

## TOMOGRAFIA CEREBRAL COMPUTADORIZADA E ESQUIZOFRENIA

REVISÃO CRÍTICA DA LITERATURA

CARLOS VON KRAKAUER HÜBNER \* — WAGNER F. GATTAZ \*\*

---

**RESUMO** — Vários estudos sobre tomografia cerebral computadorizada (CT) relatam alteração da estrutura cerebral em esquizofrenia. A grande variação da prevalência e da localização das anomalias pode estar relacionada à heterogeneidade da amostra estudada, à escolha das medidas de CT ou ao uso de diferentes critérios diagnósticos. Apesar de alguns achados contraditórios, parece estabelecido que um subgrupo de pacientes esquizofrênicos apresenta atrofia cerebral discreta ou moderada; esse subgrupo se caracterizaria por apresentar cronicidade da doença, pior resposta ao tratamento neuroléptico e pela presença de outros sinais de disfunção cerebral difusa, como distúrbios neuropsicológicos, anormalidades no EEG e «soft signs» neurológicos. Sinais de atrofia na CT foram observados em pacientes esquizofrênicos jovens, no primeiro surto psicótico, indicando que o desenvolvimento das anomalias estruturais não é consequência do tratamento ou da cronicidade da doença. Nos diferentes estudos, pacientes com atrofia apresentaram menor carga genética (história familiar para a esquizofrenia) e se observou com maior frequência história de complicações na gestação, no parto e trauma craniano nos primeiros anos do desenvolvimento. Em face da possibilidade de que doentes esquizofrênicos com atrofia cerebral formem um subgrupo homogêneo quanto à clínica e à etiopatologia da doença, é importante identificar e estudar as alterações da CT e caracterizar esse subgrupo de pacientes.

### Computerized tomography and schizophrenia: critical review of the literature

**SUMMARY** — Structural brain abnormalities in schizophrenia have been reported by several computertomographic (CT) studies. However the prevalence and the localization of the abnormalities vary widely among studies. These differences might stem from samples heterogeneity, from the choice of the CT parameter to be investigated and from the use of different criteria for defining abnormalities. In spite of some contradictory findings, it seems established that at least one subgroup of schizophrenic patients shows mild or moderate brain atrophy; this subgroup might be characterized by a chronic course of the disease, poor response to neuroleptic therapy, and the presence of other neurodiagnostic signs of a diffuse brain dysfunction such as neuropsychological impairment, EEG abnormalities and neurological «soft signs». Atrophic findings have been observed in young schizophrenic patients at the first onset of the disease, indicating that the development of the structural abnormalities are not a consequence of a chronic disease and treatment. Schizophrenics with atrophy are unlikely to have a genetic loading (family history) with schizophrenia and they present more frequently pregnancy and birth complications as well as brain trauma in the first years of development. Because schizophrenics with brain atrophy might represent a more homogeneous subgroup with regard to clinical and aetiopathological variables, it is still an important task to identify more precisely these patients on the basis of CT data and then to study the features that could characterize this subgroup.

---

Instituto Central de Saúde Mental de Mannheim (Diretor: Prof. Dr. Heinz Häfner) ·  
\* Psiquiatra Bolsista; \*\* Professor e Chefe de Enfermaria.

Leonardo da Vinci foi, provavelmente, o primeiro a descrever a morfologia do sistema ventricular encefálico, injetando cera de abelha líquida em cortes de cérebro, já no século XV<sup>11</sup>. Nos séculos seguintes passou-se a usar mistura de chumbo, cádmio, bismuto e estanho para expor o sistema ventricular, processo ainda utilizado em anatomia. A introdução da pneumencefalografia (PEG) por Dandy (1918)<sup>9</sup> permitiu que se examinasse o sistema ventricular e o córtex no ser humano vivo. O primeiro estudo utilizando PEG em esquizofrenia foi feito por Jacobi e Winkler (1927)<sup>31</sup>, que encontraram "hidrocéfalo interno" em 18 de 19 pacientes crônicos examinados. Nos anos seguintes mais de 35 estudos de PEG foram publicados, dos quais boa parte confirmou os achados de alargamento ventricular em esquizofrênicos. Em uma série de estudos, Huber<sup>31-33</sup> pesquisou as correlações clínicas das alterações pneumencefalográficas na esquizofrenia; concluiu ser o alargamento do terceiro ventrículo encontrado principalmente em pacientes crônicos e relacionou os achados atróficos a "redução do potencial energético", referindo-se aos hoje em dia denominados sintomas negativos da doença. Em estudo do "follow-up", depois de 20 anos, Huber<sup>34</sup> confirmou seus achados anteriores quanto a existir associação entre o alargamento ventricular e o que ele denomina "síndrome residual pura", com pior prognóstico. O procedimento neurorradiológico da PEG apresenta vários problemas metodológicos. Weinberger et al.<sup>92</sup> chamaram a atenção para o fato de que nesses primeiros estudos houve seleção insatisfatória de pacientes e controles, foram utilizados critérios diagnósticos não uniformes e não havia valores definidos para o tamanho ventricular normal, o que prejudica a interpretação dos resultados obtidos. A introdução da ecoencefalografia por Leksell (1955)<sup>50</sup> contribuiu para que, na ausência dos riscos e contra-indicações da PEG, se pudesse comparar amostras maiores de pacientes psiquiátricos e da população normal<sup>26,36,76</sup>. Achados desses estudos confirmaram a atrofia interna em esquizofrenia. A possibilidade de obter informações detalhadas e de maior exatidão sobre a anatomia cerebral fez com que a tomografia computadorizada (CT), desenvolvida por Hounsfield no final dos anos 60, se tornasse progressivamente o método de escolha em estudos in vivo sobre a estrutura cerebral.

MEDIDAS na CT — as imagens na CT são o resultado da leitura digital em computador de projeções de raios X através do indivíduo, enquanto a fonte de raios X faz movimento de rotação em volta da região a ser examinada. A imagem bidimensional é projetada em pontos numa placa fotográfica, cada ponto correspondendo à atenuação dos raios pelas estruturas tissulares. Assim sendo, não só a conformação dos órgãos apresenta imagem muito mais nítida em comparação aos métodos anteriores, como também é possível analisar a densidade dos tecidos examinados. Por ser método seguro e relativamente inofensivo, que usa doses de radiação muito pequenas<sup>29,95</sup>, tem sido utilizado para se comparar diversas populações de pacientes psiquiátricos com o indivíduo normal<sup>8,19,28,46,65,87,94</sup>. Para se quantificar os achados da CT são usados vários tipos de medida. Dentre as medidas lineares usadas incluem-se: índice de Evans, obtido pela divisão da largura máxima entre os cornos anteriores dos ventrículos laterais pela largura máxima da tábua interna<sup>4,82,88</sup>; largura do terceiro ventrículo<sup>19</sup>; número de Huckman, que é a soma da maior com a menor distância entre os cornos frontais<sup>21</sup>; índice da célula média, obtido pela divisão do diâmetro biparietal pela largura máxima do corpo do ventrículo lateral<sup>4</sup>; taxa bicaudada, que é a divisão da menor distância entre os cornos frontais pelo diâmetro interno do crânio, multiplicado por 100<sup>15</sup>; sulcos e fissuras — a largura máxima da fissura de Sylvius, fissura inter-hemisférica e sulcos corticais parietais, temporais e frontais<sup>15,21</sup>. O tamanho ventricular pode também ser medido bidimensionalmente, calculando-se a área que os ventrículos ocupam num determinado corte da CT. A área é expressa pela VBR (ventricular-brain ratio), obtida pela divisão da área ventricular pela área cerebral no nível de melhor visualização dos ventrículos na CT, multiplicando-se o número resultante por 100. A VBR pode ser calculada nas imagens geradas pelo aparelho usando-se papel milimetrado<sup>4</sup> ou planímetro mecânico<sup>23,73,93</sup>; pode-se, também, utilizar o próprio vídeo do tomógrafo para o cálculo da VBR<sup>2,65,67</sup>. Outra maneira de se avaliar alterações na morfologia cerebral é o cálculo do volume ventricular; isso tornou-se possível a partir do desenvolvimento de aparelhos com maior capacidade de resolução de imagem, aos quais são acoplados computadores programados para distinguir diferentes densidades. Valores de densidade, expressos em unidades Hounsfield, são atribuídos ao líquido cefalorraqueano (LCR) e à massa tissular havendo, porém, considerável diferença no volume ventricular quando se atribui maior ou menor densidade ao LCR<sup>70</sup>.

Nenhum dos métodos e medidas descritos é isento de erros<sup>75</sup>. A comparação dos diversos métodos — linear, planimétrico e volumétrico — mostrou, porém que

"desde que utilizados cuidadosamente, todos conseguem diferenciar pacientes com alargamento ventricular de controles num nível de confiabilidade similar" 70. Jernigan et al.<sup>40</sup>, por outro lado, chamaram a atenção para o fato de que o valor da VBR pode variar enormemente, dependendo de quem e como se mede; submetendo CTs de seus pacientes à análise por dois conceituados grupos de pesquisadores, constataram diferenças de mais de 100% nos valores de VBR calculados na mesma imagem.

## ACHADOS DE CT NA ESQUIZOFRENIA — SÃO CONSIDERADOS SEGUNDO DUAS ORDENS

*Esquizofrênicos comparados a pacientes sem alterações psiquiátricas* — São inúmeros os trabalhos que relatam alterações na CT de esquizofrênicos quando comparados a controles; consideráveis são os achados contraditórios e existem também uns poucos estudos que não encontraram qualquer diferença entre pacientes e controles. Os resultados podem ser divididos esquematicamente entre os que apresentam índices de atrofia cortical e os que apresentam atrofia cerebral interna, constatada por aumento da área ventricular ou por alteração na densidade tissular cerebral.

Campbell et al.<sup>7</sup> e Nybäck et al.<sup>60</sup> relataram sinais de atrofia cortical em um subgrupo de pacientes esquizofrênicos, Dewan et al.<sup>15</sup> encontraram alargamento significativo da fissura de Sylvius e Tanaka et al.<sup>86</sup> afirmaram só haver claros sinais de atrofia cortical em esquizofrênicos com mais de 40 anos, pacientes abaixo dessa idade não sendo diferentes dos controles. Glück et al.<sup>22</sup>, Gross et al.<sup>25</sup>, Okasha et al.<sup>62</sup>, Rieder et al.<sup>73</sup>, Romani et al.<sup>74</sup> e DeLisi et al.<sup>14</sup> não conseguiram diferenciar esquizofrênicos de controles medindo sulcos e fissuras corticais mas, com exceção de Glück, todos obtiveram aumentos ventriculares no grupo esquizofrênico. Sinais de atrofia cerebelar foram relatados pela primeira vez por Weinberger et al.<sup>93</sup> em 10 de um grupo de 60 esquizofrênicos; Rieder et al.<sup>73</sup> e DeLisi et al.<sup>86</sup> confirmaram esses achados em suas amostras. Os ventrículos laterais e o terceiro ventrículo, por serem quase sempre bem nítidos e de fácil mensuração, foram usados pela maioria dos autores para avaliar o grau de atrofia cerebral interna. O terceiro ventrículo é circundado, entre outras estruturas, pelo tálamo, fórnice e hipotálamo, e os ventrículos laterais pelo tálamo, hipotálamo, hipocampo, corpus callosum, caudado, putamen e globus pallidus. Processos atróficos dessas regiões são frequentemente descritos em associação com esquizofrenia<sup>5,6,85</sup>. Alargamento ventricular foi o primeiro achado em CT de esquizofrênicos, registrado por Johnstone et al.<sup>42</sup> em 1976 e confirmado pelos mesmos autores em 1978<sup>43</sup>. Trimble e Kingsley<sup>88</sup> não conseguiram confirmar esses achados, mas Weinberger et al.<sup>92</sup> encontraram VBR claramente aumentada em 10 de um grupo de 20 esquizofrênicos. Vencendo certo ceticismo inicial com relação à importância da CT na esquizofrenia<sup>49</sup>, novos trabalhos surgiram que confirmaram<sup>2,19,86,90,91</sup> ou negaram<sup>4,7,40</sup> alargamento ventricular em esquizofrênicos, quando comparados a controles.

Gattaz et al.<sup>19</sup> encontraram alargamento significativo de terceiro ventrículo em grupo de 40 esquizofrênicos, quando comparados a pacientes sem distúrbios psiquiátricos ou neurológicos; Gross et al.<sup>25</sup> relataram alterações do terceiro ventrículo em 28% de grupo de 117 esquizofrênicos, prevalência que chega a 91,7% para Oshaka e Madkour<sup>62</sup>. Achados positivos para terceiro ventrículo foram também reportados por Levy et al.<sup>52</sup> e Romani et al.<sup>74</sup>, embora Glück et al.<sup>22</sup> e Benes et al.<sup>4</sup> não tenham encontrado diferença entre pacientes e controles. Nybäck et al.<sup>60</sup> encontraram correlação positiva entre aumento do terceiro ventrículo e esquizofrenia, que deixou de atingir níveis significativos quando foram excluídos os pacientes com história de abuso de drogas; em vista disso, sugeriram ser a associação aumento de terceiro ventrículo-esquizofrenia menos específica que a associação aumento de ventrículo lateral-esquizofrenia, que continuou positiva mesmo com a exclusão de pacientes com abuso de drogas e de pacientes com idade acima dos 45 anos. Começando por Weinberger et al.<sup>92</sup>, vários grupos constataram aumento da VBR em CTs de esquizofrênicos<sup>13-15,18,23,45,47,52,57-59,66,67,69,70,79,80,91,94</sup>. Não constataram diferença entre a VBR de pacientes e a de controles Benes et al.<sup>4</sup>, Jernigan et al.<sup>40</sup> e Shima et al.<sup>82</sup>.

O indivíduo normal e dextro apresenta, frequentemente, assimetrias cerebrais na CT; o lobo frontal direito é ligeiramente maior que o esquerdo e o lobo occipital esquerdo é maior que o direito. Luchins et al.<sup>55</sup> encontraram reversão dessa assimetria (os lobos frontal esquerdo e occipital direito eram os maiores) em grupo de pacientes sem alargamento ventricular, enquanto pacientes com ventriculomegalia apresentaram a assimetria habitual. Essa assimetria foi confirmada por Nybäck et al.<sup>60</sup> e por Tsai et al.<sup>89</sup>, enquanto Jernigan et al.<sup>41</sup> e Weinberger et al.<sup>94</sup> não encontraram alteração

dos padrões normais. Golden et al.<sup>24</sup> encontraram diminuição da densidade cerebral no hemisfério esquerdo quando comparado com o direito em pacientes esquizofrênicos, ao contrário do que se espera encontrar em CTs da população normal; Reveley et al.<sup>72</sup> replicaram esses achados e Dewan et al.<sup>15</sup>, embora com resultados negativos quanto à lateralização, encontraram padrões de densidade anômala em esquizofrênicos. No único "follow-up" em CT publicado até o momento, Nasrallah et al.<sup>59</sup> demonstram não haver aumento da média de VBR num intervalo de três anos em um grupo de 11 esquizofrênicos, embora constatassem variações individuais; consideráveis problemas metodológicos impedem, porém, que se tirem conclusões definitivas desse estudo.

Existe grande variação do tamanho ventricular e na prevalência de CTs alteradas quando se comparam vários estudos. O tamanho da amostra, a faixa etária, a distribuição do sexo, o sistema diagnóstico utilizado, a presença de pacientes com abuso de álcool, drogas, com traumas cranianos graves ou leucotomizados são alguns dos fatores que podem influenciar o resultado. Smith e Iacono<sup>83</sup> destacaram a importância da seleção do grupo controle encontrando, numa revisão de 23 publicações sobre o tema, semelhança no tamanho dos ventrículos entre os grupos de pacientes, mas grande disparidade no tamanho ventricular dos controles. Coifman e Nasrallah<sup>8</sup>, utilizando densidade cerebral, atrofia cortical e cerebelar, e tamanho ventricular como medidas, investigaram as interações das diversas alterações da CT, não encontrando correlação significativa entre uma medida e outra. Seus dados sugerem ser difusa a atrofia da esquizofrenia, não delimitada a determinadas estruturas, afetando diversas áreas cerebrais independentemente.

*CT em esquizofrenias em comparação a outras enfermidades psiquiátricas* — Weinberger et al.<sup>92</sup> encontraram maior VBR em esquizofrênicos crônicos que num grupo formado por pacientes esquizoafetivos, bipolares e controles sadios; posteriormente<sup>94</sup>, compararam as CTs de esquizofrênicos crônicos e esquizofreniformes (segundo o DSM III<sup>1</sup>) com grupo de pacientes bipolares e com um terceiro grupo formado por pacientes com outras enfermidades psiquiátricas e pacientes neurológicos. O primeiro grupo apresentou VBR estatisticamente maior que o terceiro, ficando o grupo de pacientes bipolares entre os dois extremos. Rieder et al.<sup>73</sup>, por sua vez, não encontraram qualquer diferença significativa entre o tamanho ventricular de pacientes esquizofrênicos, esquizofreniformes e bipolares. Num dos raros estudos de CT em adolescentes, Schulz et al.<sup>80</sup> encontraram VBR aumentada em pacientes diagnosticados como esquizofrênicos ou esquizofreniformes, comparados a pacientes "borderline" e controles da mesma idade. Estudando filhos de pacientes esquizofrênicas, Schulsinger et al.<sup>79</sup> encontraram maior VBR naqueles em que também foram diagnosticados como esquizofrênicos, enquanto os pacientes com distúrbio de personalidade esquizotípica (DSM III<sup>1</sup>) apresentaram VBRs menores que os controles. Aumento ventricular em esquizofrênicos em comparação a esquizoafetivos voltou a ser relatado por Kolakowska et al.<sup>47</sup> e Romani et al.<sup>74</sup> que encontraram maior VBR em esquizofrênicos que num grupo formado por pacientes com cefaléia crônica tensional, enxaqueca e neuróticos. Atrofia interna em CT não é, naturalmente, patognomônica de esquizofrenia. Além do processo normal de envelhecimento, de traumas cranianos<sup>51</sup> de várias doenças de âmbito neurológico e clínico<sup>81</sup>, já foram descritos achados atróficos de CT em ciclotímicos<sup>8,39,65,77,78,87</sup>, alcoólatras<sup>28</sup>, obsessivos-compulsivos<sup>3,35</sup>, na anorexia nervosa<sup>10</sup> e em demências<sup>38</sup>.

**CORRELAÇÕES** entre a CLÍNICA e a CT das ESQUIZOFRENIAS — Embora os achados de CT não sejam específicos para a esquizofrenia, é razoável admitir que pacientes com alterações estruturais cerebrais formem subgrupo com características psicopatológicas e etiopatológicas comuns, sendo tarefa importante correlacionar as anormalidades radiológicas com as clínicas. Golden et al.<sup>23</sup> e Pandurangi et al.<sup>64</sup> confirmaram o achado de Johnstone<sup>42,43</sup> de que pacientes com ventriculomegalia apresentam alterações das funções cognitivas, o que Nasrallah et al.<sup>58</sup> e Willians et al.<sup>96</sup> não conseguiram reproduzir. Preponderância de sintomas negativos (embotamento afetivo, anedonia, alergia, déficits volitivo e da atenção, como exemplos) sobre os positivos (alucinações, delírios, distúrbios formais de pensamento, entre outros) foram associados a aumento ventricular por Andreasen et al.<sup>2</sup> Gross et al.<sup>25</sup> e Willians et al.<sup>96</sup>; Nasrallah et al.<sup>58</sup> e Pandurangi et al.<sup>64</sup> não conseguiram confirmar esses achados. Frangos e Athanassenas<sup>18</sup>, por sua vez, encontraram maior VBR em esquizofrênicos paranóides, quando comparados a "simplex" e hebefrênicos.

A correlação entre VBR aumentada e maior comprometimento da personalidade pré-mórbida foi encontrada por Weinberger et al.<sup>91</sup> e Willians et al.<sup>96</sup>, mas negada

por Nasrallah et al.<sup>58</sup>, Pandurangi et al.<sup>64</sup> e DeLisi et al.<sup>14</sup>. Pior resposta ao tratamento com neurolepticos em pacientes com alargamento ventricular foi relatada por Weinberger et al.<sup>90</sup>, negada por Nasrallah et al.<sup>58</sup> e Pandurangi et al.<sup>64</sup>, recentemente foi confirmada por Gattaz et al.<sup>21</sup>. Pior prognóstico para pacientes com alta VBR encontraram Kolakowska et al.<sup>47</sup> mas, na maioria, os estudos não conseguiram associar VBR e gravidade da doença. Levy et al.<sup>52</sup> encontraram maior frequência de tentativas de suicídio e elevado percentual no Beck Depression Inventory em esquizofrênicos com ventriculomegalia. Recentemente Gattaz et al.<sup>21</sup> propuseram análise simultânea de 12 medidas lineares de CT; comparando 30 esquizofrênicos com 30 controles pareados para sexo e idade, conseguiram demonstrar a existência de subgrupo com maior comprometimento orgânico e cujas CTs muitas vezes eram consideradas normais pelo neurorradiologista.

Alguns parâmetros bioquímicos já foram analisados em relação à CT. Kleinman et al.<sup>44</sup> encontraram padrões diversos de prolactina plasmática em esquizofrênicos com ou sem anormalidades de CT, concluindo ser a atividade dopaminérgica maior em pacientes com CT normal; Nybäck et al.<sup>61</sup> chegaram à mesma conclusão analisando o ácido homovanílico (metabólito da dopamina), o 3-metoxi,4-hidroxifenilglicol (metabólito da noradrenalina) e o ácido hidroxindolacético (metabólito de serotonina). Potkin et al.<sup>66</sup> e DeLisi et al.<sup>12</sup> também encontraram alteração no metabolismo da serotonina em pacientes com anomalias em CT. Ao contrário, nenhuma diferença bioquímica entre pacientes foram relatadas por Kolakowska et al.<sup>47</sup> e por Pandurangi et al.<sup>64</sup>, tendo estes últimos analisado também os níveis de monoaminoxidase plaquetária e a atividade da dopamina beta-hidroxilase. Maior frequência de alterações eletrencefalográficas (EEG) em pacientes com ventriculomegalia foi encontrada por Pandurangi et al.<sup>64</sup>. Kling et al.<sup>45</sup> descreveram tendência a menor metabolismo de glicose, medido por tomografia com emissão de pósitrons, em esquizofrênicos com alta VBR quando comparados aos de ventrículo normal.

CT e a ETIOLOGIA da ESQUIZOFRENIA — Não seria ilógico pensar que as alterações cerebrais da esquizofrenia sejam consequência do tratamento ou da própria cronicidade da doença. Contra essa afirmativa, no entanto, existem no mínimo dois argumentos de peso: os primeiros achados atroficos de PEG foram publicados bem antes do aparecimento das terapias psiquiátricas modernas (como neurolepticos e eletrochoque); sinais de alterações cerebrais já foram observados em esquizofrênicos jovens, no primeiro surto da doença, e correlacionados aos distúrbios de personalidade pré-morbida e mal adaptação social. Esses achados sugerem que as alterações estruturais cerebrais já estão presentes antes da manifestação clínica da psicose e podem ser o resultado de defeito na maturação cerebral. Seguindo a hipótese de que a alteração ventricular precede o aparecimento da doença, Reveley et al.<sup>67,68</sup> examinaram CT, história familiar e a ocorrência de complicações de gestação e parto em 21 pares de gêmeos monozigóticos discordantes para a esquizofrenia, comparando-os com 18 pares de gêmeos saudáveis. Os ventrículos, que deveriam ser idênticos em gêmeos monozigóticos, mostraram-se significativamente maiores em doentes que nos irmãos sadios e controles. Além disso, a ventriculomegalia apresentou estreita correlação com complicações de parto e com ausência de história familiar positiva para a esquizofrenia. Partindo desses dados, o grupo de Murray<sup>53,54,56,71</sup> propôs classificar a esquizofrenia em familiar ou esporádica, dependendo da presença ou não de comprometimento genético e da ausência ou não de danos ambientais. Os resultados de Schulsinger et al.<sup>79</sup> relacionando menor peso ao nascimento com maior VBR em esquizofrênicos, e os de Romani et al.<sup>74</sup>, que encontraram maior VBR na ausência de história positiva para esquizofrenia, dão suporte a essa hipótese. Exatamente o contrário encontraram Nasrallah et al.<sup>57,58</sup> e DeLisi et al.<sup>14</sup>, ou seja, maior sobrecarga genética em pacientes com alta VBR, embora os dados de DeLisi associem complicações de parto e trauma craniano com aumento ventricular. Campbell et al.<sup>7</sup>, Tanaka et al.<sup>86</sup>, Farmer et al.<sup>16,17</sup> e Pandurangi et al.<sup>64</sup> não encontraram diferença significativa quanto à história familiar entre pacientes com ou sem aumento ventricular.

A classificação de Murray e colaboradores não é isenta de críticas<sup>13,16,17</sup>. Ela nos faz, no entanto, questionar a validade de alguns sistemas diagnósticos de uso corrente, como por exemplo o DSM III<sup>1</sup> e o RDC<sup>84</sup>, que apregoam explicitamente a exclusão do diagnóstico de esquizofrenia quando algum indício de doença cerebral é constatado; essa exclusão nos leva a raciocínio circular e à aceitação do dogma de que não é possível detectar que alteração orgânica se esconde por detrás da doença. Associamo-nos a Lewis<sup>53</sup> em sua afirmação de que "ao excluirmos os casos em que a síndrome da esquizofrenia parece ser secundária a uma doença cerebral,

corremos o risco de atirar, junto com a água nosológica da banheira, o bebê etiológico". Baseados em dados da pesquisa básica e clínica, inclusive CT, Gattaz et al.<sup>20</sup> propuseram haver na esquizofrenia distúrbio na maturação cerebral, causado por fatores genéticos ou ambientais, que resultariam em grandes perdas neuronais, bem como anomalias estruturais e funcionais irreversíveis; os pacientes desse extremo de um continuum teriam maior tendência à cronicidade e à persistência de um quadro residual, enquanto no outro extremo estariam pacientes com distúrbios funcionais esporádicos, com evolução mais benigna da doença.

**CONCLUSÃO** — Kraepelin, no começo do século, atribuía à "Dementia praecox" uma "severa e disseminada doença do sistema nervoso", com "perda difusa de células corticais"<sup>48</sup>. O desenvolvimento de tecnologia moderna permite, atualmente, examinar a estrutura cerebral in vivo de maneira detalhada e precisa, sendo a CT instrumento potencialmente valioso para a pesquisa em psiquiatria. As consideráveis diferenças metodológicas entre os diversos trabalhos publicados, seja quanto à população examinada, às medidas utilizadas, ao tipo de aparelho de CT, ao grupo controle ou ao critério diagnóstico, no entanto, recomendam cautela na conclusão. Alguns pontos podem ser ressaltados: a) A grande maioria dos trabalhos encontrou aumento dos ventrículos cerebrais em pacientes esquizofrênicos quando comparados a controles. Os achados não têm as características de uma lesão aguda ou progressiva nem são consequência de obstrução da circulação do LCR, resultando de processo de atrofia cerebral interna. b) Apenas um subgrupo de pacientes esquizofrênicos apresenta CT patológica; a prevalência das alterações varia muito de acordo com a população de pacientes estudada e com o método de medida adotado. Parece haver maior frequência de alterações ventriculares em pacientes crônicos e nos que pior respondem ao tratamento. c) Os achados atróficos aparecem já no início da doença, sendo portanto independentes da idade do paciente, da quantidade de medicamentos já consumidos e do tempo de duração da enfermidade. d) Pacientes com alterações da CT apresentam outros distúrbios neurofuncionais, como por exemplo EEG alterado, pior desempenho em testes neuropsicológicos e menor metabolismo cerebral de glicose. e) O subgrupo de pacientes com ventriculomegalia parece ter menor carga genética para a esquizofrenia e apresentar maior incidência de distúrbios ambientais, como por exemplo complicações da gravidez e do parto e traumas cranios durante a fase de maturação cerebral.

Temos projeto em andamento que procura integrar vários meios neurodiagnósticos — CT, EEG topográfico, bioquímica, "soft signs" neurológicos — com a psicopatologia e a evolução em pacientes esquizofrênicos. A subdivisão das esquizofrenias em grupos que apresentem maior uniformidade quanto à etiologia, anatomia, quadro clínico e evolução será passo importante para o maior conhecimento objetivo da doença.

**Agradecimentos** — C.v.K.H. é financiado em parte pelo Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD), do qual é bolsista, e por ajudas de custo do Hospital Psiquiátrico Vera Cruz (Sorocaba, SP) e da Associação Cultural de Renovação Tecnológica Sorocabana (A.C.R.T.S.).

#### REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association — Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM III. Ed. 3. Division of Public Affairs, APA, Washington, 1980.
2. Andreasen NC, Olsen SA, Dennert JW, Smith MR — Ventricular enlargement in schizophrenia: relationship to positive and negative symptoms. *Am J Psychiat* 139:297, 1982.
3. Behar D, Rapoport JL, Berg CJ, Denckla MB, Mann L, Cox C, Fedio P, Zahn T, Wolfman MG — Computerized tomography and neuropsychological test measures in adolescents with obsessive-compulsive disorders. *Am J Psychiat* 141:363, 1984.
4. Benes F, Sunderland P, Jones BD, LeMay M, Cohen M, Lipinski JF — Normal ventricles in young schizophrenics. *Br J Psychiat* 141:90, 1982.
5. Bogerts B, Meertz E, Schönfeld-Bausch R — Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 42:784, 1985.
6. Brown R, Colter N, Corsellis JAN, Crow TJ, Frith CD, Jague R, Johnstone EC, Marsh L — Postmortem evidence of structural brain changes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 43:36, 1986.

7. Campbell R, Hays P, Russel DB, Zacks DJ — CT scans variants and genetic heterogeneity in schizophrenia. *Am J Psychiat* 136:722, 1979.
8. Coffman JA, Nasrallah HA — Relationships between brain density, cortical atrophy and ventriculomegaly in schizophrenia and mania. *Acta Psychiatr Scand* 72:126, 1985.
9. Dandy WE — Ventriculography following the injection of air into the cerebral ventricles. *Ann Surg* 68:5, 1918.
10. Datlof S, Coleman PD, Forbes GB, Kreipe RE — Ventricular dilatation on CAT scans of patients with anorexia nervosa. *Am J Psychiat* 143:96, 1986.
11. Day WR — Casts of foetal lateral ventricles. *Brain* 82:109, 1959.
12. DeLisi LE, Neckers LM, Weinberger DR, Wyatt RJ — Increased whole blood serotonin concentrations in chronic schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiat* 38:647, 1981.
13. DeLisi LE, Goldin LR, Gershon ES, Nasrallah HA — Subgroups in schizophrenia. *Lancet* 1:1502, 1985.
14. DeLisi LE, Goldin LR, Hamovit JR, Maxwell ME, Kurtz D, Gershon ES — A family study of the association of increased ventricular size with schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 43:148, 1986.
15. Dewan MJ, Pandurangi AK, Lee SH, Ramachandran T, Levy B, Boucher M, Yozawitz A, Major L — A comprehensive study of chronic schizophrenic patients: I. Quantitative computed tomography: cerebral density, ventricle and sulcal measures. *Acta Psychiatr Scand* 73:152, 1986.
16. Farmer A, McGuffin P, Jackson R, Storey P — Classifying schizophrenia. *Lancet* 1:1333, 1985.
17. Farmer A, Jackson R, McGuffin P, Storey P — Cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia: consistencies and contradictions. *Br J Psychiat* 150:324, 1987.
18. Frangos E, Athanassenas G — Differences in lateral ventricular size among various types of chronic schizophrenics: evidence based on a CT study. *Acta Psychiatr Scand* 66:459, 1982.
19. Gattaz WF, Kasper S, Kohlmeyer K, Beckmann H — Die kraniale Computertomographie in der Schizophrenieforschung. *Fortschr Neurol Psychiat* 49:286, 1981.
20. Gattaz WF, Kohlmeyer K, Gasser T — Structural brain abnormalities in schizophrenia: an integrative model. In Häfner H, Gattaz WF, Janzarik W (eds): *Search for the Causes of Schizophrenia*. Springer, Berlin, 1987.
21. Gattaz WF, Rost W, Kohlmeyer K, Bauer K, Hübner C, Gasser T — Relationship between CT-abnormalities in schizophrenia and poor response to neuroleptic therapy: a multidimensional approach. *Submetido para publicação*, 1987.
22. Glück E, Radü EW, Mundt C, Gerhardt P — A computed tomographic prolective trohoc study of chronic schizophrenics. *Neuroradiology* 20:167, 1980.
23. Golden CJ, Moses JA, Zelazowski R, Graber B, Zatz LM, Horvath TB, Berger PA — Cerebral ventricular size and neuropsychological impairment in young chronic schizophrenics: measurement by the standardized Luria-Nebraska neuropsychological battery. *Arch Gen Psychiat* 37:619, 1980.
24. Golden CJ, Graber B, Coffman J, Berg RA, Newlin DE, Bloch S — Structural brain deficits in schizophrenia: identification by computed tomographic scan density measurements. *Arch Gen Psychiat* 38:1014, 1981.
25. Gross G, Huber G, Schüttler R — Computerized tomography studies on schizophrenic diseases. *Arch Psychiatr Nervenkr* 231:519, 1982.
26. Grumme T — Die Breite der 3. Hirnkammer vom Frühgeborenen bis ins 10. Dezennium. *Fortschr Neurol Psychiat* 45:223, 1977.
27. Guerner F, Fajardo J, Yahn M, Silva C — *Enzcephalographische Studien an Schizophrenie*. *Zbl Neur* 80:502, 1936.
28. Gurling HMD, Reveley MA, Murray RM — Increased cerebral ventricular volume in monozygotic twins discordant for alcoholism. *Lancet* 1:986, 1984.
29. Gyldensted C — Gonadal thermoluminescence dosimetry in cranial computed tomography with the EMI scanner. *Neuroradiology* 14:111, 1977.

30. Haug JO — Pneumoencephalographic studies in mental disease. *Acta Psychiatr Scand* 38(Suppl):165, 1962.
31. Huber G — Zur Frage der mit Hirnatrophie einhergehenden Schizophrenie. *Arch Psychiat Z Neur* 190:429, 1953.
32. Huber G — Das Pneumenzephalogramm am Beginn schizophrener Erkrankungen. *Arch Psychiat Z Neur* 190:406, 1955.
33. Huber G — Neuroradiologie und Psychiatrie. In Grubbe HW, Mayer-Gross W, Müller M (eds): *Psychiatrie der Gegenwart. Bd.I/1B: Grundlagerecherche zur Psychiatrie*. Springer, Berlin, 1964, pg 253.
34. Huber G — Indizien für die Somathypothese bei den Schizophrenien. *Fortschr Neurol Psychiat* 44:77, 1976.
35. Huber G — *Psychiatrie: Systematischer Lehrtext für Studenten und Ärzte*. F.K. Schattauer, Stuttgart, 1981, pg 265.
36. Huber G, Betz H, Kleinöder I — Echoenzephalographische Untersuchungen der 3. Hirnkammer bei einer männlichen Normalbevölkerung. *Nervenarzt* 39:82, 1968.
37. Jacobi W, Winkler H — Enzephalographische Studien in chronisch Schizophrenen. *Arch f Psychiat* 81:299, 1927.
38. Jacoby RJ, Levy R — Computed tomography in the elderly: 2. Senile dementia: diagnosis and functional impairment. *Br J Psychiat* 136:256, 1980.
39. Jacoby RJ, Levy R — Computed tomography in the elderly: 3. Affective disorder. *Br J Psychiat* 136:270, 1980.
40. Jernigan TL, Zatz LM, Moses JA, Berger PA — Computed tomography in schizophrenics and normal volunteers: I. Fluid volume. *Arch Gen Psychiat* 39:765, 1982.
41. Jernigan TL, Zatz LM, Moses JA, Cardellino JP — Computed tomography in schizophrenics and normal volunteers: II. Cranial asymmetry. *Arch Gen Psychiat* 39:771, 1982.
42. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L — Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 2:924, 1976.
43. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Stevens M, Kreel L, Husband J — The dementia of dementia praecox. *Acta Psychiat Scand* 57:305, 1978.
44. Kleinman JE, Weinberger DR, Rogol AD, Bigelow LB, Klein ST, Gillin JC, Wyatt RJ — Plasma prolactin concentrations and psychopathology in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 39:655, 1982.
45. Kling AS, Metter EJ, Riege WH, Kuhl DE — Comparison of PET measurement of local glucose metabolism and CAT measurement of brain atrophy in chronic schizophrenia and depression. *Am J Psych* 143:175, 1986.
46. Kohlmeyer K, Shamen AR — CT Assessment of CSF spaces in the brain in demented and nondemented patients over 60 years of age. *AJNR* 4:706, 1983.
47. Kolakowska T, Williams AO, Ardern M, Reveley MA, Jambor K, Gelder MG, Mandelbrote BM — Schizophrenia with good and poor outcome: I. Early clinical features, response to neuroleptics and signs of organic dysfunction. *Br J Psychiat* 146:229, 1985.
48. Kraepelin E — *Dementia Praecox and Paraphrenia*. R. E. Krieger, New York, 1971, pg 213.
49. *Lancet Editorial* — *Lancet* 1:958, 1980.
50. Leksell L — Echoencephalography: I. Detection of intracranial complications following head injury. *Acta Chir Scand* 110:301, 1955.
51. Levin HS, Meyers CA, Grossman RG, Sarwar M — Ventricular enlargement after closed head injury. *Arch Neurol* 38:623, 1981.
52. Levy AB, Kurtz N, Kling AS — Association between cerebral ventricular enlargement and suicide attempts in chronic schizophrenia. *Am J Psychiat* 141:438, 1984.
53. Lewis SW, Reveley AM, Reveley MA, Chitkara B, Murray RM — The familial-sporadic distinction as a strategy in schizophrenia research. *Br J Psychiat* 151:306, 1987.
54. Lewis SW, Murray RM — Obstetric complications, neurodevelopmental deviance, and risk of schizophrenia. In *Proceedings International Conference on Genetic Research in Psychiatry*. Berlin, 1986. Em impressão.

55. Luchins DJ, Weinberger DR, Wyatt RJ — Schizophrenia: evidence of a subgroup with reversed cerebral asymmetry. *Arch Gen Psychiat* 36:1309, 1979.
56. Murray RM, Lew's SW, Reveley AM — Towards an aetiological classification of schizophrenia. *Lancet* 1:1023, 1986.
57. Nasrallah HA, Jacoby CG, McCalley-Whitters M, Kuperman S — Cerebral ventricular enlargement in subtypes of chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 39:774, 1982.
58. Nasrallah HA, Kuperman S, Hamra BJ, McCalley-Whitters M — Clinical differences between schizophrenic patients with and without large cerebral ventricles. *J Clin Psychiat* 44:407, 1983.
59. Nasrallah HA, Olson SC, McCalley-Whitters M, Chapman S, Jacoby CG — Cerebral ventricular enlargement in schizophrenia: a preliminary follow-up study. *Arch Gen Psychiat* 43:157, 1986.
60. Nybäck H, Wiesel F-A, Berggren B-M, Hindmarsh T — Computed tomography of the brain in patients with acute psychosis and in healthy volunteers. *Acta Psychiat Scand* 65:403, 1982.
61. Nybäck H, Berggren B-M, Hindmarsh T, Sedvall G, Wisel F-A — Cerebroventricular size and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in schizophrenic patients and healthy volunteers. *Psychiat Res* 9:301, 1983.
62. Okasha A, Madkour O — Cortical and central atrophy in chronic schizophrenia: a controlled study. *Acta Psychiat Scand* 65:29, 1982.
63. Oxenstierna G, Bergstrand G, Bjerkenstedt L, Sedvall G, Wik G — Evidence of disturbed CSF circulation and brain atrophy in cases of schizophrenic psychosis. *Br J Psychiat* 144:654, 1984.
64. Pandurangi AK, Dewan MJ, Boucher M, Levy B, Ramachandran T, Bartell K, Bick PA, Phelps BH, Major L — A comprehensive study of chronic schizophrenic patients: II. Biological, neuropsychological, and clinical correlates of CT abnormality. *Acta Psychiat Scand* 73:161, 1986.
65. Pearson GD, Veroff AE — Computerised tomographic scan changes in manic-depressive illness. *Lancet* 2:470, 1981.
66. Potkin SG, Weinberger DR, Linnoila M, Wyatt RJ — Low CSF 5-hydroxyindoleacetic acid in schizophrenic patients with enlarged cerebral ventricles. *Am J Psychiat* 140:21, 1983.
67. Reveley AM, Reveley MA, Clifford CA e Murray RM — Cerebral ventricular size in twins discordant for schizophrenia. *Lancet* 1:540, 1982.
68. Reveley AM, Reveley MA, Murray RM — Cerebral ventricular enlargement in non-genetic schizophrenia: a controlled twin study. *Br J Psychiat* 144:89, 1984.
69. Reveley MA — CT scans in schizophrenia. *Br J Psychiat* 146: 367, 1985.
70. Reveley MA — Ventricular enlargement in schizophrenia: the validity of computerised tomographic findings. *Br J Psychiat* 147:233, 1985.
71. Reveley MA, Chitkara B — Subgroups in schizophrenia. *Lancet* 1:1503, 1985.
72. Reveley MA, Reveley AM, Baldy R — Left cerebral hemisphere hypodensity in discordant schizophrenic twins: a controlled study. *Arch Gen Psychiat* 44:625, 1987.
73. Rieder RO, Mann LS, Weinberger DR, van Kammen DP, Post RM — Computed tomographic scans in patients with schizophrenia, schizoaffective, and bipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiat* 40:735, 1983.
74. Romani A, Zerbi F, Mariotti G, Callico R, Così V — Computed tomography and pattern reversal visual evoked potential in chronic schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 73:566, 1986.
75. Sabbatini L — Evaluation and measurement of the normal ventricular and subarachnoid spaces by CT. *Neuroradiology* 23:1, 1982.
76. Schiefer W, Kazner E, Brückner H — Die Echoenzephalographie, ihre Anwendungsweise und klinische Ergebnisse. *Fortschr Neurol Psychiat* 31:457, 1963.
77. Schlegel S, Kretschmar K — Computed tomography in affective disorders: I. Ventricular and sulcal measurements. *Biol Psychiat* 22:4, 1987.

78. Schlegel S, Kretschmar K — Computed tomography in affective disorders: II. Brain density. *Biol Psychiat* 22:15, 1987.
79. Schulsinger F, Parnas J, Petersen ET, Schulsinger H, Teasdale TW, Mednick SA, Möller L, Silverton L — Cerebral ventricular size in the offspring of schizophrenic mothers: a preliminary study. *Arch Gen Psychiat* 41:602, 1984.
80. Schulz SC, Koller MM, Kishore PR, Hamer RM, Gehl JJ, Friedel RO — Ventricular enlargement in teenage patients with schizophrenia spectrum disorder. *Am J Psychiat* 140:1592, 1983.
81. Shelton RC, Weinberger DR — X-ray computerized tomography studies in schizophrenia: a review and synthesis. In Nasrallah HA, Weinberger DR (eds): *Handbook of Schizophrenia*. Vol 1: *The Neurology of Schizophrenia*. Elsevier, Amsterdam, 1986, pg 207.
82. Shima S, Kanba S, Masuda Y, Tsukomo T, Kitamura T, Asai M — Normal ventricles in chronic schizophrenics. *Acta Psychiatr Scand* 71:25, 1985.
83. Smith GN, Iacono WG — Lateral ventricular size in schizophrenia and choice of control group. *Lancet* 1:1450, 1986.
84. Spitzer RL, Endicott J, Robins E — *Research Diagnostic Criteria*. Instrument 58. New York Psychiatric Institute, New York, 1978.
85. Stevens JR — Neuropathology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 39:1131, 1982.
86. Tanaka Y, Hazama H, Kawahara R, Kobayashi K — Computerized tomography of the brain in schizophrenic patients: a controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 63:191, 1981.
87. Targum SD, Rosen LN, DeLisi LE, Weinberger DR, Citrin CM — Cerebral ventricular size in depressive disorder: association with delusional symptoms. *Biol Psychiat* 18:329, 1983.
88. Trimble M, Kingsley D — Cerebral ventricular size in chronic schizophrenia. *Lancet* 1:278, 1978.
89. Tsai LY, Nasrallah HA, Jacoby CG — Hemispheric asymmetries on computed tomographic scans in schizophrenia and mania. *Arch Gen Psychiat* 40:1286, 1983.
90. Weinberger DR, Bigelow LB, Kleinman JE, Klein ST, Rosenblatt JE, Wyatt RJ — Cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia: an association with poor response to treatment. *Arch Gen Psychiat* 37:11, 1980.
91. Weinberger DR, Cannon-Spoor E, Potkin SG, Wyatt RJ — Poor premorbid adjustment and CT scan abnormalities in chronic schizophrenia. *Am J Psychiat* 137:1410, 1980.
92. Weinberger DR, Torrey EF, Wyatt RJ — Cerebellar atrophy in chronic schizophrenia. *Lancet* 1:718, 1979.
93. Weinberger DR, Torrey EF, Neophytides AN, Wyatt RJ — Lateral cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 36:735, 1979.
94. Weinberger DR, DeLisi LE, Perman GP, Targum S, Wyatt RJ — Computed tomography in schizophreniform disorder and other acute psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiat* 39:778, 1982.
95. Weinberger DR — Brain disease and psychiatric illness: when should a psychiatrist order a CAT scan? *Am J Psychiat* 141:1521, 1984.
96. Williams AO, Reveley MA, Kolakowska T, Ardern M, Mandelbrote BM — Schizophrenia with good and poor outcome: II. Cerebral ventricular size and its clinical significance. *Br J Psychiat* 146:239, 1985.