



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Alterações estruturais na Esquizofrenia

Adriana Faria Lopes

Orientado por:

Professora Doutora Filipa Novais

Co-Orientado por:

Doutor Pedro Câmara Pestana

Julho' 2021

O Trabalho final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Resumo

A esquizofrenia é uma doença psiquiátrica crônica caracterizada por sintomas positivos, negativos e cognitivos cujo diagnóstico assenta exclusivamente numa base clínica. Com o advento da ressonância magnética, tem sido possível uma maior compreensão da fisiopatologia subjacente à perturbação. Paralelamente, observou-se que doentes com primeiro episódio psicótico já apresentavam alterações neuro-imagiológicas. Neste trabalho pretendeu-se comparar as alterações apresentadas por doentes crónico e por doentes com primeiro episódio psicótico, e, ainda, compará-las com as apresentadas por doentes com perturbação afetiva bipolar.

Para a realização desta revisão narrativa procedeu-se a uma pesquisa bibliográfica através da *Pubmed*.

A evidência revelou uma extensa heterogeneidade de dados. Contudo, verificaram-se, no doente crónico, com maior frequência as seguintes alterações: aumento volumétrico dos ventrículos laterais e III ventrículo acompanhado por uma diminuição do volume cerebral total; diminuição volumétrica do lobo temporal, quer das suas estruturas neocorticais, quer dos elementos do sistema límbico, incluindo o complexo amígdala-hipocampo, circunvoluções para-hipocámpica, temporal superior e circunvolução do corpo caloso; do córtex pré-frontal e circunvoluções frontais média e inferior; do lobo parietal, incluindo a circunvolução parietal ascendente e o lóbulo parietal inferior com as circunvoluções supramarginal e angular. Foi constatado um envolvimento das estruturas subcorticais tendo sido identificado um aumento volumétrico dos gânglios da base e uma redução do volume talâmico. De maneira global, estes mesmos achados são identificados nos doentes com primeiro episódio psicótico, à exceção do volume intracraniano e do volume da amígdala que frequentemente se encontram preservados.

A comparação com as alterações presentes na perturbação afetiva bipolar exibiu uma extensa sobreposição. Porém, nesta o que mais contrasta com a esquizofrenia é a aparente manutenção do volume da amígdala e hipocampo e ausência de diminuição do volume talâmico.

Conclui-se que as alterações neuro-imagiológicas são visíveis desde fases precoces da esquizofrenia e há uma extensa sobreposição com a doença bipolar.

Palavras-chave: *schizophrenia, first episode schizophrenia, first episode psychosis, neuroimaging, bipolar disorder.*

Abstract

Schizophrenia is a psychiatric disorder characterised by positive, negative and cognitive symptoms and diagnosed exclusively through clinical analysis. With the rise in imaging studies, namely magnetic resonance, it has been possible to gain increased comprehension of the physiopathology associated with schizophrenia. In parallel, it has been observed that patients with the first episode of psychosis already exhibit neuroimaging alterations. A comparison of alterations associated to chronic and first episode schizophrenia was initially performed, followed by a comparison with alterations associated to patients with bipolar disorder.

For this review, a bibliographic research through the Pubmed platform has been performed.

Evidence has revealed high heterogeneity of data, however, it has been verified that the chronic patient displays with higher frequency the following alterations: increased volumetry of the lateral and III ventricle alongside decreased total brain volume; decreased volumetry of the temporal lobe, both in neocortical structures and in the limbic system, including the complex amygdala-hippocampus, parahippocampal gyrus, superior temporal gyrus and corpus callosum gyrus; prefrontal cortex and frontal medial and inferior gyrus; parietal lobe, including ascending parietal gyrus and the inferior parietal lobe with supramarginal and angular gyrus. Moreover, an alteration was also seen on the subcortical structures, namely an increased in volume of the basal ganglia and decrease in volume of the thalamus. With the exception of intracranial and amygdala volume, which remains equivalent, these findings are also seen in patients with first psychotic episode. A comparison with bipolar disorder showed extensive overlap, nonetheless some differences were found as the amygdala, hippocampus and thalamus showed no volume alterations. It can be concluded that neuroimaging alterations are seen from the early stages of schizophrenia and that there is an overlap with bipolar disorder.

Keywords: schizophrenia, first episode schizophrenia, first episode psychosis, neuroimaging, bipolar disorder.

Índice

Resumo.....	3
Abstract	5
Índice.....	6
Introdução.....	7
Métodos	11
Resultados.....	12
Discussão.....	18
Conclusão	23
Bibliografia	24
Agradecimentos	26

Introdução

No século XIX, o psiquiatra Morel emprega o termo *démence précoce* para descrever uma doença que se inicia na adolescência e que se caracteriza por perda de contacto com a realidade, comportamento bizarro, *self-neglect* e que culmina com deterioração das faculdades cognitivas, que viria a ser conhecida mais tarde como esquizofrenia. Posteriormente, Kraepelin, seguindo a visão de Morel mas focando-se no curso da doença, propôs uma divisão entre *démence précoce* e psicose maníaco-depressiva, que viria a ser conhecida mais tarde como perturbação afetiva bipolar [1]. Bleuler emprega pela primeira vez o termo “esquizofrenia” porque a principal característica observada é uma cisão entre as diferentes funções do eu, revelando uma fragmentação da unidade – *mente cindida* [2]. Para este psiquiatra, o fundamental eram os mecanismos psicopatológicos subjacentes aos sintomas, pelo que inferiu um grupo de sintomas que estariam sempre presentes e seriam exclusivos desta doença. Perpetuaram-se na história como os “Quatro A’s de Bleuler” (autismo, ambivalência, associação de ideias prejudicada e embotamento afetivo) [3], [4]. Por oposição, a um outro grupo de sintomas que definiu como sendo acessórios, onde se incluíam os delírios, alucinações e alterações do comportamento, que curiosamente correspondiam aos sintomas mais comumente reportados à época, mas que, para Bleuler, não apresentavam relevância diagnóstica. Recusou a definição de Kraepelin no que concerne ao início da doença numa fase inicial da vida e ao curso inevitável de deterioração cognitiva, ao observar doentes em que o início da doença não era necessariamente precoce e outros que apresentavam algum grau de remissão parcial [1], [4]. Desvalorizou a importância atribuída à demência de Kraepelin, e acreditava que esta decorria dos sintomas fundamentais devido à perda dos processos associativos.

Por fim, importa ainda referir a contribuição de Kurt Schneider que elencou um conjunto de critérios com o intuito de tornar o diagnóstico de esquizofrenia mais fidedigno, ao definir um grupo de sintomas patognomónicos conhecidos como os “sintomas de primeira ordem de Schneider”, que incluíam sonorização do pensamento, alucinações auditivo-verbais interpelativas ou passíveis de comentar na terceira pessoa as ações do eu, alucinações somáticas, difusão, inserção ou roubo do pensamento (alienação do pensamento) e percepção delirante, que decorriam da fragmentação do eu. Contrariamente aos sintomas fundamentais de Bleuler, Schneider não lhes atribuiu

qualquer papel psicopatológico, tendo constatado que a sua presença não era necessária nem tampouco suficiente para fazer o diagnóstico [1].

Atualmente, a esquizofrenia é caracterizada pela combinação heterogênea de sintomas manifestados por uma diversa psicopatologia. Estes sintomas podem ser classificados em três categorias distintas: positivos, negativos e cognitivos. Os sintomas positivos incluem alteração do pensamento, quer quanto ao conteúdo com delírio de várias temáticas, mas predominantemente paranóide, quer quanto à forma com perda do processo associativo do pensamento; alteração da percepção com alucinações passíveis de afetar qualquer modalidade sensorial, sendo as mais comuns as auditivas e as verbais; e alteração da linguagem com discurso desorganizado e verborreia, que se caracterizam pela perda de contacto com a realidade [5], [6]. Os sintomas negativos, por vezes descritos como síndrome amotivacional, incluem alteração da afetividade com anedonia, embotamento afetivo e apatia; alteração da linguagem com bradifemia; alteração da vontade e impulsividade com abulia e avolia; e alteração do comportamento com isolamento social [6]. Os sintomas cognitivos são expressos por um largo espetro de disfunções cognitivas, que contemplam alterações na atenção, na aprendizagem, na fluência, na vigilância e na função executiva [5], [7].

Atualmente a esquizofrenia é diagnosticada exclusivamente por critérios clínicos estabelecidos no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition* (DSM-V) ou no *International Classification of Diseases 10th Edition*. No DSM-V são definidos os critérios que definem perturbações psicóticas, denotando uma provável sobreposição com outras perturbações psicóticas, nomeadamente a perturbação afetiva bipolar e perturbação esquizoafetiva. A ausência de meios complementares de diagnóstico, sejam eles análises laboratoriais ou exames de imagem diagnósticos, torna a identificação da perturbação mais subjetiva. Com o uso crescente da ressonância magnética nuclear tem sido possível detetar alterações estruturais e funcionais nestes doentes, o que poderá contribuir para o diagnóstico. Contudo, com a evidência disponível, à data, estas alterações neuro-imagiológicas não são ainda diagnósticas.

A esquizofrenia apresenta uma incidência relativamente baixa e uma prevalência de 1% mundialmente, o que reflete a sua cronicidade [5]. Diagnosticada ligeiramente mais no sexo masculino do que no feminino 1.4:1. No sexo feminino tende a ser diagnosticada mais tardiamente e há uma distribuição bimodal com um segundo pico

na menopausa. A esquizofrenia está associada a uma redução da esperança média de vida, que pode ser de dez a vinte anos, sendo o suicídio o principal contribuidor para este excesso de mortalidade numa fase inicial da doença com um risco de suicídio de 10% ao longo da vida [8]. As causas cardiovasculares têm sido apontadas como a principal causa de morte numa fase mais tardia que se atribui à ampla prevalência de hábitos tabágicos nestes doentes, adoção de um estilo de vida pouco saudável e obesidade decorrente da terapêutica que contribuem para o síndrome metabólico, com excesso de mortalidade cardiovascular e pulmonar [5].

O início da doença, comumente associado ao período do final da adolescência e início da vida adulta, é geralmente precedido por uma fase prodrômica, ou seja, antes do primeiro episódio psicótico, caracterizada por sintomas positivos ligeiros como delírio de autorreferência; humor disfórico; sintomas cognitivos como distração e dificuldade de concentração; e isolamento social que fundamentalmente se traduzem num declínio cognitivo e da interação social que ocorre no início da adolescência. Na realidade, como este fenómeno prodrômico faz uma sobreposição extensa com outras patologias psiquiátricas e também com comportamentos de pessoas com idade presumível de risco, mas que não desenvolvem esquizofrenia, estes sintomas prodrômicos não podem ser considerados diagnósticos.

O estudo epidemiológico da esquizofrenia identificou certos grupos que apresentam um maior risco da doença conferido pela presença de determinados fatores não modificáveis e modificáveis, sendo que estes últimos se tornam relevantes na medida em que constituem um campo de intervenção na prevenção da doença [9]. De destacar complicações obstétricas pré-, peri- e pós-natal que estão associadas a um risco acrescido de desenvolver a doença, acredita-se que a ocorrência destes eventos precoces possam afetar a conectividade neuronal do cérebro ainda em desenvolvimento; idade do pai avançada; sexo masculino; meio urbano; *status* migratório; adversidades sociais; abuso de drogas psicoativas.

Para melhor elucidar a etiopatogenia da esquizofrenia foram desenvolvidos quatro modelos que articulam entre si – genético, neurodesenvolvimento, neurotransmissão e inflamatório.

O modelo do neurodesenvolvimento pressupõe que a patogénese decorre da acumulação de eventos que se iniciam ainda durante o desenvolvimento fetal e que se

prolongam durante a infância e adolescência. Não existe uma separação entre os fatores de risco genéticos e os ambientais, mas uma interação entre estes [10]. Esta hipótese parece ser suportada pela identificação de alterações estruturais e funcionais do sistema nervoso antes da primeira manifestação da doença, pela reduzida progressão destas alterações após o início da doença e pelo facto de vários dos fatores de risco ambientais se relacionarem como o período pré- e perinatal. Falhas apontadas a este modelo incluem o curso variável da doença e o início tardio observado em alguns doentes [5], [8].

Há mais de um século Kraepelin indagou sobre a existência de alterações estruturais cerebrais na esquizofrenia. Com o advento dos estudos de imagem cerebral observou-se com maior frequência: aumento do volume dos ventrículos laterais e III ventrículo; redução volumétrica de estruturas presentes no lobo temporal nomeadamente do complexo amígdala-hipocampo, circunvolução parahipocámpica e circunvolução temporal superior; redução volumétrica do córtex pré-frontal; e parietal, com redução do lóbulo parietal inferior; aumento volumétrico dos gânglios da base; redução volumétrica talâmica; presença de *cavum septi pellucidum* [11]. Fica ainda por identificar o momento em que estas alterações ocorrem e se são progressivas ou estáticas. A evidência obtida estabelece que os doentes com primeiro episódio psicótico já apresentam alterações sistema nervoso central. Todavia, as alterações identificadas por cada grupo de trabalho são muitas vezes distintas ou com uma magnitude diferente entre si, o que evidencia a heterogeneidade que caracteriza a esquizofrenia. Várias questões técnicas sugeridas pelos autores para justificar esta disparidade de resultados consistem na aplicação de diferentes protocolos em populações também distintas entre si. Paralelamente, observa-se uma sobreposição das alterações estruturais quer com outras doenças psiquiátricas, quer com indivíduos saudáveis que experienciam sintomas psicóticos [5], [7]. É esta ausência de limites bem definidos que se pretende colmatar a par de estabelecer um diagnóstico mais preciso recorrendo a outros critérios quer imagiológicos, quer laboratoriais, e para a qual se tem investido.

Esta revisão de literatura tem como objetivo primário caracterizar e comparar as principais alterações imagiológicas estruturais existentes nos doentes com primeiro episódio psicótico e naqueles com esquizofrenia crónica e como objetivo secundário

comparar as alterações imagiológicas estruturais existentes nos doentes com esquizofrenia e naqueles com perturbação afetiva bipolar crónica.

Métodos

Para o cumprimento do disposto superiormente procedeu-se a uma pesquisa bibliográfica através da base de dados *Pubmed* com as seguintes palavras-chave: *schizophrenia, first episode schizophrenia, first episode psychosis, neuroimaging, bipolar disorder*. Foi elaborada uma revisão da evidência publicada nos últimos 15 anos de modo a garantir informação mais recente e evitar a duplicação de estudos. Note-se que foram incluídos artigos prévios a esta data que fossem mencionados nos primeiros. Nesse sentido, foram selecionados artigos de revisão narrativa e de revisão sistemática em inglês. Foram incluídas revisões resultantes de estudos com doentes com diagnóstico de esquizofrenia crónica, primeiro episódio psicótico, perturbação esquizoaffectiva e esquizofreniforme, ainda que não se atentasse sobre os 2 últimos grupos. Foram considerados apenas estudos realizados com recurso à magnética nuclear. Foram excluídos artigos que incidiam exclusivamente sobre ressonância magnética funcional, sequências de difusão e técnicas de espectroscopia, de modo a serem apenas exploradas as alterações estruturais, e também artigos que visavam avaliar a progressão das alterações neuro-imagiológicas num intervalo de tempo reduzido.

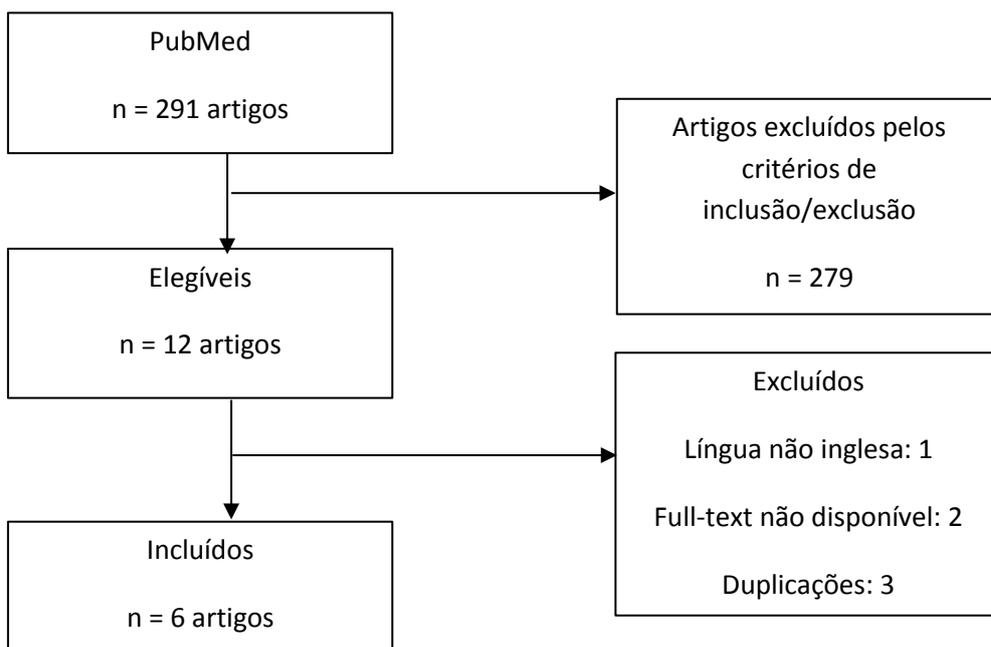


Fig. 1. Diagrama ilustrativo da seleção de artigos.

Resultados

Tabela 1: Artigos incluídos nesta revisão, colunas denotam: Autor, autor(es) e ano; População, podendo ser Primeiro episódio psicótico, Esquizofrenia crónica, ambos ou Perturbação afetiva bipolar; K (N), K: número de estudos, N: número de doentes incluídos; Exame de imagem, tipologia de exame usado; Alterações estruturais, síntese de principais resultados.

Autor	Exame de imagem	População	K (N)	Alterações estruturais
Levitt et al. (2010)	Ressonância magnética (resolução do aparelho não disponível)	Primeiro episódio psicótico	21 (não disponível)	<p>Redução volumétrica de estruturas límbicas e paralímbicas: circunvolução para-hipocámpica e córtex entorrinal; hipocampo; amígdala; circunvolução do corpo caloso.</p> <p>Redução volumétrica do córtex pré-frontal.</p> <p>Redução volumétrica do núcleo caudado.</p> <p>Redução volumétrica de regiões neocorticais do lobo temporal: pólo temporal; circunvoluções temporais superior, média e inferior; circunvolução fusiforme; <i>planum temporale</i>; circunvolução de Heschl.</p>
		Esquizofrenia crónica	41 (não disponível)	<p>Redução volumétrica de estruturas límbicas e paralímbicas: hipocampo; amígdala; circunvolução do corpo caloso. Sem alterações volumétricas na circunvolução para-hipocámpica e córtex entorrinal.</p> <p>Diminuição ou sem alteração volumétrica do córtex pré-frontal.</p> <p>Sem alteração volumétrica do núcleo caudado.</p> <p>Redução volumétrica de regiões neocorticais do lobo temporal: circunvoluções temporais superior, média e inferior; circunvolução fusiforme; circunvolução de Heschl. Sem alterações volumétricas no <i>planum temporale</i>.</p>
Shenton et al (2001)	Ressonância magnética (resolução do aparelho)	Primeiro episódio psicótico	45 (4259)	<p>Sem alterações volumétricas no volume cerebral total.</p> <p>Aumento volumétrico dos ventrículos laterais e III ventrículo.</p> <p>Não foi reportada diminuição do volume total do lobo temporal.</p> <p>Diminuição volumétrica do hipocampo, mas não foi reportada</p>

	não disponível)			<p>diminuição da amígdala. Diminuição volumétrica da circunvolução temporal superior e do <i>planum temporale</i>.</p> <p>Diminuição do volume do lobo frontal.</p> <p>Aumento volumétrico dos gânglios da base.</p>
		Esquizofrenia crónica	148 (9150)	<p>Não reportaram uma diferença significativa do volume cerebral total.</p> <p>Aumento volumétrico dos ventrículos laterais e do III ventrículo.</p> <p>Redução volumétrica do IV ventrículo.</p> <p>Redução volumétrica global do lobo temporal: complexo amígdala-hipocampo; circunvolução para-hipocâmpica; circunvolução temporal superior, incluindo a circunvolução de Heschl e <i>planum temporale</i>.</p> <p>Redução volumétrica do lobo frontal: córtex pré-frontal dorso-lateral; circunvolução frontal inferior e média.</p> <p>Redução volumétrica do lobo parietal: lóbulo parietal inferior, incluindo circunvoluções supramarginal e angular.</p> <p>Não foram reportadas alterações volumétricas no lobo occipital.</p> <p>Diminuição volumétrica cerebello.</p> <p>Aumento volumétrico dos gânglios da base.</p> <p>Não reportaram alterações do volume talâmico. Ausência de adesão intertalâmica.</p> <p>Redução volumétrica do corpo caloso.</p> <p>Presença de <i>cavum septum pellucidum</i>.</p>
Shepherd et al (2012)	Ressonância magnética (0.08T – 3.0T)	Primeiro episódio psicótico	32 revisões sistemáticas (408 - 5839)	<p>Redução do volume cerebral total, mas não foram reportadas alterações do volume intracraniano.</p> <p>Aumento volumétrico do ventrículos laterais e III ventrículo.</p> <p>Redução volumétrica do corpo caloso, mais pronunciada do que na esquizofrenia crónica.</p>

			<p>Redução volumétrica do lobo frontal: circunvoluções frontais média e inferior, e frontal ascendente.</p> <p>Redução volumétrica do lobo parietal: circunvolução parietal ascendente.</p> <p>Redução volumétrica do lobo temporal: circunvoluções temporal superior, de Heschl e fusiforme. Redução volumétrica hipocámpica, não foi reportada uma diminuição da amígdala.</p> <p>Redução volumétrica da circunvolução do corpo caloso e da ínsula.</p> <p>Redução volumétrica talâmica.</p>
		Esquizofrenia crónica	<p>Redução do volume cerebral total e do volume intracraniano.</p> <p>Aumento volumétrico do ventrículos laterais, III e IV ventrículos.</p> <p>Presença de <i>cavum septum pellucidum</i>.</p> <p>Redução volumétrica do corpo caloso.</p> <p>Redução volumétrica do lobo frontal: circunvoluções frontais média e inferior.</p> <p>Redução volumétrica do lobo parietal: circunvolução parietal ascendente.</p> <p>Redução volumétrica do lobo temporal: circunvolução temporal superior; circunvolução de Heschl; circunvolução fusiforme. Redução volumétrica do complexo amígdala-hipocampo e de cada um individualmente.</p> <p>Redução volumétrica da circunvolução do corpo caloso, na sua porção anterior; e na sua porção posterior em direção ao pré-cúneo do lobo parietal.</p> <p>Redução volumétrica da ínsula.</p> <p>Aumento volumétrico do <i>putamen</i> e do <i>globus pallidus</i>. Não foi reportado um aumento volumétrico do núcleo caudado.</p>

				Redução volumétrica do tálamo.
Louise Emsell et al. (2009)	Ressonância magnética (resolução do aparelho não disponível)	Perturbação afetiva bipolar	Não disponível	<p>Preservação do volume cerebral total.</p> <p>Aumento volumétrico dos ventrículos laterais. Não parece haver envolvimento dos III e IV ventrículos</p> <p>Redução volumétrica do lobo frontal: córtex pré-frontal dorso-lateral e órbito-frontal; substância branca.</p> <p>Redução e aumento volumétrico da circunvolução do corpo caloso.</p> <p>Redução volumétrica global do lobo temporal: circunvoluções temporal superior e fusiforme. Aumento volumétrico de estruturas do lobo temporal: circunvoluções temporal superior, fusiforme e para-hipocâmpica. Não foi reportada uma diferença volumétrica na amígdala e no hipocampo.</p> <p>Redução volumétrica do cerebelo.</p> <p>Aumento volumétrico dos gânglios da base.</p> <p>Preservação do volume talâmico.</p>
Birur et al (2017)	Ressonância magnética (1.5T - 3T)	Esquizofrenia crônica	94 (Não disponível)	<p>Redução da substância cinzenta global mais extensa e mais dispersa: cortical, límbica e subcortical.</p> <p>Redução volumétrica da circunvolução do corpo caloso e ínsula.</p> <p>Diminuição volumétrica do hipocampo e amígdala, mais marcada do que na perturbação afetiva bipolar. Diminuição volumétrica talâmica.</p> <p>Gânglios da base: aumento e diminuição volumétrica.</p>
		Perturbação afetiva bipolar		<p>Redução da substância cinzenta global menos extensa.</p> <p>Redução da substância cinzenta na circunvolução do corpo caloso e na ínsula. Redução volumétrica das regiões fronto-temporais menos extensa do que na esquizofrenia.</p> <p>Sem alterações volumétricas do tálamo e gânglios da base, à exceção do núcleo <i>accumbens</i>.</p> <p>Achados da amígdala: sem alterações volumétricas ou diminuição volumétrica, mas menor do que na esquizofrenia</p>

Ellison-Wright et al (2010)	Ressonância magnética nuclear (resolução do aparelho não disponível)	Esquizofrenia crónica	42 (2058)	Diminuição da substância cinzenta do córtex pré-frontal dorsolateral, temporal superior, complexo amígdala-hipocampo, circunvolução do corpo caloso – região posterior, tálamo. Aumento da substância cinzenta dos gânglios da base: <i>globus pallidus</i> e núcleo caudado
		Perturbação afetiva bipolar	14 (366)	Redução da substância cinzenta menos extensa do que na esquizofrenia. Diminuição substância cinzenta na ínsula, circunvolução do corpo caloso – região anterior. Diminuição volumétrica da região pré-frontal. Sem alterações volumétricas da amígdala. Não foram identificadas regiões com aumento de substância cinzenta.

Tendo presente o objetivo primário desta revisão constatou-se que as principais alterações imagiológicas estruturais presentes nos doentes com primeiro episódio psicótico consistem na redução volumétrica do volume cerebral total; aumento volumétrico dos ventrículos laterais e III ventrículo; redução volumétrica de estruturas límbicas e para-límbicas incluindo o complexo amígdala-hipocampo, circunvolução para-hipocâmpica, circunvolução do corpo caloso; presença de *cavum septum pellucidum*; redução volumétrica do córtex pré-frontal; redução volumétrica das circunvoluções temporais superior, média e inferior; e redução volumétrica talâmica.

As alterações imagiológicas estruturais reportadas com maior frequência no doente com esquizofrenia crónica incluem redução volumétrica do volume cerebral total e do volume intracraniano; aumento volumétrico dos ventrículos laterais e do III ventrículo; redução volumétrica do complexo amígdala-hipocampo e de cada um individualmente, circunvolução para-hipocâmpica e temporal superior, circunvolução do corpo caloso; redução volumétrica do córtex pré-frontal e circunvoluções frontais inferior e média; e do lóbulo parietal inferior; aumento volumétrico dos gânglios da base; redução volumétrica talâmica; presença de *cavum septum pellucidum*.

Relativamente ao objetivo secundário observou-se que as alterações imagiológicas estruturais mais comuns no doente com perturbação afetiva bipolar de evolução crónica são preservação do volume cerebral total; aumento volumétrico dos ventrículos laterais; redução volumétrica do córtex pré-frontal dorso-lateral e órbito-frontal e da circunvolução temporal superior; redução volumétrica da circunvolução do corpo caloso e da ínsula; não foi reportada diferença volumétrica na amígdala e hipocampo; e preservação do volume talâmico.

Discussão

Existe uma extensa sobreposição nas alterações estruturais observadas na esquizofrenia crónica e no primeiro episódio psicótico, sendo que as mais distintas entre si são a preservação do volume intracraniano e da amígdala, visíveis no primeiro episódio psicótico, que contrastam com a diminuição volumétrica destes observada numa fase crónica da esquizofrenia e o aumento volumétrico dos gânglios da base, visível na esquizofrenia crónica, que contrasta com a diminuição ou ausência de variação volumétrica observada no primeiro episódio psicótico. As alterações estruturais comuns às duas populações contemplam: aumento volumétrico dos ventrículos laterais e III ventrículo; diminuição do volume cerebral total, do complexo amígdala-hipocampo, da circunvolução temporal superior, do córtex pré-frontal e do tálamo. Relativamente à segunda comparação verificou-se igualmente uma sobreposição de alterações estruturais entre perturbação afetiva bipolar e esquizofrenia. Contudo, na perturbação afetiva bipolar há uma preservação do volume cerebral total, do complexo amígdala-hipocampo e do tálamo, que contrastam com a diminuição volumétrica destes observada na esquizofrenia.

A ventriculomegalia observada em doentes agudos e crónicos pode ser uma consequência da perda de tecido na região envolvente – foi descrita uma correlação entre uma redução da substância cinzenta do lobo temporal esquerdo e um aumento do líquido cefalorraquidiano no corno temporal esquerdo; ou ser uma alteração do neuro-desenvolvimento [11].

A acompanhar a dilatação ventricular, observou-se, nos doentes com primeiro episódio psicótico, uma diminuição do volume cerebral total, sendo 2.7% inferior ao volume cerebral do grupo controlo [12], sendo que não correlacionaram este parâmetro com a duração da psicose, o que pode significar que a atrofia cerebral não seja progressiva após o diagnóstico. *Shenton et al* (2001) reportaram que apenas 22% dos estudos realizados com doentes crónicos demonstraram uma diminuição do volume cerebral total. Reveste-se de particular importância o momento em que estas alterações se tornam detetáveis em exames de imagem, na medida em que, contribui para o esclarecimento da etiologia da esquizofrenia. Se o aumento do volume cerebral total for observável à data das primeiras manifestações da doença é sugestivo de uma etiologia neurodegenerativa, enquanto que, se ocorrer desde uma fase anterior ao início dos

sintomas, ou seja, desde a infância suporta o modelo do neuro-desenvolvimento [11], [12].

Estas duas alterações, dilatação ventricular acompanhada por aumento do líquido cefalorraquidiano e a diminuição do volume cerebral total, dos achados mais robustos, poderão estar relacionados, porém ainda é desconhecida a causa deste aumento [11]. Todavia, há quem equacione a perda de substância cinzenta como uma provável causa, fenómeno que é observado no envelhecimento fisiológico [12].

Tendo presente que as alucinações auditivas e alterações do pensamento constituem sintomas característicos da esquizofrenia compreende-se que haja alteração do processamento auditivo e verbal, com envolvimento do lobo temporal. Não parece existir uma diferença significativa do volume global do lobo temporal, nos doentes com primeiro episódio psicótico [12]. Contrariamente, parece haver, no doente crónico, uma diminuição do volume total do lobo temporal, mais acentuada à esquerda, sendo esta assimetria concordante com o observado na população geral [11], [13]. A complexidade desta região pelas diferentes estruturas, com diferentes funções que inclui exige uma investigação parcelada. *Levitt et al* (2010) revelaram, no doente com primeiro episódio psicótico, uma diminuição volumétrica, de maior magnitude à esquerda, na circunvolução temporal superior, na circunvolução de Heschl e no *planum temporale*. A importância de explorar a circunvolução temporal superior prende-se com o facto de incluir a circunvolução de Heschl que contém a área auditiva primária, e a área de Wernicke no hemisfério dominante, tipicamente o esquerdo, que, por sua vez contém o *planum temporale* que se pensa ser um substrato neurológico da linguagem, regiões cuja disrupção é responsável por alucinações auditivas, alterações do pensamento e sintomas cognitivos. A evidência obtida no doente crónico revela, igualmente, uma diminuição volumétrica da circunvolução temporal superior, assimétrica com maior magnitude à esquerda [11], e uma redução volumétrica do *planum temporale* que se correlacionou com um maior score na *Positive and Negative Symptom Scale* (PANSS) [11], [14]. Nos doentes com primeiro episódio psicótico foi observado que o hipocampo é uma das estruturas que apresenta uma maior redução volumétrica e de forma mais consistente por oposição à amígdala, que ao contrário do esperado por ser também uma estrutura límbica, não apresenta reduções volumétricas numa fase precoce [11], [12]. Concluem que este padrão de resultados suporta a hipótese de um envolvimento

precoce do hipocampo, seguido por um envolvimento mais tardio da amígdala. Todavia, esta ausência de redução volumétrica da amígdala não é transversal a todos os doentes com primeiro episódio psicótico; efetivamente foram várias as revisões que revelaram uma diminuição volumétrica da amígdala [13]. Tendo presente o papel do hipocampo, circunvolução para-hipocámpica e amígdala no estabelecimento da memória, constata-se que estas estruturas desempenham um papel na fisiopatologia da esquizofrenia e efetivamente foram documentadas diminuições volumétricas nesta região [12]. No entanto, não é ainda claro se esta redução do complexo amígdala-hipocampo é específica da esquizofrenia, uma vez que foi relatada noutras doenças psiquiátricas e no envelhecimento fisiológico [12]. A ínsula, no doente crónico, apresenta diminuições volumétricas bilateralmente que se estendem em direção ao córtex parietal e temporal superior [12], alteração que também foi verificada no doente com primeiro episódio psicótico [12].

A presença de *cavum septum pellucidum* é um dos achados mais observados quer nos doentes com primeiro episódio psicótico, quer nos doentes crónicos. Foram sugeridas alterações do desenvolvimento do corpo caloso e do hipocampo que limitam esta cavidade virtual, responsáveis pela formação deste espaço, apoiando a hipótese do neuro-desenvolvimento [11].

O lobo frontal também foi implicado na fisiopatologia da esquizofrenia. Os estudos realizados em doentes com primeiro episódio psicótico revelaram uma diminuição volumétrica do córtex pré-frontal [13]. Atendendo a que esta região é responsável pela mediação de processos que se refletem nas funções executivas, memória de trabalho, comportamento social e planeamento de ações, é expectável que a redução volumétrica desta região se associe a sintomas negativos, cognitivos, afetivos e agressivos. Funções cognitivas superiores, de que são exemplo o *insight* e a empatia, também foram relacionados com o córtex pré-frontal; tendo sido reportada uma diminuição volumétrica da circunvolução frontal inferior, que se correlacionou com a ausência de *insight* [13]. O córtex órbito-frontal revelou uma redução volumétrica mais acentuada à esquerda que se correlacionou com uma maior severidade do delírio [11]. Esta redução volumétrica generalizada das diferentes regiões do córtex pré-frontal foi igualmente constatada no doente crónico [12].

O lobo parietal revelou reduções volumétricas na circunvolução parietal ascendente e lóbulo parietal inferior, região envolvida na compreensão da linguagem, nos doentes crónicos. Nos doentes agudos também se demonstrou uma redução volumétrica, ainda que, mais seletiva com envolvimento apenas da circunvolução parietal ascendente [11], [12].

Os gânglios da base são um foco importante de pesquisa na esquizofrenia porque recebem uma extensa influência dopaminérgica e são o alvo da terapêutica antipsicótica. Tem sido reportado, no doente crónico, de forma consistente um aumento volumétrico destes bilateralmente, com maior magnitude no *globus pallidus* e menor no *putamen* [12], [14]. A evidência demonstra que a exposição prévia a terapêutica neuroléptica é um fator importante perante a observação de gânglios basais aumentados e que este incremento volumétrico depende da maior dosagem de neurolépticos e do início precoce da doença. Relativamente à investigação realizada em doentes com primeiro episódio psicótico sobre os gânglios da base, *Levitt et al* (2010) constataram uma diminuição volumétrica do núcleo caudado, sem alterações volumétricas dos restantes gânglios da base. No entanto, a diversidade de dados é ampla e *Shenton et al* (2001) reportaram, nesta população, aumento volumétrico dos gânglios da base [11].

Foi observada uma redução volumétrica talâmica no primeiro episódio psicótico [12] que, apesar da heterogeneidade de resultados, parece ser corroborada pelos estudos em doentes crónicos que revelaram uma redução volumétrica bilateralmente [11], que correlacionaram com o início precoce da doença e uma pior performance na aprendizagem e flexibilidade cognitiva [11].

O lobo occipital e o cerebelo não são estruturas extensivamente exploradas. Não obstante, em nenhuma das estruturas foi reportado, de forma consistente, um défice volumétrico no doente com evolução crónica. Não foi obtida evidência no doente com primeiro episódio psicótico que permita uma comparação.

Tendo presente o objetivo secundário importa comparar as alterações estruturais com as decorrentes da perturbação afetiva bipolar.

A evidência neuro-imagiológica obtida na perturbação afetiva bipolar revelou manutenção do volume cerebral total, apesar de se fazer acompanhar por um conjunto

variável de alterações volumétricas regionais de substância cinzenta e branca [15]–[17]. Este primeiro achado contrasta com a diminuição observada na esquizofrenia crônica.

Uma das alterações frequentemente reportadas na esquizofrenia é a dilatação do sistema ventricular. Neste contexto, a investigação na perturbação afetiva bipolar revelou um aumento volumétrico dos ventrículos laterais, acompanhado por um aumento do líquido céfalo-raquidiano, sendo que não parece haver envolvimento do III e IV ventrículo, o que torna este parâmetro amplamente comum às duas perturbações. Foi, ainda, observado que a presença de sintomas psicóticos na perturbação afetiva bipolar se associou a uma ventriculomegalia de maior magnitude ao nível dos ventrículos laterais [15].

As regiões neocorticais do lobo temporal apresentam quer diminuições, quer aumentos volumétricos [15], [18], contrastando com a diminuição comumente reportada na esquizofrenia crônica. Sugerem que esta heterogeneidade, particularmente o aumento volumétrico, se pode dever à terapêutica com estabilizadores de humor que contraria os défices de substância cinzenta observados, por oposição ao défice de substância cinzenta mais extenso que observa com os neurolépticos na esquizofrenia [15], [16]. Dado que a amígdala desempenha um papel crucial na fisiopatologia das perturbações afetivas, na medida em que, lesões desta região causam sintomas como elação de humor, grandiosidade e desinibição social, muito semelhante com o observado no episódio maníaco seria expectável que se apresentasse com alterações de volume. No entanto, não parece haver alterações volumétricas desta estrutura [15], [16], o que contrasta com a diminuição volumétrica observada na esquizofrenia. O hipocampo não apresenta alterações volumétricas, o que contrasta com a redução observada na esquizofrenia [15]. Contudo, ressalvam que apesar de em menor número alguns estudos reportaram um aumento volumétrico, que atribuíram à terapêutica com lítio. Parece haver uma redução volumétrica da substância cinzenta e branca no lobo frontal, nomeadamente no córtex pré-frontal dorso-lateral e órbito-frontal [15], [16], [18] achado concordante com o observado na esquizofrenia. Na esquizofrenia parece haver um predomínio da redução de substância cinzenta a nível cortical, subcortical e límbico, enquanto que na perturbação afetiva bipolar parece haver um envolvimento predominantemente paralímbico, com redução volumétrica ao nível da circunvolução do corpo caloso e da ínsula [16].

Contrariamente ao que é observado, de forma consistente, na esquizofrenia, na perturbação afetiva bipolar há uma aparente manutenção do volume talâmico [15], [17]. Relativamente aos gânglios da base não parece haver um aumento volumétrico como se observa na esquizofrenia, com exceção do núcleo *accumbens* [17].

As principais limitações decorrentes desta revisão da literatura consistem na escassez de estudos longitudinais que se debrucem sobre uma amostra significativa de doentes com primeiro episódio psicótico e que os acompanham ao longo da evolução da sua doença, de modo a, possibilitar a identificação das alterações neuro-imagiológicas mais precoces e a cadência com que ocorrem durante a sua evolução temporal, isto é, se serão estáticas ou tendencialmente mais progressivas. Outra limitação facilmente identificável prende-se com o facto de cada estudo realizado apresentar o seu protocolo individual, com variabilidade desde a seleção de doentes, definição do primeiro episódio psicótico até questões técnicas como a aquisição de dados com diferentes acuidades, e deste modo contribuir para uma ampla diversidade de dados reportados. Há ainda que referir, que a escolha da área a investigar através da *metodologia “regions of interest”* ou *“voxel-based morphometry”* foi também motivo de disparidade entre os dados. Surge, assim, a importância de uniformizar os protocolos com o intuito de reduzir a heterogeneidade.

Conclusão

Com o advento da ressonância magnética, verificaram-se alterações estruturais desde o primeiro episódio psicótico e que, na generalidade, mas não na totalidade, são sobreponíveis com as observadas em fases avançadas da esquizofrenia. Contudo, o facto de estas alterações ser relativamente subtis e de existir uma sobreposição entre doente com primeiro episódio psicótico, doente com esquizofrenia crónica, doente com perturbação afetiva bipolar e os controlos reduz-lhes importância diagnóstica, razão pela qual o diagnóstico de esquizofrenia e perturbação afetiva bipolar permanece exclusivamente clínico. Todavia, ainda falta elucidar sobre o momento em que ocorrem e se decorrem pela progressão da doença ou pela terapêutica.

Bibliografia

- [1] B. T. Harrison Paul, Fazel Mina, Cowen Philip, "Shorter Oxford Textbook Of Psychiatry, 5 ed." 2006.
- [2] G. Stotz-Ingenlath, "Epistemological aspects of Eugen Bleuler's conception of schizophrenia in 1911.," *Med. Health Care. Philos.*, vol. 3, no. 2, pp. 153–159, 2000, doi: 10.1023/A:1009919309015.
- [3] Adityanjee, Y. A. Aderibigbe, D. Theodoridis, and W. V. R. Vieweg, "Dementia praecox to schizophrenia: The first 100 years," *Psychiatry Clin. Neurosci.*, vol. 53, no. 4, pp. 437–448, 1999, doi: 10.1046/j.1440-1819.1999.00584.x.
- [4] R. M. Kaplan, "Being Bleuler: The second century of schizophrenia," *Australas. Psychiatry*, vol. 16, no. 5, pp. 305–311, 2008, doi: 10.1080/10398560802302176.
- [5] I. E. Kahn, René S. Sommer, "Schizophrenia," *Schizophrenia Bulletin*, vol. 41, no. 1, pp. 1–3, 2015, doi: 10.1093/schbul/sbu141.
- [6] E. Diagnostic, S. Manual, and M. Disorders, "Diagnostic and statistical manual of mental disorders," no. August, pp. 1228–1232, 2013.
- [7] M. R. C. Centre, N. Genetics, U. K. Prof, A. Sawa, and S. Science, "HHS Public Access," vol. 388, no. 10039, pp. 86–97, 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(15)01121-6.Schizophrenia.
- [8] S. R. Marder and T. D. Cannon, "Schizophrenia," *N. Engl. J. Med.*, vol. 381, no. 18, pp. 1753–1761, 2019, doi: 10.1056/NEJMra1808803.
- [9] R. A. McCutcheon, T. Reis Marques, and O. D. Howes, "Schizophrenia - An Overview," *JAMA Psychiatry*, vol. 77, no. 2, pp. 201–210, 2020, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3360.
- [10] R. Schmidt-Kastner, J. van Os, H. W.M. Steinbusch, and C. Schmitz, "Gene regulation by hypoxia and the neurodevelopmental origin of schizophrenia," *Schizophr. Res.*, vol. 84, no. 2–3, pp. 253–271, 2006, doi: 10.1016/j.schres.2006.02.022.
- [11] M. E. Shenton, C. C. Dickey, M. Frumin, and R. W. Mccarley, "A review of MRI findings in schizophrenia," *Schizophr. Res.*, vol. 49, pp. 1–52, 2001, [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2812015/>.
- [12] A. M. Shepherd, K. R. Laurens, S. L. Matheson, V. J. Carr, and M. J. Green,

“Neuroscience and Biobehavioral Reviews Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia,” *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 36, no. 4, pp. 1342–1356, 2012, doi:

10.1016/j.neubiorev.2011.12.015.

- [13] J. Levitt, L. Bobrow, D. Lucia, and P. Srinivasan, “A Selective Review of Volumetric and Morphometric Imaging in Schizophrenia,” *Brain Imaging Behav. Neurosci.*, no. November 2011, pp. 289–320, 2010, doi: 10.1007/7854.
- [14] A. Fornito, M. Yücel, J. Patti, S. J. Wood, and C. Pantelis, “Mapping grey matter reductions in schizophrenia: An anatomical likelihood estimation analysis of voxel-based morphometry studies,” *Schizophr. Res.*, vol. 108, no. 1–3, pp. 104–113, 2009, doi: 10.1016/j.schres.2008.12.011.
- [15] L. Emsell and C. McDonald, “The structural neuroimaging of bipolar disorder,” *Int. Rev. Psychiatry*, vol. 21, no. 4, pp. 297–313, 2009, doi: 10.1080/09540260902962081.
- [16] I. Ellison-Wright and E. Bullmore, “Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: A meta-analysis,” *Schizophr. Res.*, vol. 117, no. 1, pp. 1–12, 2010, doi: 10.1016/j.schres.2009.12.022.
- [17] B. Birur, N. V. Kraguljac, R. C. Shelton, and A. C. Lahti, “Brain structure, function, and neurochemistry in schizophrenia and bipolar disorder- A systematic review of the magnetic resonance neuroimaging literature,” *npj Schizophr.*, vol. 3, no. 1, pp. 1–14, 2017, doi: 10.1038/s41537-017-0013-9.
- [18] A. Fornito, M. Yücel, and C. Pantelis, “Reconciling neuroimaging and neuropathological findings in schizophrenia and bipolar disorder,” *Curr. Opin. Psychiatry*, vol. 22, no. 3, pp. 312–319, 2009, doi: 10.1097/YCO.0b013e32832a1353.

Agradecimentos

Em face do trabalho aqui apresentado gostaria de prestar os devido agradecimentos à Professora Doutora Filipa Novais e ao Doutor Pedro Câmara Pestana pela orientação e toda a disponibilidade para a realização deste trabalho final de mestrado.