

# Neuroimagem estrutural e psicopatologia: sintomas positivos e negativos e dilatação ventricular na esquizofrenia

Helio Elkis<sup>a</sup>, Luci Kimura<sup>b</sup>, Luciana M Nita<sup>b</sup> e Maria Cristina R Grilli Tissot<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e Projesq (Projeto Esquizofrenia) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP. <sup>b</sup>FMUSP. <sup>c</sup>Departamento de Psiquiatria da FMUSP

## Introdução

A era moderna das aplicações de técnicas de neuroimagem em psiquiatria teve início com o trabalho seminal de Johnstone et al, que usaram um tomógrafo de primeira geração e compararam 17 pacientes esquizofrênicos crônicos com oito controles normais, tendo observado que os primeiros apresentavam dilatação dos ventrículos laterais significativamente maior que no grupo controle e que se essa dilatação correlacionava-se com medidas de deterioração cognitiva.<sup>1</sup>

Inúmeros trabalhos sucederam-se e a dilatação dos ventrículos laterais tornou-se um dos achados mais replicados da literatura,<sup>2,3</sup> particularmente quando mensurada através do VBR (*ventricular brain ratio*), índice que estabelece uma relação entre o tamanho dos ventrículos e o tamanho do cérebro.

Em 1980, Crow<sup>4</sup> postulou que pacientes com esquizofrenia crônica, ou do “tipo II”, teriam predominância de sintomas negativos associados a prováveis alterações estruturais cerebrais, ao passo que pacientes com esquizofrenia aguda apresentariam predominância de sintomas positivos, ou psicóticos, associados a um quadro predominantemente funcional, com ausência de alterações cerebrais estruturais (“tipo I”).

Tal como Crow, Andreasen et al também classificaram a esquizofrenia nos tipos positivo e negativo<sup>5</sup> e validaram o conceito com um estudo no qual pacientes e controles foram divididos em dois grupos: no primeiro, com 16 pacientes com esquizofrenia, a média do VBR apresentava um desvio-padrão acima da média dos controles normais e, no segundo, também com 16 pacientes, a média do VBR era a mesma que a dos controles. Os autores observaram que, no grupo de pacientes com “ventrículos grandes”, havia uma predominância de sintomas negativos e, no grupo dos pacientes com “ventrículos pequenos” ou normais, predominavam os sintomas positivos.<sup>6</sup>

Uma série de trabalhos seguiram-se aos de Andreasen e foram reunidos por Marks & Luchins<sup>7</sup> em extensa revisão da literatura. Nesta, os autores observaram que, dentre os 26 estudos com tomografia computadorizada publicados até 1990, em 20 havia uma associação entre dilatação do sistema ventricular e presença de sintomas negativos, em cinco não foi encontrada

qualquer relação e, em três, a relação era inversa. Por outro lado, os autores não observaram relação entre ventrículos normais e sintomas positivos. Apesar de admitirem que o processo de contagem de votos (número de estudos com resultado favorável à hipótese) poderia ser enviesado, os autores concluíram que predominavam os estudos nos quais as alterações estruturais estavam associadas a um maior número de sintomas negativos e a um menor número de sintomas positivos.

Revisões como as de Marks & Luchins são informativas, mas nem sempre conclusivas. Para obter conclusões mais consistentes, os autores do presente estudo realizaram uma metanálise, a partir dos trabalhos incluídos na revisão clássica de Marks & Luchins, e puderam observar que a associação, ou o “tamanho do efeito” (*effect size*), entre dilatação ventricular e psicopatologia é pequena, quer para sintomas positivos (0,21,  $p=0,08$ ), quer para negativos (0,23,  $p=0,03$ ), embora significante nestes últimos.<sup>8</sup> Como conclusão, pode-se afirmar que a associação entre psicopatologia e alterações cerebrais é pequena. O presente trabalho ampliou os achados anteriores, incluindo não só os da revisão de Marks & Luchins, bem como novos trabalhos obtidos por extensa busca em várias bases de dados.

## Métodos

Publicações que relacionaram sintomas positivos e negativos de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, avaliados por métodos de neuroimagem estrutural, foram selecionados a partir de duas principais fontes:

1. revisões da literatura;<sup>2,3,7,9-13</sup>
2. base de dados do *Medline Database*, acessível na Internet (National Library of Medicine – Internet Grateful Med). Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: *schizophrenia, tomography, X-ray computed, magnetic resonance imaging, positive symptom* e *negative symptoms*.

Os resumos foram lidos e analisados para verificar se relacionavam sintomas positivos ou negativos com graus de dilatação do sistema ventricular cerebral. Trabalhos que preenchessem tais critérios foram selecionados para inclusão nas metanálises. Trabalhos que apresentavam sintomas positivos

Tabela 1 – Metanálise I.

Estudo	Ano	Diagnóstico	Pacientes	Idade (média)	TC/ RMN	Mensuração	Escala	d	significância
Johnstone et al	1976	outro	17	57,5	TC	outro método	outra	-0,47	n.s
Andreasen et al	1982	mais de um critério	32	31	TC	VBR	SAPS	0,9	0,01
Nasrallah et al	1983	mais de um critério	55	30	TC	VBR	SAPS	-0,05	n.s
Luchins et al	1984	RDC	45	29	TC	VBR	SAPS	0,6	0,05
Smith et al	1984	mais de um critério	39	31	TC	VBR	BPRS	0,14	n.s
Kemali et al	1986	DSM III	50	27	TC	VBR	outra	0,27	n.s
Pandurangi et al	1986	DSM III	20	28	TC	VBR	SAPS	0,01	n.s
Ota et al	1987	RDC	25	32,4	TC	outro método	outra	-1,03	0,02
Besson et al	1987	DSM III	23	36	RMN	outro método	outra	0,08	n.s
Keilp et al	1988	outro	28	29,5	TC	VBR	SAPS	-0,02	n.s
Pandurangi et al	1988	RDC	32	32,8	TC	VBR	outra	0,62	n.s
Shelton et al	1988	DSM III	40	29	TC	VBR	BPRS	0,28	n.s
Pearlson et al	1989	DSM III	50	34,5	TC	VBR	outra	-0,94	n.s
Wilms et al	1992	DSM III	42	38	TC	VBR	PANSS	1,59	n.s
Klausner et al	1992	DSM III R	88	30	TC	VBR	SAPS	-0,28	n.s
Mauri et al	1994	DSM III R	24	26,5	TC	VBR	BPRS	0,01	n.s
<b>Total</b>			<b>610</b>	<b>32,64</b>				<b>0,097</b>	<b>0,27</b>

TC: tomografia computadorizada  
RMN: ressonância magnética nuclear  
n.s: não significativa

ou negativos relacionados a outras áreas cerebrais que não os ventrículos (por exemplo córtex e lobo temporal) não foram incluídos no presente estudo. Os sintomas positivos e negativos foram avaliados por escalas especificamente desenhadas para isso: a SANS,<sup>14</sup> a SAPS<sup>15</sup> e a PANSS.<sup>16</sup> No caso de escalas como a BPRS,<sup>17</sup> não originalmente desenhadas para avaliação de sintomas positivos e negativos, os itens analisados foram agrupados em dois “clusters”, “positivos” e “negativos”, de acordo com as definições desses sintomas que são habitualmente aceitas.

A maioria dos estudos utilizou o VBR para mensuração de dilatação ventricular, dividindo-os em “grandes” e “pequenos”, procurando estabelecer uma associação entre tais dimensões e a intensidade dos sintomas positivos ou negativos. A maioria dos trabalhos apresentou expressões as mensurações por médias e desvios-padrão.

Tais medidas foram inseridas na programa DSTAT 1.10,<sup>18</sup> um software para revisão metanalítica da literatura científica, que permite a obtenção de tamanhos de efeito (“d”) a partir não só de médias e desvios-padrão, mas também de proporções, correlações, análise de variância e mesmo valores de significância. O programa permite a avaliação da homogeneidade dos tamanhos de efeito e a análise dos moderadores de efeito (variáveis independentes), que foram: o ano do estudo, o critério de diagnóstico empregado, a idade média dos pacientes, o gênero, a idade de início do transtorno, o número de anos de educação, o número de hospitalizações, o método de neuroimagem empregado (tomografia ou ressonância), o método de avaliação da dilatação ventricular, a escala psicopatológica utilizada, a avaliação da confiabilidade da escala psicopatológica e/ou do método de neuroimagem e a fonte de origem para obtenção do “d”.

Já está bem estabelecido que trabalhos com resultados contrários à hipótese testada tendem a não ser publicados, sendo esse fenômeno denominado “viés de publicação”.<sup>19</sup> Para avaliá-lo, utilizou-se o gráfico de dispersão, que correlaciona os tamanhos da amostra com os respectivos tamanhos de efeito, colocados em eixos diferentes. Quando não há viés de publicação, obtém-se a figura de um funil invertido.<sup>20</sup> O outro método

empregado é o do cálculo do “fail safe N”, que representa o número necessário de estudos que devem ser publicados para contradizer a hipótese testada.<sup>21</sup>

Foram testadas as seguintes hipóteses metanalíticas:

- ventrículos normais estão associados a uma predominância de sintomatologia positiva. Para essa hipótese, por convenção, associou-se o sinal + e a mesma foi testada na metanálise I;
- ventrículos dilatados estão associados a uma predominância de sintomatologia negativa. Para essa hipótese, por convenção, associou-se o sinal - e a mesma foi testada na metanálise II.

## Resultados

Mais de cem artigos foram selecionados e, entre eles, 59 eram estudos que relacionaram psicopatologia com neuroimagem estrutural na esquizofrenia. Destes, 16 foram incluídos nas duas metanálises<sup>1,6,22-35</sup> e três foram incluídos somente na metanálise II<sup>36-38</sup> (Tabelas 1 e 2). Quarenta estudos foram considerados relevantes, mas não foram incluídos devido à impossibilidade de extração de dados (disponíveis se requisitados ao primeiro autor).

### Metanálise I

Nesta metanálise, foram incluídas 16 publicações, resultando num total de 610 pacientes estudados. Dois estudos utilizaram o RDC para o diagnóstico,<sup>39</sup> cinco a DSM III, dois a DSMIII R e cinco, mais de um critério diagnóstico. A média de idade dos pacientes foi de 32,64 anos. Todos os estudos, exceto um, utilizaram a tomografia computadorizada e, exceto três estudos, a maioria usou o VBR como método de avaliação da dilatação ventricular. A SAPS foi a escala mais utilizada para avaliação dos sintomas positivos (seis estudos), seguida da BPRS (três estudos). O tamanho de efeito resultante foi de 0,097 (p=0,27), na direção da hipótese testada, isto é, ventrículos normais ou pequenos estão associados à predominância de sintomas positivos. Esse tamanho é considerado pequeno e não-significante. A homogeneidade do tamanho de efeito foi alcançada com a exclusão na análise final de dois “outliers”,<sup>32,33</sup>

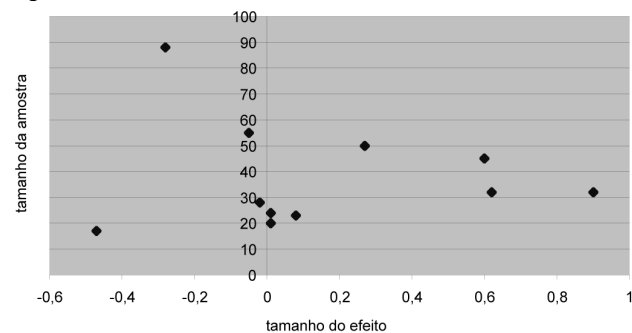
Tabela 2 – Metanálise II.

Estudo	Ano	Diagnóstico	Pacientes	Idade (média)	TC/ RMN	Mensuração	Escala	d	significância
Johnstone et al	1976	outro	17	57,5	TC	Outro método	outra	0,78	n.s
Andreasen et al	1982	mais de um critério	32	31	TC	VBR	SANS	-0,52	n.s
Nasrallah et al	1983	mais de um critério	55	30	TC	VBR	SANS	-0,06	n.s
Luchins et al	1984	RDC	45	29	TC	VBR	SANS	0,4	n.s
Smith et al	1984	mais de um critério	39	31	TC	VBR	BPRS	0,52	n.s
Pearlson et al	1985	DSMIII	19	29	TC	VBR	SANS	-0,85	n.s
Kolakowska et al	1985	RDC	40	34	TC	VBR	outra	-0,87	0,008
Kemali et al	1986	DSMIII	50	27	TC	VBR	SANS	-0,86	0,004
Pandurangi et al	1986	DSMIII	20	28	TC	VBR	SANS	0,1	n.s
Ota et al	1987	RDC	25	32,4	TC	outro método	SANS	-0,02	n.s
Besson et al	1987	DSMIII	23	36	RMN	outro método	outra	-0,08	n.s
Keilp et al	1988	Outro	28	29,5	TC	VBR	SANS	-0,02	n.s
Pandurangi et al	1988	RDC	32	32,8	TC	VBR	SANS	0,01	n.s
Shelton et al	1988	DSM III	40	29	TC	VBR	BPRS	0,6	n.s
Pearlson et al	1989	DSMIII	50	34,5	TC	VBR	SANS	-0,18	n.s
Moscarelli et al	1989	mais de um critério	19	29	TC	VBR	SANS	-0,54	n.s
Wilms et al	1992	DSMIII	42	38	TC	VBR	PANSS	1,16	n.s
Klausnere et al	1992	DSMIIR	88	30	TC	VBR	SANS	0,22	n.s
Mauri et al	1994	DSMIIR	24	26,5	TC	VBR	BPRS	0,02	n.s
<b>Total</b>			<b>688</b>	<b>32,33</b>				<b>-0,11</b>	<b>0,17</b>

TC: tomografia computadorizada  
RMN: ressonância magnética nuclear  
n.s: não significante

resultando num  $Q=20,02$  ( $p=0,09$ ). Nenhum dos moderadores de efeito mostrou influência sobre a distribuição dos tamanhos de efeito. O “fail-safe  $N$ ” foi de oito, mostrando que, com relativamente poucas publicações, possivelmente a direção desses resultados poderia mudar. O gráfico em funil desta metanálise não mostra a clássica figura do funil invertido, denotando que houve viés de publicação, pois do lado esquerdo do gráfico observa-se que não foram publicados resultados contrários à hipótese testada, isto é, a associação entre sintomas positivos e ventrículos normais.

Figura 1 – Metanálise I.

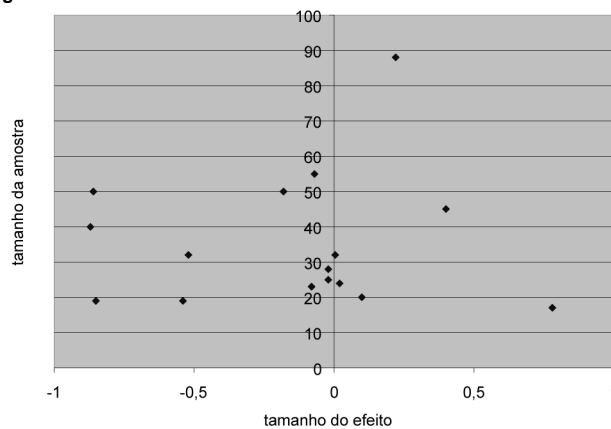


## Metanálise II

Nesta metanálise foram incluídas 19 publicações, resultando num total de 688 pacientes estudados. Quatro estudos utilizaram o RDC para o diagnóstico, sete o DSM III, dois o DSMIII-R e cinco outros mais de um critério diagnóstico. A média de idade dos pacientes foi de 32,33 anos. Todos os estudos, exceto um, utilizaram a tomografia computadorizada e a maioria usou o VBR como método de avaliação da dilatação ventricular (16 estudos). A SANS<sup>14</sup> foi a escala mais utilizada para avaliação dos sintomas negativos (12 estudos). O tamanho de efeito resultante foi de -0,11 ( $p=0,1$ ) na direção da hipótese testada, isto é, ventrículos dilatados estão associados à predominância de sintomas negativos,

mas esse tamanho de efeito é pequeno e não-significante. A homogeneidade do tamanho de efeito foi alcançada com a exclusão na análise final de um “outlier”,<sup>33</sup> resultando num  $Q=25,4$  ( $p=0,08$ ). Nenhum dos moderadores mostrou influência sobre a distribuição dos tamanhos de efeito. O “fail-safe  $N$ ” foi de 11, significando que, em comparação com a metanálise I, um número maior de estudos seria necessário para contradizer a hipótese testada. O gráfico em funil desta metanálise mostra uma figura próxima à de um funil invertido, sugerindo não haver viés de publicação, favorecendo a hipótese de associação entre dilatação ventricular e predominância de sintomas negativos na esquizofrenia.

Figura 2 – Metanálise II.



## Discussão

As metanálises I e II não fornecem evidências de que há uma relação entre sintomas da esquizofrenia e grau de dilatação dos ventrículos cerebrais, particularmente no que se refere aos sintomas negativos. No entanto, durante duas décadas, a literatura tendeu a publicar resultados favoráveis a esta última hipótese.

Os resultados do presente estudo corroboram e ampliam achados anteriores dos autores,<sup>8</sup> quando foi metanalisada somente

a revisão de Marks e Luchins.<sup>7</sup> Embora os dados da literatura tenham demonstrado uma clara tendência para associação entre dilatação dos ventrículos laterais e a presença de sintomas negativos na esquizofrenia, os resultados da metanálise II não fornecem evidências de que tal associação exista.

No entanto, chama a atenção o fato de que, a partir da observação dos gráficos em funil, houve uma tendência relativamente homogênea de replicação de achados relacionando sintomas negativos e dilatação ventricular e não de sintomas positivos com ventrículos normais, como haviam observado Marks e Luchins.<sup>7</sup>

Os achados do presente estudo, por outro lado, ilustram o problema metodológico da “contagem de votos” pois, na maioria das revisões tradicionais, esse é o método utilizado: contam-se os estudos com resultados favoráveis à hipótese testada e, se favoráveis à mesma, afirma-se ser esta a tendência da literatura. No entanto, é sabido que esse método funciona só na detecção de grandes efeitos, mas não dos pequenos.<sup>40</sup> Além disso, a razão de ser da metanálise reside na sua capacidade de reunir estudos com pequeno tamanho de amostra (portanto, pequeno poder do teste) e, combinando-os, aumentar substancialmente a capacidade de identificação de pequenos efeitos. As duas metanálises aqui apresentadas ilustram esta questão.

Velhos paradigmas tendem a se manter na ciência, até que são substituídos por novos. A introdução do conceito das dimensões psicopatológicas positiva e negativa da esquizofrenia<sup>41</sup> representou um avanço na busca pela elucidação dos me-

canismos fisiopatológicos desses sintomas. As dimensões I e II de Crow<sup>4</sup> e os subtipos positivo e negativo de Andreasen<sup>5</sup> tornaram-se os paradigmas deste esforço, porém achados subsequentes evidenciaram contradições dessas hipóteses.

Por exemplo, apesar de estar bem estabelecido que a esquizofrenia é uma alteração do neurodesenvolvimento e que a dilatação do sistema ventricular antecede o aparecimento dos sintomas,<sup>42</sup> tal anormalidade não é específica da esquizofrenia, podendo ser encontrada com frequência nos transtornos do humor.<sup>43</sup> Certos autores encontraram, inclusive, uma relação inversa daquela postulada para esquizofrenia, isto é, uma associação entre dilatação do sistema ventricular e predominância de sintomas positivos, particularmente no caso de depressões psicóticas.<sup>44</sup>

Por outro lado, achados da literatura recente têm demonstrado a existência de pelo menos três, e não duas, dimensões psicopatológicas da esquizofrenia: positiva, negativa e de desorganização,<sup>45</sup> não estando as mesmas associadas a alterações estruturais, mas sim a alterações funcionais, como é o caso das síndromes negativa e desorganização, que se correlacionam com a diminuição de funções do lobo frontal, e as alterações psicóticas, associadas a uma ativação do fluxo sanguíneo temporal.<sup>46</sup>

Luci Kimura e Luciana M Nita foram bolsistas de iniciação científica da Fapesp por ocasião da coleta de dados para este trabalho (Processos 97/11022-0 e 97/13958-3, respectivamente). Maria Cristina R Grilli Tissot é bolsista da Fapesp (mestrado – Processo 99/05049-9).

## Referências

1. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 1976;2(1992):924-6.
2. Raz S, Raz N. Structural brain abnormalities in the major psychoses: a quantitative review of the evidence from computerized imaging. *Psychol Bull* 1990;108(1):93-108.
3. Van Horn JD, Mac Manus C. Ventricular enlargement in schizophrenia. A meta-analysis of studies of the ventricle-brain ratio. *Br J Psychiatry* 1992;160:687-97.
4. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J* 1980;280:66-8.
5. Andreasen NC, Olsen AS. Negative v positive schizophrenia - definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:789-94.
6. Andreasen NC, Olsen AS, Dennert JW, Smith MR. Ventricular enlargement in schizophrenia: relationship to positive and negative symptoms. *Am J Psychiatry* 1982;139(3):297-302.
7. Marks RC, Luchins DJ. Relationship between brain imaging findings in schizophrenia and psychopathology. A review of the literature relating to positive and negative symptoms. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1990;24:89-123.
8. Elkis H, Kimura L, Nita L. Alterações estruturais cerebrais na esquizofrenia e psicopatologia: revisão tradicional *versus* metanálise. *Psychiatry On Line* 1998;8 (8):1-12.
9. Lewis SW. Computerized tomography in schizophrenia 15 years on. *Br J Psychiatry* 1990;(9 Suppl):16-24.
10. Goetz Kl, van Kammen DP. Computerized axial tomography scans and subtypes of schizophrenia. A review of the literature. *J Nerv Ment Dis* 1986;174(1):31-41.
11. Chua S, McKenna P. Schizophrenia - a brain disease? A critical review of structural a functional cerebral abnormality in the disease. *Br J Psychiatry* 1995;166:563-82.
12. Andreasen NC, Swayze VW, Flaum M, Yates WR, Arndt S, McChesney C. Ventricular enlargement in schizophrenia evaluated with computed tomographic scanning. Effects of gender, age, and stage of illness. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47(11):1008-15.
13. Lawrie S, Abuckmeil S, Chiswick A, Egan V, Santosh C, Best J. Qualitative cerebral morphology in schizophrenia: a magnetic resonance imaging study and systematic review of the literature. *Schizophr Res* 1997;25:155-66.
14. Andreasen NC. Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Yowa: The University of Yowa, 1984.
15. Andreasen NC. Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Yowa: The University of Yowa, 1984.
16. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
17. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Rep* 1962;10:799-812.
18. Johnson BD. Software for the meta-analytic review of research literature. Version 1.10. Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates, Inc., 1993.
19. Rosenthal R. The 'file drawer problem' and the tolerance for null results. *Psychol Bull* 1979;86:638-41.
20. Light R, Pillemer D. Summing up: the science of reviewing research. Cambridge: Harvard University Press, 1984.

21. Orwin R. A fail-safe-N for the effect size. *J Educ Stat* 1983;8:157-9.
22. Nasrallah HA, Kuperman S, Hamra BJ, Mc Calley-Whitters M. Clinical differences between schizophrenic patients with and without large cerebral ventricles. *J Clin Psychiatry* 1983;44(11):407-9.
23. Luchins DJ, Lewine RRJ, Meltzer HY. Lateral ventricular size, psychopathology, and medication response in the psychoses. *Biol Psychiatry* 1984;19(1):29-44.
24. Smith RC, Ravichandran GK, Mauldin M, Burd A, Vroulis G, Gordon J, et al. Lateral ventricular enlargement and clinical response in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1985;14(3):241-53.
25. Kemali D, Maj M, Galderisi S, Ariano M, Cesarelli M, Milia N, et al. Clinical, biological, and neuropsychological features associated with lateral ventricular enlargement in DSM III schizophrenic disorder. *Psychiatry Res* 1987;21:137-49.
26. Pandurangi AK, Dewan MJ, Boucher M, Levy B, Ramachandran T, Bartell K, et al. A comprehensive study of chronic schizophrenic patients. II: Biological, neuropsychological and clinical correlates of CT abnormality. *Acta Psychiatr Scand* 1986;73(2):161-71.
27. Ota T, Maeshiro H, Ishido H, Shimizu Y, Uchida R, Toyoshima R, et al. Treatment resistant chronic psychopathology and CT scans in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1987;75(4):415-27.
28. Besson J, Corrigan F, Cherryman G, Smith F. Nuclear magnetic resonance brain imaging in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1987;150:161-3.
29. Keilp J, Sweeney J, Jacobsen P, Solomon C, St Louis L, Deck M, et al. Cognitive impairment in schizophrenia: specific relations to ventricular size and negative symptomatology. *Biol. Psychiatry* 1988;24:47-55.
30. Pandurangi AK, Bilder RM, Rieder RO, Mukherjee S, Hamer RM. Schizophrenic symptoms and deterioration. Relation to computed tomographic findings. *J Nerv Ment Dis* 1988;176(4):200-6.
31. Shelton RC, Karson CN, Doran AR, Pickar D, Bigelow LB, Weinberger DR. Cerebral structural pathology in schizophrenia: evidence for a selective prefrontal cortical defect. *Am J Psychiatry* 1988;145(2):154-63.
32. Pearlson GD, Kim WS, Kubos KL, Moberg PJ, Jayaram G, Bascom MJ, et al. Ventricle-brain ratio, computed tomographic density, and brain area in 50 schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46(8):690-7.
33. Wilms G, Ongeval C, Baert AL, Claus A, Bollen J, De Cuyper H, et al. Ventricular enlargement, clinical correlates and treatment outcome in chronic schizophrenic inpatients. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85(4):306-12.
34. Klausner JD, Sweeney JA, Deck MD, Haas GL, Kelly AB. Clinical correlates of cerebral ventricular enlargement in schizophrenia. Further evidence for frontal lobe disease. *J Nerv Ment Dis* 1992;180(7):407-12.
35. Mauri MC, Vita A, Giobbio GM, Ferrara A, Dieci M, Bitetto A, et al. Prediction of response to haloperidol in schizophrenia: neuroendocrine, neuromorphological and clinical variables. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9(1):3-7.
36. Kolakowska T, William AO, Ardern M, Reveley MA, Jambor K, Gelder MG, et al. Schizophrenia with good and poor outcome. I: Early clinical features, response to neuroleptics and signs of organic dysfunction. *Br J Psychiatry* 1985;146:229-39.
37. Pearlson GD, Garbacz DJ, Moberg PJ, Ahn HS, De Paulo JR. Symptomatic, familial, perinatal, and social correlates of computerized axial tomography (CAT) changes in schizophrenics and bipolars. *J Nerv Ment Dis* 1985;173(1):42-50.
38. Moscarelli M, Cesana BM, Ciussani S, Novati NC, Cazzullo CL. Ventricle-brain ratio and alogia in 19 young patients with chronic negative and positive schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1989;146(2):257-8.
39. Endicott J, Spitzer RL. A diagnostic interview: the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:837-44.
40. Lipsey MW, Wilson D. Practical meta-analysis. Applied social research method series. vol. 49. Thousand Oaks: Sage Publications, Inc., 2001.
41. Strauss J, Carpenter W, Bartko J. An approach to the diagnosis and understanding of schizophrenia – Part III. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophr Bull* 1974;11:69.
42. Weinberger D. Schizophrenia as a neurodevelopmental disorder. In: Weinberger SHD, editor. *Schizophrenia*. Oxford: Blackwell Science, 1995. p. 293-323.
43. Elkis H, Friedman L, Weise A, Meltzer HY. Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders. Comparisons with controls or patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52(9):735-46.
44. Meltzer H, Tong C, Luchins D. Serum dopamine beta-hydroxylase activity and lateral ventricular size in affective disorders and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1984;19:1395-402.
45. Elkis H. Contribuição para o estudo da estrutura psicopatológica multifatorial da esquizofrenia [tese de Livre Docência]. São Paulo: Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da USP, 1996.
46. Liddle PF, Barnes TRE, Morris D, Haque S. Three syndromes in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1989;155(Suppl. 7):119-22.

**Correspondência:** Helio Elkis

Instituto de Psiquiatria – R. Ovídio Pires de Campos s/n, sala 4039 – 05403-010 São Paulo, SP  
Tel./fax: (0xx11) 3069-9671 – E-mail: [helkis@usp.br](mailto:helkis@usp.br)