

PEDRO GOMES PENTEADO ROSA

**Padrões distintos de anormalidades corticais
entre diferentes fases da esquizofrenia:
meganálise *vertexwise* de
espessura cortical, área e girificação**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original
está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rosa, Pedro Gomes Penteadó

Padrões distintos de anormalidades corticais entre diferentes fases da
esquizofrenia : meganálise vertexwise de espessura cortical, área e girificação /
Pedro Gomes Penteadó Rosa -- São Paulo, 2019.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Psiquiatria.

Orientador: Geraldo Busatto Filho.

Descritores: 1.Transtornos psicóticos 2.Esquizofrenia 3.Espectro da
esquizofrenia e outros transtornos psicóticos 4.Imagem por ressonância magnética
5.Processamento de imagem assistida por computador 6.Cérebro/anatomia &
histologia 7.Córtex cerebral 8.Transtornos do neurodesenvolvimento
9.Antipsicóticos

USP/FM/DBD-472/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Aos meus pais e ao meu irmão.

Às minhas avós e tias.

À minha esposa.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho, por todo o estímulo, ensinamento e mentoria.

A toda equipe do Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria (LIM-21) pela parceria e suporte que possibilitam que os nossos projetos sejam desenvolvidos.

Aos pesquisadores que desenvolveram projetos de pesquisa e posteriormente compartilharam seus dados para que as análises desta tese pudessem ser realizadas: Prof. Dr. Rodrigo Affonseca Bressan, Profa. Dra. Andrea Parolin Jackowski, Dr. Andre Zugman, Dr. Mauricio Henriques Serpa, Dr. Marcus Vinicius Zanetti, Dra. Débora Pastore Bassitt, Prof. Dr. Hélio Elkis, Prof. Dr. José Alexandre de Souza Crippa, Prof. Dr. Paulo Clemente Sallet, Prof. Dr. Wagner Farid Gattaz, Prof. Dr. Jaime Eduardo Cecilio Hallak, Prof. Dr. Mario Rodrigues Louzã.

Aos membros da banca examinadora do meu exame de qualificação, Prof. Dr. Hélio Elkis, Prof. Dr. Alexandre de Andrade Loch e Profa. Dra. Kette Dualibi Ramos Valente, pelos valiosos comentários e sugestões que enriqueceram substancialmente a minha tese.

A Eliza Fukushima e Isabel Ataíde, por toda atenção e apoio no decorrer deste doutorado.

A Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e ao Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP, por disponibilizar recursos humanos e materiais para a minha construção profissional.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Normalização

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação.

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

| | | |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 1 |
| 1.1 | Epidemiologia das psicoses..... | 2 |
| 1.2 | Curso clínico da esquizofrenia..... | 3 |
| 1.3 | Fatores de risco genéticos e ambientais e modelo de alterações de neurodesenvolvimento nas psicoses..... | 4 |
| 1.4 | Neuroimagem em Psiquiatria: Métodos de Processamento e Análise de Imagens Cerebrais..... | 6 |
| 1.5 | Métodos de neuroimagem específicos para avaliação da superfície cortical cerebral..... | 9 |
| 1.6 | Achados de neuroimagem avaliando volumes cerebral e alterações da superfície cortical em portadores de esquizofrenia..... | 11 |
| 1.7 | A importância do tamanho da amostra na interpretação e replicabilidade dos estudos de neuroimagem..... | 12 |
| 1.8 | A importância da correção para múltiplas comparações em estudos de neuroimagem..... | 14 |
| 2 | OBJETIVOS E HIPÓTESES..... | 17 |
| 3 | MÉTODOS..... | 20 |
| 3.1 | Desenho do estudo e suas amostras..... | 21 |
| 3.2 | Aquisição e inspeção visual das imagens cerebrais..... | 29 |
| 3.3 | Processamento das imagens cerebrais..... | 31 |
| 3.4 | Análise estatística..... | 33 |
| 4 | RESULTADOS..... | 37 |
| 4.1 | Análise de variáveis clínicas e sociodemográficas..... | 38 |
| 4.2 | Comparações entre pacientes com Primeiro Episódio Psicótico e Controles Saudáveis..... | 38 |

| | | |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.2.1 | Comparações dos mapas corticais entre Primeiro Episódio Psicótico e Controles Saudáveis | 38 |
| 4.2.2 | Avaliação da especificidade regional das diferenças entre os grupos Primeiro Episódio Psicótico e Controles Saudáveis..... | 41 |
| 4.2.3 | Análise de mapas estatísticos de espessura cortical da comparação Primeiro Episódio Psicótico vs Controles Saudáveis não corrigidos para múltiplas comparações | 42 |
| 4.2.4 | Relação entre os achados de imagem dos sujeitos com Primeiro Episódio Psicótico e as características sociodemográficas e clínicas..... | 44 |
| 4.2.5 | Diferenças da superfície cortical entre os sujeitos com Primeiro Episódio Psicótico e os Controles Saudáveis utilizando o <i>d</i> de Cohen | 46 |
| 4.2.5.1 | Diferenças na superfície cortical entre os grupos amostra por amostra utilizando o <i>d</i> de Cohen | 46 |
| 4.2.5.2 | Efeitos de variáveis sociodemográficas e clínicas nas diferenças entre os grupos utilizando <i>ds</i> de Cohen | 48 |
| 4.3 | Comparações dos mapas corticais entre pacientes com Primeiro Episódio de Espectro da Esquizofrenia e Controles Saudáveis | 54 |
| 4.4 | Comparações entre pacientes com Esquizofrenia Crônica e Controles Saudáveis | 57 |
| 4.4.1 | Comparações dos mapas corticais entre sujeitos com Esquizofrenia Crônica e Controles Saudáveis | 57 |
| 4.4.2 | Avaliação da especificidade regional das diferenças entre grupos Esquizofrenia Crônica e Controles Saudáveis .. | 58 |
| 4.4.3 | Análise de mapas estatísticos de área cortical e de girificação da comparação entre sujeitos com Esquizofrenia Crônica e Controles Saudáveis não corrigidos para múltiplas comparações | 58 |
| 4.4.4 | Relação entre achados de imagem dos sujeitos com Esquizofrenia Crônica e características sociodemográficas e clínicas..... | 59 |
| 4.4.5 | Diferenças na superfície cortical entre indivíduos com Esquizofrenia Crônica e Controles Saudáveis utilizando <i>d</i> de Cohen | 59 |
| 4.4.5.1 | Diferenças na superfície cortical entre os grupos em todas as amostras usando o <i>d</i> de Cohen. | 59 |

| | | |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.4.5.2 | Efeitos de variáveis sociodemográficas e clínicas nas diferenças entre os grupos usando o <i>d</i> de Cohen | 59 |
| 5 | DISCUSSÃO | 64 |
| 5.1 | Sumário dos resultados | 65 |
| 5.2 | Contextualização dos achados das análises Primeiro Episódio Psicótico vs Controles Saudáveis com achados prévios da literatura | 66 |
| 5.3 | Interpretação dos achados das análises Primeiro Episódio Psicótico vs Controles Saudáveis | 67 |
| 5.3.1 | Possível impacto do uso de antipsicóticos nas diferenças corticais encontradas entre Pacientes em Primeiro Episódio Psicótico e Controles Saudáveis | 67 |
| 5.3.2 | Neurodesenvolvimento e o Primeiro Episódio Psicótico | 68 |
| 5.3.3 | Associação entre alterações corticais, idade de início da doença e fatores de risco dentre os pacientes com Primeiro Episódio Psicótico | 69 |
| 5.4 | Contextualização dos achados das análises Esquizofrenia Crônica vs Controles Saudáveis com achados prévios da literatura | 71 |
| 5.5 | Interpretação dos achados das análises Esquizofrenia Crônica vs Controles Saudáveis | 72 |
| 5.6 | Discussão dos resultados individuais dos estudos incluídos na meganálise | 73 |
| 5.7 | Considerações metodológicas | 74 |
| 5.8 | Limitações do presente estudo | 75 |
| 6 | CONCLUSÕES | 77 |
| 7 | REFERÊNCIAS | 79 |
| 8 | APÊNDICE | 102 |

Listas

ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

| | |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| AP | antipsicóticos |
| APG | AP de primeira geração |
| ASG | AP de segunda geração |
| CPF DL | córtex pré-frontal dorsolateral |
| CPF VL | córtex pré-frontal ventrolateral |
| CS | controles saudáveis |
| DTI | tensor de difusão (<i>diffusion-tensor imaging</i>) |
| EC | esquizofrenia crônica |
| ENIGMA | <i>Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta-Analysis</i> |
| FN | falsos-negativos |
| FP | resultados falsos-positivos |
| GLM | <i>General Linear Model</i> |
| LIM-21 | Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria |
| PANSS | <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> |
| PEE | primeiro episódio de esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme ou transtorno esquizoafetivo |
| PEP | primeiro episódio psicótico |
| PET | tomografia por emissão de pósitrons (<i>positron-emission tomography</i>) |
| RM | ressonância magnética |
| ROI | região de interesse (<i>region-of-interest</i>) |
| SB | substância branca |
| SC | substância cinzenta |
| SCID DSM-IV | Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV |
| SPM | <i>Statistical Parametric Mapping</i> |
| SPSS | <i>Statistical Package for the Social Sciences v25</i> |
| TRACULA | <i>Tracts Constrained by Underlying Anatomy</i> |
| VBM | voxel-a-voxel (<i>voxel-based morphometry</i>) |
| VSC | volume de substância cinzenta |

FIGURAS

- Figura 1 -** Mapas corticais estatísticos apresentando diferenças de área, índice de girificação local (IGL) e espessura entre pacientes de primeiro episódio psicótico (PEP, n = 135) e controles saudáveis (CS, n = 243). As linhas 'a' e 'b' apresentam resultados das análises de cérebro todo. A linha 'c' apresenta resultados das análises direcionadas por hipóteses. Mapas estatísticos são exibidos na superfície inflada do indivíduo médio padrão e foram rotacionados para melhorar a visualização. A barra de cores apresenta os *scores t*41
- Figura 2 -** Mapas corticais estatísticos apresentando as diferenças de espessura entre pacientes de primeiro episódio psicótico (PEP, n = 135) e controles saudáveis (CS, n = 243) obtidos a partir de análises de cérebro todo com um valor de p não corrigido < 0.001. Os mapas destacam clusters de espessura cortical aumentada (azul) ou diminuída (vermelho) entre PEP em relação a CS na superfície cortical inflada do indivíduo médio padrão. A barra de cores apresenta os *scores t*.....43
- Figura 3 -** Mapas corticais estatísticos apresentando diferenças de área, girificação de girificação local (IGL) e espessura entre pacientes de primeiro episódio do espectro da esquizofrenia (PEE, n = 128) e controles saudáveis (CS, n = 243). As linhas 'a' e 'b' apresentam resultados das análises de cérebro todo. A linha 'c' apresenta resultados das análises direcionadas por hipóteses. Mapas estatísticos são exibidos na superfície inflada do indivíduo médio padrão e foram rotacionados para melhorar a visualização. A barra de cores apresenta os *scores t*56
- Figura 4 -** Mapas corticais estatísticos apresentando diferenças de espessura entre pacientes de esquizofrenia crônica (EC, n = 240) e controles saudáveis (CS, n = 137). Todos os clusters apresentados foram obtidos de análises direcionadas por hipóteses. Mapas estatísticos são exibidos na superfície inflada do indivíduo médio padrão e foram rotacionados para melhorar a visualização. A barra de cores apresenta os *scores t*57
- Figura 5 -** Mapas corticais estatísticos apresentando as diferenças de área e girificação local (IGL) entre pacientes de esquizofrenia crônica (EC, n = 240) e controles saudáveis (CS, n = 137) obtidos a partir de análises de cérebro todo com um valor de p não corrigido < 0.001. Mapas estatísticos

são exibidos na superfície inflada do indivíduo médio padrão e foram rotacionados para melhorar a visualização. A barra de cores apresenta os *scores t*..... 58

TABELAS

| | | |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 - | Características clínicas e sociodemográficas para indivíduos de Primeiro Episódio Psicótico (PEP), Esquizofrenia Crônica (EC) e Controles Saudáveis (CS) | 22 |
| Tabela 2 - | Características sociodemográficas e clínicas de cada amostra | 23 |
| Tabela 3 - | Critérios de inclusão e exclusão e informações de medicações usadas em cada amostra | 25 |
| Tabela 4 - | Detalhes dos protocolos de aquisição das imagens RM ponderadas em T1 de cada amostra e informações sobre controle de qualidade do processamento através do FreeSurfer | 30 |
| Tabela 5 - | Diferenças de superfície cortical entre os grupos | 40 |
| Tabela 6 - | Análise regressiva avaliando os efeitos das variáveis sociodemográficas e clínicas na superfície cortical dos pacientes com transtornos psicóticos | 45 |
| Tabela 7 - | Diferenças na superfície cortical entre grupos de acordo com cada amostra | 47 |
| Tabela 8 - | Diferenças na superfície cortical entre grupos de acordo com o gênero | 49 |
| Tabela 9 - | Diferenças na superfície cortical entre os grupos Primeiro Episódio Psicótico (PEP) e Controles Saudáveis (CS), de acordo com as variáveis sociodemográficas e clínicas | 50 |
| Tabela 10 - | Diferenças na superfície cortical entre os grupos Primeiro Episódio do Espectro da Esquizofrenia (PEE) e Controles Saudáveis (CS) | 55 |
| Tabela 11 - | Diferenças na superfície cortical entre os grupos Primeiro Episódio Psicótico (PEP) e Controles Saudáveis (CS), de acordo com as variáveis sociodemográficas e clínicas | 61 |

Resumo

Rosa PGP. *Padrões distintos de anormalidades corticais entre diferentes fases da esquizofrenia: meganálise vertexwise de espessura cortical, área e girificação* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: Estudos prévios de neuroimagem não investigaram de forma abrangente a superfície cortical em indivíduos com esquizofrenia avaliando espessura, área e girificação separadamente entre sujeitos com Primeiro Episódio de Psicose (PEP) e com Esquizofrenia Crônica (EC). **Métodos:** Investigamos anormalidades da superfície cortical em 137 pacientes com PEP e 240 indivíduos com EC em comparação com 297 Controles Saudáveis (CS), obtidos de seis coortes. Mapas de espessura cortical, área e girificação foram gerados pelo processamento de imagens de ressonância magnética ponderada em T1 utilizando o programa *FreeSurfer* 5.3, e submetidos a um protocolo de controle de qualidade previamente validado. Além disso, exploramos a contribuição relativa das características sociodemográficas e clínicas para as variações nos índices de superfície cortical em indivíduos com PEP e EC. **Resultados:** Os sujeitos PEP apresentaram grandes clusters bilaterais de área e de girificação aumentadas em relação aos CS nos córtices pré-frontal e insular (d de Cohen: 0,049 a 0,28). Estas anormalidades se associaram significativamente ao início precoce de doença e ao sexo masculino. Por outro lado, os indivíduos com EC apresentaram espessura cortical reduzida em relação a sujeitos CS em pequenos focos frontotemporais bilateralmente (d : -0,73 a -0,35). Ao menos parcialmente, estas anormalidades se associaram à resistência ao tratamento e ao uso de antipsicóticos de primeira geração (APG). **Conclusão:** Avaliações separadas de PEP e EC revelaram anormalidades que diferem quanto a distribuição cerebral regional, fenótipos corticais afetados e tamanho do efeito, o que demonstra a necessidade de se decompor a superfície cortical em seus diferentes fenótipos em estudos avaliando estágios distintos da esquizofrenia. Entre sujeitos com PEP, associações de maior área cortical e girificação com idade precoce de início de doença sugerem uma origem em anormalidades do neurodesenvolvimento, enquanto as reduções de espessura entre sujeitos com EC são, ao menos parcialmente, explicadas pela refratariedade ao tratamento e ingestão de APG.

Descritores: Transtornos psicóticos; Esquizofrenia; Espectro da esquizofrenia e outros transtornos psicóticos; Imagem por ressonância magnética; Processamento de imagem assistida por computador; Cérebro/anatomia & histologia; Córtex cerebral; Transtornos do neurodesenvolvimento; Antipsicóticos.

Abstract

Rosa PGP. *Distinct cortical surface abnormalities across different disease phases in schizophrenia: a vertexwise mega-analysis of cortical thickness, area and gyrification* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Background: Neuroimaging studies so far have not investigated the cortical surface comprehensively in schizophrenia subjects by assessing thickness, surface area, and gyrification separately at the first-episode of psychosis (FEP) and during chronic schizophrenia (ChSch). **Methods:** We investigated cortical surface abnormalities in 137 FEP patients and 240 ChSch subjects compared to 297 Healthy Controls (HC) contributed by six cohorts. Maps showing results of vertexwise between-group comparisons of cortical thickness, area, and gyrification were produced based on T1-weighted magnetic resonance images using *FreeSurfer* 5.3, followed by validated quality control protocols. We also explored the relative contribution of sociodemographic and clinical characteristics to variations in cortical surface indices in FEP and ChSch subjects. **Results:** FEP subjects showed large clusters of increased area and gyrification relative to HC in prefrontal and insular cortices (Cohen’s d : 0.049 to 0.28), with such abnormalities being significantly associated with earlier illness onset and male gender. Conversely, ChSch subjects displayed reduced cortical thickness relative to HC in smaller fronto-temporal foci (d : -0.73 to -0.35), significantly associated with treatment-resistance and first-generation antipsychotic (FGA) intake. **Conclusion:** Separate assessments of FEP and ChSch revealed abnormalities that differ by regional brain distribution, cortical phenotypes affected and effect size, highlighting the need to decompose the cortical surface into its different phenotypes in studies evaluating distinct stages of schizophrenia. In FEP, associations of greater cortical area and gyrification abnormalities with earlier age of onset suggest an origin on anomalous neurodevelopment, while thickness reductions in ChSch are at least partially explained by treatment-resistance and FGA intake.

Descriptors: Psychotic disorders; Schizophrenia; Schizophrenia spectrum and other psychotic disorders; Magnetic resonance imaging; Image processing, computer-assisted; Cerebrum/anatomy & histology; Cerebral cortex; Neurodevelopmental disorders; Antipsychotic agents.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia das psicoses

Os transtornos psicóticos são condições relativamente frequentes na população em geral e são associados a grande morbidade e pior prognóstico, incluindo refratariedade ao tratamento, recorrência de episódios psicóticos e prejuízo funcional crônico, quando comparados a outros transtornos psiquiátricos (American Psychiatric Association, 1994; Rössler et al., 2005; Charlson et al., 2018). A idade de início da esquizofrenia se dá em geral no início da vida adulta (entre 21-25 anos), ainda que três anos antes entre homens do que entre mulheres (Li et al., 2016).

A prevalência cumulativa de todos os transtornos psicóticos ao longo da vida foi estimada em 3,48% na população, enquanto a prevalência de psicoses do espectro da esquizofrenia (que incluem também transtorno esquizofreniforme e esquizoafetivo) pode chegar a 1,26% (Perala et al., 2007). Mais recentemente, a prevalência pontual de esquizofrenia foi estimada em 0,28% por uma metanálise global, havendo pouca variação dessa estimativa entre 195 países e territórios (Charlson et al., 2018). Em São Paulo, Brasil, a incidência de psicoses não-afetivas foi estimada em 10,1 por 100 mil habitantes, sendo significativamente maior entre homens do que entre mulheres (Menezes et al., 2007).

Estudos de corte transversal e longitudinais com amostras representativas de sujeitos com psicoses primárias (ou funcionais), como a esquizofrenia, tem sido realizados em vários ambientes com o objetivo de aumentar o entendimento de seus mecanismos neurobiológicos, permitindo a identificação de biomarcadores associados a seu risco, incidência, prognóstico e resposta ao tratamento.

1.2 Curso clínico da esquizofrenia

O curso clínico típico da esquizofrenia é caracterizado pela recorrência de episódios psicóticos (Alvarez-Jimenez et al., 2012), frequentemente gerando importante disfunção para atividades cotidianas e a necessidade de tratamento por longos períodos. Nesse contexto, os pacientes portadores desse transtorno psicótico recebem ao longo de anos ou décadas a influência de fatores potencialmente associados a alterações na estrutura e na função do sistema nervoso central, como sintomas psicóticos persistentes, uso antipsicóticos (AP), isolamento social, e o uso de substâncias de abuso, como nicotina, álcool e cannabis. Portanto, ao se estudar pacientes com esquizofrenia crônica (EC), por exemplo através de imagens de ressonância magnética (RM), há uma considerável dificuldade em se distinguir o impacto desses fatores do impacto de eventos ocorridos antes do primeiro episódio psicótico (PEP) na estrutura e na função do sistema nervoso central.

De outra maneira, pacientes PEP, ou nos estágios prodrômico de psicoses funcionais, em geral receberam a influência daqueles fatores por períodos muito mais curtos de tempo. Assim, o estudo da esquizofrenia ainda no seu início permite a compreensão de anormalidades neurobiológicas, como desvios do desenvolvimento cerebral, associadas a incidência dessa psicose em um contexto com um importante controle de fatores de confusão. Além disso, comparações transversais separadas utilizando imagens RM em pacientes PEP e sujeitos EC em comparação com amostras de controles saudáveis (CS) permitem avaliar tanto a progressão de anormalidades presentes no início da doença quanto documentar o surgimento de outras alterações ao longo de seu curso, assim como os fatores associados a essas mudanças, como por exemplo a persistência de sintomas psicóticos a despeito do tratamento com AP. Portanto, estudos utilizando pacientes com transtornos psicóticos tem justificativas científicas muito relevantes para separar pacientes entre esses dois distintos pontos do curso da esquizofrenia e em seguida compará-los entre si e aos CS.

1.3 Fatores de risco genéticos e ambientais e modelo de alterações de neurodesenvolvimento nas psicoses

No fim do século XIX, Emil Kraepelin estabeleceu a teoria de que anormalidades neurodegenerativas estariam subjacentes ao comprometimento cognitivo e funcional que se entendia presente de forma generalizada entre os pacientes com esquizofrenia, nomeada então demência *praecox*. Estudos de neuroimagem conduzidos no século passado utilizando métodos de pneumoencefalografia e tomografia computadorizada do sistema nervoso central documentaram o aumento de líquido cefalorraquidiano (LCR) e dos ventrículos laterais em pacientes com esquizofrenia, oferecendo assim importante suporte à teoria Kraepelineana (Murray et al., 2017).

Entretanto, 30 anos atrás estudos demonstraram que esse alargamento ventricular em pacientes com esquizofrenia estava associado a complicações pré e perinatais. Além disso, identificou-se que esses pacientes apresentavam anormalidades do desenvolvimento (como, por exemplo, anomalias físicas mínimas e atrasos do desenvolvimento motor) (Murray et al., 2017). Ainda, concluiu-se que anormalidades cerebrais detectadas em estudos de neuroimagem já estão presentes dentre sujeitos PEP, enquanto achados histológicos cerebrais em pacientes com esquizofrenia não demonstraram a presença de gliose, marcador típico de neurodegeneração (Howes; Murray, 2014). Tais achados não se acomodavam facilmente à teoria neurodegenerativa para a esquizofrenia, e, portanto, deu-se início a uma teoria do desenvolvimento para explicar a ocorrência e curso deste transtorno mental (Murray; Lewis, 1987).

Ao longo dessas últimas três décadas, essa hipótese do neurodesenvolvimento amadureceu de forma a incorporar elementos sociais, como adversidades na infância, migração e urbanidade, elementos biológicos, como complicações obstétricas e uso de cannabis, e também demográficos, como idade (início da fase adulta) e gênero (masculino) como fatores de risco

para a incidência da esquizofrenia. Adicionalmente, esse modelo de fatores de risco integra evidências de que o tônus dopaminérgico desregulado no *striatum* serve como um caminho comum final da ação desses fatores para a eclosão da fenomenologia psicótica (Murray et al., 2017).

Entretanto, esse modelo não é capaz de explicar de forma suficientemente abrangente a amplitude de sintomas que os pacientes com esquizofrenia apresentam, como déficits cognitivos precoces e persistentes, ainda que não progressivos (Carruthers et al., 2019). Além disso, há sabidamente diversas interações entre os fatores de risco para esquizofrenia descritos ao longo das últimas décadas. Por exemplo, complicações obstétricas foram descritas como um fator de risco mais relevante para pacientes do sexo masculino (Castle; Murray., 1991; Byrne et al., 2000) e entre os casos de início precoce (Cannon et al., 2000; Rosso et al., 2000; Verdoux et al., 1997; Kotlika-Antczak et al., 2001). Ainda, sabe-se que o uso de cannabis está associado a um início mais precoce da esquizofrenia, principalmente entre homens (Veen et al., 2004). Também, um recente estudo longitudinal usando imagens de RM em adolescentes descreveu que o uso de cannabis pode moderar a influência de fatores genéticos (mais especificamente aferido através de um escore poligênico) no curso longitudinal de anormalidades cerebrais, no caso reduções na espessura do córtex cerebral (French et al., 2015).

Dessa forma, estudos com a intenção de investigar o impacto dessas diversas variáveis associadas a esquizofrenia devem selecionar métodos, como instrumentos estatísticos específicos, capazes de discriminar o impacto de cada variável no fenótipo a ser observado, como os obtidos por técnicas de neuroimagem.

1.4 Neuroimagem em Psiquiatria: Métodos de Processamento e Análise de Imagens Cerebrais

Nas últimas décadas, observou-se um grande desenvolvimento das técnicas de neuroimagem, permitindo o estudo cada vez mais detalhado da estrutura e funcionamento do cérebro humano *in vivo* (Isobe et al., 2016). Este desenvolvimento ocorreu tanto nas tecnologias envolvidas na aquisição de imagens cerebrais como no desenvolvimento de novos modelos para seu processamento e posterior tratamento estatístico (Busatto et al., 2008; Pasternak et al., 2015).

Duas das principais metodologias disponíveis para a análise de imagens cerebrais para o estudo quantitativo e comparação entre grupos são as metodologias por região de interesse (*region-of-interest, ROI*) e voxel-a-voxel. As análises por *ROI* envolvem o delineamento, frequentemente de forma manual, de regiões anatômicas cerebrais para a obtenção de valores absolutos de área ou volume para cada região avaliada, permitindo comparações entre grupos e correlações com outras variáveis, como escores de sintomas. Entretanto, limitações de difícil transposição dificultaram sua aplicabilidade: i) exigência de treinamento intensivo para pesquisadores medidores, sem que isso elimine por completo a incidência de erros humanos; ii) impossibilidade de se avaliar o cérebro de maneira abrangente, dificultando seu uso em estudos exploratórios ou mesmo em estudos com múltiplas hipóteses *a priori*; iii) sendo extremamente laborioso, seu uso pode ser impraticável em grandes amostras, qualidade fundamental de estudos mais recentes; iv) comprometimento da replicabilidade, uma vez que critérios utilizados na medição de uma mesma estrutura podem variar de forma importante entre si (Busatto et al., 2008); v) possibilidade de que as anormalidades cerebrais em uma determinada entidade clínica, como a esquizofrenia, serem de extensão menor do que o tamanho da *ROI*, ou ainda não respeitarem limites estabelecidos entre diferentes regiões (Fan et al., 2007).

De outra forma, foram desenvolvidas técnicas de análise automatizadas que permitiram a realização de comparações voxel-a-voxel (*voxel-based morphometry, VBM*) entre volumes regionais cerebrais sobre todo o encéfalo, sem a necessidade de definição de limites estruturais ou de

hipóteses *a priori*, e com pouca ou nenhuma intervenção manual do pesquisador. Trata-se, portanto, de um avanço em comparação às laboriosas técnicas de mensuração manual de área e volume cortical por *ROI* disponíveis anteriormente.

Inicialmente, essa metodologia automatizada foi desenvolvida para estudos de tomografia por emissão de pósitrons (*positron-emission tomography, PET*), que avalia o metabolismo cerebral de glicose e o fluxo sanguíneo cerebral regional através do programa *Statistical Parametric Mapping (SPM)* (Friston et al., 1990). Esse mesmo conceito foi, em seguida, aplicado também a sequências de RM estrutural, análise de RM funcional e imagens por tensor de difusão (*diffusion-tensor imaging, DTI*) (Wright et al., 1995; Friston et al., 1996; Smith et al., 2006).

Primeiramente, o método *VBM* submete as imagens de RM em estudo a uma transformação espacial em relação a um espaço anatômico comum, visando a eliminação de diferenças interindividuais de tamanho e de forma do encéfalo. Esse procedimento, também chamado de registro espacial, pode ser feito tanto através de uma imagem referência (i.e., normalizada a um atlas estereotáxico) quanto por meio de uma imagem padrão especificamente criada para a amostra em estudo (Ashburner; Friston, 2000; Good et al., 2001). Em seguida, as imagens cerebrais de cada indivíduo são automaticamente segmentadas em seus três principais compartimentos – substância cinzenta (SC), substância branca (SB) e espaço liquorico (incluindo os ventrículos cerebrais), e então submetidas à suavização espacial com um filtro Gaussiano uniforme (Ashburner; Friston, 2000; Good et al., 2001). Assim, cada compartimento cerebral pode ser comparado entre diferentes grupos de sujeitos ou correlacionado com variáveis contínuas de forma voxel-a-voxel. Em resumo, o *VBM* apresenta algumas vantagens em relação aos métodos por *ROI*, já que é um método totalmente automatizado e, assim, independente de avaliador e próprio para o estudo de grandes amostras, ampliando sua reprodutibilidade.

Entretanto, os métodos *VBM* apresentam uma série de limitações que podem dificultar a interpretação de seus resultados e limitar sua validade e reprodutibilidade. Erros sistemáticos de registro podem ocorrer durante o processo de normalização espacial (Bookstein, 2001), sobretudo em regiões cerebrais onde há grandes diferenças de tamanho e forma entre os grupos (Duran et al., 2006; Kennedy et al., 2009). Esses erros de registro podem afetar a validade das inferências estatísticas dos estudos *VBM* e acarretar resultados falsos-positivos (FP) (Bookstein, 2001). Além disso, a segmentação pode apresentar problemas em regiões cerebrais onde o contraste entre as estruturas é pouco definido nas imagens de RM (Good et al., 2002; Duran et al., 2006; Kennedy et al., 2009). Por último, há descrições dos últimos anos de que as comparações de volume cerebral entre grupos pelo *VBM* geram níveis muito altos de FP (Davatzikos, 2004; Greve; Fischl, 2018).

Atualizações do método foram propostas na tentativa de se melhorar a qualidade dos processos de registro espacial e de segmentação, permitindo assim maior adequação do *VBM* à variações anatômicas cerebrais interindividuais (Ashburner; Friston, 2005; Ashburner, 2007). Entretanto, características próprias ao método *VBM* limitam sua efetividade na identificação de anormalidades cerebrais mais sutis e complexas, como aquelas, possivelmente, associadas aos transtornos psiquiátricos funcionais, como as psicoses (Davatzikos, 2004; Lao et al., 2004; Davatzikos et al., 2005; Fan et al., 2007). Uma destas características é uso do volume de substância cinzenta (VSC), de substância branca (VSB) ou de líquido cefalorraquidiano como seu fenótipo, isto é, como a unidade a ser usada nas análises estatísticas. Especificamente, o VSC em regiões corticais oferece uma representação ambígua da geometria do manto cortical, já que este pode ser decomposto em duas medidas distintas entre si: área de superfície cortical, medida bidimensional da superfície pial, e espessura cortical, medida unidimensional entre a superfície pial e a superfície de SB (limite entre o córtex cerebral e a massa subcortical de substância branca).

1.5 Métodos de neuroimagem específicos para avaliação da superfície cortical cerebral

Anatomicamente, o VSC cortical é função da área de superfície e da espessura corticais (Panizzon et al., 2009; Winkler et al., 2010), ainda que tenha maior correlação com a primeira do que com a segunda medida (Winkler et al., 2010). Há evidências consistentes de que área e a espessura corticais são independentes entre si, tanto globalmente como de maneira regional no cérebro (Panizzon et al., 2009), sendo formadas em diferentes momentos e por distintos mecanismos durante o desenvolvimento cerebral (White et al., 2010; Budday et al., 2015) e que têm diferentes padrões de herdabilidade (Kremen et al., 2010; Blokland et al., 2012).

Estes elementos são corroborados ainda por evidências de que a evolução das espécies demonstrou mudanças mais intensas na área de superfície que na espessura cortical, já que a variabilidade entre as espécies é pronunciada na primeira medida, mas muito menor na segunda (Mountcastle, 1998; Roth; Dicke, 2005; Fish et al., 2008b). Adicionalmente, o manto cortical é convoluto, marcado por giros em toda a sua extensão. Tal processo de girificação ocorre de forma intimamente associada à expansão da área da superfície cortical, a regiões de menor espessura cortical e é regido regionalmente pelo estabelecimento de conexões corticocorticais e corticosubcorticais em períodos precoces da maturação cortical (Van Essen, 1997; Ronan; Fletcher, 2015).

Em função disso, a recomendação é que se analise a área de superfície e a espessura corticais separadamente, e não sumarizadas em VSC, além da girificação cortical. Essa recomendação é coerente pela organização anatômica e filogenética do córtex cerebral e também pela disponibilidade de métodos de processamento de neuroimagens robustos e com reprodutibilidade comparável ao *VBM* (Rosas et al., 2002; Kuperberg et al., 2003; Salat et al., 2004; Schaer et al., 2008; Winkler et al., 2010). Tal processamento automatizado morfométrico está disponível no pacote de

softwares chamado *FreeSurfer* e vem demonstrando boa confiabilidade teste-reteste entre empresas de *scanner* e entre intensidades de campo (Han et al., 2006; Reuter et al., 2012). Além disso, os mapas de superfície produzidos não são restritos à resolução do voxel dos dados originais e, assim, são capazes de detectar diferenças submilimétricas entre grupos (Rosas et al., 2002). Ainda, estes procedimentos para medição da espessura cortical foram validados em relação a análises histológicas (Rosas et al., 2002) e medições manuais (Kuperberg et al., 2003; Salat et al., 2004).

Assim, é plausível que, se for seguida esta recomendação, seja possível obter uma maior sensibilidade nas comparações entre grupos de pacientes e de controle e no estudo do envelhecimento, assim como na correlação com medidas clínicas ou com variáveis moleculares (Kuperberg et al., 2003; Salat et al., 2004; Winkler et al., 2010; Rosas et al., 2012; Reuter et al., 2012; Hogstrom et al., 2013).

Especificamente, no estudo da esquizofrenia, investigações abrangentes destes três fenótipos são críticas para que se obtenha informações precisas sobre o tipo e momento do neurodesenvolvimento em que ocorrem anormalidades no curso dessa entidade clínica, e para motivar estudos de associação com variáveis genéticas e ambientais (Haukvik et al., 2012; French et al., 2015). Assim, o estudo destes fenótipos ao longo de momentos distintos do curso da esquizofrenia pode auxiliar na determinação de como índices da superfície cortical distintos variam em função de variáveis intrínsecas à doença, seu tratamento e exposição a drogas de abuso.

1.6 Achados de neuroimagem avaliando volumes cerebral e alterações da superfície cortical em portadores de esquizofrenia

Nas últimas décadas, inúmeros estudos encontraram anormalidades cerebrais em indivíduos portadores de esquizofrenia em comparação com controles saudáveis, e o achado de anormalidade estrutural mais replicado é o alargamento do sistema ventricular, sobretudo dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo (Elkis et al., 1995; Wright et al., 2000; Vita et al., 2006; Steen et al., 2006; Arnone et al., 2009; Bakhshi; Chance, 2015). Este alargamento ventricular é acompanhado de reduções do volume cerebral total e VSC cerebral (Wright et al., 2000; Vita et al., 2006; Steen et al., 2006).

Reduções volumétricas em regiões como córtex frontal (inclusive, mas não somente, no cíngulo anterior e em regiões do córtex pré-frontal), amígdala, hipocampo e giro parahipocampal, tálamo, córtex insular, regiões mesiais do lobo temporal e giro temporal superior foram consistentemente replicadas em estudos de pacientes com esquizofrenia, ganhando suporte também de diversas revisões sistemáticas e metanálises sobre o assunto (Wright et al., 2000; Glahn et al., 2008; Ellison-Wright et al., 2008; Winkler et al., 2010; Winkler et al., 2010; Rosas et al., 2012; Bora et al., 2012; Bakhshi; Chance, 2015; Goodking et al., 2015).

Algumas destas anormalidades, sobretudo as reduções volumétricas em córtex frontal e insular e de hipocampus já estão presentes em pacientes PEP, em seus familiares não afetados (Vita et al., 2006; Steen et al., 2006; Ellison-Wright et al., 2008) e em sujeitos em estado prodrômico para psicose (Fusar-Poli et al., 2013). Ainda, alterações como a redução de VSC em córtex frontal e temporal esquerdos foram associadas a pior prognóstico, a um maior número de recorrências e também a pior resposta ao tratamento com AP (Mitelman et al., 2007; van Haren et al., 2007; van Haren et al., 2008; Dazzan et al., 2015).

Em função dos avanços nos métodos de processamento para análises de superfície cortical, utilizando dados de RM, conforme descritos no item

anterior, pode-se fazer a decomposição do córtex cerebral em diferentes fenótipos morfométricos, gerando variáveis mais sensíveis para o estudo do neurodesenvolvimento, do envelhecimento e de doenças cerebrais (Hogstrom et al., 2013). Estes estudos utilizando técnicas de RM para estudo da superfície cortical demonstraram a redução de espessura cortical em sujeitos EC em relação a CS (Rimol et al., 2012; Jørgensen et al., 2016; Tandon et al., 2017; Doan et al., 2017; Squarcina et al., 2017; Yao et al., 2017; van Erp et al., 2018; Wannan et al., 2019), e outros estudos também detectaram anormalidades de espessura cortical no início dessa doença, ainda que de forma menos proeminente (Narr et al., 2005a e b; Fornito et al., 2008; Venkatasubramanian et al., 2008; Sun et al., 2009; Roiz-Santiáñez et al., 2010; Crespo-Facorro et al., 2011; Rais et al., 2012; Liu et al., 2014; Lesh et al., 2015; Wannan et al., 2019).

Ainda que seja menos estudada, há investigações que também demonstraram redução em área cortical em pacientes com esquizofrenia em contraste com CS (Rimol et al., 2010; Hartberg et al., 2011; Yao et al., 2017), incluindo sujeitos com PEP (Gutiérrez-Galve et al., 2010). Entretanto, outros estudos mostraram a ausência de diferenças entre sujeitos com PEP e controles saudáveis em termos de área cortical (Crespo-Facorro et al., 2011; Xiao et al., 2013). Adicionalmente, outros estudos demonstraram tanto aumento (Harris et al., 2004; Narr et al., 2004; Schultz et al., 2010; Tepest et al., 2013; Sasabayashi et al., 2017a) como redução (Sallet et al., 2003; Nesvag et al., 2014; Cao et al., 2017) da girificação cortical entre pacientes com esquizofrenia em relação a CS (White; Hilgetag, 2011).

1.7 A importância do tamanho da amostra na interpretação e replicabilidade dos estudos de neuroimagem

Nos últimos anos, questionamentos muito importantes foram manifestados na comunidade científica sobre a validade e a replicabilidade da maior parte dos estudos publicados na área de pesquisa biomédica, incluindo

os estudos de neuroimagem (Ioannidis, 2007). Em grande parte, essas preocupações se referem ao uso de amostras de pequeno tamanho e, conseqüentemente, com baixo poder estatístico. As importantes conseqüências desse problema de tamanho de amostra são um importante comprometimento tanto na detecção de achados verdadeiros-positivos (redução da especificidade) quanto na correta estimativa dos tamanhos de efeito, e também na ocorrência de altas taxas de falsos-negativos (FN; redução da sensibilidade) (Button et al., 2013). Adicionalmente, sabe-se que em geral os estudos de replicação são realizados com amostras de tamanho semelhante ao utilizado no estudo original, comprometendo, portanto, sua capacidade de precisamente determinar se um achado previamente reportado é verdadeiro ou não.

Muitos dos estudos de RM com análises baseadas na superfície em esquizofrenia descritos no item anterior foram realizados com amostras de tamanho relativamente modesto, sofrendo, portanto, de baixo poder estatístico, comprometendo a reprodutibilidade de seus resultados e aumentando tanto os riscos de FN como de FP (Button et al., 2013).

Diante desse cenário, diretrizes recentes foram publicadas com o objetivo de maximizar a validade e a reprodutibilidade dos resultados de estudos biomédicos, levando a pesquisas de melhor qualidade (Button et al., 2013; Ioannidis et al., 2015; Muller et al., 2018). De forma alinhada a essas orientações, diversas iniciativas foram conduzidas a fim de se combinar amostras, seja de um único centro ou de múltiplos centros, com a intenção de produzir estudos com um grande número de sujeitos. Dois tipos de estratégia têm sido usados: metanálises, em que os procedimentos estatísticos são aplicados aos valores de cada amostra de forma agregada; ou a estratégia meganalítica, em que a estatística é conduzida com base individual para cada sujeito, sem agregação por amostra *a priori*, e com covariáveis analisadas também em base individual. Adicionalmente, esses grandes estudos que agregam amostras diversas podem ser conduzidos de forma prospectiva, em que as coortes, hipóteses e análises são selecionadas previamente antes de que qualquer novo resultado seja conhecido, ainda que resultados prévios de

amostras individuais possam ter sido previamente publicados. Essa flexibilidade é significativamente útil para lidar com a heterogeneidade inerente à união de diversas amostras e, portanto, oferece vantagens sobre as metanálises tradicionais, tipicamente realizadas de forma retrospectiva, isto é, com base em resultados já publicados.

A robustez dos achados de espessura cortical e da área em esquizofrenia foi recentemente investigada em mega e metanálises de amostras de RM, usando análises baseadas na superfície (French et al., 2015; Wheeler et al., 2015; Moberget et al., 2018; van Erp et al., 2018). No maior destes estudos publicados até hoje, uma metanálise prospectiva mundial realizada pelo consórcio *Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta-Analysis* (ENIGMA; (<http://enigma.usc.edu/protocols/imaging-protocols>), van Erp et al. (2018) reportou que sujeitos com esquizofrenia têm reduções de espessura cortical e de área disseminadas no córtex cerebral, e que estas reduções em espessura associam-se a uso de AP (sobretudo de primeira geração) e a níveis maiores de sintomas negativos. Entretanto, nenhuma destas metanálises ou meganálises produzidas até hoje conduziu análises separadas para pacientes com primeiro episódio e para crônicos ou avaliações corticais abrangentes, incluindo índices de girificação, área e espessura corticais.

1.8 A importância da correção para múltiplas comparações em estudos de neuroimagem

Desde o desenvolvimento de métodos baseados em voxel, descritos no item 1.4, pesquisadores na área da neuroimagem vêm enfrentado o problema das múltiplas comparações, uma vez que, em cada análise, centenas de milhares de comparações estatísticas são realizadas ao se analisar o cérebro todo ou uma grande porção dele. Este problema pode se acentuar à medida que as técnicas de RM avançam e o tamanho do voxel é reduzido, quando abordagens multimodais são usadas ou quando várias

hipóteses são testadas, ocorrências comuns em projetos contemporâneos de neuroimagem. Ainda, há demonstrações de que as soluções encontradas pelo *VBM* para lidar com tal problema das múltiplas comparações podem gerar taxas muito elevadas de FP (Davatzikos, 2004; Ioannidis, 2007; Greve; Fischl, 2018).

De forma preocupante, foi demonstrado recentemente que análises baseadas na superfície podem gerar valores semelhantes de taxas de FP em comparação com análises utilizando o *VBM*, particularmente diante do uso de filtros de suavização pequenos para análises de área ou de volumes corticais (Greve; Fischl, 2018). Especificamente, limiares estatísticos utilizados rotineiramente nas etapas estatísticas (inclusive na etapa de correção para múltiplas comparações) de estudos da superfície cortical resultam em níveis de FP inaceitáveis tanto quanto à área como para o volume cortical e, provavelmente, também quanto ao índice de girificação, ainda que gerem taxas de FP aceitáveis para o estudo da espessura cortical (Greve; Fischl, 2018). Isto é, há discrepância entre as taxas de FP obtidas para espessura cortical em relação às obtidas para outros fenótipos corticais (área, volume e girificação) diante do uso dos mesmos parâmetros de processamento (i.e., tamanho filtro de suavização e limiares estatísticos).

Assim, a escolha de parâmetros de processamento apropriados para a espessura cortical geraria níveis de FP inaceitáveis em análises de outros fenótipos corticais (área e volume corticais, mais especificamente). Além disso, o inverso, isto é, a escolha de parâmetros de processamento (por exemplo, limiares estatísticos mais rigorosos na correção para múltiplas comparações) que gerem taxas de FP apropriadas para área, volume e girificação corticais, possivelmente gerariam altas taxas de FN (i.e., redução do poder estatístico) para todos os fenótipos cerebrais.

Diante desse cenário preocupante, os desenvolvedores do *FreeSurfer* (Greve; Fischl, 2018) demonstraram que o uso de análises de permutação pode oferecer um controle ótimo das taxas de FP sem redução do poder estatístico. Em outras palavras, mesmo uso de limiares para formação de

clusters (*cluster-forming threshold*) mais liberais (p. ex., 0,05) durante a etapa de simulação dos dados diante da hipótese nula não compromete a especificidade dos resultados, uma vez que, em seguida, é exercido ótimo controle para FP (Greve; Fischl, 2018) pela seleção dos clusters formados na etapa anterior usando um novo limiar estatístico (controle do *family-wise error rate* via o *cluster-wise threshold*) (Roiser et al., 2016).

Também importante, o uso desse procedimento de permutação com limiares estatísticos considerados baixos é possível com filtros de suavização variáveis, trazendo ao pesquisador flexibilidade na escolha deste importante quesito. Dessa forma, os desenvolvedores acima mencionados produziram uma atualização para o *FreeSurfer* que permite o uso de permutações com desenhos estatísticos não ortogonais (como a inclusão de fatores de confusão, como idade e gênero, rotineiramente utilizados em análises de neuroimagem) pelo método de ‘ter Braak’ (Winkler et al., 2014).

2 OBJETIVOS E HIPÓTESES

2 OBJETIVOS E HIPÓTESES

Nesta tese são reportados os achados da primeira meganálise de RM que investigou de forma abrangente os três fenótipos corticais cerebrais (espessura, área, girificação) em um grande grupo de pacientes com esquizofrenia e transtornos relacionados à esquizofrenia (n=375) recrutados em São Paulo (SP) e em Ribeirão Preto (SP), e que produziu resultados baseados em coordenadas cerebrais por meio de comparação com grupo também grande de controles assintomáticos (n=297). Imagens de RM cerebrais ponderadas em T1 foram processadas utilizando programa de computador reprodutível (*FreeSurfer* v5.3), para gerar mapas corticais baseados no vértice para cada um dos fenótipos cerebrais, seguidos por correção para múltiplas comparações via permutações, visando à minimização da ocorrência de resultados falsos-positivos (Greve; Fischl, 2018).

Desta forma, estabelecemos os seguintes objetivos para este estudo:

- I) Investigar as diferenças nas anormalidades da morfologia cortical separadamente em pacientes nos dois pontos distintos do curso da esquizofrenia (ou seja, PEP e EC) em contraste com CS.
- II) Investigar como a variabilidade entre sujeitos em relação ao uso de substâncias, exposição à medicação, idade de início, duração da doença e curso clínico afetaram as diferenças entre os grupos, novamente em relação a cada um dos três fenótipos da superfície cortical e em cada estágio de psicoses não afetivas, PEP e EC.

Com base em estudos anteriores, estabelecemos as seguintes hipóteses:

- I) As anormalidades da superfície cortical em pacientes com esquizofrenia em relação aos controles são diferentes (tanto em relação a seu grau como à localização regional do manto cortical)

a depender da avaliação de cada fenótipo cortical em dois estágios do curso da doença. Especificamente, em comparações com os CS, nossa hipótese é que sujeitos PEP apresentarão aumento de girificação cortical em regiões frontais (Palaniyappan et al., 2013^a; Sasabayashi et al., 2017a), enquanto sujeitos EC apresentarão redução desse mesmo fenótipo e nessa mesma localização (Nesvag et al., 2014), além de maior incidência de reduções de espessura cortical em regiões frontotemporais do que os sujeitos PEP (Moberget et al., 2017; van Erp et al., 2018).

- II) Anormalidades maiores nos índices de superfície cortical serão detectáveis no contexto de pior evolução clínica ao longo do tempo (van Haren et al., 2011; Zugman et al., 2013), diante do uso AP (Lieberman et al., 2005; van Haren et al., 2011; van Erp et al., 2018) e diante da presença de abuso ou dependência de substâncias (Rais et al., 2010; Jørgensen et al., 2015; Lange et al., 2017).

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo e suas amostras

Este estudo reuniu participantes de seis estudos caso-controle com RM de crânio realizadas em quatro instituições localizadas no Estado de São Paulo (Brasil): Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Sallet et al., 2003; Bassitt et al., 2007; Schaufelberger et al., 2007; Serpa et al., 2017), na cidade de São Paulo; Universidade Federal de São Paulo e a Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, na cidade de São Paulo (Zugman et al., 2013; 2015); e a Faculdade de Medicina da USP, na cidade de Ribeirão Preto (de Souza Crippa et al., 2006). Três estudos (Schaufelberger et al., 2007; Zugman et al., 2015 e Serpa et al., 2017) contribuíram com pacientes PEP, incluídos até um máximo de 6 meses após o início da doença em um estudo (Serpa et al., 2017), até um máximo de 2 anos após o início da doença em um segundo estudo (Zugman et al., 2015), e sem limitação *a priori* deste quesito em um terceiro estudo (Schaufelberger et al., 2007). Quatro estudos (Sallet et al., 2003; de Souza Crippa et al., 2006; Bassitt et al., 2007; Zugman et al., 2013) contribuíram com pacientes com EC.

Todos os estudos contribuíram com controles saudáveis. Informações clínicas e sócio-demográficas detalhadas das amostras agregadas em grupos (PEP, EC e CS) estão disponíveis na Tabela 1, e as mesmas informações de cada amostra, separadamente, se encontram-se nos na Tabela 2. Os critérios de inclusão e exclusão dos participantes de cada amostra, assim como os instrumentos diagnósticos utilizados em sua avaliação, podem ser encontrados na Tabela 3.

Tabela 1 - Características clínicas e sociodemográficas para indivíduos de Primeiro Episódio Psicótico (PEP), Esquizofrenia Crônica (EC) e Controles Saudáveis (CS)

| Características ^a | PEP (n=135) | CS (n=243) | Testes estatísticos (PEP vs. CS) ^b | | | EC (n=240) | CS (n=137) | Testes estatísticos (EC vs. CS) ^b | | |
|-------------------------------------------------------------|--------------------|------------------|-----------------------------------------------|-----|----------|------------------------|-----------------|----------------------------------------------|--------|----------|
| | | | <i>t</i> ou χ^2 | gl | <i>p</i> | | | <i>t</i> ou χ^2 | df | <i>p</i> |
| Idade (anos) | 27,71 (8) | 30,72 (8,8) | -3,28 | 376 | 0,0011 | 34,87 (9,82) | 33,24 (9,94) | 1,535 | 375 | 0,126 |
| Gênero (masculino), n (%) | 83 (61,5) | 149 (61,3) | < 0,0001 | 1 | 1 | 156 (65) | 84 (61,3) | 0,512 | 1 | 0,474 |
| Lateralidade (direita / esquerda / ambos) | 87 / 7 / 3 | 155 / 4 / 1 | 5,833 | 2 | 0,054 | 37 / 2 / 0 | 27 / 3 / 0 | 0,093 | 1 | 0,76 |
| Escolaridade (anos); N ^d | 8,97 (4,15); 97 | 11,57 (4,2); 160 | -4,823 | 255 | < 0,0001 | 9,92 (3,04); 81 | 11,90 (5,3); 54 | -2,488 | 76.376 | 0,015 |
| Duração da psicose não tratada (dias); N ^d | 198,4 (376,05); 97 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Duração da doença (meses); N ^d | 11,38 (14,61); 71 | - | - | - | - | 157,98 (99,75); 239 | - | - | - | - |
| Idade de início da doença (anos); N ^d | 27,53 (8,23); 95 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Abuso ou dependência de substâncias, sim / não ^c | 22 / 104 | 4 / 239 | 29,315 | 1 | < 0,0001 | 9 / 189 | 0 / 113 | 3,796 | 1 | 0,051 |
| Consumo de cannabis, sim / não ^c | 28 / 97 | 11 / 230 | 25,661 | 1 | < 0,0001 | 23 / 175 | 1 / 112 | 10,175 | 1 | 0,0014 |
| PANSS - pontuação positiva; N ^d | 13,32 (6,54); 114 | - | - | - | - | 13,16 (4,68); 203 | - | - | - | - |
| PANSS - pontuação negativa; N ^d | 14,95 (7,22); 114 | - | - | - | - | 17,48 (5,67); 203 | - | - | - | - |
| PANSS - pontuação geral; N ^d | 28,11 (10,27); 114 | - | - | - | - | 28,91 (7,89); 203 | - | - | - | - |
| PANSS - pontuação total; N ^d | 56,51 (20,33); 114 | - | - | - | - | 59,52 (14,82); 203 | - | - | - | - |
| APG / ASG, N ^c | 41 / 55; 96 | - | - | - | - | 19 / 148; 167 | - | - | - | - |
| Equivalentes cumulativos de Clorpromazina N ^d | - | - | - | - | - | 1560,37 (2603,81); 154 | - | - | - | - |
| Resistência ao tratamento (sim), N (%) ^c | - | - | - | - | - | 104 (43,5%) | - | - | - | - |

PEP, primeiro episódio psicótico; EC, esquizofrenia crônica; CS, controles saudáveis; gl, graus de liberdade; PANSS, Escala das Síndromes Positiva e Negativa (*Positive and Negative Syndrome Scale*); APG, antipsicótico de primeira geração; ASG, antipsicótico de segunda geração.

a Variáveis contínuas são expressas como média (desvio padrão), variáveis categóricas como frequência.

b Variáveis contínuas foram analisadas com testes t para duas amostras. Variáveis categóricas foram analisadas com Teste χ^2 de Pearson.

c Variáveis categóricas com dados em falta.

d Variáveis contínuas com dados em falta. N expressa o número total de participantes com informações disponíveis.

Tabela 2 - Características sociodemográficas e clínicas de cada amostra

| Características ^a | Serpa et al., 2017 | | Testes estatísticos ^b | | | Zugman et al., 2015 | | Testes estatísticos ^b | | | Schaufelberger et al., 2007 | | Testes estatísticos ^b | | |
|----------------------------------------------------|--------------------|--------------|----------------------------------|----|--------|---------------------|---------------|----------------------------------|-----|----------|-----------------------------|--------------|----------------------------------|-----|----------|
| | PEP (n=26) | CS (n=69) | t ou x ² | gl | p | PEP (n=38) | CS (n=83) | t ou x ² | gl | p | PEP (n=71) | CS (n=91) | t ou x ² | gl | p |
| Idade (anos) | 27 (7,4) | 27,2 (5,8) | -0,18 | 93 | 0,86 | 26,86 (7,55) | 34,49 (10,09) | -4,15 | 119 | < 0,0001 | 28,43 (8,46) | 29,9 (8,18) | -1,113 | 160 | 0,267 |
| Gênero (masculino), n (%) | 17 (65,3) | 45 (65,2) | < 0,0001 | 1 | 1 | 19 (50) | 53 (63,8) | 1,541 | 1 | < 0,0001 | 47 (66,1) | 51 (56) | 1,322 | 1 | 0,2503 |
| Lateralidade (direita / esquerda / ambos) | 23 / 2 / 1 | 67 / 2 / 0 | 3,833 | 2 | 0,15 | - | - | - | - | - | 64 / 5 / 2 | 88 / 2 / 1 | 2,985 | 2 | 0,224 |
| Escolaridade (anos) ^d | 10,92 (3,6) | 13,46 (3,59) | -3,07 | 93 | 0,0028 | - | - | - | - | - | 8,26 (4,14) | 10,14 (4,07) | -2,887 | 160 | 0,004 |
| Duração da psicose não tratada (dias) ^d | 49,88 (51,71) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 252,79 (426,37) | - | - | - | - |
| Duração da doença (meses) ^d | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 11,38 (14,61) | - | - | - | - |
| Idade de início da doença (anos) ^d | 27,63 (7,28); 24 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 27,5 (8,55) | - | - | - | - |
| Abuso ou dependência de substâncias, sim / não | 0 / 26 | 0 / 69 | - | - | - | 0 / 38 | 0 / 83 | - | - | - | 22 / 49 | 4 / 87 | 19,002 | 1 | < 0,0001 |
| Uso de cannabis, sim / não | 3 / 23 | 0 / 69 | 4,88 | 1 | 0,027 | 10 / 28 | 1 / 82 | 16,966 | 1 | < 0,0001 | 15 / 56 | 10 / 81 | 3,735 | 1 | 0,053 |
| PANSS - pontuação positiva; N ^d | 19,81 (5,51) | - | - | - | - | 12 (3,69); 17 | - | - | - | - | 11,25 (5,89) | - | - | - | - |
| PANSS - pontuação negativa; N ^d | 17,38 (8,75) | - | - | - | - | 17,76 (7,77); 17 | - | - | - | - | 13,38 (6,04) | - | - | - | - |
| PANSS - pontuação geral; N ^d | 39,65 (11,43) | - | - | - | - | 30,82 (8,38); 17 | - | - | - | - | 23,24 (5,67) | - | - | - | - |
| PANSS - pontuação total; N ^d | 76,85 (23,46) | - | - | - | - | 60,59 (17,82); 17 | - | - | - | - | 48,08 (12,97) | - | - | - | - |
| APG / ASG / sem uso de AP; N ^e | 0 / 0 / 26 | - | - | - | - | 0 / 38 / 0 | - | - | - | - | 41 / 17 / 4 | - | - | - | - |

continua

Tabela 2 - Características sociodemográficas e clínicas de cada amostra (conclusão)

| Características ^a | Bassitt et al., 2007 | | Testes estatísticos ^b | | | Crippa et al., 2007 | | Testes estatísticos ^b | | | Sallet et al., 2003 | | Testes estatísticos ^b | | | Zugman et al., 2013 | | Testes estatísticos ^b | | |
|-------------------------------------------------------------|----------------------|---------------|----------------------------------|----|--------|---------------------|-------------|----------------------------------|----|-------|---------------------|---------------|----------------------------------|--------|-------|---------------------|---------------|----------------------------------|-----|--------|
| | EC (n=42) | CS (n=24) | t ou x ² | gl | p | EC (n=19) | CS (n=15) | t ou x ² | gl | p | EC (n=20) | CS (n=15) | t ou x ² | gl | p | EC (n=159) | CS (n=83) | t ou x ² | gl | p |
| Idade (anos) | 31,6 (7,2) | 31,79 (7,45) | -0,066 | 64 | 0,947 | 28,42 (9,02) | 29,4 (10,2) | -0,316 | 32 | 0,754 | 36,55 (8,43) | 32,46 (11,77) | 1,196 | 33 | 0,239 | 36,27 (10,22) | 34,49 (10,09) | 1,292 | 240 | 0,197 |
| Gênero (masculino), n (%) | 30 (71,4) | 13 (54,1) | 1,316 | 1 | 0,241 | 14 (73,7) | 11 (73,3) | <0,0001 | 1 | 1 | 7 (35) | 7 (46,6) | 0,1215 | 1 | 0,727 | 104 (65,4) | 53 (63,8) | 0,009 | 1 | 0,921 |
| Lateralidade (direita / esquerda / ambos) | - | - | - | - | - | 19 / 0 / 0 | 15 / 0 / 0 | - | - | - | 18 / 2 / 0 | 12 / 3 / 0 | 0,1215 | 1 | 0,727 | - | - | - | - | - |
| Escolaridade (anos) ^d | 10,42 (2,45) | 14,625 (2,22) | -6,915 | 64 | 0,0001 | 9,36 (3,18) | 9,6 (2,52) | -0,229 | 32 | 0,819 | 9,4 (3,89) | 9,86 (8,3) | -0,201 | 18,635 | 0,842 | - | - | - | - | - |
| Duração da doença (meses) ^d | 142,52 (96,23) | - | - | - | - | 125,96 (108,67) | - | - | - | - | 186,15 (112,49) | - | - | - | - | 162,38 (97,33); 158 | - | - | - | - |
| Abuso ou dependência de substâncias, sim / não ^c | 0 | 0 | - | - | - | 2 / 17 | 0 / 15 | 0,315 | 1 | 0,574 | 0 | 0 | - | - | - | 7 / 152 | 0 / 83 | 2,358 | 1 | 0,124 |
| Uso de cannabis, sim / não ^c | - | - | - | - | - | 2 / 17 | 0 / 15 | 0,315 | 1 | 0,574 | 0 | 0 | - | - | - | 21 / 138 | 1 / 82 | 8,109 | 1 | 0,0044 |
| PANSS - pontuação positiva; N ^d | 13,26 (4,69) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 13,9 (5,77) | - | - | - | - | 13,03 (4,54); 141 | - | - | - | - |
| PANSS - pontuação negativa; N ^d | 19,12 (6,77) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 15,8 (4,51) | - | - | - | - | 17,23 (5,39); 141 | - | - | - | - |
| PANSS - pontuação geral; N ^d | 26,52 (7,33) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 29,85 (10,58) | - | - | - | - | 29,48 (7,53); 141 | - | - | - | - |
| PANSS - pontuação total; N ^d | 58,9 (14,54) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 59,55 (17,28) | - | - | - | - | 59,7 (14,63); 141 | - | - | - | - |
| APG / ASG, N ^c | 3 / 39 | - | - | - | - | 3 / 16 | - | - | - | - | 7 / 13 | - | - | - | - | 6 / 80; 86 | - | - | - | - |
| Equivalentes cumulativos de Clorpromazina N ^d | 4344,97 (3747,24) | - | - | - | - | 419,34 (247,88) | - | - | - | - | 490,81 (349,73) | - | - | - | - | 548,29 (374,75); 73 | - | - | - | - |
| Resistência ao tratamento (sim), N (%) | 21 / 21 | - | - | - | - | 11 / 8 | - | - | - | - | 6 / 14 | - | - | - | - | 66 / 92; 158 | - | - | - | - |

PEP, primeiro episódio psicótico; EC, esquizofrenia crônica; CS, controles saudáveis; gl, graus de liberdade; PANSS, Escala das Síndromes Positiva e Negativa (Positive and Negative Syndrome Scale); APG, antipsicótico de primeira geração; ASG, antipsicótico de segunda geração; AP, antipsicótico.

a Variáveis contínuas são expressadas como média (desvio padrão), variáveis categóricas como frequência.

b Variáveis contínuas foram analisadas com testes t para duas amostras. Variáveis categóricas foram analisadas com Teste χ^2 de Pearson.

c Variáveis categóricas com dados em falta.

d Variáveis contínuas com dados em falta. N expressa o número total de participantes com informações disponíveis.

Tabela 3 - Critérios de inclusão e exclusão e informações de medicações usadas em cada amostra

| Amostra | Pacientes - Critério para Inclusão / Exclusão | Avaliação de Sintomas | Controles Saudáveis (CS) - Critério para Inclusão / Exclusão | Critério Adicional para Exclusão | Informação sobre Uso de Antipsicóticos (AP) |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Schaufelberger et al., 2007 | Indivíduos com Primeiro Episódio Psicótico (PEP) foram selecionados a partir de um estudo epidemiológico da incidência de transtornos psicóticos em uma região delimitada da cidade de São Paulo. Os participantes foram identificados pela vigilância ativa de todas as pessoas que fizeram contato pela primeira vez com serviços de saúde mental devido a sintomas psicóticos. Critérios de inclusão: indivíduos entre 18 e 50 anos de idade com esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno esquizoafetivo, transtorno psicótico breve, transtorno delirante persistente e transtorno psicótico não especificado, conforme diagnosticados pelo uso de <i>SCID-IV</i> . Pessoas com transtornos psicóticos devido a condição médica geral, ou psicose induzida por substâncias foram excluídas. O estudo epidemiológico também recrutou indivíduos com psicose devido a transtornos de humor, mas estes não foram incluídos na presente investigação. Além disso, pacientes que preenchem o critério diagnóstico para outros transtornos descritos no <i>DSM-IV</i> (exceto transtornos de ansiedade leve, como fobia específica) foram excluídos. | A gravidade dos sintomas foi avaliada utilizando-se a <i>PANSS</i> . | CS foram recrutados através de um procedimento de base populacional, que selecionou participantes sem psicose aleatoriamente na mesma área geográfica dos indivíduos PEP. Os critérios de exclusão foram: histórico pessoal de transtornos psiquiátricos, exceto uso indevido de substâncias em transtornos de ansiedade leves, conforme determinado pelas entrevistas utilizando o <i>SCID-IV</i> . | Contra-indicações para exame de RM, histórico de lesão na cabeça ou presença de transtornos neurológicos, ou outro transtorno orgânico que possa afetar o sistema nervoso central. Todos os participantes foram examinados considerando o uso de substâncias com o <i>AUDIT</i> , mas a presença de uso problemático de substâncias (abuso ou dependência de acordo com <i>DSM-IV</i>) não foi um critério de exclusão. | Pacientes PEP receberam cuidados, incluindo AP, em unidades ambulatoriais locais na região geográfica onde eles viviam. |
| Serpa et al., 2017 | Indivíduos PEP foram encaminhados para uma unidade de psicose do Instituto de Psiquiatria da Universidade de São Paulo (hospital terciário) após contato ativo da equipe com serviços de saúde mental da região. Somente os pacientes entre 16 e 50 anos de idade que preencheram o critério <i>DSM-IV</i> (de acordo com <i>SCID</i>) para qualquer transtorno psicótico não afetivo com duração menor do que 6 meses (e.x., transtorno esquizofreniforme, transtornos psicótico breve, transtorno delirante persistente e transtorno psicótico não especificado) foram incluídos. Critérios de exclusão: pessoas com transtornos psicóticos devido a condição médica geral, psicose induzida por substâncias ou transtornos de humor com características psicóticas; pacientes que preencheram os critérios diagnósticos para outros transtornos descritos no <i>DSM-IV</i> . | A gravidade dos sintomas foi avaliada utilizando-se a <i>PANSS</i> . | CS foram recrutados através de propagandas na comunidade local e dentre os funcionários da instituição local. Critérios de exclusão: transtornos mentais, conforme determinado pelas entrevistas utilizando o <i>SCID-IV</i> e histórico de transtornos psicóticos ou de humor em parentes de primeiro grau. | Contra-indicações para exame de RM, presença de alguma condição médica que possa afetar o sistema nervoso central, histórico de traumatismo craniano com perda de consciência, deficiência intelectual, uso prévio de algum psicofármaco além de benzodiazepínicos e histórico de abuso ou dependência de substâncias. Todos os participantes foram avaliados para o uso de substâncias de abuso através do <i>AUDIT</i> e do <i>SWQ</i> . | Pacientes PEP não receberam AP até o exame de RM. |

continua

Tabela 3 - Critérios de inclusão e exclusão e informações de medicações usadas em cada amostra (conclusão)

| Amostra | Pacientes - Critério para Inclusão / Exclusão | Avaliação de Sintomas | Controles Saudáveis (CS) - Critério para Inclusão / Exclusão | Critério Adicional para Exclusão | Informação sobre Uso de Antipsicóticos (AP) |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zugman et al., 2013 e 2015. | Indivíduos PEP entre 18 e 40 anos de idade inicialmente diagnosticados com esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno psicótico breve ou psicose não especificada foram recrutados no momento do contato com serviços de saúde pela primeira vez devido aos sintomas psicóticos em uma grande unidade de cuidados agudos na cidade de São Paulo. Indivíduos com esquizofrenia crônica (EC) foram selecionados em uma unidade ambulatorial especializada em psicose. Todos os participantes foram entrevistados utilizando o <i>SCID-IV</i> . Os critérios de exclusão foram: indivíduos com transtornos psicóticos devido a condição médica geral, psicose induzida por substâncias, deficiência intelectual, ou pacientes com diagnóstico de episódios psicóticos relacionados a transtorno bipolar ou a depressão. | A gravidade dos sintomas foi avaliada utilizando-se a <i>PANSS</i> . | CS foram recrutados em uma agência de emprego governamental. Critérios de exclusão: algum diagnóstico psiquiátrico atual ou prévio ou parentes de primeiro grau com uma condição psiquiátrica grave, incluindo abuso ou dependência de substâncias. Controles foram avaliados utilizando uma versão modificada do <i>SCID-IV</i> . | Histórico de traumatismo craniano grave, doença neurológica ou condições médicas gerais. | Os pacientes PEP foram todos tratados com risperidona (doses entre 2 e 6 mg/dia) e examinados dentro de 3 meses. Indivíduos EC estavam recebendo tratamento com AP em uma unidade ambulatorial especializada no momento do exame de RM. |
| Bassitt et al., 2007 | Indivíduos EC foram recrutados em uma unidade ambulatorial especializada em psicose do Instituto de Psiquiatria da Universidade de São Paulo, e diagnosticados de acordo com os critérios do <i>DSM-IV</i> . | A gravidade dos sintomas foi avaliada utilizando-se a <i>PANSS</i> . | CS sem histórico pessoal de transtorno psiquiátrico foram recrutados na comunidade local, dentre os funcionários da instituição local, através de propagandas ou via boca a boca . | Nenhum | Indivíduos EC estavam recebendo tratamento com AP em uma unidade ambulatorial especializada no momento do exame de RM. |
| Crippa et al., 2007 | Participantes EC foram recrutados em clínicas ambulatoriais locais na cidade de Ribeirão Preto. Entrevistas clínicas foram conduzidas utilizando o <i>SCID-IV</i> . | A gravidade dos sintomas foi avaliada utilizando-se a <i>BPRS</i> | CS foram recrutados na comunidade local através de propagandas locais ou convidados via boca a boca . Nem os controles nem seus parentes de primeiro grau tinham histórico de transtorno mental ou doença neurológica, incluindo abuso ou dependência de substâncias. | Histórico de traumatismo craniano ou doença médica grave. | Indivíduos EC estavam recebendo tratamento com AP em unidades ambulatoriais no momento do exame de RM. |
| Sallet et al., 2003 | Indivíduos EC com idades entre 18 e 60 anos foram recrutados em uma unidade ambulatorial especializada em psicose do Instituto de Psiquiatria da Universidade de São Paulo, conforme determinado pelo <i>SCID-IV</i> . | A gravidade dos sintomas foi avaliada utilizando-se a <i>PANSS</i> . | CS foram recrutados na comunidade local através de propagandas locais ou convidados via boca a boca . Critérios de exclusão: histórico pessoal de condição médica geral ou transtorno mental, conforme determinado por entrevistas utilizando o <i>SCID-IV</i> . | Histórico de traumatismo craniano, transtornos neurológicos degenerativos, tratamento prévio com medicamentos, com esteróides ou dependência de substâncias. | Indivíduos EC estavam recebendo tratamento com AP em uma unidade ambulatorial especializada no momento do exame de RM. |

PEP, primeiro episódio psicótico; EC, esquizofrenia crônica; CS, controles saudáveis; *SCID-IV*, Entrevista Clínica Estruturada para o *DSM-IV* (*Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders*); *DSM-IV*, Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - Edição IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - IV Edition*); *PANSS*, Escala das Síndromes Positiva e Negativa (*Positive and Negative Syndrome Scale*); *BPRS*, Breve Escala de Classificação Psiquiátrica (*Brief Psychiatric Rating Scale*); RM, ressonância magnética; *AUDIT*, Teste para Identificação de Transtornos relacionados ao consumo de álcool (*Alcohol Use Disorders Identification Test*); *SWQ*, Questionário de South Westminster (*South Westminster Questionnaire*); AP, antipsicóticos.

A gravidade dos sintomas foi medida usando a *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)* (Kay et al., 1987) em todas as amostras, exceto em uma (de Souza Crippa et al., 2006). Também foram descritas a frequência de abuso e a dependência de substâncias ao longo da vida, bem como a frequência do uso de cannabis em todas as amostras, exceto em uma (Bassitt et al., 2007). Com exceção de uma amostra composta por indivíduos PEP sem uso prévio de AP (Serpa et al., 2017), a maioria dos pacientes PEP (n = 94; 71% da amostra PEP total) recebeu tais fármacos previamente à RM, com duração de uso variando de alguns dias até 15 meses (Schaufelberger et al., 2007; Zugman et al., 2015). Na amostra EC, todos os sujeitos foram medicados com AP. Informações sobre o uso do PA, incluindo o tipo (AP de primeira ou de segunda geração, APG, ASG) e nome do medicamento foram obtidos e a exposição cumulativa a equivalentes de clorpromazina (Andreasen et al., 2010) foi calculada para indivíduos EC. Todos os participantes assinaram o Termo De Consentimento Livre e Esclarecido – previamente aprovado pelos respectivos Comitês de Ética em pesquisa.

Schaufelberger et al., (2007) e Serpa et al., (2017) efetuaram o seguimento clínico de seus pacientes em PEP, permitindo a confirmação diagnóstica por meio da Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV (SCID DSM-IV) (First et al., 1995) respectivamente após, 5 anos e 6 semanas. Isso permitiu confirmar o diagnóstico inicial feito para estas duas amostras no momento da RM e separar um subgrupo de indivíduos com primeiro episódio de esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme ou transtorno esquizoafetivo (PEE) para uma subanálise.

A avaliação de seguimento da amostra de Schaufelberger et al. (2007) levou à inclusão de quatro sujeitos (inicialmente diagnosticados com psicoses afetivas e que foram diagnosticados no seguimento como portadores de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo) e a exclusão de seis indivíduos (para cinco pacientes o diagnóstico de transtorno psicótico breve foi confirmado e um indivíduo foi reavaliado como portador de transtorno bipolar). Além disso, esse procedimento de confirmação diagnóstica resultou na exclusão de cinco sujeitos da amostra de Serpa et al. (2017), (nos quais o

diagnóstico de transtorno psicótico breve foi confirmado na reavaliação). Zugman et al. (2015) realizaram ainda um seguimento clínico, mas não estruturado como o das duas amostras anteriores, de 2 meses para confirmação dos diagnósticos iniciais de esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno psicótico breve, psicose não especificada. Pacientes desta terceira amostra (Zugman et al., 2015) com psicose induzida pelo uso de substâncias (n=3) e psicose afetiva (n=1) foram excluídos de todas as análises apresentadas neste estudo. Assim, após a inclusão de quatro sujeitos e a remoção de 11 sujeitos do grupo PE inicial de 135 participantes, o grupo PEE foi formado com 128 sujeitos.

A amostra de sujeitos EC foi subdividida em subgrupos de esquizofrenia refratária ou não refratária ao tratamento. Os sujeitos EC de Zugman et al. (2013) foram classificados quanto à refratariedade ao tratamento diante de uma falha de resposta ao uso por 4-6 semanas de, pelo menos, dois APs diferentes em doses adequadas (equivalente ao menos a 400 mg/dia de clorpromazina ou a 5 mg/dia de risperidona) durante um período de 6 meses sem remissão dos sintomas. Tais critérios seguem as recomendações da *International Psychopharmacological Algorithm Project* (www.ipap.org). Entretanto, os indivíduos com EC provenientes dos estudos de Bassitt et al. (2007); Sallet et al. (2003) e de Souza Crippa et al. (2007) foram considerados refratários ao tratamento se estivessem em uso de clozapina, e não refratários caso estivessem em uso de qualquer outro AP. Este procedimento é frequentemente utilizado diante da indisponibilidade de uma avaliação formal da refratariedade ao tratamento com AP (Ajnakina et al., 2018).

O cálculo do poder estatístico foi realizado por meio do G*Power versão 3.1 (Faul et al., 2009; Moberget et al., 2017) e demonstrou que o tamanho das amostras deste estudo gerou poder estatístico de 80% para detectar tamanhos de efeito de aproximadamente 0,3, e de 95% de poder estatístico para tamanhos de efeito de aproximadamente 0,4 nas comparações entre subgrupos de pacientes (PEP e EC) em relação aos controles, em testes bicaudais com limiar estatístico de 0,05.

3.2 Aquisição e inspeção visual das imagens cerebrais

Cada amostra deste estudo inclui imagens de alta resolução de RM de crânio ponderada em T1 adquiridas em equipamentos com 1,5 Tesla. Detalhes dos protocolos de aquisição de cada amostra estão disponíveis na Tabela 4.

Todas as imagens foram submetidas à inspeção visual por um radiologista experiente para exclusão de imagens com anormalidades estruturais grosseiras ou com artefatos.

Tabela 4 - Detalhes dos protocolos de aquisição das imagens RM ponderadas em T1 de cada amostra e informações sobre controle de qualidade do processamento através do *FreeSurfer*

| Amostra | Fornecedor | Modelo | Intensidade de campo | Sequência | TR (ms) | TE (ms) | FA | Espessura do corte (mm) | Campo de visão (mm) | Tamanho da matriz (pixels) | Indivíduos removidos da análise devido à falha no controle de qualidade |
|-----------------------------|------------------|------------------|----------------------|-----------|---------|---------|-----|-------------------------|---------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Schaufelberger et al., 2007 | General Electric | Signa Horizon | 1,5T | SPGR | 9,7 | 4 | 12° | 1,5 | 220 | 256x192 | 2 indivíduos PEP e 3 CS |
| Serpa et al., 2017 | Siemens | Espreo system | 1,5T | MPRAGE | 2400 | 3,65 | 8° | 1,2 | 240 | 192x192 | Nenhum |
| Zugman et al., 2013 e 2015. | Siemens | Magnetom Sonata | 1,5T | SPGR | 2000 | 3,4 | 15° | 1 | 256 | 256x256 | 3 Indivíduos EC |
| Bassitt et al., 2007 | General Electric | Signa Horizon | 1,5T | SPGR | 9 | 1,9 | 20° | 1,2 | 220 | 256x192 | 2 indivíduos EC e 2 CS |
| Crippa et al., 2007 | Siemens | Magnetom Vision | 1,5T | Flash | 21,7 | 5,2 | 20° | 1 | 256 | 256x256 | 1 indivíduo EC e 1 CS |
| Sallet et al., 2003 | Philips | Gyroscan S15-ACS | 1,5T | FFE | 30 | 9 | 30° | 1,2 | 240 | 256x256 | 5 Indivíduos EC |

FFE, fast field echo; *SPGR*, spoiled gradient recalled echo; *MPRAGE*, magnetization-prepared rapid gradient echo; TR, tempo de repetição (*repetition time*); TE, tempo de eco (*echo time*); FA, flip angle; PEP, primeiro episódio psicótico; EC, esquizofrenia crônica; CS, controles saudáveis;

3.3 Processamento das imagens cerebrais

Os métodos aqui descritos e vários outros desenvolvimentos a partir do pacote FreeSurfer foram todos implementados pelo próprio doutorando. O Apêndice I fornece uma descrição pormenorizada da implementação de rotinas do pacote de programas para computador *FreeSurfer* para o Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria (LIM-21) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, incluindo a produção de material intelectual envolvida no processo.

Para a presente tese, as imagens de RM ponderadas em T1 foram inicialmente reconstruídas automaticamente usando *FreeSurfer* v5.3 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) em uma mesma plataforma *MacOs*.

Resumidamente, o processamento inclui a correção para movimento (Reuter et al., 2010) e a remoção de tecido extracerebral (*skullstrip*) por meio de um procedimento que utiliza tanto a intensidade de sinal de RM como a geometria da superfície cortical (Segonne et al., 2004), seguido pelo registro espacial automatizado. Em seguida, realiza-se automaticamente a segmentação das estruturas volumétricas da SB, SC e LCR (incluindo hipocampo, amígdala, núcleo caudado, putâmen, tálamo e ventrículos) (Fischl et al., 2002; Fischl et al., 2004a), a normalização da intensidade (Sled et al., 1998) e o delineamento (*tessellation*) dos limites entre SC e SB, permitindo o desenho das superfícies pial e de SB. A deformação de superfície segue gradientes de intensidade para idealmente estabelecer as fronteiras entre SC/SB e SC/LCR nos locais onde o maior gradiente de intensidade define a transição para a outra classe de tecido (Fischl; Dale, 2000). Uma vez que os modelos corticais estão completos, isto é, o manto cortical foi representado como um polígono com dezenas de milhares de vértices e lados, outros procedimentos deformáveis são realizados, incluindo inflação de superfície (Fischl et al., 1999a), registro para um atlas esférico com padrões de dobramentos corticais individuais para comparar a geometria cortical entre os diversos sujeitos (Fischl et al., 1999b), parcelamento do córtex cerebral em

unidades com base nas estruturas sulcais e girais (Fischl et al., 2004b; Desikan et al., 2006) e a criação de uma grande variedade de dados baseados na superfície incluindo mapas de área e espessura corticais com valores para cada vértice em ambos os hemisférios.

Além disso, o *FreeSurfer* permite o cálculo de índices de girificação local, uma medida tridimensional das convoluções corticais com base na quantidade de córtex que está anatomicamente posicionado sob sulcos em relação à quantidade de córtex exposta na superfície cortical externa (Schaer et al., 2008). Em resumo, uma superfície externa suavizada é criada sobre a superfície pial e gera sucessivas estimativas tanto para a superfície exposta como para a que está posicionada sob os sulcos. Em seguida, o resultado do cálculo da razão entre estas duas superfícies é propagado à superfície pial e cada vértice recebe um valor de índice de girificação. Valores mais altos deste índice indicam uma região com maior girificação, e valores menores, uma região menos convoluta.

A despeito da correção automatizada de erros topológicos e da confiabilidade do método, recomenda-se que um controle de qualidade seja executado em cada imagem. Inicialmente, foi utilizado o protocolo controle da qualidade do consórcio *ENIGMA*, para cada sujeito de cada amostra, incluindo a inspeção visual das segmentações corticais e a detecção de valores discrepantes, usando histogramas para cada região cortical com base no Atlas de Desikan-Killiany (Desikan et al., 2006). O presente doutorando, sem informações sobre as identidades dos sujeitos, corrigiu manualmente as imagens com problemas de delineamento cortical devido tanto por erros no *skullstrip* quanto por falhas na formação da massa branca (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/Edits>) utilizando o software *Tkmedit* do *FreeSurfer*. Após a correção manual, foi executada a reconstrução automatizada do manto cortical novamente, minimizando a intervenção humana, e a imagem novamente submetida ao procedimento de controle de qualidade. Tal procedimento preserva a maior parte da automatização do processamento da imagem e, por consequência, sua reprodutibilidade. O

número de sujeitos de cada amostra que, apesar das correções manuais, foi excluído deste estudo está disponível na Tabela 4.

Por fim, as superfícies corticais de cada sujeito foram concatenadas via registro em um espaço comum obtido de um molde padrão do *FreeSurfer* separadamente para cada fenótipo cerebral (espessura, área e girificação) e hemisfério e, em seguida, submetidas à suavização espacial com um núcleo Gaussiano de 5 milímetros.

3.4 Análise estatística

A análise estatística de variáveis clínicas e sociodemográficas para as meganálises dos grupos PEP, EC e CS (Tabela 1) e também para a análise de cada amostra separadamente (Tabela 2) foram realizadas utilizando do R (www.r-project.org) por meio das funções a seguir: ‘table’ para a descrição de variáveis categoriais e ‘chisq.test’ para a execução de testes de Qui-quadrado para comparar estas variáveis entre grupos; ‘leveneTest’ para aplicar Testes de Levene para avaliação de heterocedasticidade das variáveis contínuas e ‘t-test’ para executar testes t para duas amostras para comparação destas variáveis contínuas entre grupos. Detalhes adicionais estão disponíveis em <https://stat.ethz.ch/R-manual/R-devel/library/stats/html/>. O limiar estatístico utilizado para todas as análises acima foi o p-valor de 0,05.

Meganálises baseadas nos vértices de cada fenótipo cortical (espessura, área e girificação) foram realizadas para duas comparações entre grupos: pacientes PEP (n = 135) em contraste com CS (n = 243) dos estudos que tiveram participantes PEP (Schaufelberger et al., 2007; Zugman et al., 2015; Serpa et al., 2017); e EC (n = 240) em comparação com CS (n = 137) (Sallet et al., 2003; de Souza Crippa et al., 2006; Bassitt et al., 2007; Zugman et al., 2013). Todas as análises incluíram idade e gênero como variáveis de confusão. Análises adicionais foram realizadas incluindo ainda o respectivo valor cerebral do fenótipo cortical, a fim de verificar se há ou não

especificidade regional de eventuais diferenças entre grupos (Yao et al., 2017; van Erp et al., 2018).

As diferenças entre grupos foram modeladas por meio do *General Linear Model (GLM)* incorporado no *FreeSurfer*, que ajusta o modelo estatístico a cada vértice na superfície cortical utilizando testes t. Utilizamos permutações de 'ter Braak' para preparar os dados para uma correção para múltiplas comparações baseada no cluster (Greve; Fischl, 2018). Essa estratégia permite o uso de desenhos de matrizes não ortogonais (como aqueles com o uso de covariáveis), que podem facilmente violar a premissa de 'exchangeability' das análises de permutação (Winkler et al., 2014). Estimamos a distribuição do tamanho máximo do cluster sob a hipótese nula em 1000 iterações com um limiar de formação de cluster de $p < 0,05$ (bicaudal). Em seguida, consideramos estatisticamente significativo um valor de probabilidade de cluster de $p < 0,05$, controlando assim para a ocorrência de resultados falsos-positivos (Roiser et al., 2016). Uma correção adicional de Bonferroni para dois espaços foi feita porque os hemisférios cerebrais foram analisados separadamente (como sugerido pelos desenvolvedores do *FreeSurfer*, <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FsTutorial/MultipleComparisonsV6.0Perm>).

Inicialmente, o *GLM* foi aplicado a toda a superfície cortical, sem a seleção a priori de qualquer região cortical e com a aplicação conservadora do procedimento de correção para múltiplas comparações baseado em todo o córtex. Em seguida, foram feitas três subanálises restritas a grandes regiões corticais, de acordo com o Atlas de Desikan-Killiany (Desikan et al., 2006): córtices préfrontal-insular (regiões lateral & medial orbitofrontal, regiões rostral & caudal middle frontal, região superior frontal, pólo frontal, pars orbitalis & triangularis & opercularis e insula); córtices cíngulo-medialtemporal (regiões do córtex do cíngulo e regiões parahippocampal, entorhinal e fusiforme); regiões neocorticais temporais (regiões temporais superior, média e inferior, pólo temporal, giro transversal e região 'banks' do sulco temporal superior). Este procedimento em dois passos permite que análises baseadas em

hipóteses (Wright et al., 2000; van Haren et al., 2007; Glahn et al., 2008; Ellison-Wright et al., 2008; Bora et al., 2012; Goodking et al., 2015; van Erp et al., 2018; Moberget et al., 2018) recebam a correção para múltiplas comparações baseadas no total de número de vértices em regiões de interesse circunscritas, além da correção para múltiplas comparações mais rigorosa aplicadas a todo córtex cerebral realizada inicialmente. Mapas estatísticos com clusters de diferenças significativas entre grupos são expostos na superfície cortical inflada no sujeito médio padrão do *FreeSurfer* de forma a evitar problemas de visualização pela topografia cortical. Comparações dos fenótipos corticais entre o subgrupo PEE e os CS foram realizadas utilizando os mesmos procedimentos aplicados nas outras comparações (i.e., PEP vs CS e EC vs CS). Veja o Apêndice I para uma descrição pormenorizada da implementação dos métodos descritos acima nas rotinas do LIM-21.

De forma a investigar a contribuição de variáveis clínicas e sociodemográficas na variação de espessura cortical, área e girificação entre sujeitos PEP e EC, foi realizada uma série de análises de regressão em etapas (*stepwise*) com eliminação retrógrada por meio do *GLM* do *Statistical Package for the Social Sciences v25 (SPSS)*. Tais análises restringiram-se aos clusters de diferenças entre grupos que sobreviveram à correção para múltiplas comparações dos grupos de pacientes (PEP e EC). Valores médios (espessura, área ou girificação corticais) de cada cluster foram utilizados como a variável dependente, e os preditores a seguir foram incluídos como variáveis independentes: idade, idade de início de doença, gênero e uso de cannabis nas análises de sujeitos PEP; idade, idade de início de doença, gênero, duração da doença (anos), classe de AP (primeira ou segunda geração), equivalente cumulativos de clorpromazina e refratariedade para sujeitos EC. Os resultados significativos foram relatados diante da presença de, ao menos, uma variável independente ultrapassando o limiar estatístico de 0,05. Nessas análises, a amostra ficou restrita a 82 sujeitos PEP e a 152 sujeitos EC em função da perda de variáveis independentes para vários sujeitos de cada grupo.

A fim de estimar o tamanho das diferenças entre grupos (Sullivan; Feinn, 2012), calculou-se o d de Cohen para toda diferença entre grupos que sobreviveram a correção para múltiplas comparações tanto nas meganálises como para cada amostra individualmente. Ainda, o d de Cohen foi calculado entre subgrupos de pacientes PEP e controles: gênero, idade de início de doença e presença ou não de abuso ou dependência de substâncias e uso de cannabis. Por último, tamanhos de efeito foram calculados para a comparação de subgrupos EC em relação a controles para as variáveis acima e também para a classe de AP (primeira ou segunda geração) e também para a refratariedade clínica. O impacto do uso de AP nas diferenças de superfície cortical entre PEP e CS não foi investigado, considerando a distribuição heterogênea dessa variável entre as três amostras PEP (veja a Tabela 2 para detalhes). O d de Cohen foi calculado ao se dividir a média das diferenças entre dois grupos pelo quadrado das diferenças de seus desvios-padrões (Cohen, 1988). Valores foram classificados pela regra geral proposta por Sawilowsky (2009): 0,1 = muito pequeno; 0,2 = pequeno; 0,5 = médio; 0,8 = grande; 1,2 = muito grande e 2 = enorme.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Análise de variáveis clínicas e sociodemográficas

As características sociodemográficas e clínicas dos grupos PEP, EC e CS estão disponíveis na Tabela 1. Resumidamente, os sujeitos PEP não diferem dos CS em termos de distribuição de gênero, mas são mais jovens, menos instruídos e apresentaram com mais frequência abuso ou dependência de substâncias e uso de cannabis. Os indivíduos com EC não diferem dos controles em termos de idade ou gênero, mas são menos instruídos e têm uma frequência significativamente maior de uso de cannabis. Mais detalhes para cada amostra são fornecidos nas Tabelas 2 e 3.

4.2 Comparações entre pacientes com Primeiro Episódio Psicótico e Controles Saudáveis

4.2.1 Comparações dos mapas corticais entre Primeiro Episódio Psicótico e Controles Saudáveis

Os grupos PEP e CS não diferiram em termos de espessura cortical na comparação analisando o córtex cerebral inteiramente. No entanto, os sujeitos PEP apresentaram, em contraste com os controles, dois focos de aumento de área localizados no: lobo frontal direito (incluindo o córtex pré-frontal dorsolateral, CPFDL, estendendo-se para regiões frontais mediais e com pico na região frontal rostral média; $p = 0,04$; $d = 0,28$; % de diferença = +4,3); e no lobo frontal esquerdo (cobrindo a maior parte do CPFDL, envolvendo também o córtex pré-frontal ventrolateral, CPFVL, e com pico na região frontal superior; $p = 0,002$; $d = 0,16$; % de diferença = +2,3). O grupo

PEP também apresentou grandes regiões bilaterais de maior girificação, em contraste com os controles, englobando a maioria dos córtices pré-frontais e insuli com pico de significância estatística na região orbitofrontal lateral no hemisfério direito ($p = 0,04$; $d = 0,12$; % de diferença = 0,67) e no córtex cingulado caudal anterior no hemisfério esquerdo ($p = 0,012$; $d = 0,05$; % de diferença = +0,27). A Tabela 5a e a Figura 1 incluem detalhes das diferenças descritas acima.

Quando se repetiu a comparação entre sujeitos com PEP e controles restringindo a análise às regiões de interesse selecionadas *a priori*, um foco adicional de aumento da área cortical alcançou significância após a correção para comparações múltiplas, localizado no giro temporal superior direito ($p = 0,022$; $d = 0,15$; % de diferença = +1,96). Além disso, havia pequenos focos de área cortical reduzida no giro fusiforme direito ($p = 0,032$; $d = -0,27$; % de diferença = -4,11) e redução da espessura cortical no córtex cingulado posterior esquerdo ($p = 0,038$; $d = -0,05$; % de diferença = -0,59) entre pacientes com PEP em relação aos controles (veja a Tabela 5a e a Figura 1 para maiores detalhes).

Tabela 5 - Diferenças de superfície cortical entre os grupos

| a. Comparações entre os grupos Primeiro Episódio Psicótico (PEP) e Controles Saudáveis (CS) | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|-------|------------------|-----------------|---------------------------|------------------------------------------|
| Fenótipo Cortical - Localização | Direção | Estatística Máxima (t) | Número de Vértices | Localização do Pico de Significância Estatística ^a | Coordenadas MNI (X, Y, Z) | Tamanho (cm ²) | p | PEP - média (dp) | GC - média (dp) | d de Cohen ^b | % de diferença entre grupos ^c |
| Análise de cérebro todo | | | | | | | | | | | |
| Área - CPFDL direito e regiões frontais mediais | PEP > CS | -4.058 | 7348 | região frontal rostral média a direita | 33,4; 29,5; 39,4 | 37,67 | 0,004 | 0,61 (0,1) | 0,59 (0,08) | 0,28 | 4,38 |
| Área - CPFDL e CPFVL a esquerda | PEP > CS | -4.716 | 6305 | giro frontal superior esquerdo | -21,2; 1,8; 49,4 | 36,15 | 0,002 | 0,706 (0,11) | 0,69 (0,09) | 0,16 | 2,3 |
| IGL - grandes porções do córtex frontal direito e ínsula a direita | PEP > CS | -5.471 | 34930 | região frontal orbitolateral direita | 19,2; 33,5; -19,4 | 180,59 | 0,004 | 3,19 (0,19) | 3,17 (0,16) | 0,12 | 0,67 |
| IGL - grandes porções do córtex frontal e ínsula a esquerda | PEP > CS | -4,23 | 33388 | giro cingulado caudal anterior esquerdo | -6,6; 32,1; 19,2 | 177,16 | 0,012 | 3,12 (0,19) | 3,109 (0,15) | 0,049 | 0,27 |
| Resultados adicionais direcionados por hipóteses | | | | | | | | | | | |
| Área - córtex temporal antero-lateral direito | PEP > CS | -4.654 | 2885 | giro temporal superior direito | 52,8; 2,5; -10,1 | 15,08 | 0,022 | 0,597 (0,09) | 0,585 (0,07) | 0,15 | 1,96 |
| Área - giro fusiforme direito | PEP < CS | 3,46 | 1449 | giro fusiforme direito | 37,1; -40,2; -15,1 | 7,50 | 0,032 | 0,56 (0,09) | 0,59 (0,09) | -0,27 | -4,10 |
| Espessura - córtex cingulado esquerdo | PEP < CS | 3.085 | 778 | giro cingulado posterior esquerdo | -6,1; 2,5; 37,8 | 3,41 | 0,038 | 2,71 (0,3) | 2,72 (0,03) | -0,053 | -0,59 |
| b. Comparações entre grupos Esquizofrenia Crônica (EC) vs. Controles Saudáveis (CS) | | | | | | | | | | | |
| Fenótipo Cortical - Localização | Direção | Estatística Máxima (t) | Número de Vértices | Localização do Pico de Significância Estatística ^a | Coordenadas MNI (X, Y, Z) | Tamanho (cm ²) | p | ECr - média (dp) | GC - média (dp) | d de Cohen ^b | % de diferença entre grupos ^c |
| Análise de cérebro todo | | | | | | | | | | | |
| Sem resultados significativos | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Resultados adicionais direcionados por hipóteses | | | | | | | | | | | |
| Espessura - córtex temporal postero-lateral direito | EC < CS | 4.839 | 987 | região temporal transversal direita | 39,6; -29,4; 11,0 | 4,32 | 0,01 | 2,26 (0,2) | 2,33 (0,19) | -0,35 | -2,97 |
| Espessura - CPFVL a direita | EC < CS | 5.136 | 1016 | região pars opercularis a direita | 42,0; 14,2; 8,0 | 5,23 | 0,024 | 2,54 (0,16) | 2,66 (0,17) | -0,73 | -4,57 |
| Espessura - CPFVL a esquerda | EC < CS | 3.203 | 694 | região frontal rostral média a esquerda | -34,7; 34,6; 10,2 | 4,57 | 0,047 | 2,25 (0,17) | 2,36 (0,16) | -0,65 | -4,52 |

PEP, primeiro episódio psicótico; EC, esquizofrenia crônica; CS, controles saudáveis; IGL, índice de girificação local; Análise de cérebro todo, análise conduzida incluindo todas as regiões corticais; Resultados adicionais direcionados por hipóteses, obtidos a partir de análises restringindo a superfície cortical a regiões cerebrais selecionadas a priori; CPFDL, córtex pré-frontal dorsolateral; CPFVL, córtex pré-frontal ventrolateral; MNI, *Montreal Neurologic Institute*; dp, desvio padrão; a espessura é medida em milímetros.

a Localização de acordo com o Atlas Desikan-Killiany.

b Um d de Cohen negativo significa que os valores para PEP e EC são menores em contraste com CS.

c Uma '% de diferença entre grupos' negativa indica que os pacientes (PEP ou EC) têm valores menores do que os controles.

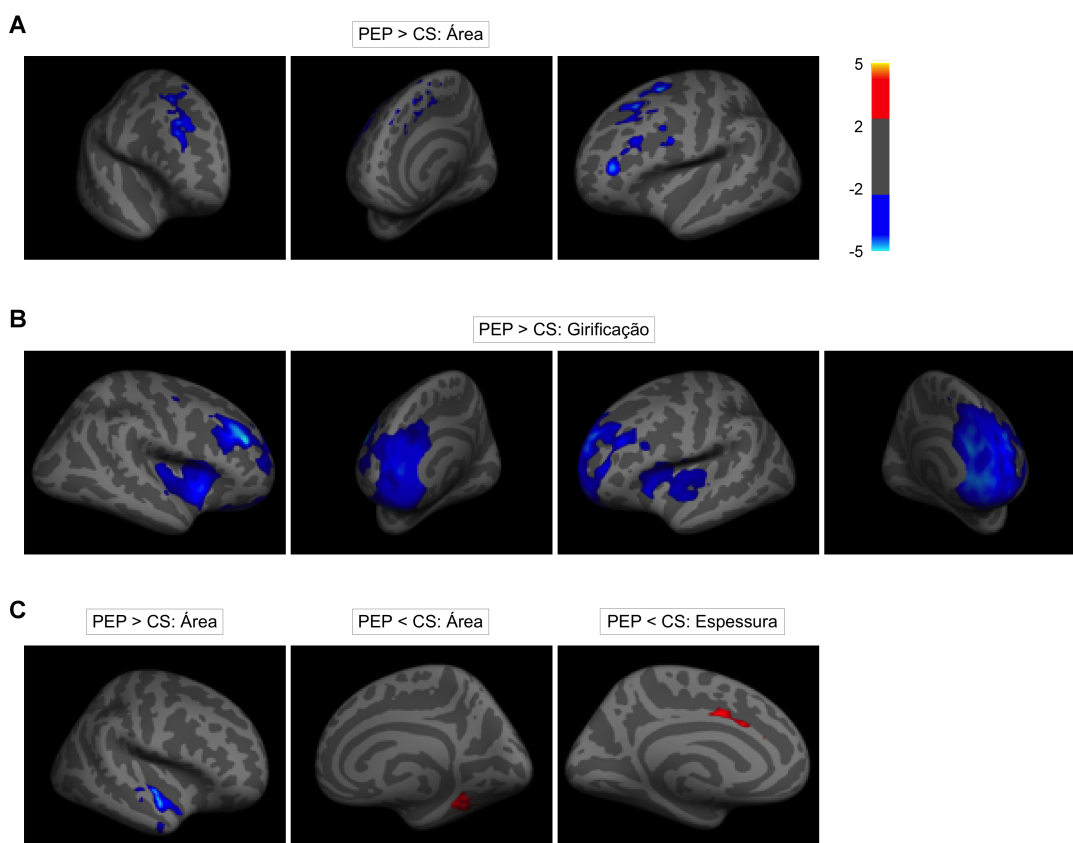


Figura 1 - Mapas corticais estatísticos apresentando diferenças de área, índice de girificação local (IGL) e espessura entre pacientes de primeiro episódio psicótico (PEP, $n = 135$) e controles saudáveis (CS, $n = 243$). As linhas 'a' e 'b' apresentam resultados das análises de cérebro todo. A linha 'c' apresenta resultados das análises direcionadas por hipóteses. Mapas estatísticos são exibidos na superfície inflada do indivíduo médio padrão e foram rotacionados para melhorar a visualização. A barra de cores apresenta os *scores t*

4.2.2 Avaliação da especificidade regional das diferenças entre os grupos Primeiro Episódio Psicótico e Controles Saudáveis

As comparações entre os grupos PEP e CS foram repetidas utilizando o controle estatístico das diferenças individuais no valor total para a respectiva medida cortical (espessura, área ou girificação), nenhuma das diferenças entre grupos relatadas acima sobreviveu após a correção para comparações múltiplas.

4.2.3 Análise de mapas estatísticos de espessura cortical da comparação Primeiro Episódio Psicótico vs Controles Saudáveis não corrigidos para múltiplas comparações

Como quase não houve diferenças entre os grupos em relação à espessura cortical nas comparações descritas no item 4.2.1, foram inspecionados os mapas de espessura cortical não submetidos à correção para múltiplas comparações obtidas das comparações entre grupos com um limiar estatístico de $p = 0,001$. Esta inspeção mostrou redução da espessura cortical no grupo PEP em relação aos controles em pequenos clusters ao longo do córtex cingulado, na ínsula bilateralmente e no córtex temporal pósterolateral esquerdo, bem como focos muito pequenos de espessura cortical aumentada dentre os sujeitos PEP em comparação com os controles localizados na região rostral frontal média à direita, no sulco central à direita, na região paracentral também à direita e nos giros pré e pós-centrais esquerdos (veja a Figura 2 para detalhes).

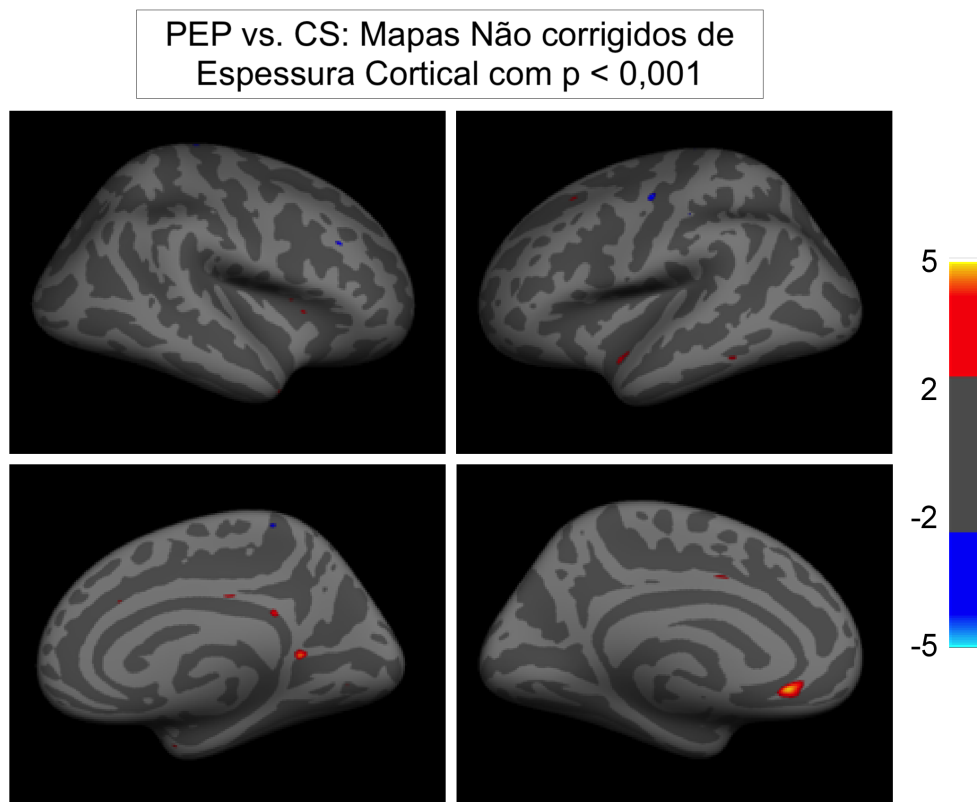


Figura 2 - Mapas corticais estatísticos apresentando as diferenças de espessura entre pacientes de primeiro episódio psicótico (PEP, $n = 135$) e controles saudáveis (CS, $n = 243$) obtidos a partir de análises de cérebro todo com um valor de p não corrigido < 0.001 . Os mapas destacam clusters de espessura cortical aumentada (azul) ou diminuída (vermelho) entre PEP em relação a CS na superfície cortical inflada do indivíduo médio padrão. A barra de cores apresenta os *scores t*

4.2.4 Relação entre os achados de imagem dos sujeitos com Primeiro Episódio Psicótico e as características sociodemográficas e clínicas

Entre os sujeitos PEP, as análises de regressão foram usadas para investigar a contribuição relativa das características sociodemográficas e clínicas para a variação nas medidas da superfície cortical nas regiões do cérebro onde foram detectadas diferenças entre os PEP e CS.

Dentre os cinco clusters de aumento de área ou de girificação entre pacientes PEP encontrados nas comparações acima, quatro demonstraram associação significativa com início precoce de doença e com gênero masculino, como demonstrado a seguir: aumento de área no CPFDL e córtex pré-frontal medial com pico na região rostral média à direita ($p < 0,001$; $\eta^2 = 0,175$ e $p = 0,002$; $\eta^2 = 0,11$, respectivamente, para idade de início e gênero); aumento de área nos CPFDL e CPFVL com pico na região frontal superior à esquerda ($p < 0,001$; $\eta^2 = 0,271$ e $p = 0,001$; $\eta^2 = 0,13$, respectivamente); aumento de área no giro temporal superior ($p < 0,001$; $\eta^2 = 0,204$ e $p = 0,001$; $\eta^2 = 0,125$, respectivamente); e aumento de girificação na maior parte do córtex pré-frontal e ínsula à esquerda com pico no cíngulo anterior ($p < 0,001$; $\eta^2 = 0,28$ e $p = 0,011$; $\eta^2 = 0,075$, respectivamente).

Ainda, idade mais jovem e gênero masculino associaram-se significativamente ao aumento de girificação na maior parte do lobo pré-frontal à direita com pico na região orbitofrontal lateral ($p < 0,001$; $\eta^2 = 0,294$ e $p = 0,012$; $\eta^2 = 0,074$, respectivamente). Por último, gênero masculino associou-se à redução de área no giro fusiforme à direita ($p < 0,001$; $\eta^2 = 0,15$). Detalhes sobre as regressões realizadas podem ser encontradas na Tabela 6.

Tabela 6 - Análise regressiva avaliando os efeitos das variáveis sociodemográficas e clínicas na superfície cortical dos pacientes com transtornos psicóticos^a

| Fenótipo Cortical - Localização | Preditor | F^b | p | t^c | β^d | 95% IC | η^2^e | R^2^f | R^2 Ajustado |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------|---------|--------|-----------|-----------------|------------|---------|-------------------|
| Indivíduos PEP | | | | | | | | | |
| Cluster nas regiões CPFDL e frontal medial a direita, onde os pacientes apresentaram área aumentada em relação ao CS | idade de início da doença | 17,349 | < 0,001 | -4,165 | -0,005 | -0,008 a -0,003 | 0,175 | | |
| | gênero masculino | 10,101 | 0,002 | -3,178 | -0,071 | -0,115 a -0,027 | 0,11 | 0,309 | 0,292 |
| Cluster nas regiões CPFDL e CPFVL a esquerda, onde os pacientes apresentaram área aumentada em relação ao CS | idade de início da doença | 30,526 | < 0,001 | -5,525 | -0,008 | -0,01 a -0,005 | 0,271 | | |
| | gênero masculino | 12,286 | 0,001 | -3,505 | -0,081 | -0,127 a -0,035 | 0,13 | 0,408 | 0,394 |
| Cluster no córtex frontal e na insula a direita, onde pacientes apresentaram IGL aumentado em relação ao CS | idade | 34,204 | < 0,001 | -5,364 | -0,012 | -0,016 a -0,008 | 0,294 | | |
| | gênero masculino | 6,548 | 0,012 | -3,498 | -0,088 | -0,156 a -0,02 | 0,074 | 0,388 | 0,373 |
| Cluster no córtex frontal e na insula a esquerda, onde pacientes apresentaram IGL aumentado em relação ao CS | idade de início da doença | 31,905 | < 0,001 | -5,648 | -0,012 | -0,016 a -0,008 | 0,28 | | |
| | gênero masculino | 6,687 | 0,011 | -2,586 | -0,092 | -0,163 a -0,021 | 0,075 | 0,376 | 0,361 |
| Cluster na região temporal anterolateral a direita, onde os pacientes apresentaram área aumentada em relação ao CS | idade de início da doença | 21,01 | < 0,001 | -4,584 | -0,005 | -0,007 a -0,003 | 0,204 | | |
| | gênero masculino | 11,739 | 0,001 | -3,426 | -0,064 | -0,102 a -0,027 | 0,125 | 0,348 | 0,332 |
| Cluster no giro fusiforme direito, onde os pacientes apresentaram área reduzida em relação ao CS | gênero masculino | 14,631 | < 0,001 | 3,825 | 0,079 | 0,038 a 0,12 | 0,15 | 0,15 | 0,14 |
| Indivíduos EC | | | | | | | | | |
| Cluster CPFVL a direita, onde os pacientes apresentaram espessura reduzida em relação ao CS | resistência ao tratamento | 11,684 | 0,001 | 3,418 | 0,1 | 0,042 a 0,158 | 0,073 | 0,039 | 0,033 |
| | uso APG | 9,736 | 0,002 | 3,12 | 0,149 | 0,055 a 0,244 | 0,061 | 0,097 | 0,085 |

PEP, primeiro episódio psicótico; EC, esquizofrenia crônica; CS, controles saudáveis; IGL, índice de girificação local; Análise de cérebro todo, análise conduzida incluindo todas as regiões corticais; Resultados adicionais direcionados por hipóteses, obtidos a partir de análises restringindo a superfície cortical a regiões cerebrais selecionadas a priori; CPFDL, córtex pré-frontal dorsolateral; CPFVL, córtex pré-frontal ventrolateral; IC, intervalo de confiança; APG, antipsicótico de primeira geração; ASG, antipsicótico de segunda geração.

a Modelos utilizando o GLM (*General Linear Model*) com o valor médio de cada cluster dos grupos de pacientes (PEP e EC) como variável dependente, e dados clínicos e sociodemográficos como variáveis independentes. As amostras foram reduzidas a 82 indivíduos PEP e 152 pacientes EC devido aos valores ausentes para as variáveis independentes.

b Teste do efeito entre indivíduos.

c Parâmetro estimado para o preditor. Os valores negativos referem-se a uma associação inversa entre o preditor (e.x., idade de início da doença) e a variável dependente (e.x., fenótipo cortical) ou valores maiores da variável dependente entre indivíduos do gênero masculino em relação à participantes do gênero feminino. Os valores positivos referem-se a valores menores da variável dependente entre: pacientes de gênero masculino (vs. feminino); resistência ao tratamento (vs. não resistência); ou indivíduos sob o uso de APG (vs. usuários de ASG).

d Coeficiente de regressão e seu intervalo de confiança.

e Tamanhos do efeito expressados usando valores η^2 , que representam a proporção da variabilidade total da variável dependente atribuída a um preditor.

f O coeficiente de correlações múltiplas (R^2) foi usado para descrever a adequação do modelo a cada conjunto de dados.

4.2.5 Diferenças da superfície cortical entre os sujeitos com Primeiro Episódio Psicótico e os Controles Saudáveis utilizando o d de Cohen

4.2.5.1 Diferenças na superfície cortical entre os grupos amostra por amostra utilizando o d de Cohen

Os valores de d de Cohen para clusters de área e girificação aumentados entre indivíduos PEP em contraste com controles separadamente por amostra mostraram que as amostras de Schaufelberger et al. (2007) e Zugman et al. (2015) tiveram tamanhos de efeito maiores que a amostra de Serpa et al (2017). Por outro lado, a amostra de Serpa et al. (2017) apresentou o maior d de Cohen para o cluster de redução da espessura cortical no giro cingulado posterior esquerdo entre os sujeitos PEP em relação aos controles. O cluster de redução de área no giro fusiforme direito entre PEP em relação aos controles mostrou tamanhos de efeito homogêneos entre as três amostras (veja a Tabela 7a para detalhes).

Tabela 7 - Diferenças na superfície cortical entre grupos de acordo com cada amostra

| a. Abuso ou dependência de substâncias: <i>d</i> de Cohen entre os subgrupos PEP (presença vs. ausência) e CS | | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------|---------------------|---------------------|
| Fenótipo Cortical - Localização | Direção (incluindo todas as amostras) | Localização do Pico de Significância Estatística ^a | <i>d</i> de Cohen (PEP vs. CS) ^b | | | |
| | | | Serpa et al., 2017 | Schaufelberger et al., 2007 | Zugman et al., 2015 | |
| Análise de cérebro todo | | | | | | |
| Área - CPFDL direito e regiões frontais mediais | PEP > CS | região frontal rostral média a direita | 0,109 | 0,392 | 0,054 | |
| Área - CPFDL e CPFVL a esquerda | PEP > CS | giro frontal superior esquerdo | -0,045 | 0,228 | 0,075 | |
| IGL - grandes porções do córtex frontal direito e insula a direita | PEP > CS | região frontal orbitolateral direita | 0,059 | 0,217 | 0,144 | |
| IGL - grandes porções do córtex frontal e ínsula a esquerda | PEP > CS | giro cingulado caudal anterior esquerdo | -0,088 | 0,165 | 0,09 | |
| Resultados adicionais direcionados por hipóteses | | | | | | |
| Área - córtex temporal antero-lateral direito | PEP > CS | giro temporal superior direito | -0,048 | 0,214 | 0,067 | |
| Área - giro fusiforme direito | PEP < CS | giro fusiforme direito | -0,377 | -0,236 | -0,229 | |
| Espessura - córtex cingulado esquerdo | PEP < CS | giro cingulado posterior esquerdo | -0,735 | -0,131 | 0,335 | |
| b. Diferenças entre os grupos Esquizofrenia Crônica (EC) e Controles Saudáveis (CS): <i>d</i> de Cohen por amostra | | | | | | |
| Fenótipo Cortical - Localização | Direção (incluindo todas as amostras) | Localização do Pico de Significância Estatística ^a | <i>d</i> de Cohen (EC vs. CS) ^b | | | |
| | | | Bassitt et al., 2007 | Sallet et al., 2003 | Crippa et al., 2007 | Zugman et al., 2013 |
| Análise de cérebro todo | | | | | | |
| Sem resultados significativos | - | - | - | - | - | - |
| Resultados adicionais direcionados por hipóteses | | | | | | |
| Espessura - córtex temporal postero-lateral direito | EC < CS | região temporal transversal direita | -0,349 | -0,732 | -0,019 | -0,355 |
| Espessura - CPFVL a direita | EC < CS | região pars opercularis a direita | -0,797 | -1,607 | -0,793 | -0,577 |
| Espessura - CPFVL a esquerda | EC < CS | região frontal rostral média a esquerda | -0,449 | -1,21 | -0,588 | -0,646 |

PEP, primeiro episódio psicótico; EC, esquizofrenia crônica; CS, controles saudáveis; IGL, índice de girificação local; Análise de cérebro todo, análise conduzida incluindo todas as regiões corticais; Resultados adicionais direcionados por hipóteses, obtidos a partir de análises restringindo a superfície cortical a regiões cerebrais selecionadas a priori; CPFDL, córtex pré-frontal dorsolateral; CPFVL, córtex pré-frontal ventrolateral. a Localização de acordo com o Atlas Desikan-Killiany.

b Um *d* de Cohen negativo significa que os valores para PEP e EC são menores em contraste com CS.

4.2.5.2 Efeitos de variáveis sociodemográficas e clínicas nas diferenças entre os grupos utilizando *ds* de Cohen

Os tamanhos dos efeitos foram comparáveis entre os gêneros para a maioria dos clusters de diferenças corticais entre os grupos (veja a Tabela 8a para detalhes). Além disso, diferenças corticais entre PEP e controles foram examinadas comparando os tamanhos dos efeitos nos subgrupos PEP (dicotomizados por abuso e dependência de substâncias, uso de cannabis e por idade de início da doença) e controles. Em relação aos clusters de área e aumento de girificação entre os sujeitos PEP em contraste com controles, os tamanhos de efeito revelaram que: i) em relação aos sujeitos PEP sem abuso e dependência de substâncias, os PEP com tal comorbidade clínica tiveram maiores diferenças em relação aos controles quanto ao clusters de aumento de área cortical; ii) em contraste com os sujeitos PEP sem uso de cannabis, sujeitos PEP usuários de cannabis apresentaram maiores diferenças em relação aos controles quanto aos clusters de aumento de girificação; iii) em comparação com os sujeitos PEP com início tardio da doença, os pacientes com PEP com início mais precoce da doença também apresentaram maiores diferenças em contraste aos controles em relação aos clusters de aumento de área e de também de girificação. Entretanto, a redução da área cortical no giro fusiforme direito em pacientes com PEP em relação aos controles foi mais proeminente (em termos de tamanhos de efeito) entre os indivíduos PEP sem abuso e dependência de substâncias e com início tardio da doença (veja a Tabela 9 para detalhes).

Tabela 8 - Diferenças na superfície cortical entre grupos de acordo com o gênero

| a. Diferenças entre os grupos Primeiro Episódio Psicótico (PEP) e Controles Saudáveis (CS): <i>d</i> de Cohen por gênero | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|
| Fenótipo Cortical - Localização | Direção | Localização do Pico de Significância Estatística ^a | <i>d</i> de Cohen ^b | |
| | | | Homens FEP (n=83) vs. Homens CS (n=149) | Mulheres FEP (n=52) vs. Mulheres CS (n=94) |
| Análise de cérebro todo | | | | |
| Área - CPFDL direito e regiões frontais mediais | PEP > CS | região frontal rostral média a direita | 0,282 | 0,276 |
| Área - CPFDL e CPFVL a esquerda | PEP > CS | giro frontal superior esquerdo | 0,15 | 0,175 |
| IGL - grandes porções do córtex frontal direito e ínsula a direita | PEP > CS | região frontal orbitolateral direita | 0,066 | 0,215 |
| IGL - grandes porções do córtex frontal e ínsula a esquerda | PEP > CS | giro cingulado caudal anterior esquerdo | 0,022 | 0,092 |
| Resultados adicionais direcionados por hipóteses | | | | |
| Área - córtex temporal antero-lateral direito | PEP > CS | giro temporal superior direito | 0,15 | 0,175 |
| Área - giro fusiforme direito | PEP < CS | giro fusiforme direito | -0,245 | -0,304 |
| Espessura - córtex cingulado esquerdo | PEP < CS | giro cingulado posterior esquerdo | -0,034 | -0,082 |
| b. Diferenças entre os grupos Esquizofrenia Crônica (EC) e Controles Saudáveis (CS): <i>d</i> de Cohen por gênero | | | | |
| Fenótipo Cortical - Localização | Direção | Localização do Pico de Significância Estatística ^a | <i>d</i> de Cohen ^b | |
| | | | Homens EC (n=156) vs. Homens CS (n=84) | Mulheres ECr (n=84) vs. Mulheres CS (n=53) |
| Análise de cérebro todo | | | | |
| Sem resultados significativos | - | - | - | - |
| Resultados adicionais direcionados por hipóteses | | | | |
| Espessura - córtex temporal postero-lateral direito | EC < CS | região temporal transversal direita | -0,41 | -0,268 |
| Espessura - CPFVL a direita | EC < CS | região pars opercularis a direita | -0,656 | -0,85 |
| Espessura - CPFVL a esquerda | EC < CS | região frontal rostral média a esquerda | -0,75 | -0,477 |

PEP, primeiro episódio psicótico; EC, esquizofrenia crônica; CS, controles saudáveis; IGL, índice de girificação local; Análise de cérebro todo, análise conduzida incluindo todas as regiões corticais; Resultados adicionais direcionados por hipóteses, obtidos a partir de análises restringindo a superfície cortical a regiões cerebrais selecionadas a priori; CPFDL, córtex pré-frontal dorsolateral; CPFVL, córtex pré-frontal ventrolateral.

^a Localização de acordo com o Atlas Desikan-Killiany.

^b Um *d* de Cohen negativo significa que os valores para PEP e EC são menores em contraste com CS.

Tabela 9 - Diferenças na superfície cortical entre os grupos Primeiro Episódio Psicótico (PEP) e Controles Saudáveis (CS), de acordo com as variáveis sociodemográficas e clínicas

| a. Abuso ou dependência de substâncias: <i>d</i> de Cohen entre os subgrupos PEP (presença vs. ausência) e CS | | | | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Fenótipo Cortical - Localização | Direção (incluindo todos os indivíduos) | Localização do Pico de Significância Estatística ^a | Subgrupos PEP - média (dp) | | | <i>d</i> de Cohen ^b | | |
| | | | Indivíduos sem Abuso de Substância ou Dependência (n=104) | Indivíduos com Abuso de Substância ou Dependência (n=22) | CS - média (dp) (n=243) | Indivíduos PEP sem vs Indivíduos com Abuso ou Dependência de Substâncias | Indivíduos PEP com Abuso ou Dependência de Substâncias vs. CS | Indivíduos PEP sem Abuso ou Dependência de Substâncias vs. CS |
| Análise de cérebro todo | | | | | | | | |
| Área - CPFDL direito e regiões frontais mediais | PEP > CS | região frontal rostral média a direita | 0,599 (0,10) | 0,65 (0,1) | 0,586 (0,089) | 0,527 | 0,714 | 0,125 |
| Área - CPFDL e CPFVL a esquerda | PEP > CS | giro frontal superior esquerdo | 0,695 (0,122) | 0,73 (0,1) | 0,69 (0,098) | 0,369 | 0,465 | 0,047 |
| IGL - grandes porções do córtex frontal direito e ínsula a direita | PEP > CS | região frontal orbitolateral direita | 3,18 (0,02) | 3,175 (0,18) | 3,17 (0,17) | 0,067 | 0,027 | 0,095 |
| IGL - grandes porções do córtex frontal e ínsula a esquerda | PEP > CS | giro cingulado caudal anterior esquerdo | 3,11 (0,2) | 3,104 (0,2) | 3,108 (0,16) | 0,037 | -0,025 | 0,015 |
| Resultados adicionais direcionados por hipóteses | | | | | | | | |
| Área - córtex temporal antero-lateral direito | PEP > CS | giro temporal superior direito | 0,587 (0,09) | 0,62 (0,07) | 0,58 (0,072) | 0,414 | 0,511 | 0,019 |
| Área - giro fusiforme direito | PEP < CS | giro fusiforme direito | 0,55 (0,1) | 0,588 (0,07) | 0,58 (0,096) | 0,331 | 0,01 | -0,294 |
| Espessura - córtex cingulado esquerdo | PEP < CS | giro cingulado posterior esquerdo | 2,69 (0,3) | 2,79 (0,33) | 2,71 (0,3) | 0,311 | 0,237 | -0,075 |

continua

Tabela 9 - Diferenças na superfície cortical entre os grupos Primeiro Episódio Psicótico (PEP) e Controles Saudáveis (CS), de acordo com as variáveis sociodemográficas e clínicas (continuação)**b. Uso de Cannabis: *d* de Cohen entre os subgrupos PEP (presença vs. ausência) e CS**

| Fenótipo Cortical - Localização | Direção (incluindo todos os indivíduos) | Localização do Pico de Significância Estatística ^a | Subgrupos PEP - média (dp) | | | <i>d</i> de Cohen ^b | | |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| | | | Indivíduos sem Uso de Cannabis (n=97) | Indivíduos com Uso de Cannabis (n=28) | CS - média (dp) (n=243) | Indivíduos PEP sem vs. Indivíduos com o Uso de Cannabis | Indivíduos PEP com Uso de Cannabis vs. CS | Indivíduos PEP sem Uso de Cannabis vs. CS |
| Análise de cérebro todo | | | | | | | | |
| Área - CPFDL direito e regiões frontais mediais | PEP > CS | região frontal rostral média a direita | 0,59 (0,11) | 0,66 (0,09) | 0,586 (0,089) | 0,655 | 0,844 | 0,097 |
| Área - CPFDL e CPFVL a esquerda | PEP > CS | giro frontal superior esquerdo | 0,691 (0,12) | 0,77 (0,09) | 0,69 (0,098) | 0,737 | 0,861 | 0,011 |
| IGL - grandes porções do córtex frontal direito e ínsula a direita | PEP > CS | região frontal orbitolateral direita | 3,18 (0,2) | 3,25 (0,13) | 3,17 (0,17) | 0,374 | 0,519 | 0,078 |
| IGL - grandes porções do córtex frontal e ínsula a esquerda | PEP > CS | giro cingulado caudal anterior esquerdo | 3,109 (0,21) | 3,18 (0,15) | 3,108 (0,16) | 0,409 | 0,479 | 0,0014 |
| Resultados adicionais direcionados por hipóteses | | | | | | | | |
| Área - córtex temporal antero-lateral direito | PEP > CS | giro temporal superior direito | 0,58 (0,09) | 0,64 (0,08) | 0,58 (0,072) | 0,752 | 0,826 | -0,044 |
| Área - giro fusiforme direito | PEP < CS | giro fusiforme direito | 0,55 (0,1) | 0,58 (0,07) | 0,58 (0,096) | 0,341 | 0,001 | -0,306 |
| Espessura - córtex cingulado esquerdo | PEP < CS | giro cingulado posterior esquerdo | 2,70 (0,3) | 2,68 (0,26) | 2,71 (0,3) | 0,068 | -0,117 | -0,045 |

continua

Tabela 9 - Diferenças na superfície cortical entre os grupos Primeiro Episódio Psicótico (PEP) e Controles Saudáveis (CS), de acordo com as variáveis sociodemográficas e clínicas (conclusão)

| c. Idade de início da doença: <i>d</i> de Cohen entre os subgrupos PEP (início mais cedo vs. mais tarde) e CS | | | | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Fenótipo Cortical - Localização | Direção (incluindo todos os indivíduos) | Localização do Pico de Significância Estatística ^a | Subgrupos PEP - média (dp) | | | <i>d</i> de Cohen ^b | | |
| | | | Início mais cedo (n=45) | Início mais tarde (n=50) | CS - média (dp) (n=160) | Início mais cedo vs. Mais tarde | Início mais cedo vs. CS | Início mais tarde vs. CS |
| Análise de cérebro todo | | | | | | | | |
| Área - CPFDL direito e regiões frontais mediais | PEP > CS | região frontal rostral média a direita | 0,656 (0,113) | 0,578 (0,104) | 0,577 (0,091) | 0,718 | 0,7671 | 0,0097 |
| Área - CPFDL e CPFVL a esquerda | PEP > CS | giro frontal superior esquerdo | 0,762 (0,118) | 0,653 (0,107) | 0,683 (0,102) | 0,967 | 0,7118 | -0,2901 |
| IGL - grandes porções do córtex frontal direito e ínsula a direita | PEP > CS | região frontal orbitolateral direita | 3,248 (0,151) | 3,1 (0,19) | 3,146 (0,164) | 0,862 | 0,64 | -0,2636 |
| IGL - grandes porções do córtex frontal e ínsula a esquerda | PEP > CS | giro cingulado caudal anterior esquerdo | 3,177 (0,152) | 3,02 (0,196) | 3,088 (0,154) | 0,884 | 0,5753 | -0,3895 |
| Resultados adicionais direcionados por hipóteses | | | | | | | | |
| Área - córtex temporal antero-lateral direito | PEP > CS | giro temporal superior direito | 0,649 (0,097) | 0,561 (0,076) | 0,585 (0,071) | 1,01 | 0,7422 | -0,3231 |
| Área - giro fusiforme direito | PEP < CS | giro fusiforme direito | 0,588 (0,101) | 0,559 (0,092) | 0,602 (0,092) | 0,3 | -0,1491 | -0,4712 |
| Espessura - córtex cingulado esquerdo | PEP < CS | giro cingulado posterior esquerdo | 2,72 (0,29) | 2,758 (0,322) | 2,79 (0,311) | 0,133 | -0,242 | -0,1101 |

PEP, primeiro episódio psicótico; CS, controles saudáveis; IGL, índice de girificação local; Análise de cérebro todo, análise conduzida incluindo todas as regiões corticais; Resultados adicionais direcionados por hipóteses, obtidos a partir de análises restringindo a superfície cortical a regiões cerebrais selecionadas a priori; CPFDL, córtex pré-frontal dorsolateral; CPFVL, córtex pré-frontal ventrolateral; dp, desvio padrão; a espessura é medida em milímetros. a Localização de acordo com o Atlas Desikan-Killiany.

b Um *d* de Cohen negativo significa que os valores para o (sub)grupo PEP são menores em contraste com controles. *d* de Cohen entre subgrupos de pacientes são apresentados em módulo.

Além disso, os tamanhos de efeito para a redução da espessura cortical na região do cíngulo posterior esquerdo no grupo PEP em relação aos controles não diferiram entre os subgrupos PEP divididos pelo uso de cannabis ou pela idade de início de doença. Ainda, em relação a este único cluster de espessura cortical reduzida no grupo PEP, em contraste com os controles, os pacientes sem abuso ou dependência de substância tiveram tamanhos de efeito semelhantes ao tamanho do efeito de toda a amostra PEP. No entanto, os sujeitos PEP com abuso ou dependência de substâncias apresentaram maiores valores de espessura em relação aos controles neste cluster na região do cíngulo posterior esquerdo.

4.3 Comparações dos mapas corticais entre pacientes com Primeiro Episódio de Espectro da Esquizofrenia e Controles Saudáveis

Os grupos PEE e CS não diferiram em relação à espessura cortical na comparação incluindo todo o manto cortical. Entretanto, os sujeitos PEE apresentaram, em contraste com os controles, dois focos de aumento de área: um deles no CPFDL, com pico na região frontal média caudal ($p = 0,035$; $d = 0,39$; % de diferença: $+6,47$); e o outro no CPFDL esquerdo e no CPFVL, também com pico na região frontal média caudal ($p = 0,04$; $d = 0,174$; diferença% = $2,69$). Além disso, sujeitos com PEE também apresentaram grandes clusters bilaterais de aumento de girificação em contraste com CS, incluindo a maioria dos córtices pré-frontais e insuli com significância estatística de pico na região frontal orbitolateral no hemisfério direito ($p = 0,04$; $d = 0,12$; % de diferença = $+0,67$) e na região frontal orbitomedial no hemisfério esquerdo ($p = 0,012$; $d = 0,05$; % de diferença = $+0,27$). A Tabela 10 e a Figura 3 apresentam os detalhes dos clusters de diferença entre os sujeitos PEE e CS.

Quando a comparação entre sujeitos e controles da PEE foi repetida, restringindo a superfície cortical a regiões cerebrais selecionadas a priori, um foco adicional de aumento da área cortical alcançou significância após a correção para comparações múltiplas, localizadas no giro temporal superior direito ($p = 0,0079$; $d = 0,224$; % de diferença = $+2,9$). Por fim, houve um pequeno foco de redução da espessura cortical no istmo direito do giro cingulado ($p = 0,012$; $d = 0,0043$; % de diferença = $+0,062$) entre os pacientes com PEE em relação aos controles (veja a Tabela 10 e a Figura 3 para detalhes).

Tabela 10 - Diferenças na superfície cortical entre os grupos Primeiro Episódio do Espectro da Esquizofrenia (PEE) e Controles Saudáveis (CS)

| Fenótipo Cortical - Localização | Direção | Estatística Máxima (t) | Número de Vértices | Localização do Pico de Significância Estatística ^a | Coordenadas MNI (X, Y, Z) | Tamanho (cm ²) | p | PEP - média (dp) | CS - média (dp) | d de Cohen ^b | % de diferença entre grupos ^c |
|--------------------------------------------------------------------|----------|------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|-------|------------------|-----------------|-------------------------|------------------------------------------|
| Análise de Cérebro todo | | | | | | | | | | | |
| Área - CPFDL direito | PEP > CS | -3,802 | 4280 | região frontal caudal média a direita | 29,2; 11,2; 46,7 | 23,14 | 0,036 | 0,685 (0,12) | 0,64 (0,1) | 0,391 | 6,47 |
| Área - CPFDL e CPFVL a esquerda | PEP > CS | -4,232 | 3905 | região frontal caudal média a esquerda | -27,1; 14,5; 40,7 | 22,75 | 0,047 | 0,725 (0,12) | 0,705 (0,1) | 0,174 | 2,69 |
| IGL - grandes porções do córtex frontal direito e ínsula a direita | PEP > CS | -5,407 | 38167 | região frontal orbitolateral direita | 19,9; 33,4; -18,9 | 198,42 | 0,002 | 3,2 (0,19) | 3,172 (0,16) | 0,165 | 0,88 |
| IGL - grandes porções do córtex frontal e ínsula a esquerda | PEP > CS | -4,59 | 33959 | região frontal orbitomedial direita | -14,3; 46; -0,9 | 179,42 | 0,004 | 3,11 (0,19) | 3,101 (0,15) | 0,107 | 0,28 |
| Resultados adicionais direcionados por hipóteses | | | | | | | | | | | |
| Área - córtex temporal antero-lateral direito | PEP > CS | -5,21 | 3068 | giro temporal superior direito | 52,2; 4,4; -12,2 | 15,23 | 0,008 | 0,586 (0,08) | 0,57 (0,067) | 0,224 | 2,9 |
| Espessura - córtex cingulado esquerdo | PEP < CS | 3,226 | 1334 | istmo do giro cingulado a direita | 8,4; -42,4; 26,3 | 4,79 | 0,012 | 2,144 (0,32) | 2,143 (0,29) | 0,0043 | 0,06 |

PEE, primeiro episódio do espectro da esquizofrenia; CS, controles saudáveis; IGL, índice de girificação local; Análise de cérebro todo, análise conduzida incluindo todas as regiões corticais; Resultados adicionais direcionados por hipóteses, obtidos a partir de análises restringindo a superfície cortical a regiões cerebrais selecionadas a priori; CPFDL, córtex pré-frontal dorsolateral; CPFVL, córtex pré-frontal ventrolateral; MNI, *Montreal Neurologic Institute*; dp, desvio padrão; a espessura é medida em milímetros.

a Localização de acordo com o Atlas Desikan-Killiany.

b Um d de Cohen negativo significa que os valores para PEE são menores em contraste com CS.

c Uma '% de diferença entre grupos' negativa indica que os indivíduos PEE têm valores menores do que os controles.

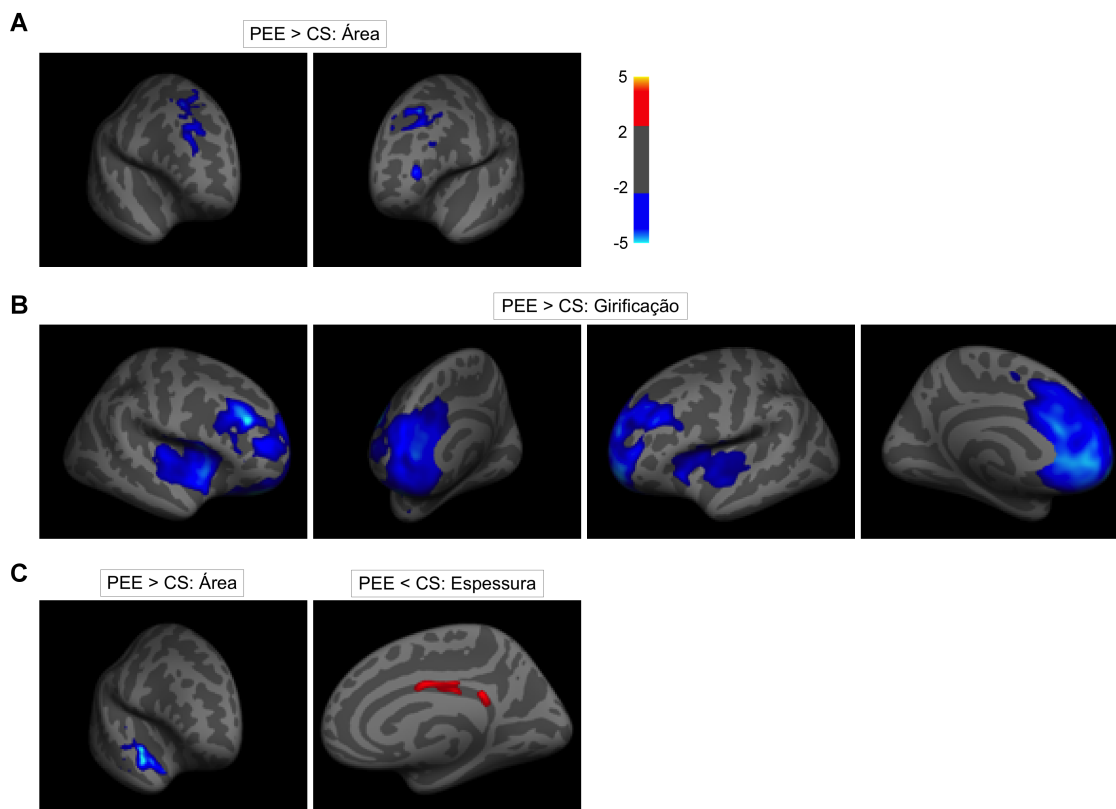


Figura 3 - Mapas corticais estatísticos apresentando diferenças de área, girificação de girificação local (IGL) e espessura entre pacientes de primeiro episódio do espectro da esquizofrenia (PEE, $n = 128$) e controles saudáveis (CS, $n = 243$). As linhas 'a' e 'b' apresentam resultados das análises de cérebro todo. A linha 'c' apresenta resultados das análises direcionadas por hipóteses. Mapas estatísticos são exibidos na superfície inflada do indivíduo médio padrão e foram rotacionados para melhorar a visualização. A barra de cores apresenta os scores t

4.4 Comparações entre pacientes com Esquizofrenia Crônica e Controles Saudáveis

4.4.1 Comparações dos mapas corticais entre sujeitos com Esquizofrenia Crônica e Controles Saudáveis

Os grupos EC e os controles não diferiram em termos de espessura cortical, área ou girificação na comparação, utilizando todo o manto cortical. No entanto, nas comparações baseadas em hipóteses em regiões de interesse circunscritas, houve pequenos grupos de redução significativa da espessura cortical entre EC em comparação aos controles, após a correção para comparações múltiplas na região temporal transversa direita ($p = 0,01$; $d = -0,35$; % de diferença = $-2,97$), a pars opercularis direita no lobo frontal próximo à ínsula ($p = 0,024$; $d = -0,72$; % de diferença = $-4,57$) e na região frontal rostral média esquerda ($p = 0,047$; $d = -0,649$; % de diferença = $-4,52$). A Tabela 5b e a Figura 4 exibem detalhes adicionais sobre esses clusters.

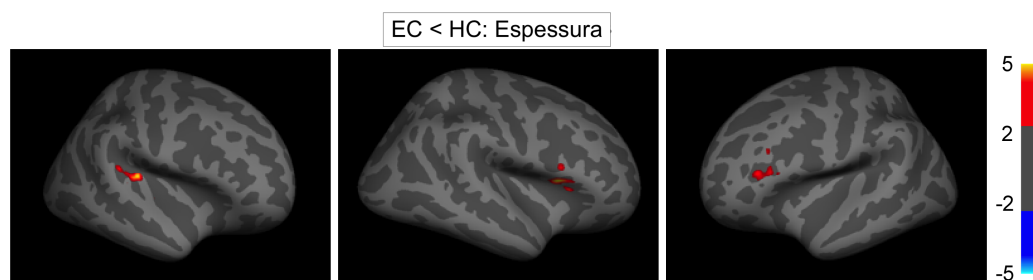


Figura 4 - Mapas corticais estatísticos apresentando diferenças de espessura entre pacientes de esquizofrenia crônica (EC, $n = 240$) e controles saudáveis (CS, $n = 137$). Todos os clusters apresentados foram obtidos de análises direcionadas por hipóteses. Mapas estatísticos são exibidos na superfície inflada do indivíduo médio padrão e foram rotacionados para melhorar a visualização. A barra de cores apresenta os *scores t*

4.4.2 Avaliação da especificidade regional das diferenças entre grupos Esquizofrenia Crônica e Controles Saudáveis

As comparações de EC com CS foram repetidas utilizando o controle estatístico das diferenças individuais no valor total para a respectiva medida cortical (espessura, no caso) e nenhuma das diferenças entre grupos relatadas acima sobreviveu após a correção para comparações múltiplas.

4.4.3 Análise de mapas estatísticos de área cortical e de girificação da comparação entre sujeitos com Esquizofrenia Crônica e Controles Saudáveis não corrigidos para múltiplas comparações

Como não havia diferenças entre os grupos em relação à área cortical ou girificação nas comparações acima, foram inspecionados os mapas de área e girificação não submetidos à correção para múltiplas comparações obtidas das comparações entre grupos com um limiar estatístico de $p = 0,001$, a fim de verificar se algum dos achados detectados nas amostras PEP seria visível dentre os sujeitos com EC usando um limiar estatístico flexível. Esta inspeção não mostrou achados de aumento de área ou de girificação em pacientes com EC em relação aos controles (veja a Figura 5 para detalhes).

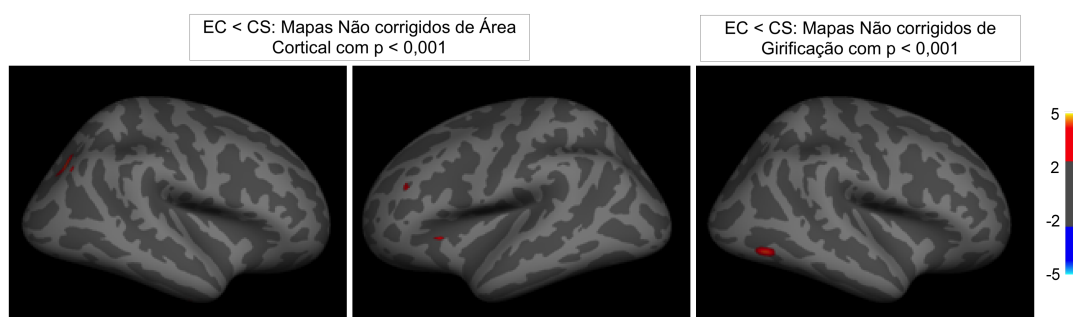


Figura 5 - Mapas corticais estatísticos apresentando as diferenças de área e girificação local (IGL) entre pacientes de esquizofrenia crônica (EC, $n = 240$) e controles saudáveis (CS, $n = 137$) obtidos a partir de análises de cérebro todo com um valor de p não corrigido < 0.001 . Mapas estatísticos são exibidos na superfície inflada do indivíduo médio padrão e foram rotacionados para melhorar a visualização. A barra de cores apresenta os *scores t*

4.4.4 Relação entre achados de imagem dos sujeitos com Esquizofrenia Crônica e características sociodemográficas e clínicas

Análises de regressão investigaram a contribuição relativa de características sociodemográficas e clínicas para variações da espessura cortical nas regiões do cérebro onde foram detectadas diferenças significativas entre os grupos. Estas análises mostraram que a refratariedade ao tratamento e o uso de APG (vs. uso de ASG) foram significativamente associados a menores valores de espessura cortical na região *pars opercularis* do lobo frontal à direita ($p = 0,001$; $\eta^2 = 0,033$ e $p = 0,002$; $\eta^2 = 0,085$, respectivamente para refratariedade ao tratamento e uso de APG). Detalhes sobre todas as análises de regressão estão disponíveis na Tabela 6.

4.4.5 Diferenças na superfície cortical entre indivíduos com Esquizofrenia Crônica e Controles Saudáveis utilizando *d* de Cohen

4.4.5.1 Diferenças na superfície cortical entre os grupos em todas as amostras usando o *d* de Cohen

Os tamanhos de efeito observados para diferenças de espessura cortical entre os grupos EC e CS demonstraram notável homogeneidade entre as amostras (veja na Tabela 7b para detalhes).

4.4.5.2 Efeitos de variáveis sociodemográficas e clínicas nas diferenças entre os grupos usando o *d* de Cohen

Os tamanhos dos efeitos foram comparáveis entre os gêneros para todos os três clusters de redução da espessura cortical entre os EC em relação aos CS (veja a Tabela 8b para detalhes). Além disso, a utilização do *d* de Cohen para avaliar os clusters de redução de espessura cortical entre os subgrupos EC (separados por abuso e dependência de substâncias, uso de cannabis, idade de início da doença, classe de AP e refratariedade ao

tratamento) e CS revelou que: i) indivíduos EC em uso de APG apresentaram maior tamanho de efeito em contraste com os controles e também em relação aos sujeitos em uso de ASG quanto ao cluster localizado na região pars opercularis do lobo frontal à direita; ii) a refratariedade ao tratamento entre os sujeitos EC apresentou tamanhos de efeito ligeiramente maiores em relação ao CS do que a não refratariedade quanto ao cluster localizado na pars opercularis do lobo frontal à direita e também em relação ao cluster na região frontal rostral média à esquerda; iii) a presença de abuso ou dependência de substâncias e uso de cannabis foi pouco frequente entre os indivíduos com EC e a exclusão de tais indivíduos do grupo EC não afetou as diferenças entre pacientes e controles; iv) na dicotomização dos indivíduos EC pelo início da idade da doença, os tamanhos dos efeitos foram semelhantes entre os subgrupos dos pacientes quando comparados aos controles. Veja a Tabela 11 para detalhes.

Tabela 11 - Diferenças na superfície cortical entre os grupos Primeiro Episódio Psicótico (PEP) e Controles Saudáveis (CS), de acordo com as variáveis sociodemográficas e clínicas

| A. Classe de Antipsicóticos: <i>d</i> de Cohen entre os subgrupos EC (antipsicótico de primeira vs. segunda geração) e CS | | | | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------------|---------------|---------------|
| Fenótipo Cortical - Localização | Direção (incluindo todos os indivíduos) | Localização do Pico de Significância Estatística ^a | Subgrupos EC - média (dp) | | CS - média (dp) (n=137) | <i>d</i> de Cohen ^b | | |
| | | | APG (n=19) | ASG (n=148) | | APG vs. ASG | ASG vs. CS | APG vs. CS |
| Análise de cérebro todo | | | | | | | | |
| Sem resultados significativos | | | | | | | | |
| Resultados adicionais direcionados por hipóteses | | | | | | | | |
| Espessura - córtex temporal postero-lateral direito | EC < CS | região temporal transversal direita | 2,253 (0,24) | 2,258 (0,19) | 2,325 (0,19) | 0,023 | -0,339 | -0,326 |
| Espessura - CPFVL a direita | EC < CS | região pars opercularis a direita | 2,46 (0,19) | 2,55 (0,16) | 2,66 (0,17) | 0,503 | -0,613 | -1,06 |
| Espessura - CPFVL a esquerda | EC < CS | região frontal rostral média a esquerda | 2,256 (0,15) | 2,256 (0,16) | 2,35 (0,16) | 0,005 | -0,616 | -0,634 |
| b. Resistência ao tratamento: <i>d</i> de Cohen entre os subgrupos EC (resistência ao tratamento vs. não resistência) e CS | | | | | | | | |
| Fenótipo Cortical - Localização | Direção (incluindo todos os indivíduos) | Localização do Pico de Significância Estatística ^a | Subgrupos EC - média (dp) | | CS - média (dp) (n=137) | <i>d</i> de Cohen ^b | | |
| | | | Resistente ao Tratamento (n=104) | Não-resistente ao Tratamento (n=135) | | EC-RT vs EC-NTR | EC-NTR vs. CS | EC-NTR vs. CS |
| Análise de cérebro todo | | | | | | | | |
| Sem resultados significativos | | | | | | | | |
| Resultados adicionais direcionados por hipóteses | | | | | | | | |
| Espessura - córtex temporal postero-lateral direito | EC < CS | região temporal transversal direita | 2,26 (0,19) | 2,25 (0,2) | 2,325 (0,19) | 0,056 | -0,368 | -0,321 |
| Espessura - CPFVL a direita | EC < CS | região pars opercularis a direita | 2,51 (0,16) | 2,55 (0,16) | 2,66 (0,17) | 0,268 | -0,607 | -0,879 |
| Espessura - CPFVL a esquerda | EC < CS | região frontal rostral média a esquerda | 2,21 (0,14) | 2,27 (0,17) | 2,35 (0,16) | 0,352 | -0,49 | -0,885 |

continua

Tabela 11 - Diferenças na superfície cortical entre os grupos Primeiro Episódio Psicótico (PEP) e Controles Saudáveis (CS), de acordo com as variáveis sociodemográficas e clínicas (continuação)

| a. Abuso ou dependência de substâncias: <i>d</i> de Cohen entre os subgrupos EC (presença vc. ausência) e CS | | | | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Fenótipo Cortical - Localização | Direção (incluindo todos os indivíduos) | Localização do Pico de Significância Estatística ^a | Subgrupos EC - média (dp) | | | <i>d</i> de Cohen ^b | | |
| | | | Indivíduos sem Abuso de Substância ou Dependência (n=109) | Indivíduos com Abuso de Substância ou Dependência (n=9) | CS - média (dp) (n=137) | Indivíduos EC sem vs Indivíduos com Abuso ou Dependência de Substâncias | Indivíduos EC com Abuso ou Dependência de Substância vs. CS | Indivíduos EC sem Abuso ou Dependência de Substâncias vs. CS |
| Análise de cérebro todo | | | | | | | | |
| Sem resultados significativos | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Resultados adicionais direcionados por hipóteses | | | | | | | | |
| Espessura - córtex temporal postero-lateral direito | EC < CS | região temporal transversal direita | 2,25 (0,2) | 2,4 (0,2) | 2,325 (0,19) | 0,723 | 0,371 | -0,369 |
| Espessura - CPFVL a direita | EC < CS | região pars opercularis a direita | 2,51 (0,16) | 2,67 (0,07) | 2,66 (0,17) | 1,24 | 0,106 | -0,865 |
| Espessura - CPFVL a esquerda | EC < CS | região frontal rostral média a esquerda | 2,24 (0,16) | 2,35 (0,14) | 2,35 (0,16) | 0,703 | -0,012 | -0,677 |
| b. Uso de Cannabis: <i>d</i> de Cohen entre os subgrupos EC (presença vc. ausência) e CS | | | | | | | | |
| Fenótipo Cortical - Localização | Direção (incluindo todos os indivíduos) | Localização do Pico de Significância Estatística ^a | Subgrupos EC - média (dp) | | | <i>d</i> de Cohen ^b | | |
| | | | Indivíduos sem Uso de Cannabis (n=175) | Indivíduos com Uso de Cannabis (n=23) | CS - média (dp) (n=137) | Indivíduos EC sem vs. Indivíduos com o Uso de Cannabis | Indivíduos EC com Uso de Cannabis vs. CS | Indivíduos EC sem Uso de Cannabis vs. CS |
| Análise de cérebro todo | | | | | | | | |
| Sem resultados significativos | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Resultados adicionais direcionados por hipóteses | | | | | | | | |
| Espessura - córtex temporal postero-lateral direito | EC < CS | região temporal transversal direita | 2,24 (0,2) | 2,329 (0,2) | 2,325 (0,19) | 0,391 | 0,02 | -0,381 |
| Espessura - CPFVL a direita | EC < CS | região pars opercularis a direita | 2,51 (0,16) | 2,59 (0,11) | 2,66 (0,17) | 0,531 | -0,475 | -0,866 |
| Espessura - CPFVL a esquerda | EC < CS | região frontal rostral média a esquerda | 2,24 (0,17) | 2,26 (0,15) | 2,35 (0,16) | 0,091 | -0,592 | -0,653 |

continua

Tabela 11 - Diferenças na superfície cortical entre os grupos Primeiro Episódio Psicótico (PEP) e Controles Saudáveis (CS), de acordo com as variáveis sociodemográficas e clínicas (conclusão)

| c. Idade de início da doença: <i>d</i> de Cohen entre os subgrupos EC (início mais cedo vs. mais tarde) e CS | | | | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Fenótipo Cortical - Localização | Direção (incluindo todos os indivíduos) | Localização do Pico de Significância Estatística ^a | Subgrupos EC - média (dp) | | | <i>d</i> de Cohen ^b | | |
| | | | Início mais cedo (n=115) | Início mais tarde (n=123) | CS - média (dp) (n=137) | Início mais cedo vs. Mais tarde | Início mais cedo vs. CS | Início mais tarde vs. CS |
| Análise de cérebro todo | | | | | | | | |
| Sem resultados significativos | | | | | | | | |
| Resultados adicionais direcionados por hipóteses | | | | | | | | |
| Espessura - córtex temporal postero-lateral direito | EC < CS | região temporal transversal direita | 2,25 (0,163) | 2,25 (0,17) | 2,36 (0,16) | 0,019 | -0,65 | -0,62 |
| Espessura - CPFVL a direita | EC < CS | região pars opercularis a direita | 2,26 (0,18) | 2,25 (0,22) | 2,32 (0,19) | 0,0655 | -0,41 | -0,36 |
| Espessura - CPFVL a esquerda | EC < CS | região frontal rostral média a esquerda | 2,55 (0,15) | 2,53 (0,17) | 2,66 (0,17) | 0,1 | -0,69 | -0,75 |

EC, esquizofrenia crônica; CS, controles saudáveis; IGL, índice de girificação local; Análise de cérebro todo, análise conduzida incluindo todas as regiões corticais; Resultados adicionais direcionados por hipóteses, obtidos a partir de análises restringindo a superfície cortical a regiões cerebrais selecionadas a priori; CPFVL, córtex pré-frontal ventrolateral; dp, desvio padrão; a espessura é medida em milímetros; APG, antipsicótico de primeira geração; ASG, antipsicótico de segunda geração; EC-RT, esquizofrenia crônica resistente ao tratamento; EC-NTR, esquizofrenia crônica não-resistência ao tratamento.

a Localização de acordo com o Atlas Desikan-Killiany.

b Um *d* de Cohen negativo significa que os valores para o (sub)grupo EC são menores em contraste com controles. *d* de Cohen entre subgrupos de pacientes são apresentados em módulo.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

5.1 Sumário dos resultados

Até onde sabemos, este estudo é o primeiro a concatenar amostras de RM para produzir uma meganálise abrangente investigando os três fenótipos do manto cortical (espessura, área e girificação) em psicoses não afetivas (sobretudo esquizofrenia), com análises separadas para sujeitos PEP e EC. Brevemente, sujeitos PEP apresentaram grandes regiões de aumento de área cortical em relação aos controles no CPFDL, assim como aumentos disseminados de girificação nos lobos frontais e insuli. Tais resultados permaneceram estatisticamente significativos após uma correção rigorosa para múltiplas comparações para todo o córtex cerebral, e achados semelhantes foram obtidos diante de análises repetidas somente com sujeitos PEE. Tais diferenças entre grupos perdem a significância estatística quando realizamos o controle para diferenças individuais em área ou girificação cerebrais, sugerindo que esses achados predominam nos lobos frontais e ínsulas, mas não estão estritamente circunscritos a essas regiões cerebrais (Yao et al., 2017; van Erp et al., 2018).

De outra forma, o grupo EC apresentou, em relação aos CS, redução da espessura cortical em clusters localizados na região pré-frontal lateral-esquerda, giro transversal direito (próximo ao giro temporal superior) e região opercular à direita no giro frontal inferior (próximo inferiormente à insula). Tais diferenças de espessura cortical entre grupos somente se mostraram significativas diante de uma correção para múltiplas comparações menos rigorosas, restritas a regiões cerebrais selecionadas *a priori*, mas ainda com controle para a ocorrência de FP, e perderam significância estatística quando efetuamos o controle para diferenças individuais de espessura cortical global (sugerindo a ausência de especificidade regional dos achados).

5.2 Contextualização dos achados das análises Primeiro Episódio Psicótico vs Controles Saudáveis com achados prévios da literatura

O padrão de anormalidades cerebrais encontrada entre sujeitos PEP - aumento tanto em girificação como em área cortical - é distinto dos resultados da maior parte das mega e metanálises de amostras de esquizofrenia, em que reduções generalizadas de espessura cortical (Wheeler et al., 2015; French et al., 2015; van Erp et al., 2018; Moberget et al., 2018) área (van Erp et al., 2018) e girificação (Nesvag et al., 2004) foram reportadas em relação aos controles.

Entretanto, nenhum desses grandes estudos transversais prévios conduziram subanálises restringindo comparações a sujeitos PEP em relação aos controles. Ainda, é interessante notar que os nossos achados de aumento de girificação nos lobos frontais bilateralmente no grupo PEP estão alinhados ao estudo conduzido por Sasabayashi et al. (2017a), que reportou também um aumento de girificação nos lobos frontais entre 62 sujeitos PEE em comparação com 57 controles. Os dados desta tese também estão alinhados aos apresentados por Palaniyappan et al. (2013a), que encontraram um aumento de girificação no giro frontal inferior e insula à esquerda dentre 18 adolescentes com PEE em comparação a 19 CS, achado este que desapareceu em um seguimento de 2 anos. Além disso, o aumento de girificação no lobo frontal foi também demonstrado em sujeitos em risco para psicose em comparação com controles (Sasabayashi et al., 2017b), e como um preditor de pior curso clínico nestes sujeitos (Harris et al., 2007).

Em relação às medidas de área cortical, os achados de aumento deste estudo em regiões frontais dorsolaterais e mediais dentre pacientes PEP não estão alinhadas a achados prévios reportados por outros estudos, uma vez que dois destes estudos prévios utilizando método baseado em região de interesse demonstraram redução de área cortical temporal em uma amostra relativamente pequena de 37 sujeitos PEP em relação a 38 controles

(Gutiérrez-Galve et al., 2010) ou ainda ausência de diferenças em termos de área cortical em amostra PEP de tamanho comparável à nossa (n=142) em comparação com uma amostra mais modesta de controles saudáveis (n=83) (Crespo-Facorro et al., 2011). Ainda, um grande estudo baseado no vértice demonstrou a ausência de diferenças de área entre uma amostra PEP (n=128) com predomínio de mulheres (que se pode supor tendem a apresentar menos alterações de manto cortical que homens) e sem uso de AP em comparação com controles (n=128) (Xiao et al., 2015). Entretanto, é interessante notar que Fornito et al. (2008) realizaram uma análise de superfície com base em *ROI* em 40 sujeitos PEP em comparação com 40 controles e encontraram um aumento de área no cíngulo anterior bilateralmente nos pacientes PEP. Além disso, Bois et al. (2015) reportaram a associação entre o aumento global de área cortical ao surgimento de sintomas psicóticos em 142 sujeitos em risco para psicose. Assim, enquanto se reporta achados que não estão de acordo com achados de alguns estudos com mostras PEP (Crespo-Facorro et al., 2011; Xiao et al., 2013), os achados do presente estudo são consistentes com outros estudos (Harris et al., 2007; Fornito et al., 2008; Palaniyappan et al., 2013a; Bois et al., 2015; Sasabayashi et al., 2017b) que indicam que o aumento de área e de girificação sobretudo em regiões frontais são marcadores relacionados à incidência de psicoses não afetivas.

5.3 Interpretação dos achados das análises Primeiro Episódio Psicótico vs Controles Saudáveis

5.3.1 Possível impacto do uso de antipsicóticos nas diferenças corticais encontradas entre Pacientes em Primeiro Episódio Psicótico e Controles Saudáveis

A inspeção dos *ds* de Cohen de cada amostra PEP separadamente demonstra que as diferenças de área e girificação entre grupos deveram-se sobretudo a duas amostras (Schaufelberger et al., 2007; Zugman et al., 2015),

mas não por uma terceira amostra, que é a única amostra cujos sujeitos não receberam AP antes da RM (Serpa et al., 2017). Isso poderia ser entendido como uma evidência de que esses achados de aumento de área e de girificação encontrados em sujeitos PEP possam ter sido influenciados pelo uso de AP, uma vez que nessas duas amostras a grande maioria dos sujeitos recebeu tais fármacos (Schaufelberger et al., 2007; Zugman et al., 2015). Entretanto, tal explicação é improvável, uma vez que se esperaria que o mesmo achado estivesse presente dentre os sujeitos EC, medicados por muitos anos, o que não ocorreu. Ainda, pode-se predizer que o uso de AP por um curto período de tempo está associado a aumento de área e de girificação, seguido por uma redução de espessura cortical após uso crônico. Entretanto, o uso de AP, até o momento, não foi associado a aumento de girificação (Palaniyappan et al., 2013a e b). Além disso, há um grande grau de similaridade entre o pico e a extensão dos achados deste estudo de girificação e os achados também de girificação em uma amostra de sujeitos em risco de psicose (Sasabayashi et al., 2017b).

5.3.2 Neurodesenvolvimento e o Primeiro Episódio Psicótico

A girificação nos humanos inicia-se durante a gestação e aumenta dramaticamente até um pico no primeiro ano após nascimento (Zilles et al., 2013); este processo está intrinsecamente associado à expansão da área cortical (Gautam et al., 2015), que se dá por meio da migração de colunas celulares a partir da zona ventricular (Rakic et al., 2009; White et al., 2010; Hogstrom et al., 2013; Ronan et al., 2015). Ainda, o processo de girificação regional é determinado pelo estabelecimento de conectividade cerebral via fibras de substância branca tálamocorticais e córticocorticais (Ronan et al., 2015). Inclusive, sabe-se que tanto a girificação quanto à expansão de área cortical permitem uma melhor conectividade cerebral (Ruppin et al., 1993; Murre; Sturdy, 1995).

A redução na girificação durante a infância e a adolescência deve-se provavelmente à poda de sinapses com diminuta perda neuronal que ocorre

nesse período de desenvolvimento (White et al., 2010), assim como pela amplificação da largura dos giros corticais em função da mielinização de fibras aferentes e eferentes (Zilles et al., 2013). Portanto, um determinado mecanismo patológico que comprometa a girificação cortical normal pode estar relacionado a diversos processos, como a multiplicação, diferenciação e migração de neurônios, assim como o estabelecimento de conectividade cortical (isto é, sinaptogênese e mielinização) (Sasabayashi et al., 2017b). Tais marcos de desenvolvimento podem teoricamente ser afetados por fatores genéticos, ambientais ou ainda por uma interação entre eles (Harrison, 1999; Höistad et al., 2009; White; Hilgetag, 2011). Em resumo, o aumento da área cortical e a girificação são processos relacionados entre si e que podem ser prejudicados por agressões pré ou pós-natais ao neurodesenvolvimento, como o comprometimento da poda sináptica e da mielinização (Ronan et al., 2012), que ocorrem na adolescência e início da idade adulta (período mais frequente em que se dá o início das psicoses).

5.3.3 Associação entre alterações corticais, idade de início da doença e fatores de risco dentre os pacientes com Primeiro Episódio Psicótico

Um aspecto importante do presente estudo é que foram realizadas investigações detalhadas da relação entre anormalidades da superfície cortical e características clínicas, como a idade do início da psicose, efeitos de AP, uso de cannabis e desfecho clínico. Curiosamente, identificou-se que uma idade mais precoce do início da psicose e o gênero masculino estavam ambas fortemente associadas ao aumento da área e de girificação corticais em indivíduos com PEP. Isso reforça a interpretação das características da superfície cortical como marcadores do desenvolvimento neurológico relacionados ao surgimento da psicose não afetiva, dado que tanto o sexo masculino como o início precoce da psicose são tradicionalmente destacadas nos modelos de neurodesenvolvimento para esquizofrenia (Bramon; Murray, 2001; Murray et al., 2002 e 2017). Essas interações ocorrem

independentemente do impacto do uso de cannabis, embora os indivíduos PEP com uso de maconha fossem, mais frequentemente, do gênero masculino e tivessem um início de doença mais precoce do que sujeitos não usuários de maconha, o que já foi descrito anteriormente (Myles et al., 2012; Hunt et al., 2018). Apesar da escassez de estudos de RM investigando diretamente a relação das medições da superfície cortical com os marcadores do neurodesenvolvimento, há relatos de que complicações obstétricas podem estar associadas à redução da girificação na região de Broca tanto em pacientes com PEP como em indivíduos saudáveis (Haukvik et al., 2012).

Assim, aventou-se a hipótese que, entre indivíduos PEP, o aumento anormal da girificação cortical (e, possivelmente, da área de superfície cortical também) ocorre sob influência de distúrbios de neurodesenvolvimento que levam a uma erupção relativamente precoce de sintomas psicóticos em razão de um provável comprometimento da conectividade cortical, particularmente no córtex pré-frontal e na ínsula (White; Hilgetag, 2011). Estas duas regiões cerebrais são críticas tanto para a rede de modo padrão como para a rede de saliência e o funcionamento anormal de ambas as redes está associado a PEP (O'Neil et al., 2019). Ainda, estudos de RM em grande escala serão necessários para a investigação de como os fenótipos corticais descritos aqui se relacionam ao comprometimento de marcos do neurodesenvolvimento e a marcadores físicos de anomalias no neurodesenvolvimento tanto em sujeitos em risco para psicoses como em pacientes com psicoses e em seus parentes.

5.4 Contextualização dos achados das análises Esquizofrenia Crônica vs Controles Saudáveis com achados prévios da literatura

O fato de o aumento da área cortical e de girificação estarem ausentes no grupo EC sugere que tais anormalidades possam se alterar dinamicamente ao longo do curso da doença (Luders et al., 2012; Palaniyappan et al., 2013a; Cao et al., 2017), desaparecendo conforme os anos passam e sendo, portanto, uma assinatura de estágios precoces de psicoses não afetivas. Contrariamente à nossa primeira hipótese (vide item 2 desta tese) e a uma meganálise recente (Nesvag et al., 2014), os sujeitos EC não apresentaram redução de girificação cortical em comparação com os CS, mesmo quando inspecionamos os mapas não submetidos à correção para múltiplas comparações. Além disso, os achados do presente estudo de apenas mínimas anormalidades na espessura cortical entre os sujeitos PEP indicam que os mecanismos que levam à proliferação e migração de neurônios para produzir padrões típicos de espessura cortical durante o período gestacional devem estar somente sutilmente afetados precocemente no curso da esquizofrenia. Tais resultados são consistentes com os de estudos anteriores de RM, relatando não haver associações entre baixo peso ao nascer (Haukvik et al., 2013) ou complicações obstétricas (Haukvik et al., 2009) com espessura cortical em pacientes adultos com PEP. Por outro lado, os indivíduos com EC no presente estudo apresentaram clusters de redução da espessura cortical em comparação com controles em focos frontotemporais bilateralmente, com tamanhos de efeito médio a grande e notável homogeneidade entre as amostras. Essas regiões cerebrais estavam entre aquelas com as maiores diferenças de espessura cortical entre grupos nas duas maiores mega (Moberget et al., 2018) e metanálise (van Erp et al., 2018) em esquizofrenia utilizando RM publicadas até o momento, que relataram reduções generalizadas da espessura cortical entre os indivíduos com esquizofrenia em contraste com os controles. Sabe-se que a espessura do manto cortical é afetada por vários processos, como a mielinização de fibras intracorticais, número de sinapses, tamanho e números neuronais, densidade glial e

vasculatura (Rakic 1988 e 2007; Huttenlocher, 1990; Bourgeois et al., 1994; Pontius 2008; Schultz et al., 2010; Garey, 2010; Zatorre et al., 2012;). Investigações *postmortem* prévias de cérebros de indivíduos com esquizofrenia demonstraram uma variedade de achados histopatológicos coerentes com a redução da espessura cortical (Narr et al., 2004), incluindo a redução do tamanho neuronal e diminuição do neuropil, de árvores dendríticas, de aferências corticais e de espinhas sinápticas (Selemon et al., 1995; Harrison, 1999; Selemon; Goldman-Rakic, 1999; Radewicz et al., 2000; Bouras et al., 2001; Garey, 2010), sem que se tenha encontrado anormalidades no número de neurônios ou ainda evidência de gliose (Selemon; Goldman-Rakic, 1999; Thune et al., 2001).

5.5 Interpretação dos achados das análises Esquizofrenia Crônica vs Controles Saudáveis

As análises adicionais do presente estudo em relação às reduções da espessura cortical indicaram que: i) não houve impacto de sexo ou de idade do início da doença nesses achados em indivíduos com EC, ao contrário de nossos resultados para as comparações entre PEP e CS; ii) é improvável que as reduções da espessura cortical em indivíduos EC tenham sido motivadas pela presença de indivíduos com abuso ou dependência de substâncias, ao contrário do demonstrado em estudos prévios (Jørgensen et al., 2015; Lange et al., 2017); e iii) a refratariedade ao tratamento e o uso de APG apresentaram impacto na redução da espessura cortical na região *pars opercularis* do lobo frontal à direita, o que é consistente com uma vasta literatura que associa curso clínico pior (van Haren et al., 2011; Zugman et al., 2013; Wannan et al., 2019) e uso de APG (Lieberman et al., 2005; van Haren et al., 2011; van Erp et al., 2018) a anormalidades corticais mais intensas na esquizofrenia. Assim, os achados do presente estudo apoiam a tese de que as reduções da espessura cortical entre os indivíduos EC estão parcialmente associadas a pior prognóstico e ao uso de AP, particularmente a APG. Uma

redução mais consistente da espessura cortical em indivíduos EC do que entre indivíduos com PEP pode resultar de diversas experiências a que indivíduos com esquizofrenia são submetidos ao longo dos anos e décadas após o início da doença, como o uso prolongado de AP e períodos contínuos com sintomas psicóticos refratários. Esta tese é coerente com os achados de reduções progressivas do volume cerebral em um subgrupo de pacientes com EC, conforme relatado em um corpo substancial de estudos longitudinais de RM publicados até o momento (Busatto et al., 2019).

5.6 Discussão dos resultados individuais dos estudos incluídos na meganálise

É importante notar que publicações prévias usando amostras individuais incluídas no presente estudo apresentaram resultados de reduções do VSC, descritas a seguir: reduções de VSC frontotemporais entre pacientes PEP em relação à CS (Schaufelberger et al., 2007; de Moura et al., 2018); e redução de VSC na maior parte do córtex entre os indivíduos EC em contraste com os controles em uma investigação meganalítica, utilizando VBM (Torres et al., 2016) em três das amostras utilizadas nesta meganálise (Sallet et al., 2003; de Souza Crippa et al., 2006; Bassitt et al., 2007).

Além disso, reduções na espessura cortical foram relatadas em várias regiões cerebrais entre os indivíduos EC em comparação com controles usando uma das amostras do presente estudo (Assunção Leme et al., 2013); tais anormalidades da espessura cortical foram disseminadas pelo córtex entre os participantes da esquizofrenia exibindo um curso refratário ao tratamento, mas restrito ao CPFDL entre os indivíduos com esquizofrenia não refratária em relação aos controles (Zugman et al., 2013).

As diferenças entre os achados desta meganálise, tanto em relação aos resultados dos estudos individuais descritos acima como também à meganálise previamente publicada pelo grupo, incluindo algumas das amostras de EC utilizadas neste estudo (Torres et al., 2016), provavelmente

devem-se a distinções metodológicas, como a aplicação no presente estudo de métodos baseados no vértice para estudo da superfície cortical e a escolha de técnicas de permutação para execução da correção para múltiplas comparações, uma estratégia desenhada para a obtenção de um controle mais rigoroso das taxas de FP (Greve; Fischl, 2018).

É interessante notar que quando se realiza subanálises adicionais liberando nossa correção estrita para comparações múltiplas (veja as Figuras 2 e 5 para detalhes), identificam-se sobretudo: pequenos aglomerados de espessura cortical reduzida entre sujeitos PEP em relação aos controles, particularmente, no cíngulo; mas nenhum achado de aumento de área ou girificação em pacientes EC em relação aos controles.

5.7 Considerações metodológicas

A harmonização de grandes amostras de RM grandes e distintas claramente oferece desafios (Thompson et al., 2014; Ioannidis et al., 2015) e, especificamente a combinação de amostras examinadas com diferentes equipamentos RM com protocolos de aquisição distintos pode ser problemática (van Erp et al., 2018), embora todas as amostras incluídas na presente meganálise tenham sido adquiridas usando equipamentos 1.5T. Entretanto, há três pontos de robustez metodológica no presente estudo, incluindo o fato de que todas as amostras foram processadas usando uma única plataforma MacOS e no mesmo software (*FreeSurfer* v5.3). Além disso, uma vez que erros de delineamento da superfície cortical podem influenciar as análises corticais (Ducharme et al., 2016), aplicou-se um procedimento centralizado e validado para o controle de qualidade do manto cortical (van Erp et al., 2018). Ainda, a escolha de aplicar uma abordagem meganalítica prospectiva (ou seja, agregação de indivíduos com covariáveis controladas individualmente) oferece vantagens sobre os procedimentos metanalíticos (quando valores estatísticos baseados em amostra são agregados) (Stewart; Tierney, 2002; Debray et al., 2013). Usando esse procedimento prospectivo

de meganálise, subanálises mais detalhadas podem ser realizadas, um controle melhor dos fatores de confusão pode ser imposto (Stewart; Tierney, 2002) e a seleção de cortes, hipóteses e comparações é definida antes de que qualquer resultado real seja conhecido (Higgins; Green, 2011). Também, a abordagem da meganálise é, geralmente, preferida quando algumas das amostras tem tamanhos relativamente pequenos (Stewart; Tierney, 2002; Debray et al., 2013), uma realidade não apenas para o presente estudo, mas também para a maior parte da literatura de neuroimagem atual (Button et al., 2013).

Além disso, destacamos a nossa escolha de realizar análises corticais com base no vértice, abordando a estrutura cortical gerada automaticamente como uma malha completa e não segmentada, seguida por uma investigação orientada por hipóteses sobre os circuitos neurais com maior probabilidade de serem afetados na esquizofrenia. Isso significa que nenhuma região cortical foi inicialmente excluída das análises, e nenhuma fronteira entre clusters foi estabelecida a priori, como ocorre em análises restritas a um número limitado de regiões de interesse (Hibar et al., 2017; van Erp et al., 2018). Por fim, o relato dos tamanhos de efeito (d de Cohen) separadamente para cada comparação entre grupos permitiu fazer inferências sobre a contribuição específica de qualquer amostra única para as diferenças entre grupos obtidas nas meganálises.

5.8 Limitações do presente estudo

Embora tenha-se coletado uma amostra combinada com um tamanho resultante que é, certamente, um ganho diante da maioria dos estudos de neuroimagem da esquizofrenia publicados até o momento (Ioannidis, 2005), não se pode descartar a possibilidade de que haja resultados falsos-negativos no presente estudo, o que poderia ser evitado pela inclusão de amostras ainda maiores e mais numerosas. Além disso, a presença de apenas uma amostra simultaneamente com os sujeitos PEP e EC neste estudo pode ser vista como

uma limitação adicional, uma vez que isso impediu o uso de testes estatísticos para comparar estas duas fases da doença diretamente. Acreditamos que seja questionável realizar comparações entre grupos de amostras de pacientes investigadas usando diferentes equipamentos de RM e / ou protocolos de processamento, uma vez que isso impossibilita a distinção entre os achados em razão das diferenças entre casos e controles e os achados simplesmente relacionados a diferenças sistemáticas entre os métodos de cada amostra. Assim, reconhecemos que a nossa capacidade de discutir diferenças nos perfis da superfície cortical entre os dois estágios das psicoses não afetivas, PEP e EC, possa ser sub-ótima. Além disso, embora a técnica de reconstrução automática de imagens do *FreeSurfer* tenha sido repetidamente demonstrada como válida (Rosas et al., 2002; Kuperberg et al., 2003; Salat et al., 2004), confiável entre fabricantes de equipamentos de RM com diferentes intensidade de campo magnético (Han et al., 2006; Reuter et al., 2012), e capaz de detectar diferenças submilimétricas na superfície cortical entre grupos (Fischl; Dale, 2000), não permite investigações do cérebro em um nível microscópico, de onde informações fundamentais sobre anormalidades de desenvolvimento corticais poderiam ser obtidas (Ronan; Fletcher, 2015). Assim, outras diferenças de grupo relevantes em relação aos índices de desenvolvimento cortical poderiam ser identificáveis somente quando medições de microscopia *in vivo* estiverem disponíveis para investigações em larga escala, possivelmente pelo uso de equipamento de RM de alto campo (Dumoulin et al., 2018; Sengupta et al., 2018). No entanto, apesar das limitações das atuais medições macroscópicas baseadas na RM do manto cortical, argumenta-se que o presente estudo acrescenta evidências convincentes de que análises separadas de fenótipos de espessura cortical, área e girificação nas mesmas amostras sejam indispensáveis para o avanço do conhecimento sobre a etiopatogenia da esquizofrenia (White; Gottesman, 2012).

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Em conclusão, esta meganálise de RM com métodos de processamento de imagem reprodutíveis e com análises estatísticas conservadoras baseadas em permutação demonstrou que há padrões altamente distintos de anormalidades cerebrais em PEP e EC em relação aos controles quando a espessura cortical, a área e a girificação são avaliadas separadamente. Achados de aumento da área e da girificação corticais foram encontrados apenas entre indivíduos com PEP. É improvável que esses achados tenham sido influenciados por fatores de confusão, como o uso de AP, e identificamos que estão associados a uma idade mais precoce de início da doença (sugerindo uma origem no neurodesenvolvimento anormal). Entretanto, sujeitos EC apresentam apenas reduções da espessura cortical, associadas parcialmente tanto à ingestão de AP (sobretudo APG) quanto a um curso clínico pior. Em conjunto, esses resultados podem ajudar a definir o cenário para futuros estudos de RM em larga escala destinados a investigar esses três fenótipos da superfície cortical separadamente em relação a variáveis genéticas e ambientais. Tais estudos futuros deverão necessariamente distinguir os participantes em seu primeiro episódio de psicose daqueles com doença crônica e avaliar o impacto de variáveis criticamente relevantes, incluindo idade de início da doença, uso de AP e desfecho clínico nas diferenças entre grupos.

7 REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

Ajnakina O, Horsdal HT, Lally J, MacCabe JH, Murray RM, Gasse C, Wimberley T. Validation of an algorithm-based definition of treatment resistance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018;197:294-7.

Alvarez-Jimenez M, Priede A, Hetrick SE, Bendall S, Killackey E, Parker AG, McGorry PD, Gleeson JF. Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophr Res.* 2012;139(1-3):116-28.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed (DSM-IV). Washington, DC: APA; 1994.

Andreasen NC, Pressler M, Nopoulos P, Miller D, Ho BC. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biol Psychiatry.* 2010;67(3):255-62.

Arnone D, Cavanagh J, Gerber D, Lawrie SM, Ebmeier KP, McIntosh AM. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2009;195(3):194-201.

Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage* 2005;26(3): 839-51.

Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 2000;11(6 Pt 1):805-21.

Assunção Leme IB, Gadelha A, Sato JR, Ota VK, Mari JJ, Melaragno MI, Smith MA, Belangero SI, Bressan RA, Jackowski AP. Is there an association between cortical thickness, age of onset, and duration of illness in schizophrenia? *CNS Spectr.* 2013;18(6):315-21.

Bakhshi K, Chance SA. The neuropathology of schizophrenia: A selective review of past studies and emerging themes in brain structure and cytoarchitecture. *Neuroscience.* 2015;303:82-102.

Bassitt DP, Neto MR, de Castro CC, Busatto GF. Insight and regional brain volumes in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2007;257(1):58-62.

Blokland GA, de Zubicaray GI, McMahon KL, Wright MJ. Genetic and environmental influences on neuroimaging phenotypes: a meta-analytical

perspective on twin imaging studies. *Twin Res Hum Genet.* 2012;15(3):351-71.

Bois C, Ronan L, Levita L, Whalley HC, Giles S, McIntosh AM, Fletcher PC, Owens DC, Johnstone EC, Lawrie SM. Cortical surface area differentiates familial high risk individuals who go on to develop schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2015;78(6):413-20.

Bookstein FL. "Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images. *Neuroimage* 2001;14(6):1454-62.

Bora E, Fornito A, Yücel M, Pantelis C. The effects of gender on grey matter abnormalities in major psychoses: a comparative voxelwise meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med.* 2012;42(2):295-307.

Bouras C, Kövari E, Hof PR, Riederer BM, Giannakopoulos P. Anterior cingulate cortex pathology in schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Neuropathol.* 2001;102(4):373-9.

Bourgeois JP, Goldman-Rakic PS, Rakic P. Synaptogenesis in the prefrontal cortex of rhesus monkeys. *Cereb Cortex.* 1994;4(1):78-96.

Bramon E, Murray RM. A plausible model of schizophrenia must incorporate psychological and social, as well as neuro developmental, risk factors. *Dialogues Clin Neurosci.* 2001;3(4):243-56.

Budday S, Steinmann P, Kuhl E. Physical biology of human brain development. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:257.

Busatto GF, Rosa PGP, Fusar-Poli P, DeLisi LE. Neuroimaging and the longitudinal course of schizophrenia. In: Galderisi S, DeLisi L, Borgwardt S. (eds) *Neuroimaging of schizophrenia and other primary psychotic disorders.* Berlin: Springer, Cham; 2019.

Busatto GF, Diniz BS, Zanetti MV. Voxel-based morphometry in Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother.* 2008;8(11):1691-702.

Button KS, Ioannidis JP, Mokrysz C, Nosek BA, Flint J, Robinson ES, Munafò MR. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat Rev Neurosci.* 2013 May;14(5):365-76. Erratum in: *Nat Rev Neurosci.* 2013 Jun;14(6):451.

Byrne M, Browne R, Mulryan N, Scully A, Morris M, Kinsella A, Takei N, McNeil T, Walsh D, O'Callaghan E. Labour and delivery complications and

schizophrenia. Case-control study using contemporaneous labour ward records. *Br J Psychiatry*. 2000;176:531-6.

Cannon TD, Rosso IM, Hollister JM, Bearden CE, Sanchez LE, Hadley T. A prospective cohort study of genetic and perinatal influences in the etiology of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2000;26(2):351-66.

Cao B, Mwangi B, Passos IC, Wu MJ, Keser Z, Zunta-Soares GB, Xu D, Hasan KM, Soares JC. Lifespan gyrification trajectories of human brain in healthy individuals and patients with major psychiatric disorders. *Sci Rep*. 2017;7(1):511.

Cao B, Passos IC, Wu MJ, Zunta-Soares GB, Mwangi B, Soares JC. Brain gyrification and neuroprogression in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135(6):612-3.

Carruthers SP, Van Rheenen TE, Gurvich C, Sumner PJ, Rossell SL. Characterising the structure of cognitive heterogeneity in schizophrenia spectrum disorder: A systematic review and narrative synthesis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;107:252-78.

Castle DJ, Murray RM. The neurodevelopmental basis of sex differences in schizophrenia. *Psychol Med*. 1991;21(3):565-75.

Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, McGrath JJ, Whiteford HA. Global epidemiology and burden of schizophrenia: findings from the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull*. 2018;44(6):1195-203.

Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Cochrane Book Series. Editor(s): Julian PT Higgins Sally Green. First published: 22 September 2008.

Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers; 1988.

Crespo-Facorro B, Roiz-Santiáñez R, Pérez-Iglesias R, Rodríguez-Sánchez JM, Mata I, Tordesillas-Gutiérrez D, Sánchez E, Tabarés-Seisdedos R, Andreasen N, Magnotta V, Vázquez Barquero JL. Global and regional cortical thinning in first-episode psychosis patients: relationships with clinical and cognitive features. *Psychol Med*. 2011;41(7):1449-60.

Davatzikos C, Shen D, Gur RC, Wu X, Liu D, Fan Y, Hughett P, Turetsky BI, Gur RE. Whole-brain morphometric study of schizophrenia revealing a

spatially complex set of focal abnormalities. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(11):1218-27.

Davatzikos C. Why voxel-based morphometric analysis should be used with great caution when characterizing group differences. *Neuroimage*. 2004;23(1):17-20.

Dazzan P, Arango C, Fleischacker W, Galderisi S, Glenthøj B, Leucht S, Meyer-Lindenberg A, Kahn R, Rujescu D, Sommer I, Winter I, McGuire P. Magnetic resonance imaging and the prediction of outcome in first-episode schizophrenia: a review of current evidence and directions for future research. *Schizophr Bull*. 2015;41(3):574-83.

de Kovel CGF, Aftanas L, Aleman A, Alexander-Bloch AF, Baune BT, Brack I, Bülow R, Busatto Filho G, Carballedo A, Connolly CG, Cullen KR, Dannlowski U, Davey CG, Dima D, Dohm K, Erwin-Grabner T, Frodl T, Fu CHY, Hall GB, Glahn DC, Godlewska B, Gotlib IH, Goya-Maldonado R, Grabe HJ, Groenewold NA, Grotegerd D, Gruber O, Harris MA, Harrison BJ, Hatton SN, Hickie IB, Ho TC, Jahanshad N, Kircher T, Krämer B, Krug A, Lagopoulos J, Leehr EJ, Li M, MacMaster FP, MacQueen G, McIntosh AM, McLellan Q, Medland SE, Mueller BA, Nenadic I, Osipov E, Pappmeyer M, Portella MJ, Reneman L, Rosa PGP, Sacchet MD, Schnell K, Schranke A, Sim K, Simulionyte E, Sindermann L, Singh A, Stein DJ, Ubani BN, Van der Wee NJA, Van der Werff SJA, Veer IM, Vives-Gilabert Y, Völzke H, Walter H, Walter M, Schreiner MW, Whalley H, Winter N, Wittfeld K, Yang TT, Yüksel D, Zaremba D, Thompson PM, Veltman DJ, Schmaal L, Francks C. No alterations of brain structural asymmetry in major depressive disorder: an ENIGMA Consortium Analysis. *Am J Psychiatry*. 2019; Jul 29:appiajp201918101144.

de Moura AM, Pinaya WHL, Gadelha A, Zugman A, Noto C, Cordeiro Q, Belangero SI, Jackowski AP, Bressan RA, Sato JR. Investigating brain structural patterns in first episode psychosis and schizophrenia using MRI and a machine learning approach. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2018;275:14-20.

de Souza Crippa JA, Zuardi AW, Busatto GF, Sanches RF, Santos AC, Araújo D, Amaro E, Hallak JE, Ng V, McGuire PK. Cavum septum pellucidum and adhesion interthalamica in schizophrenia: an MRI study. *Eur Psychiatry*. 2006;21(5):291-9.

Debray TP, Moons KG, Abo-Zaid GM, Koffijberg H, Riley RD. Individual participant data meta analysis for a binary outcome: one-stage or two-stage? *PLoS One*. 2013;8(4):e60650.

Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, Buckner RL, Dale AM, Maguire RP, Hyman BT, Albert MS, Killiany RJ. An

automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006;31(3):968-80.

Doan NT, Kaufmann T, Bettella F, Jørgensen KN, Brandt CL, Moberget T, Alnæs D, Douaud G, Duff E, Djurovic S, Melle I, Ueland T, Agartz I, Andreassen OA, Westlye LT. Distinct multivariate brain morphological patterns and their added predictive value with cognitive and polygenic risk scores in mental disorders. *Neuroimage Clin*. 2017;15:719-31.

Ducharme S, Albaugh MD, Nguyen TV, Hudziak JJ, Mateos-Pérez JM, Labbe A, Evans AC, Karama S; Brain Development Cooperative Group. Trajectories of cortical thickness maturation in normal brain development--The importance of quality control procedures. *Neuroimage*. 2016;125:267-79.

Dumoulin SO, Fracasso A, van der Zwaag W, Siero JCW, Petridou N. Ultra-high field MRI: Advancing systems neuroscience towards mesoscopic human brain function. *Neuroimage*. 2018;168:345-57.

Duran FSL, Valente AA, Miguel EC, Castro CC, Busatto GF. Risk of artifacts due to enlarged ventricles using voxel-based morphometry studies. Poster presented at Organization for Human Brain Mapping Conference, Florence, IT. *Neuroimage* 2006;(Suppl):31.

Elkis H, Friedman L, Wise A, Meltzer HY. Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders. Comparisons with controls or patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(9):735-46.

Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR et al The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2008;165(8):1015-23.

Fan Y, Shen D, Gur RC, Gur RE, Davatzikos C. COMPARE: classification of morphological patterns using adaptive regional elements. *IEEE Trans Med Imaging*. 2007;26(1):93-105.

Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods*. 2009 Nov;41(4):1149-60.

Favre P, Pauling M, Stout J, Hozer F, Sarrazin S, Abé C, Alda M, Alloza C, Alonso-Lana S, Andreassen OA, Baune BT, Benedetti F, Busatto GF, Canales-Rodríguez EJ, Caseras X, Chaim-Avancini TM, Ching CRK, Dannlowski U, Deppe M, Eyler LT, Fatjo-Vilas M, Foley SF, Grotegerd D, Hajek T, Haukvik UK, Howells FM, Jahanshad N, Kugel H, Lagerberg TV,

Lawrie SM, Linke JO, McIntosh A, Melloni EMT, Mitchell PB, Polosan M, Pomarol-Clotet E, Repple J, Roberts G, Roos A, Rosa PGP, Salvador R, Sarró S, Schofield PR, Serpa MH, Sim K, Stein DJ, Sussmann JE, Temmingh HS, Thompson PM, Verdolini N, Vieta E, Wessa M, Whalley HC, Zanetti MV, Leboyer M, Mangin JF, Henry C, Duchesnay E, Houenou J; ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. Widespread white matter microstructural abnormalities in bipolar disorder: evidence from mega- and meta-analyses across 3033 individuals. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(13):2285-93.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Patient Edition (SCID-I/P). New York: Biometrics Research, New York State Psychiatry Institute; 1995.

Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(20):11050-5.

Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, van der Kouwe A, Killiany R, Kennedy D, Klaveness S, Montillo A, Makris N, Rosen B, Dale AM. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*. 2002;33(3):341-55.

Fischl B, Salat DH, van der Kouwe AJ, Makris N, Ségonne F, Quinn BT, Dale AM. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage*. 2004;23 Suppl 1:S69-84.

Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage*. 1999;9(2):195-207.

Fischl B, Sereno MI, Tootell RB, Dale AM. High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Hum Brain Mapp*. 1999;8(4):272-84.

Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Ségonne F, Salat DH, Busa E, Seidman LJ, Goldstein J, Kennedy D, Caviness V, Makris N, Rosen B, Dale AM. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 2004;14(1):11-22.

Fish JL, Dehay C, Kennedy H, Huttner WB. Making bigger brains - the evolution of neural-progenitor-cell division. *J Cell Sci*. 2008;121:2783-93.

Fornito A, Yücel M, Wood SJ, Adamson C, Velakoulis D, Saling MM, McGorry PD, Pantelis C. Surface-based morphometry of the anterior cingulate cortex in first episode schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. 2008;29(4):478-89.

- Franz CE, Lyons MJ, Pacheco J, Perry ME, Stevens A, Schmitt JE, Grant MD, Seidman LJ, Thermenos HW, Tsuang MT, Eisen SA, Dale AM, Fennema-Notestine C. Genetic and environmental influences on the size of specific brain regions in midlife: the VETSA MRI study. *Neuroimage*. 2010 Jan 15;49(2):1213-23. Erratum in: *Neuroimage*. 2010 Feb 15;49(4):3499-3502.
- French L, Gray C, Leonard G, Perron M, Pike GB, Richer L, Séguin JR, Veillette S, Evans CJ, Artiges E, Banaschewski T, Bokde AW, Bromberg U, Bruehl R, Buchel C, Cattrell A, Conrod PJ, Flor H, Frouin V, Gallinat J, Garavan H, Gowland P, Heinz A, Lemaitre H, Martinot JL, Nees F, Orfanos DP, Pangelinan MM, Poustka L, Rietschel M, Smolka MN, Walter H, Whelan R, Timpson NJ, Schumann G, Smith GD, Pausova Z, Paus T. Early Cannabis use, polygenic risk score for schizophrenia and brain maturation in adolescence. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(10):1002-11.
- Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Dolan RJ, Lammertsma AA, Frackowiak RS. The relationship between global and local changes in PET scans. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1990;10(4):458-66.
- Friston KJ, Holmes A, Poline JB, Price CJ, Frith CD. Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power. *Neuroimage*. 1996;4(3 Pt 1):223-35.
- Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, Riecher-Rössler A, Schultze-Lutter F, Keshavan M, Wood S, Ruhrmann S, Seidman LJ, Valmaggia L, Cannon T, Velthorst E, De Haan L, Cornblatt B, Bonoldi I, Birchwood M, McGlashan T, Carpenter W, McGorry P, Klosterkötter J, McGuire P, Yung A. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(1):107-20.
- Garey L. When cortical development goes wrong: schizophrenia as a neurodevelopmental disease of microcircuits. *J Anat*. 2010;217(4):324-33.
- Gautam P, Anstey KJ, Wen W, Sachdev PS, Cherbuin N. Cortical gyrification and its relationships with cortical volume, cortical thickness, and cognitive performance in healthy mid-life adults. *Behav Brain Res*. 2015;287:331-9.
- Glahn DC, Laird AR, Ellison-Wright I, Thelen SM, Robinson JL, Lancaster JL, Bullmore E, Fox PT. Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biol Psychiatry*. 2008;64(9):774-81.
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*. 2001;14(1 Pt 1):21-36.

Good CD, Scahill RI, Fox NC, Ashburner J, Friston KJ, Chan D, Crum WR, Rossor MN, Frackowiak RS. Automatic differentiation of anatomical patterns in the human brain: validation with studies of degenerative dementias. *Neuroimage*. 2002;17(1):29-46.

Goodkind M, Eickhoff SB, Oathes DJ, Jiang Y, Chang A, Jones-Hagata LB, Ortega BN, Zaiko YV, Roach EL, Korgaonkar MS, Grieve SM, Galatzer-Levy I, Fox PT, Etkin A. Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(4):305-15.

Greve DN, Fischl B. False positive rates in surface-based anatomical analysis. *Neuroimage*. 2018;171:6-14.

Gutiérrez-Galve L, Wheeler-Kingshott CA, Altmann DR, Price G, Chu EM, Leeson VC, Lobo A, Barker GJ, Barnes TR, Joyce EM, Ron MA. Changes in the frontotemporal cortex and cognitive correlates in first-episode psychosis. *Biol Psychiatry*. 2010;68(1):51-60.

Hagler DJ Jr, Saygin AP, Sereno MI. Smoothing and cluster thresholding for cortical surface-based group analysis of fMRI data. *Neuroimage*. 2006;33(4):1093-103.

Han X, Jovicich J, Salat D, van der Kouwe A, Quinn B, Czanner S, Busa E, Pacheco J, Albert M, Killiany R, Maguire P, Rosas D, Makris N, Dale A, Dickerson B, Fischl B. Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *Neuroimage*. 2006;32(1):180-94.

Harris JM, Moorhead TW, Miller P, McIntosh AM, Bonnici HM, Owens DG, Johnstone EC, Lawrie SM. Increased prefrontal gyrification in a large high-risk cohort characterizes those who develop schizophrenia and reflects abnormal prefrontal development. *Biol Psychiatry*. 2007;62(7):722-9.

Harris JM, Yates S, Miller P, Best JJ, Johnstone EC, Lawrie SM. Gyrification in first-episode schizophrenia: a morphometric study. *Biol Psychiatry*. 2004;55(2):141-7.

Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*. 1999;122 (Pt 4):593-624.

Hartberg CB, Sundet K, Rimol LM, Haukvik UK, Lange EH, Nesvåg R, Dale AM, Melle I, Andreassen OA, Agartz I. Brain cortical thickness and surface area correlates of neurocognitive performance in patients with schizophrenia, bipolar disorder, and healthy adults. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011;17(6):1080-93.

Haukvik UK, Lawyer G, Bjerkan PS, Hartberg CB, Jönsson EG, McNeil T, Agartz I. Cerebral cortical thickness and a history of obstetric complications in schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2009;43(16):1287-93.

Haukvik UK, Rimol LM, Roddey JC, Hartberg CB, Lange EH, Vaskinn A, Melle I, Andreassen OA, Dale A, Agartz I. Normal birth weight variation is related to cortical morphology across the psychosis spectrum. *Schizophr Bull.* 2014;40(2):410-9.

Haukvik UK, Schaer M, Nesvåg R, McNeil T, Hartberg CB, Jönsson EG, Eliez S, Agartz I. Cortical folding in Broca's area relates to obstetric complications in schizophrenia patients and healthy controls. *Psychol Med.* 2012;42(6):1329-37

Hibar DP, Westlye LT, Doan NT, Jahanshad N, Cheung JW, Ching CRK, Versace A, Bilderbeck AC, Uhlmann A, Mwangi B, Krämer B, Overs B, Hartberg CB, Abé C, Dima D, Grotegerd D, Sprooten E, Bøen E, Jimenez E, Howells FM, Delvecchio G, Temmingh H, Starke J, Almeida JRC, Goikolea JM, Houenou J, Beard LM, Rauer L, Abramovic L, Bonnin M, Ponteduro MF, Keil M, Rive MM, Yao N, Yalin N, Najt P, Rosa PG, Redlich R, Trost S, Hagenaars S, Fears SC, Alonso-Lana S, van Erp TGM, Nickson T, Chaim-Avancini TM, Meier TB, Elvsåshagen T, Haukvik UK, Lee WH, Schene AH, Lloyd AJ, Young AH, Nugent A, Dale AM, Pfennig A, McIntosh AM, Lafer B, Baune BT, Ekman CJ, Zarate CA, Bearden CE, Henry C, Simhandl C, McDonald C, Bourne C, Stein DJ, Wolf DH, Cannon DM, Glahn DC, Veltman DJ, Pomarol-Clotet E, Vieta E, Canales Rodriguez EJ, Nery FG, Duran FLS, Busatto GF, Roberts G, Pearlson GD, Goodwin GM, Kugel H, Whalley HC, Ruhe HG, Soares JC, Fullerton JM, Rybakowski JK, Savitz J, Chaim KT, Fatjó-Vilas M, Soeiro-de-Souza MG, Boks MP, Zanetti MV, Otaduy MCG, Schaufelberger MS, Alda M, Ingvar M, Phillips ML, Kempton MJ, Bauer M, Landén M, Lawrence NS, van Haren NEM, Horn NR, Freimer NB, Gruber O, Schofield PR, Mitchell PB, Kahn RS, Lenroot R, Machado-Vieira R, Ophoff RA, Sarró S, Frangou S, Satterthwaite TD, Hajek T, Dannlowski U, Malt UF, Arolt V, Gattaz WF, Drevets WC, Caseras X, Agartz I, Thompson PM, Andreassen OA. Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol Psychiatry.* 2018;23(4):932-42.

Hogstrom LJ, Westlye LT, Walhovd KB, Fjell AM. The structure of the cerebral cortex across adult life: age-related patterns of surface area, thickness, and gyrification. *Cereb Cortex.* 2013;23(11):2521-30.

Höistad M, Segal D, Takahashi N, Sakurai T, Buxbaum JD, Hof PR. Linking white and grey matter in schizophrenia: oligodendrocyte and neuron pathology in the prefrontal cortex. *Front Neuroanat.* 2009;3:9.

Hoogman M, Muetzel R, Guimaraes JP, Shumskaya E, et al. brain imaging of the cortex in ADHD: a coordinated analysis of large-scale clinical and population-based samples. *Am J Psychiatry*. 2019;176(7):531-42.

Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet*. 2014;383(9929):1677-87.

Hunt GE, Large MM, Cleary M, Lai HMX, Saunders JB. Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990-2017: Systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2018;191:234-58.

Huttenlocher PR. Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychologia*. 1990;28(6):517-27.

Iglesias JE, Van Leemput K, Augustinack J, Insausti R, Fischl B, Reuter M; Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Bayesian longitudinal segmentation of hippocampal substructures in brain MRI using subject-specific atlases. *Neuroimage*. 2016;141:542-55.

Ioannidis JP, Fanelli D, Dunne DD, Goodman SN. Meta-research: evaluation and improvement of research methods and practices. *PLoS Biol*. 2015;13(10):e1002264.

Ioannidis JP. Why most published research findings are false: author's reply to Goodman and Greenland. *PLoS Med*. 2007;4(6):e215.

Isobe M, Miyata J, Hazama M, Fukuyama H, Murai T, Takahashi H. Multimodal neuroimaging as a window into the pathological physiology of schizophrenia: Current trends and issues. *Neurosci Res*. 2016;102:29-38.

Jørgensen KN, Nerland S, Norbom LB, Doan NT, Nesvåg R, Mørch-Johnsen L, Haukvik UK, Melle I, Andreassen OA, Westlye LT, Agartz I. Increased MRI-based cortical grey/white-matter contrast in sensory and motor regions in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med*. 2016;46(9):1971-85.

Jørgensen KN, Skjærvø I, Mørch-Johnsen L, Haukvik UK, Lange EH, Melle I, Andreassen OA, Agartz I. Cigarette smoking is associated with thinner cingulate and insular cortices in patients with severe mental illness. *J Psychiatry Neurosci*. 2015;40(4):241-9.

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

Kennedy KM, Erickson KI, Rodrigue KM, Voss MW, Colcombe SJ, Kramer AF,

Acker JD, Raz N. Age-related differences in regional brain volumes: A comparison of optimized voxel-based morphometry to manual volumetry. *Neurobiol Aging*. 2009;30(1):1657-76.

Kong XZ, Mathias SR, Guadalupe T; ENIGMA Laterality Working Group, Glahn DC, Franke B, Crivello F, Tzourio-Mazoyer N, Fisher SE, Thompson PM, Francks C. Mapping cortical brain asymmetry in 17,141 healthy individuals worldwide via the ENIGMA Consortium. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(22):E5154-E5163.

Kotlicka-Antczak M, Gmitrowicz A, Sobów TM, Rabe-Jabłonska J. Obstetric complications and Apgar score in early-onset schizophrenic patients with prominent positive and prominent negative symptoms. *J Psychiatr Res*. 2001;35(4):249-57.

Kuperberg GR, Broome MR, McGuire PK, David AS, Eddy M, Ozawa F, Goff D, West WC, Williams SC, van der Kouwe AJ, Salat DH, Dale AM, Fischl B. Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(9):878-88.

Lange EH, Nerland S, Jørgensen KN, Mørch-Johnsen L, Nesvåg R, Hartberg CB, Haukvik UK, Osnes K, Melle I, Andreassen OA, Agartz I. Alcohol use is associated with thinner cerebral cortex and larger ventricles in schizophrenia, bipolar disorder and healthy controls. *Psychol Med*. 2017;47(4):655-68.

Lao Z, Shen D, Xue Z, Karacali B, Resnick SM, Davatzikos C. Morphological classification of brains via high-dimensional shape transformations and machine learning methods. *Neuroimage*. 2004;21(1):46-57.

Lesh TA, Tanase C, Geib BR, Niendam TA, Yoon JH, Minzenberg MJ, Ragland JD, Solomon M, Carter CS. A multimodal analysis of antipsychotic effects on brain structure and function in first-episode schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(3):226-34.

Li R, Ma X, Wang G, Yang J, Wang C. Why sex differences in schizophrenia? *J Transl Neurosci (Beijing)*. 2016;1(1):37-42.

Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, Keefe RS, Green AI, Gur RE, McEvoy J, Perkins D, Hamer RM, Gu H, Tohen M; HGDH Study Group. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(4):361-70.

Liu X, Lai Y, Wang X, Hao C, Chen L, Zhou Z, Yu X, Hong N. A combined DTI and structural MRI study in medicated-naïve chronic schizophrenia. *Magn Reson Imaging*. 2014;32(1):1-8.

Luders E, Kurth F, Mayer EA, Toga AW, Narr KL, Gaser C. The unique brain anatomy of meditation practitioners: alterations in cortical gyrification. *Front Hum Neurosci.* 2012;6:34.

Menezes PR, Scazufca M, Busatto G, Coutinho LM, McGuire PK, Murray RM. Incidence of first-contact psychosis in São Paulo, Brazil. *Br J Psychiatry Suppl.* 2007;51:s102-6.

Mitelman SA, Brickman AM, Shihabuddin L, Newmark RE, Hazlett EA, Haznedar MM, Buchsbaum MS. A comprehensive assessment of gray and white matter volumes and their relationship to outcome and severity in schizophrenia. *Neuroimage.* 2007;37(2):449-62.

Moberget T, Doan NT, Alnæs D, Kaufmann T, Córdova-Palomera A, Lagerberg TV, Diedrichsen J, Schwarz E, Zink M, Eisenacher S, Kirsch P, Jönsson EG, Fatouros-Bergman H, Flyckt L; KaSP, Pergola G, Quarto T, Bertolino A, Barch D, Meyer-Lindenberg A, Agartz I, Andreassen OA, Westlye LT. Cerebellar volume and cerebellocerebral structural covariance in schizophrenia: a multisite mega-analysis of 983 patients and 1349 healthy controls. *Mol Psychiatry.* 2018;23(6):1512-20.

Mountcastle VP. *Perceptual neuroscience: the cerebral cortex.* Cambridge, MA, USA: Harvard University Press; 1998.

Müller VI, Cieslik EC, Laird AR, Fox PT, Radua J, Mataix-Cols D, Tench CR, Yarkoni T, Nichols TE, Turkeltaub PE, Wager TD, Eickhoff SB. Ten simple rules for neuroimaging meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;84:151-61.

Murray RM, Bhavsar V, Tripoli G, Howes O. 30 years on: how the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia morphed into the developmental risk factor model of psychosis. *Schizophr Bull.* 2017;43(6):1190-6.

Murray RM, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;295(6600):681-2.

Murray RM, McDonald C, Bramon E. Neurodevelopmental impairment, dopamine sensitisation, and social adversity in schizophrenia. *World Psychiatry.* 2002;1(3):137-45.

Murre JM, Sturdy DP. The connectivity of the brain: multi-level quantitative analysis. *Biol Cybern.* 1995;73(6):529-45.

Myles N, Newall H, Nielssen O, Large M. The association between cannabis use and earlier age at onset of schizophrenia and other psychoses: meta-analysis of possible confounding factors. *Curr Pharm Des.* 2012;18(32):5055-69.

Narr KL, Bilder RM, Kim S, Thompson PM, Szeszko P, Robinson D, Luders E, Toga AW. Abnormal gyral complexity in first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2004;55(8):859-67.

Narr KL, Bilder RM, Toga AW, Woods RP, Rex DE, Szeszko PR, Robinson D, Sevy S, Gunduz-Bruce H, Wang YP, DeLuca H, Thompson PM. Mapping cortical thickness and gray matter concentration in first episode schizophrenia. *Cereb Cortex.* 2005;15(6):708-19. Epub 2004 Sep 15.

Narr KL, Toga AW, Szeszko P, Thompson PM, Woods RP, Robinson D, Sevy S, Wang Y, Schrock K, Bilder RM. Cortical thinning in cingulate and occipital cortices in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2005;58(1):32-40.

Nesvåg R, Schaer M, Haukvik UK, Westlye LT, Rimol LM, Lange EH, Hartberg CB, Ottet MC, Melle I, Andreassen OA, Jönsson EG, Agartz I, Eliez S. Reduced brain cortical folding in schizophrenia revealed in two independent samples. *Schizophr Res.* 2014;152(2-3):333-8.

O'Neill A, Mechelli A, Bhattacharyya S. Dysconnectivity of large-scale functional networks in early psychosis: a meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2019 25;45(3):579-90.

Palaniyappan L, Crow TJ, Hough M, Voets NL, Liddle PF, James S, Winmill L, James AC. Gyrfication of Broca's region is anomalously lateralized at onset of schizophrenia in adolescence and regresses at 2 year follow-up. *Schizophr Res.* 2013;147(1):39-45.

Palaniyappan L, Liddle PF. Aberrant cortical gyrfication in schizophrenia: a surface based morphometry study. *J Psychiatry Neurosci.* 2012;37(6):399-406.

Panizzon MS, Fennema-Notestine C, Eyer LT, Jernigan TL, Prom-Wormley E, Neale M, Jacobson K, Lyons MJ, Grant MD, Franz CE, Xian H, Tsuang M, Fischl B, Seidman L, Dale A, Kremen WS. Distinct genetic influences on cortical surface area and cortical thickness. *Cereb Cortex.* 2009;19:2728-35.

Pasternak O, Kubicki M, Shenton ME. [In vivo imaging of neuroinflammation in schizophrenia.](#) *Schizophr Res* 2015; pii: S0920-9964(15)00307-2.

Perala J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsa E, Pirkola S,

Partonen T, Tuulio-Henriksson A, Hintikka J, Kieseppa T, Harkanen T, Koskinen S, Lonnqvist J. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(1):19-28.

Pontious A, Kowalczyk T, Englund C, Hevner RF. Role of intermediate progenitor cells in cerebral cortex development. *Dev Neurosci*. 2008;30(1-3):24-32.

Radewicz K, Garey LJ, Gentleman SM, Reynolds R. Increase in HLA-DR immunoreactive microglia in frontal and temporal cortex of chronic schizophrenics. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2000;59(2):137-50.

Rais M, Cahn W, Schnack HG, Hulshoff Pol HE, Kahn RS, van Haren NE. Brain volume reductions in medication-naive patients with schizophrenia in relation to intelligence quotient. *Psychol Med*. 2012;42(9):1847-56.

Rakic P. Specification of cerebral cortical areas. *Science*. 1988;241(4862):170-6.

Rakic P. The radial edifice of cortical architecture: from neuronal silhouettes to genetic engineering. *Brain Res Rev*. 2007;55(2):204-19.

Reuter M, Rosas HD, Fischl B. Highly accurate inverse consistent registration: a robust approach. *Neuroimage*. 2010;53(4):1181-96.

Reuter M, Schmansky NJ, Rosas HD, Fischl B. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *Neuroimage*. 2012;61(4):1402-18.

Rimol LM, Hartberg CB, Nesvåg R, Fennema-Notestine C, Hagler DJ Jr, Pung CJ, Jennings RG, Haukvik UK, Lange E, Nakstad PH, Melle I, Andreassen OA, Dale AM, Agartz I. Cortical thickness and subcortical volumes in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2010;68(1):41-50.

Rimol LM, Nesvåg R, Hagler DJ Jr, Bergmann O, Fennema-Notestine C, Hartberg CB, Haukvik UK, Lange E, Pung CJ, Server A, Melle I, Andreassen OA, Agartz I, Dale AM. Cortical volume, surface area, and thickness in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2012 Mar 15;71(6):552-60. Erratum in: *Biol Psychiatry*. 2012 Apr 1;71(7):660.

Roiser JP, Linden DE, Gorno-Tempinin ML, Moran RJ, Dickerson BC, Grafton ST. Minimum statistical standards for submissions to neuroimage: clinical. *Neuroimage Clin*. 2016;12:1045-7. eCollection 2016.

Roiz-Santiáñez R, Pérez-Iglesias R, Quintero C, Tordesillas-Gutiérrez D, Mata I, Ayesa R, Sánchez JM, Gutiérrez A, Sanchez E, Vázquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B. Insular cortex thinning in first episode schizophrenia patients. *Psychiatry Res.* 2010;182(3):216-22.

Ronan L, Fletcher PC. From genes to folds: a review of cortical gyrification theory. *Brain Struct Funct.* 2015;220(5):2475-83.

Ronan L, Voets NL, Hough M, Mackay C, Roberts N, Suckling J, Bullmore E, James A, Fletcher PC. Consistency and interpretation of changes in millimeter-scale cortical intrinsic curvature across three independent datasets in schizophrenia. *Neuroimage.* 2012;63(1):611-21.

Rosas HD, Liu AK, Hersch S, Glessner M, Ferrante RJ, Salat DH, van der Kouwe A, Jenkins BG, Dale AM, Fischl B. Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology.* 2002;58(5):695-701.

Rössler W, Salize HJ, van Os J, Riecher-Rössler A. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15(4):399-409.

Rosso IM, Cannon TD, Huttunen T, Huttunen MO, Lönngqvist J, Gasperoni TL. Obstetric risk factors for early-onset schizophrenia in a Finnish birth cohort. *Am J Psychiatry.* 2000;157(5):801-7.

Roth, G., Dicke, U. Evolution of the brain and intelligence. *Trends Cogn Sci.* 2005; 9:250-7.

Ruppin E, Schwartz EL, Yeshurun Y. Examining the volume efficiency of the cortical architecture in a multi-processor network model. *Biol Cybern.* 1993;70(1):89-94.

Salat DH, Buckner RL, Snyder AZ, Greve DN, Desikan RS, Busa E, Morris JC, Dale AM, Fischl B. Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb Cortex.* 2004;14(7):721-30.

Sallet PC, Elkis H, Alves TM, Oliveira JR, Sassi E, Campi de Castro C, Busatto GF, Gattaz WF. Reduced cortical folding in schizophrenia: an MRI morphometric study. *Am J Psychiatry.* 2003;160(9):1606-13.

Sasabayashi D, Takayanagi Y, Nishiyama S, Takahashi T, Furuichi A, Kido M, Nishikawa Y, Nakamura M, Noguchi K, Suzuki M. Increased frontal gyrification negatively correlates with executive function in patients with first-episode schizophrenia. *Cereb Cortex.* 2017;27(4):2686-94.

Sasabayashi D, Takayanagi Y, Takahashi T, Koike S, Yamasue H, Katagiri N, Sakuma A, Obara C, Nakamura M, Furuichi A, Kido M, Nishikawa Y, Noguchi K, Matsumoto K, Mizuno M, Kasai K, Suzuki M. Increased occipital gyrification and development of psychotic disorders in individuals with an at-risk mental state: a multicenter study. *Biol Psychiatry*. 2017;82(10):737-45.

Sawilowsky, SS. New effect size rules of thumb. *Journal of Modern Applied Statistical Methods*. 2009;8(2):597-9. Available at: http://digitalcommons.wayne.edu/coe_tbf/4

Schaer M, Cuadra MB, Tamarit L, Lazeyras F, Eliez S, Thiran JP. A surface-based approach to quantify local cortical gyrification. *IEEE Trans Med Imaging*. 2008;27(2):161-70.

Schaufelberger MS, Duran FL, Lappin JM, Scazufca M, Amaro E Jr, Leite CC, de Castro CC, Murray RM, McGuire PK, Menezes PR, Busatto GF. Grey matter abnormalities in Brazilians with first-episode psychosis. *Br J Psychiatry Suppl*. 2007;51:s117-22.

Schultz CC, Koch K, Wagner G, Roebel M, Nenadic I, Gaser C, Schachtzabel C, Reichenbach JR, Sauer H, Schlösser RG. Increased parahippocampal and lingual gyrification in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010;123(2-3):137-44.

Ségonne F, Dale AM, Busa E, Glessner M, Salat D, Hahn HK, Fischl B. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage*. 2004;22(3):1060-75.

Selemon LD, Goldman-Rakic PS. The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999;45(1):17-25.

Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex. A morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(10):805-18; discussion 819-20.

Sengupta S, Fritz FJ, Harms RL, Hildebrand S, Tse DHY, Poser BA, Goebel R, Roebroeck A. High resolution anatomical and quantitative MRI of the entire human occipital lobe ex vivo at 9.4T. *Neuroimage*. 2018;168:162-71.

Serpa MH, Doshi J, Erus G, Chaim-Avancini TM, Cavallet M, van de Bilt MT, Sallet PC, Gattaz WF, Davatzikos C, Busatto GF, Zanetti MV. State-dependent microstructural white matter changes in drug-naïve patients with first-episode psychosis. *Psychol Med*. 2017;47(15):2613-27.

Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans Med Imaging* 1998;17(1): 87-97.

Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, Watkins KE, Ciccarelli O, Cader MZ, Matthews PM, Behrens TE. Tract based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*. 2006;31(4):1487-505.

Squarcina L, Castellani U, Bellani M, Perlini C, Lasalvia A, Dusi N, Bonetto C, Cristofalo D, Tosato S, Rambaldelli G, Alessandrini F, Zoccatelli G, Pozzi-Mucelli R, Lamonaca D, Ceccato E, Pileggi F, Mazzi F, Santonastaso P, Ruggeri M, Brambilla P; GET UP Group. Classification of first-episode psychosis in a large cohort of patients using support vector machine and multiple kernel learning techniques. *Neuroimage*. 2017;145(Pt B):238-45.

Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*. 2006;188:510-8.

Stewart LA, Tierney JF. To IPD or not to IPD? Advantages and disadvantages of systematic reviews using individual patient data. *Eval Health Prof*. 2002;25(1):76-97.

Sullivan GM, Feinn R. Using effect size-or why the p value is not enough. *J Grad Med Educ*. 2012;4(3):279-82.

Sun D, Stuart GW, Jenkinson M, Wood SJ, McGorry PD, Velakoulis D, van Erp TG, Thompson PM, Toga AW, Smith DJ, Cannon TD, Pantelis C. Brain surface contraction mapped in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Mol Psychiatry*. 2009;14(10):976-86.

Tandon N, Nanda P, Padmanabhan JL, Mathew IT, Eack SM, Narayanan B, Meda SA, Bergen SE, Ruaño G, Windemuth A, Kocherla M, Petryshen TL, Clementz B, Sweeney J, Tamminga C, Pearlson G, Keshavan MS. Novel gene-brain structure relationships in psychotic disorder revealed using parallel independent component analyses. *Schizophr Res*. 2017;182:74-83.

Tepest R, Schwarzbach CJ, Krug B, Klosterkötter J, Ruhrmann S, Vogeley K. Morphometry of structural disconnectivity indicators in subjects at risk and in age-matched patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2013;263(1):15-24.

Thompson PM, Stein JL, Medland SE, Hibar DP, Vasquez AA, Renteria ME, Toro R, Jahanshad N, Schumann G, Franke B, Wright MJ, Martin NG, Agartz

I, Alda M, Alhusaini S, Almasy L, Almeida J, Alpert K, Andreasen NC, Andreassen OA, Apostolova LG, Appel K, Armstrong NJ, Aribisala B, Bastin ME, Bauer M, Bearden CE, Bergmann O, Binder EB, Blangero J, Bockholt HJ, Bøen E, Bois C, Boomsma DI, Booth T, Bowman IJ, Bralten J, Brouwer RM, Brunner HG, Brohawn DG, Buckner RL, Buitelaar J, Bulayeva K, Bustillo JR, Calhoun VD, Cannon DM, Cantor RM, Carless MA, Caseras X, Cavalleri GL, Chakravarty MM, Chang KD, Ching CR, Christoforou A, Cichon S, Clark VP, Conrod P, Coppola G, Crespo-Facorro B, Curran JE, Czisch M, Deary IJ, de Geus EJ, den Braber A, Delvecchio G, Depondt C, de Haan L, de Zubicaray GI, Dima D, Dimitrova R, Djurovic S, Dong H, Donohoe G, Duggirala R, Dyer TD, Ehrlich S, Ekman CJ, Elvsåshagen T, Emsell L, Erk S, Espeseth T, Fagerness J, Fears S, Fedko I, Fernández G, Fisher SE, Foroud T, Fox PT, Francks C, Frangou S, Frey EM, Frodl T, Frouin V, Garavan H, Giddaluru S, Glahn DC, Godlewska B, Goldstein RZ, Gollub RL, Grabe HJ, Grimm O, Gruber O, Guadalupe T, Gur RE, Gur RC, Göring HH, Hagenaars S, Hajek T, Hall GB, Hall J, Hardy J, Hartman CA, Hass J, Hatton SN, Haukvik UK, Hegenscheid K, Heinz A, Hickie IB, Ho BC, Hoehn D, Hoekstra PJ, Hollinshead M, Holmes AJ, Homuth G, Hoogman M, Hong LE, Hosten N, Hottenga JJ, Hulshoff Pol HE, Hwang KS, Jack CR Jr, Jenkinson M, Johnston C, Jönsson EG, Kahn RS, Kasperaviciute D, Kelly S, Kim S, Kochunov P, Koenders L, Krämer B, Kwok JB, Lagopoulos J, Laje G, Landen M, Landman BA, Lauriello J, Lawrie SM, Lee PH, Le Hellard S, Lemaître H, Leonardo CD, Li CS, Liberg B, Liewald DC, Liu X, Lopez LM, Loth E, Lourdasamy A, Luciano M, Macciardi F, Machielsen MW, Macqueen GM, Malt UF, Mandl R, Manoach DS, Martinot JL, Matarin M, Mather KA, Mattheisen M, Mattingsdal M, Meyer-Lindenberg A, McDonald C, McIntosh AM, McMahon FJ, McMahon KL, Meisenzahl E, Melle I, Milaneschi Y, Mohnke S, Montgomery GW, Morris DW, Moses EK, Mueller BA, Muñoz Maniega S, Mühleisen TW, Müller-Myhsok B, Mwangi B, Nauck M, Nho K, Nichols TE, Nilsson LG, Nugent AC, Nyberg L, Olvera RL, Oosterlaan J, Ophoff RA, Pandolfo M, Papalampropoulou-Tsiridou M, Pappmeyer M, Paus T, Pausova Z, Pearlson GD, Penninx BW, Peterson CP, Pfennig A, Phillips M, Pike GB, Poline JB, Potkin SG, Pütz B, Ramasamy A, Rasmussen J, Rietschel M, Rijpkema M, Risacher SL, Roffman JL, Roiz-Santiañez R, Romanczuk-Seiferth N, Rose EJ, Royle NA, Rujescu D, Ryten M, Sachdev PS, Salami A, Satterthwaite TD, Savitz J, Saykin AJ, Scanlon C, Schmaal L, Schnack HG, Schork AJ, Schulz SC, Schür R, Seidman L, Shen L, Shoemaker JM, Simmons A, Sisodiya SM, Smith C, Smoller JW, Soares JC, Sponheim SR, Sprooten E, Starr JM, Steen VM, Strakowski S, Strike L, Sussmann J, Sämann PG, Teumer A, Toga AW, Tordesillas-Gutierrez D, Trabzuni D, Trost S, Turner J, Van den Heuvel M, van der Wee NJ, van Eijk K, van Erp TG, van Haren NE, van 't Ent D, van Tol MJ, Valdés Hernández MC, Veltman DJ, Versace A, Völzke H, Walker R, Walter H, Wang L, Wardlaw JM, Weale ME, Weiner MW, Wen W, Westlye LT, Whalley HC, Whelan CD, White T, Winkler AM, Wittfeld K, Woldehawariat G, Wolf C, Zilles D, Zwiers MP, Thalamuthu A, Schofield PR, Freimer NB, Lawrence NS, Drevets W; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, EPIGEN Consortium, IMAGEN Consortium, Saguenay Youth Study (SYS) Group. The ENIGMA Consortium:

large-scale collaborative analyses of neuroimaging and genetic data. *Brain Imaging Behav.* 2014;8(2):153-82.

Thune JJ, Uylings HB, Pakkenberg B. No deficit in total number of neurons in the prefrontal cortex in schizophrenics. *J Psychiatr Res.* 2001;35(1):15-21.

Torres US, Duran FL, Schaufelberger MS, Crippa JA, Louzã MR, Sallet PC, Kanegusuku CY, Elkis H, Gattaz WF, Bassitt DP, Zuardi AW, Hallak JE, Leite CC, Castro CC, Santos AC, Murray RM, Busatto GF. Patterns of regional gray matter loss at different stages of schizophrenia: A multisite, cross-sectional VBM study in first-episode and chronic illness. *Neuroimage Clin.* 2016;12:1-15.

van Erp TGM, Walton E, Hibar DP, Schmaal L, Jiang W, Glahn DC, Pearlson GD, Yao N, Fukunaga M, Hashimoto R, Okada N, Yamamori H, Bustillo JR, Clark VP, Agartz I, Mueller BA, Cahn W, de Zwarte SMC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS, Ophoff RA, van Haren NEM, Andreassen OA, Dale AM, Doan NT, Gurholt TP, Hartberg CB, Haukvik UK, Jørgensen KN, Lagerberg TV, Melle I, Westlye LT, Gruber O, Kraemer B, Richter A, Zilles D, Calhoun VD, Crespo-Facorro B, Roiz-Santiañez R, Tordesillas-Gutiérrez D, Loughland C, Carr VJ, Catts S, Cropley VL, Fullerton JM, Green MJ, Henskens FA, Jablensky A, Lenroot RK, Mowry BJ, Michie PT, Pantelis C, Quidé Y, Schall U, Scott RJ, Cairns MJ, Seal M, Tooney PA, Rasser PE, Cooper G, Shannon Weickert C, Weickert TW, Morris DW, Hong E, Kochunov P, Beard LM, Gur RE, Gur RC, Satterthwaite TD, Wolf DH, Belger A, Brown GG, Ford JM, Macciardi F, Mathalon DH, O'Leary DS, Potkin SG, Preda A, Voyvodic J, Lim KO, McEwen S, Yang F, Tan Y, Tan S, Wang Z, Fan F, Chen J, Xiang H, Tang S, Guo H, Wan P, Wei D, Bockholt HJ, Ehrlich S, Wolthuisen RPF, King MD, Shoemaker JM, Sponheim SR, De Haan L, Koenders L, Machielsen MW, van Amelsvoort T, Veltman DJ, Assogna F, Banaj N, de Rossi P, Iorio M, Piras F, Spalletta G, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E, Salvador R, Corvin A, Donohoe G, Kelly S, Whelan CD, Dickie EW, Rotenberg D, Voineskos AN, Ciufolini S, Radua J, Dazzan P, Murray R, Reis Marques T, Simmons A, Borgwardt S, Egloff L, Harrisberger F, Riecher-Rössler A, Smieskova R, Alpert KI, Wang L, Jönsson EG, Koops S, Sommer IEC, Bertolino A, Bonvino A, Di Giorgio A, Neilson E, Mayer AR, Stephen JM, Kwon JS, Yun JY, Cannon DM, McDonald C, Lebedeva I, Tomyshev AS, Akhadov T, Kaleda V, Fatouros-Bergman H, Flyckt L; Karolinska Schizophrenia Project, Busatto GF, Rosa PGP, Serpa MH, Zanetti MV, Hoschl C, Skoch A, Spaniel F, Tomecek D, Hagenars SP, McIntosh AM, Whalley HC, Lawrie SM, Knöchel C, Oertel-Knöchel V, Stäblein M, Howells FM, Stein DJ, Temmingh HS, Uhlmann A, Lopez-Jaramillo C, Dima D, McMahon A, Faskowitz JI, Gutman BA, Jahanshad N, Thompson PM, Turner JA. Cortical brain abnormalities in 4474 individuals with schizophrenia and 5098 control subjects via the enhancing neuro imaging genetics through meta analysis (ENIGMA) consortium. *Biol Psychiatry.* 2018;84(9):644-54.

Van Essen DC. A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring

in the central nervous system. *Nature*. 1997;385(6614):313-8.

van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Mandl RC, Collins DL, Evans AC, Kahn RS. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32(10): 2057-66.

van Haren NE, Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Brans R, Carati I, Rais M, Kahn RS. Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biol Psychiatry*. 2008;63(1):106-13.

van Haren NE, Schnack HG, Cahn W, van den Heuvel MP, Lepage C, Collins L, Evans AC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Changes in cortical thickness during the course of illness in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(9):871-80.

van Rooij D, Anagnostou E, Arango C, Auzias G, Behrmann M, Busatto GF, et al. Cortical and subcortical brain morphometry differences between patients with autism spectrum disorder and healthy individuals across the lifespan: Results from the ENIGMA ASD Working Group. *Am J Psychiatry*. 2018;175(4):359-69.

Veen ND, Selten JP, van der Tweel I, Feller WG, Hoek HW, Kahn RS. Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004;161(3):501-6.

Venkatasubramanian G, Jayakumar PN, Gangadhar BN, Keshavan MS. Automated MRI parcellation study of regional volume and thickness of prefrontal cortex (PFC) in antipsychotic-naïve schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;117(6):420-31.

Verdoux H, Geddes JR, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, Eagles JM, Heun R, McCreadie RG, McNeil TF, O'Callaghan E, Stöber G, Willinger MU, Wright P, Murray RM. Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am J Psychiatry*. 1997;154(9):1220-7.

Vita A, De Peri L, Silenzi C, Dieci M. Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr Res*. 2006;82(1):75-88.

Wannan CMJ, Croyley VL, Chakravarty MM, Bousman C, Ganella EP, Bruggemann JM, Weickert TW, Weickert CS, Everall I, McGorry P, Velakoulis D, Wood SJ, Bartholomeusz CF, Pantelis C, Zalesky A. Evidence for network-

based cortical thickness reductions in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2019;176(7):552-63.

Wheeler AL, Wessa M, Szeszko PR, Foussias G, Chakravarty MM, Lerch JP, DeRosse P, Remington G, Mulsant BH, Linke J, Malhotra AK, Voineskos AN. Further neuroimaging evidence for the deficit subtype of schizophrenia: a cortical connectomics analysis. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(5):446-55.

White T, Gottesman I. Brain connectivity and gyrification as endophenotypes for schizophrenia: weight of the evidence. *Curr Top Med Chem*. 2012;12(21):2393-403.

White T, Hilgetag CC. Gyrification and neural connectivity in schizophrenia. *Dev Psychopathol*. 2011;23(1):339-52.

White T, Su S, Schmidt M, Kao CY, Sapiro G. The development of gyrification in childhood and adolescence. *Brain Cogn*. 2010;72(1):36-45.

Winkler AM, Kochunov P, Blangero J, Almasy L, Zilles K, Fox PT, Duggirala R, Glahn DC. Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies. *Neuroimage*. 2010;53(3):1135-46.

Winkler AM, Ridgway GR, Webster MA, Smith SM, Nichols TE. Permutation inference for the general linear model. *Neuroimage*. 2014;92:381-97.

Wright IC, McGuire PK, Poline JB, Traverso JM, Murray RM, Frith CD, Frackowiak RS, Friston KJ. A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. *Neuroimage*. 1995;2(4):244-252.

Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000;157(1):16-25.

Xiao Y, Lui S, Deng W, Yao L, Zhang W, Li S, Wu M, Xie T, He Y, Huang X, Hu J, Bi F, Li T, Gong Q. Altered cortical thickness related to clinical severity but not the untreated disease duration in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2015;41(1):201-10.

Yao N, Winkler AM, Barrett J, Book GA, Beetham T, Horseman R, Leach O, Hodgson K, Knowles EE, Mathias S, Stevens MC, Assaf M, van Erp TGM, Pearlson GD, Glahn DC. Inferring pathobiology from structural MRI in schizophrenia and bipolar disorder: Modeling head motion and neuroanatomical specificity. *Hum Brain Mapp*. 2017;38(8):3757-70.

Yendiki A, Panneck P, Srinivasan P, Stevens A, Zöllei L, Augustinack J, Wang R, Salat D, Ehrlich S, Behrens T, Jbabdi S, Gollub R, Fischl B. Automated probabilistic reconstruction of white-matter pathways in health and disease using an atlas of the underlying anatomy. *Front Neuroinform.* 2011;5:23.

Zatorre RJ, Fields RD, Johansen-Berg H. Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nat Neurosci.* 2012;15(4):528-36.

Zilles K, Palomero-Gallagher N, Amunts K. Development of cortical folding during evolution and ontogeny. *Trends Neurosci.* 2013;36(5):275-84.

Zugman A, Assunção I, Vieira G, Gadelha A, White TP, Oliveira PP, Noto C, Crossley N, McGuire P, Cordeiro Q, Belangero SI, Bressan RA, Jackowski AP, Sato JR. Structural covariance in schizophrenia and first-episode psychosis: An approach based on graph analysis. *J Psychiatr Res.* 2015;71:89-96.

Zugman A, Gadelha A, Assunção I, Sato J, Ota VK, Rocha DL, Mari JJ, Belangero SI, Bressan RA, Brietzke E, Jackowski AP. Reduced dorso-lateral prefrontal cortex in treatment resistant schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013;148(1-3):81-6.

8 APÊNDICES

Apêndice I - Produção de material intelectual para processamento de neuroimagens

A Introdução desta tese (item 1.2) enumera diversos motivos pelos quais o pacote de *softwares FreeSurfer* oferece instrumentos valiosos para o processamento de imagens de RM de crânio. Além destes, há outros motivos pelos quais o LIM-21 optou por incorporar tal *software* em suas rotinas:

- 1) Capacidade abrangente de processar a imagem ponderada em T1, incluindo volumes subcorticais e subparcelamento das regiões hipocampais, chamado de *hipocampal subfields* (Iglesias et al., 2016);
- 2) Processamento também de imagens ponderadas em difusão, disponível em algumas das amostras no repositório do LIM-21 por meio de protocolo dedicado à tractografia de substância branca usando *DTI* (Yendiki 2011; *Tracts Constrained by Underlying Anatomy, TRACULA*);
- 3) Site (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) com descrições pormenorizadas das rotinas usadas em todos os processamentos, incluindo descrições sobre cada comando, tutoriais e lista de e-mails com acesso aos desenvolvedores do *FreeSurfer* e anos de arquivo desses e-mails;
- 4) Uso de linha de comando, permitindo a adaptação flexível das rotinas do *software* às necessidades do LIM-21.

Além disso, o LIM-21 participou ativamente do *ENIGMA*, fornecendo dados de amostras próprias processadas localmente com sujeitos com esquizofrenia (van Erp et al., 2018), transtorno bipolar (Hibar et al., 2018; Favre et al., 2019), depressão maior (de Kovel et al., 2019), transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (Hoogman et al., 2019), autismo (van Rooj et al., 2018) e controles saudáveis (Kong et al., 2018). Diante dessa colaboração, foi possível incorporar a nossa rotina um protocolo de controle de qualidade validado, replicado e publicado em revistas científicas de alto

impacto para diferentes análises de RM: estudo da estrutura cortical, dos volumes de estruturas subcorticais, assim como a subsegmentação hipocampal e para a tractografia da SB. Mais especificamente, o doutorando em questão recebeu treinamento para todos estes protocolos, permitindo que fossem posteriormente sistematizados para treinamento de outros membros do LIM-21.

Com este objetivo em mente, foi possível produzir uma série de *scripts*, isto é, pequenos *softwares* sintetizando de forma bastante facilitada todas as etapas: processamento, pós-processamento (inclusive controle de qualidade) e análise estatística de dados corticais e subcorticais de imagens ponderadas em T1 e também de imagens de difusão a partir do *FreeSurfer*. Quanto ao controle de qualidade, expandiu-se o protocolo do *ENIGMA* ao implementar o uso de vídeos para as análises cortical, subcortical e de subsegmentação dos hipocampos em todos os cortes da imagem em diferentes direções (sagital, axial e coronal), além da implementação de correções manuais (conforme descrito na sessão de métodos desta tese) para erros corticais, conforme orientado pelos desenvolvedores do *FreeSurfer*. As etapas da análise estatística foram sintetizadas em três *scripts*: i) um deles para as análises *vertexwise* da superfície cortical pelo *GLM* com correção para múltiplas comparações, usando simulações de Monte-Carlo (Hagler et al., 2006) ou por permutações (Greve e Fischl, 2018), ambas com parâmetros flexíveis (como filtro de suavização e limiares estatísticos); ii) outro para análises de *ROI*, também usando o *GLM* disponível no próprio *FreeSurfer*; iii) o terceiro script realiza a estatística sociodemográfica e clínica por meio de diversos pacotes do software R (<https://cran.r-project.org>).

Em seguida, produziu-se uma documentação de forma pormenorizada de todas estas etapas por meio de textos e vídeos, disponíveis em *link* na nuvem

(<https://docs.google.com/document/d/1PaCZShlBe2WJwlaBdP8cqWHMsKSjuvNmtXDaybarAY/edit?usp=sharing>). Nota-se que estes conteúdos ainda estão em construção, sobretudo os relativos à subsegmentação dos hipocampos e à tractografia de SB (*TRACULA*), metodologias não utilizadas

nesta tese. Os objetivos desta documentação são muitos, brevemente descritos a seguir: i) sistematização de um protocolo metodológico para uma instituição (LIM-21, no caso), minimizando assim variações de protocolo entre estudos da mesma instituição; ii) facilitação da compreensão e da aplicação da metodologia por membros da instituição não diretamente vinculados a este específico projeto de neuroimagem; iii) acessibilidade a profissionais não familiarizados com linguagens de programação utilizadas em neuroimagem, ao mesmo tempo que os expõe ao uso de linha de comando em *shell scripting*, essencial para a apropriada assimilação de tecnologia nesta área de pesquisa; iv) automatização das diversas etapas, minimizando erros inerentes a tarefas manuais longas e repetitivas.

Em conclusão, os protocolos de neuroimagem utilizados nesta tese foram implementados no LIM-21, e não exclusivamente utilizados por este doutorando, por meio de sua operacionalização em *scripts* e organização em textos e vídeos para fácil ensino e difusão de conhecimento. Almeja-se, por último, a disponibilização desse protocolo em repositório aberto específico na *internet* (e.g., <https://github.com>).