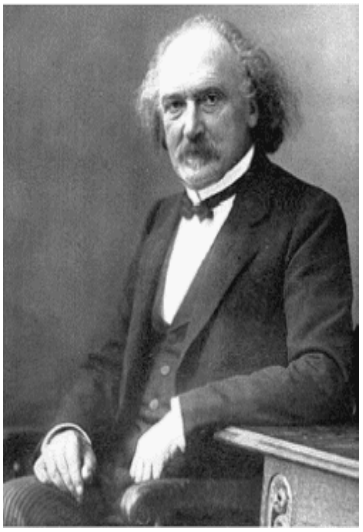

Figura 2: Bénédict Augustin Morel (Abel, 2004)

Figura 3: Emil Kraepelin (Heynick, 2006)

Outras contribuições históricas foram fundamentalmente importantes para a compreensão do conceito de esquizofrenia que possuímos atualmente. Vale ressaltar os estudos de Adolf Meyer, que na primeira metade do século XX criou o termo psicobiologia, pois acreditava que as doenças mentais não eram apenas patologias cerebrais, mas, sim, entidades que também sofriam fortes influências sociais e ambientais para sua gênese. Por isso, ele frisava a importância de se conhecer, por meio de uma boa história clínica, toda a vida do indivíduo e denominava a esquizofrenia de reação esquizofrênica (Gelder, 2003).

Ainda nessa época, outro pesquisador e filósofo alemão historicamente importante foi Karl Jaspers, que com seu livro texto *Allgemeine Psychopathologie* tornou-se o pai da psicopatologia, também proporcionando grandes contribuições para a psicanálise existencial. Dentro da esquizofrenia, Jaspers tentou se manter livre de conceitos tradicionais, como sujeito e objeto, causa e efeito, realidade e fantasia (Jaspers, 2006).

Pouco tempo depois, ainda no século XX, Kurt Schneider, influenciado principalmente pelo pensamento "jasperiano", descreveu o que ele chamou de "os sintomas de primeira ordem da esquizofrenia", que considerava não sendo específicos da doença, mas de grande valor pragmático para o seu diagnóstico (Schneider, 1976).

Ernst Kretschmer ficou conhecido por ter desenvolvido um sistema classificatório baseado em uma abordagem constitucional. Ele classificou os indivíduos em astênicos ou leptossômicos (que eram os magros), os atléticos (que eram os musculosos) e os pícnicos (que eram os obesos). Cada tipo estava relacionado a um tipo específico de personalidade, ou seja, os obesos eram amigáveis e com predisposição a psicose maníaco-depressiva, já os magros eram introvertidos e tidos como portadores de formas fracas dos sintomas negativos da esquizofrenia e com predisposição a desenvolver tal doença (Kretschmer, 1957).

Não menos importante na história da conceptualização da esquizofrenia foi Harry Stack Sullivan, o qual fundou a escola psicanalítica interpessoal e que salientava o isolamento social como causa e como sintomas da esquizofrenia (Gaarder, 2006).

Finalizando essa breve descrição histórica sobre o conceito da esquizofrenia, Gabriel Langfeldt dicotomizou os pacientes portadores de sintomas psiquiátricos maiores em dois grupos, aqueles com esquizofrenia verdadeira e aqueles com psicose esquizofreniforme. Langfeldt dizia sobre a importância da despersonalização, do autismo, do embotamento emocional, do início insidioso e dos sentimentos de desrealização, a que ele chamou de esquizofrenia vera (Shirakawa *et al*., 1998).

Atualmente, a esquizofrenia é tida com um dos grandes problemas de saúde pública mundial, gerando um dos maiores gastos pessoais e econômicos em termos de doenças crônicas e incapacitantes (Sadock e Sadock, 2005). Um dos maiores estudos já realizados sobre a epidemiologia da esquizofrenia foi o *World Health Organization ten country study,* que evidenciou, primeiro, que o critério diagnóstico adotado para a confirmação da doença produz variações significativas nos índices de incidência e prevalência e, segundo, que a incidência da esquizofrenia gira em torno de 1% ao longo das diferentes populações ao redor do mundo. Em sua tradução literal, o artigo dizia (traduzido por este autor) (Jablensky *et al*., 1992):

[...] Doenças esquizofrênicas são ubíquas, aparecem com incidências similares nas diferentes populações ao redor do mundo e possuem características clínicas que são mais marcadas por suas similaridades entre as diversas culturas do que por suas diferenças [...]

No nosso país, poucos são os estudos que se propuseram a explorar o tema. Mari e Leitão concluem, no ano de 2000, em um artigo publicado na *Revista brasileira de psiquiatria*, que os trabalhos epidemiológicos realizados no Brasil trazem apenas meras estimativas de incidência e prevalência, compatíveis com as observadas em outros países. Esses autores explicam também não haver consistência de possíveis diferenças na prevalência da esquizofrenia entre os sexos no nosso país, independentemente da metodologia empregada nos diferentes levantamentos epidemiológicos (Mari e Leitão, 2000).

Estudos multicêntricos mais recentes corroboram os achados de Jablensky e Mari, supracitados. Dentre eles, podemos destacar uma grande revisão sistemática realizada por McGrath e colaboradores em 2008, a qual encontrou taxas de incidência e prevalência também muito próximas às encontradas pelos autores acima referidos (McGrath *et al*., 2008).

1.1b Aspectos Neuroquímicos

A pesquisa em esquizofrenia vem evoluindo de maneira exponencial, a cada ano novos sistemas neuronais que visam a explicar sua etiologia vêm sendo colocados em discussão. Não cabe a este texto fazer uma extensa e detalhada revisão literária sobre a fisiopatologia desse transtorno, entretanto, uma introdução básica e atual sobre assunto se faz necessária. Dessa maneira, é importante referenciar três sistemas que atualmente parecem estar relacionados com essa patologia. São eles: o sistema dopaminérgico, o sistema glutamatérgico e o sistema endocanabinoide.

O sistema dopaminérgico, que compreende a neurotransmissão dopaminérgica cerebral, a qual provavelmente está relacionada à fisiopatologia da esquizofrenia, possui quatro vias neuronais principais. São elas: a via meso-límbica, a via meso-cortical, a via nigroestriatal e a via tuberoinfundibular. A via mesolímbica compreende ramos neuronais que vão da área tegmental ventral do mesencéfalo até algumas áreas límbicas do cérebro, como, por exemplo, o núcleo acumbens; a via mesocortical têm seu início também na área tegmental ventral do mesencéfalo e termina no córtex cerebral, mais especificamente no córtex límbico; já a via nigroestriatal se inicia na substância negra do mesencéfalo, indo até os gânglios da base ou estriado e, por último, a via tuberoinfundibular, que vai do hipotálamo até a glândula pituitária anterior (Sthal, 2006).

Acredita-se que a via mesolímbica tenha importante papel na gênese dos sintomas positivos da esquizofrenia e por mais de 25 anos observou-se que as drogas ou doenças que aumentam os níveis de dopamina nessa região possuem a propriedade de provocar sintomas psicóticos. Essa teoria, amplamente discutida por Carlsson durante décadas, tornou-se conhecida como a "hipótese dopaminérgica da esquizofrenia" (Carlsson, 1988).

Já na via mesocortical o papel da dopamina como um mediador de sintomas negativos e /ou cognitivos ainda é motivo de discussão. Alguns pesquisadores acreditam que os sintomas negativos e possivelmente até alguns cognitivos estejam relacionados com uma diminuição de dopamina nessa via. Tal deficiência poderia ser explicada

primariamente em decorrência de alterações de outros sistemas neurotransmissores relacionados ao funcionamento dopaminérgico, como, por exemplo, um déficit da inibição do sistema serotoninérgico sobre essa via, ou ser secundária ao bloqueio de receptores dopaminérgicos D_2 pelos próprios medicamentos antipsicóticos. A via nigroestriatal está relacionada ao sistema nervoso extra-piramidal e a falta de dopamina nessa região poderia causar transtornos de movimento, como parkinsonismo, rigidez, acinesia e tremor. Em contrapartida, um aumento de dopamina nessa via poderia explicar os movimentos coreoatetoicos, tiques e similares. Finalmente, a via tuberoinfundibular, que regula a liberação de prolactina no cérebro, se acometida por algum tipo de desregulação nesse circuito, situação facilmente visualizada na prática clínica psiquiátrica quando utilizamos alguns tipos de drogas antipsicóticas, principalmente típicas, poderia acarretar diminuição da quantidade de dopamina nessa região, provocando aumento da prolactina, com consequente galactorreia (Stahl, 2006).

Quanto ao sistema glutamatérgico é importante dizer que no cérebro normal as principais vias glutamatérgicas são: a via corticocortical, a via corticotalâmica e a via extrapiramidal entre o córtex e o estriado. Outras vias glutamatérgicas menores compreendem: a via entre o córtex e a substância negra, a via entre o córtex e o núcleo subtalâmico e a via entre o córtex e o pálido.

O sistema glutamatérgico envolve uma série de receptores que são ativados pelo aminoácido glutamato, o qual é o maior neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central. Esses receptores podem ser divididos em duas grandes famílias, os ionotrópicos ou metabotrópicos.

Os receptores glutamatérgicos metabotrópicos (RGLUM) agem por meio de segundos-mensageiros via ativação da proteína C. Já os ionotrópicos contêm canais iônicos que quando ativados permitem a entrada de Na e K, favorecendo a despolarização do neurônio. Esses receptores ionotrópicos são divididos em receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e os não NMDA, que são o ácido α-amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazolepropiônico (AMPA) e o Kainato (Duncan, 2012).

Uma das hipóteses vigentes para o papel do sistema glutamatérgico na gênese da esquizofrenia seria a hipótese da hipofunção dos receptores NMDA. Para explicar a relação desse sistema na esquizofrenia temos que levar em conta que a substância fenciclidina (PCP), também conhecida como a droga de abuso *angel dust,*

proporcionava sintomas muito parecidos com os encontrados na esquizofrenia em seus usuários. Descobriu-se mais tarde que isso ocorria porque o PCP e até mesmo outras substâncias, como a quetamina, antagonizavam receptores NMDA, produzindo psicose. A administração de antagonistas NMDA para esquizofrênicos também piora seus sintomas. Alguns autores sugerem que o antagonismo NMDA com produção de sintomas psicóticos se explicaria porque haveria um aumento de glutamato na fenda sináptica e consequente superestimulação de receptores glutamatérgicos não NMDA, induzindo psicose (Sadock e Sadock, 2005).

No que diz respeito ao sistema endocanabinoide, sabemos que seus receptores estão sendo muito pesquisados atualmente, pois acredita-se que eles possam contribuir com algumas das alterações encontradas em pacientes esquizofrênicos.

Basicamente, existem dois tipos de receptores canabinoides em nosso organismo, ou seja, o canabinoide 1 (CB1) e o canabinoide 2 (CB2). Os receptores CB1 aparecem principalmente no sistema nervoso central e periférico, mais especificamente em regiões cerebrais como hipocampo, córtex, gânglios da base, cerebelo e medula espinhal. Já os receptores CB2 estão localizados principalmente no sistema nervoso periférico e no sistema imune. Atualmente, sabemos que o consumo de *cannabis* pode induzir sintomas psicóticos em indivíduos normais e também pode facilitar a predisposição ao desenvolvimento de esquizofrenia em pessoas vulneráveis geneticamente (Zuardi *et al*., 2012).

A descrição acima é importante para entendermos como esses receptores podem contribuir para a gênese da esquizofrenia, pois estudos recentes fornecem evidências genéticas e biológicas para a hipótese dos endocanabinoides na esquizofrenia. Esses trabalhos revelam um aumento da densidade de receptores CB1 em subregiões do córtex pré-frontal nessa doença, inferindo assim que uma hiperatividade do sistema canabinoide central esteja intimamente relacionada com a patogênese da esquizofrenia (Zuardi *et al*., 2008).

Com todas essas alterações neuroquímicas encontradas na esquizofrenia seria interessante conhecer o motivo pelo qual elas acontecem, ou seja, descobrir sua etiologia. Para isso, várias teorias tentam demonstrar evidências que expliquem sua causa e uma delas é conhecida por *Teoria da Conectividade Inter-hemisférica (IH)*.

1.2 Conectividade Inter-hemisférica

Diversos estudos de neuropsicologia em esquizofrenia proveem evidências de danos na transferência da informação IH. Além disso, evidências adicionais a respeito de anormalidades na conexão IH resultam de estudos de eletrofisiologia que demonstraram diferenças na latência e na coerência eletrofisiológica de pacientes esquizofrênicos quando comparados a controles saudáveis (Kubicki *et al*., 2008). Neste capítulo, abordaremos apenas o tema da conectividade IH, deixando suas inter-relacões conceituais com a esquizofrenia para o conseguinte.

A comunicação entre áreas corticais do cérebro pode ocorrer por duas vias distintas. São elas as conexões intra e IH. A comunicação intra-hemisférica ocorre por via de projeções axonais que conectam os córtices dos lobos frontal, parietal, occipital e temporal, através de caminhos corticocorticais e corticossubcorticais em um mesmo hemisfério. Essa informação, a respeito do tipo de comunicação intra-hemisférica, não é importante apenas para a transmissão de dados de dentro de um mesmo hemisfério, mas, sim, crucial e válida também para o processamento IH (Schulte e Müller-Oehring, 2010; Aralasmak *et al*., 2006).

O processamento IH ocorre através das comissuras cerebrais, por meio de feixes de fibras nervosas que conectam os dois hemisférios. Essas conexões axonais, entre áreas corticais do hemisfério contralateral, não necessariamente necessitam ser simétricas, ou seja, não precisam ser correspondentes em tamanho, forma ou arranjo com as partes do lado oposto. Elas podem ser assimétricas originando feixes de fibras nervosas para diferentes regiões do hemisfério oposto (van der Knaap e van der Ham, 2011).

Alguns detalhes eletrofisiológicos importantes para o processamento intra e IH vêm sendo estudados há várias décadas. É sabido que o tamanho das projeções dos axônios é representativo para o tempo de transferência intra e IH. Outro dado interessante é que as fibras mielinizadas espessas que possuem diâmetros largos produzem transmissões de informação sensoriomotora mais rápidas, enquanto que fibras mielinizadas finas com consequentes diâmetros mais curtos promovem

comunicações mais vagarosas entre as respectivas áreas de associação (Bloom e Hynd, 2005).

O cérebro humano é conectado pelos dois hemisférios através de comissuras, que dentro de uma explicação anatômica significam faixas de fibras que ligam partes correspondentes, como, por exemplo, uma determinada região cerebral esquerda com a sua respectiva área direita. O nosso cérebro, em condições normais, contém três comissuras (ver figura 4): a comissura anterior (CA), que interconecta o sistema olfatório e uma parte do sistema límbico, a comissura posterior (CP), que é responsável pela conexão de uma outra parte do sistema límbico, e a grande comissura ou corpo caloso (CC), a maior comissura cerebral em tamanho e que é responsável pela conexão de um grande número de áreas corticais (Raybaud, 2010).

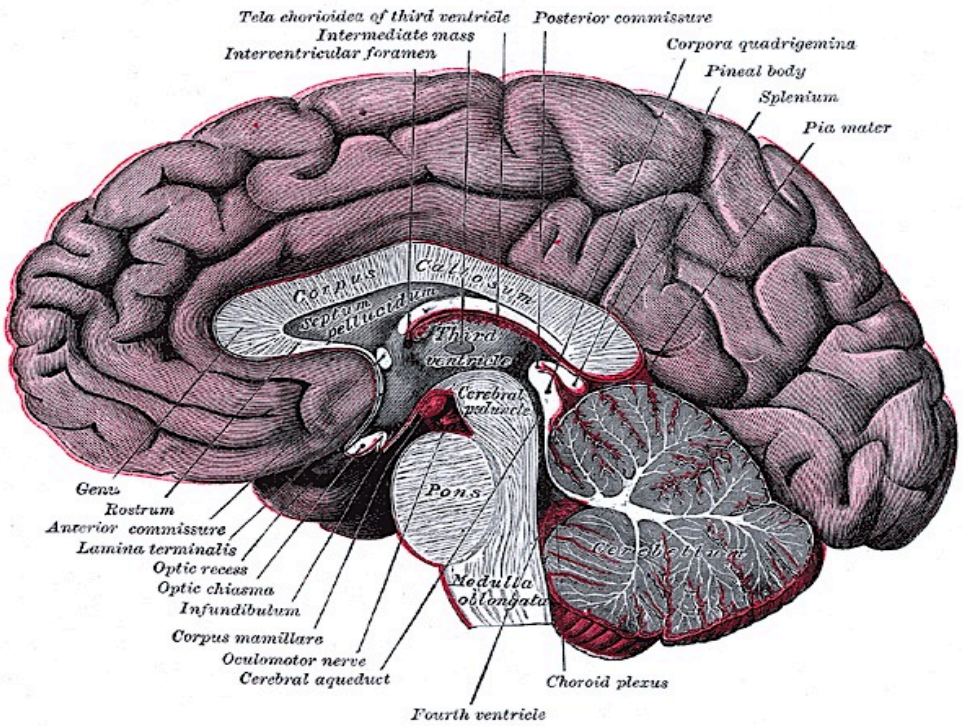

Figura 4: Representação anatômica de um corte sagital que evidencia, entre outras regiões do encéfalo humano, as três comissuras cerebrais: comissura anterior, comissura posterior e corpo caloso (Gray, 2000).

O CC é formado pelo maior tracto de fibras comissurais do encéfalo humano e serve, teoricamente, para conectar regiões corticais homólogas entre os dois hemisférios. Esses tratos de fibras de substância branca (SB) cerebral podem ser

considerados como o mais importante substrato anatômico para a comunicação IH, o qual é crucial para uma série de comportamentos humanos que vão desde habilidades motoras, como coordenação bimanual, até habilidades cognitivas mais elaboradas, como atenção visual e capacidade para leitura. A integridade anatômica e funcional desse grupo de circuitos cerebrais, que levam a informação de áreas corticais para as áreas homólogas contralaterais, criticamente afeta o desenvolvimento desses e de outros comportamentos humanos (Cascio *et al*., 2006).

O CC consiste de aproximadamente 200 milhões de fibras de SB, considerando anatomicamente toda a sua extensão de interconexão entre o hemisfério esquerdo e o direito (Aboitiz *et al*., 1992 *a*). Essas fibras já se mostram desenvolvidas ao nascimento, entretanto, o processo de mielinização contínua durante a puberdade pode acarretar alterações morfológicas neurodesenvolvimentais durante essa fase do desenvolvimento humano (Luders *et al*., 2010).

O tamanho e a composição das fibras da SB ao longo do CC podem sofrer variações de acordo com a topografia organizacional do córtex. A porção anterior do CC, também conhecida como *genu*, é a região da estrutura em que se concentra a maior densidade de axônios mielinizados de espessura fina, os quais conectam o córtex pré-frontal e outras áreas sensoriais superiores. A densidade de fibras diminui do *genu* para outra região conhecida como *truncus* ou corpo médio. Essa região contém axônios que vão para os lobos temporais e parietais. Outra sub-região do CC, o corpo médio posterior, contém axônios mais espessos que estão envolvidos na transferência de informação de áreas auditivas primárias e secundárias, enquanto que a porção média do *truncus* conecta áreas motores e somatossensoriais primárias e secundárias. A densidade das fibras aumenta novamente em outra região conhecida como esplênio, localizada na parte posterior do CC e que conecta áreas visuais no lobo occipital. Finalizando, a área entre o corpo médio e o esplênio é mais estreita e, portanto, conhecida como istmo, região que conecta fibras motoras e auditivas primárias (Aralasmak *et al*., 2006; Raybaud, 2010; Aboitiz e Montiel, 2003; Gazzaniga, 2000; Aboitiz *et al*., 1992 *a*; Buklina, 2005; Fabri *et al*., 2005).

Alguns estudos sobre o CC demonstraram variações significativas quanto ao seu tamanho e à sua espessura entre indivíduos e entre os diferentes sexos (Luders *et al*., 2010; Aboitiz *et al*., 1992 *b*; Junle *et al*., 2008; Clarke e Zaidel, 1994; Hasan *et al*.,

2008). Entretanto, esses achados são controversos, pois uma linha de pesquisa atual defende que essas diferenças citadas acima são dependentes da trajetória do neurodesenvolvimento do cérebro. Como exemplo, podemos citar o período do desenvolvimento calosal, o qual é mais prolongado em mulheres, possivelmente sendo influenciado pelo balanço hormonal feminino (Salat *et al*., 1997). Esses estudos também recebem diversas críticas, pois algumas variáveis metodológicas devem ser levadas em conta por estarem implícitas e poderem ser responsáveis pelos resultados divergentes. Algumas dessas variáveis são: diferenças metodológicas de pareamento entre os grupos dos pacientes, falta de padronização para correções processuais do tamanho do cérebro e variações tecnológicas empregadas para os diferentes tipos de medidas cerebrais.

Quanto aos limites anatômicos que definem a estrutura, é fato que a sua delimitação ainda não é realizada de maneira precisa, dado encontrado nas inúmeras tentativas realizadas para subdividi-lo em regiões específicas. Mesmo assim, alguns pesquisadores tentaram e continuam tentando construir segmentações específicas do CC para finalidades acadêmicas. Embora não existam limites ou marcos anatômicos precisos nessa estrutura, o método mais aceito atualmente para dividir o CC utiliza a divisão de sub-regiões morfológicas e funcionais distintas, as quais são separadas por meio de organização topográfica de áreas corticais. A divisão anatômica mais abrangente e aceita na literatura é a da classificação de Witelson, a qual está ilustrada na figura abaixo (Witelson, 1989):

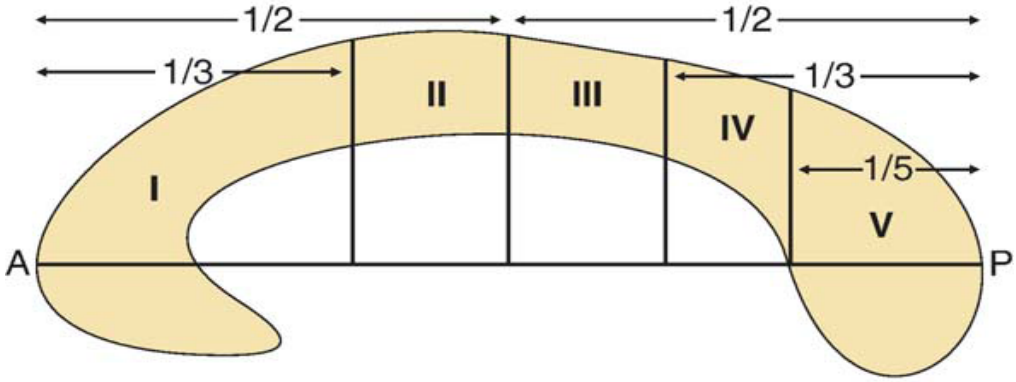

Figura 5: Classificação de Witelson. Topografia de um corte sagital do CC. (I) Terço anterior: pré-frontal, pré-motor e motor suplementário; (II) corpo médio anterior: motor; (III) corpo médio posterior: somestésico e parietal posterior; (IV) istmo: parietal posterior e temporal superior; (V) esplênio: occipital, temporal inferior. A – anterior; P – posterior (Witelson, 1989).

O método de classificação de Witelson foi realizado por meio de estudos de dissecção anatômica em pacientes *post mortem* e divide o CC em 7 sub-regiões, as quais estão ilustradas na figura acima. A divisão se inicia em porção anterior e posterior, além de subsequentes divisões determinadas por relações geométricas ou marcos anatômicos circunscritos nas curvas da própria estrutura. Essas subdivisões descritas foram construídas levando-se em conta a correspondência aproximada de regiões corticais que foram construídas a partir das projeções de suas fibras. Entretanto, esse método vem recebendo diversas críticas pela acurácia limitada do mecanismo divisional descrito, o qual passa a ser duvidoso dada a arbitrariedade e individualidade biológica da estrutura cerebral em questão, além da natureza geométrica dúbia do método de subdivisão proposto (Cascio *et al*., 2006).

Uma nova maneira de subdividir o CC emerge com uma técnica moderna de imagem de ressonância magnética (IRM) chamada de imagem de ressonância magnética por tensor de difusão (IRMTD). Essa técnica permite, entre outras funcionalidades, predizer trajetórias prováveis dos tratos das fibras da SB cerebral, no caso em questão, do CC. Também chamada de tractografia, essa modalidade de IRM produz uma representação gráfica provável da maioria das trajetórias das fibras, além da concentração da SB que conecta 2 regiões de interesse. Recentemente, foi demonstrado que a tractografia pode ser usada como ferramenta capaz de subdividir o CC, em um corte sagital, de acordo com alvos específicos de fibras de SB. Esse tipo de subdivisão separa o CC de uma maneira fisiologicamente mais adequada do que subdivisões geométricas, como as do método de Witelson, e permite que as subdivisões sejam mais bem interpretadas por meio de comportamentos associados a suas diferentes regiões corticais (Abe *et al*., 2004; Huang *et al*., 2005; Styner *et al*., 2005).

O CC é uma estrutura cerebral presente apenas nos mamíferos placentários e grande parte da informação que possuímos atualmente sobre o seu funcionamento específico resulta de estudos de pacientes que foram submetidos a calosotomias completas ou parciais. Essas calosotomias foram realizadas principalmente como tratamento para epilepsias intratáveis no intuito terapêutico de prevenir convulsões, minimizando os insultos agressivos que elas provocam no cérebro humano. A primeira

calosotomia realizada foi feita por Wagenen e Herren e, a princípio, não provocou nenhum tipo de dano cognitivo ou funcional (van Wagenen e Herren, 1940).

Com o passar dos anos e com os avanços tecnológicos no estudo das funções cognitivas do cérebro, estudos mais elaborados sobre o comportamento humano demonstraram que as calosotomias, ao contrário do que se pensava anteriormente, provocavam, sim, sintomas específicos, os quais passaram a ser conhecidos como síndrome de desconexão calosal. A secção completa do CC bloqueia a informação do hemisfério oposto, resultando em dissociação entre os hemisférios esquerdo e direito, além de dificuldades de transferência de informações aprendidas. O estado cognitivo único de pacientes calotomizados levou a pesquisas mais elaboradas sobre assuntos relacionados a transferência e a comunicação hemisférica entre as diferentes áreas corticais, além do estudo da especialização funcional do CC (van der Knaap e van der Ham, 2011).

Os trabalhos descritos acima que versam sobre estudos de calosotomias totais, parciais, lesões e até mesmo má-formações congênitas do CC têm contribuído sobremaneira para o conhecimento funcional especifico dessa região (Gazzaniga, 2005). Conhecendo como a transferência de informação entre as diversas modalidades sensoriais do cérebro humano é afetada, por meio de pacientes com diferentes tipos de lesões calosais, será possível obtermos informações mais precisas e detalhadas a respeito da função específica de sub-regiões cerebrais de determinadas doenças, como, por exemplo, o autismo, a esclerose múltipla, o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, a esquizofrenia, entre outras.

1.3 Esquizofrenia e Conectividade Inter-hemisférica

As primeiras evidências científicas de que poderia haver algum tipo de alteração de conexão entre regiões cerebrais nos pacientes acometidos de esquizofrenia remontam à Kraepelin, o qual acreditava que essa doença poderia ter como base uma disrupção da conectividade entre os lobos frontais e temporais (Liddle, 1995).

Seguindo o raciocínio krapeliniano, torna-se inerente mencionar que as diversas conexões da SB entre as regiões cerebrais vêm sendo examinadas na esquizofrenia há vários anos. Dentre elas, podemos destacar os trabalhos de Burns e colaboradores que encontraram reduções da integridade das fibras da SB no fascículo uncinado e no arqueado, sugerindo que poderia haver algum tipo de desconectividade estrutural frontoparietal e frontotemporal na esquizofrenia (Burns *et al*., 2003).

Outra área encefálica, responsável pela conexão intra-hemisférica de estruturas cerebrais que já foi muito bem estudada é o feixe do cíngulo. Pesquisadores descobriram evidências significativas de alterações de conectividade nessa região e conseguiram fazer uma provável correlação da anormalidade estrutural observada com dificuldades de atenção e na memória de trabalho, próprias de pacientes portadores de esquizofrenia (Kubicki *et al*., 2003). Esses achados de alterações no feixe do cíngulo foram corroborados por diversos outros estudos do gênero, os quais apresentaram resultados similares (Sun *et al*., 2003; Fujiwara *et al*., 2007; Mori *et al*., 2007).

Muitas outras estruturas do encéfalo humano envolvidas com a conexão de regiões cerebrais dentro de um mesmo hemisfério foram e ainda são estudadas na esquizofrenia, entretanto, é importante ressaltar que não cabe a este trabalho se aprofundar nas conexões cerebrais intra-hemisféricas.

Concomitantemente aos estudos de conexões cerebrais intra-hemisféricas na esquizofrenia estão os trabalhos de pesquisadores que se propuseram a estudar ou a elaborar teorias a respeito das principais conexões IH, foco principal desta dissertação de mestrado.

A ideia central de estudar a conectividade IH nessa doença como uma das prováveis causas de sua etiologia surge historicamente, por meio de algumas observações científicas de diversos autores em vários centros de pesquisa ao redor do mundo. A seguir, citaremos algumas das principais teorias envolvidas na tentativa de explicar o motivo pelo qual o assunto da conectividade IH na esquizofrenia vem sendo amplamente discutido nessa área da ciência.

Coger e Serafetinides, com um extenso artigo de revisão sobre o CC e a comunicação IH, concluem que, por meio de achados neurocomportamentais e eletrofisiológicos, podem existir diferenças significativas na transferência de

informações entre os hemisférios de pacientes com esquizofrenia, particularmente de alguns subgrupos de pacientes com o transtorno, por exemplo, aqueles com predominância de sintomas positivos ou negativos e de controles saudáveis (Coger e Serafetinides, 1990).

Bruder e colaboradores estudaram 32 pacientes com esquizofrenia, comparando-os com 65 pacientes portadores de depressão, e encontraram achados consistentes com disfunção hemisférica esquerda na esquizofrenia, sendo que a possível explicação para esse achado estaria em uma alteração de conexão entre os hemisférios (Bruder *et al*., 1995).

A conectividade IH também foi testada por meio de medidas de coerência pelo eletroencefalograma. Norman e colaboradores observaram que alterações de conectividade cerebral podem ter uma relação específica com os sintomas de perda do juízo crítico da realidade, principalmente em pacientes portadores de esquizofrenia do sexo masculino. Esses achados demonstram a importância de tentar encontrar substratos neurofisiológicos de sintomas específicos complexos na esquizofrenia, além de evidenciar a importância de examinar o gênero como um possível moderador biológico de tais sintomas (Norman *et al*., 1997).

Gruzelier revisou evidências neuropsicofisiológicas de teorias que acreditavam que a etiologia da esquizofrenia pudesse estar relacionada com algum tipo de assimetria cerebral funcional caracterizada por um balanço anormal entre os hemisférios esquerdo e direito. Essas teorias tentavam demonstrar que os pacientes esquizofrênicos que manifestavam mais sintomas positivos poderiam ter maior assimetria cerebral do hemisfério esquerdo do que do direito e os pacientes que demonstravam mais sintomas negativos, maior assimetria do hemisfério direito do que o esquerdo. Uma das explicações para essa síndrome assimétrica estaria em alterações de circuitos cerebrais que se estendiam pelas conexões frontotemporais, excitabilidade motora de neurônios intracorticais e diferenças individuais na conectividade IH ou mais precisamente em sistemas excitatórios calosais (Gruzelier, 1999).

Timothy Crow postulou outra teoria para a perda de conectividade entre os hemisférios. Esse pesquisador elaborou uma teoria evolucionária para a etiologia da esquizofrenia em que ele afirma que, durante o processo evolutivo pelo qual o ser humano passou de *Homo erectus* ou até mesmo *Homo habilis* para *Homo sapiens*, nós

humanos aprendemos a nos comunicar, ou seja, nós adquirimos uma das grandes capacidades que nos diferencia dos outros animais, a linguagem. O fato de termos aprendido a nos comunicar por meio da linguagem, segundo esse autor, só foi possível por causa de um processo evolutivo cerebral pelo qual o homem moderno passou a ter um cérebro com determinado grau de dominância hemisférica. Essa dominância hemisférica estaria correlacionada com a simetria do cérebro e o seu grau de alteração sofreria influência significativa do gênero. Ele acredita que esse tipo de dominância cerebral permitiria que os hemisférios trabalhassem com algum grau de independência funcional entre eles. Dessa maneira, poderia haver algum tipo de alteração de conectividade entre os hemisférios (Crow, 1997; Crow 1998).

Mais recentemente, Mohr e colaboradores replicaram alguns dos achados citados acima sobre lateralização hemisférica funcional atípica e distúrbios na integração IH em pacientes esquizofrênicos com a realização de estudos psicofisiológicos. Esses pesquisadores reiteram que atualmente diversos estudos vêm demonstrando que tais anormalidades hemisféricas podem estar relacionadas com os sintomas clínicos da esquizofrenia e, mais especificamente, de acordo com resultados do estudo em questão, provocar danos na linguagem e em outras disfunções cognitivas (Mohr *et al*., 2001).

De acordo com as teorias supracitadas, é interessante conhecermos os trabalhos de pesquisadores que se propuseram a estudar as principais regiões que conectam os hemisférios e avaliar, com base nas evidências desses mesmos estudos, se o gênero pode exercer influência na troca de informações entre os hemisférios. Vale ressaltar, como explicado anteriormente, que o cérebro humano é conectado pelos dois hemisférios através das comissuras cerebrais. São elas: o CC, a CA e a CP.

A seguir descreveremos alguns estudos que avaliaram as comissuras cerebrais utilizando técnicas funcionais para a melhor compreensão da questão da conectividade IH na esquizofrenia. Podemos dicotomizar esses estudos em duas grandes áreas: primeiro, aqueles que se utilizaram de técnicas com abordagens morfofuncionais por meio de histopatologia, utilizando cérebros de pacientes *post mortem* e, segundo, os que se especializaram em técnicas de neurorradiologia, principalmente de IRM.

Um dos primeiros grandes trabalhos morfológicos a estudar o CC em pacientes com esquizofrenia foi realizado por Rosenthal, o qual, em 1972, por meio de uma

abordagem *post mortem*, pôde examinar a espessura da porção medial dessa região cerebral, porém fazendo a exclusão do *genu* e do esplênio, que são subregiões da estrutura. Os resultados encontrados foram compatíveis com um aumento significativo na espessura da região medial do CC quando comparado aos cérebros de controles que não eram portadores da doença (Rosenthal e Bigelow, 1972). Bigelow confirmou o achado de Rosenthal, comparando a espessura do CC de cérebros de pacientes portadores de esquizofrenia com cérebros de pacientes que sofreram de outras doenças neurológicas e psiquiátricas (Bigelow *et al*., 1983). Por outro lado, um diferente estudo também realizado por meio de técnica *post mortem* que tentava encontrar alterações cerebrais na esquizofrenia em comparação a transtornos afetivos demonstrou não haver diferenças quanto à largura do CC na esquizofrenia (Brown *et al*., 1986).

Nasrallah e colaboradores, em 1983, realizaram um estudo comparativo utilizando técnicas histopatológicas em que avaliaram sistematicamente o cérebro de pacientes portadores de esquizofrenia. Os resultados observados foram compatíveis com um valor significativamente maior de gliose nas fibras da SB do CC quando comparado com voluntários saudáveis (Nasrallah *et al*., 1983).

Highley, no ano de 1999, realizou a publicação na revista *Brain* de um artigo intitulado, em sua língua nativa, *"The size and fibre composition of the corpus callosum with respect to gender and schizophrenia: a post-mortem study"*, no qual tentou verificar evidências sobre o papel do gênero na conectividade IH, focalizando apenas a grande comissura, ou seja, o CC. Ele e seus colaboradores concluíram que seus achados revelaram alterações na composição das fibras do CC que só são significativamente estatísticas quando o gênero é levado em questão. Assim, segundo o estudo, em muitas áreas a densidade das fibras estaria aumentada apenas em homens com esquizofrenia quando comparados com controles saudáveis, enquanto que em mulheres com a doença a densidade estaria diminuída. O número de fibras também foi avaliado e os resultados demonstraram que ele estaria diminuído, porém, apenas em mulheres. Dessa maneira, eles indagam que o sexo poderia possuir importante influência na conectividade IH na esquizofrenia (Highley *et al*., 1999*a*).

Chance e colaboradores investigaram por meio de neuropatologia a citoarquitetura da assimetria do córtex auditivo humano. Nesse estudo, que também foi realizado com técnicas de histopatologia, os pesquisadores envolvidos tentaram

investigar o tamanho do espaço e o número das colunas corticais dessa região. Esses investigadores descobriram que na área do *planun temporale*, uma região de associação auditiva que está localizada posteriormente ao córtex auditivo humano, existia uma diminuição das fibras das projeções calosais nos pacientes esquizofrênicos, que possuíam um espaço colunar mais assimétrico (Chance *et al*., 2006).

Outra região encefálica, corresponsável pela conexão entre os hemisférios, a CA, também foi estudada por meio de estudos de neuropatologia. É sabido na literatura que essa região é formada por um tracto de feixes de SB que conecta o córtex orbitofrontal com as porções inferiores do lobo temporal (Di Virgilio *et al*., 1999).

Highley e colaboradores elaboraram outro estudo em pacientes portadores de esquizofrenia, comparando-os com controles saudáveis e também investigando o papel do gênero nessa doença. Entretanto, nesse trabalho, em vez da investigação do CC, como em alguns estudos descritos acima, eles se ativeram à CA. Os resultados evidenciaram uma redução na densidade das fibras da CA em mulheres, o que poderia ser consistente com uma alteração na conectividade IH na esquizofrenia. Todavia, devido ao fato de essa predominância de diminuição de densidade das fibras estar mais aparente nas mulheres, ela enfatizaria a relevância do gênero na tentativa de entender a etiologia da natureza da interação hemisférica na gênese dessa doença (Highley *et al*., 1999b).

Outros trabalhos, muito bem delineados metodologicamente, também relatam haver indícios da existência de anormalidades na associação das conexões das fibras da SB entre o *planun temporale* e as fibras da CA. Esses autores dissertam que por meio de estudos de neuropatologia poderia existir uma associação entre assimetria do tamanho anatômico do *planun temporale* com a área seccional do CC. Essa associação anômala poderia acarretar anormalidades de conexão nas fibras da SB da CA. Esses estudiosos também afirmam que um dos sintomas mais conhecidos da esquizofrenia são as alucinações auditivas e esses achados sugerem que alterações da conectividade IH, especialmente na CA, poderiam explicar ou até mesmo estar intimamente envolvidas com esses sintomas auditivos presentes na esquizofrenia (Falkai *et al*., 1995; Kopp *et al*., 1977).

Não existem, na literatura científica mundial, estudos neuropatológicos já realizados sobre a CP em pacientes portadores de esquizofrenia. Devemos lembrar, mais

uma vez, que a CP é uma das estruturas encefálicas que teoricamente possuem o papel de prover a troca de informações entre os hemisférios e, por conseguinte, estaria envolvida no assunto da conectividade IH.

Estudos provenientes de técnicas que utilizam cérebros de pacientes *post mortem* para análise são metodologicamente muito criticados em neurociências. Em um trabalho de revisão sobre esquizofrenia e CC, Innocenti e colaboradores enumeram algumas limitações críticas sobre estudos morfológicos *post mortem* já realizados nessa estrutura cerebral. São elas: variabilidade da amostra, número pequeno de sujeitos, problemas metodológicos relacionados a precisão e reprodutibilidade do seccionamento médio-sagital da região estudada, além da influência do tamanho do cérebro e da anatomia do CC nas medidas longitudinais da estrutura pesquisada (Innocenti *et al*., 2003).

Devido aos vieses mencionados acima, os estudos histopatológicos do CC em cérebros de pacientes esquizofrênicos *post mortem* foram amplamente substituídos por estudos de neurorradiologia, mais precisamente pelos de IRM. Todavia, é importante lembrar que, apesar dos trabalhos de IRM estrutural do CC em pacientes com esquizofrenia não apresentarem os mesmos problemas dos estudos histopatológicos descritos, pois permitem um posicionamento mais bem controlado do plano médio-sagital, além do uso de amostras mais homogêneas e maiores, os estudos de IRM também vêm demonstrando resultados inconsistentes. Alguns dos motivos que poderiam explicar esses resultados inconsistentes seriam a relativa baixa resolução das imagens e a pequena especificidade dos métodos utilizados para a realização das medidas da estrutura quando comparados aos estudos morfológicos (Kubicki *et al*., 2008).

Para se ter uma ideia da dimensão dos achados inconsistentes, em 2001, Shenton e colaboradores publicaram um artigo de revisão sobre estudos de IRM estrutural do CC em pacientes com esquizofrenia e encontraram 17 artigos com achados consistentes e positivos para alterações na estrutura contra 10 estudos com resultados negativos (Shenton *et al*., 2001).

A propósito dos estudos de IRM estrutural do CC em pacientes com esquizofrenia, Woodruff e colaboradores encontraram diminuição da área, do comprimento e da largura do CC em esquizofrênicos quando comparados a controles

saudáveis. Os autores também relataram uma diferença estatisticamente significativa na região média do CC que comunica os lobos temporais, incluindo o giro temporal (Woodruff *et al*. 1993).

Hauser comparou o CC de pacientes portadores de esquizofrenia com pacientes portadores de transtorno bipolar e controles saudáveis, encontrando evidencias significativas de uma interação de gênero com o tamanho do CC. Seus resultados demonstraram um aumento do CC apenas nos homens portadores de esquizofrenia quando comparados com mulheres portadoras da mesma doença (Hauser *et al*., 1989).

Quanto aos estudos neurorradiológicos da CA na esquizofrenia, é importante citarmos que existe apenas um estudo de IRM estrutural que se propôs a estudar essa região, trata-se de um estudo de Hulshoff e colaboradores, os quais, por meio de uma técnica conhecida por morfometria baseada em voxels, encontraram diminuição significativa da densidade das fibras da CA em pacientes portadores de esquizofrenia quando comparados a voluntários saudáveis (Hulshoff *et al*., 2004).

É de suma importância comentar que também não existem estudos de IRM da CP em pacientes portadores de esquizofrenia já realizados até a data da elaboração desta dissertação de mestrado.

Como tivemos a oportunidade de observar nos relatos acima, historicamente os estudos realizados na investigação da conectividade IH na esquizofrenia provêm principalmente de trabalhos de neuropatologia e de IRM estrutural. Entretanto, segundo Timothy Crow, a possibilidade de conhecer a trajetória dos tratos de fibras da SB cerebral poder ser realizada por uma técnica chamada de IRMTD, que leva vantagem pela sua concentração nos movimentos dos prótons impostos pela topografia dos axônios e tem gerado grande entusiasmo nos grandes centros de pesquisa (Crow, 2004). Essa técnica permite que se conheça, com alto grau de precisão estrutural, a anatomia da SB, *in vivo*, estimando a integridade estrutural e a conectividade da estrutura do tecido cerebral (Sullivan e Pfefferbaum, 2003).

Finalizando este capítulo, resta-nos explicar aos leitores que os estudos existentes de IRM realizados em algumas das comissuras cerebrais por intermédio da técnica de IRMTD e/ou por tractografia serão abordados em um capítulo posterior, o

qual fará uma revisão bibliográfica sobre a conectividade IH na esquizofrenia, por meio dessas técnicas modernas de neuroimagem.

1.4 Neuroimagem e esquizofrenia: uma abordagem da evolução das técnicas de ressonância magnética

No fim do século XIX, mais precisamente em 1895, o físico alemão Wilhelm Conrad Röntgen descobriu que ondas eletromagnéticas, as quais ele chamou de "raios X", poderiam ser convertidas em um aparelho, permitindo a realização de radiografia (ver figura 6). Essa máquina passou a permitir que imagens anatômicas *in vivo* fossem realizadas em indivíduos no intuito de poder investigar alterações como tumores, aumento da glândula pineal, calcificações, erosões ósseas ou metástases, além da possibilidade de pesquisar suas influências nas doenças mentais (Leeds e Kieffer, 2000).

Figura 6: *Hand mit Ringen*: a primeira radiografia de Wilhelm Röntgen referente à mão de sua esposa, tirada em 22 de dezembro de 1895 e apresentada ao professor Ludwig Zehnder, do Instituto de Física da Universidade de Freiburg, em 1º de janeiro de 1896 (National Aeronautics and Space Administration, 2013).

Após esse grande avanço nas abordagens clínicas e científicas para a realização de exames complementares, outra técnica, denominada pneumoencefalografia, foi descoberta por volta de 1919 (ver figura 7) (Coura e Elkis, 1996). Esse exame, partindo de técnica radiográfica, consistia na aplicação de ar na cavidade subaracnoidea cerebral com consequente remoção do fluido cerebrorraquidiano. Dessa maneira, tornava-se possível boa visualização da fossa posterior, de massas intraventriculares, de lesões que afetavam espaços de fluido cerebrorraquidiano, sendo muito utilizada em pacientes com hidrocefalia e quadros demenciais. Por meio da pneumoencefalografia é que foi realizado o primeiro estudo em pacientes esquizofrênicos *in vivo*, o qual evidenciou aumento dos ventrículos em pacientes portadores de dessa doença (Wright *et al*., 2005).

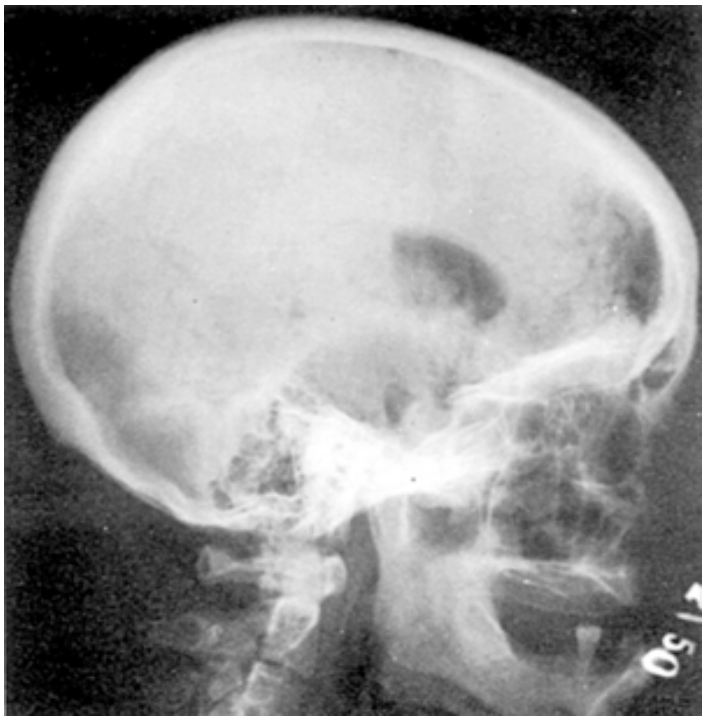

Figura 7: Pneumoencefalografia mostrando dilatação do sistema ventricular e atrofia pré-frontal (Coura e Elkis, 1996).

Somente na década de 1970 surge uma nova perspectiva na busca por alterações neuroanatômicas com a introdução de uma técnica denominada tomografia computadorizada (TC). Inicialmente chamada de *CAT scanning*, da sigla em inglês para *computerized axial tomography* (CAT), foi desenvolvida pelo engenheiro inglês Godfrey Newbold Hounsfield, o qual foi ganhador do prêmio Nobel de medicina em 1979 pelo mesmo invento. A TC mudou a maneira como os exames cerebrais eram vistos, iniciando uma nova era na investigação neuroanatômica, tanto clínica como científica (ver figura 8) (Illowsky *et al*., 1988). Com essa nova técnica, as interfaces entre SB, substância cinzenta, líquor e tecidos ósseos eram mais bem visualizadas, além disso, o uso de contrastes intravenosos permitia a visualização de artérias, veias e meninges (Oldendorf, 1978).

A TC passou a ser amplamente utilizada na pesquisa psiquiátrica, especialmente em psicoses e demências, desde que Johnstone e colaboradores, em 1976, reportaram o alargamento dos ventrículos em pacientes esquizofrênicos, confirmando achados anteriores, obtidos com técnicas como a pneumoencefalografia (Johnstone *et al*., 1976).

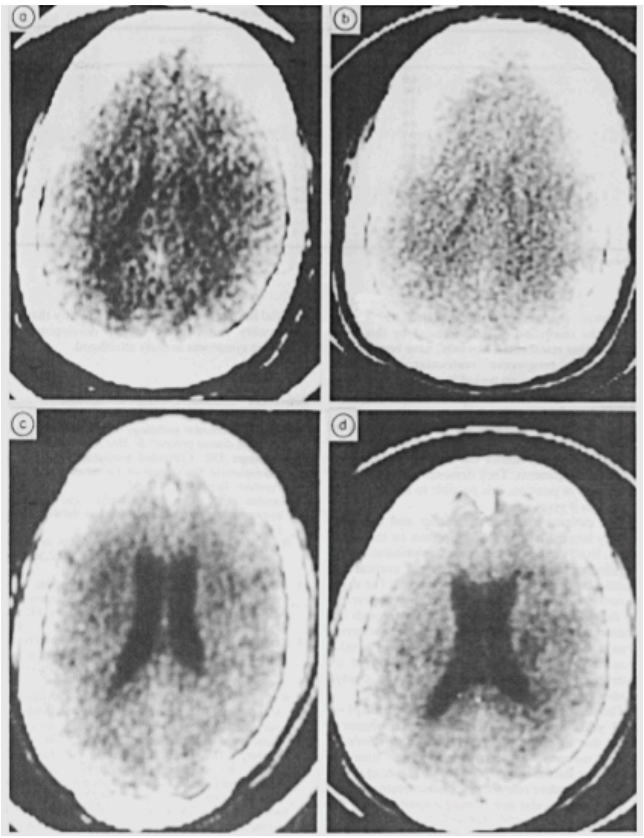

Figura 8: Exemplo de tomografia computadorizada de dois pacientes: (a) tomografia de um paciente de 28 anos portador de esquizofrenia em 1977. (b) tomografia do mesmo paciente obtida em 1986 após 9 anos de tratamento contínuo. (c) tomografia de um paciente de 29 anos portador de esquizofrenia em 1979. (d) tomografia do mesmo paciente obtida em 1986 após 8 anos de tratamento (Illowsky *et al*., 1988).

O progresso na neurorradiologia seguiu com o desenvolvimento da IRM, no fim da década de 1970, que rendeu ao químico americano Paul Christian Lauterbur e ao físico inglês Peter Mansfield o prêmio Nobel de fisiologia e medicina de 2003 por esse invento.

A IRM, para diferenciar os componentes da imagem, baseia-se no princípio de que os átomos de hidrogênio podem ser estimulados por pulsos eletromagnéticos em uma frequência específica. Dessa maneira, diferentes tecidos humanos, como gordura, ossos, músculos, líquor cerebral, substância cinzenta, SB entre tantos outros, que são composições diferentes de átomos de hidrogênio, principalmente como parte das moléculas da água, podem ser estimulados especificamente e consequentemente detectados separadamente (Lauterbur, 1973; Mori e Barker, 1999).

A IRM mostra vantagens frente a outros métodos de imagem, inclusive à TC, entre elas a melhor diferenciação dos tecidos e o fato de o exame não envolver o uso de qualquer tipo de radiação ionizante, ou qualquer tipo de intervenção danosa ao paciente. Devido a isso o uso da IRM rapidamente proliferou entre os centros de pesquisas e de diagnósticos, sendo que o primeiro estudo envolvendo pacientes esquizofrênicos utilizando a IRM foi realizado por Smith e colaboradores em 1984. Desta vez, foi utilizado como técnica de avaliação volumétrica o delineamento manual das estruturas de interesse e posterior contagem dos voxels internos ao delineamento, normalizados pelo volume cerebral total (Smith *et al*., 1984).

Utilizando-se das técnicas iniciais de aquisição da IRM, as quais podemos nomear de "convencionais", podemos afirmar que grandes progressos no estudo de anormalidades da substância cinzenta de pacientes esquizofrênicos foram alcançados nas últimas décadas (Shenton *et al*., 2001). Entretanto, o mesmo progresso científico não foi visualizado no estudo da SB cerebral de pacientes, quando da utilização da IRM convencional, muito menos na avaliação dos tratos de fibras da SB que interconectam regiões cerebrais, pois a maioria dos trabalhos realizados nessa época evidenciavam resultados negativos e inconclusivos (Kubicki *et al*., 2007). Uma explicação plausível para esses resultados inconclusivos, que contribuíram sobremaneira para esse atraso científico, é o fato de que esses estudos, quando realizados por meio de técnica convencional, evidenciam a SB cerebral de maneira homogênea, ou seja, a metodologia

da técnica convencional não é sensível suficientemente para discernir sobre a direção e a organização dos tratos das fibras.

Recentemente, técnicas de IRMTD foram desenvolvidas para preencher essa lacuna científica e provaram ser úteis na avaliação de diferentes componentes da SB cerebral com grande fidedignidade. Essa técnica permite, de maneira realística, promover oportunidade única para quantificar a difusão das moléculas de água no tecido cerebral.

Para compreendermos a técnica de IRMTD, primeiro devemos entender outra modalidade de IRM, no caso a técnica ponderada por difusão. Assim, a IRM ponderada por difusão (IRMPD) diz respeito a um método de imagem não invasivo que consiste na produção e no processamento de imagens de tecido biológico *in vivo*, em escalas microscópicas (Le Bihan e Breton, 1985). Para a construção dessas imagens, as estruturas devem ser "ponderadas" por difusão, o que significa conhecer a capacidade de determinada estrutura de produzir contraste por meio das características microestruturais locais da difusão das moléculas de água em uma região específica (Mori e Barker, 1999).

Depois da introdução da IRMPD à pratica clínica, em 1986, realizada por Le Bihan (Le Bihan *et al*., 1986), essa técnica se tornou uma das mais importantes ferramentas em neuroimagem clínica na atualidade, possibilitando a aquisição de imagens mais sensíveis e acuradas (Kubicki *et al*., 2007).

O princípio que rege essa técnica é baseado em um fenômeno de difusão de água conhecido como movimento browniano, termo derivado de um botânico inglês de nome Robert Brown que em 1827 observou o movimento constante de minúsculas partículas de grãos de pólen que estavam suspensas na água. Entretanto, em 1905 foi Albert Einstein quem descreveu formalmente o movimento browniano, ou também conhecido como processo de difusão molecular. Segundo Einstein, esses termos se referem à noção de que qualquer tipo de moléculas em um determinado fluido é randomicamente deslocado da mesma maneira que uma molécula é agitada pela energia térmica. Abaixo segue um desenho esquemático sobre o processo (Hagmann *et al*., 2006):

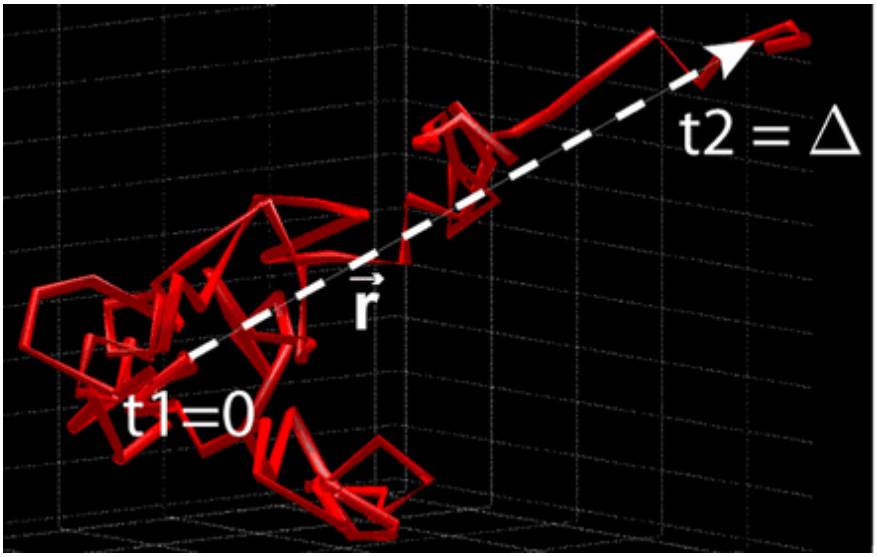

Figura 9: Diagrama esquemático demonstrando a trajetória randômica do impulso de difusão (linha vermelha) de uma simples molécula de água durante um processo de difusão. A linha branca tracejada (vetor r) representa o deslocamento molecular durante o intervalo do tempo de difusão, entre t_1 = 0 e t_2 = Δ (Hagmann *et al*., 2006).

Partindo do princípio de que esse movimento molecular é afetado pelas propriedades do meio em que ele ocorre, então a difusão em tecidos biológicos reflete a estrutura e a arquitetura do tecido em um nível microscópico. Assim, devido ao fato da difusão não ser uniforme no cérebro (diferindo, por exemplo, em substância cinzenta, SB e fluido cerebroespinhal), pesquisadores podem usar essas características da IRMPD para avaliar diferentes tecidos cerebrais (Hagmann *et al*., 2006).

Especificamente no tecido cerebral, o movimento das moléculas de água pode estar restrito a diversas barreiras naturais, ou mais especificamente pela interação com diferentes componentes do tecido de determinada região como membranas celulares, macromoléculas, fibras, bainha de mielina e tratos de fibras. Assim, na SB, a mobilidade da água é restrita em direções que são perpendiculares aos tratos das fibras. Essa restrição de mobilidade da água é descrita como anisotropia, enquanto que a ausência dessa restrição, como por exemplo, a observada no fluido cerebroespinhal, é descrita como isotropia (Kubicki *et al*., 2007).

As membranas de mielina que acompanham os axônios são a maior barreira da difusão da água encontrada tanto em tratos de fibras mielinizadas como na SB.

Entretanto, são as propriedades dos tecidos dos tractos das fibras da SB, como a densidade das fibras, o diâmetro das fibras, a espessura das bainhas de mielina e a direção (também chamada coerência) das fibras em cada voxel, que mais afetam a difusão das moléculas de água e que, portanto, fornecem informações mais úteis sobre a organização dos tratos de fibras da SB (Kubicki *et al*., 2007).

A IRMPD é o método mais simples da imagem por difusão. Ela é apenas um dos componentes necessários para a reconstrução adequada da estimativa da densidade da SB cerebral. Também pode ser encarada como o resultado, não processado, da aplicação de um pulso gradiente em uma direção de gradiente específica e corresponde a apenas um ponto no espaço virtual. Dentro desse contexto, mesmo sendo um método de imagem simples, ela contém informações úteis sobre a difusão de moléculas de água, porém nada muito mais aprofundado. O grande problema desse tipo de técnica é que a interpretação do resultado das imagens geradas não é intuitivo por causa de sua carência de informações mais detalhadas. Dessa maneira, para resolver tal problema, torna-se necessário aumentar o número de aquisições de imagens, além da realização de um tipo mais moderno de processamento de imagens que resulta na IRMTD (Hagmann *et al*., 2006).

Retornando à técnica de IRMTD, podemos mencionar que, além de proporcionar o mesmo tipo de visualização da IRMPD, o grande diferencial da IRMTD é que, devido ao maior número de aquisição de imagens e à realização de um tipo de processamento de imagem mais moderno, o nível do tipo de imagem adquirida é altamente superior à IRMPD.

Trata-se de uma técnica de imagem relativamente nova (Basser *et al*., 1994a), além de ser um dos mais importantes avanços em IRM dos últimos tempos, o qual possui a capacidade de retratar os feixes da SB com base na capacidade de difusão da água de maneira altamente superior ao método de IRMPD (Peled *et al*., 1998). Essa técnica permite explorar a estrutura anatômica da SB *in vivo* e estimar a integridade estrutural e a conectividade da microestrutura do tecido cerebral de maneira altamente especializada (Sullivan e Pfefferbaum, 2003). Possibilita também conhecer a medida restrita da difusão da água em um tecido, produzindo imagens de tratos neurais em vez de apenas de usar os dados somente para propósitos de fixação de contrastes ou de cores

nos pixels em um corte seccional de imagem, como realizado anteriormente (Le Bihan *et al*., 2001).

Basser, em 1994 (Basser *et al*., 1994b) desenvolveu uma abordagem inovadora e multidimensional para acessar dados de difusão *in vivo* que revolucionou essa área da neuroimagem, sendo o próprio que cunhou o termo IRMTD. Logo após, dois anos mais tarde, a primeira aplicação clínica dessa técnica foi realizada por Pierpaoli (Pierpaoli *et al*., 1996).

Para sua realização, esse método de imagem requer ao menos seis medidas diferentes de difusão de água que não sejam colineares e nem planares, além de prover a estimação invariável da rotacionalidade (independente ao gradiente e à posição da cabeça) da difusão e da anisotropia da difusão. Desse modo, a difusão para cada voxel é descrita como uma matriz 3 x 3 e é então chamada de tensor de difusão (Kubicki *et al*., 2007).

Outro aspecto importante da IRMTD é que esse método de imagem é o primeiro não invasivo, *in vivo*, o qual possui o potencial de gerar trajetórias de tratos de fibras em tecidos fibrosos como nervos, músculos, ligamentos, e tendões (Basser *et al*., 1994b; Basser e Le Bihan, 1992).

Apesar de ter sido Basser que desenvolveu o método da IRMTD, a ideia de utilizar dados de difusão para auxiliar na produção de imagens de tratos neurais foi primeiramente proposta por Filler em 1991 (Filler *et al*., 1991) e alguns meses depois a primeira imagem cerebral que mostrava as curvas dos tratos neurais cerebrais foi produzida, porém de maneira ainda rudimentar (ver figura 10) (Filler *et al*., 1992).

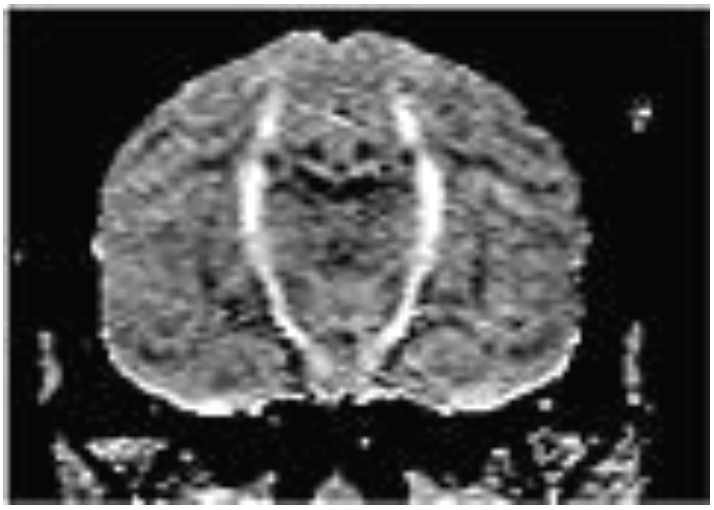

Figura 10: A primeira imagem de tensor de difusão, evidenciando as curvas dos tratos neurais através do cérebro de uma *Macaca fascicularis* (Filler *et al*., 1992).

Como dito anteriormente, a principal aplicação da IRMTD consiste na construção de imagens de SB em que a localização, a orientação e a anisotropia dos tratos podem ser mensuradas, além de muitas outras informações adquiridas. Assim, dados de IRMTD podem ser utilizados para a reconstrução probabilística gráfica dos tratos das fibras da SB, em uma técnica que chamamos de tractografia.

Após anos de evolução na realização das técnicas de tractografia, atualmente a informação sobre a direção da difusão, codificada por meio de um vetor *eigen* (vetor característico, que ao se aplicar uma transformação linear produz uma escala múltipla do vetor original) do tensor de difusão, é o método mais adequado e que mais vêm sendo utilizado na aquisição de imagens, pois possibilita uma das melhores maneiras de realizar a tractografia (Mori *et al*., 1999).

Esse método está sendo utilizado principalmente para investigar a continuidade da orientação axonal entre os voxels da imagem e assim construir as figuras dos tratos de fibras em três dimensões (Price *et al*., 2008). Abaixo dois exemplos de imagens modernas de tractografia:

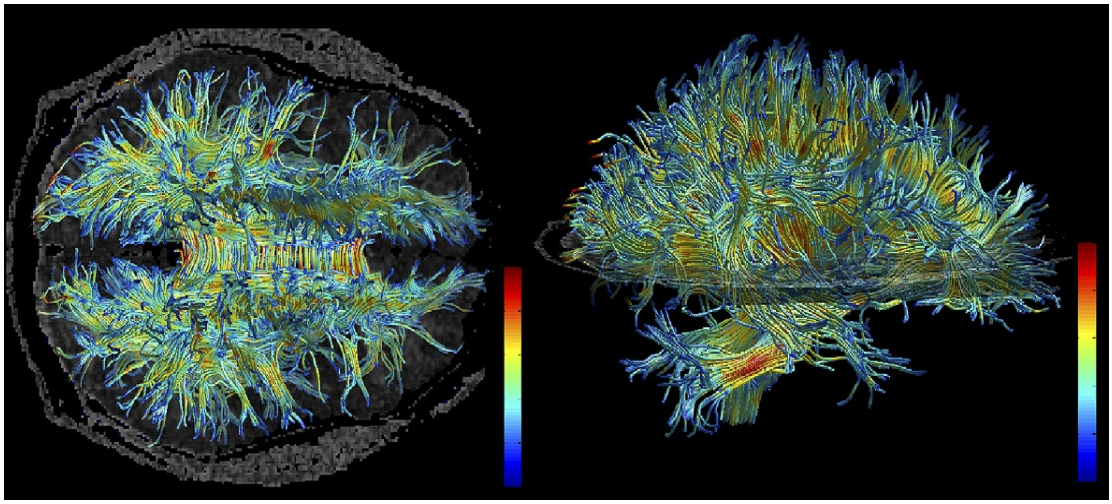

Figura 11: Exemplo de um trajeto de fibras, realizado com alta resolução de dados, por meio de um procedimento automatizado que utilizou um aparelho de 3 Tesla com processamento posterior de imagem. Os voxels com as bainhas das fibras estão coloridos de acordo com seus respectivos valores de anisotropia fracional (AF) (i.e., azul, baixa anisotropia; e vermelho, alta anisotropia) (Kubicki *et al*., 2007).

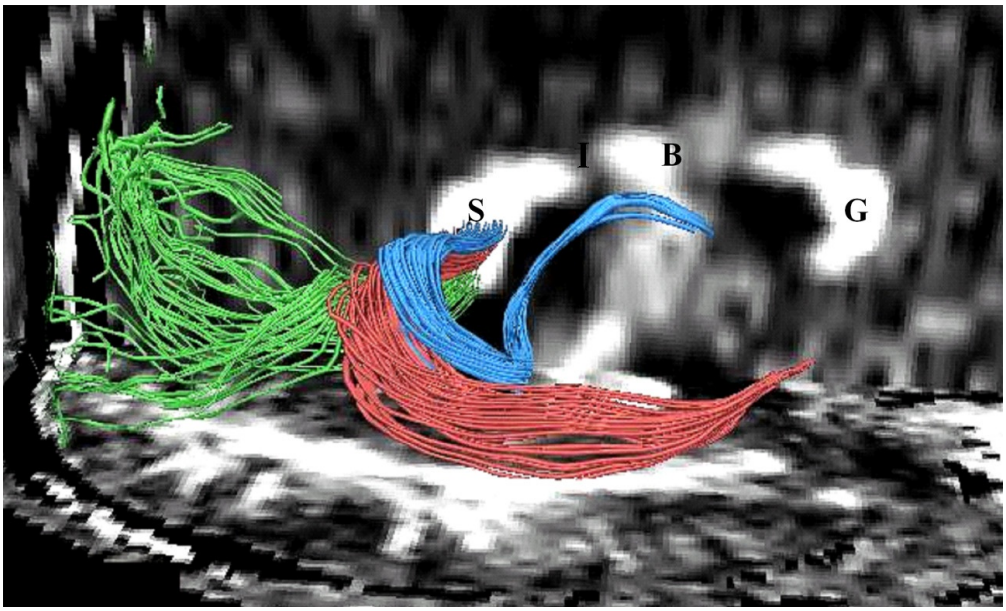

Figura 12: Fibras "viajando" através do esplênio do CC. As fibras em verde estão conectando o lobo occipital direito e o esquerdo, as fibras em vermelho conectam as regiões temporais laterais e as fibras em azul as regiões temporais mediais. A letra G mostra o *genu* do CC, a letra B o corpo, a letra I o istmo e a S o esplênio (Kubicki *et al*., 2005b).

Essas reconstruções tractográficas via dados do tensor de difusão vêm sendo utilizadas principalmente em estudos com sujeitos normais, em esclerose múltipla, em epilepsia e em acidente vascular cerebral. Portanto, é importante mencionar que, quando

comparados aos outros métodos de neuroimagem existentes, ainda são poucos os estudos de tractografia em transtornos psiquiátricos (Price *et al*., 2008).

Resta-nos mencionar que a tractografia nada mais é do que a representação gráfica, que foi reconstruída por meio dos dados provenientes da IRMTD. Por esse motivo, para finalidades estatísticas, os pesquisadores se utilizam da comparação dos dados de AF e DM, provenientes da IRMTD, para as comparações entre os diversos pacientes e grupos controles, deixando a tractografia apenas como uma animação gráfica que representa esses dados. Atualmente, alguns softwares experimentais, começam a tentam realizar comparações entre as representações gráficas geradas. Neste trabalho de mestrado utilizamos comparações estatísticas dos dados de AF e DM provenientes do tensor de difusão e deixamos a tractografia apenas como ilustração gráfica animada dos resultados encontrados.

2. Revisão bibliográfica

2.1 Metodologia da busca

A busca foi realizada utilizando a base de dados PUBMED, sendo pela última vez revisada e concretizada em 15 de janeiro de 2013. O unitermo escolhido para a procura foi "*interhemispheric connectivity*" cruzado com "*schizophrenia*". Como resultado dessa primeira busca foram encontrados um total de 31 artigos, dos quais apenas 6 foram selecionados. Os critérios de inclusão dessa revisão foram: artigos escritos em língua inglesa e utilização da técnica de ressonância magnética conhecida, na língua inglesa, por *DTI* ou *diffusion tensor imaging*. Os critérios de exclusão do estudo foram: estudos realizados exclusivamente com técnicas que não a IRMTD como os realizados através de *positron emission tomography* (PET), *electroencephalogram* (EEG), *evoked potentials* (EP), *single photon emission computed tomography* (SPECT), testes cognitivos e estudos com enfoques genéticos ou anatomopatológicos sem correlação com DTI.

2.2 Resultados da busca

Após a realização dessa revisão podemos ressaltar alguns aspectos interessantes sobre o assunto. Primeiro: a escassez de estudos que se propuseram a estudar a conectividade IH de maneira estrutural, utilizando-se do método padrão ouro para tal, ou seja, a IRMTD, é enorme. Segundo: embora no gráfico abaixo (ver figura 13) pareça haver equiparidade entre as técnicas de *functional magnetic resonance imaging* (fMRI), DTI e *resting-state bold* (RSB) nos últimos anos, a linha de pesquisa atual sobre o assunto parece estar se direcionando para o lado da conectividade funcional utilizando-se para isso da técnica de RSB, pois somente no ano de 2012 é que foram realizados os três estudos sobre o assunto, os quais também estão evidenciados no gráfico abaixo (ver figura 13). Se por um lado isso é interessante, pois se trata de uma técnica inovadora,

que pode, teoricamente, avaliar o nível de comprometimento funcional da conexão entre os hemisférios, por outro pode ser um tanto perigoso, uma vez que a técnica não consegue avaliar o nível de comprometimento estrutural da conexão entre os hemisférios. O ideal, portanto, nessa linha de pesquisa, deveria ser o foco em estudos que correlacionassem a conectividade estrutural por meio de IRMTD e a conectividade funcional por meio de RSB. Abaixo um gráfico sobre o resultado dos estudos encontrados na revisão:

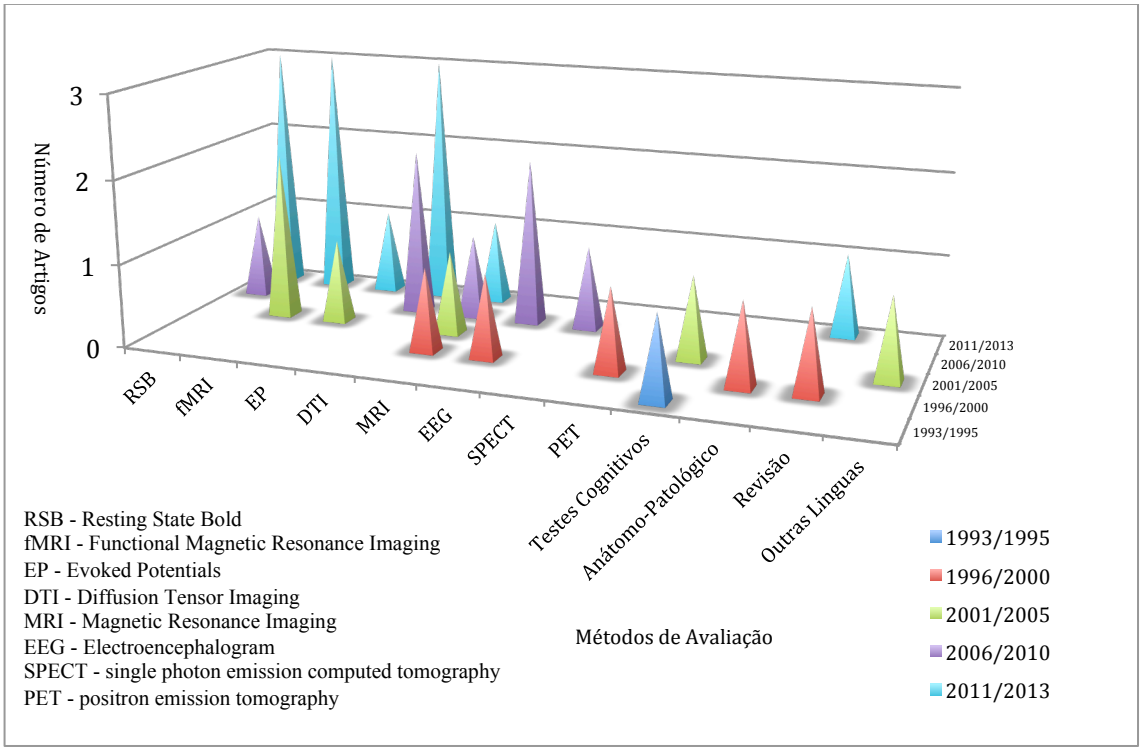

Figura 13: Gráfico sobre as publicações envolvendo pacientes esquizofrênicos e conectividade IH, além de seus respectivos métodos de avaliação.

Dos seis artigos selecionados, o primeiro foi conduzido por Kubicki e colaboradores em 2008 (Kubicki *et al*., 2008). Esses pesquisadores estudarem, por meio de IRMTD, 32 pacientes esquizofrênicos e 42 controles, avaliando com essa técnica de neuroimagem o CC, segmentado anatomicamente. Os resultados revelaram diminuição da AF em porções do CC que interconectam regiões frontais, mas não se evidenciaram alterações significativas entre as fibras calosais que interconectam as regiões parietais e temporoccipitais.

Schneiderman e seu grupo de pesquisa publicaram um artigo na revista *Neuroimage*, em 2009, sobre o estudo de 35 pacientes portadores de esquizofrenia e 23 adolescentes em seu primeiro episódio psicótico (Schneiderman *et al*., 2009). O objetivo do estudo foi tentar compreender se havia alterações de AF nos adolescentes e se essas alterações se estabilizavam ao longo do curso da doença. Seus resultados mostraram que os tractos envolvidos na conectividade da SB do lobo temporal já estão diminuídos nos adolescentes, porém se estabilizam ao longo da vida, enquanto que a patologia da SB do lobo frontal continua sendo progressiva dos adolescentes para os adultos.

Patel e colaboradores elaboraram a primeira revisão bibliográfica sobre o assunto, mas em sua meta-análise incluíram todos os artigos sobre IRMTD e esquizofrenia, e não apenas aqueles que retratavam o assunto da conectividade IH nessa doença (Patel *et al*., 2011). Eles descreveram que seus achados evidenciaram que déficits na AF do esplênio do CC podem contribuir para anormalidades da conectividade IH em pacientes, incluindo as regiões do córtex de associação heteromodal.

Dando seguimento aos estudos encontrados por meio de nossa revisão bibliográfica, Choi e colaboradores estudaram em 2011 as fibras da CA em pacientes com esquizofrenia por meio de IRMTD (Choi *et al*., 2011). Foram analisados 25 pacientes e 23 controles, com foco na região da CA. Eles puderam afirmar que encontraram evidencias quantitativas de redução de conectividade IH, mensuradas pela diminuição da FA dessa região.

Mulert e seu grupo de pesquisadores estudaram as alucinações auditivas na esquizofrenia, mais especificamente os tractos das fibras da SB que conectam as áreas auditivas homotópicas através do CC (Mulert et al., 2012). Eles não encontraram diminuição da AF nesse circuito estudado quando comparado com pacientes portadores de esquizofrenia e controles normais. Entretanto, no subgrupo de pacientes que apresentavam alucinações auditivas os valores de AF estavam maiores do que nos controles normais. Assim, concluíram que o circuito auditivo inter-hemisférico pode estar envolvido na patogênese das alucinações auditivas.

Finalizando, o sexto artigo sobre o assunto foi conduzido por Knöchel e colaboradores em janeiro de 2012 (Knöchel *et al*., 2012). Esse grupo de pesquisa

encontrou que a AF estava reduzida em pacientes e em seus parentes em primeiro grau em todo o CC, no *genu* inferior, no *genu* superior e no istmo. Eles concluíram que seus resultados apoiam a hipótese de perda de conectividade como uma das causas que podem explicar a gênese da esquizofrenia.

Dentro desse cenário científico, a ausência de artigos que relacionam de forma mais investigatória e elucidativa as relações entre a conectividade IH e a esquizofrenia justifica a necessidade da realização de novos trabalhos nessa área.

3. Objetivos

O objetivo principal do estudo foi avaliar se existem alterações de conectividade cerebral IH em pacientes esquizofrênicos quando comparados com seus parentes em primeiro grau e controles saudáveis, utilizando-se da IRMTD.

Como objetivo secundário avaliamos a influência do gênero nos resultados encontrados.

4. Materiais e métodos

4.1 Aprovação ética

O estudo em questão foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) da Universidade de São Paulo (USP), sob processo HCRP nº 10984/2010. Além do mais, todos os sujeitos do estudo, bem como seus familiares responsáveis (no caso dos pacientes), assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido de participação no projeto após serem informados do planejamento experimental.

4.2 Sujeitos

As imagens utilizadas neste projeto foram originalmente coletadas do banco de dados do Centro de Ciências das Imagens e Física Médica (CCIFM) da FMRP da USP, sob coordenação do professor Antônio Carlos dos Santos. Foram utilizadas 90 IRM, subdivididas em três grupos distintos: o grupo 1, formado por 30 controles saudáveis; o grupo 2, formado por 30 pacientes portadores de esquizofrenia; e o grupo 3, formado por 30 parentes em primeiro grau dos pacientes portadores de esquizofrenia.

Todos os pacientes do estudo, portadores de esquizofrenia, preencheram os critérios para essa doença de acordo com os critérios do manual diagnóstico e estatístico das doenças mentais em sua quarta edição (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 1994). Esse diagnóstico foi confirmado pela entrevista clínica estruturada para o DSM-IV (SCID-IV) (First *et al*., 1996) em uma versão traduzida e adaptada para o português (Del-Ben *et al*., 2001).

Os critérios de inclusão do estudo para os pacientes esquizofrênicos foram:

- Idade entre 18 e 65 anos;

- Ambos os sexos;
- Escolaridade maior ou igual ao primário completo (mais do que 4 anos de escolaridade);
- Diagnóstico de esquizofrenia confirmado pela SCID-IV (First *et al*., 1996);
- Uso de medicação antipsicótica há pelo menos 1 mês.

Os critérios de exclusão do estudo foram:

- Estar fora da faixa etária entre 18 e 65 anos;
- Ser portador de algum tipo de quadro orgânico clínico significativo;
- História prévia de convulsões ou trauma cranioencefálico com perda de consciência;
- História de cirurgia cerebral;
- Presença de qualquer tipo de implante metálico;
- Ser portador de algum tipo de erro inato do metabolismo;
- Ser portador de comorbidades psiquiátricas;
- Abuso ou dependência de álcool e/ou drogas;
- Incapacidade própria ou de seu responsável legal de preencher o termo de consentimento informado.

Os sujeitos do estudo, portadores de esquizofrenia, foram selecionados entre os pacientes do grupo de medicações atípicas do ambulatório de esquizofrenia de primeiro episódio e da enfermaria psiquiátrica do HC da FMRP da USP. Todos os pacientes atendidos nesses serviços possuem acompanhamento individual e são avaliados periodicamente por psiquiatras capacitados e treinados no uso de escalas psiquiátricas cujos dados foram utilizados para a avaliação clínica de inclusão e/ou exclusão no estudo.

Os voluntários para a composição do grupo de controle saudáveis foram recrutados dentre os funcionários do hospital e membros da comunidade em geral. Os

voluntários do grupo de parentes em primeiro grau de portadores de esquizofrenia foram recrutados por meio de convite pessoal quando do acompanhamento de seus familiares ao HC da FMRP. Os critérios de exclusão desses dois grupos foram os mesmos que os dos pacientes portadores de esquizofrenia.

Os integrantes do grupo dos voluntários saudáveis e do grupo dos parentes em primeiro grau foram submetidos a uma avaliação clínica para se descartarem possíveis quadros psiquiátricos e/ou distúrbios orgânicos que poderiam impossibilitar seu aproveitamento no estudo. Essa avaliação clínica foi conduzida com base em uma entrevista estruturada para essa finalidade, já mencionada acima, de nome SCID-IV (First et al., 1996) em uma versão traduzida e adaptada para o português (Del-Ben *et al*., 2001).

Ao serem considerados aptos para participação no estudo após entrevista e avaliação clínica, todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e foram prontamente convidados a iniciar a sessão de aquisição de imagem ou o agendamento da data do exame de ressonância. Tanto a avaliação clínica quanto as sessões de aquisição de imagem foram realizadas no laboratório de psicofarmacologia e no CCIFM do HC da FMRP da USP.

4.3 Instrumentos utilizados na avaliação dos sujeitos

Além dos instrumentos citados acima — DSM-IV e SCID-IV —, pelos quais nossos pacientes foram avaliados, é importante mencionar que todos os pacientes que fizeram parte do grupo de medicações atípicas do ambulatório de esquizofrenia de primeiro episódio ou que estavam internados na enfermaria psiquiátrica do HC da FMRP da USP durante o estudo também foram avaliados por meio da Escala de avaliação breve psiquiátrica, conhecida na língua inglesa por *Brief psychiatry rating scale (BPRS)* e da Escala de avaliação das síndromes positiva e negativa para esquizofrenia, também conhecida na língua inglesa por *Positive and negative symptoms scale (PANSS)*. Abaixo, uma descrição detalhada das escalas utilizadas:

Entrevista clínica estruturada para o manual diagnóstico e estatístico das doenças mentais em sua quarta edição

A SCID-IV (First *et al*., 1996), traduzida e adaptada para o português (Del-Ben *et al*., 2001) foi utilizada para triagem e confirmação diagnóstica nos grupos dos sujeitos.

Escala breve de avaliação psiquiátrica

A BPRS foi desenvolvida na década de 1960 com o objetivo de avaliar alterações na expressão de alguns sintomas em pacientes submetidos a intervenções medicamentosas (Overall e Gorham, 1962). São avaliados diversos sinais/sintomas psiquiátricos, atribuindo-se uma pontuação para sua presença e gravidade, sendo que quanto maior a pontuação, maior a gravidade.

Bech propôs alguns pontos de corte para a pontuação total: de 0 a 9 pontos haveria ausência de síndrome, de 10 a 19 ter-se-ia uma síndrome menor e com 20 ou mais pontos, uma síndrome maior (Bech *et al*., 1986; Bech *et al*., 1993).

No presente estudo, foi utilizada para as avaliações dos pacientes a versão de Bech traduzida por Zuardi (Zuardi *et al*., 1994). As pontuações estão distribuídas do seguinte modo: 0 = sintomas ausentes; 1 = muito leve ou presença duvidosa; 2 = presente em grau leve; 3 = presente em grau moderado; e 4 = presente em grau severo ou extremo. Essa escala foi utilizada para fornecer maior detalhamento das características clínicas dos grupos de pacientes.

Escala de avaliação das síndromes positiva e negativa para esquizofrenia

Com o objetivo de suprir a falta de um instrumento com melhor padronização psicométrica para estudar a fenomenologia da esquizofrenia, Kay (Kay *et al*. 1987) desenvolveu a PANSS.

A escala é composta pelos 18 itens da BPRS e pelos 12 itens adicionais de outra escala conhecida por *Psychopatology Rating Scale* e sua padronização envolveu o estudo de 240 pacientes com esquizofrenia pelo *Manual diagnóstico e estatístico das doenças mentais* em sua terceira edição (DSM-III) (Kay *et al*., 1989).

Foi delineado um critério operacional estrito para definir os 30 sintomas e os escores de cada um dos sete níveis de gravidade da psicopatologia (de 1 a 7). A seleção dos itens foi orientada por três pressupostos principais: a) os itens deveriam ser consistentes com a conceituação teórica da tipologia positivo/negativo; b) deveriam ser incluídos os sintomas não ambíguos e que fossem considerados primários; e a validade de conteúdo deveria ser otimizada. Dessa maneira foi formado um grupo constituído por sete sintomas positivos e sete sintomas negativos. A soma dos escores de cada grupo provê as síndromes positiva e negativa, respectivamente. A diferença entre essas duas síndromes gera a escala composta, que avalia a preponderância de uma síndrome sobre a outra. Os 16 itens restantes, que não poderiam ser relacionados a cada síndrome, constituíram uma escala de psicopatologia geral.

Todos os itens e os escores de gravidade foram definidos e especificados em um manual, o *Manual de avaliação da PANSS*. A gravidade do sintoma é avaliada de acordo com sua proeminência, sua extensão e, acima de tudo com seu impacto no cotidiano e no funcionamento do paciente.

Nesse estudo utilizamos apenas a porção negativa da PANSS para a avaliação dos pacientes em uma versão traduzida e adaptada para o português por Vessoni *et al*. (1993).

4.4 Aquisição das imagens

As imagens utilizadas neste projeto foram coletadas utilizando uma unidade de ressonância magnética de 3,0 Tesla, modelo Achieva Extra Series (Philips, Best,

Holanda), instalado no CCIFM do HC da FMRP da USP de setembro de 2008 a outubro de 2012.

Foram utilizadas duas sequências de aquisição para processamento e análise dos resultados:

Sequência para cálculo volumétrico

O protocolo de aquisição foi constituído pelas sequências: gradiente eco ponderado em T1 (sagital do tipo *spoiled gradiente recall echo – SPGR*) (TR: 6.793 ms; TE: 3.15 ms), com matriz quadrada (256 x 256), ângulo do pulso de RF de 8 graus, 154 partições. A espessura efetiva dos cortes foi de 1 mm. As imagens foram adquiridas originalmente no plano sagital com o objetivo de reduzir o número de cortes

Sequência para cálculo das imagens por tensor de difusão

Para a quantificação do tensor de difusão e, consequentemente, a AF e a DM, foi usada uma sequência do tipo IRMTD. Esta sequência é do tipo *echo planar imaging* (EPI) (aqui usamos um EPI fator = 67) com gradientes de difusão durante a etapa de codificação (aqui usamos uma intensidade equivalente a b = 1000 s/mm2). Para aumentar a precisão na estimativa das direções dos autovetores de cada pixel foram obtidos dados em 32 direções diferentes de gradientes. De um ponto de vista geométrico foram adquiridos 72 cortes axiais de 2 mm de espessura com um *field of view* (FOV) de 256 x 256 mm em uma matriz de 128 x 128 mm, resultando isto num voxel isotrópico de 2 mm. Finalmente, os valores de *repetition time* (TR)/*echo delay time* (TE) foram 9300/65 ms, resultando em um tempo total de aquisição neste tipo de estudo de 3min43.

4.5 Processamento das imagens

O processamento das imagens adquiridas foi realizado utilizando o software BrainVoyager QX® versão 2.4 (Brain Innovation®, Maastricht, The Netherlands). Inicialmente, as imagens foram adquiridas do banco de dados do CCIFM do HC da FMRP da USP no formato DICOM®. Entretanto, é importante ressaltar que apesar de nosso aparelho de ressonância magnética ser da marca PHILIPS® e, por conseguinte,

gerar imagens em seu formato original, que é REC_PAR®; existe uma padronização em nosso serviço de que todas as imagens geradas sejam automaticamente convertidas para o formato DICOM® e assim armazenadas em nosso banco de dados. Dando seguimento à obtenção das imagens, as adquirimos no formato padronizado de nosso serviço DICOM® e as reenviamos à nossa unidade de ressonância magnética para que fossem convertidas em seu formato inicial REC_PAR®. Tivemos o cuidado de trabalhar com o formato original REC-PAR®, pois, ao iniciarmos o processamento das imagens em DICOM®, o nível de ruídos acústicos era muito grande, o que poderia atrapalhar os resultados do processamento dos valores de AF e DM.

Dando início ao processamento das imagens, procedemos com várias etapas para sua realização:

Etapa 1 – reconstrução de uma IRMPD

Inicialmente, utilizando-se de dados provenientes da sequência de difusão adquirida previamente por meio de nossa unidade de ressonância magnética, com protocolo já descrito acima, e com o software de processamento escolhido, o *BrainVoyager®*, realizamos a reconstrução de uma IRMPD, a qual gerou a criação de um arquivo em formato *diffusion magnetic resonance (.dmr).*

Etapa 2 – reconstrução de uma imagem de ressonância magnética volumétrica ou anatômica

O próximo passo do processamento das imagens foi a reconstrução de uma imagem volumétrica por meio de uma sequência anatômica ponderada em T1, previamente adquirida, também com protocolo já descrito acima. Essa imagem volumétrica gerada foi necessária para posteriormente podermos realizar o corregistro da IRMPD que já havia sido reconstruída. Durante a fase do processamento da imagem anatômica em questão, cabe dizer que todas elas foram, por questões de padronização, isovoxelizadas por meio do modo de interpolação Sinc 3, além de serem submetidas a um processo de sagitalização. Dessa maneira, obtivemos uma imagem de ressonância magnética volumétrica, a qual gerou a criação de um arquivo em formato *volume magnetic resonance (.vmr).*

Etapa 3 – realização do corregistro da imagem ponderada por difusão com a imagem volumétrica

Nesse próximo processo, primeiramente efetuamos a exclusão do tecido não cerebral da imagem volumétrica com o intuito de diminuir o nível de interferência no processamento das imagens. A partir daí, procedemos com o corregistro da imagem por difusão com a imagem anatômica, realizando os procedimentos de alinhamento inicial e ajuste fino da caixa de ferramentas que o software BrainVoyager® proporciona para a realização do corregistro das imagens. Assim, obtivemos a criação de dois arquivos com terminação *transformation (.trf)*, ou seja, o arquivo de alinhamento inicial *.trf* e o arquivo de ajuste fino *.trf*, que representam a realização do corregistro das imagens e que posteriormente foram necessários para a realização do próximo passo do processamento.

Etapa 4 – criação do arquivo em formato volume diffusion weighted *(.vdw)*

Utilizando-se dos dois arquivos gerados no passo anterior com formato *.trf*, realizamos a transformação espacial de dados ponderados por difusão no espaço "nativo". É importante mencionar que para esse processo aplicamos o modo de interpolação Sinc 3, com resolução alvo 2 x 2 x 2. Assim, criamos um arquivo com formato *.vdw*, ou seja, um arquivo de dados ponderados por difusão sobrepostos à dados anatômicos em 3D normalizados no espaço nativo.

Etapa 5 – criação de uma máscara

Através do arquivo gerado *.vdw*, procedeu-se o uso da caixa de ferramentas do volume em 3D do software BrainVoyager®, mais especificamente no item de segmentação, em que utilizamos um filtro "gaussiano" e alteramos os limites dos valores mínimos para 1 e máximos para 225. Ainda, dentro das opções de processamento de segmentação, utilizamos a ferramenta de preenchimento de espaços, definindo um volume de interesse (VOI) do cérebro todo e alterando sua resolução para 2. Obtivemos então, a criação de uma máscara com o arquivo de terminação *masked (.msk).*

Etapa 6 – criação de um arquivo com formato diagnolized diffusion tensor *(.ddt)*

Por meio da caixa de ferramentas da análise de dados de arquivos com terminação *.vdw* utilizamos o arquivo gerado previamente com essa terminação para realizar o processamento do arquivo *.ddt*. Para esse procedimento, mantivemos as

mesmas direções dos gradientes e dos valores "b" que foram automaticamente identificados pelo software BrainVoyager® por meio da sequência de difusão pré-padronizada pelo nosso serviço. Assim, realizamos a criação de um arquivo com terminação *.ddt*.

Etapa 7 – criação de uma interface entre a máscara criada e o arquivo com formato .ddt

Nessa etapa, também utilizando a caixa de ferramentas da análise de dados de arquivos com terminação *.vdw*, pedimos ao software para gerar um novo arquivo com formato *.ddt*, porém, dessa vez utilizando uma ferramenta fornecida pelo software que permite o uso da máscara espacial previamente criada. Esse processo culminou com a criação de um arquivo com terminação *masked diagnolized diffusion tensor (masked.ddt)*.

Etapa 8 – criação dos mapas de difusibilidade média e anisotropia fracional

Para a criação dos mapas de DM e AF, utilizamos a caixa de ferramentas da análise de dados *.vdw* e dentro do item de dados do tensor de difusão, rodamos o arquivo gerado anteriormente com terminação *masked.ddt*. Posteriormente, utilizamos a ferramenta de cálculos do software, direcionamos o processamento pelo modo de visualização da direção do *eigenvector* (autovalor) primário, além de selecionarmos a opção de visualização de uma mistura de todas as cores dos componentes e solicitamos ao software para realizar a criação do mapa de DM e de AF. Com os mapas criados, procedemos com a ferramenta de sobreposição de mapas anatômicos e salvamos o mapa de DM e o de AF utilizando a terminação do arquivo gerado com *volumetric map (.vmp)*.

Etapa 9 – transformação da imagem de ressonância magnética volumétrica do espaço nativo para o espaço Talairach

Abrimos o arquivo inicial com terminação *.vmr* e dentro da caixa de ferramentas do volume em 3D do software BrainVoyager®, entramos na aba de título Talairach e solicitamos ao software que realizasse a transformação automática *anterior commissure/posterior commissure (ACPC)* e Talairach combinadas. Dessa maneira, obtivemos nossas imagens anatômicas transformadas do espaço "nativo" para o espaço Talairach.

Etapa 10 – Transformação dos mapas de difusibilidade média e anisotropia fracional do espaço "nativo" para o espaço Talairach

Primeiramente, abrimos o nosso arquivo anatômico inicial com terminação *.vmr*, migramos para o setor de análises e sobreposição de mapas volumétricos do software, abrimos o arquivo salvo anteriormente com terminação *.vmp* correspondente aos mapas de DM e AF e realizamos a transformação espacial desses mapas, utilizando o modo de interpolação Sinc 3. Esse procedimento transformou os nossos mapas de DM e AF do espaço "nativo" para o espaço ACPC, gerando dois arquivos com terminação *ACPC.vmp*.

A partir desse passo, abrimos uma nova imagem anatômica, dessa vez com a terminação ACPC.vmr (esse arquivo foi gerado quando da transformação automática da imagem anatômica no espaço "nativo" para o espaço Talairach na etapa 9 do processamento), fomos para a caixa de ferramentas de análises e sobreposição de mapas volumétricos, abrimos dessa vez os arquivos dos mapas de Dm e AF com terminação *ACPC.vmp* e procedemos a transformação ACPC para Talairach desses mapas, alterando o modo de interpolação para Sinc 3. Obtivemos, assim, um mapa de DM e outro de AF transformados do espaço "nativo" para o espaço Talairach.

Posteriormente procedemos à reconstrução gráfica das imagens geradas (ver figura 2) em um procedimento chamado tractografia. Vale ressaltar que por conta de nossa análise estatística ser realizada por meio de uma análise voxel a voxel do cérebro todo (método descrito no próximo parágrafo), optamos por efetuá-la somente por meio dos valores estatisticamente significativos fornecidos pelos dados da IRMTD (AF e DM) e não ao longo de toda a extensão dos tratos reconstruídos, pois ao longo das fibras desses tratos encontramos algumas regiões sem significância estatística.

De acordo com todas essas etapas do processamento, obtivemos os valores de AF e DM do cérebro todo normalizadas no espaço Talairach. Dessa maneira, de posse desses dados, o software BrainVoyager QX® permite uma análise baseada em voxel de todas as regiões do cérebro, ou seja, não necessita da delimitação prévia de regiões de interesse. A análise, então, pode ser realizada utilizando os mapas de AF e DM e com estas é possível localizar regiões que possuem valores significativamente diferentes entre pacientes, parentes em primeiro grau e controles saudáveis.

Finalizando essa etapa do processamento das imagens adquiridas e assumindo a normalidade de nossa amostra, optamos por utilizar o método estatístico de análise de covariância, voxel a voxel, denominado na língua inglesa de *voxel to voxel analysis of covariance* (VANCOVA). Dessa maneira, utilizando as próprias ferramentas estatísticas do software BrainVoyager QX®, procedemos à VANCOVA.

Para a realização da VANCOVA utilizamos um valor de $p < 0.005$, além de habilitar a função de *cluster threshold* do software e a definindo com valor de 6. Utilizamos esse valor de extensão espacial de *cluster* após o encontrarmos como resultado da aplicação do protocolo das simulações de Monte Carlo por meio do *plug-in Cluster Level Statistical Threshold Estimator* do BrainVoyager QX® (Forman *et al*., 1995). Testes de contrastes específicos foram realizados entre os grupos de pacientes, parentes e controles, e para cada um deles foi realizado um teste "f" para amostras homogêneas que confirmava a VANCOVA como um método estatístico adequado para nosso estudo. Para os testes sobre a relação da idade nos resultados encontrados, aplicamos um teste "t" para a contribuição da covariável. Finalizando, para a análise estatística da influência do sexo, também realizamos testes de contrastes específicos.

Dando seguimento aos procedimentos estatísticos de nossa VANCOVA, solicitamos ao software que convertesse os mapas de *clusters* encontrados, em regiões de interesse (ROI). Nessa etapa optamos por definir nossa supressão de clusters pequenos com valor de 48. Utilizamos esse valor após o cálculo realizado pela multiplicação da matriz utilizada em nossa aquisição de dados, no nosso caso 2 x 2 x 2, multiplicada pelo valor definido na ferramenta *cluster threshold*, em nosso caso 6. Entretanto, aos avaliarmos os resultados encontrados, percebemos que 48 voxels por região é muito pouco significativo para as regiões cerebrais encontradas e, então, por experiência própria de nosso serviço de neuroimagem, alteramos e definimos o valor de supressão de *clusters* pequenos para 100.

Em posse dos resultados encontrados, os quais no caso do software utilizado são demonstrados por meio de representações gráficas anatômicas gerais, optamos por utilizar os resultados obtidos em outro software denominado Talairach Client® Versão 2.4.2 (Talairach Daemon) (Lancaster et al., 2000; Lancaster *et al*., 1997), pois achamos mais interessante conhecer as regiões que foram encontradas, através de coordenadas Talairach. O BrainVoyager QX® possui essa limitação técnica de não fornecer os

resultados obtidos por meio da correlação entre coordenadas Talairach específicas e regiões anatômicas cerebrais e o software complementar utilizado Talairach Client® é altamente especializado para essa finalidade. É importante mencionar que o software BrainVoyager QX® fornece as coordenadas Talairach por meio de um método conhecido como "Centro de Gravidade", ou seja, nesse método os valores das coordenadas apresentadas se referem as médias dos voxels centrais de um determinado *cluster* encontrado . Abaixo uma figura que ilustra esse método:

VOI Center-Of-Gravity Table [Talairach coordinates]

	mean x	mean y	mean z	stdev x	stdev y	stdev z	NrOfVoxels
Cluster 1	19.71	28.64	12.64	2.47	5.86	6.18	503
Cluster 2	18.04	-15.92	5.92	1.36	2.48	2.08	144
Cluster 3	17.02	-11.74	33.34	1.04	4.26	1.87	179
Cluster 4	6.91	-37.75	67.96	2.15	1.44	2.20	207
Cluster 5	-8.46	-8.51	26.95	7.49	7.04	3.55	1553
Cluster 6	2.69	-14.28	-40.34	2.19	1.50	1.98	143
Cluster 7	-14.47	-36.30	11.57	6.08	8.41	3.85	509
Cluster 8	-14.18	-18.27	69.51	4.36	2.54	2.07	416
Cluster 9	-9.57	26.67	13.19	1.97	2.21	2.33	147
Cluster 10	-19.57	33.39	8.99	2.19	3.57	5.59	754
Cluster 11	-20.72	9.30	16.24	0.86	3.04	1.90	103

Figura 14: Exemplo de coordenadas Talairach encontradas, descritas por meio de um método conhecido como "Centro de Gravidade". É possível observarmos as médias e os desvios-padrão para cada eixo x, y e z, separadamente, bem como o número de voxels da região.

Finalmente, por meio dos resultados encontrados e descritos por meio de suas respectivas coordenadas Talairach, todas as regiões anatômicas que possuíam alterações estatisticamente significativas após a realização de nossa análise estatística escolhida, a VANCOVA, foram manualmente convertidas novamente em regiões cerebrais

anatômicas, utilizando dessa vez para esse procedimento o livro *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain* (Talairach e Tournoux, 1988), no intuito de checagem adicional.

Para a análise estatística das características demográficas dos sujeitos do estudo foi realizada análise de variância (ANOVA) para comparar a idade entre os três grupos (controle, esquizofrenia e parentes), seguida de análise post-hoc com teste de Tukey.

5. Resultados

5.1 Características demográficas e clínicas dos sujeitos

A ANOVA apontou que houve diferenças entre os grupos em relação à idade ($F_{2,87}= 4,87$; $p=0,01$), sendo que os grupos esquizofrenia e parentes diferiram entre si, com os pacientes apresentando média de idade menor que os parentes, mas não houve diferenças entre pacientes e controles e entre controles e parentes. Segue tabela ilustrativa abaixo:

Tabela 1: Características demográficas e clínicas dos sujeitos do estudo

Grupo	Idade		
	N	M	P
Pacientes	30	31,76	12,27
Masculinos	15	29,33	9,04
Femininos	15	34,20	14,74
Parentes em 1º Grau	30	42,56	15,58
Masculinos	15	38,86	15,23
Femininos	15	46,26	15,55
Controles Saudáveis	30	39,46	13,31
Masculinos	15	43,20	14,31
Femininos	15	35,73	11,51

N – Número dos Sujeitos; M – Média; DP – Desvio Padrão da Média

5.2 Grupo pacientes x controles

5.2a Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de anisotropia fracional de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com controles saudáveis

Os resultados abaixo se referem às regiões anatômicas encontradas após realização da VANCOVA. Todas as regiões encontradas evidenciaram que AF de controles saudáveis encontrava-se aumentada em comparação à pacientes portadores de esquizofrenia.

Tabela 2: Resultado das regiões anatômicas encontradas após a VANCOVA da AF de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com controles saudáveis.

Regiões	Voxels	Coordenadas Talairach fornecidas pelo BrainVoyager			Software Talairach Client
		X	Y	Z	
Região 1	503	20	29	13	Substância branca subgiral do lobo frontal do hemisfério direito
Região 2	179	17	-12	33	Substância branca do giro do cíngulo do lobo límbico do hemisfério direito
Região 3	1553	-8	-9	27	Substância branca do giro do cíngulo do lobo límbico do hemisfério esquerdo
Região 4	509	-14	-36	12	Substância branca extranuclear sublobar do hemisfério esquerdo
Região 5	147	-10	27	13	Substância branca do corpo caloso extranuclear sublobar do hemisfério esquerdo
Região 6	754	-20	33	9	Substância branca subgiral do lobo frontal do hemisfério esquerdo
Região 7	103	-21	9	16	Substância branca extranuclear sublobar do hemisfério esquerdo

5.2b Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de anisotropia fracional de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com controles saudáveis considerando a contribuição da covariável idade

Os resultados abaixo se referem às regiões anatômicas em que a idade produziu influência dentre a VANCOVA realizada no capítulo 5.2a. Nessas regiões, os valores de AF de controles saudáveis estavam aumentados em comparação a pacientes portadores de esquizofrenia.

Tabela 3: Resultado das regiões anatômicas encontradas após a VANCOVA, em que a idade produziu influência na AF de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com controles saudáveis.

Regiões	Voxels	Coordenadas Talairach fornecidas pelo BrainVoyager			Software Talairach Client
		X	Y	Z	
Região 1	937	17	34	6	Substância branca do corpo caloso subgiral do lobo frontal do hemisfério direito
Região 2	301	18	-7	32	Substância branca do giro do cíngulo do lobo límbico do hemisfério direito
Região 3	1134	-18	30	10	Substância branca subgiral do lobo frontal do hemisfério esquerdo

5.2c Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de anisotropia fracional de pacientes portadores de esquizofrenia considerando a influência do gênero

Os resultados abaixo se referem às regiões anatômicas em que o sexo produziu influência na AF de pacientes portadores de esquizofrenia. Em todas as regiões encontradas, os pacientes do sexo feminino apresentaram valores de AF maiores que os masculinos.

Tabela 4: Resultado das regiões anatômicas encontradas após a VANCOVA, em que o sexo produziu influência na AF de pacientes portadores de esquizofrenia.

Regiões	Voxels	Coordenadas Talairach fornecidas pelo BrainVoyager			Software Talairach Client
		X	Y	Z	
Região 1	130	25	-15	34	Substância branca subgiral do lobo frontal do hemisfério direito
Região 2	108	-25	-19	21	Substância branca extranuclear sublobar do hemisfério esquerdo
Região 3	201	-35	-38	13	Substância branca do giro temporal transverso do lobo temporal do hemisfério esquerdo

5.2d Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de difusibilidade média de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com controles saudáveis

Os resultados abaixo se referem às regiões anatômicas encontradas após realização da VANCOVA. Todas as regiões encontradas evidenciaram que a DM de pacientes portadores de esquizofrenia encontrava-se aumentada em comparação a controles saudáveis.

Tabela 5: Resultado das regiões anatômicas encontradas após a VANCOVA da DM de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com controles saudáveis.

Regiões	Voxels	Coordenadas Talairach fornecidas pelo BrainVoyager			Software Talairach Client
		X	Y	Z	
Região 1	149	17	27	3	Substância branca extranuclear sublobar do hemisfério direito
Região 2	334	-1	17	-2	Substância branca do corpo caloso extranuclear sublobar do hemisfério esquerdo
Região 3	109	-10	-1	9	Substância branca extranuclear sublobar do hemisfério esquerdo
Região 4	155	-27	-53	-1	Substância branca subgiral do lobo occipital do hemisfério esquerdo
Região 5	115	-27	7	28	Substância branca subgiral do lobo frontal do hemisfério esquerdo

5.2e Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de difusibilidade média de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com controles saudáveis considerando a contribuição da covariável idade

Os resultados abaixo se referem às regiões anatômicas em que a idade produziu influência dentre a VANCOVA realizada no capítulo 5.2d. Nessas regiões, os valores de DM de pacientes portadores de esquizofrenia encontravam-se aumentados em comparação a controles saudáveis.

Tabela 6: Resultado das regiões anatômicas encontradas após a VANCOVA, em que a idade produziu influência na DM de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com controles saudáveis.

Regiões	Voxels	Coordenadas Talairach fornecidas pelo BrainVoyager			Software Talairach Client
		X	Y	Z	
Região 1	178	45	35	20	Substância branca do giro médio-frontal do lobo frontal do hemisfério direito
Região 2	227	39	18	-10	Substância branca do giro frontal inferior do lobo frontal do hemisfério direito
Região 3	164	34	-44	13	Substância branca subgiral do lobo temporal do hemisfério direito
Região 4	111	32	-42	19	Substância branca extranuclear sublobar do hemisfério direito
Região 5	247	22	4	24	Substância branca extranuclear sublobar do hemisfério direito
Região 6	1766	16	32	6	Substância branca do corpo caloso subgiral do lobo frontal do hemisfério direito
Região 7	445	18	-13	31	Substância branca do giro do cíngulo do lobo límbico do hemisfério direito
Região 8	102	14	-30	61	Substância branca subgiral do lobo frontal do hemisfério direito
Região 9	1123	-14	31	6	Substância branca do corpo caloso subgiral do lobo frontal do hemisfério esquerdo
Região 10	104	-27	5	28	Substância branca subgiral do lobo frontal do hemisfério esquerdo
Região 11	151	-30	-56	17	Substância branca subgiral do lobo temporal do hemisfério esquerdo
Região 12	315	-43	-40	10	Substância branca do giro temporal superior do lobo temporal do hemisfério esquerdo
Região 13	382	-43	24	5	Substância branca do giro frontal inferior do lobo frontal do hemisfério esquerdo
Região 14	193	-60	-36	28	Substância branca do lóbulo parietal inferior do lobo parietal do hemisfério esquerdo

5.2f Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de difusibilidade média de pacientes portadores de esquizofrenia considerando a influência do gênero

Os resultados abaixo se referem às regiões anatômicas em que o sexo produziu influencia na DM de pacientes portadores de esquizofrenia. Na única região encontrada os pacientes portadores de esquizofrenia do sexo masculino apresentaram valores de DM maiores que os femininos.

Tabela 7: Resultado das regiões anatômicas encontradas após a VANCOVA, em que o sexo produziu influência na DM de pacientes portadores de esquizofrenia.

Regiões	Voxels	Coordenadas Talairach fornecidas pelo BrainVoyager			Software Talairach Client
		X	Y	Z	
Região 1	249	-11	-92	13	Substância branca do *cuneus* do lobo occipital do hemisfério esquerdo

5.2g Imagens ilustrativas da análise estatística realizada no grupo pacientes x controles

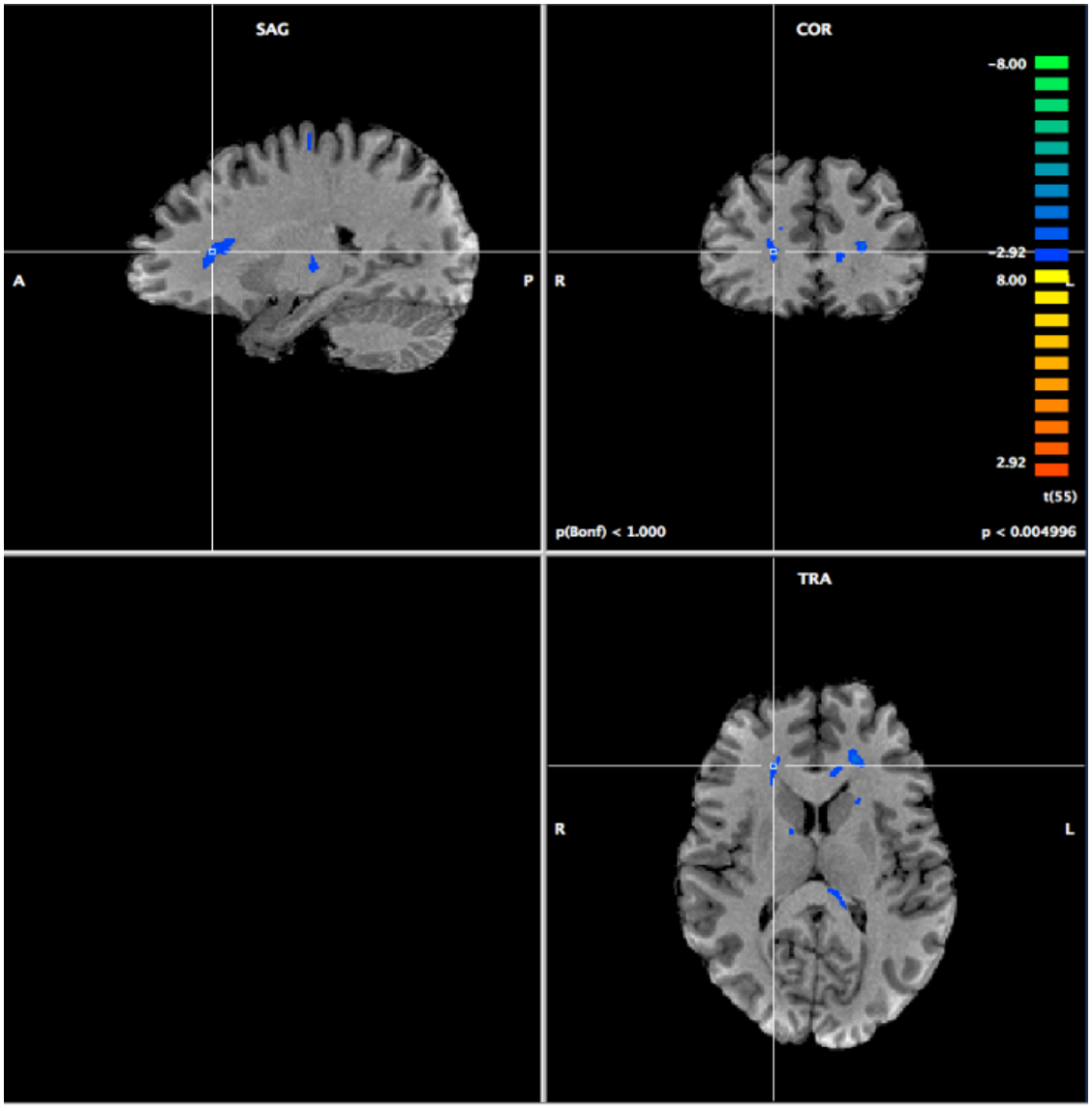

Figura 15: Mapa de *clusters* de AF após realização da VANCOVA no grupo pacientes x controles, utilizando o software BrainVoyager QX®. As áreas em azul representam uma região onde os valores de AF estavam aumentados.

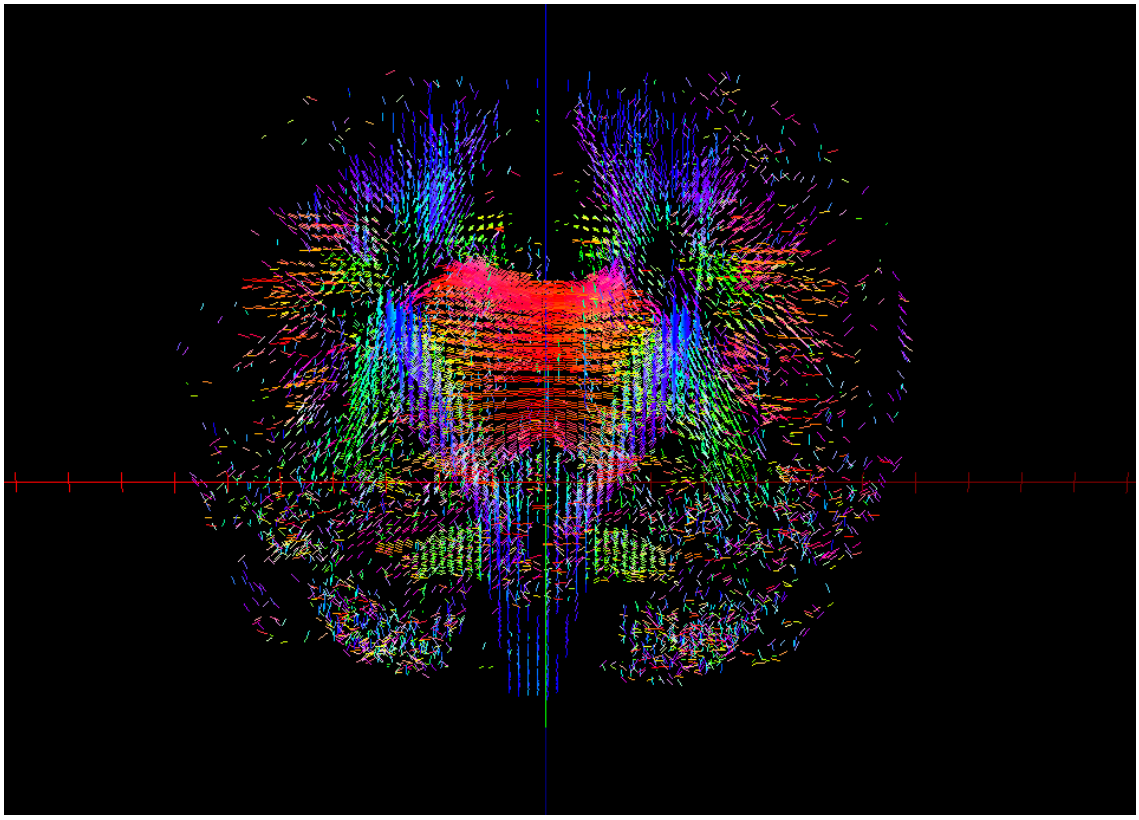

Figura 16: Imagem do tensor de difusão de um paciente portador de esquizofrenia do sexo masculino do grupo pacientes x controles. As diferentes colorações dos vetores são representativas para a direção das fibras.

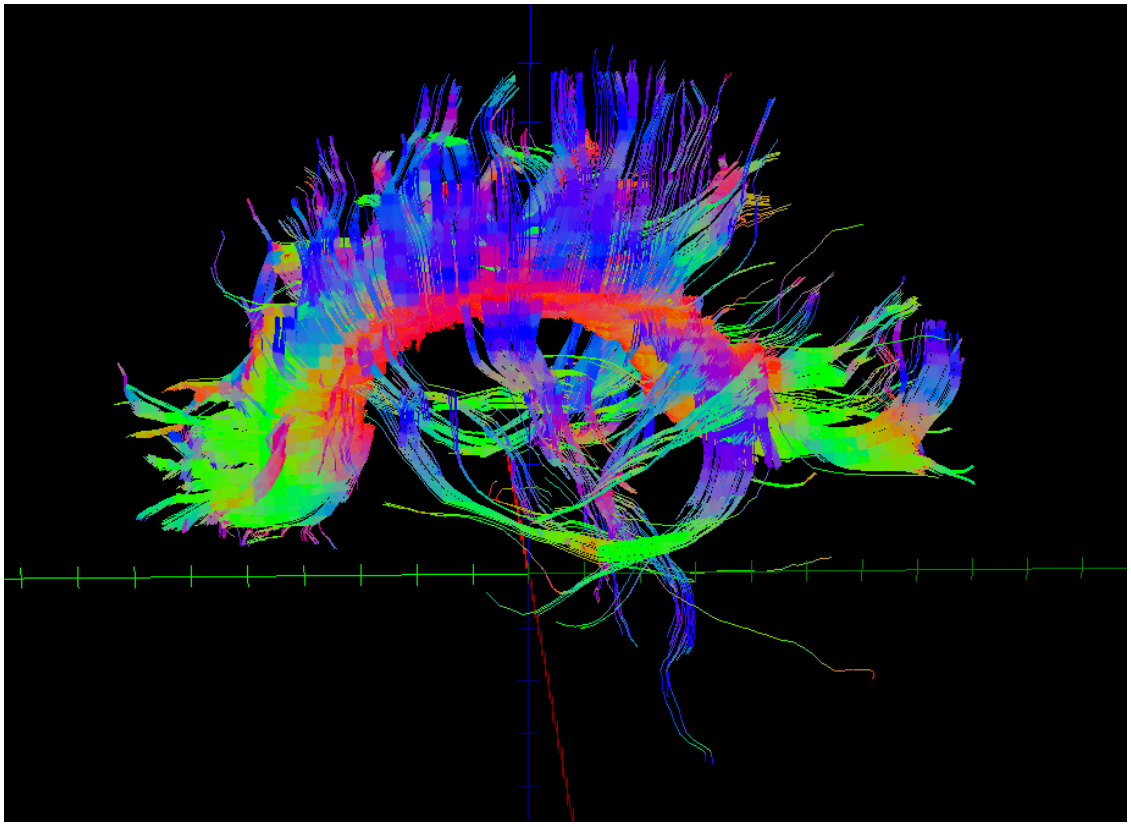

Figura 17: Imagem de tractografia do CC de uma paciente portadora de esquizofrenia do sexo feminino do grupo pacientes x controles. As diferentes colorações das fibras representam a direção das mesmas.

5.3 Grupo pacientes x parentes

5.3a Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de anisotropia fracional de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com seus parentes

Os resultados abaixo se referem às regiões anatômicas encontradas após realização da VANCOVA. Já nas regiões encontradas os parentes apresentaram valores de AF maiores que os pacientes.

Tabela 8: Resultado das regiões anatômicas encontradas após a VANCOVA da AF de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com seus parentes.

Regiões	Voxels	Coordenadas Talairach fornecidas pelo BrainVoyager			Software Talairach Client
		X	Y	Z	
Região 1	252	20	22	14	Substância branca extranuclear sublobar do hemisfério direito
Região 2	110	18	-11	20	Substância branca extranuclear sublobar do hemisfério direito
Região 3	268	9	0	9	Substância branca extranuclear sublobar do hemisfério direito
Região 4	670	-14	-13	29	Substância branca do giro do cíngulo do lobo límbico do hemisfério esquerdo
Região 5	246	-18	-42	9	Substância branca do corpo caloso extranuclear sublobar do hemisfério esquerdo
Região 6	1035	-20	29	11	Substância branca subgiral do lobo frontal do hemisfério esquerdo
Região 7	106	-33	-5	43	Substância branca do giro frontal médio do lobo frontal do hemisfério esquerdo

5.3b Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de anisotropia fracional de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com seus parentes considerando a contribuição da covariável idade

Os resultados abaixo se referem às regiões anatômicas em que a idade produziu influência dentre a VANCOVA realizada no capítulo 5.3a. Nas regiões encontradas os valores de AF de parentes estavam aumentados em comparação à pacientes portadores de esquizofrenia.

Tabela 9: Resultado das regiões anatômicas encontradas após a VANCOVA, em que a idade produziu influência na AF de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com seus parentes.

Regiões	Voxels	Coordenadas Talairach fornecidas pelo BrainVoyager			Software Talairach Client
		X	Y	Z	
Região 1	112	18	-30	33	Substância branca do giro do cíngulo do lobo límbico do hemisfério direito
Região 2	954	-16	8	37	Substância branca do giro do cíngulo do lobo límbico do hemisfério esquerdo
Região 3	567	-20	23	14	Substância branca extranuclear sublobar do hemisfério esquerdo
Região 4	136	-25	-28	2	Substância branca extranuclear sublobar do hemisfério esquerdo

5.3c Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de anisotropia fracional de parentes considerando a influência do gênero

Os resultados abaixo se referem às regiões anatômicas em que o sexo produziu influência na AF de parentes. Na única região encontrada os parentes do sexo masculino apresentaram valores de AF maiores que os femininos.

Tabela 10: Resultado das regiões anatômicas encontradas após a VANCOVA, em que o sexo produziu influência na AF de parentes.

Regiões	Voxels	Coordenadas Talairach fornecidas pelo BrainVoyager			Software Talairach Client
		X	Y	Z	

Região 1	102	-41	3	24	Substância branca subgiral do lobo frontal do hemisfério esquerdo

5.3d Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de difusibilidade média de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com seus parentes

Os resultados abaixo se referem às regiões anatômicas encontradas após realização da VANCOVA. Todas as regiões encontradas evidenciaram que a DM de pacientes portadores de esquizofrenia encontrava-se aumentada em comparação a seus parentes.

Tabela 11: Resultado das regiões anatômicas encontradas após a VANCOVA da DM de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com seus parentes.

Regiões	Voxels	Coordenadas Talairach fornecidas pelo BrainVoyager			Software Talairach Client
		X	Y	Z	
Região 1	352	30	-41	-5	Substância branca do giro para-hipocampal do lobo límbico do hemisfério direito
Região 2	776	-10	-12	26	Substância branca do giro do cíngulo do lobo límbico do hemisfério esquerdo
Região 3	757	-18	-38	4	Substância branca do giro para-hipocampal do lobo límbico do hemisfério esquerdo
Região 4	123	-58	-20	15	Substância branca do giro pós-central do lobo parietal do hemisfério esquerdo

5.3e Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de difusibilidade média de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com seus parentes considerando a contribuição da covariável idade

Os resultados abaixo se referem às regiões anatômicas em que a idade produziu influência dentre a VANCOVA realizada no capítulo 5.3d. Nessas regiões, os valores de DM de pacientes portadores de esquizofrenia encontravam-se aumentados em comparação a seus parentes.

Tabela 12: Resultado das regiões anatômicas encontradas após a VANCOVA, em que a idade produziu influência na DM de pacientes portadores de esquizofrenia comparados com seus parentes.

Regiões	Voxels	Coordenadas Talairach fornecidas pelo BrainVoyager			Software Talairach Client
		X	Y	Z	
Região 1	338	20	36	4	Substância branca subgiral do lobo frontal do hemisfério direito
Região 2	540	21	-16	31	Substância branca subgiral do lobo frontal do hemisfério direito
Região 3	3176	-2	-23	4	Substância branca extranuclear sublobar inter-hemisférica
Região 4	307	-20	22	14	Substância branca extranuclear sublobar do hemisfério esquerdo
Região 5	458	-30	-56	14	Substância branca subgiral do lobo temporal do hemisfério esquerdo

5.3f Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de difusibilidade média de parentes considerando a influência do gênero

Não foram encontrados resultados com valores estatisticamente significativos.

5.3g Imagens ilustrativas da análise estatística realizada no grupo pacientes x parentes

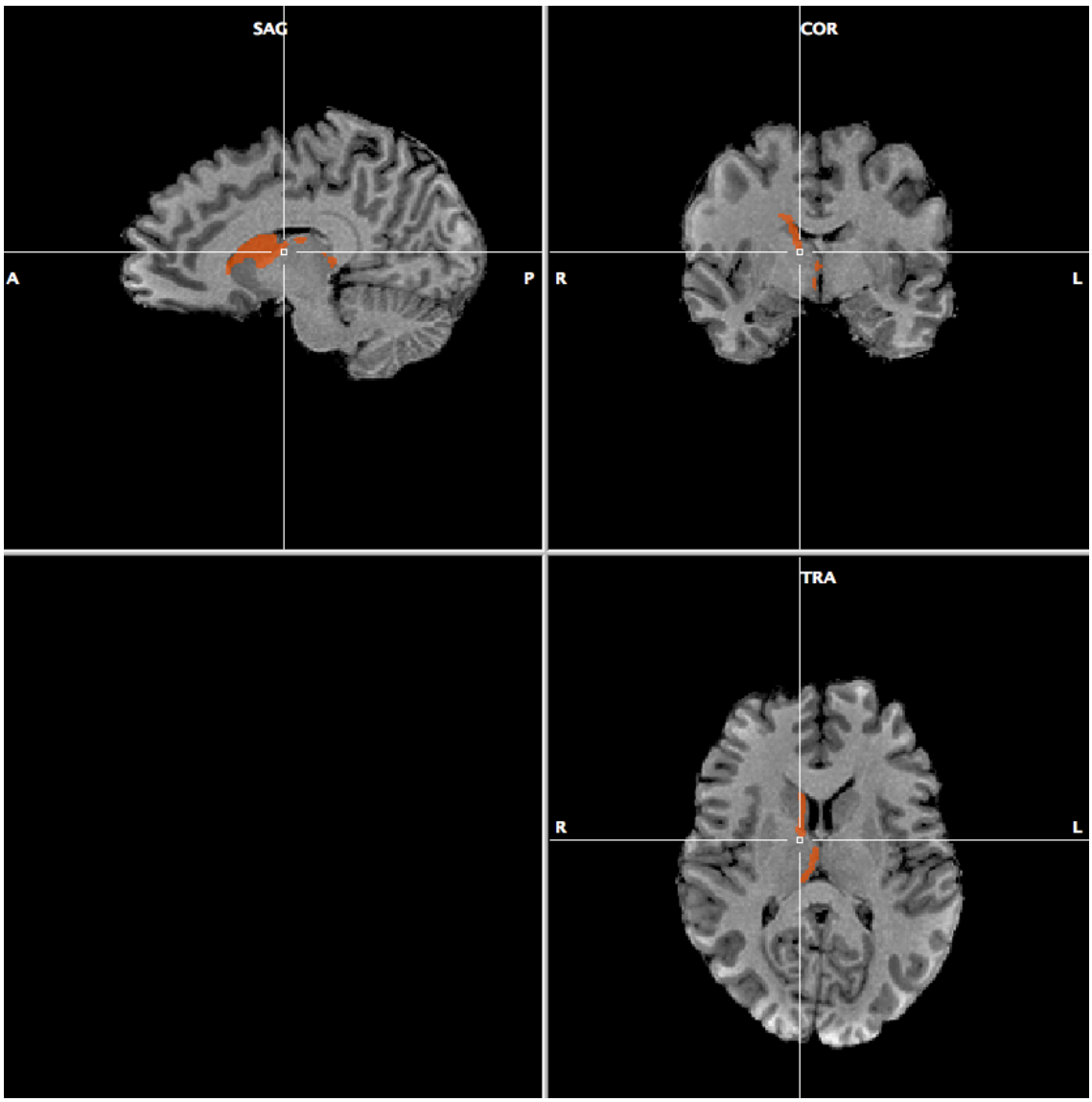

Figura 18: Mapa de *clusters* de DM após realização da VANCOVA no grupo pacientes x parentes, utilizando o software BrainVoyager QX®. As áreas em vermelho representam uma região onde os valores de DM estavam aumentados.

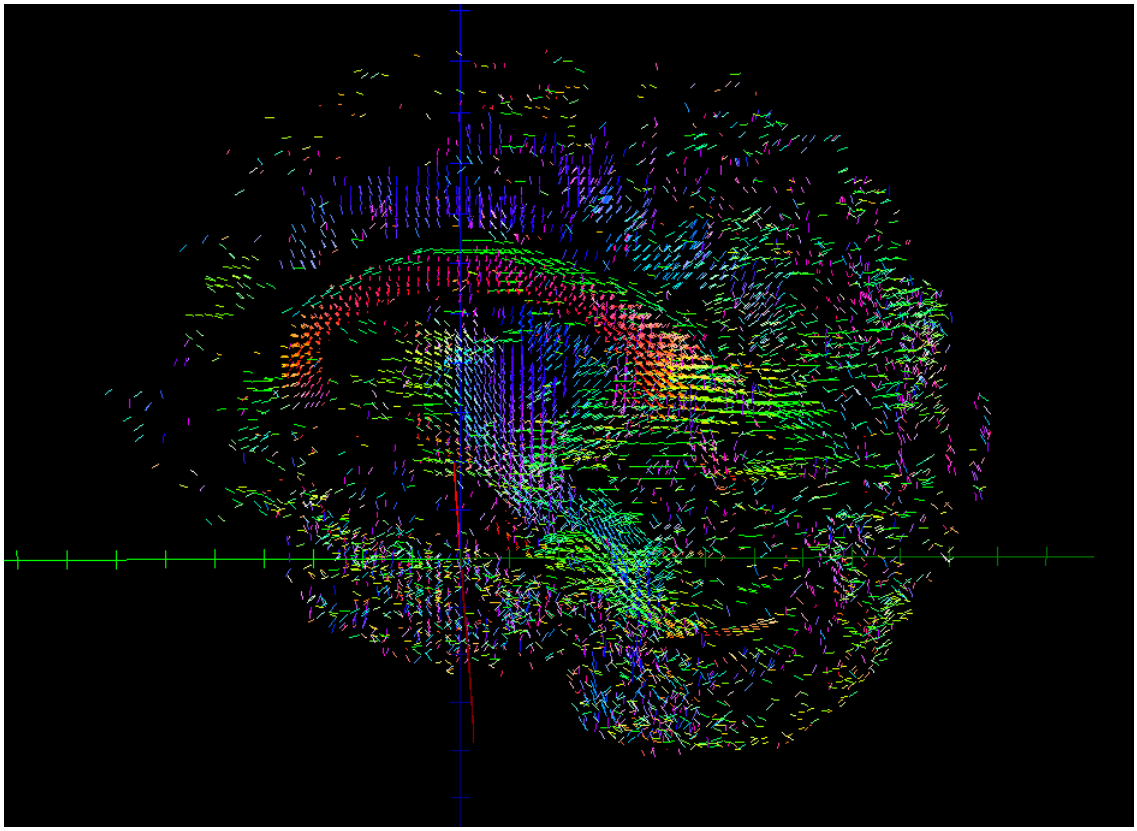

Figura 19: Imagem do tensor de difusão de um parente do sexo masculino do grupo pacientes x parentes. As diferentes colorações dos vetores são representativas para a direção das fibras.

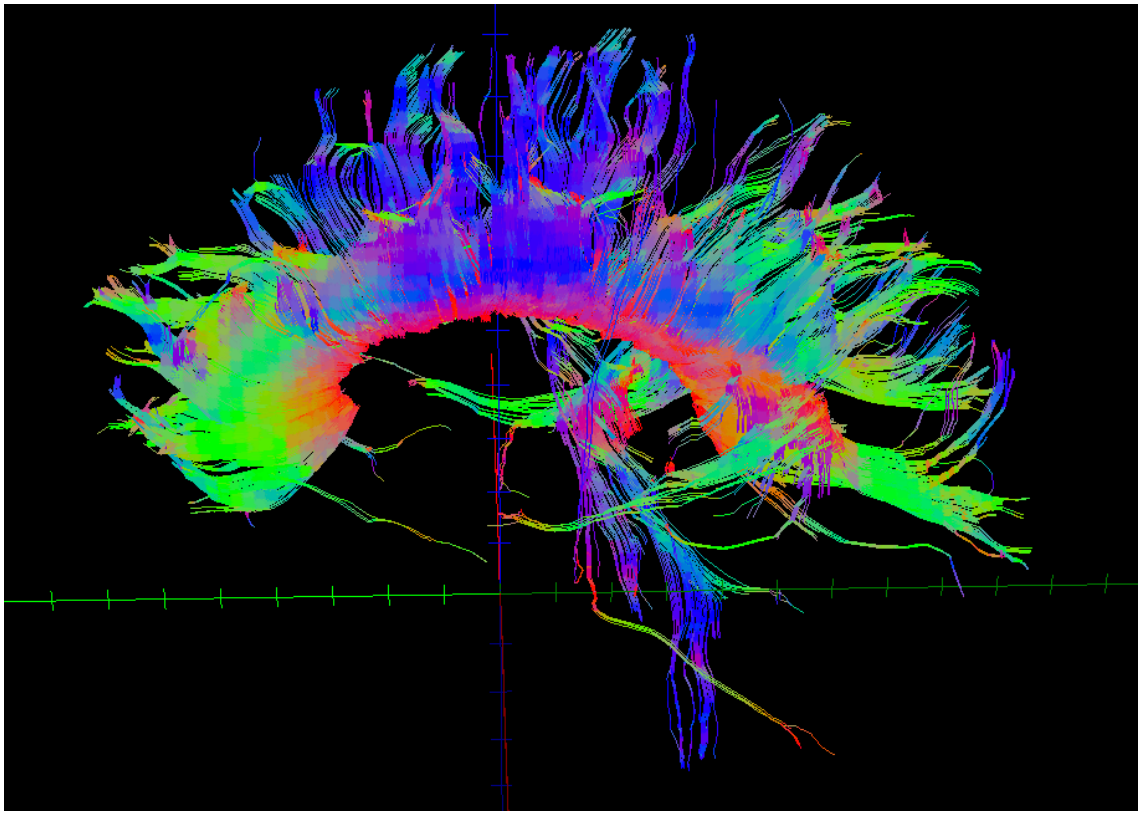

Figura 20: Imagem de tractografia do CC de um parente do sexo masculino do grupo pacientes x parentes. As diferentes colorações das fibras representam sua direção.

5.4 Grupo parentes x controles

5.4a Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de anisotropia fracional de parentes comparados com controles saudáveis

Não foram encontrados resultados com valores estatisticamente significativos.

5.4b Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de anisotropia fracional de parentes comparados com controles saudáveis considerando a contribuição da covariável idade

Não foram encontrados resultados com valores estatisticamente significativos.

5.4c Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de anisotropia fracional de controles saudáveis considerando a influência do gênero

Não foram encontrados resultados com valores estatisticamente significativos.

5.4d Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de difusibilidade média de parentes comparados com controles saudáveis

Não foram encontrados resultados com valores estatisticamente significativos.

5.4e Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de difusibilidade média de parentes comparados com controles saudáveis considerando a contribuição da covariável idade

Não foram encontrados resultados com valores estatisticamente significativos.

5.4f Análise de covariância voxel a voxel dos mapas de difusibilidade média de controles saudáveis considerando a influência do gênero

Não foram encontrados resultados com valores estatisticamente significativos.

6. Discussão

O presente estudo investigou a conectividade de todo o cérebro por meio de uma análise voxel a voxel. Essa investigação foi realizada em pacientes portadores de esquizofrenia, em seus parentes de primeiro grau e em controles saudáveis, comparando os grupos entre si. Avaliou-se também a influência do gênero e da idade nos resultados encontrados e qualquer alteração na integridade da SB, mensurada por meio de AF e DM, foi relatada.

6.1 Discussão sobre o grupo pacientes x controles

Encontramos diferenças estatisticamente significativas nos valores de AF e DM nos pacientes portadores de esquizofrenia quando comparados com controles saudáveis. Mais especificamente, podemos afirmar que nas regiões homólogas a toda a extensão do CC, em algumas áreas frontais adjacentes e no giro do cíngulo (ver tabela 2), tanto no hemisfério esquerdo quanto no direito, os valores de AF que estavam menores no grupo dos pacientes nos levam a crer que exista perda de conectividade cerebral nessas áreas. Confirmando nossos resultados, obtivemos aumento de DM praticamente nas mesmas áreas (ver tabela 5), após a realização de uma nova VANCOVA. O único achado diferente foi uma pequena área no lobo occipital; entretanto, apenas valores de DM elevados nos dão a ideia de uma região, simplesmente, mais difusa à água.

Nosso estudo também demonstrou que a idade influenciou os valores de AF de pacientes quando comparados com seus controles. Foram encontradas três regiões cerebrais, CC, giro do cíngulo e área frontal (ver tabela 3), onde os valores de AF estavam diminuídos nos pacientes. Importante mencionar que essas regiões se assemelham às mesmas áreas encontradas quando comparamos o grupo dos pacientes com seus controles saudáveis, porém sem avaliarmos a contribuição da idade. Não restaram dúvidas de que essas também são regiões homólogas ao CC, fato que nos permite dizer que a idade também pareceu influenciar a conectividade IH. Os resultados da DM no grupo (ver tabela 6) demonstraram um aumento significativo em

praticamente todas as regiões onde a AF estava diminuída, entretanto pequenas alterações no lobo temporal e parietal também foram evidenciadas.

A influência do gênero dentro do grupo de pacientes também foi avaliada, e pudemos obter como resultado três regiões cerebrais distintas, região do lobo frontal, CC e giro temporal transverso (ver tabela 4), onde os valores de AF estavam diminuídos nos homens portadores de esquizofrenia. Retirando a região do giro temporal encontrada, todas as outras são homólogas ao CC, o que nos permite afirmar que o gênero também pôde ter influenciado a conectividade IH, pois os homens portadores de esquizofrenia parecem possuir algumas áreas cerebrais menos preservadas do que as mulheres. A análise da DM no grupo evidenciou apenas uma região, *cuneus* do lobo occipital (ver tabela 7) com valores de DM aumentados em pacientes do sexo masculino, porém essa região não possui relação direta com o CC.

6.2 Discussão sobre o grupo pacientes x parentes

Quando comparamos os pacientes com os seus parentes em primeiro grau, nossos resultados evidenciaram que os pacientes apresentaram resultados de AF menores que seus parentes. Todas as regiões encontradas são homólogas ao CC (ver tabela 8), o que nos permite afirmar que parece haver algum tipo de disfunção de conectividade IH entre os pacientes e seus parentes. Interessante também é a região 3 (ver tabela 8) parecer estar muito próxima da CA e a região 5 (ver tabela 8) próxima da CP. Esses achados reforçam a hipótese da perda de conectividade entre os hemisférios de pacientes portadores de esquizofrenia. Quanto a DM no grupo, resta-nos dizer que apesar de encontrarmos aumento da DM em algumas outras áreas cerebrais, as quais não encontramos na avaliação da AF, como a região do hipocampo e do giro pós-central do lobo parietal (ver tabela 11), também encontramos aumento de DM no giro do cíngulo, ou seja, uma região adjacente ao CC.

Os valores de AF dos pacientes também estavam diminuídos em todas as regiões encontradas (ver tabela 9) quando avaliamos a contribuição da idade no grupo. Essas áreas também são homólogas ao CC e giro do cíngulo e esses resultados também nos permitem afirmar que a idade pareceu influenciar a conectividade IH quando

comparamos os pacientes com seus parentes em primeiro grau. Os resultados sobre a DM no grupo nos mostraram que seus valores estavam aumentados em diversas regiões ao longo do CC e em áreas frontais (ver tabela 12), confirmando os resultados de AF e nos dando a ideia da conectividade IH alterada. Entretanto, também encontramos aumento de DM no lobo temporal, o que nos mostra que nessa área os cérebros desses pacientes estavam mais difusos, ou seja, mais pérvios à difusão de água do que os cérebros de seus parentes.

Quanto aos resultados sobre a influência do gênero no grupo dos parentes, podemos mencionar que encontramos apenas uma região (ver tabela 10) onde os valores de AF estavam diminuídos no grupo dos parentes do sexo feminino. Apesar de a única região encontrada estar localizada em uma área frontal, próxima ao CC, devido ao número reduzido de voxels dessa estrutura (102, lembrando que nosso limite de extensão mínima de voxels é 100) possuímos poucos indícios para dizer que o sexo pode influenciar a conectividade IH no grupo dos parentes. Não encontramos nenhuma evidência de alterações de DM no grupo.

6.3 Discussão sobre o grupo parentes x controles

No último grupo analisado não encontramos resultados estatisticamente significativos de alterações de AF e DM entre parentes e controles saudáveis. Assim, podemos dizer que provavelmente não existem alterações de conectividade IH nesse grupo.

A influência da idade no grupo não pôde ser calculada porque não encontramos resultados significativos intragrupo.

Quando comparamos os sexos no grupo dos controles, não encontramos resultados significativos.

6.4 Discussão geral sobre os resultados

Os resultados encontrados pelo nosso estudo, em síntese, revelaram que realmente possa existir perda de conectividade IH nos pacientes portadores de esquizofrenia. Entretanto, o que esses resultados significam realmente é algo que a discussão que segue abaixo tentará responder.

Como explicado anteriormente, a transferência de informações entre diferentes áreas cerebrais pode ocorrer de duas maneiras distintas: pelas vias de conexões intra-hemisféricas e por vias de conexões IH. A primeira via, que conecta regiões corticais através de projeções axonais dentro de um mesmo hemisfério, é importante tanto para a troca de informações intra-hemisféricas quanto para o processamento IH (Schulte e Müller-Oehring, 2010; Aralasmak *et al*., 2006). A segunda via diz respeito à transferência de informações entre os diferentes hemisférios e ocorre através das comissuras cerebrais, ou seja, CA, CP e CC (Raybaud, 2010), por meio de conexões axonais inseridas dentro de feixes de fibras nervosas (van der Knaap e van der Ham, 2011).

Pelos dados encontrados em nosso estudo observamos que grande parte das áreas cerebrais afetadas estava localizada ao longo de toda a extensão do CC quando comparamos os pacientes com seus parentes em primeiro grau e com controles saudáveis. É por esse motivo que acreditamos que as conexões IH estavam alteradas nos pacientes do nosso estudo e, por conseguinte, permitindo-nos assumir que possa existir perda de conectividade IH nesses sujeitos. Esses achados também foram confirmados por diversos outros estudos, os quais evidenciaram que o CC estava acometido em pacientes portadores de esquizofrenia. É o caso de um estudo realizado por Gasparotti em 2009, o qual encontrou diminuições de AF em algumas regiões específicas do CC (Gasparotti *et al*., 2009). Outro ponto interessante desse estudo é o de ir na direção contrária de uma grande limitação metodológica, imposta por alguns pesquisadores que acreditam que drogas antipsicóticas poderiam diminuir os valores de AF pela liberação de citocinas inflamatórias e radicais livres da micróglia ativada (Monji *et al*., 2009), pois seus resultados foram provenientes de pacientes que nunca haviam usado medicamentos antipsicóticos.

Podemos utilizar esse estudo, realizado por Gasparotti, em que drogas antipsicóticas não interferiram nos seus valores de AF encontrados, como resposta a

uma limitação imposta em alguns estudos, inclusive no nosso, sobre IMRTD, de que o uso de drogas antipsicóticas poderia influenciar os valores de AF e DM.

De acordo com nossos achados, o CC, que também é conhecido como a principal região responsável pela troca de informações entre os hemisférios, parece estar amplamente acometido nessa doença. Nossos resultados são congruentes com outros dados da literatura atual, os quais também encontraram alterações na integridade das fibras da SB do CC (Kubicki *et al*., 2008; Kanaan *et al*., 2006; Price *et al*., 2007). Por exemplo, no estudo de Kubicki, o autor refere haver maior comprometimento das fibras da porção frontal do CC e até de outras conexões corticais frontais.

Em nosso trabalho, não podemos verificar com precisão quais regiões específicas do CC estavam mais comprometidas, pois optamos por fazer uma análise geral, voxel a voxel, do cérebro todo e não procedemos a segmentação dessa estrutura por meio da criação de ROIs específicas, como no estudo de Kubicki.

Outros pesquisadores também corroboraram os nossos achados de alterações no CC, é o caso de Patel, que elaborou uma das mais extensas revisões bibliográficas sobre o assunto e que encontrou alterações mais significativas no esplênio dessa região (Patel *et al*., 2011). Ele concluiu que as diminuições de AF encontradas em sua revisão fornecem indícios de que a conectividade IH esteja alterada na esquizofrenia.

Knöchel também encontrou que a AF estava reduzida em pacientes e seus parentes em primeiro grau em todo o CC, no *genu* inferior, no *genu* superior e no istmo. Há de se ressaltar que nosso trabalho não encontrou diminuições de AF e nem de DM nos parentes em primeiro grau de pacientes portadores de esquizofrenia. Os autores do estudo de Knöchel concluíram que seus resultados apoiam a hipótese de perda de conectividade como uma das causas que podem explicar a gênese da esquizofrenia (Knöchel *et al*., 2012).

Além dos resultados de alterações no CC, também encontramos redução significativa dos valores de AF e aumento de DM em uma região homóloga a CA e a CP. Essas alterações, nessas regiões anatômicas específicas, reforçam a importância da hipótese da perda de conectividade IH em pacientes portadores de esquizofrenia. Choi e colaboradores confirmaram esses nossos resultados em um estudo com foco na região da CA realizado por meio de IRMTD. Eles encontraram evidências quantitativas de

redução de conectividade IH, mensuradas por meio da diminuição da AF dessa região (Choi *et al*., 2011).

Como podemos perceber, muitos estudos encontraram indícios de que a conectividade IH possa estar alterada na esquizofrenia. Entretanto, como limitação imposta aos nossos resultados, podemos mencionar que a realização de ROIs específicas poderia nos mostrar com mais clareza a natureza de nossos achados. Assim, seria interessante estendermos nossa linha de pesquisa em estudos futuros, delimitando ROIs específicas, como, por exemplo, no CC, na CA e na CP, para conhecermos com maior precisão os detalhes sobre o nível de acometimento dessas áreas cerebrais.

Podemos também observar que alguns dos nossos resultados evidenciaram maior acometimento de porções frontais do CC, mais especificamente de regiões corticocorticais frontais, as quais aparentemente podem ser encaradas como sendo responsáveis por conexões frontais intra-hemisféricas ou até mesmo IH, uma vez que existe um pequeno número de conexões corticais frontais que unem os hemisférios cerebrais. Kubicki também refere que os tractos calosais que promovem a comunicação IH entre as regiões do córtex frontal são um das regiões mais afetadas na esquizofrenia (Kubicki *et al*., 2008). Ainda dentro dos resultados encontrados em nossa pesquisa, sobre regiões frontais alteradas, o feixe do cíngulo também mostrou valores de AF com resultados menores que o de controles saudáveis, dado esse confirmado por diversos outros estudos (Nestor *et al*., 2008; Kubicki *et al*., 2005a).

Outro resultado interessante sobre o nosso trabalho foi o achado negativo de alterações de AF e DM quando da comparação realizada entre o grupo de parentes em primeiro grau de pacientes com esquizofrenia e o grupo de controles saudáveis.

O grupo formado por parentes em primeiro grau pode ser considerado como de indivíduos com alto risco familiar (ARF) para o desenvolvimento da doença. Segundo Maxwell, ARF pode ser definido com uma história familiar de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo em parentes de primeiro grau e aconselha o uso de uma escala criada por ele próprio, a "entrevista familiar para estudos genéticos", como método comprobatório para a identificação de indivíduos com alto risco genético para o desenvolvimento de esquizofrenia (Maxwell, 1996). Essa também seria uma possível limitação imposta aos nossos resultados, pois poderíamos ter aplicado algum tipo de

escala, como a referida acima, no grupo dos parentes em primeiro grau utilizados em nosso estudo como método auxiliar e comprobatório para indivíduos sob risco genético.

Poucos estudos sobre ARF para esquizofrenia e IRMTD foram realizados e, de acordo com nosso conhecimento, nenhum sobre ARF para esquizofrenia, IRMTD e conectividade IH. O primeiro estudo a abordar ARF para esquizofrenia e IRMTD foi conduzido em 2008 por Hoptman e colaboradores, que encontraram evidências de alterações na integridade da SB nos pacientes sob risco genético. Eles descobriram reduções de AF no giro cingulado e angular, bilateralmente (Hoptman *et al*., 2008).

Maniega e colaboradores também encontraram resultados de diminuição de AF nas fibras da SB da porção anterior da cápsula interna nos indivíduos com alto risco genético para o desenvolvimento da doença e afirmaram que essa alteração poderia ser um indicador de alta vulnerabilidade para o desenvolvimento dessa patologia (Maniega *et al*., 2008).

De qualquer maneira, pela escassez de estudos sobre o tema, para melhor elucidar a questão se existem ou não alterações de AF e DM em indivíduos com ARF para o desenvolvimento da doença, novos estudos longitudinais serão necessários para determinar se esses indivíduos sobre ARF irão desenvolver a doença e se realmente existem alterações na SB de indivíduos com ARF.

De acordo com o presente estudo, também podemos inferir que o gênero pode influenciar a conectividade IH, pois observamos valores de AF diminuídos e DM aumentados em homens portadores de esquizofrenia quando comparados com mulheres com a mesma doença e em áreas homólogas ao CC.

Na linha de nossos resultados, sabemos que na clínica psiquiátrica acredita-se que pacientes portadores de esquizofrenia do sexo feminino apresentem manifestações mais brandas da doença do que os mesmos pacientes do sexo masculino (Gearon e Bellack, 2000).

De acordo com o nosso conhecimento não temos informação até o momento de outros estudos que se propuseram a estudar a influência do gênero na conectividade IH, por meio de IRMTD. Entretanto, por meio de neuropatologia, Highley, confirmou a informação de que o gênero pode influenciar a conectividade IH, pois esse autor

elaborou dois estudos em que avaliou a influência do gênero nos valores de AF do CC e da CA de pacientes com esquizofrenia (Highley *et al*., 1999*a*; Highley *et al*., 1999b).

Crow também acredita que o gênero possa estar relacionado à doença, pois seus achados relatam algum tipo de assimetria cerebral que poderia sofrer influência do gênero (Crow, 1997; Crow 1998).

Discordando de nossos achados, em que encontramos valores de AF menores em homens, Rametti refere diminuição de FA no *genu* do CC em mulheres portadoras da doença quando comparadas com homens também portadores da patologia (Rametti *et al*., 2009).

A influência do gênero no grupo dos parentes não pareceu ser significativa, pois apenas em uma pequena porção de uma área anexa à região frontal obtivemos valores de AF diminuídos no grupo dos parentes do sexo feminino. Vale ressaltar que essa região apresentou número extremamente reduzido de voxels (102, lembrando que nosso limite de extensão mínima de voxels é 100) e assim possuímos poucos indícios para dizer que o sexo pôde influenciar a conectividade IH no grupo dos parentes.

Na análise estatística da influência do gênero dentro do grupo de controles, também não encontramos resultados significativos.

A idade também evidenciou alterações nos valores de AF e DM e consequentemente mostrou possuir a condição de influenciar a conectividade IH de pacientes portadores de esquizofrenia quando comparados com controles saudáveis e com seus parentes. Entretanto, como uma limitação imposta a nosso estudo devemos discutir o aspecto de que alguns pesquisadores acreditam que a cronicidade e, consequentemente, a neurotoxicidade característica da esquizofrenia poderia ser o responsável por alterações de AF e DM encontras em estudos de IMRTD e esquizofrenia.

Dessa maneira, devemos citar o estudo de Price e colaboradores, que, em 2005, revelaram que a conectividade IH, medida através do CC, estava normal em pacientes no início da síndrome, além do estudo de Friedman e colaboradores, que encontraram que não só no CC, mas também em outras áreas cerebrais, não havia alterações da SB no início da doença, mas que com a cronicidade dos casos as alterações da SB começam a ficar mais evidentes (Price *et al*., 2005; Friedman *et al*., 2008). Contrário a esses

resultados, estudos mais recentes, com metodologias mais modernas, como o de Lee, que foi realizado em pacientes em primeiro episódio, referem que já no início da doença existem claras alterações de diminuições de AF na SB de determinadas regiões cerebrais (Lee *et al*., 2013).

Em nosso trabalho, quando avaliamos a contribuição da covariável idade nos pacientes, o giro do cíngulo e o CC foram as regiões encontradas que mais apresentaram alterações de AF e MD. Choi também encontrou que a idade interfere na diminuição de conectividade IH encontrada em pacientes com esquizofrenia, pois evidenciou diminuição de AF na CA (Choi *et al*., 2011).

Rosenberger e colaboradores avaliaram, por meio de IRMTD, os efeitos da idade em 27 pacientes com esquizofrenia e encontraram influência significativa da idade nesses pacientes, no giro do cíngulo e no uncinado. Nesse estudo, os autores conseguiram concluir que pacientes com mais idade possuem valores de AF piores do que pacientes mais jovens (Rosenberger *et al*., 2008). Outra limitação encontrada em nosso trabalho é que, de acordo com a metodologia estatística utilizada em nossa análise de resultados, apesar de sabermos que a idade influenciou nossos achados, não possuímos a condição de interpretar de que maneira ela influenciou nossos resultados, ou seja, não sabemos se as diminuições de AF e os aumentos de DM encontrados estavam relacionados com pacientes mais jovens ou mais velhos.

Quanto à influência da idade no grupo de parentes comparados com controles, resta-nos dizer que uma vez que não encontramos resultados estatisticamente significativos nos valores de AF e DM na análise de parentes quando comparados com controles, não existe senso em calcularmos se a idade poderia influenciar os resultados desse grupo.

De acordo com os resultados gerais de nossa pesquisa, também encontramos algumas regiões específicas em que apenas os valores de DM estavam aumentados. São elas: lobo occipital, *cuneus* do lobo occipital, lobo temporal, giro temporal, lóbulo parietal inferior, giro para-hipocampal, giro pós-central do lobo parietal. Segundo Beaulieu, valores de DM elevados são sinônimo de espaço intercelular aumentado e compactado (Beaulieu, 2000). Portanto, podemos afirmar que essas regiões, onde apenas os valores de DM estavam aumentados, provavelmente se tratam de regiões

onde apenas a difusibilidade da água é maior, o que nos faz pensar apenas em áreas mais lesionadas, típicas de pacientes portadores de esquizofrenia.

No sentido de tentarmos compreender o que as alterações de AF e DM encontradas em nosso estudo realmente querem nos dizer, devemos recorrer a alguns conceitos de Beaulieu. Segundo esse autor, a AF pode ser considerada como uma medida de mielinização, de espessura, de densidade e de integridade axonal. Ele também acredita que a mielinização é um dos maiores contribuintes da anisotropia de difusão (Beaulieu e Allen, 1994).

Dentro desse contexto, os valores de AF diminuídos e de DM aumentados encontrados nos pacientes portadores de esquizofrenia do nosso estudo suportam a ideia de que possa haver comprometimento da mielina nas alterações da SB encontradas (Davis *et al*., 2003; Kubicki *et al*., 2008). Diversos estudos corroboram essa ideia e explicam que a enzima aspartato-acilase (ASPA), uma enzima associada à mielina e que é responsável pelo transporte axonal de N-acetil-aspartato (NAA), esteja diminuída nesses pacientes (Tkachev *et al*., 2007). Podemos afirmar também que as alterações da SB encontradas em nosso estudo revelam comprometimento no tamanho e na densidade de oligodendrócitos interfasciculares, além de redução nos níveis da proteína básica da mielina (MBP) (Lee *et al*., 2013).

Uma vez que podemos inferir que alterações na síntese e no transporte de mielina estejam associadas às alterações da SB encontradas, é inerente acreditarmos que a neurotransmissão glutamatérgica de nossos pacientes também devesse estar alterada, pois diminuições no catabolismo de NAA nos oligodendrócitos reduzem significativamente os níveis de acetato, os quais são necessários para a produção de lipídeos mielínicos e podem consequentemente afetar a neurotransmissão glutamatérgica (Tkachev *et al*., 2007).

A teoria glutamatérgica na esquizofrenia deriva de achados em que a quetamina e o PCP, substâncias sabidamente conhecidas como antagonistas de receptores NMDA, provocam sintomas muito parecidos com os da esquizofrenia (Tsai *et al*., 1998). Esses achados reforçam a presença de um funcionamento alterado do sistema glutamatérgico-NMDA nos pacientes portadores dessa doença. Assim, uma vez que em nosso estudo encontramos alterações no sistema glutamatérgico, visualizadas pelas alterações descritas nas fibras da SB, principalmente nas áreas responsáveis pela conexão entre os

hemisférios, ou seja, CC, CA, CP e algum tractos da região frontal, existe a possibilidade de que a conectividade IH anormal em pacientes portadores de esquizofrenia sofra ou até mesmo exerça influência desse neurotransmissor.

De acordo com o nosso conhecimento, não existem estudos clínicos na literatura atual sobre o glutamato e a conectividade IH e, assim, o nosso seria o primeiro a abordar esse tema. Encontramos apenas um estudo teórico sobre o assunto, o qual tenta correlacionar o papel do glutamato na conectividade cerebral, mas não especificamente na transferência de informação entre os hemisférios (Dias, 2012). O autor refere que: "...um dos principais genes envolvidos na etiologia da esquizofrenia, que está localizado no cromossomo 8p13 e é o responsável pela produção de 1 das 4 proteínas da família Neuregulin, seria o Neuregulin-1 (NGR-1). Através das interações moleculares que estão envolvidas com o NRG-1 e seus receptores ERB, é possível demonstrar forte associação entre a hipótese glutamatérgica e anormalidades da SB...".

Essa abordagem genética que o autor faz sobre a interação do glutamato nas anormalidades da SB vem ao encontro da abordagem neuroquímica descrita acima nessa discussão. Ainda dentro de um contexto genético, Dias continua referindo que vários estudos associaram o NGR-1 como um sinalizador de hipofunção NMDA, como um gene candidato à síndrome, como um participante da fosforilação de uma das subunidades (NR2B) dos receptores NMDA, que ele estaria associado à integridade dos oligodendrócitos e, consequentemente, associado à espessura da SB, assim interferindo na velocidade da transmissão da informação neural, e que a latência da onda P300, que por sua vez também está associada com a velocidade da transmissão nervosa, estaria presente e assim relacionada com disrupção da integridade da SB. O autor conclui que além do fato da exocitose excessiva de glutamato ser tóxica para os tractos axonais, NGR-1 participa da mielinização e provavelmente da destruição de potenciais de ação da SB.

Apesar dos indícios encontrados em nosso estudo, de que a conectividade IH possa estar relacionada ao sistema glutamatérgico, atualmente na literatura científica ainda não conseguimos responder adequadamente qual seria o papel do glutamato na transferência de informação entre os hemisférios cerebrais.

7. Conclusão

Como conclusão, podemos afirmar que os pacientes portadores de esquizofrenia de nosso estudo apresentaram valores de AF e DM alterados em regiões cerebrais específicas. A maior parte dessas regiões estava localizada em estruturas homólogas ao CC e áreas frontais adjacentes. Devido a esses achados podemos afirmar que descobrimos perda de conectividade IH nesses mesmos pacientes.

Podemos dizer também que, de acordo com nossos resultados, o gênero pode ter influenciado os valores de AF e DM e, consequentemente, ter influenciado a conectividade IH de pacientes portadores de esquizofrenia.

A idade também mostrou ter influenciado a conectividade IH de nossos pacientes. Entretanto, por limitações metodológicas estatísticas, não conseguimos responder de qual maneira essa influência ocorreu.

Com o atual conceito de que alterações de AF e de DM são indicativos de comprometimento da mielina, também podemos dizer que o sistema glutamatérgico desses pacientes estava alterado.

Em suma, conhecer qual o papel do glutamato na transferência de informação entre os hemisférios de pacientes portadores de esquizofrenia poderá, no futuro, trazer-nos informações importantes a respeito da etiologia e da fisiopatologia da esquizofrenia.

8. Referências bibliográficas

Abel EL. Benedict-Augustin Morel (1809–1873). Am J Psychiatry. 2004 161:2185-2185.

Abe O, Masutani Y, Aoki S, Yamasue H, Yamada H, Kasai K, Mori H, Hayashi N, Masumoto T, Ohtomo K. Topography of the human corpus callosum using diffusion tensor tractography. J Comp Assist Tomography. 2004 28:533–539.

Aboitiz F, Scheibel AB, Fisher RS, Zaidel E. Individual differences in brain asymmetries and fiber composition in the human corpus callosum. Brain Research. 1992 59:154–61.

Aboitiz F, Scheibel AB, Fisher RS, Zaidel E. Fiber composition of the human corpus callosum. Brain Res. 1992 Dec 11;598(1-2):143-53.

Aboitiz F, Montiel J. One hundred million years of interhemispheric communication: the history of the corpus callosum. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2003 36:409–20.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association. 2000.

Andreasen NC, Nopoulos P, Schultz S, Miller D, Gupta S, Swayze V, Flaum M. Positive and negative symptoms of schizophrenia: past, present and future. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1994 ;384:51-9.

Aralasmak A, Ulmer JL, Kocak M, Salvan CV, Hillis AE, Yousem DM. Association, commissural, and projection pathways and their functional deficit reported in literature. J Comput Assist Tomogr. 2006 Sep-Oct;30(5):695-715.

Arndt S, Alliger R, Andreasen NC. The distinction of positive and negative symptoms. The failure of a two-dimensional model. Br J Psychiatry. 1991 Mar;158:317-22.

Baethge C, Salvatore P, Baldessarini RJ. Cyclothymia, a circular mood disorder. Hist Psychiatry. 2003 Sep;14(55 Pt 3):377-99.

Basser PJ, Le Bihan D. Fiber orientation mapping in an anisotropic medium with NMR diffusion spectroscopy. In: Proceedings of the 11th Annual Meeting of the SMRM, Berlin. 1992 p 1221.

Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. J Magn Reson B. 1994 Mar;103(3):247-54. *(a)*

Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. Biophys J. 1994 Jan;66(1):259-67. *(b)*

Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system — a technical review. NMR Biomed. 2002 15:435–455.

Beaulieu C, Allen P. Determinants of Anisotropic Water Diffusion in Nerves. MRM. 1994 31:394–400.

Bech P, Kastrup M, Rafaelsen OJ. Mini-compendium of rating scales for states of anxiety depression mania schizophrenia with corresponding DSM-III syndromes. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1986 326:1-37.

Bech P, Malt UF, Denckers SJ, Ahlfors UG, Elgen K, Lewander T, Lundell A, Simpson GM, Lingjmde O. Scales for assessment of diagnosis and severity of mental disorders. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1993 Jul;372:1-87.

Berrios GE. Eugen Bleuler's place in the history of psychiatry. Schizophr Bull. 2011 Nov;37(6):1095-8.

Bigelow LB, Nasrallah HA, Rauscher FP. Corpus callosum thickness in chronic schizophrenia. Br J Psychiatry. 1983 Mar;142:284-7.

Bloom JS, Hynd GW. The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: excitation or inhibition? Neuropsychology Review. 2005 15:59–71.

Brown R, Colter N, Corsellis JA, Crow TJ, Frith CD, Jagoe R, Johnstone EC, Marsh L. Postmortem evidence of structural brain changes in schizophrenia. Differences in brain weight, temporal horn area, and parahippocampal gyrus compared with affective disorder. Arch Gen Psychiatry. 1986 Jan;43(1):36-42.

Bruder G, Rabinowicz E, Towey J, Brown A, Kaufmann CA, Amador X, Malaspina D, Gorman JM. Smaller right ear (left hemisphere) advantage for dichotic fused words in patients with schizophrenia. Am J Psychiatry. 1995 Jun;152(6):932-5.

Buklina SB. The corpus callosum. Interhemispheric Interactions, and the function of the right hemisphere of the brain. Neuroscience and Behavioural Physiology. 2005 35:473–80.

Burns J, Job D, Bastin ME, Whalley H, Macgillivray T, Johnstone EC, Lawrie SM. Structural disconnectivity in schizophrenia: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. Br J Psychiatry. 2003 May;182:439-43.

Carlsson A. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. Neuropsychopharmacology. 1988 Sep;1(3):179-86.

Cascio C, Styner M, Smith RG, Poe MD, Gerig G, Hazlett HC, Jomier M, Bammer R, Piven J. Reduced relationship to cortical white matter volume revealed by tractography-based segmentation of the corpus callosum in young children with developmental delay. Am J Psychiatry. 2006 Dec;163(12):2157-63.

Chance SA, Casanova MF, Switala AE, Crow TJ. Minicolumnar structure in Heschl's gyrus and planum temporale: Asymmetries in relation to sex and callosal fiber number. Neuroscience. 2006 Dec 28;143(4):1041-50.

Choi H, Kubicki M, Whitford TJ, Alvarado JL, Terry DP, Niznikiewicz M, McCarley RW, Kwon JS, Shenton ME. Diffusion tensor imaging of anterior commissural fibers in patients with schizophrenia. Schizophr Res. 2011 Aug;130(1-3):78-85.

Clarke JM, Zaidel E. Anatomical-behavioral relationships: corpus callosum morphometry and hemispheric specialization. Behavioural Brain Research. 1994 64:185–202.

Coger RW, Serafetinides EA. Schizophrenia, corpus callosum, and interhemispheric communication: a review. Psychiatry Res. 1990 34:163–84.

Coura S, Elkis H. Evidence of brain disgenesy in schizophrenia. A neuroanatomical controlled study from an asylum in São Paulo, Brazil. Schizophrenia Research. 1996 18:178.

Crow TJ. Cerebral asymmetry and the lateralization of language: core deficits in schizophrenia as pointers to the gene. Curr Opin Psychiatry. 2004 17:97-106.

Crow TJ. Is schizophrenia the price that Homo sapiens pays for language? Schizophr Res. 1997 Dec 19;28(2-3):127-41.

Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: More than one dimension of pathology? British Medical Journal. 1980 280:66-68.

Crow TJ. Schizophrenia as a transcallosal misconnection syndrome. Schizophr Res. 1998 Mar 10;30(2):111.

Davis KL, Stewart DG, Friedman JI, Buchsbaum M, Harvey PD, Hof PR, Buxbaum J, Haroutunian V..White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction. Archives of General Psychiatry. 2003 60,:443–456.

Del-Ben CM, Vilela JAA, Crippa JAS, Hallak JEC, Labate CM, Zuardi AW. Confiabilidade da "Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV – Versão Clínica" traduzida para o português. Rev Bras Psiquiatr. 2001 23(3):156-9.

Dias AM. The Integration of the Glutamatergic and the White Matter Hypotheses of Schizophrenia's Etiology. Curr Neuropharmacol. 2012 Mar;10(1):2-11.

Diniz PRB. Alterações extra-hipocampais em pacientes com epilepsia do lobo temporal. Tese (doutorado em Neurociências e Ciências do Comportamento) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2011.

Di Virgilio G, Clarke S, Pizzolato G, Schaffner T. Cortical regions contributing to the anterior commissure in man. Exp Brain Res. 1999 124:1–7.

Duncan GE, Koller BH, Moy SS. Effects of the selective kainate receptor antagonist ACET on altered sensorimotor gating in a genetic model of reduced NMDA receptor function. Brain Res. 2012 Mar;14;1443:98-105.

Fabri M, Del Pesce M, Paggi A, Polonara G, Bartolini M, Salvolini U, et al. Contribution of posterior corpus callosum to the interhemispheric transfer of tactile information. Cognitive Brain Research. 2005 24:73–80.

Falkai P, Bogerts B, Schneider T, Greve B, Pfeiffer U, Pilz K, Gonsiorzcyk C, Majtenyi C, Ovary I. Disturbed planum temporale asymmetry in schizophrenia. A quantitative post-mortem study. Schizophr Res. 1995 14:161–176.

Filler AG, Tsuruda JS, Richards TL, Howe FA. Images, apparatus, algorithms and methods. GB 9216383, UK Patent Office. 1992.

Filler AG, Winn HR, Howe FA, Griffith JR, Bell BA, Deacon TW. Axonal transport of superparamagnetic metal oxide particles: Potential for magnetic resonance assessments of axoplasmic flow in clinical neuroscience. In: Proceedings, Society of Magnetic Resonance in Medicine, 10th Annual Meeting, San Francisco, Book of Abstracts. 1991 10:985.

First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams J. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis 1 Disorders, Clinician Version. American Psychiatric Press Inc., Washington, D.C. 1996.

Forman SD, Cohen JD, Fitzgerald M, Eddy WF, Mintun MA, Noll DC. Improved assessment of significant activation in functional magnetic resonance imaging (fMRI): use of a cluster-size threshold. Magn Res Med. 1995 33(5):636-647.

Friedman JI, Tang C, Carpenter D, Buchsbaum M, Schmeidler J, Flanagan L, Davis LK. Diffusion tensor imaging findings in first-episode and chronic schizophrenia patients. Am J Psychiatry. 2008 165(8):1024-1032.

Fujiwara H, Namiki C, Hirao K, Miyata J, Shimizu M, Fukuyama H, Sawamoto N, Hayashi T, Murai T. Anterior and posterior cingulum abnormalities and their association with psychopathology in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. Schizophr. Res. 2007 95:215–222.

Gaarder KR. The life and legacy of Harry Stack Sullivan. Psychiatry. 2006 Summer;69(2):107-9.

Gasparotti R, Valsecchi P, Carletti F, Galluzzo A, Liserre R, Cesana B, Sacchetti E.Source. Reduced fractional anisotropy of corpus callosum in first-contact, antipsychotic drug-naive patients with schizophrenia. Schizophr Res. 2009 Mar;108(1-3):41-8.

Gazzaniga MS. Cerebral specialization and interhemispheric communication; does the corpus callosum enable the human condition? Brain. 2000 123:1293–326.

Gazzaniga MS. Forty-five years of split-brain research and still going strong. Nature Reviews Neuroscience. 2005 6:653–9.

Gearon JS, Bellack AS. Sex differences in illness presentation, course, and level of functioning in substance-abusing schizophrenia patients. Schizophrenia Research. 2000 43:65–70.

Gelder M. Introduction: Adolf Meyer and his influence on British psychiatry. Hist Psychiatry. 2003 Dec;14(56 Pt 4):475-92.

Gray, H. Anatomy of the Human Body. Philadelphia: Lea & Febiger, 1918. Disponível em http://www.bartleby.com Acesso em 15/01/2013.

Gruzelier JH. Functional neuropsychophysiological asymmetry in schizophrenia: a review and reorientation. Schizophr Bull. 1999 25:91–120.

Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. Radiographics. 2006 Oct;26 Suppl 1:S205-23.

Hasan KM, Kamali A, Kramer LA, Papnicolaou AC, Fletcher JM, Ewing-Cobbs L. Diffusion tensor quantification of the human midsagittal corpus callosum subdivisions across the lifespan. Brain Research. 2008 1227:52–67.

Hauser P, Dauphinais ID, Berrettini W, DeLisi LE, Gelernter J, Post RM. Corpus callosum dimensions measured by magnetic resonance imaging in bipolar affective disorder and schizophrenia. Biol Psychiatry. 1989 Nov;26(7):659-68.

Heynick F. Sigmund Freud and Emil Kraepelin: 150 Years Old. Psychiatric News. 2006 41:31-37.

Highley JR, Esiri MM, McDonald B, Cortina-Borja M, Herron BM, Crow TJ. The size and fibre composition of the corpus callosum with respect to gender and schizophrenia: a post-mortem study. Brain. 1999 Jan;122(Pt 1):99-110. *(a)*

Highley JR, Esiri MM, McDonald B, Roberts HC, Walker MA, Crow TJ. The size and fiber composition of the anterior commissure with respect to gender and schizophrenia. Biol Psychiatry. 1999 May 1;45(9):1120-7. *(b)*

Hoptman MJ, Nierenberg J, Bertisch HC, Catalano D, Ardekani BA, Branch CA, Delisi LE. A DTI study of white matter microstructure in individuals at high genetic risk for schizophrenia. Schizophr Res. 2008 Dec;106(2-3):115-24.

Huang H, Zhang J, Jiang H, Wakana S, Poetscher L, Miller MI, van Zijl PCM, Hillis AE, Wytic R, Mori S. DTI tractography based parcellation of white matter: application to the mid-sagittal morphology of corpus callosum. NeuroImage. 2005 26:195– 205.

Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Mandl RC, Cahn W, Collins DL, Evans AC, Kahn RS. Focal white matter density changes in schizophrenia: reduced inter-hemispheric connectivity. Neuroimage. 2004 Jan;21(1):27-35.

Illowsky B, Juliano D, Bigelow L, Weinberger D. Stability of CT scan findings in schizophrenia: results of an 8 year follow-up study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988 February;51(2):209–213.

Innocenti GM, Ansermet F, Parnas J. Schizophrenia, neurodevelopment and corpus callosum. Mol Psychiatry. 2003 8:261–74.

Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, Day R, Bertelsen A. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. Psychol Med Monogr Suppl. 1992 20:1-97.

James W. Psychology: The briefer course. New York: Holt. 1892.

Jaspers K. Psicopatologia geral, 8ª ed. São Paulo, SP; Editora Atheneu. 2006.

Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic Schizophrenia. The Lancet. 1976 II:924-926.

Junle Y, Youmin G, Yanjun G, Mingyue M, Qiujuan Z, Min X. A MRI quantitative study of corpus callosum in normal adults. Journal of Medical Colleges of PLA. 2008 23:346–51.

Kanaan RA, Shergill SS, Barker GJ, Catani M, Ng VW, Howard R, McGuire PK, Jones DK. Tract- specific anisotropy measurements in diffusion tensor imaging. Psychiatry Res. 2006 146:73–82.

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull. 1987 13(2):261-76.

Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): rationale and standardization. Br J Psychiatry Suppl. 1989 Nov;(7):59-67.

Knöchel C, Oertel-Knöchel V, Schönmeyer R, Rotarska-Jagiela A, van de Ven V, Prvulovic D, Haenschel C, Uhlhaas P, Pantel J, Hampel H, Linden DE. Interhemispheric hypoconnectivity in schizophrenia: fiber integrity and volume differences of the corpus callosum in patients and unaffected relatives. Neuroimage. 2012 Jan 16;59(2):926-34.

Kopp N, Michel F, Carrier H, Biron A, Duvillard P. Hemispheric asymmetries of the human brain. J Neurol Sci. 1977 34:349–363.

Kretschmer E. Psicologia médica. Editorial Labor. 1957.

Kubicki M, McCarley R, Westin CF, Park HJ, Maier S, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton ME. A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. J Psychiatr Res. 2007 Jan-Feb;41(1-2):15-30.

Kubicki M, Park H, Westin CF, Nestor PG, Mulkern RV, Maier SE, Niznikiewicz M, Connor EE, Levitt JJ, Frumin M, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW, Shenton ME. B. DTI and MTR abnormalities in schizophrenia: analysis of white matter integrity. Neuroimage. 2005 Jul 15;26(4):1109-18. *(a)*

Kubicki M, Styner M, Bouix S, Gerig G, Markant D, Smith K, Kikinis R, McCarley RW, Shenton ME. Reduced interhemispheric connectivity in schizophrenia-tractography based segmentation of the corpus callosum. Schizophr Res. 2008 Dec;106(2-3):125-31.

Kubicki M, Westin CF, McCarley RW, Shenton ME. The application of DTI to investigate white matter abnormalities in schizophrenia. Ann N Y Acad Sci. 2005 Dec;1064:134-48. *(b)*

Kubicki M, Westin CF, Nestor PG, Wible CG, Frumin M, Maier SE, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW, Shenton ME. Cingulate fasciculus integrity disruption in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. Biol Psychiatry. 2003 Dec 1;54(11):1171-80.

Lancaster JL, Rainey LH, Summerlin JL, Freitas CS, Fox PT, Evans AC, Toga AW, Mazziotta JC. Automated labeling of the human brain: A preliminary report on the development and evaluation of a forward-transform method. Hum Brain Mapp. 1997 5:238-242.

Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, Kochunov PV, Nickerson D, Mikiten SA, Fox PT, "Automated Talairach Atlas labels for functional brain mapping". Human Brain Mapping. 2000.10:120-131.

Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance. Nature. 1973;243:190.

Le Bihan D, Breton E. Imagerie de diffusion in-vivo par resonance magnetique nucleaire. Cr Acad Sci (Paris). 1985 301:1109-1112.

Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. Radiology. 1986 Nov;161(2):401-7.

Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriat H. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. J Magn Reson Imaging. 2001 Apr;13(4):534-46.

Leeds NE, Kieffer SA. Evolution of Diagnostic Neuroradiology from 1904 to 1999. Radiology. 2000 217:309–318.

Lee SH, Kubicki M, Asami T, Seidman LJ, Goldstein JM, Mesholam-Gately RI, McCarley RW, Shenton ME. Extensive white matter abnormalities in patients with first-episode schizophrenia: A diffusion tensor imaging (DTI) study. Schizophr Res. 2013 Feb;143(2-3):231-8.

Liddle PF. Inner connections within domain of dementia praecox: role of supervisory mental processes in schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1995 245(4-5):210-5.

Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. Br J Psychiatry. 1987 Aug;151:145-51.

Lindenmayer JP, Bernstein-Hyman R, Grochowski S. A new five factor model of schizophrenia. Psychiatr Q. 1994 Winter;65(4):299-322.

Luders E, Thompson PM, Toga AW. The development of the corpus callosum in the healthy human brain. J Neurosci. 2010 Aug 18;30(33):10985-90.

Mari JJ, Leitão RJ. A epidemiologia da esquizofrenia. Rev. Bras. Psiquiatr. 2000 Maio;vol.22 s.1.

Maxwell ME. Family Interview for Genetic Studies: Clinical Neurogenetics Branch. Intramural Research Program. NIMH. 1996.

McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. Epidemiol Rev. 2008 30: 67–76.

Mohr B, Heim S, Pulvermuller F, Rockstroh B. Functional asymmetry in schizophrenic patients during auditory speech processing. Schizophr Res. 2001 52:69–78.

Monji A, Kato T, Kanba S. Cytokines and schizophrenia: microglia hypothesis of schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci. 2009 63:3:257–265.

Morel B. Traité des dégénérescences physiques, intellectuelles et morales de lèspèce humaine. Paris, Baillière. 1857.

Mori S, Barker PB. Diffusion magnetic resonance imaging: its principle and applications. Anat Rec. 1999 Jun 15;257(3):102-9.

Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PC. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. Ann Neurol. 1999 Feb;45(2):265-9.

Mori T, Ohnishi T, Hashimoto R, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Harada S, Saitoh O, Matsuda H, Kunugi H. Progressive changes of white

matter integrity in schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging. Psychiatry Res. 2007 154:133–145.

Mulert C, Kirsch V, Whitford TJ, Alvarado J, Pelavin P, McCarley RW, Kubicki M, Salisbury DF, Shenton ME. Hearing voices: a role of interhemispheric auditory connectivity? World J Biol Psychiatry. 2012 Feb;13(2):153-8.

Muñoz Maniega S, Lymer GK, Bastin ME, Marjoram D, Job DE, Moorhead TW, Owens DG, Johnstone EC, McIntosh AM, Lawrie SM. A diffusion tensor MRI study of white matter integrity in subjects at high genetic risk of schizophrenia. Schizophr Res. 2008 Dec;106(2-3):132-9.

Nasrallah HA, McCalley-Whitters M, Bigelow LB, Rauscher FP. A histological study of the corpus callosum in chronic schizophrenia. Psychiatry Res. 1983 Apr;8(4):251-60.

National Aeronautics and Space Administration – The Eletromagnetic Spectrum. Disponível em: http://science.hq.nasa.gov/kids/imagers/ems/xrays.html Acesso em: 10/01/2013.

Nestor PG, Kubicki M, Niznikiewicz M, Gurrera RJ, McCarley RW, Shenton ME. Neuropsychological disturbance in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. Neuropsychology. 2008 Mar;22(2):246-54.

Norman RM, Malla AK, Williamson PC, Morrison-Stewart SL, Helmes E, Cortese L. EEG coherence and syndromes in schizophrenia. Br J Psychiatry. 1997 170:411–5.

Oldendorf WH. The quest for an image of brain: a brief historical and technical review of brain imaging techniques. Neurology. 1978 Jun;28(6):517-33.

Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. Psychol Rep. 1962 10:799-812.

Patel S, Mahon K, Wellington R, Zhang J, Chaplin W, Szeszko PR. A meta-analysis of diffusion tensor imaging studies of the corpus callosum in schizophrenia. Schizophr Res. 2011 Jul;129(2-3):149-55.

Peled S, Gudbjartsson H, Westin CF, Kikinis R, Jolesz FA. Magnetic resonance imaging shows orientation and asymmetry of white matter fiber tracts. Brain Res. 1998 Jan 5;780(1):27-33.

Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. Radiology. 1996 Dec;201(3):637-48.

Price G, Bagary MS, Cercignani M, Altmann DR, Ron MA. The corpus callosum in first episode schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 76(4):585-587.

Price G, Cercignani M, Parker GJ, Altmann DR, Barnes TR, Barker GJ, Joyce EM, Ron MA. Abnormal brain connectivity in first-episode psychosis: a diffusion MRI tractography study of the corpus callosum. Neuroimage 2007;35:458–66.

Price G, Cercignani M, Parker GJ, Altmann DR, Barnes TR, Barker GJ, Joyce EM, Ron MA. White matter tracts in first-episode psychosis: a DTI tractography study of the uncinate fasciculus. Neuroimage. 2008 Feb 1;39(3):949-55.

Rametti G, Junque C, Falcon C, Bargallo N, Catalan R, Penades R, Garzon B, Bernardo M. A voxel-based diffusion tensor imaging study of temporal white matter in patients with schizophrenia. Psychiatry Research: Neuroimaging. 2009 171:166–176.

Raybaud C. The corpus callosum, the other great forebrain commissures, and the septum pellucidum: anatomy, development, and malformation. Neuroradiology. 2010 Jun;52(6):447-77.

Rosenberger G, Kubicki M, Nestor PG, Connor E, Bushell GB, Markant D, Niznikiewicz M, Westin CF, Kikinis R, J Saykin A, McCarley RW, Shenton ME. Age-related deficits in fronto-temporal connections in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. Schizophr Res. 2008 Jul;102(1-3):181-8.

Rosenthal R, Bigelow LB. Quantitative brain measurements in chronic schizophrenia. Br J Psychiatry. 1972 Sep;121(562):259-64.

Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock`s Comprehensive Textbook of Psychiatry, Vols. 1 & 2 (8th ed.). Philadelphia, PA, US: Lippincott Williams & Wilkins. 2005.

Salat D, Ward A, Kaye JA, Janowsky JS. Sex differences in the corpus callosum with aging. Neurobiology of Aging. 1997 18:191–7.

Schneider K. Psicopatologia clínica. São Paulo, SP; Editora Mestre Jou. 1976.

Schneiderman JS, Buchsbaum MS, Haznedar MM, Hazlett EA, Brickman AM, Shihabuddin L, Brand JG, Torosjan Y, Newmark RE, Canfield EL, Tang C, Aronowitz J, Paul-Odouard R, Hof PR. Age and diffusion tensor anisotropy in adolescent and adult patients with schizophrenia. Neuroimage. 2009 Apr 15;45(3):662-71.

Schulte T, Müller-Oehring EM. Contribution of callosal connections to the interhemispheric integration of visuomotor and cognitive processes. Neuropsychol Rev. 2010 Jun;20(2):174-90.

Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. Schizophr Res. 2001 49:1–52.

Shirakawa I, Chaves AC, Mari JJ. O desafio da esquizofrenia, 1ª ed. São Paulo, SP: Lemos Editorial. 1998.

Smith RC, Calderon M, Ravichandran GK. Nuclear magnetic resonance in schizophrenia: a preliminary study. Psychiatry Research. 1984 12:137-147.

Sthal, SM. Psicofarmacologia – Base neurocientífica e aplicações práticas, 2ª ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan. 2006.

Styner M, Smith RG, Cascio C, Oguz I, Jomier M: Corpus callosum subdivision based on a probabilistic model of Inter-hemispheric connectivity. Med Image Computing Comput Assist Intervent LNCS. 2005 3750:765–772.

Sullivan EV, Pfefferbaum A. Diffusion tensor imaging in normal aging and neuropsychiatric disorders. Eur J Radiol. 2003 Mar;45(3):244-55.

Sun Z, Wang F, Cui L, Breeze J, Du X, Wang X, Cong Z, Zhang H, Li B, Hong N, Zhang D. Abnormal anterior cingulum in patients with schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. Neuroreport. 2003 14:1833–1836.

Talairach J, Tournoux P. A Co-Planar Stereotaxic Atlas of a Human Brain. Stuttgart, Thieme Verlag. 1988.

Taylor MA, Fink M. Catatonia in psychiatric classification: a home of its own. Am J Psychiatry. 2003 Jul;160(7):1233-41.

Tkachev D, Mimmack ML, Huffaker SJ, Ryan M, Bahn S. Further evidence for altered myelin biosynthesis and glutamatergic dysfunction in schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol. 2007 10:4:557‑563.

Tsai G, van Kammen DP, Chen S, Kelley ME, Grier A, Coyle JT. Glutamatergic neurotransmission involves structural and clinical deficits of schizophrenia. Biol Psychiatry. 1998 Oct 15;44(8):667-74.

van der Knaap LJ, van der Ham IJ. How does the corpus callosum mediate interhemispheric transfer? A review. Behavioural Brain Research. 2011 223:211–221.

van Os J, Kapur S. Schizophrenia. Lancet. 2009 Aug 22;374(9690):635-45.

van Wagenen WP, Herren RY. Surgical division of the comissural pathways in the corpus callosum. Relation to spread of an epileptic attack. Archives of Neurology and Psychiatry. 1940 44:740–59.

Vessoni ALN. Adaptação e Estudo da Confiabilidade da Escala de Avaliação das Síndromes Positiva e Negativa para a Esquizofrenia no Brasil. Tese de Mestrado, Escola Paulista de Medicina, São Paulo. 1993.

Witelson SF. Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study. Brain. 1989 Jun;112 (Pt 3):799-835.

Woodruff PW, Pearlson GD, Geer MJ, Barta PE, Chilcoat HD. A computerized magnetic resonance imaging study of corpus callosum morphology in schizophrenia. Psychol Med. 1993 Feb;23(1):45-56.

Writght P, Sigmundsson T, Lucey JV. Electroencephalography and neuroimaging. Core Psychiatry. 2005 517-529.

Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Bhattacharyya S, Atakan Z, Martín-Santos R, McGuire PK, Guimarães FS. A critical review of the antipsychotic effects of Cannabidiol: 30 years of a translational investigation. Curr Pharm Des. 2012.

Zuardi AW, Crippa JAS, Guimarães FS. Cannabis, saúde mental e uma revisão sobre a droga de abuso e o medicamento, 1ª ed. São Paulo, SP: Funpec.2008.

Zuardi AW, Loureiro SR, Rodrigues CRC, Correa AJ, Glock SS. Estudo da estrutura fatorial, fidedignidade e validade da tradução e adaptação para o português da escala de avaliação psiquiátrica breve (BPRS) modificada. Ver ABP/APAL. 1994 16:63-8.

9. Anexos

9.1 Anexo A – Carta de aprovação do comitê de ética em pesquisa do HCRP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.usp.br

USP - RIBEIRÃO
assistência - ensino - pesquisa

Ribeirão Preto, 06 de outubro de 2010

Ofício nº 3313/2010
CEP/MGV

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **"CONECTIVIDADE INTER-HEMISFÉRICA COM RESPEITO AO GÊNERO NA ESQUIZOFRENIA: UM ESTUDO DE TRACTOGRAFIA BASEADO EM IMAGEM DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA POR TENSOR DE DIFUSÃO"** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 313ª Reunião Ordinária realizada em 04/10/2010 e enquadrado na categoria: **APROVADO,** de acordo com o Processo HCRP nº 10984/2010.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
DANIEL BARBOSA DE ALMEIDA PRADO
PROF. DR. JAIME EDUARDO CECÍLIO HALLAK (Orientador)
Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento

Comitê de Ética em Pesquisa HCRP e FMRP-USP - Campus Universitário
FWA – 0000 2733; IRB – 0000 2186 e Registro SISNEP/CONEP nº 4
Fone (16) 3602-2228 - E-mail : cep@hcrp.usp.br
Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP