



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:
CIÊNCIAS MÉDICAS - MESTRADO INTERINSTITUCIONAL
UFRRGS-UPF**

**ALTERAÇÕES DA ESPECTROSCOPIA POR RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA PROTÔNICA (1H-MRE) EM NÚCLEOS
TALÂMICOS DE PACIENTES ESQUIZOFRÊNICOS
ASSOCIADAS A SINTOMAS DE PSICOSE – ESTUDO
CONTROLADO COM SUJEITOS NORMAIS**

Dissertação de Mestrado

SENAIR ALBERTO AMBROS

**Porto Alegre
2008**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:
CIÊNCIAS MÉDICAS - MESTRADO INTERINSTITUCIONAL
UFRGS-UPF**

**ALTERAÇÕES DA ESPECTROSCOPIA POR RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA PROTÔNICA (1H-MRE) EM NÚCLEOS
TALÂMICOS DE PACIENTES ESQUIZOFRÊNICOS
ASSOCIADAS A SINTOMAS DE PSICOSE – ESTUDO
CONTROLADO COM SUJEITOS NORMAIS**

Dissertação de Mestrado

SENAIR ALBERTO AMBROS

Orientador: Prof. Doutor Paulo Belmonte de Abreu

**Porto Alegre
2008**

SUMÁRIO

RESUMO	6
1 INTRODUÇÃO.....	7
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	9
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	9
2.2 Aspectos relacionados ao desfecho de interesse.....	10
2.2.1 História da esquizofrenia	10
2.2.2 Epidemiologia	10
2.2.3 Aspectos clínicos da esquizofrenia	11
2.2.4 Sintomatologia	11
2.2.5 Critérios diagnósticos.....	12
2.2.6 Sistema OPCRIT	12
2.2.7 Etiologia	13
2.3 Estudo por imagens na esquizofrenia	13
2.3.1 Imagem funcional	14
2.3.2 Espectroscopia protônica por ressonância magnética (ERM)	14
2.3.3 Avaliação dos metabólitos	16
2.3.4 1H-ERM e o tálamo em pacientes com esquizofrenia.....	19
2.3.5 Disfunções talâmicas	21
3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	22
4 OBJETIVOS.....	31
4.1 Objetivo geral	31
4.2 Objetivos específicos.....	31
5 MATERIAIS E MÉTODOS.....	32
5.1 Delineamentos do estudo.....	32
5.2 Populações em estudo.....	32
5.2.1 Caracterização e recrutamento da amostra.....	32
5.2.2 Pacientes com esquizofrenia	33
5.2.2.1- Critérios de inclusão:.....	33
5.2.2.2 Critérios de exclusão	34
5.3 Controles normais.....	34
5.3.1 Critérios para inclusão	34
5.3.3.2 Critérios de exclusão	34
5.4 Métodos de avaliação	34
5.4.1 Instrumentos.....	35
5.5 Definições das variáveis	37
5.5.1 Características demográficas.....	37
5.5.2 Nível socioeconômico.....	37
5.5.3 Instrumento de coleta de dados	37
5.5.4 Manual de orientação do entrevistador	39
5.5.5 Equipe de pesquisa.....	39
5.5.6 Cálculo de tamanho da amostra	39
5.5.7 Planejamento da análise dos dados	39
6 RESULTADOS	40
6.1 Comparação dos metabólitos no nível do tálamo entre casos e seus controles.....	40
6.2 Comparação dos metabólitos da associação entre pacientes esquizofrênicos com história familiar da doença	41

6.3	Comparação dos metabólitos na associação entre pacientes esquizofrênicos com fala e pensamento “incoerentes”	42
6.4	Comparação dos metabólitos na associação entre pacientes esquizofrênicos com delírios “bem organizados” por pelo menos um mês	42
6.5	Comparação dos metabólitos na associação entre pacientes esquizofrênicos com delírios “espalhados” por pelo menos um mês	43
6.6	Comparação dos metabólitos na associação entre pacientes esquizofrênicos com delírios e alucinações por pelo menos um mês	43
6.7	Comparação dos metabólitos na associação entre pacientes esquizofrênicos com alucinações auditivas “não afetivas”	44
7	ASPECTOS ÉTICOS	44
7	DISCUSSÃO	45
7.1	Caracterização da amostra	46
7.2	Perfis metabólicos nos tálamos	46
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
8	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	49
9	CONCLUSÃO	50
	REFERÊNCIAS	Erro! Indicador não definido.
	ANEXOS	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estudos ¹ HMRI na esquizofrenia – tálamo	21
Tabela 2. Metabólitos aferidos por espectroscopia por ressonância magnética protônica em tálamos de pacientes com (casos) e sem (controles) esquizofrenia.....	40
Tabela 3. Relações entre metabólitos aferidos por espectroscopia por ressonância magnética protônica em tálamos de pacientes com (casos) e sem (controles) esquizofrenia ..	40
Tabela 4. Metabólitos aferidos por espectroscopia por ressonância magnética protônica em tálamos de casos com e sem história familiar de esquizofrenia	42
Tabela 5. Metabólitos aferidos por espectroscopia por ressonância magnética protônica em tálamos de casos com e sem fala e pensamento incoerentes	42
Tabela 6. Metabólitos aferidos por espectroscopia por ressonância magnética protônica em tálamos de casos com e sem delírios bem organizados por pelo menos um mês.....	43
Tabela 7. Metabólitos aferidos por espectroscopia por ressonância magnética protônica em tálamos de casos com e sem delírios espalhados por pelo menos um mês.....	43
Tabela 8. Metabólitos aferidos por espectroscopia por ressonância magnética protônica em tálamos de casos com e sem delírios e alucinações.....	44
Tabela 9. Metabólitos aferidos por espectroscopia por ressonância magnética protônica em tálamos de casos com e sem outras alucinações auditivas não afetivas	44
Tabela 10. História e Sintomas associados a metabolismo talâmico	47

LISTA DAS ABREVIATURAS

C	Carbono
CFDL	Córtex pré-frontal dorsolateral
Co	Colina
Co/Cr	Colina em relação a creatina
CPF	Córtex pré-frontal
Cr	Creatina
D2	Dopamina
DOS	Disfunção ocupacional social
DP	Desvio-padrão
DSM IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
ERM	Espectroscopia por ressonância magnética protônica
F	Flúor
FTE	Fronto-tálamo-estriatais
FSC	Fluxo sanguíneo cerebral regional
GB	Gânglios da base
H	Hidrogênio
1H	Hidrogênio
HC	Hipocampo
1H-ERM	Espectroscopia por ressonância magnética protônica do hidrogênio
IRM	Imagem por ressonância magnética
LF	Lobo frontal
LT	Lobo temporal
NAA	N-acetilaspártato
NAA/Co	N-Acetilaspártato na relação com colina
NAA/Cr	N-Acetilaspártato na relação com creatina
NB	Núcleos da base
NC	Núcleo caudado
NL	Núcleo lentiforme
OPCRIT	Critérios Operacionais para Doenças Psicóticas
p	Significância estatística
PET	Tomografia por emissão de pósitrons

P	Fósforo
11P	Fósforo
Ppm	“Partes por milhão”
PRESS	Point resolved spectroscopy
RM	Ressonância magnética
RMf	Ressonância magnética funcional
SDE	Síndrome de disfunção executiva
SNC	Sistema nervoso central
SPECT	Tomografia por emissão de fóton único (<i>Single photon emission computer tomograph</i>)
STEAM	Simulated echo acquisition mode
T	Tálamo
TC	Tomografia computadorizada
TE	Tempo de eco
TR	Tempo de relaxamento
VOXEL	Elemento de volume

RESUMO

OBJETIVO: Realizou-se o uso da espectroscopia em núcleos talâmicos (1H-MRS) para avaliação da possibilidade de redução do N-acetilaspártato (marcador da integridade neuronal) de pacientes com esquizofrenia medicada em comparação com controles saudáveis. Realizou-se o estudo das razões do NAA-Co em núcleos talâmicos direitos e esquerdos e correlacionou-se com alguns sintomas da esquizofrenia. **MÉTODO:** Foi realizado o estudo em 13 pacientes com esquizofrenia, segundo DSM-IV, e 13 controles saudáveis. Foi aplicado o teste OPCRIT em todos e nos pacientes com esquizofrenia, correlacionado com alterações em núcleos talâmicos. **RESULTADOS:** Uma avaliação parcimoniosa da multiplicidade de sinais e sintomas, particularmente na estrutura da linha mediana, o tálamo, foi realizada. Não houve diferença estatisticamente significativa na relação entre os metabólitos dos pacientes com esquizofrenia e os controles saudáveis. Observou-se a redução da razão NAA/Co em núcleos talâmicos direitos nos pacientes esquizofrênicos com história familiar da doença e com fala desorganizada. Em pacientes com delírios e alucinações observou-se uma redução da razão NAA/Co à esquerda. Os pacientes com delírios “espalhados” apresentaram comprometimento bilateral. **CONCLUSÃO:** A utilização da espectroscopia 1H-MRS permitiu o estudo dos núcleos talâmicos, indicada como região mediodorsal, indicando seus comprometimentos por redução da densidade neuronal/metabolismo em pacientes com esquizofrenia. Foi observada a redução da razão N-acetilaspártato/colina em núcleos talâmicos, bem como o comprometimento assimétrico em algumas situações e simétrico em outras, sugerindo a lateralização funcional talâmica na esquizofrenia.

1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia (Kaplan, Sadock, 1986) é um transtorno psiquiátrico de etiologia desconhecida que acarreta sérios prejuízos psicológicos e sociais os seus portadores e familiares. No decorrer dos anos, numerosos sinais e sintomas foram descritos para caracterizá-la clinicamente e separá-la de outros transtornos. Entretanto, ainda não foi possível definir a presença do transtorno com base em exames de laboratório, sendo seu diagnóstico ainda baseado em critérios clínicos (Pull, 2005).

Os aspectos característicos da esquizofrenia são sintomas psicóticos, como alucinações, delírios e transtornos de pensamento e fala, perturbações das emoções, do afeto, déficits cognitivos e da vontade (avolição) (Kaplan, Sadock, 1986). Os sintomas psicóticos comprometem a capacidade laboral e de relações interpessoais por toda vida. Os sintomas podem ser divididos em dois grandes grupos: os positivos e os negativos, de acordo com a classificação original de Hughlings Jackson (1869). Os primeiros são exacerbações de funções normais ou anormalidades, distorções e incluem delírios, alucinações, hiperratividade e hostilidade, refletindo processos cerebrais que são desinibidos ou liberados pelo cérebro lesionado. Os sintomas negativos incluem discurso pobre, isolamento social, avolia, desmotivação e embotamento emocional, resultado direto de lesões em áreas cerebrais responsáveis pela produção do comportamento humano (Jackson, 1869). Esta patologia ocorre em 1% da população, frequentemente em adultos jovens, apresentando um quadro clínico variável. Seu curso é geralmente crônico e recorrente (Kaplan, Sadock, 1986).

Estudos de neurobiologia da esquizofrenia têm enfatizado o envolvimento do tecido encefálico das porções de córtex pré-frontal (CFDL), gânglios da base (GB) e tálamo(T). Evidências indicam que existem uma redução celular (especialmente de glia) e distúrbios metabólicos no tecido neuronal em comparação com o indivíduo saudável (Jones,1997; Pakkenberg, 1990).

Adicionalmente, uma vez que o diagnóstico é essencialmente clínico, porém sujeito a vieses diagnósticos em razão da cultura, da formação e experiência do entrevistador, tem sido proposto recentemente o uso de sistemas classificatórios padronizados e com critérios operacionais e algoritmos definidos por computador, como o sistema OPCRIT, no auxílio ao diagnóstico clínico e na orientação na tomada de decisão baseada em evidências (Martins et al., 2004).

A neuroimagem estrutural mostrava, já na década de 1970, em estudos por tomografia computadorizada (TC) de crânio comparativos de pacientes esquizofrênicos e voluntários normais, aumento significativo de ventrículos laterais em 20-25% dos pacientes e alargamento de sulcos corticais em 10-15% dos casos (Lewis, 1990; Belmonte de Abreu, 1996). A partir de 1980, passou a ser possível realizar estudos com ressonância magnética (RM), que propiciaram melhor resolução espacial, melhor diferenciação entre a substância cinzenta e a branca, proeminência de sulcos corticais na esquizofrenia, possibilitando a identificação de diminuições volumétricas de substância cinzenta no cérebro de pacientes esquizofrênicos (Seidman et al., 1999), além de dilatação ventricular e alargamento de sulcos corticais previamente descritos com TCC.

Entretanto, fator ainda intrigante é que, apesar de evidências de alterações das estruturas cerebrais, a natureza do processo neurobiológico que origina os sintomas da esquizofrenia segue desconhecida (Bates et al., 1996)

O tálamo, uma importante região subcortical do encéfalo, conecta o sistema límbico com o córtex pré-frontal e tem importante papel no processamento sensorial. As alterações talâmicas poderão explicar as alterações no estímulo, na atenção e no sensorio presentes na esquizofrenia. Podem-se atribuir as alucinações e/ou os sintomas negativos como a avolição a estas anormalidades (Jakay et al., 2005). Apesar de ausência de consenso, é possível identificar estudos prévios que demonstraram alterações neuroanatômicas no tálamo em pacientes com esquizofrenia (Andreasen et al., 1994). A redução significativa do número de células nervosas em núcleo talâmico relatada em diferentes estudos poderia ser a responsável por anormalidades como a alteração da densidade sináptica, redução volumétrica e hipofunção metabólica (Yong et al., 2000). Em virtude da ausência de consenso, da alta plausibilidade da hipótese talâmica da esquizofrenia e do grande potencial para novas intervenções na identificação de sujeitos de risco (endofenótipos) e campo para novas intervenções (estimulação de neurogênese ou neuromodulação de núcleos hipotalâmicos), o estudo se propõe testar a hipótese de que existe uma redução da concentração do (NAA) em tálamo na esquizofrenia por meio de um método não invasivo, que é a espectroscopia da ressonância magnética (ERM, como será citada daqui em diante).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

Para a fundamentação central deste estudo procuramos suporte em estudos experimentais, observacionais, ensaios clínicos. Para localizá-los foi utilizada a estratégia de busca MEDLINE, em artigos escritos em inglês, usando as palavras-chave *schizophrenia*, *spectroscopy*, *thalamo*, *MR*.

Usando as palavras *schizophrenia and spectroscopy*, foram localizados no site MEDLINE (PubMed) sessenta artigos. Desses foram incluídos no estudo apenas 13 artigos, visto que os demais apresentavam abordagem diferente do interesse desta revisão. Não foi encontrada nenhuma meta-análise.

Utilizando as palavras *Schizophrenia and MRI and thalamo*, foram localizados no site MEDLINE (PubMed) 11 artigos, dos quais foi incluído apenas um, pois os demais apresentavam abordagem estranha ao escopo desta revisão. Não foi encontrada nenhuma meta-análise.

Na procura com as palavras *Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia* no site MEDLINE (PubMed) foram encontrados três artigos, dos quais foram incluídos dois que apresentavam interesse para revisão. Desses artigos foram selecionados os que relatavam desfecho definido, relacionando esquizofrenia, redução de N-acetilaspártato em tálamo no *abstract*.

Outros artigos e capítulos de livros-texto e em dissertações de mestrado sobre redução do N-acetilaspártato no paciente com esquizofrenia e sua redução no nível do tálamo foram revisados.

2.2 Aspectos relacionados ao desfecho de interesse

2.2.1 História da esquizofrenia

Documentos históricos identificam esta doença desde a época do Egito faraônico como depressão, demência e alguns distúrbios típicos da esquizofrenia, descritos em detalhes no *Livro dos corações* (Schizophrenia.com 30/01/2009).

A primeira descrição por classificações de desordens mentais em categorias foi realizada por Emile Kraepelin, usando o termo “demência precoce”, em 1887. Kraepelin acreditava que a “demência precoce” era primariamente uma doença cerebral orgânica e, particularmente, uma forma de demência (Kraepelin, 1896).

Coube ao psiquiatra suíço Eugen Bleuler o uso do termo “esquizofrenia”, em 1911, para caracterizar a qualidade fragmentada, frequentemente contraditória, dos pensamentos e emoções dos doentes. Foi Bleuler o primeiro a descrever os sintomas da esquizofrenia em “positivos” e “negativos” (Bleuler, 1950). O autor criou o termo a partir do grego *esquizo* (dividir, separar) e *frenia* (mente), descrevendo a fragmentação que ocorre nesta desordem. A definição da esquizofrenia tem sido alterada desde os tempos de Bleuler com a finalidade de melhor delinear os diferentes tipos desta doença mental.

Conforme Kaplan e Sadock (1986), é um transtorno psiquiátrico grave de etiologia desconhecida, multifatorial, que acarreta déficits psicológicos e sociais.

2.2.2 Epidemiologia

A esquizofrenia é um dos muitos distúrbios psiquiátricos, que afeta aproximadamente 1% de toda população (Kasai et al.; 2002, Cannon, Jones, 1996). Ocorre igualmente nas diferentes etnias, culturas e níveis sociais e atinge ambos os sexos (Maj, Satorius, 2005). Não é certo se o sexo é fator confundidor, pois grandes anormalidades estruturais em homens e mulheres com esquizofrenia têm sido relatadas (Flaum et al., 1990; Nopolicos et al., 1997). A diferença de sexo não tem sido observada consistentemente (Lauricio et al., 1997) nem foi observada na meta-análise realizada por Lawrie e Abukmell (1998). O ambiente foi evidenciado como fator que aumenta o risco da doença, em razão dos efeitos adversos observados durante a gestação, parto e desenvolvimento infantil (Abreu, Gil, 2003).

Estudos desenvolvidos no Brasil mostram que pacientes com esquizofrenia ocupam 30% dos leitos psiquiátricos hospitalares, cerca de cem mil leitos/dia, e correspondem ao segundo motivo mais frequente das primeiras consultas psiquiátricas ambulatoriais (Ferreira, 2007). A esquizofrenia ocupa a quinta posição entre as causas mais frequentes de concessão de auxílio-doença pelo Instituto Nacional de Seguridade Social (Lara, Gama, Abreu, 2004).

Nos últimos vinte anos um significativo progresso foi alcançado utilizando-se a neuro-histopatologia, neurorradiologia, neurofisiologia, neuropsicologia, neuroquímica. Na neurorradiologia, a CT, RM, espectroscopia 1H MRS, DTI, Pet-TC têm ajudado a entender melhor esta doença. Estudos pós-morte usando novas metodologias e novas técnicas também têm analisado a associação positiva da esquizofrenia com a gravidade do quadro clínico dos pacientes.

O atual estado de conhecimento inclui a assimetria hemisférica, demência, alterações do neurodesenvolvimento e da neuroquímica. A integração da estrutura com sua função, com a elaboração do propósito da neuropatologia da esquizofrenia, representa um substrato anatômico da conectividade funcional anormal.

2.2.3 Aspectos clínicos da esquizofrenia

A esquizofrenia permanece como diagnóstico clínico, baseado na presença de certos tipos de desilusão, alucinação e desordens do pensamento (Mckenna, 1994; Andreasen, 1995).

2.2.4 Sintomatologia

Os sintomas costumam aparecer no final da adolescência ou no início da vida adulta, com curso e consequências variando entre os pacientes. Alguns evoluem de forma progressiva para a cronicidade; outros apresentam exacerbações e remissões (APA - DSM-IV, 1994; Tamminga, Thaker, Medoff, 2006). O início insidioso com mudança no padrão social e afetivo é o mais comum, podendo, raramente, ter início abrupto e com sintomas psicóticos (Lara, Gama, Abreu, 2004).

Os sintomas positivos incluem alucinações, delírios, agitação psicomotora e desconfiança. Os sintomas negativos caracterizam-se por embotamento afetivo, isolacionismo, descuido com a higiene pessoal, apragmatismo, falta de iniciativa, falta de

prazer, discurso empobrecido e desorganização. Os sintomas de desorganização incluem o comportamento e/ou pensamentos bizarros.

Os sintomas positivos são muitas vezes complementados com sintomas negativos, avolição, alogia, depressão afetiva. O critério para o diagnóstico é estabelecido pelo “Manual de Diagnósticos e Estatística de Transtornos Mentais” (DSM-IV) (APA, 1955), com sintomas presentes nos últimos seis meses tendo um curso variável (McGlashan, 1997, Huber, 1997).

O déficit de memória tem sido uma alteração neuropsicológica da esquizofrenia. Estudos por imagem têm, consistentemente, indicado uma ativação disfuncional no córtex pré-frontal, dorsolateral (4,5). Os sintomas psicóticos, como alucinações, podem estar relacionados com anormalidades nos lobos temporais, e os sintomas negativos, com anormalidades nas regiões pré-frontais. (1)

2.2.5 Critérios diagnósticos

O diagnóstico da esquizofrenia está baseado num grupo de sinais e sintomas que podem estar presentes ou não na sua totalidade. (1)

Os principais sistemas de classificação dos transtornos mentais são o CID-10 (OMS, 1993) e a DSM-IV (APA, 1994). Ambas as classificações requerem a exclusão de doenças clínicas que poderiam se apresentar com sintomas psicóticos, abuso de drogas psicoativas e transtornos graves do humor (Curran, Keating, 2006; Lara, Gama, Abreu, 2004). O critério diagnóstico utilizado no nosso estudo foi DSM-IV.

2.2.6 Sistema OPCRIT

O sistema OPCRIT foi desenvolvido por McGuffin, Farmer e Harvey em 1995 e constitui-se de uma lista de sintomas, um glossário com as definições, citações dos itens e programas de computadores pessoais que fornecem o diagnóstico dos sujeitos segundo as principais classificações diagnósticas em psiquiatria (Martins et al., 2004).

Foi traduzido e validado para a língua portuguesa por pesquisadores da Universidade de Coimbra (Soares et al., 1997; Azevedo et al., 2000) e introduzido no Brasil como parte do Projeto de Cooperação Internacional Brasil/Portugal (Capes-Grices) de Estudo das Bases Moleculares da Esquizofrenia nas populações brasileira e portuguesa (Abreu et al., 2004).

O OPCRIT possui 90 itens, dos quais os 16 primeiros correspondem a fatores de identificação; os nove seguintes (do 17 aos 25) avaliam a aparência e o comportamento; do 26 ao 31 referem-se à linguagem e à forma de pensamento; do 32 ao 53 dizem respeito ao afeto e características associadas; do 54 ao 71 avaliam crenças e ideias anormais; do 72 aos 77 avaliam percepções alteradas do sujeito; do 78 ao 83 dizem respeito a abuso ou dependência de drogas e, por último, do 84 ao 90 referem-se a características de entrevista (credibilidade das informações, *insight* e ligação com o entrevistador) (Martins et al., 2004).

Os resultados do *checklist* obtidos após uma revisão sistemática do curso da doença com pacientes e familiares, seguidos de uma entrevista semiestruturada baseada no glossário do programa, são depois inseridos no OPCRIT e geram diagnósticos nas categorias de distúrbios psicóticos e de humor de acordo com 13 classificações diferentes: DSM IV, CID 10, DSM III, DSM – III- R, RDC (Research Diagnostic Critéria) de Spitzser; Critérios St. Louis; Critérios Flexíveis para Esquizofrenia de Carpenter; Sintomas de Primeira Ordem de Schneider; uma versão dos Critérios Franceses para Psicoses Não afetivas; Critérios de Taylor e Abrams e três classificações de esquizofrenia usadas em estudos genéticos de Tsuang Winokur, Crow e Farmer (Martins et al., 2004).

2.2.7 Etiologia

Diversos estudos sugerem que a etiologia da esquizofrenia é multifatorial, com envolvimento de alterações genéticas, do desenvolvimento cerebral, influências ambientais precoces, especialmente sofrimento perinatal (Ferreira, 2007). Nunca se conseguiu demonstrar o “loco” nem o cromossoma de forma inequívoca na avaliação da esquizofrenia (McGuffin et al., 1995). Assim, as causas permanecem desconhecidas, acreditando-se que seja uma enfermidade heterogênea (Busato, Kervin, 1998; Hansen, Atchinson, 2000; Kasai et al., 2002).

2.3 Estudo por imagens na esquizofrenia

O estudo contemporâneo da esquizofrenia teve um marco importante, que foi o relato de Johstone et al., em 1976, o qual descreveu a dilatação dos ventrículos laterais num pequeno grupo de pacientes com esquizofrenia crônica. Este sinal foi consistentemente corroborado

com pneumoencefalografia (Hagg, 1982), tendo sido observado em grande número de estudos por tomografia computadorizada e por ressonância magnética (Abreu, Baron, 1996; Busatto, Garrido, Grippa, 2004; Elkis, 2000; Goldberg, 2002; Jernigan et al., 1991; Mesulam, 2000; Pliszka, 2004; Ward et al., 1996; Zypursky et al., 1992.)

O aumento dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo na esquizofrenia e a razão encefalicoventricular (VBR) foram descritos por Daniel et al. (Daniel et al., 1991; Von Horn, McManus, 1992) Em uma meta-análise realizada em 1998 demonstrou-se o efeito do tamanho da VBR (0,70), correspondendo a 43% entre casos e controles (Raz, Raz, 1990), com uma média de 40% de aumento do volume ventricular. Isso também foi observado em uma revisão sistemática por ressonância magnética (Lawrien, Abukmeil, 1998).

Outros trabalhos demonstraram o aumento do volume ventricular, acompanhado por redução do tecido cerebral em apenas 3% dos casos (Lawrie, Abukameil, 1998). Não existe uma consistente correlação entre o grau de aumento ventricular encefálico e a diminuição do volume encefálico (Stenn et al., 2005).

Além das alterações volumétricas ventriculares, observou-se que a substância cinzenta parece estar mais reduzida do que a substância branca nos trabalhos publicados por Lawrie e Abukameil (1998) e Zipursky et al. (1998).

2.3.1 Imagem funcional

Os métodos utilizados para avaliação por neuroimagem funcional são PET (tomografia por emissão de positron), o SPECT (tomografia computadorizada de emissão de único fóton) a RMf (ressonância magnética funcional) e a ERM (espectroscopia por ressonância magnética).

O PET e o SPECT são métodos diagnósticos que demonstram a redução do fluxo sanguíneo e do metabolismo regional do córtex pré-frontal, havendo correlação com os sintomas negativos (Baron, 2001; Brandão, Domingues, 2002; Velakoulis, 1996).

2.3.2 Espectroscopia protônica por ressonância magnética (ERM)

A espectroscopia por ressonância magnética no cérebro *in vivo* pode medir certos componentes presumidamente importantes metabolicamente, incluindo aminoácidos (Ex: N-

acetil-aspartato), aminas, açúcares e metabólicos bioenergéticos (Martin et al., 2001). Trata-se de um método não invasivo, seguro, não envolvendo radiação ionizante (Silva, 2004).

O fato de muitos núcleos atômicos apresentarem a propriedade de “momento magnético” permite a sua utilização para a realização da espectroscopia: o núcleo do próton do hidrogênio (^1H), do carbono (^{13}C). A mais utilizada no momento é a do hidrogênio ^1H -ERM.

A utilização da ^1H -ERM ocorre em razão de algumas vantagens importantes: a) abundância dos prótons em forma natural; b) utilização dos protocolos na maioria das máquinas de ressonância magnética utilizadas clinicamente em pacientes; c) o fato de ser altamente sensível em razão do grande limite giromagnético dos prótons naturais (Castillo et al., 2002).

Os princípios da técnica de ressonância magnética baseiam-se no fato de que os átomos, que em estado normal giram com spins de forma randômica, alinham-se sob a ação de um campo magnético. Se a esses núcleos alinhados for aplicado um pulso de radiofrequência, eles passam a absorvê-la e emitem uma quantidade de energia, cuja frequência de ressonância dependerá das próprias características do núcleo e do campo magnético (Ferreira, 2007).

Quando o cérebro é submetido a um campo magnético ao qual uma frequência de rádio é superimosta, seus tecidos emitem frequências diferentes por terem constituição físico-química distinta. Os núcleos de alguns isótopos do fósforo, do carbono, do hidrogênio e de alguns outros elementos têm propriedades quânticas que os fazem comportar-se de uma maneira análoga à dos ímãs comuns (Ferreira, 2007).

Assim, ao se criar um campo magnético com a frequência de H, recebe-se um sinal que representa, principalmente, a água, na qual a concentração do H é de 110M. É esse sinal que se emprega para a aquisição de imagens clínicas convencionais da ressonância (RMI). Em estudos bioquímicos utiliza-se outra enorme potência de ressonância, a espectroscopia. Isso é possível pelo fato de que cada composto químico detectado no cérebro tem uma distribuição de frequência e, pelas variações locais, obtém-se essa informação (Mason et al., 2001; Provencher, 1993).

Embora a MRI e a ERM possuam princípios físicos iguais, diferem na forma como seus dados são processados e apresentados. Na MRI têm-se imagens; na ERM, gráficos com amplitude e frequência em “partes por milhão” (ppm), que separam e identificam os metabólitos na RM. Esses metabólitos aparecem no espectro porque (I) possuem prótons de hidrogênio, (II) estão a uma concentração $\geq 0,5$ mmol/l e (III) ressonam em diferentes

frequências ao longo do eixo horizontal de frequência (*chemical shift axis*) (Brandão, Domingues, 2002).

Observa-se a posição dos metabólitos da direita para a esquerda, identificando-se no eixo horizontal em “partes por milhão” (ppm), e sua concentração é indicada pela altura do pico ou, mais precisamente, pela área da curva do mesmo. Equipamentos e programas específicos são utilizados para se visualizarem os espectros, calcular a frequência e para medir as áreas sob os picos metabólicos (Brandão, Domingues, 2002; Castillo et al., 2002).

Um fator importante é o tipo de “eco” que será empregado na aquisição das espectroscopias, o qual depende do tempo de relaxamento (TR) e do tempo de eco (TE). O tempo de eco acima de 35 ms é apropriado para adquirir concentrações dos metabólitos N-Acetilaspártato, creatina e colina, ao passo que o eco curto, menor do que 35 ms, demonstra a concentração do glutamato, glutamina e ácido gama-amino-butírico (GABA) (Stanley, 2002).

2.3.3 Avaliação dos metabólitos

A ERM possibilita mensurar moléculas contendo N-acetilaspártato (NAA), creatina (Cr), colina (Co), glutamato (Glu), glutamina, lactato (Lact), lipídeos (lip), mio-inositol (ml) e GABA. Neste estudo utilizar-se-ão os metabólitos NAA, Cr e Co e suas relações.

A proposta inerente à mensuração desses metabólitos no cérebro tem tornado a espectroscopia muito atrativa para investigadores interessados em doenças psiquiátricas. Entretanto, ainda não está completamente claro se a precisão e a acurácia são suficientes para detectar diferenças do normal para os pacientes psiquiátricos (Stenn et al., 2005).

O principal pico observado na 1H-MRS com supressão do sinal da água é o N-acetilaspártato (NAA). Este componente é encontrado principalmente em neurônios e é estável por um período de 24 horas após a morte celular; é considerado um marcador da viabilidade neuronal, apesar de seu papel exato na bioquímica neuronal ainda ser desconhecido. Pode estar envolvido na regulação da síntese de proteínas neuronais, na produção de mielina e no metabolismo de neurotransmissores como aspártato ou N-acetil-aspartil-glutamato (Birquen, Olendorf, 1989).

O metabólito mais abundante visível na MRS no cérebro humano saudável é o NAA, que está presente muitas vezes exclusivamente no sistema nervoso central (Birken, Olendorf, 1989), sendo, hipoteticamente, o marcador do número de neurônios viáveis (Meyerdoff et al., 1993). A consistência dessa hipótese é que os níveis de NAA no cérebro estão reduzidos em

alguns casos patológicos, de lesões tumorais ou isquemia (Zimmerman, Wang, 1997; Taylor et al., 1998). Existe uma consistente evidência da redução do NAA no tecido cerebral do esquizofrênico. A extensão da redução do NAA na substância cinzenta é comparável com a redução na substância branca, entretanto existem variações regionais. O nível de NAA parece não estar reduzido no paciente esquizofrênico em gânglios basais, córtex occipital, caudado, cíngulo posterior, putâmen, centro semioval, substância branca parietal; em oposição, está substancialmente reduzido (>5%) no cerebelo, córtex frontal, hipocampo, córtex parietal, córtex temporal, substância branca frontal e temporal.

O NAA está reduzido no tálamo do paciente com epilepsia idiopática generalizada (Bernasconi et al., 2003) e tem uma correlação negativa ao se observar a razão NAA/Cr no núcleo talâmico e a duração da epilepsia, por haver áreas em que o NAA não está reduzido. Esses achados de disfunção neuronal talâmica progressiva podem estar envolvidos na epilepsia generalizada (Bernasconi et al., 2003), o que conduz a se deduzir que há locais específicos de anormalidades encefálicas em pacientes com esquizofrenia. Observa-se que os tecidos que têm sinais robustos de redução do NAA são os lobos frontais, incluindo a substância cinzenta, a branca e o hipocampo.

Outro aspecto importante é que existem evidências de que o tratamento com antipsicótico pode afetar o nível do NAA no paciente esquizofrênico (Fannon et al., 2003; Bertolino et al., 2001). Pacientes tratados com antipsicóticos atípicos têm maior nível de NAA no hipocampo do que os tratados com haloperidol (Fannon et al., 2003). Pacientes tratados com antipsicótico atípico têm maior nível de NAA no cíngulo anterior, sugerindo que o uso de antipsicótico atípico possa reverter a diminuição de NAA em esquizofrenia crônica (Braus et al., 2002). Este resultado, embora preliminar, sugere que o nível do NAA pode se alterar agudamente, em resposta à medicação, por um curto período de tempo. Isso permite pressupor que NAA é o marcador da viabilidade neuronal (Meyerhoff et al., 1993).

O aumento ventricular e a redução do volume cortical podem estar presentes no primeiro episódio da esquizofrenia (Degree et al., 1992; Lime et al., 1996; Gur et al., 1998; Whitorth et al., 1998; Zipurisky et al., 1998), excluindo a possibilidade de ser consequência da doença crônica ou de seu tratamento. Por outro lado, adolescentes e adultos jovens que tenham alto risco de desenvolver esquizofrenia em razão de história familiar mostram aumento do volume ventricular (Cannon et al., 1993) e pequenos lobos temporais (Lawric et al., 1999), sugerindo que a patologia cerebral antecede os sintomas (Harrison et al., 1999) e dá suporte ao modelo do neurodesenvolvimento da esquizofrenia.

O envolvimento do córtex pré-frontal na esquizofrenia tem sido estudado na neuropsicologia, bem como na neuropatologia e em estudos por imagem. Redução do NAA, marcador da integridade neuronal *in vivo*, tem sido detectada repetidamente no lobo frontal de pacientes com esquizofrenia. Em pacientes crônicos medicados, a correlação positiva entre os níveis do NAA do córtex pré-frontal e funções cognitivas tem sido observada. Testes neuropsicológicos realizados em pacientes esquizofrênicos crônicos comparados com pacientes com primeiro episódio mostraram em ambos os grupos que o nível do NAA no lobo frontal tinha correlação significativa com a performance verbal e memória (Ohrmann et al., 2007).

Creatina

A creatina constitui-se num bom parâmetro para a relação com outros metabólitos, por sua já citada, ainda que controversa, estabilidade. Desempenha, ao lado do NAA, um papel importante na manutenção dos sistemas neuronais dependentes de energia, além de ser utilizada como reserva dos fosfatos de alta energia (Castillo et al., 2002). O sinal da Cr representa a creatina e a fosfocreatina, metabólitos envolvidos no metabolismo da energia celular (Ohara et al., 2000; Pozo, Martinot-Luyo, 2001).

Colina

A colina concentra-se, predominantemente, na substância branca, sendo um constituinte do metabolismo fosfolipídico da membrana celular (Ando et al., 2002), precursor da acetilcolina e da fosfatidicolina. Níveis de colina associam-se ao turnover da membrana, refletem a densidade ou proliferação celular e estão associados à formação das sinapses (Ende et al., 2001; Pozo, Martinot-Luyo, 2001; Brandão, Domingues, 2002; (Pozo, Martinot-Luyo, 2001). Ainda, está relacionada com segundos mensageiros e neurotransmissores, participando do metabolismo energético neuronal (Brandão, Domingues, 2002; Malhi et al., 2002), e seu metabolismo também envolve a atividade intraneuronal, interferindo nos mecanismos de segundos mensageiros e neurotransmissores (Moore et al., 2000; Brandão, Domingues, 2002; Malhi et al., 2002). Todd e Botterón (2001) hipotetizaram que a esquizofrenia estaria envolvida em um transtorno energético devido a alterações do aproveitamento do glicogênio na ponte astrócito-neuronal. Sua concentração, mensurada pela espectroscopia, torna-se aumentada quando há degradação da membrana celular (Ando et al., 2002), desmielinização

das zonas terminais do neurônio ou glioses, ou quando ocorre um transtorno do metabolismo dos fosfolipídios (Fugimoto et al., 1996).

2.3.4 1H-ERM e o tálamo em pacientes com esquizofrenia

São cada vez mais evidentes as anormalidades estruturais e funcionais do tálamo como participante da “expressão clínica” da esquizofrenia. Segundo Carpenter (1995), o tálamo é a chave para a compreensão da integração dos sistemas neurais; é vital estação transmissora de impulsos do córtex, sendo fundamental para a consciência, percepção e integração dos processos (9). Portanto, alterações no tálamo poderão contribuir para disfunções perceptivas e motoras na esquizofrenia (10).

O papel dos diversos núcleos talâmicos ainda não foi devidamente estudado na sintomatologia da esquizofrenia. Um dos motivos refere-se à complexa distribuição espacial tridimensional, associado à divisão anatômica e funcional ainda imprecisa. Escassos dados da literatura relacionam o núcleo dorsomedial, o lateral-dorsal e o lateral-posterior com funções cognitivas do CFDL (Carpenter, 1995). A função cognitiva de estado de alerta deriva, provavelmente, das conexões dos núcleos intralaminares com o sistema de ativação reticular ascendente (SARA). Este sistema é de particular importância para a atenção mantida, que está na origem das alterações das funções executivas nesta doença (Carpenter, 1995).

Um empecilho para o estudo isolado das funções talâmicas são as superposições anatômicas e funcionais desta pequena e complexa região cerebral. Dependendo do tamanho do voxel nos estudos de ERM, poder-se-á estar mensurando atividades metabólicas de duas ou mais regiões intratalâmicas com distintas funções.

A destruição celular e a redução volumétrica do tálamo têm sido descritas em muitos estudos de esquizofrenia. Estudos por imagem têm consistentemente revelado diminuição do volume talâmico em pacientes com esquizofrenia, bem como alterações na perfusão e no metabolismo (13-14-15). Estudos *post-mortem* mostraram redução do volume e do número de células no tálamo, especialmente no núcleo mediodorsal (Hazlett et al., 1999). Diversos estudos de RM sugerem a redução volumétrica do tálamo na esquizofrenia (Andreasen et al., 1994; Buchshamen et al., 1998). Tem sido postulado que circuito anormal pré-frontal-talamocerebelar pode contribuir para deteriorar a cognição, característica da doença (11.12). Conexão cortical-talamocerebelar-cortical foi demonstrada por meio da anisotropia fracionada (FA). As fibras do trato localizado entre a substância branca do cerebelo e o

tálamo exibiram uma redução da anisotropia fracionada no paciente com esquizofrenia em comparação com seus controles. (17) (Magnota, et al., 2008).

Uma meta-análise mostrou um efeito de pequeno a moderado na redução do volume talâmico na esquizofrenia, sendo a redução do núcleo talâmico modesta em comparação com outras anormalidades estruturais notadas na esquizofrenia (Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia, 2001).

Comparando sujeitos normais com pacientes com esquizofrenia, observou-se uma significativa redução do NAA no núcleo talâmico anterior e mediodorsal bilateralmente. O NAA foi significativamente maior à esquerda do que à direita em ambos os grupos; encontrou-se correlação negativa entre o NAA talâmico e a duração da doença. Esses sinais sugerem diminuição da função e/ou da estrutura do tálamo mediodorsal e anterior no paciente homem com esquizofrenia e suportam a procura de anormalidades no tálamo e seus circuitos no esquizofrênico (Jakary, et al., 2006).

Estudos prévios têm observado anormalidades neuroquímicas em núcleos talâmicos em pacientes com esquizofrenia (Diecken et al., 2000; Omori et al., 2000; Auer et al., 2001; Ende et al., 2001; Théberge et al., 2004; O'Neill et al., 2004; Jakary et al., 2006; Ferreira 2007). Essas anormalidades têm sido associadas com deficiências e possível associação com os sintomas. Em pacientes com alucinações auditivas observou-se uma significativa redução da razão NAA/Co no tálamo direito quando comparados com pacientes normais (Martinez, Granados et al., 2008).

Tabela 1. Estudos ¹HMRI na esquizofrenia – Tálamo

Autor/ano	Metabólitos	Achados	Pac	Cont	Med/Idade
Deicken et AL, 2000	NAA ↓	T(B)	17	10	35.7 ± 9.3
Delamillieure et AL, 2000 ^a	<i>ns</i>	T(B)	27	24	30 ± 7
Omori et al, 2000	NAA/Cr ↓ Co/Cr ↓	T(E)	20	16	26.3 ± 4.2
Auer et al, 2001	NAA ↓ Co ↓	T(E)	32	17	33.9
Ende et al, 2001	NAA ↓ Co ↓	T(B)	15	15	33.0 ± 7.0
Deicken et al, 2003	NAA ↓	T(B)	17	10	35.7 ± 9.3
Ende et al, 2003	NAA ↓ Co ↓	T(B)	13	15	33.0 ± 7.0
Théberge et al, 2004	NAA ↓ Co ↓	T(E)	19	-	25 ± 8
O'Neill et al, 2004	NAA ↓	T	11	20	12.3 ± 3.8
Jakary et al, 2005	NAA ↓	T(B)	22	22	34.5 ± 9.4

NAA (N acetilaspártato); Cr (creatina); Co (colina); T (tálamo); D (direito); E (esquerdo); B (bilateral) ↓ (diminuído); ↑ (aumentado); *ns* (não houve diferença)

2.3.5 Disfunções talâmicas

O tálamo é uma estrutura diencefálica que se situa medialmente ao núcleo caudado e ao putâmen e lateralmente ao terceiro ventrículo.

Uma das características do tálamo é se portar como um filtro sensorial ao receber as informações e transmiti-las ao córtex pré-frontal. Essas funções talâmicas interdependem do cerebelo, que coordena a cognição, a linguagem e as habilidades motoras, as quais, por sua vez, também estão intimamente interligadas com o córtex pré-frontal (Andreasen, 1992; Bear et al., 2002; Castro-Alamanco, 2003; Goldberg, 2002).

A importância na integração e no desenvolvimento de processos sensoriais e cognitivos, intimamente relacionados com a sintomatologia da esquizofrenia, tem incentivado pesquisadores a investigarem sub-regiões, como o núcleo anterior, o mediodorsal do tálamo e suas conexões com CFDL e com o sistema límbico (Auer et al., 2001; Castro-Alamanco, 2003; Mesulam, 2000; O'Neill et al., 2004; Sanches et al., 2004).

O comprometimento das vias frontotalamoestriatais tem sido denominado de “dismetria cognitiva” (Andreasen, 1992) e, possivelmente, seja a base dos sintomas esquizofrênicos negativos (cognitivos e afetivos). Essas alterações nas funções talâmicas, provavelmente, participem ativamente na origem da disfunção executiva, que se caracteriza por uma apatia significativa e por dificuldade com a memória operativa, além de alterações em outras dimensões da mesma, como linguagem, aprendizado verbal, visual, fala e atenção (Nuechterlein et al., 2004).

Além das funções cognitivas, o tálamo também desempenha um papel no controle do comportamento emocional, por meio da interface corticosubcortical, promovida pelas radiações talâmicas dos núcleos anteriores (Auer et al., 2001). Segundo estes autores, a disfunção destes núcleos talâmicos anteriores poderia originar um dos sintomas mais frequentes na psicose esquizofrênica, que é a não discriminação do que é interno (pensamento ou sentimento) e do que é realidade externa, assim como a inadequação do comportamento emocional.

O tálamo participa nas funções do despertar (arousal) e a manutenção de um nível de vigília.

3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Os achados atuais indicam a influência de componentes biológicos na etiologia da esquizofrenia, que se traduzem em alterações no metabolismo intraneuronal desses pacientes e, conseqüentemente, em graves transtornos cognitivos e comportamentais. Poucos estudos correlacionam alterações nos núcleos talâmicos como origem da sintomatologia psicótica na esquizofrenia.

A motivação de se estudar o tálamo por RME deve-se ao fato de ser um método não invasivo e que possibilita o estudo *in vivo* do metabolismo neuronal. A opção pela razão NAA/Co decorre de o N-acetil-aspartato (NAA) ser um marcador de viabilidade neuronal e a colina estar presente nesta estrutura cerebral em grande quantidade, em razão da presença significativa de neurônios colinérgicos interligando a região talâmica com o córtex pré-frontal, regiões subcorticais e límbicas. Alterações neuroquímicas do tálamo podem estar interferindo indiretamente nesses circuitos, promovendo disfunções sensoriais, cognitivas e comportamentais.

Os aspectos da anormalidade são sugestivos de distúrbios de conectividade dentro e entre estas regiões, muitas delas originadas durante o desenvolvimento cerebral. Em nível celular, as alterações são manifestadas por anormalidades, principalmente por diminuição dos parâmetros pré-sinápticos.

REFERÊNCIAS

1. Abreu, P. B.; GIL, A. Esquizofrenia. In: Cataldo Neto, A.; Gauer, G.J.C.; Furtado, N. R. *Psiquiatria para Estudantes de Medicina*. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2003. p. 369-380.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-IV*. 4th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1994.
3. Andreasen NC, Schizophrenia: The fundamental questions. *Brain Res. Brain Res Ver* 2000;31: 106-112 {Links}.
4. Andreasen NC: A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:781-787.
5. Andreasen NC: The role of the thalamus in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1997; 42:27-33.
6. Andreasen NC, Ehrhardt JC, Swayze VW II, Alliger RJ, Yuh WT, Cohen G, Ziebell S: Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia: the pathophysiologic significance of structural abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:35-44.
7. Andreasen NC. Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia. [Review]. *Lancet* 1995; 346: 477-81.
8. Andreasen, N. Hypofrontality in neuroleptic-naive and chronic schizophrenic patients: assessment with xenon-133 single photon emission computed tomography and the tower of London. *Arch Gen Psychiatry*. n. 49, p. 943-958, 1992.
9. Andreasen, N. Hypofrontality in neuroleptic-naive and chronic schizophrenic patients: assessment with xenon-133 single photon emission computed tomography and the tower of London. *Arch Gen Psychiatry*. n. 49, p. 943-958, 1992.
10. Auer, D. P. et al. Reduce NAA in the thalamus and altered membrane and glial metabolism in schizophrenic patients detected by 1H-MRS and tissue segmentation. *Schizophrenia Research*. n. 52, p. 87-89, 2001.
11. Baron, A. L. Achados iniciais em estudos de SPECT em transtornos mentais severos. *R. Psiquiatria*. RS. n. 20 (3), p. 56-60, 1998.
12. Baron, A. L. *Diferenças do Efeito Agudo sobre a Perfusão Cerebral entre Neurolépticos Convencionais (Haloperidol) e de Nova Geração (Olanzapina) em Portadores de Esquizofrenia*. 2001. 62 p. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, 2001.

13. Bates TE, Strangward M, Keelan J, Davey GP, Munro PMG, Clark JB; Inhibition of N-acetylaspartate production: implications for IHMRS studies. *Neuroreport* 1996; 7: 1397-1400.
14. Bear, M. K.; Connors, B. W.; Paradiso, M. A. *Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso*. 2. ed. Porto Alegre: ARTMED, 2002. p. 638-773.
15. Bernasconi A, Bernasconi N, Natsume J, Antel SB, Andermann F, Arnold DL (2003). Magnetic resonance spectroscopy and imaging of the thalamus in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 126: 2447-2454.
16. Bertolino A, Nawroz S, Mattay VS, Barnett AS, Duyn JH, Moonen CTW, Frank JA, Tedeschi G, Weinberger DR: Regionally specific pattern of neurochemical pathology in schizophrenia as assessed by multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1554-1563.
17. Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Weidenhammer KM, Rakow R, Egan MF et al (2001). The effect of treatment with antipsychotic drugs on brain N-acetylaspartate measures in patients with schizophrenia. *Biol Psychiat* 49: 39-46.
18. Bertolino, A. et al. Regionally Specific Neuronal Pathology in Untreated Patients With Schizophrenia: A Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging Study. *Biol. Psychiatry*. n. 1;43 (9), p. 641-648, 1998a.
19. Bertolino, A. et al. Reproducibility of Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging in Patients With Schizophrenia. *Neuropsychopharmacolog.* n. 18 (1), p. 1-9, 1998b.
20. Bertolino, A. et al. Common Pattern of Cortical Pathology in Childhood-Onset and Adult-Onset Schizophrenia as Identified by Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging. *Am J Psychiatry*, n. 155, p. 1376-1383, 1998c.
21. Bertolino, A. et al. Specific Relationship between Prefrontal Neuronal NAcetylaspartate and Activation of the Working Memory Cortical Network in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. n. 157, p. 26-33, 2000a.
22. Bertolino, A. et al. The Relationship between Dorsolateral Prefrontal Neuronal NAcetylaspartate and Evoked Release of Striatal Dopamine in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. n. 22, p. 125-132, 2000b.
23. Bertolino, A. et al. The Effect of Treatment with Antipsychotic Drugs on Brain NAcetylaspartate Measures in Patients with Schizophrenia. *Society of Biological Psychiatry*. n. 49, p. 39-46, 2001.
24. Bertolino, A. et al. Working Memory Deficits and Low Levels of N-Acetylaspartate in Patients With Schizophreniform Disorder. *Am J Psychiatry*. n. 160, p. 483-489, 2003.

25. Bertolino, A. et al. Regionally Specific Pattern of Neurochemical Pathology in Schizophrenia as Assessed by Multislice Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging. *Am J Psychiatry*. n. 153, p. 1554-1563, 1996.
26. Birken DL, Oldendorf WH (1989). N-acetyl-L-aspartic acid: a literature review of a compound prominent in ¹H-NMR spectroscopic studies of brain. *Neurosci Biobehav Rev* 13: 23-31.
27. Brandão, L. A.; Domingues, R. C. Distúrbios Psiquiátricos. In: Brandão, L. A.; Domingues, R. C. *Espectroscopia de Prótons do Encéfalo: Princípios e Aplicações*. Rio de Janeiro: Revinter, 2002. p. 182-187.
28. Brandão, L. A.; Domingues, R. C. Introdução e Técnica. In: Brandão, L. A.; Domingues, R. C. *Espectroscopia de Prótons do Encéfalo: Princípios e Aplicações*. Rio de Janeiro: Revinter, 2002. p. 2-14.
29. Braus DF, Ende G, Weber-Fahre W, Demirkaya T, Tost H, Henn FA (2002). Functioning and neuronal viability of the anterior cingulate neurons following antipsychotic treatment: MR-spectroscopic imaging in chronic schizophrenia. *Eur Neuropsychopharm* 12: 145-152.
30. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 502-8.
31. Busatto G.; Garrido Gej; Crippa Jas. Neuroimagem em Psiquiatria. In: Kapczinski, F.; Quevedo, J.; Izquierdo, I. *Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. p. 157-169.
32. Busatto, G.; Kerwin, R. W. Esquizofrenia, Psicose e os Gânglios da Base. In: EURÍPEDES, C. Miguel; RAUCH, Scott L.; LECKMAN, James F. *Neuropsiquiatria dos Gânglios da Base*. 2. ed. São Paulo: Lemos, 1998. p. 279-295.
33. Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJ, Duyn J, Coppola R, Goldberg TE, Weinberger DR: Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex* 2000; 10:1078-1092.
34. Cannon M, Jones P. Schizophrenia. [Review]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 604-13.
35. Carpenter, Malcolm B. *Fundamentos de neuroanatomía*, São Paulo: Panamericana, 1995. p. 248-285.

36. Castro-Alamanco, M. A. Dinamismo talamocortical: ¿como se comunica el tálamo y la neocorteza durante los estados de procesamientos de información? *Revisiones en Neurociencia*. n. 36(7), p. 643-649, 2003.
37. Castillo, J. O. et al. La Espectroscopía por Resonancia Magnética en el Cerebro Humano. Principios Básicos. *Rev Mex Neuroci*. n. 3(4), p. 207-210, 2002.
38. Castillo, J. O. et al. La Espectroscopía por Resonancia Magnética en el Cerebro Humano. Principios Básicos. *Rev Mex Neuroci*. n. 3(4), p. 207-210, 2002.
39. Cecil KM, Lenkinski RE, Gur RE, Gur RC: Proton magnetic resonance spectroscopy in the frontal and temporal lobes of neuroleptic naive patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1998; 20:131-140.
40. Curran, M, Keating, G. Tratamento da Esquizofrenia. Definindo o Papel da Risperidona Injetável de Longa Ação. *Dis Manage Health Outcomes*. n. 14(2), p. 107-125, 2006.
41. Daniel DG, Goldberg TE, Gibbons RD, Weinberger DR. Lack of a bimodal distribution of ventricular size in schizophrenia: a Gaussian mixture analysis of 1056 cases and controls. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 887-903.
42. Davidson L, McGlashan TH. The varied outcomes of schizophrenia [review]. *Can J Psychiatry* 1997; 42: 34-43.
43. De Abreu PSB, Hutz MH, Lobato MI, Palha J, Gama C. Estudo das bases moleculares da esquizofrenia nas populações brasileira e portuguesa. *Cooperação Internacional CAPES-GRICES*. [tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2004.
44. Deicken RF, Pegues M, Amend D (1999). Reduced hippocampal N-acetylaspartate without volume loss in schizophrenia. *Schizophr Res* 37: 217-223.
45. Deicken, R. F. et al. Decreased left frontal lobe N-acetylaspartate in schizophrenia, *Am J Psychiatry* . n. 154 (5), p. 688-690, maio 1997.
46. Deicken, R.F. et al. Hippocampal neuronal dysfunction in schizophrenia as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *Biological Psychiatry*. n. 43, p. 483-488, 1998.
47. Deicken, R. F. et al. Reduced Concentrations of Thalamic N-Acetylaspartate in Male Patients With Schizophrenia. *Am J of Psychiatry*. n. 157 (4), p. 644-647, 2000.
48. De Azevedo MHP, Macedo A, Dourado A, Valente J, Coelho I, Soares MJ. Grupo de estudos de genética psiquiátrica: uma década de atividades. *Psiquiatria Clínica* 2000;21(1):13-22.
49. Elkis, H. et al. BPRS Ancora (BPRS-A): Diretrizes de Uso, Estrutura Fatorial e Confiabilidade da Versão em Português. In: Gorenstein, C.; Andrade. L.; Zuardi, A.

- Escala de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia*. São Paulo: Lemos, 2000. p. 199-206.
50. Fannon D, Simmons A, Tennakoon L, O'Ceallaigh S, Sumich A, Doku V et al (2003). Selective deficit of hippocampal N-acetylaspartate in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia. *Biol Psychiatr* 54: 587-598.
 51. Ferreira E.E. Dissertação de Mestrado em Ciências Médicas. Alterações ocupacionais e sociais em pacientes com esquizofrenia: relação com perfis metabólicos nos circuitos fronto-tálamo-estriatais à ressonância magnética espectroscópica. 2007.
 52. Fukusako, H. et al. Subtype-associated metabolite differences in the temporal lobe in schizophrenia detected by proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. Section 92, p. 45-56, 1999.
 53. Gilbert, A et ali Thalamic Volumes in Patients With First-Episode Schizophrenia *Am J Psychiatry* 158:618-624, April 2001.
 54. Goldman-Rakic PS: The physiological approach: functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46:650-661.
 55. Goldberg, E. *O cérebro executivo: lobos frontais e a mente civilizada*. Rio de Janeiro: Imago, 2002. p. 43-170.
 56. Gunther W: MRI-SPECT and PET-EEG findings on brain dysfunction in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992; 16:445-462.
 57. Gur RE, Maany V, Mozley PD, Swanson C, Bilker W, Gur RC: Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naive and treated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1711-1717.
 58. Hafner H, an der Heiden W, Behrens S, Gattaz WF, Hambrecht M, Löffler W, et al. Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. [Review]. *Schizophr Bull* 1998; 24: 99-113.
 59. Hansen, R. A.; Atchinson, B. *Conditions in Occupational Therapy – effect on Occupational Performance*. 2.ed. Maryland - USA: Lippincott Williams & Williams, 2000.
 60. Huber G. The heterogeneous course of schizophrenia. *Schizophr Res* 1997; 28: 177-85.
 61. Jakary A., et al., 2006,) N-acetylaspartate reductions in the mediodorsal and anterior thalamus in men with schizophrenia verified by tissue volume corrected próton MRSI; *Schizophrenia Research*, 2006, Jan 1;81(1): 119-20.

62. Jakary, A. et al. *N*-acetylaspartate reduction in the mediodorsal and anterior thalamus in men with schizophrenia verified by tissue volume corrected proton MRSI. *Schizophrenia Research*. n. 76, p. 173-185, 2005.
63. Jernigan, T. L. et al. Magnetic resonance imaging abnormalities in lenticular nuclei and cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. n. 48(10), p. 881-890, 1991.
64. Johnstone, E. C. et al. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*. n. 2, (7992), p. 924-926, 1976. 115.
65. Jones EG: Cortical development and thalamic pathology. *Schizophr Bull* 1997; 23: 483-501.
66. Kasai, K. et al. Neuroanatomy and neurophysiology in schizophrenia. *Neuroscience Research*. n. 43, p. 93-110, 2002.
67. Kasai, K. et al. Neuroanatomy and neurophysiology in schizophrenia. *Neuroscience Research*. n. 43, p. 93-110, 2002.
68. Lara, D.; Gama, C.; Abreu, P.B. Esquizofrenia. In: Kapczinski, F.; Quevedo, J.; Izquierdo, I. *Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. p. 285-297.
69. Lawrie SM, Abukmeil SS. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. [Review]. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 110-20.
70. Lewis SW (1990) Computerised tomography in schizophrenia 15 years on. *Br J Psychiatry Suppl* 9:16-24.
71. Magnotta VA, et al., 2008, Investigating connectivity between the cerebellum and thalamus in schizophrenia using diffusion tensor tractography: a pilot study.; *Psychiatry Res*. 2008 Aug 30; 163(3); 193-200.
72. Magnotta VA, et al., 2008, Investigating connectivity between the cerebellum and thalamus in schizophrenia using diffusion tensor tractography: a pilot study.; *Psychiatry Res*. 2008 Aug 30; 163(3); 193-200.
73. Maj, M.; Sartorius, N. *Esquizofrenia*. 2. ed. Porto Alegre: Artemed, 2005.
74. Manoach DS, Press DZ, Thangaraj V, Searl MM, Goff DC, Halpern E, Saper CB, Warach S: Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task, as measured by fMRI. *Biol Psychiatry* 1999; 45:1128-1137.
75. Martin E, Capone A, Schneider J, Hennig J, Thiel T (2001). Absence of N-acetylaspartate in the human brain: impact on neurospectroscopy? *Ann Neurol* 49: 518-521.

76. Martinez –Granados B, et al., Spectroscopic metabolomic abnormalities in the thalamus related to auditory hallucinations in patients with schizophrenia.; *Schizophrenic Research*, 2008 Sep; 104(1-3); 13-22.
77. Mason, G. F. et al. Aplicação da ressonância magnética para medidas espectroscópicas da neurotransmissão. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2001; n. 23, supl. 1, p. 6-10, 2001.
78. Mesulam, M. “*Principles of behavioral and cognitive neurology*”. 2. ed. Oxford: Oxford University, 2000.
79. Meyerhoff DJ, MacKay S, Bachman L, Poole N, Dillon WP, Weiner MW et al (1993). Reduced brain N-acetyl-aspartate suggests neuronal loss in cognitively impaired human immuno-deficiency virus-seropositive individuals: in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Neurology* 43: 509-515.
80. McGuffin P, Owen MJ, Farmer AE. Genetic basis of schizophrenia. *Lancet* 1995; 346: 678-82.
81. McGuffin P, Farmer A, Harvey I. A polydiagnostic application of operational criteria in studies of psychotic illness. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:764-70. *Biol Psychiatry*, 2001, Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia.
82. McKenna PJ. Schizophrenia and related syndromes. Oxford: Oxford University Press; 1994.
83. Nuechterlein, K.H. et al. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res*. n. 15;72(1), p. 29-39, dez. 2004.
84. Ohrmann P. et al., 2007; Cognitive impairment and in vivo metabolites in first-episode neuroleptic-naive and chronic medicated schizophrenic patients: a próton magnetic resonance spectroscopy study; *Psychiatry Res.*; oct; 41(8): 625-34.
85. Pliska, B.R.; Weinberg, D.R. To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology*. n. 23(3), p. 223-239, set. 2000.
86. Pliszka, S. *Neurociência para o Clínico de Saúde Mental*. Porto Alegre: Artmed, 2004. p. 177-194.
87. Provencher, S. W. Estimation of Metabolite Concentrations from *In Vivo* Proton NMR Spectra. *Magnetic Resonance in Medicine*. n. 30, p. 672-679, 1993.
88. Raz S, Raz N. Structural brain abnormalities in the major psychoses: a quantitative review of the evidence from computerized imaging. *Psychol Bull* 1990; 108: 93-108.
89. Sanches, R.F. et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of the Frontal Lobe in Schizophrenics: A Critical Review of Methodology. *Revista do Hospital de Clínicas*. S. Paulo, Faculdade de Medicina, n. 59 (3), p. 145-152, 2004.

90. Scheibel AB: The thalamus and neuropsychiatric illness. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9:342-353
91. Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM, Goodman JM, Krmen WS, Toomey R et al. Thalamic and amygdale-hippocampal volume reductions in first-degree relatives of patients with schizophrenia an MRI-based morphometric analysis. *Biol Psychiatry* 1999;46:941-54.
92. Silva, L. F. G. *Avaliação da encefalopatia neonatal em recém-nascidos a termo através da espectroscopia protônica por ressonância magnética*. 2004. Tese de Doutorado em Clínica Médica e Ciências da Saúde. Faculdade de Medicina da. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, nov. 2004.
93. Soares MJ, Dourado A, Macedo A, Valente J, Coelho I, de Azevedo MHP. Estudo de fidelidade da lista de critérios operacionais para doenças psicóticas. *Psiquiatria Clínica* 1997;18(1):11-24.
94. Stanley, J. A. In Vivo Magnetic Resonance Spectroscopy and Its Application to Neuropsychiatric Disorders. *Can J Psychiatry*. n. 4, v. 47, p. 315-326, 2002.
95. Steen et al., Measurement of Brain Metabolites by 1H Magnetic Resonance Spectroscopy in Patient With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology* 2005,30: 1949-1962.
96. Steen, R. G.; Hamer, R. H.; Lieberman, J. A. Measurement of Brain Metabolites by 1H Magnetic Resonance Spectroscopy in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology*. n. 30, p. 1949-1962, 2005.
97. Steen, R.G.; Hamer, R.H.; Lieberman, J.A. Measurement of Brain Metabolites by 1H Magnetic Resonance Spectroscopy in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology*. n. 30, p. 1949-1962, 2005.
98. Steen, R.G.; Hamer, R.H.; Lieberman, J.A. Measurement of Brain Metabolites by 1H Magnetic Resonance Spectroscopy in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology*. n. 30, p. 1949-1962, 2005.
99. Tamminga, C.; Thaker, G.; Medoff, D. "Aspectos Neuropsicológicos da Esquizofrenia" *In: Yudofsky, S. C; Hales, R. E. Neuropsiquiatria e Neurociência na Prática Clínica*. 4. ed. Porto Alegre: ARTMED, 2006.
100. Taylor JS, Ogg RJ, Langston JW (1998). Proton MR spectroscopy of pediatric brain tumors. *Neuroimag Clin N Am* 8: 753-779.
101. Van Horn JD, McManus IC. Ventricular enlargement in schizophrenia. A meta-analysis of studies of the ventricle: brain ratio (VBR) [see comments]. *Br J Psychiatry*

- 1992; 160: 687-97. Comment in: *Br J Psychiatry* 1992; 161: 278, Comment in: *Br J Psychiatry* 1992; 161: 714-5.
102. Velakoulis, D. What have we learned from functional imaging studies in schizophrenia? The role of frontal, striatal and temporal areas. *Aust N Z J Psychiatry*. n. 30 (2), p. 195-209, abr. 1996.
103. Ward Ke, Friedman L, Wise A, Schulz SC. Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. *Schizophr Res* 1996; 22: 197-213.
104. Ward, K. E. et al. Meta-ana Yong K.A.; et.al; Reduced number of mediodorsal and anterior thalamic neurons in schizophrenia, *Biol. Psychiatry* 2000;47: 944-953.
105. Ward, K.E. Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. *Schizophr Res*. n. 22(3), p. 197-213, 1996.
106. Yong K.A.; et.al; Reduced number of mediodorsal and anterior thalamic neurons in schizophrenia, *Biol. Psychiatry* 2000;47: 944-953.
107. Zimmerman Ra, Wang ZJ (1997). The value of proton MR spectroscopy in pediatric metabolic brain disease. *Am J Neuroradiol* 18: 1872-1879.
108. Zipursky, R.B. et al. Widespread cerebral gray matter volume deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. n. 49(3), p. 195-205, 1992.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar as diferenças nos núcleos tálamicos do N-acetil-aspartato (NAA) utilizando a espectroscopia por ressonância magnética protônica medidas na população com esquizofrenia e em controles saudáveis.

4.2 Objetivos específicos

- a) Analisar e comparar as medidas do N-acetil-aspartato (NAA), da colina (Co) nos tálamos direito e esquerdo em pacientes com esquizofrenia e nos controles saudáveis, buscando explicitar as diferenças e semelhanças entre eles.
- b) Procurar alterações metabólicas medidas pelo NAA/Co em núcleos talâmicos e correlacioná-las com sintomas clínicos dos pacientes com esquizofrenia.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Delineamentos do estudo

Trata-se de um estudo realizado a partir de casos e controles, com casos prevalentes emparelhados por frequência, com as variáveis sexo, idade e nível socioeconômico. Participaram da pesquisa indivíduos de ambos os sexos que preencheram os critérios diagnósticos para esquizofrenia, com idade acima de 18 anos, comparados com um grupo de indivíduos sem história de doença mental grave.

O estudo teve como objetivo detectar anormalidades na medida do aminoácido (N-acetil-aspartato), suas relações com a colina no tálamo de pacientes com esquizofrenia, comparados com voluntários normais, e comparar os metabólitos e suas razões (NAA/Co) nos pacientes esquizofrênicos associados aos sintomas, realizado por espectroscopia 1H-MRS.”

Este estudo aplicou uma técnica de avaliação *in vivo* da função cerebral para verificar o tálamo na esquizofrenia e suas associações com algumas disfunções que podem estar presentes na doença.

5.2 Populações em estudo

5.2.1 Caracterização e recrutamento da amostra

A população em estudo foi de pacientes esquizofrênicos, diagnosticados com os critérios clínicos DSM-IV e CID 10, recrutados na comunidade de Passo Fundo - RS, município com mais de 180.000 habitantes, localizado na região noroeste do estado, através do Hospital Psiquiátrico Bezerra de Menezes, Ambulatório da Faculdade de Medicina da

Universidade de Passo Fundo, Casa de Saúde São José, Asilo Nossa Senhora da Luz e Consultórios Psiquiátricos. Foram feitos contatos com vários psiquiatras clínicos da cidade em reunião mensal com estes informando sobre o estudo e solicitando o encaminhamento de pacientes que preenchessem os critérios da DSM-IV para esquizofrenia e que aceitassem participar.

A idade dos pacientes foi acima dos 18 anos. Das 31 pessoas incluídas no estudo, 13 casos em tratamento com antipsicóticos e 13 controles, a idade média foi de 46,9 +- 20,1 anos e 11 (42,3%) eram do sexo masculino. Quatro pacientes com esquizofrenia não conseguiram realizar o exame de espectroscopia por apresentarem movimentos involuntários durante o exame e sinais de claustrofobia. Outro paciente foi excluído do estudo pelo investigador sênior (Dr. Paulo Belmonte Abreu) durante a reavaliação dos casos. Os casos tiveram o diagnóstico realizado segundo os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Distúrbios Mentais (DSM IV) e conforme a Classificação Internacional de Doenças (CID 10). A valorização da sintomatologia clínica foi efetuada com a escala do questionário estruturado OPCRIT versão 3.4, realizada por psicóloga treinada previamente no Ambulatório de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, usando todas as observações clínicas prévias, informações de familiares e/ou acompanhantes. Os controles sem esquizofrenia foram emparelhados por frequência com os casos quanto a idade, sexo, nível socioeconômico e por vizinhança. Nenhum dos controles tinha distúrbios psiquiátricos, doença orgânica ou abuso de drogas. Houve a aplicação do OPCRIT e, posteriormente, todos os casos e controles foram discutidos e reavaliados com o investigador sênior (Dr. Paulo Silva Belmonte Abreu). (Anexos).

5.2.2 Pacientes com esquizofrenia

5.2.2.1- Critérios de inclusão:

1. Preenchimento dos critérios da DSM-IV para esquizofrenia;
2. Dominância manual direita;
3. Idade acima de 18 anos;
4. Ambos os sexos;
5. Ser alfabetizado;

5.2.2.2 Critérios de exclusão:

1. Presença de artefatos metálicos encefálicos;
2. Portadores de diagnóstico de abuso de álcool ou drogas;
3. Portadores de deficiência mental e/ou deficiência visual ou auditiva graves;
4. Dominância manual esquerda.

5.3 Controles normais

5.3.1 Critérios para inclusão:

1. Não ter transtorno mental grave (transtorno afetivo bipolar, obsessivo compulsivo, esquizofrenia, deficiência mental), conforme entrevista clínica;
2. Dominância manual direita;
3. Ambos os sexos;
4. Ser alfabetizado

5.3.3.2 Critérios de exclusão:

1. Ter doença mental grave, conforme entrevista clínica;
2. Artefatos metálicos craniano
3. Diagnóstico de abuso de álcool ou drogas;
4. Deficiência mental e/ou visual ou auditiva graves;
5. Dominância manual esquerda;
6. Ser analfabeto.

5.4 Métodos de avaliação

As informações sobre os dados demográficos foram coletadas pelo pesquisador e pela psicóloga no momento da entrevista junto aos pacientes, responsáveis e aos indivíduos controles.

5.4.1 Instrumentos

Foram realizadas duas avaliações, tanto nos pacientes quanto nos controles, prévias à realização dos exames de imagem por ERM:

- a) uma entrevista semiestruturada para avaliar os critérios de inclusão da DSM-IV e confirmar o diagnóstico de esquizofrenia;
- b) uma entrevista clínica para diagnosticar ou excluir doença mental;
- c) aplicação do teste OPCRIT (olhar anexo).

Pacientes e controles foram encaminhados para CD do HSVP-Passo Fundo para realização do exame de espectroscopia por ressonância magnética (ERM). Antes da realização da ERM, os sujeitos respondiam a um questionário, no qual era perguntado se possuíam artefato metálico intracraniano, aparelho ortodôntico, próteses metálicas, marca-passo cardíaco ou claustrofobia.

A seguir, eram-lhes explicados o modo de realização do exame, a importância da imobilização durante sua execução e os ruídos que ouviriam durante a aquisição das imagens. Houve pacientes que não conseguiram realizar o exame por movimentos involuntários e outros, por claustrofobia. Não foi realizada nenhuma sedação anestésica aos pacientes ou controles.

As imagens foram adquiridas em um equipamento da marca Picker, modelo 1.5 Tesla, com bobina de encéfalo de quadratura. Os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal, com auxílio de um *laser* em forma de cruz; os feixes foram alinhados paralelamente à linha dorsolateral do paciente, com ângulo de 10 graus à linha orbitocanto-meatal. Após o posicionamento do paciente foram realizadas três aquisições ponderadas em T1 (tempo de relaxamento-TR 1500 ms; tempo de eco-TE 90 ms; matriz 128 X 254; FOV 260 X 260; 16 cortes; 15 mm de espessura; 1.5 mm de espaçamento), nos planos sagital, coronal e axial.

A espectroscopia de voxel único foi realizada nos três planos, posicionada sobre os núcleos talâmicos direito, com 1.5 cm. de comprimento, 1.5 cm de largura e 1.5 cm de espessura. A matriz do voxel consistiu de 16 passos de codificação de fase nas dimensões do

comprimento e da largura, totalizando 6 minutos e meio de aquisição. Durante a aquisição foi garantida uma homogeneidade inferior a 7 Hz, facilitando a supressão da água.

Para todos os espectros adquiridos foi aplicada filtragem gaussiana de 192 ms, ajustada ao sinal do espectro para supressão de água, correção de fase, correção da linha de base e ajuste do espectro para medir valores relativos de cada metabólito do seu respectivo voxel. No total foram avaliados dois voxels para cada paciente: tálamo direito e esquerdo. Foram mensuradas as relações NAA/Cr (N-acetil-aspartato/creatina), NAA/Co (N-acetil-aspartato/colina).

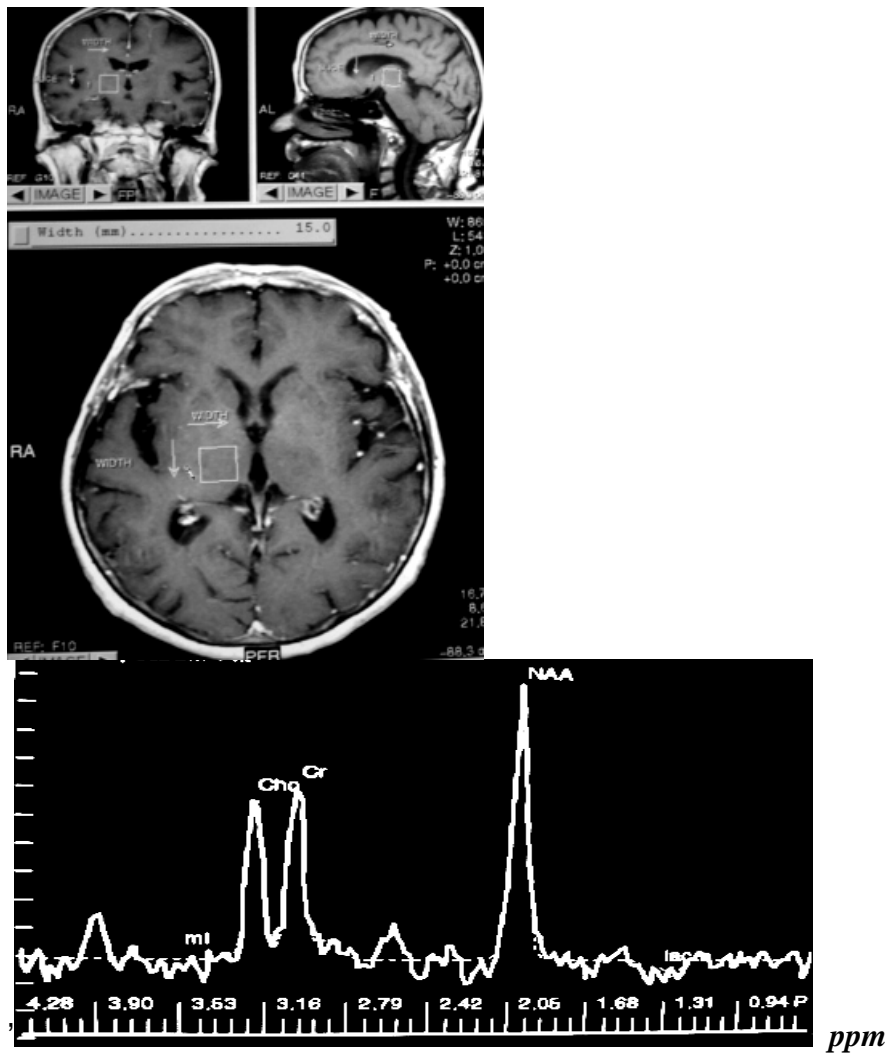


Figura 1. Espectroscopia 1-HMR em núcleo talâmico direito em paciente com esquizofrenia

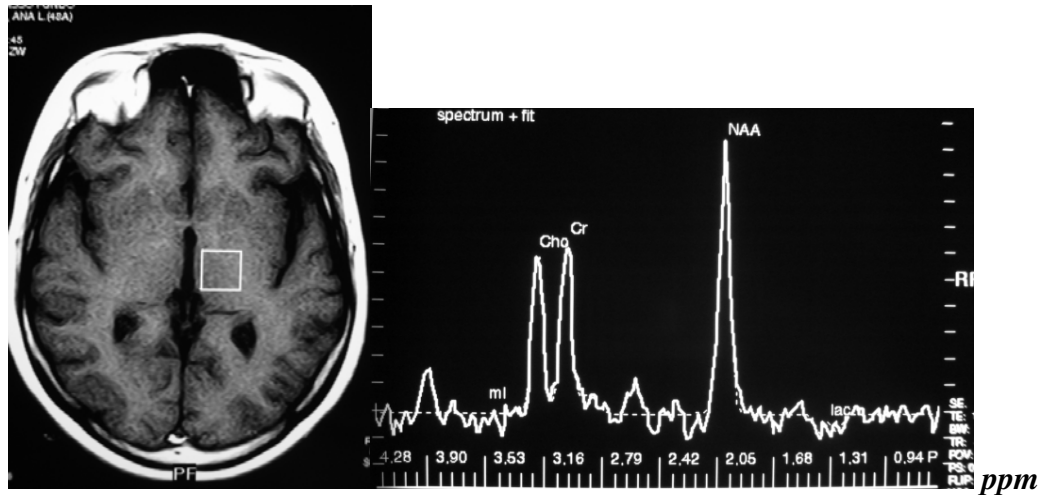


Figura 2. Espectroscopia 1-HRM do tálamo esquerdo do mesmo paciente com esquizofrenia estudado acima

5.5 Definições das variáveis

5.5.1 Características demográficas

Idade: Foi calculada com base nas datas de nascimento e do dia da entrevista.

5.5.2 Nível socioeconômico

Renda familiar: investigada considerando o somatório das rendas individuais no mês precedente ao da entrevista.

Escolaridade: investigada considerando o número de anos completos de estudos regulares.

5.5.3 Instrumento de coleta de dados

Foram realizadas entrevistas estruturadas, pré-testadas e padronizadas, contendo questões referentes às características demográficas, à educação e ao nível socioeconômico. Os

dados coletados foram anotados em uma ficha controle para análise e interpretação. As questões tendiam a situar o participante no intervalo de tempo, sendo simples e livres de ambiguidades, a fim de evitar o constrangimento do entrevistado. O instrumento era composto de questões fechadas, cujas vantagens são a rapidez e facilidade de resposta, bem como a facilidade posterior na tabulação e análise dos dados.

Para participar do estudo todos foram cientificados do objetivo da pesquisa e assinaram o “Termo de consentimento livre e esclarecido”. Os pacientes esquizofrênicos e os seus familiares ou responsáveis assinaram o termo conjuntamente. (Anexo B).

Foi realizado exame de ressonância magnética do encéfalo com espectroscopia, obtido em sessão única para cada exame, no Serviço de Diagnóstico por Imagem do Hospital São Vicente de Paulo de Passo Fundo, usando aparelho Eclipse Picker, 1.5 Tesla (Philips Medical Sistem), técnica “Single-Voxel”, PRESS. Após a aquisição de imagens pilotos nos planos axial, coronal e sagital, foram realizados cortes no plano semiaxial em T2. Estas imagens foram usadas para o posicionamento do local do volume de interesse da espectroscopia.

O voxel foi orientado paralelo à linha A-P 10 graus para eliminar a suscetibilidade de artefatos gerados pela região frontobasal, medindo 1,5 cm de diâmetro. A supressão da ressonância da água ocorreu antes do início da sequência de espectroscopia. A intensidade do metabólito pela ressonância magnética foi determinada automaticamente e relativamente à linha base utilizada pelo *software*. O sinal dos metabólitos foi expresso como picos de NAA e Cr.

O operador selecionou área de interesse, voxel, à direita e à esquerda no tálamo em cada paciente. Cada voxel estava projetado inteiramente dentro do tálamo, o que minimiza a contaminação pelo líquido cefalorraquidiano adjacente ou pelas substâncias cinzenta ou branca ao lado do tálamo. A seleção do voxel foi realizada pelo neuroradiologista e registrada em imagem fotográfica de ressonância magnética. O voxel foi rejeitado se na análise espectral da linha de base a metade do pico da altura fosse menor que 4 Hz ou maior do que 10 Hz, ou seja, se a diferença entre a frequência de ressonância da Cr e NAA fosse menor de 0,95 ou maior de 1.05.

Não foi utilizada nenhuma medicação sedativa para aquisição das imagens. Foi realizado um estudo piloto para testar a qualidade da aquisição e metodologia do processamento dos dados. Todos os exames foram realizados entre os dias 24/05/2008 e 19/07/2008. Foram avaliados 18 casos, sendo 9 homens e 9 mulheres e 13 controles. Houve a perda de quatro casos por problemas técnicos na aquisição da espectroscopia e outro durante a revisão.

5.5.4 Manual de orientação do entrevistador

Foi confeccionado um manual de orientação do entrevistador sobre o instrumento de pesquisa, o qual orientou a entrevista por meio de questões e foi utilizado durante a coleta de dados.

5.5.5 Equipe de pesquisa

A equipe de pesquisa foi formada por psicóloga clínica treinada previamente para aplicação do OPCRIPT, com entrevista estruturada, por um técnico experiente em ressonância magnética, um neuroradiologista, um estatístico, este pesquisador e um pesquisador “sênior”.

5.5.6 Cálculo de tamanho da amostra

Calculou-se o tamanho da amostra baseando-se no intervalo de confiança de 95%, com poder de 80%, sendo necessário estudar um total de vinte pessoas, sendo dez casos de pacientes com esquizofrenia e dez controles saudáveis, com erro alfa de 0,05 e erro beta de 20%, programa PEPI versão 4.0.

Precisão esperada: aproximadamente 95%, com diferença entre as médias $D - 1.773$ a $D + 1.773$.

Aumentou-se o tamanho da amostra em 30% para assegurar que as perdas e recusas não prejudicassem o poder do estudo.

5.5.7 Planejamento da análise dos dados

As variáveis quantitativas foram descritas por meio de média e desvio-padrão e as variáveis qualitativas, de frequências absolutas e relativas. O teste t-Student para amostras independentes foi utilizado para comparar valores médios das variáveis com distribuição normal entre grupos. O nível de significância adotado foi de 5% e as análises foram realizadas no programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versão 15.0.

6 RESULTADOS

6.1 Comparação dos metabólitos no nível do tálamo entre casos e seus controles

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas quanto aos metabólitos cerebrais entre os casos e os controles, conforme descrito na tabela 2.

Tabela 2. Metabólitos aferidos por espectroscopia por ressonância magnética protônica em tálamos de pacientes com (casos) e sem (controles) esquizofrenia

Metabólito	Controles n=13	Casos n=13	Diferencia média	P
NAA _D	8653,5 ± 1580,8	8379,5 ± 1769,9	218,4	0,681
NAA _E	8928,2 ± 1334,4	8093,0 ± 2165,0	835,1	0,248
Creatina _D	5280,3 ± 925,9	5050,6 ± 1465,7	229,6	0,637
Creatina _E	4920,7 ± 959,6	4630,2 ± 1491,2	290,6	0,560
Colina _D	5048,1 ± 758,8	4976,0 ± 977,9	72,1	0,835
Colina _E	4774,8 ± 690,5	4668,9 ± 1371,8	105,9	0,806
Mioinositol _D	-331,2 ± 493,6	-610,5 ± 552,3	279,4	0,187
Mioinositol _E	-487,5 ± 578,2	6601,2 ± 25120,3	-7088,7	0,329
Lactato _D	-372,3 ± 192,0	-29,2 ± 619,1	-343,2	0,077
Lactato _E	-371,1 ± 266,2	-379,4 ± 218,4	8,3	0,931

Valores expressam média ± desvio-padrão;

NAA: N-acetil-aspartato; D:núcleo talâmico direito; E:núcleo talâmico esquerdo

Tabela 3. Relações entre metabólitos aferidos por espectroscopia por ressonância magnética protônica em tálamos de pacientes com (casos) e sem (controles) esquizofrenia

Metabólito	Controles n=13	Casos n=13	Diferencia média	p
NAA/colina _D	1,72 ± 0,24	1,69 ± 0,22	0,03	0,709
NAA/colina _E	1,89 ± 0,29	1,78 ± 0,26	0,11	0,307
NAA/creatina _D	1,65 ± 0,18	1,82 ± 0,83	-0,17	0,475
NAA/creatina _E	1,84 ± 0,26	1,85 ± 0,71	-0,01	0,962
Colina/creatina _D	0,97 ± 0,12	1,08 ± 0,47	-0,12	0,404
Colina/creatina _E	0,99 ± 0,17	1,05 ± 0,36	-0,06	0,577
Mioinositol/creatina _D	-0,09 ± 0,12	2,05 ± 7,75	-2,14	0,339
Mioinositol/creatina _E	-0,07 ± 0,10	-0,17 ± 0,18	0,10	0,087

Valores expressam média ± desvio-padrão;

NAA: N-acetil-aspartato; D:núcleo talâmico direito; E:núcleo talâmico esquerdo

6.2 Comparação dos metabólitos da associação entre pacientes esquizofrênicos com história familiar da doença

Ao investigar possíveis associações entre características apresentadas pelos pacientes esquizofrênicos e os níveis dos metabólitos aferidos nos núcleos talâmicos, observou-se que os pacientes com história familiar de esquizofrenia apresentavam níveis de NAA/colina no núcleo talâmico direito significativamente menores que aqueles que não a relatavam ($1,60 \pm 0,18$ *versus* $1,84 \pm 0,20$, $p=0,042$) (Tabela 4).

Tabela 4. Metabólitos aferidos por espectroscopia por ressonância magnética protônica em tálamos de casos com e sem história familiar de esquizofrenia

Metabólitos	História familiar		Diferença Média (IC 95%)	P
	Presente n=8	Ausente n=5		
NAA/Colina D	1,60 ± 0,18	1,84 ± 0,20	-0,24 (-0,48 – -0,01)	0,042
NAA/ Colina E	1,69 ± 0,24	1,92 ± 0,25	-0,23 (-0,54 – 0,08)	0,129

Valores expressos como média±desvio-padrão

6.3 Comparação dos metabólitos na associação entre pacientes esquizofrênicos com fala e pensamento “incoerentes”

Os pacientes com fala e pensamento incoerentes apresentavam menores níveis de NAA/colina no núcleo talâmico direito que aqueles que não a apresentavam ($1,62 \pm 0,18$ versus $1,92 \pm 0,20$, $p=0,029$).

Tabela 5. Metabólitos aferidos por espectroscopia por ressonância magnética protônica em tálamos de casos com e sem fala e pensamento incoerentes

Metabólitos	Fala e pensamento incoerentes		Diferença Média (IC 95%)	P
	Presente n=10	Ausente n=3		
NAA/Colina D	1,62 ± 0,18	1,92 ± 0,20	-0,30 (-0,56 – -0,04)	0,029
NAA/Colina E	1,72 ± 0,24	1,96 ± 0,29	-0,24 (-0,61 – 0,12)	0,171

Valores expressos como média±desvio-padrão

6.4 Comparação dos metabólitos na associação entre pacientes esquizofrênicos com delírios “bem organizados” por pelo menos um mês

Os pacientes com delírios bem organizados por pelo menos um mês apresentavam níveis de NAA/colina no núcleo talâmico esquerdo significativamente maiores que aqueles que não os apresentavam, ou os apresentavam por menos de um mês ($1,91 \pm 0,24$ versus $1,62 \pm 0,21$, $p = 0,045$).

Tabela 6. Metabólitos aferidos por espectroscopia por ressonância magnética protônica em tálamos de casos com e sem delírios bem organizados por pelo menos um mês

Metabólitos	Delírios bem organizados		Diferença Média (IC 95%)	P
	Presente n=7	Ausente n=6		
NAA/Colina D	1,74 ±0,24	1,63 ± 0,19	0,11 (-0,16 – 0,38)	0,398
NAA/Colina E	1,91 ± 0,24	1,62 ± 0,21	0,29 (0,01 – 0,56)	0,045

Valores expressos como média±desvio-padrão

6.5 Comparação dos metabólitos na associação entre pacientes esquizofrênicos com delírios “espalhados” por pelo menos um mês

Os pacientes com delírios espalhados por pelo menos um mês apresentavam níveis significativamente menores de NAA/colina nos núcleos talâmicos direito (1,59±0,16 *versus* 1,91±0,16, p=0,006) e esquerdo (1,68±0,22 *versus* 1,99±0,25, p=0,044) que aqueles que não os apresentavam, ou os apresentavam por menos de um mês.

Tabela 7. Metabólitos aferidos por espectroscopia por ressonância magnética protônica em tálamos de casos com e sem delírios espalhados por pelo menos um mês

Metabólitos	Delírios espalhados		Diferença Média (IC 95%)	P
	Presente n=9	Ausente n=4		
NAA/Colina D	1,59 ± 0,16	1,91 ±0,16	-0,32 (-0,53 – -0,11)	0,006
NAA/Colina E	1,68 ± 0,22	1,99 ± 0,25	-0,31 (-0,61 – -0,01)	0,044

Valores expressos como média±desvio-padrão

6.6 Comparação dos metabólitos na associação entre pacientes esquizofrênicos com delírios e alucinações por pelo menos um mês

Os pacientes com delírios e alucinações por pelo menos um mês apresentavam níveis significativamente menores de NAA/colina no núcleo talâmico esquerdo (1,48±0,11 *versus* 1,91±0,18, p=0,001) que aqueles que não os apresentavam, ou os apresentavam por menos de um mês.

Tabela 8. Metabólitos aferidos por espectroscopia por ressonância magnética protônica em tálamos de casos com e sem delírios e alucinações

Metabólitos	Delírios e alucinações		Diferença Média (IC 95%)	P
	Presente n=4	Ausente n=9		
NAA/Colina D	1,53 ± 0,13	1,76 ± 0,21	-0,23 (-0,49 – 0,02)	0,071
NAA/Colina E	1,48 ± 0,11	1,91 ± 0,18	-0,43 (-0,65 – -0,21)	0,001

Valores expressos como média±desvio-padrão

6.7 Comparação dos metabólitos na associação entre pacientes esquizofrênicos com alucinações auditivas “não afetivas”

Os pacientes que apresentavam outras alucinações auditivas não afetivas apresentavam níveis de NAA/colina na esquerda significativamente maior que aqueles que não as apresentavam ($1,88 \pm 0,21$ versus $1,56 \pm 0,26$, $p=0,035$).

Tabela 9. Metabólitos aferidos por espectroscopia por ressonância magnética protônica em tálamos de casos com e sem outras alucinações auditivas não afetivas

Metabólitos	Outras alucinações auditivas		Diferença Média (IC 95%)	P
	Presente n=9	Ausente n=4		
NAA/Colina D	1,75 ± 0,22	1,55 ± 0,16	0,21 (-0,06 – 0,48)	0,114
NAA/Colina E	1,88 ± 0,21	1,56 ± 0,26	0,32 (0,03 – 0,61)	0,035

Valores expressos como média±desvio-padrão

7 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo apresenta mínimos riscos para a saúde por ser um método não invasivo, sem radiação ionizante, sendo descrito de forma clara e sucinta em folha informativa ao paciente e responsável. As informações e os esclarecimentos foram prestados antes da assinatura do termo de consentimento.

Foram respeitadas as diretrizes da Resolução Conselho Nacional Saúde 196/96 referentes à pesquisa envolvendo seres humanos, do Ministério da Saúde. O projeto foi encaminhado e submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Vicente de Paulo de Passo Fundo - RS, do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Passo Fundo e do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Psiquiátrico Bezerra de Menezes de Passo Fundo.

Os exames foram realizados somente após assinatura pelos entrevistados do “Termo de consentimento livre e esclarecido”, o qual garante sigilo nas informações fornecidas (Anexo B).

7 DISCUSSÃO

A análise exploratória dos achados observados permite-nos algumas considerações.

O NAA está baixo (a literatura aponta para uma produção baixa de NAA nos pacientes com esquizofrenia em virtude da lesão ou disfunção sutil de neurônios), ou a colina está elevada, traduzindo uma degradação da membrana celular (Ando et al., 2002), ou em razão da desmielinização das zonas terminais do neurônio, ou glioses, ou um transtorno do metabolismo dos fosfolipídios (Fugimoto et al., 1996). Essa constatação apontaria para uma disfunção talâmica, pois, uma vez alterado o tálamo, não se processaria adequadamente a sua função de filtro sensorial de um excesso de estímulos. Dessa forma, o córtex pré-frontal fica com uma carga excessiva desses estímulos sensoriais, causando uma disfunção executiva (sintomatologia negativa). Também as alterações deste filtro sensorial estariam na origem das disfunções da cognição e da sensopercepção (sintomas positivos tais como alucinações, delírios e agitação psicomotora). Alterações do tálamo também explicariam, pelo menos em parte, o processo desatencional presente em pacientes com esquizofrenia, pois esta região está intimamente relacionada com a filtragem de estímulos irrelevante, permitindo a concentração da atenção mantida (Pliszka).

Os metabólitos mostraram-se sem diferenças estatisticamente significativas no tálamo direito e esquerdo nos pacientes com esquizofrenia e nos sujeitos controles. Estes achados já foram documentados em outros trabalhos publicados.

A análise dos dados nos núcleos talâmicos dos pacientes com esquizofrenia reforça a evidência de um comprometimento mais seletivo, assimétrico, com lateralidade, havendo correlação quanto a alguns sintomas encontrados. Portanto, permite acreditar que ocorre uma modificação assimétrica, metabólica ou neuronal dos núcleos talâmicos.

O estudo por espectroscopia cerebral dos núcleos talâmicos indica a sua participação na patogenia da esquizofrenia.

Um dos objetivos deste estudo foi encontrar as diferenças no comprometimento dos núcleos talâmicos na esquizofrenia, o que se imagina que, em parte, foi obtido, embora sejam apenas inferências iniciais.

7.1 Caracterização da amostra

A amostra deste estudo estava balanceada para as variáveis idade, sexo e escolaridade. Não houve diferenças estatisticamente em relação a estas. A recusa em continuar a realização do exame de espectroscopia ocorreu apenas nos pacientes com esquizofrenia que se apresentaram com dificuldades de permanecer imóveis durante o exame e em outros com claustrofobia.

7.2 Perfis metabólicos nos tálamos

Observou-se que os pacientes com história familiar de esquizofrenia apresentaram uma redução na relação dos metabólitos (NAA/Co) nos núcleos talâmicos à direita. Os pacientes com incoerência (desorganização da fala) também demonstraram uma redução dos metabólitos à direita. Esses achados auxiliam a se pensar na base orgânico-genética da esquizofrenia.

Os pacientes com delírios organizados, alucinações não afetivas e alucinações auditivas mostraram um aumento da razão dos metabólitos (NAA/Co) dos núcleos talâmicos à esquerda. Quando estudados especificamente os delírios e alucinações, observou-se redução do NAA/Co à esquerda, indicando um comprometimento mais acentuado do paciente; já nos delírios espalhados foram evidenciadas alterações bilaterais dos metabólitos talâmicos. Esses achados, embora incipientes, porque requerem estudo com maior número de pacientes, indicam o comprometimento assimétrico dos núcleos talâmicos na esquizofrenia. Por isso, novos estudos com a mesma metodologia deverão ser realizados para poderem melhor consolidar os resultados. A razão NAA/Co mostrou-se diminuída no tálamo esquerdo, provavelmente pela diminuição do NAA e/ou pelo aumento da Co, o que se encontra de acordo em parte com achados de Ferreira E.E. (2007) e com os trabalhos que relatam que a quantificação do NAA absoluto é baixa na esquizofrenia. Observam-se evidências que sugerem aspectos de lateralização funcional que podem ser perdidos ou revertidos na esquizofrenia.

Tabela 10. História e sintomas associados a metabolismo talâmico

Fator em estudo	% da diferença	Hemisfério	Efeito
História familiar	13	D	Diminuição
Incoerência	16	D	Diminuição
Delírios espalhados	17	D	Diminuição
	16	E	Diminuição
Del. + alucinações	23	E	Diminuição
Del. bem organizados	18	E	Aumento
Aluc. Aud. não afetivas	21	E	Aumento

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados do presente estudo reforçam e aprofundam o detalhamento do comprometimento assimétrico de núcleos talâmicos em esquizofrenia, reforçando estudos iniciais de alteração neuropatológica (Crow et al., 1989; Hazlett et al., 2004; Csernansky et al., 2004).

Os diferentes fatores etiológicos da doença podem ajudar a explicar tal fenômeno. As alterações organogênicas podem auxiliar no entendimento do comprometimento dos núcleos talâmicos, os quais mostraram uma diminuição da razão NAA/Co (Csernansky et al., 2004) associada a tempo de duração da doença nos tálamos direito e no esquerdo. Estes autores também demonstraram que não existe uma correlação entre a gravidade dos sintomas e as alterações talâmicas.

A correlação negativa entre a atividade talâmica e sintomas positivos revela uma menor atividade metabólica em tálamo nos pacientes com sintomas positivos de psicose. Pode-se, assim, pensar em três grandes alternativas de explicação: 1. a menor atividade revela a disfunção cerebral associada a sintomas de psicose; 2. a redução revela uma reação cerebral de adaptação e controle da disfunção cerebral da psicose; ou 3. a diminuição revela o efeito da medicação utilizada no controle da psicose. Curiosamente, duas exceções em que foi demonstrado aumento de metabolismo, ao invés de redução, ocorreram em relação a delírios bem organizados e em alucinações auditivas não afetivas, justamente sintomas mais nucleares da esquizofrenia. Estes achados requerem confirmação em amostras mais extensas, para excluir possibilidade de erro por múltiplas testagens, e cruzamento da informação com dados de volumetria de tálamo, para responder se o aumento se deve a efeito compensatório a menos volume da área (hiperatividade compensatória), ou se por efeito direto de maior tecido.

Os achados de alteração metabólica talâmica esquerda vão ao encontro do trabalho realizado por Csernansky et al. (2004) e Pliska e Weinberg (2000) ao descreverem a disfunção talâmica.

Nos casos avaliados em que aparece redução da relação NAA/Co bilateralmente, estes podem hipoteticamente estar relacionados a diversos fatores etiológicos, ou seja, uma associação dos dois fatores básicos: o maior determinante genético (circuitos cerebrais com baixa resistência, baixa capacidade de estabelecer circuito inibição-desativação), que sob a ação de estímulos (ambientais ou internos _ hormonais _, como cortisol, testosterona) desequilibram e perdem a capacidade de autorregulação, resultando em maior extensão de

desregulação. Esta hipótese está de acordo com estudos sobre o chamado circuito tálamo-estriado-frontotálamico, ou circuito de Alexander-Delong (Haber, 2003).

Novas pesquisas descrevem a possibilidade de conexões não recíprocas entre o tálamo e a córtex cerebral. Parece haver convergência entre regiões corticais no tálamo como também no núcleo striatum (Haber, 2003).

Sugere-se a necessidade de incrementar as pesquisas nesse sentido, pois ainda não têm sido encontradas referências significativas na literatura pesquisada que permitam estabelecer essas correlações.

8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Os resultados deste estudo devem ser analisados com algumas limitações metodológicas. O tamanho amostral foi pequeno. Segundo estudo de meta-análise de Steen, Hamer e Liebermann (2005), o tamanho mínimo para serem obtidas resultados robustos seria de 39 casos e 39 controles. Esta questão pode ser crítica em relação à ausência de diferença significativa observada entre casos e controles. Apesar disso, a diferença medida ficou na média em relação aos estudos revisados na literatura. Contudo, aumento da amostra poderia revelar diferenças significativas entre casos e controles. Mesmo assim, foi possível observar diferenças significativas de metabolismo talâmicas associadas a indicadores de lesão-organicidade e a psicopatologia. Essas evidências contribuem para a melhor compreensão das disfunções de circuitos e regiões cerebrais na esquizofrenia.

A impossibilidade tecnológica de isolar e estudar as sub-regiões do tálamo é outro fator limitante (Jakary et al., 2005). Neste estudo a colocação do voxel foi realizada de maneira a não compreender no seu interior o líquido cefalorraquidiano e, sim, somente o tálamo.

O emprego da razão NAA/Co, embora permita ser mais confiável do que as quantificações absolutas, igualmente, é um fator limitante na mensuração absoluta dos neurometabólitos (Bertolino et al., 1996,1998^a,1998b,1998c, 2003; Deicken et al., 1998; Fukusako et al., 1999; Ferreira, 2007).

A diferença no posicionamento do paciente, tamanho do voxel, diferenças no *software*, diferenças das amostras dos pacientes podem também ser fatores que determinem alterações nos resultados deste trabalho em relação aos de outros autores.

9 CONCLUSÃO

O estudo demonstra evidências adicionadas a estudos anteriores e algumas originais.

Observou-se que não houve alterações significativas dos metabólitos quando estudados casos e controles, entretanto as diferenças ocorreram quando estudados apenas os casos e correlacionados com a presença de alguns sintomas observados na esquizofrenia. Pode-se verificar a lateralização do comprometimento da esquizofrenia, mostrando que os fatores orgânicos e genéticos comprometem o tálamo direito e a maior desorganização associada a delírios e alucinações, os núcleos do tálamo esquerdo. Observou-se que em algumas situações, tal como em delírios “espalhados”, o comprometimento talâmico é bilateral.

Analisando os achados, conclui-se que ocorrem alterações em núcleos talâmicos na esquizofrenia, seja por redução de neurônios, seja por disfunção metabólica celular. O comprometimento dos núcleos talâmicos associado aos sintomas dos pacientes com esquizofrenia indica que o comprometimento à esquerda ocorre com a maior gravidade da doença.

ANEXOS

ANEXO A

ANEXO 1

Descrição dos critérios de pontuação do OPCRIT

1. Fonte de avaliação

- 1 = Registros/processos clínicos hospitalares
- 2 = Entrevista estruturada efetuada com o indivíduo
- 3 = Sumário preparado
- 4 = Entrevista com o informante
- 5 = Combinação de fontes incluindo entrevista estruturada
- 6 = Combinação de fontes excluindo entrevista estruturada

2. Período de tempo

- 1 = Atual/presente ou episódio mais recente
- 2 = Episódio mais grave que teve
- 3 = Ocorrência em toda a vida de sintomas e sinais
- 4 = Outro episódio especificado ou período de tempo

3. Código do sexo

- 0 = Masculino
- 1 = Feminino

4. Idade de início

Deve ser dado até o ano mais próximo e define-se como a idade mais precoce com que procurou ajuda médica por razões psiquiátricas ou com que os sintomas começaram a causar tensão subjetiva ou prejuízo no funcionamento. (Registrar idade em anos; exemplo: 35.)

5. Modo de início

- 1 = Início súbito definido dentro de horas ou dias
- 2 = Início agudo definido dentro de 1 semana
- 3 = Início moderadamente agudo definido dentro de 1 mês
- 4 = Início gradual durante um período de até 6 meses
- 5 = Início insidioso durante um período maior que 6 meses

Cotar por cima (com pontuação mais baixa) se em dúvida.

6. Solteiro

O indivíduo nunca casou ou (nunca) viveu como se estivesse casado.

0 = Casado

1 = Solteiro

7. Desempregado

O indivíduo não estava empregado no início como definido acima (item 4). Mulheres que trabalham o dia todo em casa são cotadas como empregadas. Estudantes que freqüentam aulas em período integral de um curso são cotados como empregados.

0 = Empregado

1 = Desempregado

8. Duração da doença em semanas (máximo: 99)

A duração total da doença inclui incapacidades prodrômicas e residuais assim como a fase ativa da doença. No distúrbio psicótico, sintomas da fase prodrômica e residual são cotados quando forem apresentados, antes ou depois do episódio ativo, dois dos seguintes sintomas: isolamento social; prejuízo social; comportamento marcadamente peculiar ou diferente; marcado prejuízo na higiene pessoal; afeto embotado, superficial ou inapropriado; discurso digressivo, vago ou hiper-elaborado; ideação estranha ou bizarra; e vivências perceptivas fora do normal.

9. Mau ajustamento pré-mórbido ao trabalho

Refere-se à história de trabalho antes do início da doença. Deve ser cotado (como = 1) se o doente tiver sido incapaz de manter qualquer trabalho durante mais que 6 meses, tiver uma história de mudanças freqüentes de emprego ou tiver sido somente capaz de agüentar um trabalho bem abaixo do esperado pelo seu nível educacional na época do primeiro contato psiquiátrico. Também cotar positivamente um padrão de trabalho doméstico (donas de casa) persistentemente muito mal e insucesso em acompanhar os estudos.

0 = bom ajustamento pré-mórbido

1 = mau ajustamento pré-mórbido

10. Mau ajustamento social pré-mórbido

O doente achava difícil iniciar ou manter relações normais, mostrava persistente isolamento social, mantinha-se ensimesmado ou mantinha interesses solitários antes dos sintomas psicóticos.

0 = bom ajustamento

1 = mau ajustamento

11. Distúrbio de personalidade pré-mórbido

Evidência de distúrbio de personalidade inadequada, esquizóide, esquizotípica, paranóide, ciclotímica, psicopática e/ou sociopática presente desde a adolescência e anterior ao início dos sintomas psicóticos.

0 = ausente

1 = presente

12. Abuso de álcool/drogas dentro de 1 ano do início de sintomas psicóticos

Abuso de álcool: quando a quantidade é excessiva (julgamento do avaliador), quando ocorrem complicações relacionadas com o álcool durante o ano anterior ao primeiro contato psiquiátrico

(deve ser avaliado rigorosamente, pois é critério de exclusão para algumas definições de esquizofrenia).

0 = ausente

1 = presente

Abuso de drogas: quando drogas não prescritas são repetidamente tomadas ou drogas prescritas são usadas em quantidades excessivas e sem supervisão médica no ano anterior ao primeiro contato psiquiátrico.

0 = ausente

1 = presente

13. História familiar da esquizofrenia

Clara história de esquizofrenia em parentes de primeiro ou segundo grau.

0 = não

1 = sim

14. História familiar de outra doença psiquiátrica

Parentes em primeiro ou segundo grau têm outra doença psiquiátrica suficientemente grave para justificar encaminhamento psiquiátrico.

0 = não

1 = sim

15. Doença cerebral estrutural anterior ao início

Há evidência pelo exame físico e/ou investigações especiais de doença física que pode explicar todos ou a maioria dos sintomas mentais. Isto pode incluir uma lesão cerebral clara (ou

lesões), marcada perturbação metabólica ou estado induzido por drogas que sabidamente causam perturbação psicótica, confusão ou alteração do grau de consciência. Anomalias não específicas (exemplo: alargamento dos ventrículos no TCC) não devem ser incluídas.

0 = ausente

1 = presente

16. Claro estressor psicossocial anterior ao início

Ocorreu um acontecimento ameaçador grave ou moderadamente grave antes do início do distúrbio, que é improvável ser resultado do próprio comportamento do indivíduo (isto é, o acontecimento pode ser visto como independente ou incontrolável).

0 = ausente

1 = presente

17. Comportamento bizarro

Comportamento que é estranho e incompreensível aos outros. Inclui comportamento que pode ser interpretado como uma resposta a alucinações auditivas ou interferência com o pensamento.

0 = ausente

1 = presente

18. Catatonia

O doente exibe persistentes maneirismos, estereotípias, posturas, catalepsia, aderência automática às instruções, estupor ou excitação que não são explicáveis por alterações afetivas.

0 = ausente

7 = se presente durante pelo menos uma porção significativa de tempo durante um período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = se presente durante qualquer outra duração ou se a duração é desconhecida

19. Atividade excessiva

O doente está marcadamente hiperativo. Isso inclui atividade motora, social e sexual.

8 = se a hiperatividade dura pelo menos 2 dias

9 = para uma duração de pelo menos 4 dias

1 = para uma duração de pelo menos 1 semana

2 = para uma duração de pelo menos 2 semanas

20. Atividade perigosa

O doente está excessivamente envolvido em atividades com elevado potencial de conseqüências dolorosas, que não é reconhecido (exemplo: gastos excessivos, indiscrições sexuais, condução perigosa, etc.).

8 = para uma duração de pelo menos 2 dias

9 = para uma duração de pelo menos 4 dias

2 = duração de pelo menos 2 semanas

1 = duração de pelo menos 1 semana

21. Distratibilidade

O doente vivencia dificuldades de concentração no que se passa à sua volta porque a atenção é muito facilmente desviada para fatores irrelevantes ou externos.

8 = duração de pelo menos 2 dias

9 = duração de pelo menos 4 dias

2 = pelo menos 2 semanas

1 = pelo menos 1 semana

22. Necessidade de sono reduzida

O doente dorme menos mas não se queixa de insônia. O tempo extra acordado é habitualmente

ocupado com atividades excessivas.

8 = duração de pelo menos 2 dias

9 = duração de pelo menos 4 dias

1 = pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

23. Atividade agitada

O doente mostra atividade excessiva, tal como excitação motora, torcer as mãos, andar de um lado para o outro, tudo habitualmente acompanhado por uma expressão de angústia mental.

1 = se presente por pelo menos 1 semana

2 = se presente por pelo menos 2 semanas

3 = se presente por pelo menos 1 mês

24. Atividade lentificada

O doente refere que se sente lentificado e incapaz de se mexer. Outros podem descrever sentimentos subjetivos de retardamento que podem ser notados pelo clínico que o examina.

1 = se presente por pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

3 = pelo menos 1 mês

25. Perda de energia/cansaço

Queixa subjetiva de se sentir excessivamente cansado e sem energia.

1 = se presente por pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

3 = pelo menos 1 mês

26. Discurso difícil de entender

Discurso que torna a comunicação difícil por causa da falta de organização lógica ou organização compreensível. Não inclui disartria ou dificuldade em falar.

0 = ausente

1 = presente

27. Incoerência

A construção gramatical normal das frases se rompeu. Inclui “salada de palavras” e deve ser cotada somente conservadoramente para formas extremas de distúrbio formal do pensamento.

0 = ausente

7 = se presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou a duração não está especificada

28. Distúrbio formal do pensamento positivo

O doente tem um discurso fluente mas tende a se comunicar mal devido a neologismos, uso bizarro de palavras, descarrilamento, perda da associação.

0 = ausente

7 = se presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração inespecífica

29. Distúrbio formal do pensamento negativo

Inclui pobreza do pensamento, freqüente bloqueio do pensamento, pobreza do discurso ou pobreza do conteúdo do discurso.

0 = ausente

1 = presente

30. Pressão do discurso

O doente está muito mais falador do que o habitual ou sente-se sob pressão para continuar a falar. Inclui distúrbio formal do pensamento tipo maníaco com associações por sons, jogos de palavras ou rimas.

8 = duração de pelo menos 2 dias

9 = duração de pelo menos 4 dias

1 = pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

31. Pensamentos acelerados

O doente vivencia os pensamentos que ocorrem em sua cabeça, ou os outros observam fuga de idéias e acham difícil seguir o que o doente está dizendo, ou o interrompem por causa da rapidez e quantidade do discurso.

8 = duração de pelo menos 2 dias

9 = pelo menos 4 dias

1 = pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

32. Restrição do afeto

As respostas emocionais do doente são limitadas em amplitude, e na entrevista há uma impressão de indiferença maliciosa ou de “falta de contato”.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração inespecífica

33. Embotamento afetivo

As respostas emocionais do doente são persistentemente sem grande profundidade e mostram uma completa falência em ressoar a mudança exterior. Diferenças entre restrição e embotamento do afeto devem ser consideradas de grau, com embotamento sendo somente cotado em casos extremos.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração inespecífica

34. Afeto inapropriado

As respostas emocionais do doente são inapropriadas às circunstâncias; por exemplo: rir enquanto se discutem ocorrências dolorosas ou tristes, “risinhos” tolos sem razão aparente.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo por pelo menos 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração inespecífica

35. Elevação do humor

O humor predominante do doente é de elevação.

8 = duração de pelo menos 2 dias

9 = duração de pelo menos 4 dias

1 = pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

Se a elação durou menos de 1 semana, mas o doente foi hospitalizado por doença afetiva, cotar 1.

36. Humor irritável

O humor do doente é predominantemente irritável.

8 = duração de pelo menos 2 dias

9 = pelo menos 4 dias

1 = pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

Se a elação durou menos de 1 semana, mas o doente foi hospitalizado por doença afetiva, cotar 1.

37. Disforia

Humor persistentemente deprimido ou “pra baixo”, humor irritável e triste ou perda difusa do interesse.

1 = presente durante pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

3 = pelo menos 1 mês

38. Variação diurna (humor pior de manhã)

Disforia, humor “pra baixo” e/ou sintomas depressivos associados são piores logo após o acordar, com alguma melhoria (mesmo se somente ligeira) à medida que o dia passa.

0 = ausente

1 = presente

39. Perda de prazer

Incapacidade difusa de ter prazer em qualquer atividade. Inclui marcada perda de interesse ou perda da libido.

1 = duração de pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

3 = pelo menos 1 mês

40. Diminuição da libido

Redução clara e persistente do interesse ou impulso sexual em comparação com o nível antes do início da doença.

0 = ausente

9 = duração de pelo menos 4 dias

1 = pelo menos 1 semana

41. Dificuldade de concentração

Queixa subjetiva de ser incapaz de pensar com clareza, tomar decisões, etc.

1 = duração de pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

3 = pelo menos 1 mês

42. Excessiva autoculpabilização

Sentimentos extremos de culpa e desvalorização. Pode ser de intensidade delirante (“a pior pessoa do mundo”).

1 = duração de pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

3 = pelo menos 1 mês

43. Ideação suicida

Preocupação com pensamentos de morte (não necessariamente a própria). Pensa em suicídio, desejaria estar morto, tentativas de suicídio.

1 = duração de pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

3 = pelo menos 1 mês

44. Insônia inicial

O doente refere ser incapaz de começar a dormir, permanecendo pelo menos 1 hora acordado.

1 = duração de pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

3 = pelo menos 1 mês

Cotar este item só se houver informação sobre insônia.

45. Insônia intermediária (sono fragmentado)

Na maioria das noites, o sono está perturbado, o doente acorda no meio do sono e tem dificuldade em voltar a adormecer.

0 = ausente

1 = presente

Cotar este item só se houver informação sobre insônia.

46. Despertar precoce

O doente se queixa de acordar persistentemente pelo menos 1 hora mais cedo que a hora habitual de acordar.

1 = duração de pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

3 = pelo menos 1 mês

47. Sonolência excessiva

O doente se queixa de dormir em demasia.

1 = duração de pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

3 = pelo menos 1 mês

48. Diminuição do apetite

O doente tem queixas subjetivas de diminuição do apetite (não necessariamente se observa comer menos).

1 = duração de pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

3 = pelo menos 1 mês

49. Perda de peso

1 = perda de 500 g por semana durante várias semanas

2 = perda de pelo menos 1 kg por semana durante várias semanas

3 = perda de pelo menos 5 kg durante o período de 1 ano

Não cotar as perdas de peso consecutivas a dietas voluntárias para emagrecer.

50. Aumento do apetite

O doente descreve aumento do apetite e/ou “comer reconfortante”.

1 = duração de pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

3 = pelo menos 1 mês

51. Aumento de peso

1 = aumento de 500 g por semana durante várias semanas

2 = aumento de pelo menos 1 kg por semana durante várias semanas

3 = aumento de pelo menos 5 kg durante o período de 1 ano

52. Relação sintomas psicóticos/afetivos (item decisivo para diagnóstico; preencher com cuidado)

0 = sem/não co-ocorrência

1 = os sintomas psicóticos dominam o quadro clínico, embora possa ocorrer também perturbação afetiva ocasional

2 = os sintomas psicóticos e afetivos estão equilibrados; nenhum grupo de sintomas domina o curso global da doença

3 = os sintomas afetivos predominam, embora possam também ocorrer sintomas psicóticos
 4 = como na cotação 2 (ver acima), mais delírios ou alucinações durante pelo menos 2 semanas, mas sem sintomas do humor proeminentes

53. Aumento da sociabilidade

1 = excessiva familiaridade

2 = perda das inibições sociais, resultando em comportamento inadequado às circunstâncias e que não é próprio do seu caráter (duração de pelo menos 1 semana)

9 = um (excessiva familiaridade) ou outro (perda das inibições sociais), quando ocorrem durante pelo menos 4 dias e menos que 1 semana

54. Delírios persecutórios

Inclui todos os delírios com ideação persecutória.

0 = ausente

1 = presente

Ao cotar delírios, cotar cada um separadamente em uma categoria, descrevendo o tipo específico de delírio (persecutório, grandioso, influência/referência, bizarro, passividade, percepção delirante primária, outros delírios primários, roubo do pensamento, culpa, pobreza ou niilístico).

55. Delírios bem sistematizados

A doença é caracterizada por uma série de delírios bem organizados ou bem sistematizados.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração inespecífica

56. Aumento da auto-estima

O doente acredita que é uma pessoa excepcional, com poderes, planos, talentos ou capacidades

especiais. Cotar positivamente aqui se idéia sobrevalorizada, mas se a qualidade é delirante, cotar também o item 57 (delírios de grandeza).

8 = duração de pelo menos 2 dias

9 = pelo menos 4 dias

1 = pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

57. Delírio de grandeza

O doente tem um exagerado sentimento da sua importância, tem poderes ou capacidades excepcionais ou acredita que é rico ou famoso, nobre ou parente de pessoas importantes. Inclui também delírios de identificação com Deus, anjos, o Messias, etc. (ver também item 56).

8 = duração de pelo menos 2 dias

9 = pelo menos 4 dias

1 = pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

58. Delírio de influência

Os acontecimentos, objetos ou pessoas do ambiente circundante do doente têm um significado especial, freqüentemente de natureza persecutória. Inclui idéias de referência provenientes da televisão, rádio ou jornais, sendo que o doente acredita que esses órgãos de informação fornecem instruções ou prescrevem certos comportamentos.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração inespecífica

59. Delírios bizarros

Delírios estranhos, absurdos ou fantásticos cujo conteúdo pode ter uma qualidade mística, mágica ou de ficção científica.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer duração ou duração não está especificada

60. Delírios espalhados

Delírios que se alastram à maioria dos aspectos da vida do doente e/ou preocupam-no durante a maior parte do tempo.

0 = ausente

7 = presente por uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração inespecífica

Este item deve ser cotado em adição à cotação dos tipos de delírios descritos.

61. Delírios de passividade

Inclui todas as sensações, emoções ou ações fabricadas. Inclui todas as vivências de influência em que o doente sabe que seus impulsos, sentimentos, atos ou sensações somáticas são controlados ou impostos por um agente externo.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração inespecífica

62. Percepção delirante primária

O doente percebe alguma coisa no ambiente externo que desencadeia uma crença especial, relativamente significativa, incompreensível, da qual está certo e que de algum modo está vagamente ligada com a percepção desencadeante.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração inespecífica

63. Outros delírios primários

Inclui humor delirante e idéias delirantes.

O humor delirante é um humor estranho em que o ambiente parece mudado de uma forma ameaçadora, mas o significado da mudança não pode ser compreendido pelo doente, que geralmente está tenso, ansioso ou baralhado. Pode levar a uma crença delirante. Uma idéia delirante surge subitamente na mente do doente completamente formada e não anunciada por quaisquer pensamentos relacionados.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração inespecífica

64. Delírios e alucinações que duram 1 semana

Qualquer tipo de delírio acompanhado por qualquer tipo de alucinação durando 1 semana.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração inespecífica

Este item deve ser cotado em adição à cotação dos tipos de delírios descritos.

65. Alucinações e delírios persecutórios/ciúme

Este item se explica por si mesmo. Notar que as crenças anormais são de intensidade e qualidade delirantes e são acompanhadas de alucinações verdadeiras.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração não está especificada

Este item deve ser cotado em adição à cotação dos tipos de delírios descritos.

66. Inserção do pensamento

O doente reconhece que os pensamentos estão sendo colocados na sua cabeça, não sendo reconhecidos como seus e tendo sido provável ou claramente inseridos por um agente externo.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração inespecífica

67. Roubo do pensamento

O doente vivencia paragem dos pensamentos na sua cabeça, o que pode ser interpretado como sendo os pensamentos retirados (ou roubados) por algum agente externo.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração não está especificada

68. Difusão do pensamento

O doente vivencia difusão do pensamento para fora de sua cabeça, de modo que podem ser compartilhados pelos outros ou até vividos por outros.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração não está especificada

69. Delírios de culpa

Crença firme mantida pelo doente de ter cometido algum pecado, crime ou ter causado dano a outros, apesar da inexistência de qualquer evidência objetiva em apoio dessa crença.

0 = ausente

1 = presente

70. Delírios de pobreza

Crença firme mantida pelo paciente de ter perdido todo ou muito do seu dinheiro ou bens e ter ficado pobre, apesar da inexistência de qualquer evidência objetiva em apoio dessa crença.

0 = ausente

1 = presente

71. Delírios niilísticos

Crença firmemente mantida de que alguma parte do corpo do doente tenha desaparecido, apodrecido ou esteja afetada por alguma doença devastadora ou maligna, apesar da inexistência de qualquer evidência objetiva em apoio dessa crença.

0 = ausente

1 = presente

72. Eco do pensamento

Cotar 1 se o doente vivencia pensamentos repetidos ou ecoados na sua cabeça ou de uma voz fora de sua cabeça.

0 = ausente

1 = presente

73. Alucinações auditivas na terceira pessoa

Duas ou mais vozes dialogando sobre o doente na terceira pessoa. Cotar se “verdadeiras” ou “pseudo-alucinações”, isto é, a diferenciação da origem das vozes não é importante.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração não está especificada

74. Vozes comentadoras das atividades

O doente ouve vozes que descrevem suas ações, sensações ou emoções à medida que ocorrem. Cotar quer estas sejam possíveis “pseudo-alucinações” ou claras alucinações (verdadeiras).

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração não está especificada

75. Vozes insultórias/insultantes/acusatórias/persecutórias

Vozes que falam para o doente de modo insultuoso, acusatório ou persecutório.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração não está especificada

76. Outras alucinações auditivas (não afetivas)

Qualquer outro tipo de alucinação auditiva. Inclui vozes agradáveis ou neutras e alucinações não verbais.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração não está especificada

77. Alucinação não-afetiva de qualquer modalidade

Alucinações nas quais o conteúdo não tem relação aparente com elação ou depressão.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração não está especificada

78. Diagnóstico em toda a vida de abuso/dependência de álcool

Uso continuado, apesar do conhecimento de ter um problema persistente ou recorrente social, ocupacional, psicológico ou físico que é causado ou exacerbado pelo uso de álcool; ou uso recorrente em situações nas quais é fisicamente prejudicial; ou sintomas claramente indicativos de dependência. Um dos supracitados deve ter ocorrido persistentemente durante pelo menos

1 mês; ou repetidamente durante um período mais longo.

0 = não

1 = sim

79. Diagnóstico em toda a vida de abuso/dependência de *Cannabis*

Uso continuado apesar do conhecimento de ter um problema persistente ou recorrente social, ocupacional, psicológico ou físico que é causado ou exacerbado pelo uso de *Cannabis*; ou uso recorrente em situações nas quais é fisicamente prejudicial; ou sintomas claramente indicativos de dependência. Um dos supracitados deve ter ocorrido persistentemente durante pelo menos

1 mês; ou repetidamente durante um período mais longo.

0 = não

1 = sim

80. Diagnóstico em toda a vida de abuso/dependência de outras substâncias

Uso continuado apesar do conhecimento de ter um problema persistente ou recorrente social, ocupacional, psicológico ou físico que é causado ou exacerbado pelo uso de outras substâncias;

ou uso recorrente em situações nas quais é fisicamente prejudicial; ou sintomas claramente indicativos de dependência. Um dos supracitados deve ter ocorrido persistentemente durante pelo menos 1 mês; ou repetidamente durante um período mais longo.

0 = não

1 = sim

81. Abuso/dependência de álcool com psicopatologia

Abuso ou dependência como definido no item 78 acompanhado por qualquer dos itens precedentes que descrevem psicopatologia.

0 = não

1 = sim

82. Abuso/dependência de *Cannabis* com psicopatologia

Abuso ou dependência como definido no item 79 acompanhado por qualquer dos itens precedentes que descrevem psicopatologia.

0 = não

1 = sim

83. Abuso/dependência de outras substâncias com psicopatologia

Abuso ou dependência como definido no item 80 acompanhado por qualquer dos itens precedentes que descrevem psicopatologia.

0 = não

1 = sim

84. Informação não-credível

O doente dá respostas enganadoras às questões ou fornece um relato salgado, incoerente ou inconsciente.

0 = não

1 = sim

85. Ausência de *insight*

O doente é incapaz de reconhecer que as suas vivências são anormais ou que são produto de processos mentais anômalos, ou reconhece que as suas vivências são anormais, mas dá uma explicação delirante.

1 = ausência de *insight*

0 = presença de *insight*

86. Contato difícil

O entrevistador tem dificuldade em estabelecer contato com o doente, que parece distante ou alheio. Não incluir doentes que são difíceis de entrevistar devido a hostilidade ou irritabilidade.

0 = não

1 = sim

87. Prejuízo/incapacidade durante o distúrbio

0 = sem prejuízo

1 = prejuízo subjetivo no trabalho, escola ou funcionamento social

2 = prejuízo no papel mais importante da vida, com clara redução na produtividade e/ou foi criticado por isso

3 = não funcionou nada no papel mais importante da vida durante mais de 2 dias ou foi requerida a internação, ou ocorreram sintomas psicóticos ativos, tais como delírios ou alucinações

88. Deterioração do nível de funcionamento pré-mórbido

O doente não recupera o nível de funcionamento social, ocupacional ou emocional pré-mórbido após um episódio agudo da doença.

0 = ausente

1 = presente

89. Os sintomas psicóticos respondem aos neurolépticos

Avaliar globalmente o período total. Cotar positivamente se a doença parece responder a qualquer tipo de neuroléptico (*depot* ou oral) ou se ocorre recaída quando a medicação é suspensa.

0 = não

1 = sim

90. Curso da doença

1 = Episódio único com boa recuperação

4 = Doença crônica contínua

2 = Episódios múltiplos com boa recuperação entre eles

5 = Doença crônica contínua com deterioração

3 = Episódios múltiplos com recuperação parcial entre eles

Cotar este item em sentido hierárquico; por exemplo: se o curso da doença no passado foi cotado 2, mas se no presente for 4, então a cotação correta é 4.

ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) para participar, como voluntário, em uma pesquisa. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar a fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa, você não será penalizado (a) de forma alguma. Em caso de dúvida você pode procurar o pesquisador responsável, Senair Alberto Ambros, CREMERS 7869, através do telefone (54) 99827178, ou co Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Passo Fundo pelo telefone (54) 33168370.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

Título do projeto: “Alterações de espectroscopia de ressonância magnética protônica no tálamo de esquizofrênicos e sujeitos normais – diferenças em N-acetilaspártato”.

Pesquisador responsável: Senair Alberto Ambros

Telefone para contato: (54) 99827178

Equipes participantes: entrevistadores, técnico em ressonância magnética.

Telefones para contato:

A esquizofrenia é um transtorno de etiologia desconhecida, ocorrendo em 1% da população, com frequência em adultos jovens. O diagnóstico continua a se basear em critérios essencialmente clínicos. Estudos têm enfatizado o envolvimento do tálamo na esquizofrenia. A proposta deste estudo é avaliar a integridade estrutural e química do tálamo em pacientes com esquizofrenia comparados com indivíduos saudáveis.

Levando em conta este fato, a presente pesquisa pretende investigar a integridade do tálamo com o objetivo de ampliar o conhecimento sobre seu comprometimento na esquizofrenia.

Para tanto será entregue a carta de apresentação e, em seguida, termo de consentimento livre e esclarecido. No momento seguinte será realizada a entrevista. Feito isso, solicitamos a sua participação em permitir a realização de exame de ressonância magnética no Hospital São Vicente de Paulo.

À identidade do participante será garantida sigilo, seguindo o Código de Ética Profissional do Médico. Os dados obtidos serão utilizados para fins acadêmicos, embasando, assim, a produção de conhecimento científico. A divulgação dos resultados poderá ser feita através da apresentação dos resultados finais da pesquisa à banca avaliadora do mestrado, congressos e através de artigo em publicação científica.

O termo de consentimento livre e esclarecido poderá ser retirado a qualquer momento, sem que isso provoque qualquer prejuízo, penalidade, ou interrupção do tratamento.

A sua participação trará grande benefício, pois com a ampliação do conhecimento poderemos buscar novas maneiras para avaliar a esquizofrenia.

Senair Alberto Ambros

CREMERS 7869

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO

Eu, _____ RG _____,
CPF _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo.

Fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador Senair Alberto Ambros e por sua equipe, _____, sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isso leve a qualquer penalidade ou interrupção do meu tratamento.

Passo Fundo, _____, de _____, de 2006.

Assinatura do Participante

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar.

Nome: _____ Assinatura: _____

Nome: _____ Assinatura: _____

Ficha catalográfica

Ambros, Senair Alberto.

**Título do trabalho/ Senair Alberto Ambros,
Orient. Paulo Belmonte Abreu / - Porto Alegre – Minter: 2008**

**Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
Faculdade de Medicina, Programa de Pós- Graduação em Medicina: Ciência da Saúde.**

- 1. Esquizofrenia.**
- 2. Espectroscopia por ressonância magnética.**
- 3. Tálamo.**

Catologação Bibliográfica FAMED/HCPA