



Anormalidades na atividade oscilatória evocada em Fases Pré-clínicas da Esquizofrenia: um estudo EMT/EEG

C. C. Reis^{1*}, F. Ferrarelli² e A. G. Casali¹

¹ Núcleo de Neuroengenharia e Computação do Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Federal de São Paulo, São José dos Campos, Brasil.

² Department of Psychiatry, University of Pittsburgh, Pittsburgh, USA.

*catarina.reis@unifesp.br

Introdução. A esquizofrenia é um transtorno mental grave associado a diversos déficits cognitivos, perceptivos e volitivos e a frequentes complicações clínicas que a caracterizam como uma doença onerosa tanto para pacientes e familiares quanto para o sistema público de saúde. Apesar da gravidade desta condição, os seus mecanismos fisiopatológicos ainda não são totalmente conhecidos e a busca por métodos objetivos de apoio ao diagnóstico é área de intensa pesquisa. A técnica que combina a Estimulação Magnética Transcraniana e o Eletrencefalograma de alta densidade (EMT/EEG) tem sido utilizada para avaliar diretamente disfunções neurofisiológicas de neurônios corticais frontais em pacientes crônicos. Estes trabalhos indicaram alterações na excitabilidade cortical dos pacientes, tanto no domínio do tempo quanto no domínio da frequência. O presente estudo tem como objetivo caracterizar a resposta evocada pela EMT em pacientes que apresentam primeiros episódios psicóticos (PEP) visando assim testar a hipótese de que tais anormalidades dos circuitos corticais podem ser identificadas já em estágios pré-clínicos da doença.

Métodos. Sessões de EMT/EEG de 62 canais com estímulos em três áreas distintas (áreas de Brodmann 9, 7 e 4) foram obtidas na *University of Pittsburgh Medical Center* em dois grupos: 13 pacientes que apresentaram os primeiros episódios em esquizofrenia (grupo PEP) e 11 indivíduos saudáveis (grupo controle). Os registros do grupo PEP foram realizados em dois momentos: antes do início do tratamento, na ocasião do recrutamento para o estudo, e longitudinalmente, seis meses após o início do tratamento. Sintomas dos pacientes foram quantificados pela *Scale for the Assessment of Positive Symptoms*. Os registros EMT/EEG foram processados com algoritmos escritos em Matlab. As etapas do processamento envolveram rejeição automatizada de artefatos, segmentação e filtragem, referenciamento à média dos sensores e o cálculo da decomposição tempo-frequência para extração dos mapas de *Event-Related Spectral Perturbation* (ERSP) e *Inter-Trial Coherence* (ITC). Foram utilizados 3.5 ciclos de Wavelets de Morlet em uma janela de um segundo em torno do estímulo para cada eletrodo e uma estatística não paramétrica em relação ao pré-estímulo para detecção das componentes significativamente evocadas pela EMT. Para a extração do perfil espectral da resposta a EMT, foi retirada a média dos valores de ERSP em um intervalo de tempo de 8 a 200 ms e o espectro médio resultante foi normalizado com respeito a sua potência total correspondente. Por fim, as contribuições das bandas de frequência específicas para os sinais evocados pela EMT foram quantificadas em unidades normalizadas pela média dos espectros normalizados nos intervalos alfa (8-14 Hz) e beta/gama (20-37Hz).

Resultados. A estimulação da área motora nos pacientes com PEP evocou respostas mais lentas do que aquelas apresentadas pelo grupo controle (Figura 1). No grupo PEP, a potência normalizada na banda beta/gama (média \pm desvio padrão = 0.023 ± 0.002) da área motora foi

significativamente menor do que no grupo controle (media \pm desvio padrão = 0.028 ± 0.002 , $p < 0.005$). Por outro lado, o grupo PEP apresentou uma atividade evocada significativamente maior na banda alfa (media \pm desvio padrão PEP = 0.024 ± 0.005 , media \pm desvio padrão controle = 0.018 ± 0.002 , $p < 0.01$). Esta redução da frequência evocada pela EMT na área motora mostrou-se significativamente associada aos sintomas clínicos positivos dos pacientes (Pearson $R = 0.67$, $p < 0.02$). Não se evidenciou alteração significativa da resposta evocada pela estimulação nas áreas pré-frontal e parietal (Figura 1). Por fim, a comparação pareada entre as duas medições longitudinais no grupo PEP não identificou alterações significativas nestes resultados em sequencia ao tratamento.

Discussão e Conclusão. A redução da frequência em resposta à EMT na área motora observada neste estudo, se confirmada em um número maior de pacientes, pode evidenciar a presença de uma disfunção dos neurônios corticais locais e uma desregulação dos circuitos tálamo-corticais que já estão presentes em fases precoces da esquizofrenia, são correlacionados com os sintomas clínicos e que não são produzidas pela medicação ministrada aos pacientes. Estudos futuros deverão confirmar tais resultados investigando se outros fatores associados a esta população, como a faixa etária reduzida, podem estar relacionados com parte dos resultados obtidos, especialmente com a ausência de alterações no ritmo das áreas frontais. As anormalidades na atividade oscilatória evocada identificadas pela EMT em pacientes que apresentam os primeiros episódios psicóticos evidenciam o potencial das medidas relacionadas à EMT para serem utilizadas como indicadores objetivos de apoio ao diagnóstico já na fase pré-clínica da doença, período em que o tratamento é capaz de evitar significativamente os debilitantes efeitos da patologia.

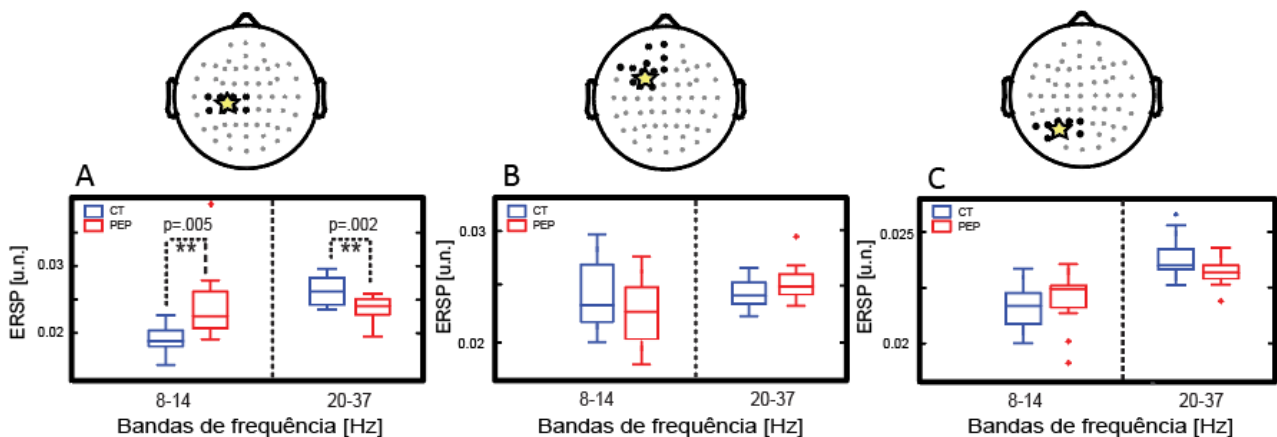


Figura 1. Resultados da análise das sessões de estimulação motora, frontal e parietal no domínio da frequência avaliados através da potência média em unidades normalizadas. **A)** Os pacientes com PEP apresentaram um aumento dos valores de ERSP na faixa alfa (8-14 Hz), juntamente com uma diminuição significativa na atividade ERSP beta/gama (20-37 Hz) em um conjunto fronto-central de canais, sobrejacente às áreas sensório-motoras. Na resposta evocada pela estimulação nas áreas pré-frontal **(B)** e parietal **(C)**, não se evidenciou nenhuma alteração significativa.

Agradecimentos. Este trabalho foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processos 2016/08263-9; 2016/20422-5).

Palavras-chave. Estimulação Magnética Transcraniana; Eletrencefalografia de alta densidade; Esquizofrenia; Análise Tempo-frequência