

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CLÍNICA MÉDICA
MESTRADO E DOUTORADO**

DOUTORADO

**ESTUDO DE FATORES DE RISCO
PARA ESQUIZOFRENIA**

PAULO SILVA BELMONTE DE ABREU

ORIENTADOR:

PROF. ELLIS D'ARRIGO BUSNELLO

CO-ORIENTADORA:

DRA. MÁRCIA CHAVES

PORTO ALEGRE, 1995.

Trabalho desenvolvido no Ambulatório de Esquizofrenia, Serviço de Psiquiatria, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, no Curso de Pós-graduação em Medicina: Clínica Médica, Concentração em Saúde Mental, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Financiamentos: CAPES 3198.91; CNPq 805422.88.0, 806265.89.2, 103129.92.8; FAPERGS 90.2165.0, 9100464.0, 9100837.5, 92.50307.1; FIP-HCPA 36.91, 37.91, 38.91, 39.91, PROPESP, PROGRAD.

*Para Martha, Francisco e Julia,
meus amores.*

*A Silvio e Terezinha Belmonte de Abreu,
meus pais, pelo estímulo na busca de conquistas
e resultados claros no trabalho e na vida, e pelo
exemplo de dedicação, amor, persistência e
integridade.*

In memoriam

A Bruno Russomano Mendonça Lima, meu professor, orientador, colega e amigo inesquecível.

Sua vida e trabalho foram modelos para uma geração de psiquiatras que acredita ser possível integrar diferentes perspectivas teóricas em cima de uma prática voltada para a assistência, ensino e pesquisa da Psiquiatria na realidade latino-americana, e que busca a integração do continente ao mundo desenvolvido, com manutenção de sua identidade.

“Allora perchè volete sapere?”

“Perchè la scienza non consiste solo nel sapere quello che si deve o si può fare, ma anche nel sapere quello che si potrebbe fare a che magari non si deve fare”.

Umberto Eco - Il nome della rosa

“Who is a wise man? The man that learns from all men, as it is said, from all my teachers have I got understanding.”

Talmud

“If one studies in order to teach, it is granted to him to study and to teach; but if one studies in order to practice, it is granted to him to study and to teach, to observe and to practice.

Talmud

“The aim of Science is not open the door to everlasting wisdom, but to set a limit on everlasting error.”

Bertold Brecht

AGRADECIMENTOS

À Dra. Márcia Chaves, por seu entusiasmo e energia, marcando todo o trabalho de co-orientação, desde o treinamento de medidas neurológicas e psicométricas até a demonstração prática de como conduzir pesquisa a nível acadêmico.

Ao Dr. Darcy Ilha, pelo grande interesse em me auxiliar, após transformado em entusiasmo compartilhado, largamente demonstrado ao longo dos incontáveis sábados dispensados na execução de exames.

Ao Dr. Geodfrey Pearlson, pela sua disponibilidade em trocar idéias, abrir caminhos, fornecer dados e compartilhar equipamento.

À Dra. Elizabeth Aylward, pela acessibilidade e disponibilidade em me dar treinamento, analisar confiabilidade de dados de tomografia, e estimular o desenvolvimento de modelos próprios de trabalho.

À Estat. Norma Martinez, pela permanente acessibilidade no assessoramento estatístico.

Ao Biol. José Goldim, pelo grande auxílio nos caminhos pragmáticos e operacionais da pesquisa acadêmica.

À Profa. Jandira Fachel, pelo entusiasmo em participar do apoio estatístico ao projeto.

Ao Dr. Paulo Soares, pela abertura e confiança depositadas no meu trabalho.

Ao Dr. Jorge Gross, pela confiança e apoio ao Projeto da pesquisa.

Ao Dr. Jorge Kramer, pelas idéias de tratamento funcional dos dados da tese, em especial a análise discriminante e sua versão utilitária para uso clínico.

A toda a Equipe do Ambulatório que tornou este trabalho possível:

Dra. Maria Inês Lobato
Dra. Ana Lúcia Baron
Dra. Maura Spotorno
Dra. Eliana Oliveira
Dra. Heloisa Kaefer
Recr. Rejane Morcelli
Enfa. Sonia Souza

Dra. Ana Luiza Camozzatto
Dra. Patricia Sanchez
Dra. Cristina Brincas
Dr. Claudio Lança
Ass. Soc. Esalba Silveira
Dr. Marcelo Fialho
Acad. Gustavo Schestatsky

Ao Dr. Ellis D'Arrigo Busnello, pelo que apostou no meu aprendizado, pelo que apoiou desde os primórdios da tese, e pelo estímulo incansável para uma vida acadêmica.

RESUMO

Foi efetuado um estudo caso-controle balanceado para avaliar a possível associação entre Esquizofrenia e Alterações Tomográficas em Tomografia Computadorizada de Crânio, em adultos de sexo masculino, no Ambulatório de Esquizofrenia do Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Os Casos (n=38) foram definidos como adultos de sexo masculino com critérios clínicos de diagnóstico DSM-III-R de Esquizofrenia com mais de 2 anos de evolução. Os controles (n=35) foram adultos de sexo masculino que se ofereceram como voluntários a anúncios verbais e escritos divulgados em boletins do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Casos e controles foram submetidos à Entrevista Clínica, Entrevista de Aplicação do Inventário da 3a. Edição Revisada do Manual Diagnóstico e Estatístico da Associação Americana de Psiquiatria (DSM III-R), Escala de Avaliação de Problemas Sociais Especiais modificada para ocorrências antes dos dezoito anos de idade (EAPPS-M), Escala de Avaliação de Unidade Social modificada para eventos antes dos dezoito anos (EAUSF-M), Bateria de Avaliação Neurocognitiva (BANC), Teste de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS) e Tomografia Computadorizada de Crânio (TCC). A média de Idade dos dois grupos foi 30.5 e 32.9 para Controles e Casos, respectivamente ($p=0.11$). A Tomografia Computadorizada de Crânio foi avaliada de forma cega (com desconhecimento da idade, data do exame, identidade e pertinência de grupo dos sujeitos), por um juiz (PSBA) treinado especialmente para avaliação dos parâmetros cerebrais e que obteve escores prévios de confiabilidade com coeficiente de correlação $r>0.90$. Os resultados obtidos mostram que a proporção de esquizofrênicos com alterações tomográficas cerebrais em área correspondente à Razão da Cisterna Supra-selar/RCSS foi de 73.7% para Casos e 11.4% para Controles, com Risco-relativo

estimado pela Razão de Chances de 21.70 ($p=0.000001$). Os fatores de risco para alterações tomográficas que estiveram mais presentes nos casos foram: **a)** história de Complicações de Gestação e Parto (CGP) (75% dos casos com aumento de RCSS também tinham aumento de CGP); **b)** alteração de Unidade Sócio-familiar (EAUSF-M) (85% dos casos com alteração de RCSS tinham alterações de EAUSF-M); baixa Classe Sócio-econômica (CSE) (87% dos casos de alteração de RCSS tinha alteração em CSE); **c)** foi descartada confusão de variáveis por Idade, Problemas Psicossociais (EAPPS-M), CSE, CGP e EAUSF-M; **d)** quanto a variáveis modificadoras de efeito houve evidência de efeito aditivo (antagonismo) de idade sobre RCSS; **e)** as alterações tomográficas se agregaram em um único fator, em uma Análise Fatorial de Componentes Principais ("Factor Analysis - Principal Component Analysis"), com o Fator explicando 56% da variância observada; **f)** a aplicação de um modelo logístico empregando o Fator de Tomografias juntamente com EAPPS-M antes dos 18 anos, CSE antes dos dezoito anos, e CGP classificou corretamente 80.28% dos casos. Neste modelo, o Fator de Alteração Tomográfica mostrou Razão de Chances de 17.33, com $p=0.0001$. O modelo logístico com dados dicotômicos mostrou o melhor ajuste com cinco variáveis no modelo: RCSS (Coeficiente Beta (β) = 2.5972, RC=13.426, $p=0.0001$); R3V ($\beta=1.9952$, RC=7.354 e $p=0.025$); RCT ($\beta=1.5699$, RC=4.792, $p=0.0$); Alteração de EAUSF-M ($\beta=2.1092$, RC=8.241, $p=0.039$) e Idade ($\beta=2.1747$; RC=8.799, $p=0.022$), permitindo a noção de que o sujeito de sexo masculino com 20 a 40 anos que for positivo nestas 5 variáveis tem 42.6 vezes mais chance de ter o diagnóstico de Esquizofrenia do que o que não tem nenhuma destas variáveis positiva. A Análise Discriminante mostrou um conjunto de 7 variáveis com funções discriminantes canônicas padronizadas classificando corretamente 92.86% dos casos, com ponto de corte 0.045785. As 7 variáveis estudadas foram: 3 parâmetros de alterações tomográficas (RCS, RCSS e Razão de Corno Temporal/RCT); 2 medidas da BANC

(Span de Dígitos - SD, Span de Palavras - SP), WAIS e EAUSF-M. De maneira geral foi obtido um reforço para a evidência da existência de fatores cerebrais estruturais de risco para a Esquizofrenia (alterações tomográficas), especialmente as medidas mais próximas de lobo temporal (Cisterna Supra-selar, Cornos Temporais e Terceiro Ventrículo), aliados a fatores de ambiente familiar antes dos 18 anos, mesmo após o controle para Idade e Classe Social. Classe Sócio-Econômica antes dos 18 anos, Problemas Psicossociais antes dos 18 anos e Complicações de Gestação e Parto mostraram um efeito isoladamente, efeito que não se manteve quando estudados no modelo multivariado. Além disto, a Análise Discriminante permitiu a estimativa de probabilidade de classificação correta de casos com o uso associado de Medidas Tomográficas (RCS, RCSS e RCT), Medidas Cognitivas na BANC (SD e SP), Medidas de Inteligência (WAIS) e Avaliação de Unidade Sócio-Familiar Prévia aos 18 anos (EAUSF-M) em cerca de 92% dos sujeitos. Neste caso, e considerando que a amostra corresponda à população, seria possível quantificar o efeito simultâneo do contexto biológico, psicossocial e cognitivo do indivíduo no diagnóstico da Esquizofrenia. A quantificação pode ser feita com um programa de computador que utiliza os Coeficientes de Classificação de Fisher da Análise Discriminante e gera um "provável diagnóstico" baseado na ponderação das 7 variáveis significativas.

SUMMARY

A balanced Case-Control Study tested the association among Schizophrenia and CT-Scan Abnormality in male adults. Subjects were assessed at the Outpatient Clinic of Schizophrenia/Psychiatry Service/Hospital de Clínicas de Porto Alegre (PRODESQ/HCPA). Three Trained Raters (kappa coefficients of more than 0.8) classified 38 cases and 35 controls with the DSM-III-R Criteria for Schizophrenia. Cases should have more than two years of illness. Controls responded to advertising at the HCPA, and were negatives for any major lifetime DSM-III-R diagnosis. The Protocol included the Clinical Interview for the DSM-III-R Checklist of Helzer & Janca, the Scale for Assessment of Psychosocial Problems prior the adulthood (EAPPS/M), Social Unit Record prior adulthood (EAUSF/M), Neurocognitive Evaluation (BANC), Wechsler Assessment of Intelligence Scale for Adults (WAIS) and Computed Tomography of Brain (CT/TCC). The mean age was 30.5 for Cases and 32.9 for Controls ($p=0.11$). The same rater with reliability scores of $r>0.90$ blindly assessed CT/TCC scans. CT/TCC was measured in Ratios: Cisternal (RCSS), Sylvian Cisure (RCSI) and Ventricle Ratios: Lateral Ventricle (RVL); closer the Head of Caudate (RCC), Third Ventricle (R3V) and at temporal horn (RCT). The study shows that: **a)** 73.7% of Schizophrenics and 11.4% of Controls had CT/TCC Abnormalities at the Supra-Sellar Cisternae Ratio (RCSS), the Odds-Ratio (OR) for the difference being of 21.7 with $p=0.000001$; **b)** the stronger Risk Factors for CT/TCC abnormalities were: Pregnancy/Delivery Complications (PDC/CGP), EAUSF/M and Low Social Class/CSE (75% of the Cases with RCSS abnormalities had also PDC/CGP, 85% had also high EAUSF/M and 87% had also low CSE); **c)** there was no confounding effect for Age, EAPPS/M, CSE, CGP and EAUSF/M; **d)** age interacted with RCSS; **e)** CT/TCC abnormalities explained 56% of

the variance in the Factor Analysis; f) logistic regression analysis classified 80.28% of cases (with TCCF, EAPPS/M, CSE and CGP as risk factors). In the best fit model TCCF had OR of 17.33, with $p=0.0001$. The 5 variables included in the Logistic Regression Equation were: RCSS (Beta Coefficient (β)=2.5972; OR=13.426 and $p=0.0001$), R3V ($\beta=1.9952$, OR=13.426, $p=0.025$); RCT ($\beta=1.5699$, OR=4.792, $p=0.01$); High EAUSF/M ($\beta=2.1092$, OR=8.241, $p=0.039$) and Age ($\beta=2.1747$, OR=8.799, $p=0.022$). According to the Logistic Regression Model, male subjects positive for both of these 5 variables have an odds of 42.6 of being a case of Schizophrenia than the one that is negative for all of it.. Discriminant Analysis classified 92.86% of cases with 7 variables. The variables were 3 CT/TCC measures (RCSI, RCSS, RCT); 2 BANC subsets (Digit and Word Span), WAIS and EAUSF/M. The study showed strong evidence for brain abnormalities in Schizophrenia (TCC/CT), specially in temporal lobe areas (RCSS, RCT and R3V). The TCC effect fitted together with EAUSF/M when controlling for Age and Social Class. CSE, EAPPS/M and CGP showed isolated effect that lost significance in the multivariate model. Discriminant Analysis (DA) correctly classified 92% of subjects using CT/TCC measures (RCSI, RCSS, RCT), Digit and Word Span, WAIS and EAUSF/M. If the sample is representative of the overall population of male adults, it is possible to measure the joint effect of biological, psychosocial and cognitive factors in the diagnosis of Schizophrenia. The measure can be made with a computer program specially designed for this use, derived from the DA. This program uses the weights for each variable obtained from the Fisher Classification Coefficients and provides a probable diagnosis for the subjects under evaluation.

INDICE

INTRODUÇÃO.....	13
1. LITERATURA SOBRE AS CAUSAS DA ESQUIZOFRENIA....	16
1.1. Conceito de Esquizofrenia ao longo da História	16
1.2. Classificação	25
1.3. Quadro clínico	28
1.4. Epidemiologia.....	33
1.5. Variáveis associadas	35
1.6. Fatores de risco	38
1.7. A questão da pesquisa no contexto local	72
1.8. Operacionalização da pesquisa.....	72
2. OBJETIVOS	76
3. SUJEITOS e MATERIAL E MÉTODOS	77
3.1. Local do Estudo.....	77
3.2. Definição de Casos e Controles	77
3.3. Seleção da amostra	79
3.4. Coleta de dados	82
4. RESULTADOS	97
4.1. Composição da amostra estudada	97
4.2. Comparação de variáveis entre Casos e Controles	100
4.3. Determinação de Parâmetros Tomográficos	105
4.4. Definição de características matemáticas.....	109
4.5. Manipulação de variáveis.....	110
4.6. Modelagem matemática	111
5. DISCUSSÃO	143
5.1. Achados principais	143
5.2. Problemas metodológicos do estudo.....	144
6. CONCLUSÕES.....	171
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	176
ANEXOS	

INTRODUÇÃO

A Esquizofrenia, como condição patológica do funcionamento mental, representa a noção moderna da insanidade e da loucura humana, presentes em relatos desde as civilizações mais remotas. Caracterizada por um comportamento que desafia as leis convencionais de lógica e bom senso, marcando de forma desastrosa seus portadores e pessoas com quem convivem, a Esquizofrenia encerra em si mistérios que marcam a tragédia pessoal destas vidas, mas que a cada passo de deciframento e desvendamento trazem progressos não só para o entendimento e manejo dos problemas que afligem seus portadores, mas também para o entendimento do próprio cérebro humano. É uma situação em que o entendimento do patológico pode nos ajudar no esclarecimento do normal.

Observamos, ao longo deste século, oscilações entre concepções de doença, de entendimento como uma patologia de cérebro, de mente e/ou de sociedade. O advento de métodos de pesquisa biológica mais sofisticada e técnicas não invasivas, aliado ao desenvolvimento de métodos epidemiológicos mais precisos de Definição de Casos e de Comparação com Grupos-controle, permitiu a confirmação da noção da Esquizofrenia como uma doença do cérebro que afeta grandemente a mente, tendo um substrato de falha neurodesenvolvimental de áreas cerebrais têmporo-límbicas. Foi sendo evidenciado um modelo de multideterminação por fatores genéticos, gestacionais e ambientais, porém com resultados conflitantes em relação ao peso relativo destes fatores. A necessidade de um maior conhecimento sobre este modelo, com a repetição de estudos em contextos e populações diferentes usando uma metodologia comparável, aliada à existência de uma defasagem no país em relação

ao estudo das alterações cerebrais em Esquizofrenia e do fardo que a doença acarreta ao Estado, Famílias e Sociedade, conduz à obrigatoriedade de se empreender pesquisas sobre o tema. Com isto se poderá aprofundar o conhecimento sobre os fatores de risco e as alterações existentes na Esquizofrenia.

Neste sentido, o trabalho visa contribuir para o conhecimento das alterações estruturais na Esquizofrenia, das alterações clínicas associadas e da influência relativa de fatores de gestação e parto, de ambiente e de circunstâncias sociais precoces, na ocorrência desta doença.

Assim, os objetivos da pesquisa foram definidos como:

1) determinar o risco relativo de desenvolvimento de Esquizofrenia em pessoas com evidência de alargamento ventricular e história de problemas de gestação e parto;

2) determinar se o nível e área de cérebro mais comprometido na Esquizofrenia corresponde ao observado em outros estudos, em frequência e magnitude;

3) estudar a interação de alterações neurológicas com características ambientais desfavoráveis no risco para Esquizofrenia;

4) determinar a frequência das alterações estruturais em Esquizofrenia;

5) avaliar o grau de superposição entre índices de alteração estrutural em pacientes e controles;

6) avaliar o efeito da idade nas anomalias cerebrais.

À Introdução, segue-se: o Capítulo 1, de Revisão da Literatura sobre as causas da Esquizofrenia; o Capítulo 2, de Objetivos; o Capítulo 3, de Sujeitos e Material e Métodos; o Capítulo 4, de Resultados; o Capítulo 5, de Discussão; e o Capítulo 6 e último, de Conclusões. Em seqüência são apresentados as Referências Bibliográficas e, como Anexos, a descrição e a análise bivariada dos fatores de estudo em Casos e Controles; o desenho de corte cerebral a nível do parâmetro de maior interesse (Cisterna Supra-selar) e o Protocolo de Registro de Dados.

1. LITERATURA SOBRE AS CAUSAS DA ESQUIZOFRENIA

1.1. Conceito de Esquizofrenia ao longo da História

A Esquizofrenia não parece ser uma doença nova no ser humano. Desde escritos antigos vemos a descrição de casos que guardam muitas das características dos casos clínicos descritos hoje. Junto com descrições, podemos vislumbrar as concepções de causas daquela época. Ao longo do tempo se pode traçar uma linha de evolução dos modelos de causação. No início se postulava causas divinas, onde o ser humano desafiante era castigado sob a forma de uma doença que trazia conseqüências mais trágicas àqueles que o portador ama, do que ao próprio sujeito. Após, passou-se por concepções morais, organicistas, sociogênicas, até o modelo multideterminado de hoje.

Homero, no livro VI da *Ilíada*, faz um relato mitológico da loucura que ilustra concepções primitivas de sua etiologia. Na descrição de uma batalha entre gregos e troianos, descreve o encontro de dois guerreiros adversários: Diomedes, um dos mais fortes combatentes gregos, e Glauco, um guerreiro troiano (Simon, 1978). Temente de que o mesmo fosse um Deus, Diomedes conta a Glauco que teme receber o castigo de outro guerreiro, Licurgo. Licurgo ousara atacar o Deus Dionísio, e por sua ousadia foi castigado na forma de cegueira completa. O mesmo livro de Homero, em versão posterior do Século V, descreve a punição de Licurgo de forma modificada: em vez de ficar cego, Licurgo fica louco. Nesta versão, a Deusa Lissa cria em Licurgo a alucinação de que seu filho e sua mulher são cachos de uvas que ele deve cortar; sob esta influência, ele acaba matando toda sua família, de forma bárbara, sem se dar conta de seu ato. Assim, o castigo mais antigo de cegueira de um mortal equivale à loucura do

mesmo mortal em outro século (Simon, 1978). O livro XXIII da Odisséia também faz referência à loucura como um estado induzido pelos deuses do Olimpo. Neste livro, em um momento, após o final da Guerra de Tróia, Eurikleia corre a contar a sua senhora Penélope que Odisseu retornara e que havia matado todos aqueles que pretendiam desposá-la, na crença da morte de Ulisses. Penélope, recém acordada, exclama incrédula: “Os deuses devem tê-la deixado louca!”.

Contrastando com as tragédias que assinalam a insanidade como induzida pelos deuses, levando a conseqüências trágicas, a Poesia não considera personagens tomados completamente de “loucura”. A loucura é descrita como uma condição que afeta parcialmente seu portador, deixando óbvio que tanto o poeta quanto o público sabem da “loucura” que está afetando o personagem (Simon, 1978), e que tem origem no conflito de paixões de seu portador.

Em geral, não aparece menção poética de que os distúrbios mentais se originassem de desordem de uma estrutura. Nos poemas de Homero a irracionalidade é basicamente causada pelos deuses. Assim, se um homem age irracionalmente, é porque um Deus está executando um plano calculado cuidadosamente para ajudar um herói e machucar outro. Existe um método na loucura humana, porém este método pertence à mente do Deus e não a uma estrutura particular humana.

A Tragédia Grega revela um grande interesse na “loucura”, originando-se de uma matriz de profunda ambivalência humana. Além da influência dos deuses, considera também a interação de poderosas pressões sociais com o conflito interno. Assim, na Oresteia de Aeschylus, Agamenon é assassinado por Clymenestra. Esta é então assassinada por seu filho Orestes, que por sua vez enlouquece. Eurípidés descreve a malevolência de Hera provocando em Hércules

uma “ viagem imaginária” na qual alucina que a mulher e os filhos são seus inimigos. Tomado por este quadro alucinatório provocado por uma deusa, acaba assassinando sua esposa Megara e seus três filhos e quase também seu pai Anfitrião. Em Sófocles, encontramos a insanidade de Ajax que, sob influência de Atena, fica num estado delirante e mata três animais achando que fossem inimigos humanos. Após, desespera-se ao se dar conta do que fez, e termina se suicidando.

Muitos séculos depois de Homero, Platão, representando o pensamento dos filósofos gregos, construiu um modelo de mente como um campo de batalha entre diferentes partes do homem. A loucura seria a vitória de uma parte, a parte impulsiva e selvagem da mente. Para Platão, a loucura é resultado de uma intencionalidade, de uma parte dentro do sujeito, e não de um Deus. Loucura e “folly” são causadas pelas “quintas colunas” e cavalos troianos presentes dentro de nós, forças poderosas que vão tentar subverter e destruir o sujeito para desempenhar sua missão. Também em diferentes pontos de seus escritos faz menção à etiologia dos distúrbios da mente e origens da loucura, tecendo alusões à observação de cena primária (Simon, 1978).

Dentro da história da Medicina, embora as descrições mais amplas e o termo Esquizofrenia ter surgido no século XIX, as características e hipóteses etiológicas desta doença sofreram muita influência da Psiquiatria Clássica do período Greco-Romano e Bizantino-Árabe (Howels, 1991). Neste período, loucura recebeu diferentes nomes como: “fatuitas”, “hebetudo”, “morositas”, “estupiditas”; os sintomas paranóides já foram denominados de “fanaticism”, “paraphrosynae”; a catatonia, de “cathoco”, e a Esquizofrenia aguda de “furious mania”. O modelo interpretativo das psicoses, neste período histórico, era ligado a uma base orgânica, pressupondo uma base bioquímica, neurofisiológica e neurohumoral.

Nos séculos XI e XII a.C., os então chamados filósofos da natureza passaram a criticar as concepções mitológicas da doença mental. Assim, filósofos gregos, como Hipócrates, Platão, Aristóteles e, mais tarde, Galeno, na Itália, acreditavam que a vida psíquica e a mente em sua totalidade dependiam de mecanismos fisicoquímicos, e eram expressão de um metabolismo básico da matéria original que constituía o espírito (“soul”). O espírito era considerado a energia primária que dirigia o corpo e os processos neuropsicológicos. Qualquer processo que alterasse sua composição originava sintomas psíquicos e especialmente a alteração dos “humores” (bile amarela, bile preta, sangue e pituita ou fleuma) e causaria as doenças mentais. Havia a “bile amarela”, que era “seca e quente” e originava psicoses agudas; a “pituita” era “fria e úmida” e provocava lentificação, fazendo com que o indivíduo não conseguisse progredir na sua vida psíquica e intelectual.

A Psiquiatria Clássica já identificava a Esquizofrenia, descrevia seus aspectos semiológicos, e criou esquemas de referenciais orgânicos para sua etiologia.

O modelo etiológico das doenças mentais de Hipócrates e Galeno preponderou até o período medieval. Os pesquisadores de textos da época concluem que, apesar de não se observar descrição clara de quadros semelhantes à Esquizofrenia, nesta época falava-se de causas para as doenças mentais no desequilíbrio humoral, nas deficiências, na dieta, na ingestão de álcool, no excesso de trabalho e nos processos de luto.

A primeira descrição coerente e completa da Esquizofrenia como entidade clínica foi encontrada no tratado de John Haslam, “Observations on Madness and Melancholy”, em 1809 (Howels, 1991), onde ele define uma forma de insanidade que ocorre

em pessoas jovens. Tal quadro permaneceu sem denominação porque não havia ainda muita preocupação com a classificação dos distúrbios psiquiátricos. Também em 1809, Pinel descrevia casos que poderiam ser de Esquizofrenia, com o nome de “idiotia adquirida”. Ainda no século XIX, Esquirol, em seu livro “Mental Maladies: A Treatise on Insanity”, de 1838, relata quadros de demência antes dos 25 anos de idade, que foram precedidos por um quadro delirante agudo e não tiveram remissão completa, com um prognóstico muito pobre. Segundo ele, tal quadro era “usualmente crônico, com enfraquecimento da sensibilidade, do entendimento, incoerência de idéias e uma falta de espontaneidade moral e intelectual”.

Em 1822, Bayle (Howels, 1991) demonstrou as lesões encefálicas da paralisia geral por exames post-mortem, estabelecendo o protótipo de correlação entre uma forma clínica de doença mental e uma patologia cerebral demonstrável. Como esta doença se apresentava de várias formas nos estágios iniciais, isto é, depressão, mania ou demência, mas possuía um invariável ponto final na “paralisia geral”, não despertou muito interesse no desenvolvimento de modelos diagnósticos e taxonômicos por algum tempo. Todos os distúrbios psiquiátricos foram considerados como fases de um mesmo processo mórbido.

O “Reduccionismo Fenomenológico” decorrente das constatações de Bayle, de certo modo retardou os avanços na descrição e classificação da Esquizofrenia. Por outro lado, porém, a descoberta da paralisia progressiva encorajou outra linha de pesquisa que teve muita importância no estudo da Esquizofrenia, ligada à avaliação minuciosa da relação entre quadro clínico e patologia cerebral. As investigações clínico-patológicas da escola francesa aumentaram a credibilidade da concepção de etiologia somática nas doenças mentais. Adicionalmente, a clínica permitiu a acumulação de várias evidências

a favor da hereditariedade em doenças mentais severas.

O mais ilustre representante do ponto de vista da determinação hereditária da Esquizofrenia foi Morel. Este, em 1852, descreveu uma série de casos de uma deterioração mental severa iniciando na adolescência e denominou esta doença de “*demence précoce*”. Em 1871, Hecker (Howels, 1991) descreveu a Hebefrenia como uma doença que ocorria na puberdade e levava a uma deterioração pueril (“*silly*”). Em 1874, Kahlbaum (Howels, 1991) chamou atenção para uma doença mental com estupor sem doença do sistema nervoso central; denominou então esta doença de catatonia ou “*tension insanity*”. Em 1891 descreveu uma síndrome que chamou de “*simples*”, que permanecia após se separar os dois grupos descritos por Hecker e por ele próprio da categoria ampla de Morel.

Kahlbaum enfatizava a evidência de uma “*deterioração simples*” acompanhada por um número mínimo de outros sintomas. Três anos mais tarde, Sommer publicou seu livro-texto incorporando estas categorias. Em 1893, Kraepelin publicou a quarta edição de seu livro-texto, agrupando as síndromes “*dementia precoce*”, “*hebefenia*”, “*catatonia*” e “*dementia paranoide*”, chamando este grupo de doenças de “*processos de degeneração psicológica*”. Em 1899 ele passa a usar o termo “*dementia praecox*” para designar este grupo de doenças, pelo fato de ocorrer nos mesmos uma deterioração intelectual com início de doença no adulto jovem. Em 1913, na oitava edição de seu livro-texto, definiu “*dementia praecox*” como “*séries de estados clínicos que têm como característica comum uma destruição peculiar das conexões internas da personalidade psíquica com um grande prejuízo para a vida emocional e para a volição*”. Contrariamente ao que se acredita em geral, ele não considerava curso e evolução como os critérios únicos para o reconhecimento do transtorno. Na verdade, desenvolveu uma nosografia sutil que permitia um diagnóstico em estágios bastante

iniciais da doença.

A noção de ausência de retorno ao estado anterior à doença, de certa maneira, se mantém até hoje na maioria dos sistemas classificatórios mais restritos e com critérios operacionalmente definidos, como a DSM-III-R (APA, 1987). Em contraste, existem outros que deixam a questão de forma mais vaga, como a 10a. Edição da Classificação Internacional das Doenças (CID-10) (WHO, 1993), que permite a inclusão de casos sem maior deterioração. Os primeiros, pela restritividade, se mostraram adequados para a pesquisa etiológica, por incluir casos mais homogêneos, e assim permitindo o acúmulo de evidências de fatores de risco. Já os últimos parecem ter mais utilidade nos contextos de atendimento a nível de comunidade, na medida em que permitem com mais facilidade a determinação do diagnóstico, deixando menor margem para casos residuais ou inespecíficos.

Kraepelin (Howels, 1991) considerava como dados importantes da doença as perturbações da volição e da emoção, e separou a “dementia praecox” de outro grupo de doenças caracterizadas por deterioração mental paranóide, porém sem prejuízo de emoção e volição, às quais deu o nome de “parafrenia”.

A partir da definição de Kraepelin, tanto o conceito quanto a procura da etiologia desta doença seguem um caminho de busca de substrato orgânico e hereditário.

Em 1911, Eugen Bleuler introduziu o termo “Esquizofrenia” como tentativa de diminuir a confusão causada pelo termo “dementia praecox”, definindo a mesma na base de quadro clínico e curso. É sua a citação de que “... pelo termo de “dementia praecox” ou “Esquizofrenia” designamos um grupo de psicoses cujo curso é com frequência crônico, marcado por ataques intermitentes e

que pode parar ou retroceder em qualquer estágio, porém não permite um "restitutio ad integrum". A doença é caracterizada por uma alteração específica do pensamento, sentimentos e relação com o mundo externo que não aparece em nenhuma outra doença desta forma particular". Bleuler sofreu grande influência da escola psicanalítica freudiana e introduziu a "psyche" na demência precoce de Kraepelin. Para ele, os sintomas acessórios eram concebidos como respostas do psiquismo ao processo primário. Este, por sua vez, se expressava clinicamente através do que chamou de "sintomas fundamentais" (distúrbio das associações, autismo, ambivalência e distúrbios da afetividade).

O caminho iniciado por Bleuler foi seguido por outros autores que, mesmo aceitando uma causa desencadeante orgânica, passaram a dar margem às teorias etiológicas psicodinâmicas, atribuindo as reações da personalidade ao processo mórbido. Assim, Minkowski, em 1922 (Caetano et alii, 1993), fala em "perda de contato vital com a realidade" na Esquizofrenia. Melanie Klein, em 1974 (Caetano et alii, 1993), atribui a participação das "relações objetais" e "defesas primitivas" na causa da doença. Fromm-Reichman, em 1973 (Caetano et alii, 1993), atribui a etiologia a um tipo de "mãe esquizofrenogênica" e Bateson, em 1971, elabora uma "teoria do duplo vínculo" como modelo causal de Esquizofrenia. Nos anos 70, a chamada corrente da "antipsiquiatria" chega a negar a Esquizofrenia como doença, caracterizando-a como uma forma eletiva de reação a um contexto social (Caetano et alii, 1993).

Apesar de todos os avanços da Medicina, a Esquizofrenia segue sendo, no final deste século, uma doença de conseqüências catastróficas sobre os indivíduos dela acometidos, e um fardo para a família e a sociedade (Abreu et alii, 1991). Um editorial do Jornal da Associação Médica Norte-americana (GUNBY) descrevia,

em 1990, a Esquizofrenia como uma doença que ataca a “humanidade” das pessoas, afetando a capacidade de o indivíduo se perceber um sujeito social, portador de uma existência e vontade próprias, e deixando esta pessoa incapaz de perceber adequadamente a existência dos outros como indivíduos diferentes dele e reduzindo sua capacidade de experimentar, reconhecer e interpretar emoções e intenções humanas.

Estimava-se, em 1990, que 2 milhões de pessoas nos Estados Unidos iriam desenvolver Esquizofrenia, em geral no final da adolescência e início da vida adulta. É um diagnóstico 80 vezes mais comum que a Doença de Huntington, 60 vezes mais comum que distrofia muscular, 6 vezes mais freqüente que diabete insulino-dependente e 5 vezes mais comum que esclerose múltipla. É diagnosticada em geral com freqüência semelhante entre homens e mulheres, e não tem sido mais prevalente em qualquer raça ou cultura. Porém, a Esquizofrenia é 8 vezes mais provável de ser encontrada em baixo nível sócio-econômico. Não se sabe se nível sócio-econômico é causa ou resultado da Esquizofrenia; o fato é que muitos destes pacientes terão uma vida de solidão, 1 em cada 4 tentarão suicídio, e 1 em 10 morrerão na tentativa. Keith (Gunby, 1990) cita um paciente que descreveu que viver com Esquizofrenia é como “viver em um mundo de superauto-estradas, trens, aviões, onde eu não tenho o bilhete para entrar”.

1.2. Classificação

A Esquizofrenia na DSM-III-R (APA, 1987) é uma doença definida por 6 conjuntos de critérios de inclusão e exclusão (Tabela 1). O primeiro conjunto (**Critério A**) compreende os sintomas psicóticos “positivos” da doença, derivados em grande parte dos sintomas de “primeira ordem” de Kurt Schneider (Gelder et alii, 1989). O **Critério B** expressa a deterioração de um nível prévio de funcionamento e exemplifica os sintomas negativos da Esquizofrenia. O **Critério C** define a duração requerida (pelo menos seis meses) de alguns sinais de doença (C2) e requer que alguns destes sinais estejam presentes no momento da avaliação (C1). O critério de duração de 6 meses separa Esquizofrenia dos Transtornos Esquizofreniformes (que requerem somente de 2 semanas a 6 meses de doença e, muitas vezes, serve como diagnóstico provisório). A duração pode ser preenchida em uma de três possibilidades: duração de 6 meses de sintomas ativos, pródromo de 2 anos, ou 6 meses de funcionamento residual prejudicado. O **Critério D** exclui o diagnóstico se uma síndrome afetiva se desenvolveu antes dos primeiros sintomas psicóticos, a não ser que tenha sido de muito curta duração. O **Critério E** requer que a doença não seja causada por um fator orgânico. Este critério tem sido foco de atenção nos recentes estudos de etiologia e patofisiologia da Esquizofrenia, uma vez que cada mais se vê que esta é uma doença do cérebro. No entanto, por convenção, se define causa orgânica na presença de um diagnóstico claro e tradicional de uma doença orgânica, tanto clínica quanto neurológica, que manifestou sintomas próprios antes do início dos sintomas psiquiátricos. Esta é uma questão provisória, que se espera que seja melhor definida nos próximos anos.

TABELA 1

CRITÉRIOS DSM-III-R DE ESQUIZOFRENIA

A. Presença de sintomas psicóticos característicos na fase ativa: ou (1), (2), ou (3) por pelo menos uma semana (exceto se os sintomas tiverem sido tratados com sucesso):

(1) dois dos seguintes critérios:

- (a) delírios;
- (b) alucinações proeminentes (o dia todo por diversos dias, ou várias vezes por semana durante várias semanas, cada experiência alucinatória sendo limitada a alguns breves movimentos);
- (c) incoerência ou afrouxamento acentuado das associações;
- (d) comportamento catatônico;
- (e) afetividade embotada ou nitidamente inadequada.

(2) delírios bizarros (por exemplo, envolvendo um fenômeno que a cultura da pessoa considera totalmente implausível, por exemplo, irradiação do pensamento, ser controlado por uma pessoa morta).

(3) alucinações proeminentes (como definidas em (1) (b) acima) de uma voz com conteúdo sem relação aparente com depressão ou exaltação, ou uma voz que comenta continuamente o comportamento da pessoa ou seus pensamentos, ou duas ou mais vozes conversando com a outra.

B. Durante a evolução do distúrbio o funcionamento em áreas tais como trabalho, relacionamentos sociais, e cuidados pessoais está acentuadamente abaixo do nível mais alto alcançado antes do início da perturbação (ou, quando o início se dá na infância ou adolescência, fracasso em atingir o nível esperado de desenvolvimento social).

C. Distúrbio Esquizoafetivo e Distúrbio de Humor com Características Psicóticas foram excluídos, isto é, se uma Depressão Maior ou uma Síndrome Maníaca alguma vez estiveram presentes durante uma fase ativa da perturbação, a duração total de todos os episódios de uma síndrome de humor foi breve em relação à duração total das fases ativa e residual da perturbação.

D. Sinais contínuos de perturbação por pelo menos seis meses. O período de seis meses deve incluir uma fase ativa (de pelo menos uma semana, ou menos, se os sintomas tiveram tratamento bem sucedido) durante a qual houveram sintomas psicóticos característicos de Esquizofrenia (sintomas em A), com ou sem uma fase prodrômica ou residual, como definido abaixo:

Fase Prodrômica: Uma clara deterioração no funcionamento antes da fase ativa da perturbação, que não devida a um Distúrbio de Humor ou a um Distúrbio Relativo ao Uso de Substância Psicoativa e que envolve pelo menos dois dos sintomas arrolados abaixo.

Fase Residual: Seguindo-se à fase ativa da perturbação, persistência de pelo menos dois dos sintomas arrolados abaixo, que não são devidos a um Distúrbio de Humor ou a um Distúrbio Relativo ao Uso de Substância Psicoativa.

Sintomas Prodrômicos ou Residuais:

- (1) isolamento ou afastamento social acentuado;
- (2) comprometimento acentuado no funcionamento como assalariado, estudante, ou dona de casa;
- (3) comportamento peculiar acentuado (por exemplo, coletar lixo, falar a si em público, acumular comida);
- (4) comprometimento acentuado na higiene e cuidado pessoal;
- (5) afetividade embotada ou inadequada;
- (6) discurso digressivo, vago, superelaborado, ou circunstancial, ou pobreza de discurso, ou pobreza de conteúdo do discurso;
- (7) crenças bizarras ou pensamentos mágicos que influenciam o comportamento e inconsistente com as normas sociais, por exemplo, supersticiosidade, crença em clarividência, telepatia, "sexto sentido", "os outros podem sentir meus sentimentos", idéias supervalorizadas, idéias de referência;
- (8) experiências perceptivas incomuns, por exemplo, ilusões recorrentes, sensação da presença de uma força ou pessoa não realmente presente;
- (9) falta de iniciativa, de interesse, ou energia acentuados.

Exemplos: Seis meses de sintomas prodrômicos com uma semana de sintomas em A; sem sintomas prodrômicos com seis meses de sintomas em A; sem sintomas prodrômicos com uma semana de sintomas em A, e seis meses de sintomas residuais.

- E. Não se pode estabelecer que um fator orgânico iniciou ou manteve a perturbação.
- F. Se há uma história de Distúrbio Autista, o diagnóstico adicional de Esquizofrenia é feito somente se os delírios ou alucinações proeminentes estão também presentes.

Classificação da Evolução.

O curso da perturbação é codificado no quinto dígito:

1 - Subcrônica. O tempo de início da perturbação, quando a pessoa começa a mostrar sinais de perturbação (incluindo as fases prodrômica, ativa e residual) mais ou menos continuamente, tem menos de dois anos, mas pelo menos seis meses.

2 - Crônica. O mesmo que acima, mas mais de dois anos.

3 - Subcrônica com Exacerbação Aguda. Ressurgimento de sintomas psicóticos proeminentes em uma pessoa com um curso subcrônico que estava na fase residual da perturbação.

4 - Crônica com Exacerbação Aguda. Ressurgimento de sintomas psicóticos proeminentes em uma pessoa com curso crônico que estava na fase residual da perturbação.

5 - Em remissão. Quando uma pessoa com história de Esquizofrenia está livre de todos os sinais de perturbação (com ou sem medicação), deve-se codificar "em Remissão". A diferenciação da Esquizofrenia em Remissão de Não Distúrbio Mental requer considerações sobre níveis gerais de funcionamento, tempo de duração desde o último episódio de perturbação, duração total da perturbação, e se está sendo realizado tratamento profilático.

0 - Não especificada.

A 4a. Edição da DSM, que entrou em uso nos Estados Unidos da América do Norte em meados de 1994, revelou algumas mudanças: excluiu a grande seção de “Transtornos Mentais Orgânicos” e colocou Delirium, Demência e Transtornos Amnésicos em categorias discretas. A eliminação do “Orgânico” como grande seção retirou a implicação que os outros transtornos (incluindo Esquizofrenia) não possuem componente “organico”. A DSM-IV colocou também Esquizofrenia, Transtornos delirantes, esquizofreniformes, esquizoafetivos, psicóticos breves, psicóticos compartilhados e psicóticos não classificados em outro local, todos juntos, na mesma seção (antes eram separados). Aumentou o tempo mínimo da fase ativa de uma semana para um mês, para reduzir os falsos-positivos e aumentar a comparabilidade com a 10a. Edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-10). Simplificou os sintomas característicos do Critério A e incluiu sintomas negativos adicionais de “alogia” e “avolição” (perda de volição). Eliminou a lista separada de sintomas prodrômicos e residuais e incluiu modificadores de curso adaptados da CID-10 (First et alii, 1994).

1.3. Quadro Clínico

1.3.1. Síndrome Aguda

Algumas das principais características clínicas da fase aguda da Esquizofrenia podem ser ilustradas por uma vinheta de caso de um paciente jovem de 20 anos de idade, descrito por Gelder, Gath e Mayou (1989). O mesmo se mostrava previamente sadio, estudando em curso universitário, e ao longo de um curto período passa a se comportar de maneira diferente de sua habitual. Às vezes se mostrava inquieto, dizendo a seus amigos que estava sendo perseguido. Em outros momentos era visto rindo sozinho, sem motivo aparente. Por vários meses se mostrou progressivamente preocupado com seus próprios pensamentos. Após, ocorre uma deterioração de seu

desempenho acadêmico. Ao ser entrevistado, mostra-se inquieto. Descreve estar ouvindo vozes que comentam seus atos e falam mal dele. Refere que acreditava que a Polícia estava conspirando junto com seus professores universitários com o fim de danificar seu cérebro com gases venenosos e roubar seus pensamentos. Ao mesmo tempo acreditava que as outras pessoas podiam ler seus pensamentos.

O caso acima descrito ilustra os seguintes achados, que são comuns na fase aguda da Esquizofrenia: idéias delirantes proeminentes de conteúdo persecutório com alucinações associadas; isolacionismo social progressivo e prejuízo no desempenho de atividades da vida diária; e a idéia peculiar de que as outras pessoas podem ler os pensamentos do sujeito.

Adicionalmente, devem ser salientados 3 pontos: não existem sinais ou sintomas patognomônicos; os sintomas podem variar ao longo do tempo; na avaliação do prejuízo da doença deve ser levado em consideração o funcionamento prévio do indivíduo.

Praticamente qualquer sinal ou sintoma psiquiátrico e neurológico pode ser observado na Esquizofrenia. Assim, deve-se levar em conta não só a informação disponível pelo exame do estado mental, mas também dados de história prévia, evolução da doença e flutuação de sintomas ao longo do tempo. Deve ser avaliado o grau de prejuízo na avaliação de conceitos abstratos dentro do contexto cultural e educacional prévios do paciente. Também deve ser investigado o uso de drogas ilícitas ou lícitas, pela sua alta possibilidade de modificação do quadro clínico.

- Exame do estado mental

Os sintomas, no episódio agudo de Esquizofrenia, podem variar, representando combinações dos seguintes sintomas (Tabela 2):

a) Alterações da expressão de emoções: A afetividade, o humor e os sentimentos podem estar grosseiramente reduzidos, exagerados ou bizarros. O afeto aparente não reflete necessariamente o humor subjetivo (por exemplo, um sorriso repetitivo não reflete necessariamente felicidade). A redução da resposta emocional pode aparecer na forma de indiferença, apatia ou embotamento. Pode aparecer anedonia, pela incapacidade de experiência de sentimentos. Deve ser tomado cuidado na avaliação de características culturais de expressão de emoções: por exemplo, o que seria normal em termos de expressão de afetos em uma pessoa de cultura germânica pode sugerir uma resposta embotada em outra de origem latina. Eventualmente o próprio paciente pode descrever sua perda progressiva da capacidade de experimentar emoções. Podem também aparecer respostas emocionais inadequadas ao contexto de pensamento ou à situação externa, ou também emoções bizarras raramente experimentadas por outros, como terror associado à sensação de desintegração da personalidade. Pode surgir também um exagero da sensibilidade a comportamento de crítica ou rejeição dos outros.

b) Alterações da percepção: É comum haver tanto hipersensibilidade dos sentidos, como a luz, som, tato, cheiro ou percepção de brilho nos olhos, por exemplo, quanto alterações qualitativas, de ilusões ou alucinações. As mais comuns são as alucinações auditivas (50-75%), por vezes atribuídas ao Diabo ou a Deus; outras vezes, a vozes de parentes mortos, vizinhos ou desconhecidos. Podem ser percebidas duas ou mais vozes discutindo sobre o paciente na terceira pessoa, ameaçando ou fazendo comentários obscenos sobre o paciente. Mais raramente, podem se referir ruídos de origem pouco identificável. Com menos frequência também surgem alucinações visuais e cenestésicas, como sensação de queimação no cérebro.

c) Alterações do pensamento: Aparecem principalmente alterações na produção e curso do pensamento. As alterações de conteúdo também são importantes mas menos características da doença. O curso envolve incoerência e perda de associações, neologismos, ecolalia, bloqueio do pensamento. A produção inclui um ou mais momentos de produção mágica, fora de processos lógicos do pensamento. O conteúdo mostra delírios, sejam bizarros, persecutórios, religiosos ou somáticos. Eventualmente tem conteúdo de grandiosidade, mas sem o afeto exaltado que acompanha um quadro maníaco. Pode haver também o pensamento de que suas idéias estão sendo controladas ou captadas pelos outros. Quando mais organizados, os delírios podem envolver crença de ser espionado, falado pelos outros, ter seus pensamentos irradiados, controlados ou roubados.

d) Alterações na conduta: O mais facilmente observável nos esquizofrênicos é o comportamento bizarro, agitado ou isolado. É bastante característica a redução da expressividade facial, de movimentos espontâneos e de manutenção de contato visual direto. Há a tendência de deterioração da capacidade de autocuidado, higiene pessoal e adoção de padrões estranhos de combinação de cores, roupas e acessórios. Existe uma redução de respostas a sinais sociais (acenos, apertos de mão, comportamento alimentar, etc.). Ocorre também dificuldade de controle de impulsos, que aparece na forma de redução de sensibilidade a contextos sociais, com comportamento brusco e aparentemente agressivo, desde o modo de pegar um cigarro oferecido por outro, modo de trocar canais de televisão ou lidar com talheres, cinzeiros ou copos. Pode também aparecer comportamento suicida: 40% dos pacientes tentam suicídio, e 10% têm êxito (Grebbe e Cancro, 1989).

e) Outros sintomas da fase aguda: Em geral, os pacientes se mostram orientados quanto à pessoa, tempo e lugar.

Podem ocorrer erros no exame da orientação basicamente por influência de redução da atenção, motivação ou presença de delírios. A memória testada de forma usual se mostra intacta. No entanto, muitas vezes o paciente não consegue terminar uma bateria de testes de memória devido a fatores de atenção e pensamento. Uma das perdas mais comuns é a do julgamento e insight, tanto em relação à sua doença como à reação dos outros à mesma.

TABELA 2
Sintomas mais freqüentes em Esquizofrenia

Sintoma	%
Falta de insight	97
Alucinações auditivas	74
Idéias de referência	70
Desconfiança	66
Embotamento afetivo	66
Vozes falando com o paciente	65
Humor delirante	64
Delírios de perseguição	64
Alienação do pensamento	52
Pensamento falado alto	50

Referência: WHO, 1973.

1.3.2. Síndrome Crônica

Usualmente, ao longo da doença, ocorre pequena atenuação de sintomas produtivos e delirantes, junto com hiperatividade (sem porém extinção destes sintomas), com aumento da deterioração da aparência e autocuidado, redução da motivação para

fazer e executar planos variáveis a curto e longo prazo, isolacionismo social, dificuldade de estabelecimento de contato e vínculo, redução da capacidade de avaliação de distância social ótima (oscilando entre intrusão grosseira e distância), empobrecimento de conteúdo do pensamento, redução de prosódia (comportamentos, gestos e entonações acessórios na comunicação) e restrição da vocalização. Ao contrário do que se julgou em determinados momentos históricos (Carpenter & Buchanan, 1994), não ocorre uma real dicotomia entre sintomas produtivos (positivos) e os negativos. De fato, os dois tipos se sobrepõem, especialmente na fase crônica da doença. Um cuidado adicional na observação é distinguir os verdadeiros sintomas negativos devidos à doença em si, daqueles produzidos ou exacerbados por medicação neuroléptica.

1.4. Epidemiologia

Na população geral, a Esquizofrenia aparece com uma frequência relativamente baixa, mas com alta cronicidade, incapacitação, custo social e familiar.

A prevalência na vida (“lifetime-prevalence”) da pessoa de receber o diagnóstico de Esquizofrenia é estimada em 1% (Keith, Regier e Rae, 1991); e a prevalência no ano se mantém um pouco abaixo deste índice (Tabela 3). A Esquizofrenia é a doença mental mais incapacitante, além de ter curso crônico em 1 de cada 3 a 4 casos. Na metade dos restantes os aspectos incapacitantes da doença - delírios, pensamento perturbado, resposta emocional inadequada, etc - aparecem intermitentemente e comprometem em muito a qualidade de vida dos pacientes, reduzindo habilidades sociais e ocupacionais.

Apesar do fato de que os tratamentos disponíveis para Esquizofrenia são efetivos para reduzir os sintomas psicóticos, com

TABELA 3
Prevalência de Esquizofrenia (no ano)
em comunidades selecionadas do Brasil e dos Estados Unidos

Epidemiologic Catchment Area Study (ECA)				
New Haven	Baltimore	St. Louis	Tot. ECA	P.Alegre
1.1	1.2	0.6	1.5	0.9

Fonte: Busnello et alii, 1993; Keith, Regier e Rae, 1991.

freqüência são incapazes de proteger o indivíduo de entrar em um padrão de recidiva repetida e declínio funcional que são a grande característica clínica da doença. Muito poucos pacientes esquizofrênicos parecem se recuperar espontaneamente, e a maioria vai continuar necessitando de ajuda profissional, mesmo tendo se recuperado dos sintomas agudos da doença. E isso significa um custo médico elevado. Nos EUA, o custo do tratamento com Esquizofrenia é estimado em 7 bilhões de dólares. Pacientes com o diagnóstico de Esquizofrenia ocupam cerca de 30% de leitos hospitalares norte-americanos (mais de 100.000 leitos por dia) (Keith, Regier e Rae, 1991), 20% dos leitos psiquiátricos da Grã-Bretanha e 29,99% dos leitos psiquiátricos brasileiros (Cerqueira, 1984). A Esquizofrenia ocupa o segundo lugar das primeiras consultas psiquiátricas ambulatoriais brasileiras (13,56%) e o quinto lugar em manutenção de auxílio-doença no Brasil (5%), perdendo apenas para os diagnósticos de Neurose, Osteoartrite, Hipertensão e Epilepsia (um total de 25.376 dos 507.919 auxílios solicitados em 1973), com, ao todo, 11% de pedidos atendidos (Cerqueira, 1984). Como a doença ocorre numa época da vida em que a pessoa é mais produtiva, e como os afetados pela doença morrem prematuramente por diferentes causas, com

frequência duas vezes maior, os custos indiretos podem se aproximar de 14 bilhões de dólares por ano nos Estados Unidos (GUNBY, 1990), tornando o custo da Esquizofrenia semelhante ao de todas as formas de câncer combinadas (Keith, Regier e Rae, 1991).

1.5. Variáveis associadas

a) Idade: Os grupos etários, com as mais altas concentrações de Esquizofrenia no ECA (Keith, Regier e Rae, 1991), são os de 18 a 29 anos, com taxa anual de 1,2%, e os de 30-44 anos, com taxa anual de 1,5% de prevalência. No grupo de 45 a 64 anos a taxa anual de prevalência cai para metade dos grupos mais novos (0,6%). Existe uma queda maior nos acima de 65 anos, com taxa anual de prevalência de 0,2 % e prevalência na vida de 0,3%. Este padrão de taxas mais altas para os mais jovens se mantém após controle para sexo e grupo étnico.

b) Idade de Início: Os dados de Keith, Regier e Rae (1991) confirmaram os achados da década de 70, de que a maioria dos esquizofrênicos tem seu episódio inicial aos 25 anos. 71% dos pacientes do ECA tiveram seu primeiro sintoma nesta idade. A idade média de início foi de 19,9%, com as mulheres tendo o início em geral 3 a 4 anos mais tarde que os homens.

c) Diferenças entre sexos: Busnello et alii (1993) encontraram uma diferença entre sexos de quase o dobro de prevalência no ano para Esquizofrenia: 2.1% para homens, e 1.1% nas mulheres, com Risco Relativo de 1.88 para sexo masculino, de uma prevalência geral, observada na amostra, de 1.4%. Em um ajuste para estimar a prevalência na zona urbana, de acordo com os resultados do

teste de “screening” (QMPA), esta ocorrência fica estimada em 0.9%, exatamente a mesma do ECA (Keith, Regier e Rae, 1991). Seeman (1982) e Hafner (1993) já argumentavam sobre o efeito do gênero na Esquizofrenia, pela idade mais precoce de início, resposta clínica inferior e pior prognóstico nos homens em relação às mulheres.

d) Diferenças de Raça e Etnia: A taxa isolada de diagnóstico ao longo da vida (prevalência na vida) em Pretos foi de 2.1% no ECA, mais alto significativamente que para Brancos de origens Anglo (1.4%) e Hispânica (0.8%) (Keith, Regier e Rae, 1991). No entanto, controlando para idade, gênero status marital e nível sócio-econômico em uma Regressão Logística, a diferença desaparece. Assim, as altas taxas na população Preta podem ser explicadas pela confusão de variáveis de baixo nível sócio-econômico e alta taxa de separação marital. Estas últimas estão associadas independentemente a altas taxas de Esquizofrenia. Os autores ressaltam, no entanto, que pela natureza transversal do estudo do ECA não foi possível definir se o status marital e nível sócio-econômico explicam a relação entre raça e doença, pois outra alternativa seria a de que a Esquizofrenia leva a um baixo status de trabalho e a um rompimento conjugal.

e) Status conjugal: A prevalência na vida para Esquizofrenia, no ECA, é duas a três vezes maior entre os que nunca casaram (2.1%) e os que se divorciaram e separaram (1%), comparado com os outros grupos (casados 1% e viúvos 0.7%). Pode ser que, devido à dificuldade em manter relacionamento interpessoal que acompanha a Esquizofrenia, o desenvolvimento da doença dificulte o casamento; e se iniciado após o casamento, leve com mais facilidade à separação ou ao divórcio. Outra alternativa seria a de que o stress associado à perda de suporte social, que se segue à separação e ao divórcio, possa precipitar o início em uma pessoa vulnerável. Homens ficam solteiros com mais frequência (40%) que as mulheres (29%),

enquanto as mulheres são com mais freqüência separadas (26%) que os homens (13%). Ou seja, apesar de as mulheres casarem mais que os homens, seus casamentos têm mais chance de terminar em divórcio, nos Estados Unidos, dando, no fim, status marital atual semelhante nos dois sexos (41% casado).

f) Educação: Uma observação clínica freqüente é de que a Esquizofrenia bloqueia a chance de a pessoa completar sua formação educacional e/ou escolher sua carreira. Os dados do ECA nos mostram que a chance de alcançar o equivalente ao nosso 2º Grau é semelhante ao da população geral. No entanto, esquizofrênicos mostram menor chance em completar o Segundo Grau (4.8%, comparado com 17% da população geral dos EUA (Keith, Regier e Rae, 1991). Isto demonstra o efeito devastador no desempenho em estudos causado pela Esquizofrenia.

g) Nível sócio-econômico: Keith, Regier e Rae (1991) encontraram uma diferença dramática na prevalência de Esquizofrenia entre níveis sócio-econômicos extremos. Esta diferença se mostrou consistente ao longo de diferentes intervalos de tempo (mês, 6 meses, 1 ano e na vida). Esquizofrenia foi vista por eles 5 vezes mais freqüentemente nos níveis mais baixos que nos mais altos. Os achados do ECA se mostraram consistentes com estudos de Faris e Dunham, de 1939, e Hollinshead e Redlich, de 1958 (Eaton, 1985). No entanto, ainda persiste a dúvida se o nível sócio-econômico é causa ou conseqüência da doença (Keith, Regier e Rae, 1991).

h) Alterações Neuropsicológicas: Existe evidência de estudos neuropsicológicos mostrando que na Esquizofrenia existe, além de déficit cognitivo global, déficits de memória operante (Goldman-Rakic, 1991), de memória verbal e não verbal (Frith & Done, 1988) e de aspectos específicos do WAIS (Feinberg et al, 1991;

Saykin et alii, 1991; Seeman, 1982; Frith et alii, 1991). Tais achados de déficits cognitivos colocam hoje bem clara a questão de que, na Esquizofrenia, ocorre uma “ruptura nos processos pelos quais o conhecimento representacional controla o comportamento” (Goldman-Rackic, 1991), e um “déficit no uso de estratégias organizacionais” (Saykin et alii, 1991). Haveria um prejuízo do processamento do conhecimento representacional do mundo externo, da configuração de modelos internos de realidade e do ajuste a necessidades presentes. Este prejuízo seria causado por perturbações de conexões de córtex pré-frontal com centros límbicos e parietais, associado também à disfunção têmporo-parietal posterior esquerda, possivelmente responsável pela perturbação do processamento léxico-semântico de codificação de informação. O prejuízo decorrente consistiria na redução da habilidade de manter “na mente” instruções, conceitos e metas presentes, com conseqüente confusão, distratibilidade, déficit de atenção, interpretação errônea da realidade, falta de iniciativa, comportamento fragmentado ou incoerente, e afeto comprometido. Aparentemente, os achados de déficit cognitivo fazem parte do quadro clínico da Esquizofrenia, e devem ser igualmente estudados e identificados, por contribuir para o prejuízo de funcionamento social, familiar e ocupacional, e para a determinação do padrão de contato e evolução dentro da rede de saúde.

1.6. Fatores de Risco

O estudo da distribuição das doenças em populações e a determinação de fatores que afetam a ocorrência das mesmas pode ser considerado o grande potencial de contribuição da Epidemiologia para o trabalho clínico. Através da observação de grupos populacionais, pode-se montar modelos e hipóteses a respeito de causas de doenças, que vão ser testados posteriormente a nível de

experimentação (que volta a contribuir à Epidemiologia para melhor definição do modelo causal). Assim, ocorre que um estudo epidemiológico sugere a participação de diferentes fatores na etiologia de uma doença específica, quando sua presença, ou evidência de exposição aos mesmos, aumenta o risco individual para o desenvolvimento da doença. Esta ocorrência qualifica o fator em estudo como “fator de risco” (Lilienfeld e Lilienfeld, 1980). Este modelo conceptual se mostra mais adequado para doenças multideterminadas, como a Esquizofrenia, nas quais não se pode evidenciar fatores específicos na determinação da doença, necessários ou suficientes. Com isto se pode raciocinar de forma mais probabilística, para verificar o peso relativo de cada fator, e a possível interação de fatores individuais para o desenvolvimento, modificação ou redução de ocorrência da doença.

Multicausalidade: Desde o início da conceituação da Esquizofrenia dentro do modelo médico, tem sido discutido seu aspecto multifatorial ou multicausal. A discussão maior nunca foi tanto a respeito da existência desta multideterminação, mas a respeito da graduação ou participação relativa de seus diferentes fatores. Ao longo de diferentes décadas deste século, o maior peso tem sido atribuído, de forma variável, a fatores biológicos ou psicossociais. Tem sido irregular o sucesso de diferentes pesquisadores em confirmar suas hipóteses. A década de 80 marca uma intensa busca de fatores biológicos determinantes e de marcadores de lesões neurológicas possivelmente associados à etiologia da Esquizofrenia. Já nesta época se evidenciava que não havia um fator etiológico único na doença, mas que existia, no entanto, uma maior frequência de história de infecções virais, problemas de gestação e parto, e de familiares afetados nos grupos de casos do que na população normal. Tais fatores ou ocorrências persistiram como possíveis fatores causais, apesar de não ocorrer em todos os casos detectados (Caetano et alii, 1993).

Diversos fatores, então, podem estar associados ao desenvolvimento da Esquizofrenia, compreendendo fatores biológicos, ambientais e de interação ambiental precoce.

1.6.1. Fatores Biológicos

Dos fatores de risco para a Esquizofrenia, alguns podem estar presentes desde a concepção do sujeito (fatores genéticos e desenvolvimentais fetais); outros podem incidir sobre o nascimento (condições de gestação e parto), e outros associados ao ambiente (funcionamento e problemas psicossociais, classe social, educação, estimulação ambiental e experiências de vida).

A nível biológico existem evidências de diferentes estruturas neurológicas alteradas. O final do século tem mostrado o conhecimento da patologia da Esquizofrenia passando por um fenômeno tipo ressurreição de Lázaro, na Bíblia, a ocorrência de um reviver de idéias da neuropatologia do século passado, que haviam caído em certo descrédito no início do século dentro do meio psiquiátrico. Estas noções permaneceram confinadas a alguns neurologistas; mesmo dentro de alguns deles houve um momento de privilégio da noção da falta de especificidade de relação entre a estrutura e o comportamento. Este efeito de "Lázaro" tem mostrado que, na Esquizofrenia, existem áreas cerebrais relativamente circunscritas, especialmente de sistema límbico, com uma simetria de achados com diferentes metodologias: estudos funcionais [eletroencefalograma, potenciais evocados e eletroencefalograma quantitativo (Kahn, 1992; Allen, 1984; Brenner, 1992; Ebmeier, 1990)], medidas de atividade cerebral [tomografia de emissão de positron (Hawton, 1990), fluxo sanguíneo regional (Liddle, 1992; Weinberger et alii, 1986)], medidas estruturais [tomografia computadorizada de cérebro (Kaiya, 1989; Moscarelli, 1989;

Pandurangi et alii, 1988; Sacchetti, 1992; Sargent, 1988; Wilms et alii, 1992; Klaussner et alii, 1992, Lawson et alii, 1988; Losonozy et alii, 1986), ressonância magnética (Rossi et alii, 1989; Schwartz et alii, 1992; Waddington et alii, 1990, Young et alii, 1991); e anatomopatológicos [Cannon et alii, 1989, 1993; Vita et alii, 1991; Kelsoe et alii, 1988; Falkai et alii, 1988; Conrad et alii, 1991; Pakkenberg, 1990; Stevens, 1982, 1983, 1992; Szymansky et alii, 1991)], em consonância também com equivalentes clínicos da doença [estados epiléticos "esquizofreniformes" de crises parciais complexas (Palmini et alii, 1993) e experimentais da Esquizofrenia (estudos neurofisiológicos com animais). No entanto, não se pode dizer que as alterações cerebrais sejam específicas da Esquizofrenia: também foram encontradas de forma mais esparsa em outros transtornos, como Transtornos de Humor (Nasrallah, 1991, 1993a, 1993b; Crow, 1990, 1993; Chu et alii, 1993).

Bogerts et alii (1985, 1990) encontraram alterações de hipocampo e gânglios basais mais pronunciados em cérebros de homens esquizofrênicos do que de mulheres e, além disso, diminuição mais marcada de "nucleo acumbens". De acordo com Mesulan e Geschwind (1983), o "pallidum interno" e "nucleo acumbens" são intimamente ligados a estruturas de lobo temporal medial, e encarados como parte do sistema límbico. Andreasen et alii (1990) e Goldstein et alii (1990) também observaram maior psicopatologia e maiores ventrículos nos pacientes de sexo masculino.

Arnold et alii (1991) citam várias linhas de pesquisa que levantaram a possibilidade de associação entre Esquizofrenia e alterações de estrutura e função de lobo temporal. Psicoses semelhantes à Esquizofrenia têm sido encontradas em epilepsia de lobo temporal, neoplasias, trauma, infecção. Vários estudos tomográficos mostraram atrofia temporal em esquizofrênicos (Weinberger et alii,

1980; Andreasen et alii, 1982, 1990; Nasrallah et alii, 1985, 1986; Pearlson et alii, 1988; Degreef et alii, 1992; Freeman e Maurer, 1989; Garviza-Treviño, 1990; Van Horn e McManus, 1992), ao passo que estudos com Ressonância Magnética revelaram, com maior detalhe, diminuição de áreas de giro parahipocampal e área amigdalohipocampal (Andreasen, 1990b). Estudos neurofisiológicos com Tomografia de emissão de positron (PET-scan) demonstraram atividade metabólica alterada em lobos temporais (De Lisi et alii, 1985). Por fim, estudos eletroencefalográficos destacaram alta incidência de registros anormais em região temporal (Fenton et alii, 1980).

Roberts (1991) encontrou atrofia, aplasia ou displasia em lobo temporal médio e em áreas límbicas correlacionas com lobo temporal, reforçando estudos prévios de Falkai e Bogerts (Falkai e Bogerts, 1988, Bogerts) Meertz e Schonfield-Baush, 1985). Encontrou também diminuição de volume hipocampal e número de células piramidais. Kovelman e Sheibel (1984) evidenciaram desarranjo de células piramidais hipocampais; Arnold et alii (1991), por sua vez, demonstraram redução de espessura de giro parahipocampal. Outros autores evidenciaram diminuição do número de células, atipia citoarquitetural em córtex entorrinal e parte anterior do giro parahipocampal (Falkai et alii, 1988; Jakob, 1986), diminuição de densidade de células em córtex pré-frontal, cíngulo (Benes, 1987); e hipocampo (Benes et alii, 1991).

Córtex entorrinal em Esquizofrenia: O interesse no estudo do córtex entorrinal (parte anterior do giro parahipocampal) vem do fato de que o mesmo desempenha um papel importante na função neuropsicológica normal. Existe a possibilidade de que alterações estruturais nesta região possam provocar algumas das alterações psicológicas encontradas na Esquizofrenia.

O córtex entorrinal é feito de múltiplas camadas de células periféricas ao allocórtex formando a parte anterior do giro parahipocampal. É designado na classificação de Brodman como área 28 e situa-se superficialmente à amígdala e às porções anteriores e unciais do corpo da formação hipocampal. A relação entre córtex entorrinal e formação hipocampal é íntima, e praticamente qualquer defeito no córtex entorrinal vai alterar a transmissão entre hipocampo e córtex. Bogerts et alii (1990) referem que um princípio geral em doenças de cérebro é de que a diminuição de volume de estruturas reflete uma diminuição de função e/ou diminuição da capacidade funcional das regiões cerebrais afetadas. Se aplicado este princípio à Esquizofrenia, os dados de Bogerts et alii confirmam a existência de uma patologia de gânglios basais e sistema límbico na Esquizofrenia. No estudo de Bogerts et alii, enquanto o peso cerebral de esquizofrênicos e controles era praticamente idêntico, os esquizofrênicos tinham volumes menores de hipocampo e pallidum interno que não poderiam ser explicados por uma atrofia cerebral generalizada, mas sim refletindo uma falta localizada de tecido cerebral. Bogerts et alii não demonstraram lateralidade em Esquizofrenia, e eles argumentam que isto talvez seja pelo fato de que havia uma super-representação de crônicos da amostra e de que a bilateralidade esteja mais ligada a um curso crônico. Os mesmos autores colocam associação entre sintomas positivos e patologia temporal medial e estruturas correlatas, e sintomas tipo catatônicos e alteração de gânglios basais, repetindo os achados posteriormente (Bogerts et alii, 1991). Colter et alii (1987) também observaram redução de largura de giro parahipocampal em estudo utilizando Ressonância Magnética.

Sistema límbico em Esquizofrenia: A última década tem mostrado uma convergência grande de observações com diferentes métodos, a respeito da alta frequência de alterações cerebrais a nível

de Sistema Límbico de Esquizofrênicos. Esta grande evidência recomenda uma pequena revisão destas áreas cerebrais para uma noção mais adequada da patologia da Esquizofrenia.

Evolução dos conhecimentos sobre o Sistema Límbico: Willis (1622-1675), na sua obra “Cerebri Anatome” (Trimble, 1991) se referiu a uma área do cérebro em redor do tronco cerebral como “cerebri limbus”, e Broca (1824-1880) definiu uma área de córtex cerebral que incluía hipocampo e giros parahipocampal, subcaloso e cingulado como “o grande lobo límbico”. Apesar de ser primariamente uma definição anatômica, ele notou uma associação estreita entre esta área e a área olfatória, o que levou a adoção do termo “rinencéfalo” a esta área. Este nome e a associação com a olfação permaneceram até a metade deste século, quando então o conceito de um “sistema límbico” foi elaborado por Papez em 1937, Yakolev, em 1948; e MacLean, em 1970 (Trimble, 1991).

Papez, em 1937, definiu um circuito anatômico-funcional que levou seu nome, como o substrato neurológico da emoção, incluindo hipocampo, giro parahipocampal, córtex cingulado e núcleos associados (núcleo talâmico anterior, núcleo tegmental de Gudden, corpos mamilares e ramo mesencefálico mesial). MacLean salientou o sistema límbico como um conjunto com estrutura comum, composto de duas partes, “arqui” e “meso” córtex (um por ser o primeiro a se diferenciar na embriogênese, e o segundo por ser uma estrutura intermediária entre arqui e neocórtex), coletivamente formando o chamado “alocórtex”. Nos mamíferos, esta área cresceu muito, se “dobrando” e se “alojando” no Lobo Temporal Medial, pela migração deste último para trás, para baixo e depois para a frente, e também pelo grande aumento do Corpo Caloso. Estas estruturas, “acavaladas” e “dobradas” no Lobo Temporal Mesial, possuem, entre outras características, um funcionamento eletrofisiológico peculiar:

têm baixo limiar convulsivante e podem funcionar com atividade convulsiva confinada dentro deles (Trimble, 1991).

Existe também um sincronismo eletrofisiológico rápido em certos núcleos límbicos que está associado a funções fisiológicas, como ejeção de leite, trabalho de parto e orgasmo, e que não pode ser considerado patológico. Assim, este baixo limiar associado à capacidade de “confinamento” de sincronização e descarga neuronal faria parte da vida humana, proporcionando base para o prazer e impulso, mantendo-se “confinado” às custas de uma “parede de inibição” mantida por neurotransmissores inibidores, como GABA, Dopamina e Noradrenalina.

As definições precisas do Sistema Límbico variam de autor para autor. Mac Lean enfatizava a ligação com o hipotálamo, incluindo a formação hipocampal, amígdala, insula, septo, habenula, alguns núcleos talâmicos, partes dos gânglios basais e as estruturas do girus fornicatus (giro parahipocampal, giro cingulado e córtex retroesplênico). Depois ele incluiu algumas outras conexões, como ramo mesencefálico medial, “stria terminalis” e trato mamilotalâmico. Nauta e Domesick, em 1982 (Trimble, 1991), propuseram a inclusão de outras estruturas: córtex orbitofrontal posterior e pólo temporal, núcleo acumbens, partes do estriado, área tegmental ventral e núcleo interpeduncular, núcleo tegmental ventral e dorsal de Gudden, núcleo parabraquial e da rafe e “locus ceruleus” (estas últimas quatro com dupla ligação límbica e visceral vagal e glossofaríngea).

Assim, pelas observações destes autores, o sistema límbico foi ampliado para incluir não somente a Amígdala, Hipocampo, Giro parahipocampal, como também Septo, Giro Cingulado e Hipotálamo, e conexões com os gânglios da base (núcleo caudato, putamem e “globus pallidus”, núcleos subtalâmicos e substância nigra).

Outro aspecto importante da função límbica que parece ser importante na Esquizofrenia é o ligado às experiências com “kindling”, que evidenciaram não só a indução de uma modificação estável de padrões comportamentais após estimulação límbica, como também que esta modificação dependia não só do local estimulado, mas também de características prévias do animal. Assim, se o animal era de “caráter” mais dócil, mudava seu comportamento de uma maneira diferente daquele que era mais agressivo, mesmo que ambos fossem estimulados na mesma área límbica.

Parte central na Organização do Sistema Límbico, o Hipocampo possui um padrão citoarquitetônico de “células piramidais em paliçada”, nos termos de Ramon y Cajal (Trimble,1991), com três regiões. São áreas ricas em conexões bilaterais com áreas corticais, e extremamente sensíveis à anoxia (em especial a camada CA1). Para MacLean, as três principais divisões do sistema límbico são: 1) amígdala; 2) septo; 3) tálamo cingulado. A parte da amígdala (pólo frontotemporal) estaria primariamente ligada à autopreservação, e sua estimulação levaria à atividade de mastigar, cheirar, explorar e expressar raiva. As partes de septo e tálamo cingulado estariam ligadas à preservação da espécie (autocuidado - “grooming”; sexo, jogo, maternagem - “nursing”, e territorialidade - “isolation call”).

Experimentalmente, a secção do cingulado leva à diminuição de maternagem e jogo. Assim, a atividade destas áreas do cingulado dará a base para a vida familiar e gregária dos mamíferos.

Estudos recentes (Trimble, 1991), revendo os experimentos de Kluver-Bucy (1939) de lesões bilaterais temporais em macacos que levaram à perda de medo e agressão, hipersexualidade, exploração oral do ambiente e agnosia visual, evidenciaram que a preservação das estruturas desta área (uncus, amígdala e parte do

hipocampo) seria um pré-requisito para a organização e controle do humor, do comportamento sexual e da percepção visual. Assim, é bem conhecida a relação entre a agressão (controlada por uncus, amígdala e hipocampo), ansiedade, recompensa, prazer genérico, prazer sexual, ereção (controlados por região septohipocampal), e consolidação e evocação de memória (regidos por hipocampo). Estas regiões hipocampais possuem grande concentração de Dopamina, Noradrenalina, e possuem também receptores esteróides. O giro parahipocampal é um ponto de cruzamento de estímulos aferentes sensoriais multimodais, envolvendo amígdala, hipotálamo e mesencéfalo, sendo assim um “ponto de encontro” de dados afetivos e de dados cognitivos com informação presente e passada.

A relação do sistema límbico com a experiência emocional vem desde Papez, evoluindo muito através da integração de estudos comparativos com clínicos feita por MacLean (1990). Ele enfatizou a relação evolutiva entre o aumento do tamanho e da complexidade do sistema límbico nos animais, com o aumento da capacidade de formar ligações sociais. Além disto, definiu ligação de emoção com movimento e motivação, em especial pela evidência de conexão entre o sistema límbico e gânglios basais (usualmente considerados como desempenhando um papel essencialmente de comportamento motor). Assim, movimento e emoção se mostraram ligados não só na fala corrente (e-moção). Da mesma forma, o comportamento motor possui um importante papel na expressão de emoções.

Foge do alcance desta revisão uma descrição mais detalhada das estruturas anatômicas envolvidas na Esquizofrenia. O importante é lembrar que estas estruturas possuem uma organização com células piramidais com múltiplas conexões, em forma de paliçada, cercadas de células basquetiformes que têm função de barreira e de

canalização de condução de sinais. Estas células possibilitam uma associação grande entre estímulos externos e memória sensorial, dando uma qualidade pessoal à experiência e percepção. Esta qualidade pessoal seria um constituinte da capacidade de desempenho da vida social dos mamíferos, e representando a própria experiência vital pessoal do ser humano. Pelo oposto, a perda ou destruição de conexões e estruturas destas áreas têm mostrado equivalentes psicopatológicos de perda de capacidades de socialização, modulação de impulsos, experiência de sentimentos e organização complexa da experiência vital.

As ligações de sistema límbico com comportamento e emoções possuem uma expressão não só na vida normal, mas também na psicopatologia. Um paradigma da patologia límbica consiste na psicopatologia da Esquizofrenia. Nela tem sido evidenciadas tanto alterações nestas áreas límbicas, como déficits de capacidades humanas de socialização, organização da experiência, expressão de sentimentos e preparação de ação de acordo com os mesmos. Pensar neste paradigma límbico da Esquizofrenia não significa uma redução de toda a questão psicopatológica e social desta doença, mas sim a busca de um maior entendimento da ligação entre experiência pessoal com estruturas cerebrais associadas. Na Esquizofrenia, estudos neuropatológicos têm mostrado consistentemente que alterações destas áreas estão associadas a alterações cognitivas demonstráveis em testes neuropsicométricos (Armstrong et alii, 1987; Bosch, 1992; Cutting e Murphy, 1990; Frith et alii, 1991; Graeff e Brandão, 1993; Grillon et alii, 1990; Hazel, 1990; Heinrichs, 1993, Hirth e Pithers, 1990; Itchen et alii, 1989; John et alii, 1990; King et alii, 1991; Michele et alii, 1992; Moldin et alii, 1991; Morrison-Stewart et alii, 1992; Nelson et alii, 1990; Spaulding et alii, 1989; Tamlyn et alii, 1992; Waddington et alii, 1990a). Igualmente, estudos eletrofisiológicos de epilepsias de foco temporal têm dado um paradigma de psicoses “esquizo-

freniformes”, com alterações precisamente nestas áreas límbicas. A nível eletrofisiológico-clínico (Tihonen et alii, 1992), as evidências recentes de existência de alterações de conexões entre estas áreas atualiza as observações primitivas de Bouchet e Cazauviel (1825) de patologia do Corno de Amon em pacientes com dupla “epilepsia e insanidade”.

Tomados em conjunto, todos estes fatores anatômicos e eletrofisiológicos acima citados, envolvidos na gênese da Esquizofrenia, levaram a um aprofundamento do estudo de fatores biológicos, de tal forma que, hoje, a Esquizofrenia é amplamente reconhecida como uma doença do cérebro (Nasrallah 1991).

Métodos de Investigação das Alterações Biológicas em Esquizofrenia: O desenvolvimento da Tomografia Computadorizada (CT), no início dos anos 70, abriu uma nova era para o estudo de alterações de cérebro em Esquizofrenia. Pela primeira vez, uma técnica relativamente simples e não-invasiva permitiu a avaliação da estrutura cerebral ao vivo, com maior segurança que os métodos anteriores, como de pneumoencefalografia (Haug, 1962). Apesar do ceticismo inicial com o anúncio dos achados de Johnstone e colaboradores, em 1976 (Nasrallah, 1991), de aumento ventricular em esquizofrênicos (em especial pelo pequeno tamanho da amostra e por serem de crônicos institucionalizados), este achado foi sendo repetidamente confirmado em um número grande de estudos posteriores (Andreasen et alii, 1990).

Definição e histórico da Tomografia Computadorizada de Cranio (TCC): A TCC foi desenvolvida por Hounsfield, em 1969 (Elkis, 1989), e consiste em um método de obtenção de imagens seccionais do corpo por análise matemática. A reconstrução

dos dados é obtida por múltipla exposição do objeto aos Raios X (RX) em diversos ângulos. A imagem seccional (tomo) obtida é reconstruída graças a um computador acoplado ao sistema. Sua principal vantagem é, através de cortes seriais, obter imagens que permitem distinguir várias estruturas com pequenos valores de atenuação de RX. Este processo determina assim uma diferenciação de estruturas cerebrais (substância branca e cinzenta, e líquido cefaloraquidiano) antes somente passíveis de visualização através de injeções de contraste por via endovenosa, arterial ou subaracnóide. São então medidas múltiplas exposições do objeto aos RX por meio de detectores, enquanto o tubo de emissão de radiação circula em torno do objeto. O objeto (ex: a cabeça do paciente) é colocado entre a fonte de RX e o detector. As medidas de intensidade de transmissão dos RX são feitas por vários ângulos em torno do objeto.

As medidas de tomografia estão relacionadas à somatória dos coeficientes de atenuação linear dos RX obtidos através de um certo ângulo ou setor de sua secção do objeto. A cada volume de tecido por onde passam os RX obtém-se, por computação, um número proporcional ao coeficiente de atenuação. Estes valores são transportados para uma tela e obtém-se a imagem tomográfica.

Descrição do Aparelho de Tomografia Computadorizada de Crânio: Basicamente, um tomógrafo possui um sistema rotatório onde estão contidos, em sua base, a fonte de RX e, no seu topo, os detectores de radiação. O paciente permanece deitado sobre uma maca móvel que permite a entrada de qualquer segmento do corpo na abertura. Um técnico controla a emissão dos RX através da rotação do sistema. Vão sendo obtidas imagens em diferentes níveis e as mesmas são armazenadas em discos de computação (floppy discs) para depois serem transportadas para o filme comum de RX ou armazenadas em fitas magnéticas. Os tomógrafos de primeira geração

contêm uma só fonte de RX e um par de detectores, sendo que o sistema executa rotações horizontais em torno do objeto. Os tomógrafos de segunda geração têm múltiplos detectores permitindo ampla angulação, e os de terceira geração são totalmente rotatórios, não havendo movimentos transversais.

No caso da tomografia computadorizada de encéfalo, as imagens são obtidas através de cortes axiais ligeiramente oblíquos, ascendentes, que partem da linha que passa entre o epicanto e o meato auricular externo (linha cantomeatal) e que vão progressivamente detalhando imagens das órbitas, sistema ventricular, substâncias branca e cinzenta, até as últimas fatias do córtex cerebral ao nível do vértex. Os cortes têm espessura média de 10mm.

Apesar de que provavelmente a Tomografia Computadorizada de Crânio (TCC) vá ser superada pela Ressonância Magnética (RM) em estudos para explorar alterações estruturais cerebrais em doenças mentais severas, especialmente Esquizofrenia, esta segue apresentando importância. A disponibilidade, custo e facilidade da TCC, assim como a grande referencial de estudos do mesmo, garantem que a TCC vai continuar sendo um importante instrumento clínico e de pesquisa por muitos anos. A RM dá informações mais minuciosas de estruturas, especialmente com o acoplamento com equipamento digital de análise de imagens e com estudos funcionais [Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) e Positron Emission Tomography (PET)], porém seu custo segue muito alto. Não só isso: o surgimento da RM, logo após o início da TCC, deixou este último sem ser totalmente explorado. Este é um aspecto importante em países de terceiro mundo, onde fica necessária a maximização da informação propiciada por instrumentos mais baratos (apesar de a TCC não poder ser considerada um protótipo de um exame barato).

Metodologia de estudos de Tomografia Computadorizada de Crânio: Têm sido vistas algumas diferenças de metodologia de estudos de TCC que devem ser consideradas na comparação de dados de diferentes métodos. As mesmas podem variar em sua precisão e variabilidade, e se agrupam em três grandes tipos: de planimetria manual, de medida por contornos traçados eletronicamente pelo homem, e de medidas efetuadas automaticamente por programas especiais. A seguir são descritas as diferentes metodologias tomando como base estudos efetuados na área.

Evans (1942) mediu a razão entre a distância compreendida entre as duas cabeças dos ventrículos laterais e o maior diâmetro cerebral, desenvolvendo um índice capaz de avaliar aumento ventricular e, portanto, atrofia cerebral (para Elkis, de atrofia subcortical) (Elkis, 1989).

Andreasen et alii (1990) estudaram 100 esquizofrênicos com diagnóstico DSM III, estudando admissões consecutivas em Hospital Universitário Psiquiátrico. Usaram como critérios de exclusão, basicamente, presença de retardo mental; não excluíram abuso de álcool. Os Voluntários foram constituídos por um grupo de 75 voluntários sadios da cidade e comunidade adjacente, recrutados através de pessoal hospitalar não-profissional e anúncios em jornal. Foram selecionados sujeitos com nível de educação equivalente ao dos pacientes. Foi usado como critério de exclusão adicional em controles: história de doença médica importante, abuso de drogas, doença psiquiátrica, traumatismo cerebral ou doença neurológica. Não foram excluídos controles que tiveram CT anormal após coleta do CT ou história familiar de doença mental. O tomógrafo foi um aparelho de quarta geração com matriz 256 x 256, pontos e corte de 8mm de espessura. Andreasen excluiu 2 CT de baixa qualidade em pacientes. A Razão Ventrículo Cérebro (RVC) ou "Ventricular Brain Ratio"

(VBR) foi medida no corte que passava pelo corpo dos ventrículos, onde os ventrículos apareciam com maior tamanho. Colocados em um iluminador de RX foram cobertos por papel transparente, e então feito o traçado. As estruturas desenhadas foram: tábua interna do osso no corte ventricular mais alto e no corte mostrando o terceiro ventrículo. Foi feita medida separada de ventrículo direito e esquerdo. Um mesmo pesquisador fez todos os traçados, cego para identidade e pertinência do sujeito. Foi usado planímetro para aferição de Ventrículos Laterais, Terceiro Ventrículo (3V) e área da tábua interna do osso nos dois cortes. A Razão Ventrículo-Cérebro (RVC) foi obtida a partir de área dos ventrículos dividida por área cerebral no mesmo plano e multiplicada por 100. A confiabilidade avaliada foi a do tipo teste-reteste (pelo mesmo avaliador) com coeficientes de correlação superiores a 0.90 em Ventrículos Laterais e Terceiro Ventrículo. O estudo não especifica o número de ensaios que foi necessário para a calibração dos avaliadores.

Cascella e Pearlson (1991) estudaram 5 TCC com um aparelho GE 8800 do Francis Scott Key Center, de Baltimore, junto com 75 TCC (35 pacientes e 40 controles normais pareados para idade e sexo), com tomógrafo Siemens Somaton DR3 do "The Johns University Hospital". Foram avaliadas fatias de 8mm de espessura, de 8 em 8mm. O traçado foi feito em cima de imagens magnificadas com retroprojeter. Os desenhos foram feitos duas vezes e usado o valor médio das duas medidas.

Crow et alii (1989) usaram um aparelho EMI regulado a 120KV, com cortes de intervalo de 6mm a partir do vértice do crânio até o tronco cerebral. Foi feito código dos nomes dos sujeitos e uma medida cega em um Analisador de Imagens Computadorizado. A área cerebral foi determinada por um programa de computador de definição de bordas ("edge tracking"). Um círculo do corno anterior e posterior

era entrado com uma caneta ótica, e a maior medida era utilizada. Para medida de largura hemisférica foram analisados dois cortes axiais: um mostrando o maior tamanho do terceiro ventrículo, e o segundo o corte abaixo do cerebelo. Cada TCC foi dividido no meio da área, por uma linha entre fissura hemisférica e septo. Dividiu-se em oito linhas iguais as três linhas chamadas frontais, as outras três temporais, e as últimas duas occipitais. Obteve-se escores de confiabilidade de $p < 0.001$ interjulgadores, julgando 20 imagens, em cada um dos 16 lugares. As correlações com $p > 0.05$ tiveram as larguras hemisféricas associadas excluídas.

Elkis (1991) estudou áreas subcorticais em cérebros de alcoolistas. Trabalhou basicamente com medidas lineares. Calculou o índice bifrontal (IBF): razão entre a distancia entre os dois cornos ventriculares frontais e a linha em que se apóia, e que vai de um lado ao outro das tábuas ósseas externas na região fronto-temporal.

O método de Tomografia Computadorizada de Crânio foi introduzido na psiquiatria pelo estudo de Johnstone e seus colegas, em 1976 (Elkis, 1989), analisando um dos parametros definidos pelo método, que vem a ser o estudo do tamanho relativo dos ventrículos cerebrais em diferentes alturas. A partir daí foi rapidamente aumentando a evidência de uma base neurobiológica para a Esquizofrenia em estudos das ultimas duas décadas. O estudo pioneiro de Johnstone clarificou dúvidas de estudos anteriores que usaram arteriografia contrastada quanto à ventriculomegalia em esquizofrênicos (Haug, 1962) .

Na década de 80 foram incluídos novos instrumentos de maior precisão, como Ressonância Magnética (Nasrallah et alii, 1986), PET (Andreasen et alii, 1988), SPECT (Weinberger, Berman e Zec, 1986) que deram reforço aos achados dos métodos anteriores, na

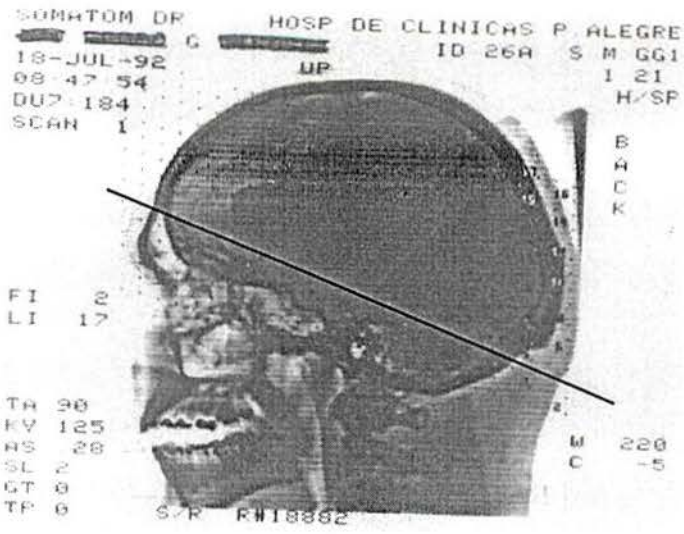
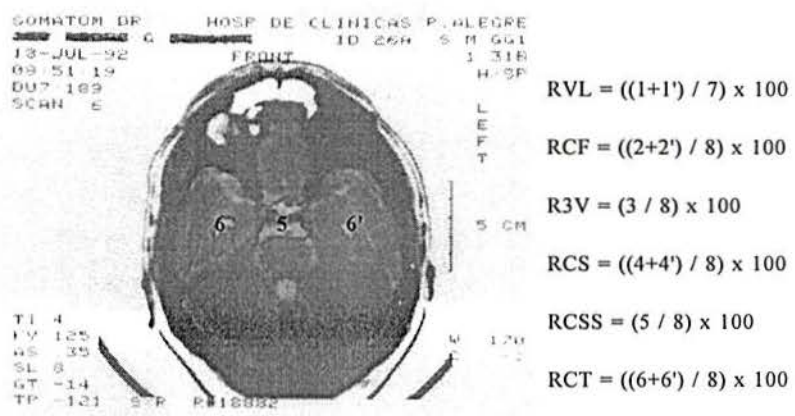
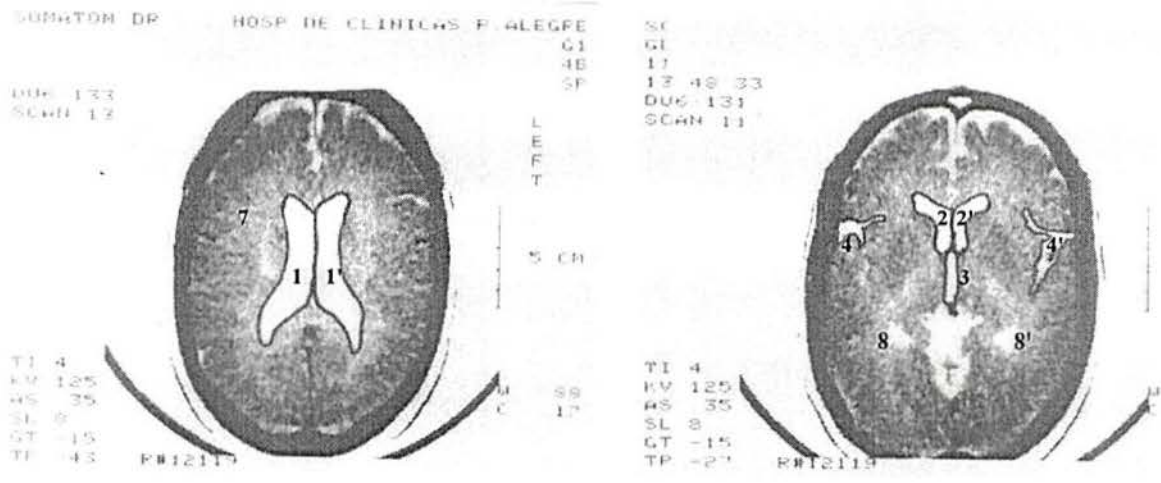


FIGURA 1

Visão lateral do crânio em tomografia com anotação de ângulo e linhas de corte para estudo, com ângulo de 10° da linha canto meatal.



Imagens de tomografia, mostrando o contorno dos diferentes parâmetros estudados

- 1 - Ventriculos laterais em sua maior extensão (VL)
- 2 - Ventriculos laterais a nível de cabeça de núcleo caudato (NC)
- 3 - Terceiro ventrículo (3V)
- 4 - Cistura silviana (CS)
- 5 - Cisterna supra-selar (CSS)
- 6 - Cornos temporais de ventriculos laterais (CT)
- 7 - Área cerebral anível de VL (ACVL)
- 8 - Área cerebral a nível de NC (ACNC)

medida em que não só definiam regiões de cérebro com maior precisão e diferenciavam melhor as densidades de tecido (substância branca e substância cinzenta), como também permitiam acesso não invasivo a funcionamento cerebral (fluxo sanguíneo regional cerebral e medida de densidade de receptores). A integração dos achados destes instrumentos com os dos anteriores deixou mais evidente a ocorrência de uma lesão de áreas temporais, especialmente áreas límbicas na Esquizofrenia.

Achados patológicos em Tomografia Computadorizada de Crânio: Weinberger replicou os estudos de Johnstone (Weinberger et alii, 1980), confirmando em sua amostra que os ventrículos laterais dos esquizofrênicos eram significativamente maiores que os de controles. Pandurangi et alii (1988) e Young et alii (1991), mais tarde, relacionaram a ocorrência de ventriculomegalia com formas mais graves da doença. Desde a publicação dos dois artigos originais de Johnstone e Weinberger muito tem sido buscado para a determinação do fator etiológico responsável pelo aumento ventricular em Esquizofrenia e para a identificação das características clínicas indicadoras de perda neuronal, atrofia cortical ou falha de neurodesenvolvimento.

A ventriculomegalia seguiu sendo o achado mais consistente dos estudos de CT em Esquizofrenia, sendo o parâmetro mais estudado a medida da área ventricular lateral. Andreasen et alii (1990) revisaram 49 estudos cegos controlados com cálculo de Razão Ventrículo-Cérebro (VBR), e Van Horn e McManus (1992) 39 estudos. Shelton e Weiberger (1986) revisaram 60 estudos, envolvendo 1.600 esquizofrênicos e 1.200 controles com mais de 75% destes mostrando ventriculomegalia e aumento de terceiro ventrículo. Isto ilustra a consistência deste achado.

A tabela a seguir (Tabela 4) sintetiza os achados e metodologia mais relevantes de alterações de ventrículos laterais em esquizofrênicos comparados com controles.

TABELA 4

Estudos de alterações cerebrais em Esquizofrenia, utilizando metodologia tipo Caso-Controle (Mod. de Van Horn e McMarlus, 1992)

AUTOR (ANO)	ME	C	IDADE (dp)				RVC(dp)		TESTE-t (p)
			ESQUIZ	(N)	CONTR	(N)	ESQUIZ	CONTR	
ANDREASEN (1982)	C	P	29,96 (10.6)	52	29.96 (10.6)	52	6.00 (3.9)	4.46 (3.1)	0.015
BENES (1982)	PM	P	21.20 (5.5)	52	29.00 (6.3)	26	8.50 (3.1)	8.80 (3.5)	0.672
BISHOP (1983)	PM	P	28.10 (7.7)	24	33.60 (8.3)	25	8.36 (3.5)	5.22 (3.6)	0.035
BORONROW (1985)	PM	P	24.90 (4.4)	30	24.90 (4.4)	26	5.70 (2.0)	4.90 (1.7)	0.056
BUCKMAN (1987)	C	P	36.91 (8.3)	35	36.00 (7.8)	14	10.30 (5.6)	8.95 (4.7)	0.217
DELISI (1986)	PM	P	32.50 (6.0)	25	30.70 (7.0)	20	2.82 (7.0)	2.09 (1.1)	0.025
DEWAN (1986)	C	V	28.10 (5.3)	23	34.00 (20/40)	23	5.40 (5.1)	3.48 (2.5)	0.054
HARVEY (1990)	C	V	31.30 (15/39)	37	31.00 (2.9)	50	6.83 (2.7)	4.68	0.0005
IACONO (1988)	PM	V	22.80 (5.7)	36	23.20 (2.6)	44	6.74 (2.6)	6.39 (2.8)	0.292
JERNIGAN (1982)	C	V	32.40 (8.2)	29	43.20 (10.7)	13	5.20 (2.0)	5.00 (2.0)	0.387
KAIYA (1989)	PM	P	32.10 (8.3)	80	34.60 (10.3)	45	7.21 (2.5)	6.28 (2.5)	0.023
KELSOE (1988)	C	V	29.00 (1.00)	27	31.00 (1.00)	14	3.10 (0.3)	2.00 (0.2)	0.000000
KEMALI (1987)	C	V	27.10 (6.5)	50	26.80 (8.0)	25	4.52 (2.3)	3.37 (1.5)	0.012
KLING (1986)	C	V	36.16 (5.5)	6	36.80 (8.7)	20	9.58 (3.3)	4.75 (2.0)	0.0001
LOZONCKZY (1986)	C	V	36.00 (10.0)	28	34.20 (10.0)	21	6.17 (6.2)	4.40 (2.2)	0.006
LUCHINS (1984)	PM	P	29.00 (7.4)	45	33.90 (11.5)	62	4.10 (2.7)	3.00 (2.3)	0.012
LUC/MELZER (1986)	PM	P	28.60 (5.6)	11	36.10 (4.6)	11	7.30 (3.1)	2.10 (2.3)	0.0001
MOSCARELLI (1989)	PM	P	29.20 (4.6)	19	25.80 (7.7)	23	5.10 (2.6)	3.40 (1.7)	0.007
NASRALLAH (1982)	C	P	29.90 (20/45)	55	29.70 (20/45)	35	8.70 (4.0)	3.86 (3.2)	0.095
NASRALLAH (1990)	PM	V	32.24 (7.5)	56	27.85 (7.8)	27	4.56 (1.9)	4.50 (2.6)	0.000005
OBIOLS-LL (1986)	C	P	24.90 (6.3)	33	28.90 (6.2)	33	7.42 (2.2)	5.82 (1.7)	0.002
OBIOLS (1986)	C	P	24.00 (6.4)	42	28.80 (6.2)	42	7.20 (2.0)	5.80 (1.7)	0.000004
OWEN (1989)	C	V	32.30 —	95	34.30 (4.3)	95	7.81 (2.3)	6.22	0.008
PANDURANGI (1984)	C	P	28.00 (4.5)	23	34.00 (4.5)	23	5.40 (4.4)	3.48 (2.0)	0.03
PEARLSON (1981)	PM	P	— —	22	— —	35	7.50 (2.9)	3.60 (2.6)	0.579
PEARLSON (1984)	C	V	28.80 (5.8)	19	29.70 (5.3)	19	6.20 (2.6)	4.50 (1.9)	0.013
ROSSI (1989)	C	P	42.44 (12.7)	18	34.30 (14.9)	17	8.71 (2.4)	7.46 (1.4)	0.035
S.S.R.G. (1989)	C	V	27.40 (9.7)	17	28.00 (9.3)	20	9.50 (3.3)	10.60 (3.2)	0.845
SHIMA (1985)	C	V	36.60 (6.7)	46	36.90 (6.6)	38	8.20 (1.8)	7.60 (6.6)	0.082
SHELTON (1987)	PM	V	28.70 (5.3)	71	28.70 (7.8)	71	5.46 (3.1)	3.82 (2.7)	0.006
SCHULTZ (1983)	PM	P	16.50 (1.6)	15	15.90 (2.2)	18	8.40 (5.0)	2.70 (2.4)	0.0001
SMERALDI (1986)	PM	V	25.80 (7.3)	33	24.70 (7.3)	53	6.30 (3.7)	3.40 (2.0)	0.00005
SMITH (1985)	C	P	30.70 (7.6)	39	— (2.4)	17	6.20 (1.9)	6.40	0.54
SMITH (1988)	PM	P	28.30 (19/36)	30	23.60 (5.6)	30	7.16 (2.0)	6.38 (2.4)	0.079
WEINBERGER (1979)	PM	P	< 50 —	58	< 50 —	56	8.70 (3.9)	3.50 (2.3)	0.000000
WEINBERGER (1982)	PM	P	23.18 (7.5)	52	30.30 (6.9)	26	5.52 (3.4)	2.90 (2.9)	0.00068
WILLIAMS (1985)	C	P	32.00 (6.8)	40	32.00 (6.8)	40	4.58 (2.6)	3.37 (2.0)	0.009

ME: MÉTODO C: COMPUTADORIZADO PM: PLANIMETRIA DE MAO dp: DESVIO PADRÃO
C: TIPO DE CONTROLES V: VOLUNTARIOS P: PACIENTES RVC: RAZÃO VENTRÍCULO-CÉREBRO

Dependendo do limiar usado para definir “anormalidade”, o número de pacientes com aumento de ventrículos laterais mostrou variações de estudo para estudo. Se usado um critério mais rígido, de dois desvios-padrão acima da média dos normais, Andreasen et alii (1990) encontraram taxas de patologia ventricular em esquizofrênicos variando de 5 a 53%. De 37 estudos listados, 7 falharam em mostrar diferença significativa para $p=0.05$; 5 mostraram tendência (p entre 0.1 e 0.05), e 25 revelaram diferença significativa ($p<0.05$). Os mesmos autores também citam estudos que mostram taxas altas de aumento ventricular não só em populações de pacientes com mais tempo de doença, ou maior severidade, mas também em pacientes em seu primeiro episódio, adolescentes, e pacientes com distúrbios esquizofreniformes .

Raz et alii (1988) argumentam que as alterações de ventrículos laterais não são específicas e podem ser encontradas em doenças afetivas, alcoolismo, demência, anorexia nervosa e autismo. Irmãos de esquizofrênicos também foram observados com ventrículos maiores que de controles (Weinberger, 1980). Szymansky et alii (1991) citam o estudo de Revely que encontrou que 11 de 12 gêmeos monozigóticos de esquizofrênicos sem história familiar de Esquizofrenia tinham ventriculomegalia, sugerindo relação inversa entre aumento ventricular e história familiar de Esquizofrenia. No entanto, alguns estudos não demonstraram a mesma associação (Owen et alii, 1989). Revely et alii (1992), mais tarde, estudaram ventrículos de 7 pares de gêmeos monozigóticos discordantes para Esquizofrenia: os gêmeos esquizofrênicos tinham ventrículos maiores do que seus gêmeos sadios. Isto sugere que um dano perinatal ao sistema nervoso pode ter afetado mais aquele que depois teve Esquizofrenia (uma limitação da análise consistiu em não deixar claro se existe maior sensibilidade genética a dano por insulto perinatal em esquizofrênicos).

Correlação da Ventriculomegalia e Quadro Clínico:

Muitos estudos sugerem associação entre aumento ventricular e algumas características clínicas, como: a) Sintomas Negativos (Andreasen et alii, 1982; Perlick et alii, 1992); b) Déficit Cognitivo (Buchanan et alii, 1993; Lawson et alii, 1988); c) Má Evolução (Bartko et alii, 1990); d) Hipofunção Monoaminérgica e Sintomas Alucinatórios (Cullberg et alii, 1992); e e) Resposta Neuroléptica Parcial. Outros autores, no entanto, refutam estas afirmações. Smith et alii (1987), Nasrallah (1986), Andreasen et alii (1982), Pandurangi et alii (1988) e Szymanski et alii (1991) viram associação entre sintomas negativos e redução de volume cortical. Marks e Luchins (Szymanski et alii, 1991) revisaram 28 estudos de Tomografia Computadorizada de Crânio (TCC), encontrando em 18 deles uma associação entre ventriculomegalia e/ou redução de volume cortical, e menor frequência de sintomas positivos e/ou maior frequência de sintomas negativos. Crow et alii (1988, 1990), estudando a questão de lateralização em Esquizofrenia, observaram que as Esquizofrenias com início precoce mostraram falta de crescimento de hemisfério esquerdo, em vez de uma reversão (aqueles de início tardio eram mais semelhantes aos normais e aos de início precoce, no que toca ao hemisfério direito; já os de início precoce tinham mais alterações em hemisfério esquerdo que os de início tardio e os normais); Vita et alii (1991) encontraram associação entre tamanho ventricular, atrofia cortical e tempo de evolução de Esquizofrenia, encontrando uma relação positiva (maiores atrofia e ventriculomegalia associados a maior tempo de doença e funcionamento social mais pobre).

Outra medida estudada, além da razão dos ventrículos laterais em sua maior extensão (Razão Ventrículo Cérebro/RCV ou "Ventricular Brain Ratio"/VBR) foi a da Razão do Terceiro Ventrículo (R3V) (Shelton & Weinberger, 1986) e onde a maioria dos estudos mostra evidência de R3V aumentado em Esquizofrenia, sem relação muito clara com o quadro clínico.

Ainda outro parâmetro estudado a partir de TCC tem sido a questão das assimetrias hemisféricas. Existe uma discussão também se as alterações cerebrais guardam simetria hemisférica, ou simetria entre diferentes lobos cerebrais. Timothy Crow, do Instituto de Psiquiatria de Londres (1990), observou que em adultos normais o lobo frontal direito e occipital esquerdo são maiores que os seus hemisféricos opostos. Em esquizofrênicos, Luchins et alii (1983) observaram reversão, ou seja, lobo occipital direito mais largo que o esquerdo e lobo frontal esquerdo mais largo que o direito. Como as assimetrias cerebrais refletem processos desenvolvimentais normais, Crow e Johnstone (1990) examinaram as mesmas em relação à idade de início da doença, propondo que a alteração de reversão de assimetria data do período ontogênico de diferenciação hemisférica, recomendando mais estudos para a verificação dos fatores moleculares e ambientais que participam desta malformação.

A Tomografia Computadorizada de Crânio permite também o estudo dos sulcos corticais. Andreasen et alii (1990) analisaram este parâmetro e encontraram que o tamanho dos sulcos corticais ocorria independentemente de aumento de ventrículos. Schwartz et alii (1992) evidenciaram aumento de Cisura Silviana bilateralmente em esquizofrênicos, o que para os autores sugere diminuição do giro temporal superior. Esta diminuição também foi vista em estudos anatomopatológicos, nos quais esteve correlacionada com severidade de alucinações auditivas (Barta et alii, 1990).

Examinando-se todos os trabalhos acima citados, vê-se que, de maneira geral, existe uma razoável evidência de que os ventrículos cerebrais estão aumentados como parte da doença, e que esta alteração não está ligada à modalidade de tratamento, ou à exposição a neurolépticos (Andreasen et alii, 1990; Lewis, 1989; Kaiya et alii, 1989; Kelsoe et alii, 1988).

Gradativamente, está sendo alcançado um progresso no entendimento do significado destas alterações tomográficas na Esquizofrenia. No entanto, existe necessidade de maior número de estudos longitudinais para se saber em que momento do curso da doença estas alterações acontecem, e se elas mudam ao longo do tempo. De maneira geral, as alterações cerebrais em TCC estão presentes em uma proporção grande de pacientes esquizofrênicos, mas não são específicas da doença.

Diferença de prognóstico quando na presença de alterações tomográficas: Johnstone encontrou diferença de prognóstico de acordo com a presença de alterações tomográficas: aqueles casos de início precoce mostravam maior ventriculomegalia, maior déficit cognitivo, maior presença de sintomas negativos e maior deterioração de comportamento (Johnstone, 1990)

Segundo Weinberger (1987), os dados de estudos tomográficos e anatomopatológicos são consistentes com o modelo etiológico neurodesenvolvimental, em que uma lesão “fixa” do início da vida interage com acontecimentos maturativos cerebrais que ocorrem mais tarde, em especial os que envolvem a maturação de áreas de inervação de córtex pré-frontal dorso-lateral. Outros autores (Pakkenberg, 1990; Pantelis et alii, 1992; Roberts, 1991) também reforçam esta possibilidade. Roberts (1991) aponta para a possível ocorrência de alteração de gens que afetam a expressão de fatores protéicos envolvidos na proliferação celular dentro de unidades radiais corticais, dando desenvolvimento de menos neurônios perfilados em colunas ontogênicas, resultando em córtex mais fino. Este processo ocorreria sem alteração dos gens que regulam o número de unidades radiais (como ocorre em outras doenças neurodesenvolvimentais, tais como a lisencefalia e o paquigira). Para ele, o provável processo envolvido seria pela participação de vários gens contribuindo para as

anomalias encontradas. Nenhum deles seria mais importante que o outro, uma vez que deve ser considerada a interação de gens e mecanismos de feedback entre células aferentes e células-alvo regulando sobrevivência celular e sinaptogênese. Estes diferentes fatores agiriam em tempos diferentes, em diferentes pacientes, causando alterações na dinâmica do desenvolvimento que levariam ao final a déficits semelhantes de funções intelectuais cerebrais na Esquizofrenia.

Outros fatores associados às alterações biológicas da Esquizofrenia:

a) História Familiar e Gestacional: Já ficou bem demonstrada a importância de fatores de história familiar em Esquizofrenia (Eaton, 1985; Nasrallah, 1992; Pulver et alii, 1990; Owen et alii, 1989; Shimizu et alii 1988; Baron et alii, 1992) e de fatores genéticos (Baron, 1986). Existe também uma evidência de ação de fatores virais de infecção ocorrida durante a gestação ou período pós-natal e maior chance de Esquizofrenia (Mednik et alii, 1988; Torrey, 1991; Pulver et alii, 1992; Rodrigo, 1992; Sham et alii, 1992/1993, Buka et alii, 1993). Caiaffa (1992) encontrou associação entre evidência de infecção por toxoplasmose e deficiência mental em crianças de Belo Horizonte, mostrando o efeito de infecções durante a gestação, neurodesenvolvimento anormal e alterações cognitivas na infância.

b) Complicações obstétricas: As complicações obstétricas são, de acordo com Caiaffa (1992), “todo o fator ou grupo de fatores no período pré ou perinatal que aumentam o risco de mortalidade fetal”. Prechtl (Caiaffa,1992) encontrou, em estudo prospectivo de 1.378 recém-nascidos, uma relação inversa entre o número de respostas neurológicas ótimas ao exame clínico pós-natal e o número de intercorrências obstétricas.

No momento tem sido investigada, com destaque, a associação de hipóxia perinatal e seqüelas de desenvolvimento. A medida de Apgar tem sido questionada em seu valor preditivo. Ellemberg e Nelson, em 1979 (Caiaffa,1992) mostraram que metade das crianças com paralisia cerebral possuía registro de Apgar no primeiro minuto de 7-10, e dois terços mostrava escores altos não só no primeiro como também no quinto minuto. A literatura é relativamente farta em evidência de associação entre asfixia/hipóxia e deficiência mental. Já a situação se modifica em relação à asfixia e esquizofrenia. A revisão mostra poucos estudos, e a maioria dos dados sobre complicações obstétricas é conflitante ou inconclusiva: alguns favorecem o efeito de complicações de parto (Cannon et alii, 1989, 1993, Callaghan et alii, 1990), enquanto outros não evidenciaram este efeito (Onstad et alii, 1992; Buka et alii, 1993). Cannon et alii (1993) estudaram três coortes de sujeitos: uma de pacientes com os dois pais afetados; outra com pacientes com um dos pais afetado; e uma terceira com nenhum dos pais afetado, todos avaliados com 15 anos de diferença (15-30 anos). Seu estudo mostrou aumento de razões ventriculares em indivíduos com maior risco familiar para Esquizofrenia, e que este tipo e grau de alterações mostrava interação positiva de fatores genéticos e complicações obstétricas (ou seja, aqueles com história familiar positiva tinham uma vulnerabilidade maior a problemas obstétricos, demonstrada por razões ventriculares maiores que as encontradas nos sujeitos com só um dos fatores de risco).

c) **Gênero:** Andreasen et alii (1990) encontraram maior freqüência de ventriculomegalia em esquizofrênicos de sexo masculino, apontando para efeito do gênero na doença. No entanto, Zigun et alii (1992) argumentam com seus próprios dados que é possível que o mesmo insulto no início do desenvolvimento do cérebro pode ser influenciado de forma diferente (hormonal, psicológica e culturalmente) em homens e mulheres, dando assim características

fenomenológicas diferentes para o mesmo dano biológico inicial nos dois sexos.

d) Sazonalidade: Alguns estudos mostram a influência da estação do ano do nascimento (Faustman et alii, 1992; Nasrallah, 1993; Rodrigo et alii, 1992; Sacchetti et alii, 1992; Baron, 1992), reforçando a hipótese “stress-diatese”, na qual os fatores ambientais (no caso dano viral) interagem com a vulnerabilidade genética (Lohr e Bracha, 1992; Pulver et alii, 1992a, 1992b), para aumentar o risco de Esquizofrenia. Kaiya et alii (1989), em um estudo controlado, encontraram evidência de ocorrência de interação entre presença de história familiar de Esquizofrenia e história pessoal de complicações de nascimento.

Jones e Murray (1991) lembram que a consistência dos achados patológicos em Esquizofrenia, e a relativa estabilidade de sua ocorrência em diferentes populações sugerem que os gens alterados nesta doença codificam para alterações protéicas, e não para alucinações em uma pessoa. Para ele, “a genética da Esquizofrenia consiste na genética do neurodesenvolvimento”, ou seja, o estudo de um vai esclarecer o que está obscuro no outro.

1.6.2. Fatores Ambientais

Inicialmente discutido como grande fator de risco, o ambiente social não obteve muita confirmação, a não ser como cofator, pela associação com privação ambiental e social, e com risco aumentado de baixa qualidade de assistência peri/pré-natal.

Sistematicamente os estudos falham em provar a causação social (classe social) ou cultural direta de forma isolada, dentro do modelo proposto por Bateson, em 1956, entre outros. No

entanto, alguns estudos apontam para a interação entre dano cerebral desenvolvimental precoce e interação psicológica e cultural (Zigun et alii, 1992).

Os estudos do efeito de fatores culturais na distribuição da Esquizofrenia pode ser ligado a Jenny Koller, em 1895 (Jablensky, 1987), que levou adiante o primeiro levantamento epidemiológico de doenças psicóticas em duas amostras aleatórias no cantão suíço de Zurique. Em 1904, Kraepelin, após retornar de uma viagem a Java, publicou suas primeiras observações transculturais a respeito da “dementia praecox” e doença maníaco-depressiva, propondo uma “psiquiatria comparativa” como nova abordagem para o entendimento de causas e mecanismos das doenças mentais. Alertava porém que, para que as comparações fossem confiáveis, haveria duas alternativas: ou se trabalharia com distinções e conceitos claros de doenças e quadros clínicos, ou então as observações deveriam ser feitas sempre pelo mesmo observador (Jablensky, 1987).

Já no início do século se colocava a necessidade de uma linguagem comum organizada em critérios homogêneos para o alcance de diagnósticos confiáveis e para a determinação do efeito da cultura na Esquizofrenia. Assim, com o desenvolvimento de sistemas de diagnóstico e classificação mais confiáveis, como o empregado no Estudo Piloto Internacional de Esquizofrenia - “International Pilot Study on Schizophrenia” (WHO, 1973), se conseguiu chegar mais perto do proposto por Kraepelin no início do século. No entanto, tanto o Estudo Internacional de Esquizofrenia quanto outros estudos, seja baseados em “surveys”, amostras populacionais ou casos hospitalares, produziram cifras semelhantes de prevalência na comunidade, variando, com raras exceções, de 2 a 10 por 1000 em diferentes países (Leff et alii, 1992; Jablensky e Sartorius, 1975, WHO, 1973).

Jablensky (1987) reforça que poucos estudos tentaram determinar taxas de manifestação de Esquizofrenia em grupos culturais suficientemente contrastantes, citando os de Rin e Lin, em 1962, que compararam as taxas entre aborígenes e chineses morando em Taiwan, os de Murphy e Raman, em 1971, que compararam três grupos étnicos das ilhas Maurício (índios muçulmanos, indus indianos e não indianos); e os de Crocetti, Lemkau, Kulcar e Kesic, em 1971, comparando as diferentes regiões da então Yugoslavia (hoje separadas e tomadas por uma guerra civil que ressalta ainda mais a diferença étnica existente nestas três regiões). Todos os três estudos citados mostraram diferenças em taxas de prevalência de Esquizofrenia com variação de magnitude de 100 a 300%. No entanto, a situação ideal, que seria o mapeamento da frequência de Esquizofrenia em relação a variações culturais, étnicas e geográficas, tem ocorrido de forma lenta e limitada.

Os baixos resultados na delimitação dos fatores culturais, étnicos e geográficos na Esquizofrenia (Jablensky, 1987) são atribuídos a dois obstáculos metodológicos: 1) falta de comparabilidade de definições de caso, métodos de localização de casos e técnicas de avaliação dos sujeitos; e 2) falta de dados adequados sobre sintomatologia e curso que permitisse uma análise secundária. Oportunamente, o programa da Organização Mundial de Saúde na área de pesquisa em Esquizofrenia resolveu estes dois obstáculos metodológicos, através do uso de instrumentos padronizados, do controle rigoroso da coleta de dados, da classificação diagnóstica de cada sujeito em dois locais (em cada Centro Colaborador e em Genebra) e de múltiplas avaliações de pacientes (WHO, 1973, 1979).

Entre 1967 e 1985 foram efetuados três grandes estudos de epidemiologia da Esquizofrenia patrocinados pela OMS: o primeiro, o “International Pilot Study of Schizophrenia”, foi o primeiro estudo

em escala mundial a envolver a aplicação de critérios homogêneos (possibilitada a partir do chamado “US-UK Study” de Cooper et alii, em 1971) (WHO, 1973), e possibilitou a primeira grande investigação transcultural de 1.202 pacientes em 9 países (Colômbia, ex-Tchecoslováquia, Dinamarca, Índia, Nigéria, China, ex-União Soviética, Inglaterra e Estados Unidos da América do Norte). Este estudo demonstrou também a possibilidade de aplicação de critérios homogêneos a grupos mais amplos de sujeitos em diferentes culturas. O segundo estudou mais detalhadamente o prejuízo comportamental e incapacitação social de 520 esquizofrênicos em 7 centros (Bulgária, ex-República Federal da Alemanha, Holanda, Sudão, Suíça, Turquia e Iugoslávia) (WHO, 1979). O terceiro, datado de 1978-1984, estudou os determinantes da evolução de Doenças Mentais Severas de 1.379 pacientes de 10 centros (Colômbia, ex-Tchecoslováquia, Dinamarca, Índia, Irlanda, Japão, Nigéria, Inglaterra, Estados Unidos da América do Norte e ex-União Soviética) (Jablensky et alii, 1980).

Entre os múltiplos achados destes estudos internacionais da OMS figura o da comparabilidade de escores da chamada “síndrome nuclear esquizofrênica” entre diferentes populações, e o da diferença de taxas de prevalência de acordo com sexo e idade de início da doença (em quase todos os centros os homens tiveram início de doença mais cedo).

Os estudos da OMS (Jablensky, 1987) mostraram também que a Esquizofrenia pode ser identificada de forma confiável em diferentes populações, com um padrão relativamente específico de sintomas em contextos culturais bastante diferentes, padrão este correspondente ao padrão geralmente aceito de descrição clínica da doença. Para Jablensky (1987), a semelhança das experiências subjetivas de muitos esquizofrênicos é bastante clamativa, se se leva em conta a grande diversidade de normas sociais, crenças, atitudes e

técnicas de manejo do stress que existem nas diferentes culturas. Para ele isto sugere que as alterações específicas de percepção, pensamento, auto-imagem e ideação possuem uma base patofisiológica comum e são universais. Porém alerta que isto não quer dizer que as causas da Esquizofrenia são basicamente “biológicas”.

Jablensky (1987) ressalta que, considerando que a Esquizofrenia não é uma doença única de etiologia uniforme, mas uma síndrome amplamente definida que surge em resposta a uma variedade de processos patológicos ou alterações desenvolvimentais, alguns deles com forte contribuição genética e outros com resultado de fatores ambientais - então as taxas comparáveis de manifestação poderiam ser mais a expressão de uma susceptibilidade igualmente distribuída para um tipo de resposta “esquizofrênica” - do que o reflexo de uma distribuição similar de causas primárias idênticas. Uma possível analogia deste modelo seria a epilepsia, que parece ser uma das poucas perturbações multifatoriais que tem taxas similares em populações muito diferentes, e na qual fenômenos como uma descarga ictal podem ser o tipo de resposta de um tipo de organização neuropsicológica que pode ser provocada por uma grande variedade de lesões e estímulos.

Na seqüência da agenda de pesquisa multicêntrica de Transtornos Mentais da OMS ocorreram outros três grandes Estudos: o **Estudo Colaborativo de Déficits e Incapacidades Associados a Transtornos Esquizofrênicos** (Jablensky et alii, 1980); o **Estudo Colaborativo de Estratégias para Extensão de Cuidados em Saúde Mental de 1975** (Harding et alii, 1983), e o **Estudo Piloto da 10a. Edição da Classificação Internacional de Transtornos Mentais** (WHO, 1993). Nestes grandes estudos foram aplicados os instrumentos padronizados, anteriormente testados, para a definição de casos, determinação de incapacitação e medida de alterações de unidade familiar, contando com Porto Alegre como Centro Colaborador (OMS, CID-10 1993).

Dentro dos inúmeros ganhos proporcionados pelos estudos multicêntricos da OMS, um importante foi o da confirmação da aplicabilidade de medidas confiáveis em diferentes culturas, geradas por instrumentos padronizados para diagnóstico psiquiátrico, aplicáveis em diversas culturas por pesquisadores de diferentes treinamentos. Uma extensão direta desta confirmação foi a possibilidade de montagem de Programas de Extensão de Cuidados em Saúde Mental em diferentes níveis de Atenção, especialmente a nível de Atenção Primária (Busnello et alii, 1983). Estes Programas trouxeram inequívoca melhora na provisão de cuidados adequados de saúde mental em comunidades de países em desenvolvimento e subdesenvolvidos. Outro ganho foi o relativo à evidência da factibilidade de aplicação de métodos de treinamento simplificado da Equipe de Saúde Mental em diagnóstico e manejo de problemas psiquiátricos prioritários (entre estes Esquizofrenia) em áreas definidas (Bertolote, 1990; Abreu, 1991). Também foi possível editar Manuais de Treinamento para Manejo em Atenção Primária de Saúde (da Unidade Sanitária São José do Murialdo; do Programa de Saúde Mental da Secretaria da Saúde, 1980; da Secretaria do Meio Ambiente do RS, 1986; do Ministério de Salud Publica de Equador) (Lima, 1991), que mostraram eficiência em capacitar técnicos de 2º grau na identificação e manejo de problemas prioritários.

Progressivamente, com o aprofundamento da noção da importância da identificação do ser humano de uma forma multidimensional, a OMS adotou a concepção multiaxial de Registro e Classificação de Alterações de Saúde Mental, com avaliação simultânea de diferentes dimensões de problemas, como a Avaliação da Unidade Sócio-Familiar (a chamada Escala **SUR**: Social Unit Record / EAUSF - Escala de Avaliação de Unidade Sócio-familiar (Busnello, 1982) e a **Classificação Triaxial dos Problemas de Saúde** (Sartorius et alii, 1992; Bertolote, 1990), esta última com três partes:

Problemas Físicos, Psicológicos e Sociais. Tais instrumentos se encaixaram dentro da agenda proposta por Kraepelin em 1904, para o avanço no estudo de fatores culturais na Esquizofrenia: desenvolvimento de medidas padronizadas das características de funcionamento familiar e dos problemas psicossociais.

No entanto, apesar de evidências de efeito de patologia familiar e psicossocial no desenvolvimento normal, não parece haver registro de pesquisas enfocando simultaneamente a importância de fatores de unidade familiar, como a Escala de Avaliação de Unidade Social (EAUSF) e de funcionamento social (como a lista de Problemas Psicossociais da OMS) na Esquizofrenia, e alterações cerebrais em Esquizofrenia medidas por Tomografia Computadorizada de Crânio.

Adicionalmente, apesar de haver sido previamente estudada a presença de alterações cerebrais em Esquizofrenia, tem sido escasso o estudo de sua ocorrência com determinação simultânea de outras variáveis (análise multivariada). Poucos estudos têm também buscado o controle para a ocorrência da chamada confusão de variáveis (ou o chamado “confounding”) na determinação de associação entre alterações de TCC e Esquizofrenia. Poucos também têm medido interação entre variáveis. Não fica clara a possibilidade de que as diferentes alterações cerebrais possam se associar entre si como um todo (em fator único) na Esquizofrenia, assim como também não fica clara a utilidade prática de se considerar múltiplos fatores (fatores pré-mórbidos como Condições de Gestação e Parto e Problemas Psicossociais Prévios, junto com performance neuropsicométrica) no diagnóstico de Esquizofrenia. Esta situação se mostra mais marcada na literatura brasileira, onde existe uma escassez de relatos de estudos criteriosos sobre alterações tomográficas em Esquizofrenia (Abreu, 1994).

Pelo descrito acima, mais do que determinar e confirmar a existência destes aspectos em pacientes brasileiros, se mostra mais importante saber como a ação deletérea ou mórbida dos fatores de risco conhecidos para Esquizofrenia é modificada (amplificada ou reduzida) por fatores existentes no organismo e no ambiente do sujeito. Assim se pode colocar algumas questões relativas a fatores de risco em Esquizofrenia que permanecem relativamente obscuras:

a) Qual a importância das alterações neurológicas em tomografia na população brasileira?

b) Qual o efeito das características do ambiente no desenvolvimento precoce do indivíduo, com evidências de alterações neurológicas reconhecidas como associadas à Esquizofrenia?

c) Qual seria o significado das condições de gestação e parto no grupo dos pacientes esquizofrênicos?

d) O que significaria a ocorrência de alterações tomográficas ventriculares na cadeia de determinação da Esquizofrenia?

Nesta quarta questão entra em jogo uma situação de estudo de custo-benefício, que com muita frequência é encontrada em Saúde Pública. Que uso a Tomografia Computadorizada de Crânio (TCC) poderia ter em Saúde Mental: valeria a pena gastar verbas com este exame e, em caso positivo, com que subgrupos da população? Este exame pode ter utilidade em doentes crônicos, casos agudos em primeiro surto, familiares de doentes já identificados, familiares com alguns déficits neuropsicométricos, ou pessoas com história de problemas ambientais na gestação, parto e desenvolvimento precoce?

O alcance de algumas das respostas colocadas no parágrafo anterior, em especial a respeito da utilidade da TCC no diagnóstico de Esquizofrenia, poderia contribuir substancialmente para quatro questões de relevância clínico-social: 1) definição de programas específicos para detecção de grupos especiais de risco; 2) possibilidade de intervenção para modificar o risco e a incidência de Esquizofrenia; 3) detecção precoce; e 4) diminuição do custo pessoal, familiar e social das seqüelas e incapacitações da Esquizofrenia.

1.7. A questão da pesquisa no contexto local

Devido à grande multiplicidade de fatores associados à alteração desenvolvimental na Esquizofrenia, especialmente na literatura brasileira, o presente estudo se propõe, de maneira geral, a responder as seguintes questões: a) medir diferenças de diferentes parâmetros cerebrais em Esquizofrenia; b) estudar o efeito simultâneo de outros fatores; c) averiguar possibilidade de interação, confundimento, agrupamento de fatores de risco; e d) avaliar sua utilidade diagnóstica.

1.8. Operacionalização da Pesquisa

Desde o início do trabalho desta tese foi aparecendo o duplo desafio oferecido pelo estudo: do lado institucional, a tese implicava em uma mobilização de recursos pessoais e financeiros até então sem maior organização, para o desenvolvimento de um projeto que incluía o estudo radiológico tomográfico de crânio, a determinação computadorizada de medidas cerebrais juntamente com aferição detalhada de sintomas e comportamentos em grupos grandes de

sujeitos, em um local de tradição em pesquisa acadêmica, porém com volume grande de atendimentos. Como ingrediente inicial, havia a necessidade de definição prévia de um programa específico para pacientes psicóticos egressos da Unidade de Internação do Hospital. Estes pacientes eram, na maioria, portadores de diagnóstico de Esquizofrenia, atendidos por Agendas de Grupos, por uma equipe composta por uma Psiquiatra contratada, uma Assistente Social e 6 Médicos-Residentes de Psiquiatria. Faltava, porém: um protocolo adequado de investigação, critérios diagnósticos específicos para Esquizofrenia, e instrumentos confiáveis para aferição de diferentes áreas e dimensões da vida destas pessoas. Pelo lado de recursos financeiros, havia a necessidade de recrutamento de pessoas para trabalhar numa agenda de pacientes que usualmente eram pouco atraentes para técnicos, sendo chamados vulgarmente de “fedorentos”, “cabeças”, entre outros termos (Abreu, 1988). Estas pessoas deveriam ser treinadas no uso de instrumentos estruturados, com aferição de confiabilidade tanto do treinamento quanto do aprendizado, e trabalhadas para manter um entusiasmo frente à frustração de lidar com pacientes difíceis, sem observar mudanças a curto prazo.

Aparecia também outra questão, de levar adiante um estudo de fatores de risco em Esquizofrenia de uma forma que mostrasse utilidade dentro do contexto do país; algo que pudesse ser entendido pelo indivíduo comum, com resultados práticos e relevantes dentro das prioridades de América Latina e Terceiro Mundo. Ao mesmo tempo seria buscado, como subproduto, o desenvolvimento de tecnologia sofisticada, com aplicabilidade também a outros contextos não acadêmicos e em outros grupos de diagnósticos (Transtornos de Ansiedade, Alzheimer, Transtorno Obsessivo, etc.), incorporando desenvolvimentos recentes de tecnologia local (Chaves e Izquierdo, 1992).

Apesar de outros centros já contarem com tecnologia mais avançada em definição de imagens (Estudo de Ressonância Magnética com Análise por Registro em Disco Óptico), naquele momento a metodologia de Tomografia Computadorizada de Crânio era o exame disponível, e os números relativamente limitados de pacientes correspondiam ao que se podia obter. A questão básica era a de estudar a proporção de risco que podia ser atribuída a causas neurológicas, juntamente com a determinação da simultaneidade de efeito e interação dos fatores neurológicos com a estrutura e a função sócio-familiar predominante antes da eclosão de Esquizofrenia. Nenhum destes fatores separadamente poderia ser considerado completamente inédito. O original seria a respeito da determinação da simultaneidade de efeito e da interação entre fatores biológicos e psicossociais na Esquizofrenia. E dentro destes limites a pesquisa foi sendo levada.

Fez parte da problemática da pesquisa a questão da Confiabilidade e da Validade dos Diagnósticos Multiaxiais: logo que definida a questão de pesquisa, buscou-se a seleção e validação de instrumentos adequados de diagnóstico, montagem da estrutura necessária para drenagem de casos e busca de financiamento e recursos humanos (Alunos de Graduação em Medicina, Enfermeiras, Residentes em Psiquiatria, Psicólogas, Assistentes Sociais, Recreacionistas, Terapeutas Ocupacionais). Foram elaborados Projetos com pedidos para financiamento através de diferentes agências financiadoras: CAPES, CNPq, FAPERGS, UFRGS (PROPESP e PROGRAD), FIP/HCPA.

As metas foram sendo alcançadas aos poucos: foi se agregando um grupo de pessoas, mantido com Bolsas de Pesquisa, Iniciação Científica e Aperfeiçoamento, e foi conseguida verba para

compra de equipamento (computador, mesa digitalizadora). Contactados, tanto o Departamento de Psiquiatria, Serviços de Psiquiatria e de Radiologia, Curso de Pós-graduação e Grupo de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, responderam de forma positiva. As agências de financiamento idem; os colegas a nível de Hospital e Estado também.

Assim o projeto começou a andar. Sua descrição, justificativa teórica, métodos selecionados e os resultados encontrados são discutidos a seguir.

2. OBJETIVOS

Os objetivos da pesquisa foram definidos como:

1. Determinar o risco relativo de desenvolvimento de Esquizofrenia em pessoas com evidência de alargamento ventricular e história de problemas de gestação e parto, problemas psicossociais de início do desenvolvimento e problemas precoces de unidade sócio-familiar.
2. Determinar se o nível e área de cérebro mais comprometido na Esquizofrenia corresponde ao de outros estudos em frequência e magnitude.
3. Estudar a interação de alterações neurológicas com características ambientais desfavoráveis no risco para Esquizofrenia.
4. Determinar a frequência das alterações estruturais em Esquizofrenia.
5. Avaliar o grau de superposição entre índices de alteração estrutural em pacientes e controles.
6. Avaliar o efeito da idade nas anomalias cerebrais.

3. SUJEITOS e MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Local do Estudo

O estudo foi feito no Ambulatório de Esquizofrenia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Este Ambulatório consta de uma Agenda de 20 horas semanais, atendido pelo Médico Assistente (Chefe da Agenda), três Médicos Residentes de Psiquiatria e três Doutorandos de Medicina da Faculdade de Medicina da UFRGS. Todos os pacientes e controles foram avaliados nas dependências do Hospital.

3.2. Definição de Casos e Controles

Os casos foram definidos como adultos avaliados com consentimento pós-informação, do sexo masculino, com entrevista semi-estruturada do Inventário da DSM-III-R (Helzer e Janca, 1988) que preencheram critérios diagnósticos para Esquizofrenia da Associação Americana de Psiquiatria (APA, 1987), com mais de 2 anos de evolução. Os controles foram indivíduos adultos, de sexo masculino, avaliados com entrevista semi-estruturada do Inventário da DSM-III-R (Helzer e Janca, 1988) que não preencheram critérios diagnósticos na vida (“lifetime prevalence”) para os diagnósticos de Esquizofrenia, Transtorno Delirante Paranóide, Transtorno Esquizoafetivo, Transtorno de Humor, Reação Psicótica Breve, Abuso e Dependência de Substâncias Psicoativas (com exceção de tabaco), que concordaram em participar do estudo e assinaram termo de consentimento pós-informação.

Foram considerados como critérios simétricos de exclusão para ambos os grupos: Etiologia orgânica associada ao

quadro clínico; Epilepsia com quadro clínico antecedendo a ocorrência do diagnóstico; História de traumatismo cranioencefálico provocando perda de consciência mais do que transitória (pelo menos 1 hora); Deficiência mental (WAIS/Wechsler total menor que 70).

O estudo utilizou como controle o que se chama “Voluntários Normais”, ao invés de pessoas que efetuaram tomografias por outros motivos e que tiveram parecer “normal”. Algumas questões metodológicas foram apreciadas especificamente neste tipo de controles para estudos tomográficos em Esquizofrenia.

A primeira questão envolveu o uso de chamados “controles sadios”, ou seja aqueles que fizeram tomografia por diferentes motivos e tiveram resultados normais. Selecionar como controle aquelas pessoas que tiveram sintomas, como cefaléia e desmaios, e tiveram TCC considerada normal, apesar de poder ter sido uma estratégia inicial adequada para o estudo da questão, especialmente pelo seu custo reduzido, pode ter favorecido a observação de diferenças maiores que as reais, uma vez que excluía dos controles aquelas pessoas normais com algum grau de aumento ventricular. Smith e Iacono (Andreasen et alii, 1990) argumentam que controles médicos tendem a ter ventrículos menores que voluntários normais. Raz et alii (1988) argumentaram em contrário, mas Andreasen et alii (1990), em um estudo controlado, também acharam voluntários normais com ventrículos maiores que os de “normais” médicos recrutados a partir de Arquivos Neurológicos.

No caso, a opção final foi pelo uso de voluntários normais como controles, recrutados especificamente para este fim e que pertenciam potencialmente à mesma população da qual os casos foram extraídos. Se existente, o efeito de usar voluntários normais como controles agiria a favor da hipótese nula, ou seja, no sentido de

não haver diferença significativa. Por outro lado, esta estratégia daria maior robustez nos achados, quando encontrados. Outra vantagem adicional deste caminho mais caro e demorado residia na possibilidade de construção de um banco de dados primário dentro da linha de pesquisa, com maior controle sobre a qualidade das informações obtidas.

3.3. Seleção da Amostra

Os sujeitos foram escolhidos seqüencialmente, pela ordem de entrada (positivação para Esquizofrenia, nos Casos; e negativação para Diagnósticos de Interesse, nos Controles).

Para cálculo de tamanho de amostra foram estimados quatro parâmetros:

1. freqüência de alterações tomográficas cerebrais na população geral brasileira;
2. risco relativo hipotético associado à lesão neurológica ventricular, e que teria importância para permitir sua detecção;
3. nível de significância desejado (Alfa);
4. poder do teste (1-Beta).

A freqüência de alterações tomográficas cerebrais na população geral brasileira foi estimada em 10%, considerando-se como ponto de corte a média das medidas mais 1 desvio-padrão, que foi o padrão adotado frente à inexistência de registro de freqüência de alterações em população normal na faixa dos 20 a 40 anos de idade. Foi assumida a freqüência média de 10% de alterações de razão supra-selar na população brasileira adulta jovem (20-40 anos).

O valor do risco relativo hipotético associado à lesão neurológica ventricular, utilizado em estudos epidemiológicos retrospectivos tipo caso-controle, como o presente, é obtido através do cálculo da Razão de Chances. Foi estimado que, para ser de importância clínico-epidemiológica, a Razão de Chances deveria ser, no mínimo, de 1.8. A Razão de Chances (“Odds-Ratio”) é uma medida de associação definida no estudo como a razão que relaciona a chance de ser Caso (esquizofrênico) ou Controle (adulto jovem normal), nos indivíduos com fator de risco presente (atrofia/retração cerebral presente a nível supra-selar) comparada com a mesma chance naqueles sem o fator de risco. Também pode ser definida como a proporção de chance de ocorrência da doença (esquizofrenia) nos grupos expostos (com presença de atrofia/hipodesenvolvimento cerebral) e nos não expostos (Kahan,1983).

Com relação ao nível de significância desejado (**Alfa**) e poder do teste (**1-Beta**), estabeleceu-se que a amostra deveria ser do tamanho suficiente para minimizar dois tipos de erros: o **erro Alfa**, que significa afirmar que a atrofia cerebral está associada à Esquizofrenia quando ela de fato não está, e o **erro Beta**, que é afirmar que a atrofia cerebral não está associada à Esquizofrenia quando na realidade está (Schlesselman, 1982). A probabilidade de se incorrer no primeiro erro, o Alfa, é representada pelo Nível de Significância, equivalente ao intervalo de confiança com variação suficiente para conter o valor encontrado. Se o Alfa definido for de 5%, isto quer dizer que, em 95% das repetições do processo de obtenção do dado, o parâmetro estará incluído neste intervalo de confiança. O erro Beta, que é a probabilidade de se deixar de detectar um efeito real, tem como complemento (1-Beta) o chamado Poder do Teste. Este significa a chance de se detectar uma diferença, se esta diferença realmente existe. O Poder do Teste (1-Beta), quando Beta=0,20, significa que, em 80% das repetições da obtenção do dado,

o efeito do mesmo será diferente de zero (Caiaffa, 1992). O valor de 80% é o mais utilizado e foi o adotado para o cálculo de tamanho amostral.

Os parâmetros acima citados foram então estimados em:

- a) frequência de alterações de Razão Supra-Selar na população de adultos jovens do R. G. do Sul: 10%;
- b) menor Risco Relativo aceitável: 1.8;
- c) erro Alfa: 5%;
- d) poder do teste: 80%.

Para o cálculo amostral foi utilizado o Programa Statcalc do Software Epi-Info 5.01b (Dean et alii, 1991), que utiliza a **Fórmula de Fleiss:**

$$m' = \frac{\{c(\alpha/2) + \sqrt{[(r+1) * PQ] - c(1-\beta) * \sqrt{[r * P_1Q_1 + P_2Q_2]}}\}^2}{r * [P_2 - P_1]^2}$$

onde: α = alfa

β = beta

Q = 1-P

P_1 = proporção do fator em estudo na população 1

P_2 = proporção do fator em estudo na população 2

r = tamanho da amostra da população 2

m = tamanho da amostra da população 1

$c(\alpha/2) = 1,96$ para $1-\alpha = 0,95$

$c(1-\beta) = -0,842$ para $1-\beta = 0,80$

$$m = 0,25 m' * \left\{ 1 + \sqrt{\frac{1 + 2 * (r+1)}{m'r \text{ Abs}[P_2 - P_1]}} \right\}$$

Aplicando a fórmula, determina-se como suficiente uma amostra de 38,488 casos e 35.637 controles (total de 74 sujeitos), para $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$, 10% de alterações nos controles e mínimo risco relativo aceitável de 1.80.

3.4. Coleta de Dados

3.4.1. Entrevista

Todo o sujeito era inicialmente submetido a uma entrevista de triagem, que servia para determinar se o indivíduo se considerava sadio ou tinha mostras grosseiras de perturbação mental. Após, era encaminhado para a aplicação do Protocolo.

3.4.2. Protocolo de Investigação (vd. Anexo)

Todo o sujeito incluído na Pesquisa preenchia um Consentimento Pós-Informação e respondia aos itens do Protocolo de Investigação que constava das seguintes partes: Identificação, Morbidade, Diagnósticos Eixo I, IV e V (antes de 18 anos e no último ano), Condições de Gestação e Parto (CGP), Escala de Avaliação de Unidade Sócio-Familiar Modificada para eventos antes dos 18 anos (EAUSF-M) e no último ano (EAUSF), Escala de Avaliação de Problemas Psicossociais (EAPPS/M) antes dos 18 anos, Bateria de Avaliação Neuropsicométrica (BANC), Wechsler (Teste de QI) (WAIS) e efetuava uma Tomografia Computadorizada de Crânio (TCC) sem Contraste.

Aplicação do Protocolo

O treinamento foi dividido em duas etapas:

1. Treinamento em Uso do Inventário da DSM-III-R e
2. Treinamento em Análise Computadorizada de Tomografias.

1a. etapa:

Treinamento em Uso do Inventário da DSM-III-R

O instrumento diagnóstico selecionado para a definição dos Casos foi o Inventário do Manual Diagnóstico e Estatístico da Associação Psiquiátrica Americana, 3a. Edição Revisada de 1987 (APA, 1987). Este inventário foi construído por John Helzer e Aleksandar Janca, do Department of Psychiatry, Washington University School of Medicine, em 1988 (Helzer e Janca, 1988). Foi feito para avaliar as 21 principais categorias de Transtornos Psiquiátricos de Eixo I e Transtorno de Personalidade Anti-social, do Eixo II, podendo ser utilizado em conjunto com o DIS (“Diagnostic Instrument Schedule”), ou independentemente. Ele operacionaliza os critérios diagnósticos da Associação Americana de Psiquiatria, em sua 3a. Edição Revisada e foi obtido do autor através do Dr. Bruno Mendonça Lima, da “The Johns Hopkins University”, que já havia aplicado sua versão em espanhol para estudos de Diagnóstico Psiquiátrico em populações vítimas de desastres na Colômbia e Equador (Lima, 1991).

O Inventário foi traduzido e revisado pelos autores, com discussão posterior da parte léxica, comparação com a versão original em inglês e com a tradução para português da 3a. Edição de 1980 (esta última foi traduzida e retraduzida de forma mais detalhada dentro do

Estudo Multicêntrico de Diagnóstico Psiquiátrico em Comunidade)
(Busnello et alii, 1993).

Após a preparação do Instrumento Diagnóstico passou-se à seleção e treinamento dos avaliadores. Três Médicas Psiquiatras, com mínimo de três anos de experiência em Psiquiatria e em uso do Sistema DSM-III-R, receberam treinamento específico para o uso do Instrumento em duas etapas antes de passar para a fase de seleção dos sujeitos. Inicialmente efetuaram familiarização em conjunto com o autor da tese (PSBA) ao longo de 3 meses, com atendimento conjunto de, em média, 10 casos, no Ambulatório de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com discussão posterior das pontuações do Inventário e do Diagnóstico final. Após esta fase de treinamento, os três julgadores aplicaram independentemente o Inventário em 20 Relatos de Caso montados pelo Centro Colaborador 228 da Organização Mundial da Saúde para o Teste de Campo da 10a. Edição da Classificação Internacional de Doenças (WHO, 1993).

Após seleção e treinamento dos avaliadores, procedeu-se a determinação da Confiabilidade dos Julgamentos.

A Confiabilidade ou Fidedignidade é considerada uma propriedade primária de Sistemas de Classificação Diagnóstica, de acordo com Fleiss (1981), e diz respeito à consistência com a qual os sujeitos são classificados. Foi escolhida primariamente a determinação de confiabilidade, pois a mesma precede a de validade. Para que um sistema de classificação diagnóstica seja válido, ele necessita ser fidedigno; porém, sem fidedignidade, não existe validade. Escolheu-se como maneira de determinação de confiabilidade a concordância entre juízes independentes que examinaram os mesmos casos.

Existem várias medidas de concordância, como: Pro-

porção de concordância total (P_o); Índice de Concordância ($2P_o-1$) (Vigo e Fachel, 1989); Proporção de concordância específica (P_s); Índice de concordância sigma-r; e Coeficiente Kappa (k).

O Coeficiente Kappa (k) foi originalmente proposto como uma estatística descritiva, indicando a medida de concordância corrigida por chance, entre dois escores por sujeito, com base numa variável dicotômica. Contudo, seu contexto foi expandido para mais do que duas categorias de respostas, mais do que dois escores por sujeito, para respostas não estritamente categóricas e para a situação na qual não está em questão a concordância. Existe uma diversidade de coeficientes kappa, os quais nem sempre estimam o mesmo parâmetro e nem sempre tem a mesma distribuição amostral.

Usualmente, o kappa é definido como:

$$k = (P_o - P_c) / (P_m - P_c)$$

onde:

P_o é a probabilidade de uma resposta $X+Y+$ ou $X-Y-$;

P_c é a probabilidade aleatória de cada indivíduo.

Para testar a hipótese de que um determinado valor de kappa é igual a zero ($H_o: k=0$), Fleiss também propõe uma aproximação para o erro padrão de k ($ep\ k$) e cálculo do valor z através de:

$$z = k / (ep\ k)$$

O cálculo do erro padrão dos kappa individuais e ponderados estão descritos mais detalhadamente em outro local (Vigo e Fachel, 1989).

Para o cálculo de confiabilidade dos julgamentos destes três julgadores foi construído especialmente o Programa "Kappa" (Vigo e Fachel, 1989) (vd. Anexo), pelo Instituto de Matemática da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Este Programa recebeu uma versão para uso em Microcomputadores, em linguagem BASIC, para determinar o Coeficiente Kappa de cada categoria de diagnósticos, o coeficiente kappa total e seus respectivos erros-padrão e escore z. Cada indivíduo recebia o mesmo número de escores (Kappa, erro padrão e escore z). O Programa permite a entrada das informações relativas à definição do modelo (número de diagnósticos estudados, número de juízes fazendo diagnósticos e número de indivíduos diagnosticados) e a entrada dos dados. No caso, a entrada de dados pode ser feita através de um arquivo criado em DOS com a extensão DAT, e contendo somente números.

Na montagem da matriz de dados, as linhas equivalem a sujeitos e as colunas a categorias diagnósticas, com a intersecção correspondendo a número de juízes que fizeram cada diagnóstico para cada paciente. O programa automaticamente calcula "p médio", "kappa de cada categoria" e "kappa total", "erro padrão" e "escore z". Os valores de kappa são analisados de acordo com uma escala proposta por Fleiss, Landis e Koch, em 1977 (Vigo e Fachel 1989) (Tabela 5 e Tabela 6).

Observando-se os achados da Tabela 6, observa-se que Drogas (Dependência e Abuso) obteve uma confiabilidade considerada fraca ($Kappa < 0.00$, dois diagnósticos, nenhum majoritário). Já Esquizofrenia e Transtorno Delirante obtiveram escores acima de 0.7

(0.705 e 0.732, respectivamente), caracterizando uma confiabilidade superior.

Nota-se que os julgadores optaram pelas três grandes categorias diagnósticas (Depressão, Mania e Esquizofrenia). Seis casos receberam o diagnóstico de Esquizofrenia, sendo que em quatro este foi o diagnóstico majoritário. Ao todo, os juízes categorizaram 13 vezes o diagnóstico de Esquizofrenia. Mania e Depressão tiveram Kappa quase perfeito (0.902 e 1.000, respectivamente).

TABELA 5
Valores Kappa e sua interpretação

VALOR KAPPA	PODER DE CONCORDÂNCIA
< 0.00	Muito pobre, fraco
0.00 a 0.20	Pequeno
0.21 a 0.40	Médio, Regular, Razoável
0.40 a 0.60	Moderado
0.61 a 0.80	Superior, Substancial
0.81 a 1.00	Quase Perfeita

TABELA 6
Resultados do estudo de confiabilidade com três juízes independentes julgando 20 casos em 6 categorias diagnósticas

DIAGNÓSTICO	p	KAPPA	EP (KAPPA)	Z
ESQUIZOFRENIA	0.217	0.705	0.129	5.464
DROGAS	0.033	-0.034	0.129	-0.267
MANIA	0.217	0.902	0.129	6.985
DEPRESSÃO	0.150	1.000	0.129	7.746
TRANST.DELIRANTE	0.067	0.732	0.129	5.671
OUTROS	0.317	0.692	0.129	5.360
KAPPA TOTAL		0.764	0.066	11.532

2a. etapa:

Treinamento em Análise Computadorizada de Tomografias

As medidas de tomografia foram efetuadas de maneira cega, com teste e reteste (sem conhecimento do status do sujeito), com intervalo mínimo de 1 semana.

Calibragem do Digitalizador

O digitalizador foi calibrado a cada nova sessão, com medidas padrão de 5x5cm (escala do Tomógrafo) (uma mesma folha com o traçado equivalente a linhas de 5cm para cada filme de tomografia, formando um quadrado de 25cm²).

Cálculo de confiabilidade da fase cega

Foi calculada a confiabilidade para medidas feitas por Alyward (1990) e pelo autor (PSBA), sendo repetidos os estudos por 7 vezes até o alcance de coeficiente de confiabilidade entre os dois juízes superior a 0.90 ($p < 0.001$) (Área de Cisterna Supra-selar $r = 0.9554$, Área de Cabeça de Núcleo Caudato $r = 0.9107$, Área Cerebral $r = 0.9911$). Posteriormente foi feita confiabilidade entre o autor (PSBA) e a Dra. Laura de Andrade (LA), para Área Cerebral a nível de Ventrículos Laterais ($r = 0.980$), Área de Cisura Silviana Esquerda ($r = 0.82$) e Direita ($r = 0.76$); e Área de Corno Temporal Esquerdo ($r = 0.55$) e Direito ($r = 0.07$). Ao todo foi feita uma comparação PSBA-LA, revelando escores em geral com $p < 0.01$, com um escore de baixa confiabilidade (corno temporal direito dos ventrículos laterais), não devido à má-identificação das chapas, mas pelo reduzido tamanho dos cornos temporais, especialmente o direito. Com isto, esta medida ficou com menor confiabilidade que as demais.

Cálculo da média de dois julgamentos independentes pelo mesmo juiz (PBA)

Foram feitas 6 análises repetidas e cegas pelo mesmo autor, para verificar confiabilidade intrajulgador (todas as medidas cegas ao status do sujeito). Foi encontrada a seguinte correlação: Área a nível bicaudato: coeficientes entre a sexta medida e as demais medidas, de 1 a 5: 0.9643 (1^a/6^a medidas), 0.8053 (2^a/6^a medidas), 0.8736 (3^a/6^a medidas), 0.9335 (4^a/6^a medidas) e 0.8636 (5^a/6^a medidas). Estes resultados garantiram uma confiabilidade intrajulgadores bastante elevada ($p < 0,001$).

- Execução de Tomografia Computadorizada de Crânio

Diagnóstico Radiológico

Foi utilizado um aparelho Somaton Siemens DR de 3^a geração para cálculo de tomografias. O aparelho era calibrado para 135 mA, e o sujeito colocado em posição supina em uma maca colocada sobre trilhos e seu crânio encaixado em um aparato próprio do aparelho e calcado com almofadas de tamanho padronizado, de maneira a ficar o plano naso-occipital perpendicular ao chão. Com auxílio do aparelho de Raio X a cabeça era colocada a um ângulo de 15° da linha órbito-meatal, e mantida na mesma posição durante o tempo de exame. A partir da definição do plano eram efetuadas tomadas com intervalos de 10mm, até a calota do crânio. As tomadas eram feitas sem administração de contraste, com exceção de alguns casos em que o Médico Assistente solicitava explicitamente a administração do mesmo. Em dois casos foram aceitas tomografias feitas em outro local, quando a angulação e qualidade das imagens era semelhante.

As tomografias eram gravadas em película de filme especial para este fim, e seus parâmetros analisados de acordo com metodologia especialmente definida para assegurar julgamento cego quanto à identidade e características clínicas dos sujeitos (se Caso ou Controle):

- Seleção dos cortes adequados para os parâmetros de interesse, pelo mesmo juiz (PBA) - Este juiz recebera previamente treinamento com as Dras. Marcia Chaves e Elizabeth Aylwara, tanto para selecionar lâminas quanto para efetuar medições, repetindo o treinamento até demonstrar coeficientes de confiabilidade (r) superiores a 0.9. A exceção foi relativa à medida dos Cornos Temporais, com $r=0.55$ à esquerda e 0.07 à direita; e Cisuras Silvianas: $r=0.82$ à esquerda e 0.76 à direita (todos com $p<0.05$, com exceção do Corno Temporal Direito).

- Colocação de fita adesiva preta na região superior de todas as exposições, de tamanho e maneira padronizada (mesmo diâmetro de comprimento, cobrindo de maneira igual todas as películas, de forma a não permitir visualização do nome do sujeito, data do exame, idade e sexo, horizontalmente na região superior da película).

- Feito sorteio de números-código por uma terceira pessoa (MA), e colocação das películas em envelopes padronizados, marcados com o novo número-código.

- Definição de pontos e limites de áreas de interesse, com película transparente colocada sobre o filme, sobre uma caixa de luz para leitura radiológica, e traçado com caneta de ponta ultrafina de tinta permanente (Pilot SC-UF).

- Passagem dos traçados para arquivo computadorizado, através de mesa digitalizadora (Graphic Digitalizer Numonics 2100, Numonics Corporation, Montgmomeryville, PA, 18936), com auxílio de caneta digitalizadora e uso de software "Scan" acoplada a um computador tipo "Laptop" Data General "Walkabout SX" com Processador 386 (Intel).

O Programa Scan, cada vez que era carregado, recebia calibragem com o uso da escala delimitada na imagem fotográfica da Tomografia (com definição de um quadrado de 5x5cm). A calibragem tomava como padrão a escala definida pelo tomógrafo, constante à margem das imagens.

- Cálculo de parâmetros de área pelo Programa Scan - Os parâmetros de área foram calculados de acordo com o método utilizado por Pearlson, com treinamento do autor (PSBA) no Laboratório do mesmo, no "The Johns Hopkins Hospital" de Baltimore, MD, USA, no primeiro trimestre de 1992, com Bolsa Sanduíche CAPES (nº 3198.91).

Parâmetros de Interesse: (Fig. 1 - p. 55)

Área Cerebral (método de De Armond, Fusco e Dewey, modificado por Pearlson e Aylward) (Pearlson et alii, 1989).

Seleção da área dentro da tábua interna do crânio, selecionando o corte onde aparecia o septo em sua menor espessura e sem fornix entre os cornos frontais.

Esta medida foi utilizada como denominador para os cálculos de Razão Caudato-Frontal (RCF), Razão de Terceiro Ventrículo (R3V), Razão de Cisura Silviana (RCS), Razão de Corno Temporal de Ventrículos Laterais (RCT), Razão de Cisterna Supraselar (RCSS). O corte onde apareciam os ventrículos laterais, em sua maior extensão, foi selecionado como denominador da medida de Razão de Ventrículos Laterais (RVL).

Área de Região Caudato-Frontal Direita-Esquerda (ACF: ACFD e ACFE).

Corte escolhido: o mesmo de 3.4.5.1, onde a região septal aparece em sua menor espessura e onde o fornix não é visualizado entre os dois cornos frontais dos ventrículos laterais. A área era traçada, calculada separadamente para Cornos Esquerdo e Direito e após dividida separadamente pela Área Cerebral e somada para a definição da Razão Caudato-Frontal (RCF).

Área de Corno Temporal Direito e Esquerdo

O corte selecionado era aquele em que os cornos temporais se apresentavam em sua maior área. A área de cada corno era calculada separadamente, dividida pela Área Cerebral, e após somada para o cálculo da Razão de Cornos Temporais (RCT). O corte correspondia em geral à lamina 23 do Atlas de DeArmond et al) (Pearlson et alii, 1989).

Área de Terceiro Ventrículo

A lâmina selecionada era aquela ao nível do foramen de Monro (foramen interventricular), em geral correspondendo à lamina da página 29 do Atlas de Schnitzlein e Murtagh, de 1985 (Pearlson et alii, 1989). Método: cálculo da área interna do Terceiro Ventrículo pela borda interna (local de maior radiotransparência) e, após, divisão pela Área Cerebral.

Área de Cisura Silviana Direita e Esquerda

Selecionada a lâmina a nível da placa quadrigeminal, correspondendo à lamina da página 17 do Atlas de Schnitzlein e Murtagh (Pearlson et alii, 1989). Método: Cálculo separado da Cisura Silviana de cada lado pela linha interna da transição entre duas densidades, pelo lado de maior transparência, ou seja, por cima da

borda mais escura), e cada medida dividida pela Área Cerebral para obtenção da Razão de Cisura Silviana Direita-Esquerda. A soma das duas dava a Razão de Cisura Silviana (RCS).

Área de Cisterna Supra-selar

A lâmina selecionada era aquela imediatamente acima do dorso selar (“dorsum sellae”), também fazendo o traçado sobre a parte escura da transição claro-escuro. Após o cálculo da área, esta era dividida pela Área Cerebral para obtenção da Razão de Cisterna Supra-selar (RCSS).

- Exame Neuropsicométrico

Constou da aplicação do Mini-Mental State Examination (MMSE-Folstein), Span de Dígitos, Span de Palavras, Teste do Texto em 5 e 20 minutos, e Faces Famosas. Esta bateria de testes inclui o MMSE, que é o exame “de beira-de-leito” mais utilizado em ambientes clínicos para avaliação de déficit cognitivo, associado a outros testes validados por Chaves (1989) e Chaves e Izquierdo (1992) para aumentar a eficiência diagnóstica do déficit cognitivo e avaliar déficits mais discretos em áreas específicas

- Exame Psicológico

Constou da aplicação da bateria de exames de Inteligência de Wechsler, versão brasileira. Todos os escores foram calculados para a média brasileira, por uma Psicóloga Senior do Serviço de Psicologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HK).

**- Avaliação de Problemas Psicossociais
antes dos 18 anos**

Constou da aplicação da Lista de Problemas Psicossociais Especiais testada previamente por Bertolote (1990), modificada para a questão de tempo, com anteposição da seguinte pergunta: “Antes dos 18 anos você ...” (vd. Anexo). Para computação de escores e definição da Escala de Aplicação de Problemas Psicossociais Modificada (EAPPS/M) foi feita a soma simples de ítems.

**- Avaliação da Unidade Sócio-Familiar
Modificada para Eventos antes dos 18 anos**

Foi feita a adaptação com os ítems considerados na Tabela 7.

TABELA 7
Avaliação da Unidade Familiar antes da doença

N	ITEM	ORIGINAL	—————>	MODIFICADO	
S01	Ajuda	3 ->1	9->2	1 ->0	
S02	Origem	3 ->2	2 ->1	1 ->0	
S03	Subsistência	3 ->2	4 ->3	2 ->1	1 ->0
S04	Rel. Sociais	3 ->2	2 ->1	1 ->0	
S05	Doenças	3 ->2	2 ->1	1 ->0	
S06	Curandeiros	*			
S07	Saúde	*			
S08	Financas	3 ->2	2 ->1	1 ->0	
S09	Efeito Global	3 ->2	2 ->1	1 ->0	
S10	Rel. Pessoais	3 ->2	2 ->1	1 ->0	
S11	Acetit. Social	3 ->2	2 ->1	1 ->0	

* = não computado (sem sentido para a pesquisa)

As mudanças de escores foram feitas para permitir que a ausência do problema tivesse escore zero ao invés de 1. Os itens 6 e 9 foram excluídos por não mostrarem sentido para a pesquisa.

Assim, contribuía para positivação quem não se dirigia a membros da comunidade para pedir ajuda quando necessária para problemas de dinheiro, alimento, emprego, habitação, etc. (S01); havia emigrado havia pouco tempo (S02), tinha nível baixo ou fronteiroço de subsistência na Unidade Social (S03), tinha relações sociais na família com séria desarmonia (S04), enfrentou doenças sérias ou leves na Unidade Social (S05), sofreu perda de dinheiro antes dos dezoito anos (S08), teve efeito global sério (S9), teve mudanças nas relações pessoais (S10) e/ou sofreu prejuízo na aceitação social (S11). O escore de cada item podia variar individualmente de 0 a 2, com exceção de S03 (0-3), com o máximo possível de 19 pontos para cada sujeito.

A pontuação de 0 a 2, nos itens S1, 2, 4, 5, 8, 9, 10, 11 e 0 a 3 em S3, definiu a escala com uma soma de pontos de todos os itens, onde o maior número de pontos representa uma Unidade Funcional com funcionamento mais primitivo ou desorganizado.

Para avaliação foi aplicada a versão operacional do sistema de Lombardi et alii (1988) para determinação de classe social (vd. Anexo).

- Avaliação das Condições de Gestação e Parto

Os dados foram colhidos por entrevista com sujeitos e familiares. Foi dada a oportunidade de o sujeito discutir com pessoas da família entre uma avaliação e outra. O questionário foi derivado de uma lista de fatores conhecidos como de risco para patologia cerebral de neurodesenvolvimento (Onstad et alii, 1992).

3.4.3. Processamento de Dados

Os dados foram registrados em um Arquivo Questionário (QES) redigido pelo Processador de Textos do Programa Epi-Info 5.01b (Dean et alii, 1991) e analisados pelo mesmo programa, adaptado em um computador dotado de Processador Intel 386 SX (Walkabout SX Data general, Massachussets e Co-processador Matemático 387).

4. RESULTADOS

4.1. Composição da Amostra Estudada

4.1.1. Idade

- Comparação de Médias de Idades de Casos e Controles

TABELA 8

STATUS	Obs	Média	D.Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
CONTROLES	35	30.514	6.099	23.00	30.00	44.00
ESQUIZOFRÊNICOS	38	32.895	6.661	21.00	32.00	48.00
DIFERENÇA		-2.381				

Teste t de Student: p = 0.112774
Qui-quadrado de Bartlett = 0.270 (1 g.l.) p = 0.603133

O Teste t de Student mostra que as médias de idade não são diferentes estatisticamente, para alfa = 0.05.

O Teste de Bartlett mostra que as variâncias são homogêneas, com 95% de confiança.

No caso, não existe diferença significativa de idade entre os casos e os controles.

4.1.2. Estado Civil

O estado civil foi estudado em três categorias: solteiro, casado, separado/viúvo. Foi comparada a distribuição entre casos e controles.

TABELA 9

	CONTROLES	ESQUIZOFRÊNICOS	TOTAL
SOLTEIRO	18	36	54
CASADO	16	1	17
SEPARADO/VIÚVO	1	1	2
TOTAL	35	38	73

Qui-quadrado = 19.14
2 graus de liberdade

p = 0.00006964 <---

Foi encontrado um valor esperado <5 . Neste caso é recomendado Teste Exato de Fisher.

No caso observado, existe uma diferença significativa de estado civil entre os casos e os controles, com mais casos de esquizofrênicos solteiros e mais controles casados.

4.1.3. Escolaridade

A escolaridade foi estudada quanto ao alcance de 1º, 2º ou 3º graus (completo ou incompleto, com comparação de frequências entre casos e controles).

TABELA 10

	CONTROLES	ESQUIZOFRÊNICOS	TOTAL
PRIMEIRO GRAU	1	14	15
SEGUNDO GRAU	29	18	47
TERCEIRO GRAU	5	6	11
TOTAL	35	38	73

Qui-quadrado = 13.83
2 graus de liberdade

$p = 0.000099173 <---$

O Teste do Qui-quadrado mostra que existe uma diferença significativa quanto à escolaridade entre os Casos e os Controles.

Os esquizofrênicos apresentam menor frequência de escolaridade de segundo grau, porém igual a nível de terceiro grau.

4.1.4. Anos de estudo

Os anos de estudo refletem a soma de anos em que o indivíduo estudou ao longo da vida, com ou sem repetência de ano.

TABELA 11

STATUS	Obs	Média	D.Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
CONTROLES	35	14.600	3.775	9.00	14.00	26.00
ESQUIZOFRÊNICOS	38	11.079	4.570	5.00	10.00	30.00
DIFERENÇA		3.521				
Teste t de Student:						p = 0.000966
Qui-quadrado de Bartlett = 1.264 (1 g.l.)						p = 0.260957

O Teste t de Student mostra diferença significativa em médias de anos de estudo entre casos e controles, com os controles apresentando média de anos de estudo superiores aos casos, para alfa = 5%.

As variâncias são homogêneas, com 95% de confiança.

4.1.5. Exames Psicossociais

- Problemas Psicossociais Especiais antes dos 18 anos (EAUSF)

TABELA 12

STATUS	Obs	Média	D.Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
CONTROLES	35	1.257	1.421	0.00	1.00	6.00
ESQUIZOFRÊNICOS	38	2.132	1.695	0.00	2.00	6.00
DIFERENÇA		-0.875				
Teste t de Student:						p = 0.019031
Qui-quadrado de Bartlett = 1.075 (1 g.l.)						p = 0.299821

O Teste t de Student mostra que as médias de problemas psicossociais especiais no último ano são significativamente maiores nos esquizofrênicos.

O Teste de Bartlett mostra que as variâncias são homogêneas.

Houve diferença significativa para $p < 0.05$, com esquizofrênicos apresentando mais problemas psicossociais no último ano.

4.2. Comparação de Variáveis entre Casos e Controles

4.2.1. Variáveis Cognitivas

Teste de Inteligência de Wechsler (WAIS)

A inteligência foi avaliada pelo desempenho do sujeito no Teste de Wechsler, com três escores: Total, Verbal e de Expressão.

- WAIS Total

TABELA 13

STATUS	Obs	Média	D.Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
CONTROLES	35	102.629	14.314	75	104	127
ESQUIZOFRÊNICOS	38	84.917	11.780	61	84	122
DIFERENÇA		17.712				
Teste t de Student:						$p = 0.000011$
Qui-quadrado de Bartlett = 1.285 (1 g.l.)						$p = 0.256960$

O Teste t de Student mostra que as médias de WAIS em esquizofrênicos são significativamente maiores que as de casos.

O Teste de Bartlett para homogeneidade da variância mostra que as variâncias são homogêneas com 95% de confiança.

- WAIS Verbal

TABELA 14

STATUS	Obs	Média	D.Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
CONTROLES	35	104.343	14.175	82	104	128
ESQUIZOFRÊNICOS	38	88.417	11.236	67	86	117
DIFERENÇA		15.926				
Teste t de Student:				p = 0.000025		
Qui-quadrado de Bartlett = 1.824 (1 g.l.)				p = 0.176892		

O Teste t de Student mostra que as médias de WAIS Verbal em controles são significativamente maiores que as dos esquizofrênicos.

O Teste de Bartlett mostra que as variâncias são homogêneas, com 95% de confiança.

- WAIS de Expressão

TABELA 15

STATUS	Obs	Média	D.Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
CONTROLES	35	99.943	14.709	65	103	122
ESQUIZOFRÊNICOS	38	81.722	12.393	54	82	126
DIFERENÇA		18.221				
Teste t de Student:				p = 0.000012		
Qui-quadrado de Bartlett = 1.995 (1 g.l.)				p = 0.318527		

O Teste t de Student mostra que as médias de WAIS de Expressão dos Controles são significativamente maiores que as dos Esquizofrênicos.

As variâncias são homogêneas, com 95% de confiança.

4.2.2. Variáveis Neuropsicométricas

- Exame Abreviado do Estado Mental (Mini-Mental State Examination - MMSE)

TABELA 16

STATUS	Obs	Média	D.Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
CONTROLES	35	28.600	1.897	21.000	29.000	30.000
ESQUIZOFRÊNICOS	36	26.806	2.945	21.000	25.000	30.000
DIFERENÇA		1.794				
Teste t de Student:						p = 0.003628
Qui-quadrado de Bartlett = 6.348 (1 g.l.)						p = 0.011749
Teste H de Kruskal-Wallis = 6.848 (1 g.l.)						

O Teste de Bartlett mostra que as variâncias são diferentes nas duas amostras. Recomendado o uso do teste de Mann-Whitney ou Wilcoxon Two-Sample Test (teste de Kruskal-Wallis para dois grupos).

O Teste de Kruskal-Wallis mostra que as médias dos escores de MMSE nos controles são significativamente maiores que as dos esquizofrênicos.

- Abstração

TABELA 17

STATUS	Obs	Média	D.Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
CONTROLES	35	2.771	0.598	0.00	3.00	3.00
ESQUIZOFRÊNICOS	35	2.429	0.739	1.00	3.00	3.00
DIFERENÇA		0.342				
Teste t de Student:						p = 0.034340
Qui-quadrado de Bartlett = 1.485 (1 g.l.)						p = 0.223064

O Teste t de Student mostra que as médias de abstração são significativamente mais altas nos controles do que nos esquizofrênicos. Em outros termos, que os controles mostraram maior abstração que os esquizofrênicos.

O Teste de Bartlett mostra que as variâncias são homogêneas, com 95% de confiança.

- Memória - Diferença de memória em dois tempos, de acordo com o Status.

TABELA 18

STATUS	Obs	Média	D.Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
CONTROLES	35	1.200	2.194	0.00	0.00	11.00
ESQUIZOFRÊNICOS	38	1.361	1.743	-4.00	0.00	5.00
DIFERENÇA		-0.161				
Teste t de Student:			p = 0.732308			
Qui-quadrado de Bartlett = 1.788 (1 g.l.)			p = 0.181218			

O Teste t de Student mostra que as diferenças de memória em dois tempos são semelhantes. Em outros termos, não existe maior taxa de esquecimento em esquizofrênicos do que em controles.

O Teste de Bartlett mostra que as variâncias são homogêneas, com 95% de confiança.

4.2.3. Variáveis Psicossociais

- Escala de Avaliação de Unidade Sócio-familiar antes dos 18 anos de idade (EAUSF-M)

TABELA 19

STATUS	Obs	Média	D.Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
CONTROLES	35	2.514	2.092	0.00	3.00	8.00
ESQUIZOFRÊNICOS	38	4.632	2.454	0.00	5.00	8.00
DIFERENÇA		-2.118				
Teste t de Student:				p = 0.000391		
Qui-quadrado de Bartlett = 0.885 (1 g.l.)				p = 0.346818		

O Teste t de Student mostra que as médias de EAUSF/M em esquizofrênicos são significativamente maiores que em controles.

O Teste de Bartlett mostra que as variâncias são homogêneas, com 95% de confiança.

4.2.4. Problemas Psicossociais antes dos 18 anos (EPPS/M)

TABELA 20

STATUS	Obs	Média	D.Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
CONTROLES	35	2.286	1.673	0.00	3.00	8.00
ESQUIZOFRÊNICOS	38	5.053	2.205	1.00	5.00	11.00
DIFERENÇA		-2.767				
Teste t de Student:				p = 0.000006		
Qui-quadrado de Bartlett = 2.613 (1 g.l.)				p = 0.106001		

O Teste t de Student mostra que as médias de PPS/M em esquizofrênicos são mais altas que em controles; ou seja, que os esquizofrênicos referiram maior nível de problemas psicossociais antes dos 18 anos que os controles.

As variâncias são homogêneas, com 95% de confiança.

4.3. Determinação de Parâmetros Tomográficos em Esquizofrênicos e Controles

4.3.1. Comparação com as medidas de controles normais de dois estudos independentes (Pearlson/USA - Abreu/BR)

TABELA 21

MED	GR/I	N/GP	MÉDIA/GP	(DP)	N/PA	MÉDIA/PA	(DP)	t (Student)
RVC	10-19	25	5.012	(2.499)	24	4.966	(2.213)	0.150
	20-29	43	5.327	(2.026)	13	5.257	(2.229)	0.110
	39-39	20	6.697	(2.121)	3	7.946	(4.408)	1.324
RCSS	10-19	12	2.907	(0.911)	24	2.893	(0.412)	0.052
	20-29	18	2.750	(0.579)	13	2.884	(0.625)	0.476
	30-39	11	2.585	(0.748)	3	2.350	(0.637)	0.420

MED = Medida
RVC = Razão Ventrículo-Cérebro
RCSS = Razão de Cisterna Supra-selar
GR/I = Grupo de idade
N/GP = Número de sujeitos de G. Pearlson
MÉDIA/GP = Média das medidas de G. Pearlson
(DP) = desvio-padrão
N/PA = Número de sujeitos de P.Abreu
MÉDIA/PA = média das medidas de P.Abreu

A Tabela 21 mostra que as médias de parâmetros tomográficos (RVC e RCSS) são bastante semelhantes entre controles de estudos efetuados no EUA com o mesmo método que o do presente trabalho. O Teste "t" de Student não mostra nenhuma diferença significativa para $p=0.05$.

4.3.2. Comparação de medidas tomográficas entre controles e esquizofrênicos

- Razão Caudato-frontal

TABELA 22

STATUS	Obs	Média	D.Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
CONTROLES	35	1.742	0.575	0.673	1.670	3.205
ESQUIZOFRÊNICOS	38	2.427	0.934	1.114	2.116	5.044
DIFERENÇA		-0.685				
Teste t de Student:			p = 0.000651			

O Teste t de Student mostra que as médias da Razão Caudato-frontal são maiores nos esquizofrênicos do que nos controles.

- Razão de Cisuras Silvianas (Direita + Esquerda)

TABELA 23

STATUS	Obs	Média	D.Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
CONTROLES	35	1.449	0.482	0.615	1.407	2.448
ESQUIZOFRÊNICOS	38	2.508	0.851	0.903	2.516	4.609
DIFERENÇA		-1.059				
Teste t de Student:			p = 0.000003			
Qui-quadrado de Bartlett:			p = 0.001149			
Teste H de Kruskal-Wallis = 28.326 (1 g.l.)			p = 0.000000			

O Teste de Bartlett mostra que as variâncias são diferentes; recomendado o uso do Teste H de Kruskal-Wallis.

O Teste de Kruskal-Wallis mostra que as Razões de Cisuras Silvianas são maiores nos esquizofrênicos que nos controles.

- Razão do Corno Temporal dos Ventriculos Laterais (RCT)

TABELA 24

STATUS	Obs	Média	D.Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
CONTROLES	35	0.302	0.136	0.066	0.285	0.702
ESQUIZOFRÊNICOS	38	0.458	0.224	0.111	0.413	1.038
DIFERENÇA		-0.156				
Teste t de Student:			p = 0.035			
Qui-quadrado de Bartlett = 8.193 (1 g.l.)			p = 0.004206			
Teste H de Kruskal-Wallis = 10.325 (1 g.l.)			p = 0.001313			

O Qui-quadrado de Bartlett mostra que as variâncias diferem. Recomendado o uso do Teste H de Kruskal-Wallis.

O Teste de Kruskal-Wallis mostra que os esquizofrênicos possuem Razão de Corno Temporal de Ventriculos Laterais maior que os controles normais.

- Razão Ventrículo-Cérebro (RVC)

TABELA 25

STATUS	Obs	Média	D.Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
CONTROLES	35	4.978	2.253	1.336	4.466	12.383
ESQUIZOFRÊNICOS	38	7.300	2.602	2.566	6.862	12.926
DIFERENÇA		-2.322				
Teste t de Student:			p = 0.000305			
Qui-quadrado de Bartlett = 0.719 (1 g.l.)			p = 0.396367			

O Teste t de Student mostra que os esquizofrênicos possuem Razão Ventrículo-Cérebro maior que os controles.

O Qui-quadrado de Bartlett mostra que as variâncias são homogêneas, com 95% de confiança.

- Razão de Terceiro Ventrículo (R3V)

TABELA 26

STATUS	Obs	Média	D.Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
CONTROLES	35	0.471	0.198	0.165	0.458	1.090
ESQUIZOFRÊNICOS	38	0.668	0.252	0.271	0.655	1.328
DIFERENÇA		-0.197				
Teste t de Student:			p = 0.000762			
Qui-quadrado de Bartlett = 1.990 (1 g.l.)			p = 0.158300			

O Teste t de Student mostra que os esquizofrênicos possuem Razão de Terceiro Ventrículo maiores que os controles normais.

O Qui-quadrado de Bartlett mostra que as variâncias são homogêneas.

- Razão de Cisterna Supra-selar (RCSS)

TABELA 27

STATUS	Obs	Média	D.Padrão	Mínima	Mediana	Máxima
CONTROLES	35	2.780	0.471	1.616	2.741	3.829
ESQUIZOFRÊNICOS	38	3.500	0.505	2.445	3.476	4.733
DIFERENÇA		-0.720				
Teste t de Student:			p = 0.000004			
Qui-quadrado de Bartlett = 0.171 (1 g.l.)			p = 0.679030			

O Teste t de Student mostra que os esquizofrênicos possuem Razão de Cisterna Supra-selar maior que os controles normais.

O Qui-quadrado de Bartlett mostra que as variâncias são homogêneas, com 95% de confiança.

4.4. Definição de características matemáticas

A tabela 28 mostra os resultados do teste de bondade de ajustamento ("Goodness of Fit Test") de Kolmogorov, para verificação de normalidade de distribuição da amostra.

TABELA 28

VARIÁVEL	N	MÉDIA (DP)	K-S Z	p	RESULTADO
IDADE	73	31.56 (6.54)	0.970	0.303	NORMAL
ANOS DE ESTUDO	73	12.77 (4.54)	1.568	0.015	NÃO NORMAL
RENDA FAMILIAR	73	12.84 (16.57)	2.511	0.000	NÃO NORMAL
MMSE	71	27.70 (2.63)	2.024	0.001	NÃO NORMAL
SPAN DÍGITOS	71	05.60 (1.72)	1.483	0.025	NÃO NORMAL
SPAN PALAVRAS	71	09.07 (2.77)	0.850	0.465	NORMAL
FACES FAMOSAS	71	18.55 (2.71)	2.608	0.000	NÃO NORMAL
WECHSLER/Total	71	93.65 (15.76)	1.199	0.113	NORMAL
WECHSLER/Verbal	71	96.27 (15.0)	1.062	0.210	NORMAL
WECHSLER/Expres.	71	90.70 (16.31)	0.855	0.457	NORMAL
EAUSF/M	73	03.62 (2.51)	1.473	0.026	NÃO NORMAL
EAUSF/ESQUIZO	37	07.65 (7.07)	1.082	0.192	NORMAL
PR.PSICOSSOC	73	01.63 (1.38)	1.496	0.023	NÃO NORMAL
COMPL.GESTAÇÃO	73	00.18 (0.45)	4.295	0.000	NÃO NORMAL
COMPL.G-PARTO	73	00.47 (1.01)	3.676	0.000	NÃO NORMAL
COMPLIC/PARTO	73	00.29 (0.74)	4.050	0.000	NÃO NORMAL
DIF.MEMÓRIA/2T	71	01.28 (1.97)	1.512	0.021	NÃO NORMAL
R.CAUD.FRONTAL	73	02.10 (0.85)	1.451	0.030	NÃO NORMAL
R.CIS.SILVIANA	73	02.00 (0.88)	1.021	0.249	NORMAL
R.C.TEMPORAL	73	00.38 (0.20)	1.151	0.141	NORMAL
R.VENT.LATERAIS	73	06.19 (2.69)	1.031	0.238	NORMAL
R.TERC.VENT.	73	00.57 (0.25)	0.692	0.724	NORMAL
R.SUPRA-SELAR	73	03.15 (0.61)	0.561	0.912	NORMAL

K-S Z: "Z" de Kolmogorov-Smirnoff

Da tabela 28 se evidencia que idade, span de palavras, Wechsler (total, verbal, expressão) e EAUSF em esquizofrênicos mostraram características de normalidade. Todos os parâmetros tomográficos mostraram normalidade, com exceção da Razão Caudato-frontal.

4.5. Manipulação de Variáveis

As variáveis contínuas foram transformadas em dicotômicas para posterior modelagem matemática. O critério utilizado nas variáveis com distribuição normal foi de determinação do ponto de corte de acordo com a média somada a 1 desvio padrão.

TABELA 29

VARIÁVEL	MÉDIA	DP	PC	POSITIVO
IDADE	30.3714	6.1648	36.5360	>36.5360
EAUSF/M	2.5140	2.0916	4.6056	> 4.6056
PROBLEMAS PSICOSSOCIAIS	1.200	1.0520	2.2520	> 2.2520
RAZÃO CAUDATO-FRONTAL	2.0988	0.8501	2.9489	> 2.9489
RAZÃO CISURA SILVIANA	1.4489	0.4823	1.9312	> 1.9312
RAZÃO CORNOS TEMPORAIS	0.3020	0.1365	0.4385	> 0.4385
RAZÃO VENTRÍC LATERAIS	4.9783	2.2532	7.2315	> 7.2315
RAZÃO TERC. VENTRÍCULO	0.4715	0.1984	0.6699	> 0.6699
RAZÃO CIST. SUPRA-SELAR	2.7800	0.4709	3.2509	> 3.2599

Classe Social: 1,2,3 = Positiva; 4,5,6= Negativa

Complicações Gestação e Parto: 0,1 = Negativa; 2+ = Positiva

Apesar de não-normal, a Razão Caudato-frontal foi dicotomizada da mesma maneira que as demais. O mesmo foi feito com EAUSF/M (que mostrou normalidade na subamostra dos esquizofrênicos) e nos Problemas Psicossociais.

Classe Social e Complicações de Gestação e Parto foram dicotomizados de acordo com a mediana.

4.6. Modelagem Matemática

A elaboração do modelo matemático seguiu as cinco etapas inicialmente propostas: 1) medida isolada do efeito dos fatores julgados independentes sobre a Esquizofrenia; 2) análise estratificada, para controle de possível confusão de variáveis; 3) estudo de possível interação de variáveis; 4) montagem do modelo multivariado em regressão logística para análise e controle simultâneo de variáveis evidenciadas como importantes no modelo isolado; e 5) cálculo de funções discriminantes para cada variável na classificação correta de Esquizofrenia.

1a. etapa:

Medida isolada do efeito dos fatores julgados independentes sobre a Esquizofrenia.

A primeira etapa constou do estudo da frequência das alterações das cinco regiões tomográficas de interesse, em casos e controles, com dados dicotomizados. (Tabela30)

TABELA 30

MEDIDA	CASOS %	CONTROLES %	RC	p
RAZÃO VENTRÍC. LATERAIS	44.7	14.3	04.86	0.00490
RAZÃO CAUDATO-FRONTAL	26.3	08.6	03.81	0.00477
RAZÃO CISURA SILVIANA	73.7	14.3	16.80	0.00000
RAZÃO CORNOS TEMPORAIS	47.4	14.3	05.49	0.00200
RAZAO 3° VENTRÍCULO	44.7	11.4	06.27	0.00169
RAZAO CIST. SUPRA-SELAR	73.7	11.4	21.70	0.00000

Medidas dicotomizadas: média dos controles + 1 desvio-padrão

Após, foi feita uma primeira montagem do modelo causal de Esquizofrenia, com a consideração do efeito isolado dos cinco possíveis fatores (Complicações de Gestação e Parto (CGP), patologia de Unidade Sócio-familiar (EAUSF/M), alto nível de Problemas Psicossociais (PPS/M), Classe Social Baixa (CSB) e Idade mais Alta (IA).

TABELA 31

FATOR EXPOSIÇÃO	DIREÇÃO	DESFECHO	R.C.	p
CGC	—>	Esquizofrenia	4.40	0.056
EAUSF/M	—>	Esquizofrenia	6.67	0.00001
PPS/M	—>	Esquizofrenia	3.58	0.038
CSE/M	—>	Esquizofrenia	1.29	0.590
IDADE	—>	Esquizofrenia	3.12	0.048

O que se evidencia na tabela 30 é uma associação forte entre Ventriculomegalia/Cisternomegalia e Esquizofrenia, principalmente entre Razão de Cisterna Supra-selar e Razão de Cisterna Silvana e Esquizofrenia.

Na tabela 31 pode ser visto que existe uma associação forte entre Alterações de Unidade Sócio-familiar antes dos 18 anos (EAUSF/M) e Esquizofrenia ($p < 0.00001$), uma associação moderada entre Problemas Psicossociais antes dos 18 anos (PPS/M) e Idade, e Esquizofrenia, e ausência de associação significativa entre Classe Sócio-econômica antes dos 18 anos e Esquizofrenia ($p = 0.590$).

Mostra-se necessário com isto determinar se estas associações observadas das diferentes variáveis com Esquizofrenia são confundidas pelo efeito de uma sobre a outra. Esta determinação foi feita no passo seguinte, através de análise estratificada.

2a. etapa:

Análise estratificada, para controle de possível confusão de variáveis.

Na análise estratificada se tomou as variáveis em dois grandes conjuntos: alterações tomográficas (RVL, RCF, RCS, RCT, R3V e RCSS) e alterações ambientais/de vida desfavoráveis (CGP, Idade, EAUSF/M, PPS/M, CSE/M) para ver se a presença de um grupo alterava a frequência do outro, da seguinte maneira:

1. Estudo da frequência de alterações tomográficas em esquizofrênicos também expostos a cada uma das alterações ambientais/de vida;

2. Estudo do efeito das alterações ambientais/de vida desfavoráveis sobre as razões de tomografia nos indivíduos que mais tarde não desenvolvem Esquizofrenia (ou seja, se mostram normais).

Na parte 1 observou-se que a exposição às alterações ambientais/de vida desfavoráveis dava frequências variáveis de alterações tomográficas nos esquizofrênicos.

TABELA 32

POSSÍVEL ETIOLOGIA	RCSS	RCS	R3V	RCT	RVL	RCF
CGP	75,0	62,5	62,5	62,5	50,0	12,5
CSE/M	69,6	39,1	43,5	39,1	43,5	17,4
EAUSF/M	85,0	40,0	40,0	40,0	50,0	30,0
PPS/M	83,3	41,7	33,3	41,7	66,7	25,0
IDADE	61,5	46,2	23,1	46,2		30,0

Medidas tomográficas dicotomizadas: média dos controles (normais) + 1 desvio-padrão

Como é possível ver na Tabela 32, a Razão tomográfica que apareceu de forma homoganeamente elevada foi a Razão da Cisterna Supra-selar. Esta Razão se mostrou elevada em 75% dos esquizofrênicos expostos a Condições de Gestação e Parto alterados, 69.6% dos esquizofrênicos expostos a Classe Sócio-econômica Baixa antes dos 18 anos, 85% dos esquizofrênicos expostos à Unidade Sócio-familiar alterada antes dos 18 anos (EAUSF/M), 83.3% dos esquizofrênicos expostos a Problemas Psicossociais antes dos 18 anos elevados, e a 61.5% dos esquizofrênicos com Idade acima de 36.5 anos. As outras alterações tomográficas mostraram heterogeneidade quanto aos fatores de alterações/de vida, com a Razão Caudato-frontal, mostrando menor taxa de alterações por problemas ambientais/de vida (12-30%).

Em virtude do achado de elevação homogênea de Razões de Cisterna Supra-selar, em sujeitos esquizofrênicos expostos a Complicações de Gestação e Parto, Classe Sócio-econômica Baixa, Problemas de Unidade Sócio-familiar antes dos 18 anos, Problemas Psicossociais antes dos 18 anos, e Idade acima de 36.4 anos, se optou por estudar somente esta Razão (RCSS) nos dois passos seguintes.

Assim, o passo 2 da análise estratificada, tomou a cisternomegalia como desfecho (RCSS dicotomizada) e estudou o efeito da exposição a cada um dos 5 possíveis fatores de risco anteriormente citados (Tabela 33). Ao final deste passo não se evidenciou nenhum tipo de exposição a alterações ambientais/de vida associado à cisternomegalia (aumento de RCSS) no grupo dos controles.

TABELA 33
**Estudo da associação de alterações ambientais e de vida,
e cisternomegalia no grupo-controle**

EXPOSIÇÃO	ABREV	RC	p	OBS
COMPLICAÇÕES DE GESTAÇÃO E PARTO	CGP	3.75	0.360	J/F
CLASSE SÓCIO-ECONÔMICA ANTES DOS 18	CSE/M	0.24	0.237	F
ESCALA DE AV.DE UNIDADE SOCIO-FAM.	EAUSF/M	1.35	0.610	J/F
PROBLEMAS PSICOSSOC.ANTES 18 ANOS	PPS/M	1.75	0.538	J/F
IDADE BAIXA	IDADE	1.35	0.610	J/F

Observação:

RC = Razão de Chances

p = nível de significância

J = RC calculada com correção de Javell

F = p calculado pelo Método de Fisher

O terceiro passo da etapa de estratificação consistiu no estudo do efeito dos mesmos cinco possíveis fatores de risco para a Esquizofrenia, desta vez no grupo dos esquizofrênicos. Com isto se buscou avaliar se estes fatores estavam associados à cisternomegalia nos esquizofrênicos (Tabela 34).

Também não foi possível comprovar que Complicações de Gestação e Parto pudessem estar afetando de maneira diferente o cérebro de esquizofrênicos e provocando aumento de Razão Supra-selar no cérebro dos doentes.

A ocorrência de alto nível de Problemas Psicossociais também não afetou de maneira diferente o cérebro de esquizofrênicos.

A Idade mais alta também não teve efeito diferente a nível supra-selar no cérebro dos esquizofrênicos em relação ao dos normais.

TABELA 34

FATOR DE EXPOSIÇÃO	R.C.	p	OBS
COMPLIC. GESTAÇÃO E PARTO	1.09	0.652	F
PPS/M	2.22	0.309	F
IDADE	2.50	0.200	
EAUSF/M		1.00	F
CSE/M		1.00	F

Observação:

F = p calculado pelo Método de Fisher

RC = Razão de Chances

p = nível de significância

Uma vez que não houve associação dos cinco fatores de estudo com aumento de Cisterna Supra-selar, tanto nos controles como nos casos, não é possível afirmar que Complicações de Gestação e Parto, patologia de Unidade Sócio-familiar, Classe Social baixa, alto nível de Problemas Psicossociais e Idade baixa agem de maneira diferente entre casos e controles.

O passo seguinte foi analisar a possível interação de Idade com as alterações tomográficas. Para tal foi feita uma estratificação das alterações de razões tomográficas de acordo com duas categorias de Idade (>36.5 anos).

TABELA 35

MEDIDA	ESCORE BRUTO		IDADE >36.5		IDADE =<36.5		RC _{MH}	P _{Wolf}
	RC	(p)	RC	(p)	RC	(p)		
RCSS	21.70	(0.0000003)	6.67	(0.03)	26.00	(0.000003)	32.11	N.A.
RCS	16.80	(.0000004)	13.33	(0.04)	16.71	(0.00003)	15.88	0.88
RCT	5.40	(0.0024)	3.70	(0.09)	4.62	(0.0123)	6.03	N.A.
R3V	6.27	(0.004)	1.20	(0.70)	11.45	(0.0007)	6.52	0.13
RVL	4.86	(0.0046)	4.67	(0.22)	4.33	(0.02)	4.41	0.96
RCF	3.81	(.094)	2.00	(0.51)	2.84	(0.15)	3.91	N.A.

NA = não aplicável pelo reduzido número de observações

RC = Razão de Chances

p = nível de significância

RC_{MH} = Razão de Chances ajustada pelo método de Mantel-Haenszel

P_{Wolf} = nível de significância do teste de Wolf de heterogeneidade de RC

Não houve evidência de heterogeneidade entre as Razões de Chances. Com isto se recomenda a Razão de Chances com Ajustamento de Mantel Haenszel (RC_{MH}) para todas as medidas, cada vez que se faça referência ao efeito destas medidas sobre Esquizofrenia.

O teste de Wolf não pôde ser aplicado em três medidas, e as outras três tiveram "p" não significativo.

As possíveis variáveis de confusão do efeito da Razão de Cisterna Supra-selar sobre Esquizofrenia poderiam ser cinco: 1) Unidade Sócio-familiar antes dos 18 anos alterada (EAUSF/M+); 2) Problemas Psicossociais antes dos 18 anos elevados (PPS/M); 3) Classe Social antes dos 18 anos (CSE/M+); 4) Idade maior de 36.5 anos; e 5) Complicações de Gestação e Parto (CGP).

A maneira aplicada no estudo foi a recomendada por Breslow e Day (1980). Foi criada uma tabela onde cada um dos possíveis fatores de confusão ficava no centro. À esquerda ficava listada a associação deste fator de confusão com RCSS nos sujeitos normais; e à direita ficava a associação do fator de confusão com a Esquizofrenia no grupo dos sujeitos de RCSS normal (Breslow e Day, 1980). A Razão de Chances bruta foi de 21.7 com $p = 0.0000003$.

TABELA 36

SOMENTE CONTROLES		FATOR	SOMENTE COM RCSS NORMAL	
F.CONFUSÃO → RCSS		POSSÍVEL FATOR DE CONFUSÃO	F.CONFUSÃO ---> ESQUIZOFRENIA	
RCHANCES	p		R CHANCES	p
1.35*	0.610	EAUSF/M+	2.23	0.295
1.35*	0.610	IDADE >36.5	5.20	0.045
1.75*	0.538	PPS/M+	1.69	0.458
0.24	0.238	CSE/M+	1.69	0.388
3.75*	0.360	CGP+	3.63	0.250

* calculado com ajustamento de Jewell

Das possíveis variáveis de confusão de efeito descritas na tabela 36, somente a Idade apresentou associação com Esquizofrenia em pacientes sem aumento de Razão Supra-selar. No entanto, não existe associação entre Idade alta e aumento de Razão Selar nos controles. Por definição, haveria confusão de variáveis somente se (Breslow e Day, 1980):

1. o fator de confusão e o aumento de Razão Supra-selar estivessem associados no Grupo Controle; e

2. o fator de confusão estivesse associado com Esquizofrenia após estratificação por Razão Supra-selar. Desta forma, não parece haver confusão de variáveis. Não ocorreu associação do Fator de Confusão e RCSS nos controles, e somente a Idade se mostrou associada à Esquizofrenia no grupo com RCSS normal.

Breslow e Day complementam que "um fator "C" está confundindo a associação entre Exposição e Doença, se e somente se a Razão de Chances de um grupo estratificado é igual à Razão de Chances do outro grupo; isto é, estratificando por "C", se altera a associação entre Exposição e Doença" (Breslow e Day, 1980, p. 95). Este também não é o caso de nenhum dos fatores estudados.

De acordo com o exposto, não existe evidência de que Idade esteja confundindo a associação de aumento de Razão Supra-selar com Esquizofrenia.

3a. etapa:

Estudo de possível interação de variáveis

Dentro do estudo de possível interação de variáveis foi possível estudar a modificação de efeito pela exposição aos supostos fatores de risco em dois modelos: o aditivo e o multiplicativo.

Modelo aditivo

Neste modelo se presume que a presença conjunta das duas variáveis de exposição provoca a ocorrência de um efeito que supera a soma do efeito da cada uma delas isoladamente. Ou seja, para fatores de exposição A e B, existe interação aditiva quando a ocorrência de doença em pessoas expostas à A e B simultaneamente excede ao Risco esperado de doença em pessoas com A e B presentes. Este último, por sua vez, é calculado como a soma do Risco de doença em pessoas com A presente e B ausente, com o Risco de doença em pessoas com A ausente e B presente, extraindo o Risco de doença em pessoas com A e B ausentes.

No caso do presente estudo, a medida da interação entre Idade e Aumento de Razão de Cisterna Supra-selar (RCSS) foi calculada a partir de uma matriz de interação de dois fatores de risco (Tabela 37) completada com os riscos observados (Tabela 38).

TABELA 37

Matriz de interação de Fatores de Risco A e B para Esquizofrenia (cisternomegalia e idade)

		(A)	
		Aumento RCSS Não	Sim
Idade (B)	Não	R ab	R Ab
	Sim	R aB	R AB

onde:

R ab = Risco de doença em pessoas com A e B ausentes (Esquizofrenia em pessoas sem Aumento RCSS nem Idade acima de 36.5 anos)

R Ab = Risco de doença em pessoas com A presente e B ausente (Risco de Esquizofrenia em pessoas com aumento RCSS, porém com idade menor que 36.5 anos).

R aB = Risco de doença em pessoas com A ausente e B presente (Risco de Esquizofrenia em pessoas sem aumento de RCSS, porém com idade maior que 36.5 anos)

R AB = Risco de doença em pessoas com A e B presentes (Risco de Esquizofrenia em pessoas com aumento de RCSS e com idade acima de 36.5 anos).

TABELA 38
Matrizes para cálculo de interação

Matriz 1: Porcentagem de alterações **Matriz 2: Riscos Relativos Observados**
(Idade = B e Aumento de RCSS = A)

		(A)			
		Aumento RCSS		Não	Sim
		Não	Sim		
Idade (B)	Não	20.0	80.0	1.0	4.0
	Sim	38.5	61.5	1.93	3.07

Teste de Interação em Escala Aditiva:

Risco Relativo Esperado = $(1.93+4) - 1 = 4.93$

Risco Relativo Observado < Risco Relativo Esperado ($3.07 < 4.93$)

Ou seja:

Existe interação entre Idade e Aumento de RCSS, com pequeno antagonismo quando as duas variáveis estão presentes.

Modelo Multiplicativo

No caso:

$$\text{Risco Relativo Esperado} = 1.93 \times 4 = 7.72$$

$$\text{Risco Relativo Observado} = 3.07 < 7.72 \text{ (RR Esperado)}$$

Ou seja:

Não existe evidência de interação multiplicativa entre Idade e Aumento de Razão Supra-selar.

4a. etapa:

Montagem do Modelo Multivariado em Regressão Logística

A montagem do modelo multivariado obedeceu os seguintes passos:

PASSO 1: Dicotomização dos dados. Primeiro, foi montado um modelo com dados dicotômicos (média dos normais + 1 desvio-padrão) (**já descrito em 4.5**).

PASSO 2: Análise bivariada de cada componente com o desfecho estudado (Esquizofrenia). Com isto foi possível estudar o efeito isolado de cada variável, e ordená-las em termos de importância (ver Tabela 39).

PASSO 3: Análise Fatorial de Componentes Principais das Razões de Tomografia, para estudar sua possível organização em torno de um fator. O fator obtido foi então incluído no modelo multivariado, e por fim determinadas Razões de Chance para o efeito simultâneo dos diferentes fatores de risco.

PASSO 4: Modelagem (“model building”) em Regressão Logística iniciando com a inclusão de todas as variáveis e retirada seqüencial passo-a-passo da menos importante no modelo, até o ponto em que todas as variáveis do modelo mostrassem significância. Este foi então considerado o modelo de melhor ajuste.

A seqüência adotada e os resultados obtidos são descritos a seguir:

PASSO 2: Análise bivariada de cada variável sobre o diagnóstico de Esquizofrenia.

TABELA 39

TERMO	BETA	EP	Z	p	RC	L.INF.	L.SUP.
CGP	1.4816	0.8298	1.7854	0.0742	4.400	0.865	22.378
CONSTANTE	0.0953	0.2523	-0.3778	0.7056			
CSE/M	0.2556	0.4746	0.5385	0.5902	1.291	0.509	3.274
CONSTANTE	-0.0645	0.3594	-0.1796	0.8575			
EAUSF/M	1.8971	0.5821	3.2589	0.0011	6.667	2.130	20.866
CONSTANTE	-0.5108	0.2981	-1.7134	0.0866			
IDADE	1.1378	0.5918	1.9226	0.0545	3.120	0.978	9.952
CONSTANTE	-0.1823	0.2708	-0.6733	0.5008			
PPS/M	1.2745	0.6357	2.0050	0.0450	3.577	1.029	12.433
CONSTANTE	-0.1759	0.2659	-0.6614	0.5083			
RCF	1.3375	0.7073	1.8910	0.0586	3.810	0.952	15.239
CONSTANTE	-0.1335	0.2588	-0.5160	0.6058			
RCS	2.8214	0.6075	4.6443	0.0000	16.800	5.107	55.261
CONSTANTE	-1.0986	0.3651	-3.0087	0.0026			
RCT	1.6864	0.5821	2.8969	0.0038	5.400	1.725	16.901
CONSTANTE	-0.4055	0.2887	-1.4046	0.1601			
RVL	1.5804	0.5829	2.7113	0.0067	4.857	1.550	15.225
CONSTANTE	-0.3567	0.2845	-1.2536	0.2100			
RCSS	3.0773	0.6465	4.7599	0.0000	21.700	6.111	77.051
CONSTANTE	-1.1314	0.3637	-3.1110	0.0019			
R3V	1.8364	0.6235	2.9455	0.0032	6.274	1.849	21.293
CONSTANTE	-0.3895	0.2826	-1.3780	0.1682			

Nota:

EAUSF/M, Problemas Psicossociais, Razão Cisura Silviana, Razão de Corno Temporal, Razão Ventrículo-Cérebro, Razão Cisterna Supra-selar e Razão de Terceiro Ventrículo apresentam efeito estatisticamente significativo para $p = 0.05$. Complicações de Gestação e Parto, Classe Social e Idade apresentam tendência, com $p < 0.10$.

CGP: Complicações de Gestação e Parto

CSE/M: Classe Sócio-econômica modificada para antes dos 18 anos

EAUSF/M: Escala de Avaliação da Unidade Sócio-familiar
modificada (para antes dos 18 anos)

IDADE: Idade em anos

PPS/M: Problemas Psicossociais modificados (para antes dos 18 anos)

RCF: Razão Caudato-frontal

RCT: Razão de Cornos Temporais de Ventrículos Laterais

RVL: Razão de Ventrículos Laterais

R3V: Razão de Terceiro Ventrículo

RCSS: Razão de Cisterna Supra-selar

PASSO 3: Análise Fatorial de Componentes Principais (“Factor Analysis/Principal-Component Analysis”) efetuada com todos os parâmetros de tomografia computadorizada de crânio (Tabela 40).

Foi gerado um Escore Fatorial para verificar se as alterações cerebrais mostravam algum efeito conjunto sobre o desfecho de Esquizofrenia. Primeiramente foi determinada se as alterações se agrupavam em um fator. Com este fator derivado empiricamente, foi modelada uma Regressão Logística para verificação de efeito do Fator juntamente com as Variáveis de Gestação e Parto e as 3 variáveis sociais/ambientais (Problemas Psicossociais, Classe Social e Escala de Avaliação da Unidade Familiar - todos antes dos 18anos). (Tabela 41)

TABELA 40
Resultados da Análise Fatorial de Componentes Principais
de Parâmetros de TCC

PARÂMETRO/RAZÃO	MÉDIA	DP	MATRIZ	COMUNALIDADE
RCF	2.09879	0.85013	0.79596	0.63335
RCS	2.00007	0.87530	0.81040	0.65675
RCSS	3.15481	0.60582	0.70079	0.49110
R3V	0.57359	0.24710	0.82390	0.67881
RVL	6.18664	2.69089	0.81768	0.66861
RCT	0.38325	0.20204	0.48279	0.23309

Número de casos: 73

Fator 1. Engenvalue: 3.36190

Porcentagem da Variância explicada pelo Fator: 56.0%
(O Fator sozinho explicou 56 % da Variância da Regressão Logística).

O procedimento automático parou na 5a. interação, pelo fato do "Log Likelihood" neste ponto haver diminuído em menos de 0.01%.

TABELA 41
Variáveis na equação modelada automaticamente

VARIÁVEL	B	(EP)	T.WALD	p	R.CHANCES
FATOR TOMOGRAFIAS	32.8523	(0.728)	15.360	0.0001	17.327
CSE/M	1.2025	(0.865)	1.932	0.165	3.328
PPS/M	0.7978	(0.354)	5.088	0.024	2.225
CGP	2.1477	(1.351)	2.529	0.112	8.565
CONSTANTE	-2.0287	(0.880)	5.319	0.021	

Função Inicial de -2 "Log Likelihood": 98.412815

Observa-se que o Fator Tomografias (agregado de RCF, RCS, RCSS, R3V, RVL e RCT) foi o mais significativo na regressão logística modelada automaticamente, com $p=0,0001$ e Razão de Chances de 17.327. Todas as variáveis sociais/ambientais mostraram menor importância, com exceção de Problemas Psicossociais antes dos 18 anos.

Após, foi feito o teste do Modelo incluindo o Fator derivado de Análise Fatorial de Componentes Principais juntamente com Classe Social, Problemas Psicossociais e Complicações de Gestação e Parto (Tabela 42), que mostrou uma mudança significativa com a inclusão de todas estas variáveis.

TABELA 42

PARÂMETRO	QUI-QUADRADO	GL	p
-2 Log-Likelihood	47.105	66	0.9620
Qui-quadrado Modelo	51.308	04	0.0000
Melhora	51.308	04	0.0000
Goodness of Fit	43.412	66	0.9857

Por fim, com o uso do fator Tomografias associado a variáveis ambientais/sociais, foi possível montar a tabela 43, onde se pode ver que se consegue classificação correta de 80,20% dos sujeitos com o uso destes parâmetros conjugados.

TABELA 43

Tabela de Classificação de acordo com o Desfecho

OBSERVADO	ESPERADO		PORCENTAGEM
	ESQUIZOFRÊNICO	NORMAL	
ESQUIZOFRÊNICO	27	08	77.14
NORMAL	06	30	83.33

TOTAL CLASSIFICADO CORRETAMENTE: 80.28

PASSO 4: Modelagem em Regressão Logística iniciou com a inclusão de todas as variáveis e sua retirada seqüencial descrita na tabela 44.

Analisando o efeito de parâmetros na mudança da probabilidade, ou o “likelihood” dos dados da equação modelada a cada passo, pode-se calcular a mudança na estatística "G" ($-2 \times \text{loglikelihood}$) de cada passo da seqüência de retirada gradual (Tabela 44). Após, é possível interpretar a diferença como um Qui-quadrado.

Observa-se na tabela 44 que, até a seqüência 7, não se perde quase nada ao nível de Razão de Chances no modelo com a retirada das variáveis. Na seqüência quase nada se perde, por ordem de retirada, com a exclusão das seguintes variáveis: Razão Ventrículos Laterais, Problemas Psicossociais Modificados para antes dos 18 anos, Razão de Cisura Silviana, Razão Caudato Frontal, Complicações de Gestação e Parto (CGP) e Classe Sócio-econômica Modificada para antes dos 18 anos (CSE/M). No entanto, na 7ª seqüência, ao se retirar Razão de Cornos Temporais, ocorre uma mudança com $p < 0.1$ e > 0.05 (ou seja, observa-se uma "tendência" a modificar o modelo.

A modificação do modelo fica claramente significativa com a retirada da medida da Unidade Sócio-familiar (EAUSF/M) ($p < 0.05$). A recomendação mais adequada aparenta então ser: manter a EAUSF no modelo, juntamente com Idade, RCSS e R3V, mostrando para os interessados a lista da mudança dos coeficientes "G" (que podem ser comparados com o Qui-quadrado com um grau de liberdade para determinação de significância estatística) (Tabela 45).

TABELA 44
Mudança de estimativa de Risco no modelo logístico com
retirada passo-a-passo de variável de menor efeito.

SEQÜÊNCIA	1	2	3	4	5
TERMO	BETA	BETA	BETA	BETA	BETA
	(EP)	(EP)	(EP)	(EP)	(EP)
	P	P	P	P	P
IDADE	1.9589 (1.1565) 0.0903	1.9733 (1.1545) 0.087	2.1565 (1.0752) 0.045	2.2194 (0.9615) 0.021	2.1284 (0.9361) 0.023
R3V	1.7786 (1.1768) 0.1307	1.7614 (1.1686) 0.132	1.7776 (1.1745) 0.130	1.8603 (0.9822) 0.059	2.0622 (0.9481) 0.010
RCSS	2.5612 (1.0532) 0.0150	2.6156 (0.9987) 0.009	2.6917 (0.9792) 0.006	2.7428 (0.8967) 0.002	2.8725 (0.8833) 0.001
RVL	0.2030 (1.2810) 0.8741	EXCLUÍDO —————> —————>	—————> —————> —————>	—————> —————> —————>	—————> —————> —————>
PPS/M	0.4586 (1.2530) 0.7144	0.4951 (1.2338) 0.688	EXCLUÍDO —————> —————>	—————> —————> —————>	—————> —————> —————>
RCS	0.2226 (1.1197) 0.8424	0.2180 (1.1154) 0.852	0.1415 (1.1015) 0.90	EXCLUÍDO —————> —————>	—————> —————> —————>
RCF	0.6903 (1.4788) 0.6407	0.8232 (1.2244) 0.501	0.8297 (1.2248) 0.499	0.8641 (1.1973) 0.471	EXCLUÍDO —————> —————>
CGP	1.1110 (1.3343) 0.405	1.1046 (1.3324) 0.407	1.1341 (1.3228) 0.391	1.1178 (1.3150) 0.395	1.0914 (1.3259) 0.410
CSE/M	1.4533 (0.8878) 0.1016	1.4564 (0.8885) 0.407	1.4859 (0.8832) 0.093	1.5084 (0.8659) 0.08	1.4084 (0.8395) 0.08
RCT	1.8711 (1.1266) 0.0968	1.8517 (1.1155) 0.097	1.8415 (1.1209) 0.100	1.9102 (0.9868) 0.053	1.7488 (0.9470) 0.065
EAUSF/M	1.9478 (1.2016) 0.1050	1.9258 (1.1918) 0.106	2.0206 (1.1711) 0.085	2.1019 (0.9910) 0.034	1.9736 (0.9523) 0.039
CONSTANTE	-4.2393 (1.2274) 0.0006	-4.2242 (1.2186) 0.0005	-4.2515 (1.2342) 0.0006	-4.3080 (1.1655) 0.0002	-4.1020 (1.0873) 0.0002
-2*LOG-L	46.7924	46.8175	46.9762	49.9926	47.5116
MUDANÇA DO p		0.0159	0.0160	0.519	0.0759
ESCORE T		41.2215	39.7781	39.777	39.1300
p		0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

(continuação)

SEQÜÊNCIA	6	7	8	9
TERMO	BETA	BETA	BETA	BETA
	(EP)	(EP)	(EP)	(EP)
	P	P	P	P
IDADE	2.2898 (0.9294) 0.014	2.1747 (0.8914) 0.015	1.9394 (0.8440) 0.022	2.0563 (0.8010) 0.010
R3V	2.0860 (0.9359) 0.026	1.9952 (0.8927) 0.025	1.9623 (0.8780) 0.025	1.6384 (0.8178) 0.045
RCSS	2.7710 (0.8518) 0.001	2.5972 (0.8001) 0.001	2.9914 (0.7762) 0.001	3.1861 (0.7374) 0.000
RVL	—>	—>	—>	—>
PPS/M	—>	—>	—>	—>
RCS	—>	—>	—>	—>
RCF	—>	—>	—>	—>
CGP	EXCLUÍDO	—>	—>	—>
CSE/M	1.2958 (0.804) 0.107	EXCLUÍDO	—>	—>
RCT	1.8836 (0.9282) 0.042	1.5669 (0.8687) 0.071	EXCLUÍDO	—>
EAUSF/M	2.2257 (1.2016) 0.1050	2.1092 (1.1918) 0.017	1.6595 (1.1711) 0.039	EXCLUÍDO
CONSTANTE	-4.0303 (1.0727) 0.0002	-4.0524 (0.7849) 0.0001	-4.5307 (0.6495) 0.0001	-2.1004 (0.5671) 0.0002
-2*LOG-L	48.2375	51.1073	54.5091	59.0904
MUDANÇA	0.0759	2.8698	3.4018	4.5813
MUDANÇA DO p	> 0.10	> 0.10	< 0.10	< 0.05
ESCORE T	39.1300	37.7109	36.7349	34.7285
(GL) P	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

TABELA 45
Mudança de estimativa de Risco no modelo logístico
com retirada passo-a-passo de variável de menor efeito.

SEQ.	COEFIC. BETA DE CADA VARIÁVEL							-2LLH	Mudança G
	CONST.	RCSS	Idade	R3V	EAUSF/M	RCT	CSE/M		
11	-1.1314	3.0770						69.67	
10	-1.7066	3.3892	1.8019					63.42	6.25
09	-2.1004	3.1861	2.0563	1.6384				59.09	4.33
08	-2.5387	2.9914	1.9394	1.9623	1.6595			54.51	4.58
07	-3.0524	2.5972	2.1747	1.9952	2.1092	1.5669		51.11	3.40
06	-4.0303	2.7710	2.2898	2.0860	2.2257	1.88361. 2958		48.24	2.87

A descrição da Modelagem em Regressão Logística inicia na seqüência 6 (tabela 45), uma vez que até este os coeficientes não eram significativos (o p de Complicações de Gestação e Parto era de 0.410). Na seqüência 6 todos os parâmetros têm $p < 0.10$. Da seqüência 6 para a 7 se vê que a mudança no G foi de 2.87 (equivalente ao Qui-quadrado, com um valor não significativo, $p > 0.10$). A exclusão de Classe social deu uma mudança de 6.27% na estimativa do Efeito de Razão de Cisterna Supra-selar (mudança = $100 \times (\text{Beta } 06 - \text{Beta } 07) / \text{Beta } 07 = (100 \times (2.7710 - 2.5972) / 2.7710)$), não sendo considerada importante, de acordo com o proposto por Hosmer e Lemeshow (1989), que consideram a mudança mínima de 10% na estimativa de efeito para este ser significativo. Da seqüência 7 para a 8, a mudança do G foi de 3.40 (equivalente ao Qui-quadrado, $0.10 > p > 0.05$) e a mudança na estimativa de RCSS foi de 15.17% (superior ao critério de 10% de Hosmer e Lemeshow). Fica um pouco duvidosa, então, a manutenção da Razão de Cornos Temporais no modelo, levando em conta o critério puramente estatístico. Já na seqüência 8 para a 9, se produz uma mudança de G, com a exclusão da Escala de avaliação de Unidade Sócio-Familiar, no valor de 4.58, ou seja significativa para $p = 0.05$. A mudança na estimativa de RCSS é da magnitude de 6.7%, o que quer dizer que a exclusão de Razão

de Terceiro Ventrículo não afeta significativamente a estimativa de Razão de Cisterna Supra-selar, apesar de afetar o modelo como um todo. Já da seqüência 9 para o 10, a mudança de G é da ordem de 4.33, também significativa e, conseqüentemente, a mudança global do modelo; e a mudança na estimativa de RCSS de 6.37% (também de pouca magnitude). Da seqüência 10 para a 11 (somente com a RCSS no modelo), excluindo Idade, a mudança no G e, conseqüentemente, no modelo, é de 6.25 (significativa para $p=0.05$); e a mudança na estimativa de RCSS é de 9.2% (pequena mudança, abaixo de 10%). Assim, ocorre uma mudança na estimativa de RCSS com a exclusão da RCT no modelo, mudança que não ocorre mais com a exclusão de EAUSF/M, R3V e Idade. A decisão final, aliando aspectos estatísticos e clínicos, recai na manutenção do parâmetro de Razão de Cornos Temporais (cl clinicamente esta manutenção parece mais relevante, pois complementa as medidas de Lobo Temporal).

O melhor modelo, então, é o alcançado na seqüência 8, descrita a seguir.

TABELA 46

SEQ.	COEFIC. BETA DE CADA VARIÁVEL						
	CONSTANTE	RCSS	Idade	R3V	EAUSF/M	RCT	CSE/M
8	-2.5387	2.9914	1.9394	1.9623	1.6596	54.51	4.58

Pode-se então estimar as razões chances para cada sujeito com Esquizofrenia, conhecidos os coeficientes Beta de todas as variáveis e os valores individuais das variáveis de cada sujeito, aplicando-se a fórmula abaixo (fórmula n° 3):

Fórmula nº 3:

$$RC(\text{Esquizofrenia}) = 1 + (\text{Exp } B_0 + B_1(\text{RCSS}) + B_2(\text{Idade}) + B_3(\text{R3V}) + B_4(\text{EAUSF/M}) + B_5(\text{RCT}))$$

e assim:

$$RC(\text{Esquizofrenia}) = E(3.05 + 2.59(\text{CSS}) + 2.18(\text{Idade}) + 1.99(\text{R3V}) + 2.1092(\text{EAUSF}) + 1.57(\text{CT}))$$

onde:

RC (E) = Razão de Chances para Esquizofrenia

B_1 = Coeficiente da RCSS (seu exponencial corresponde ao efeito de Razão de Cisterna Supra-selar na equação do modelo 8, que no caso equivale à Razão de Chances de 13.426).

B_2 = Coeficiente da Idade (seu exponencial corresponde ao efeito de Idade no modelo 7 que, no caso equivale à Razão de Chances de 8.799).

B_3 = Coeficiente da R3V (seu exponencial corresponde ao efeito de Razão de Terceiro Ventrículo na equação do modelo 7, que, no caso, equivale à Razão de Chances de 7.354).

B_4 = Coeficiente da EAUSF/M (seu exponencial corresponde ao efeito de Alteração de Unidade Familiar na equação do modelo 7, que no caso equivale à Razão de Chances de 8.241).

B_5 = Coeficiente da RCT (seu exponencial corresponde ao efeito de Razão de Corno Temporal na equação do modelo 7, que no caso equivale à Razão de Chances de 4.792).

E onde se pode colocar o modelo em termos de Razão de Chances na forma descrita na Fórmula 4.

Fórmula nº 4

$$RC = BO + 1.343(RCSS) + 8.799(Idade) + 7.354(R3V) + 8.241(EAUSF/M) + 4.792(RCT)$$

De acordo com a fórmula 4, a pessoa que for positiva em todos os itens (tiver Razão Supra-selar maior que 3.2599, Razão de Terceiro Ventrículo maior que 0.6699, Razão de Cornos Temporais maior que 0.4385, Escore de Escala de Avaliação de Unidade Sócio-Familiar maior que 4.6056 e Idade maior que 36.536 anos tem 42.6 vezes mais Chance de ter o Diagnóstico de Esquizofrenia dentro da Amostra estudada, do que aqueles que não têm estas alterações (45,68-BO). Já para alguém que não tem alterações de Unidade Sócio-Familiar (EAUSF/M menor ou igual a 4.6056) tem o Razão de Chances de 34.461 (45,68-8,24). As outras alternativas estão descritas na tabela abaixo (Tabela 47), bastando para seu cálculo a soma da constante (BO) com os parâmetros que o sujeito apresentar positivos.

TABELA 47

Simulação de diferentes arranjos de variáveis com cálculo de Razão de Chances a partir do modelo logístico de Esquizofrenia

	PARÂMETRO						
POSSIBILIDADE	BO	CSS	IDADE	R3V	EAUSF	RCT	RISCO
VALOR	3.05	13.43	8.799	7.37	8.24	4.792	45.68
TODOS ALTERADOS	+	+	+	+	+	+	42.60
EAUSF/M NORMAL	+	+	+	+	-	+	34.461
RCSS NORMAL	+	-	+	+	+	+	32.25
R3V NORMAL	+	+	+	-	+	+	38.31
RCT NORMAL	+	+	+	+	+	-	40.88
IDADE=<36.536	+	+	-	+	+	+	36.88
ID=<36.53/TOMO(-)	+	-	-	-	+	-	11.29

+ = alterado

5a. etapa:

Cálculo de funções discriminantes

A etapa da Análise Discriminante calculou a precisão de classificação de casos com uma equação definida através das funções classificatórias de Fisher, com determinação posterior do peso de cada variável na definição do diagnóstico.

O problema colocado após a avaliação dos fatores de risco para a Esquizofrenia foi de como prever a probabilidade de determinada pessoa exposta a estas variáveis vir a adoecer. Baseado no conjunto de variáveis estudado, buscou-se distinguir entre os dois grupos mutuamente excludentes (Casos e Controles). Os dados disponíveis se referiam aos valores conhecidos das variáveis de grupos de pertinência conhecida (Casos e Controles), e o propósito foi de identificar as variáveis que eram importantes na distinção entre grupos e no desenvolvimento de um procedimento de predição de pertinência de grupo para novos sujeitos ainda com classificação grupal indeterminada (ou seja, pessoas já com as variáveis medidas, mas ainda sem o diagnóstico). Por extensão, este procedimento busca distinguir indivíduos que possuem risco elevado para Esquizofrenia, daqueles de baixo risco, baseado em um conjunto de variáveis conhecidas previamente, definidas como de importância, a partir do estudo de pessoas com diagnóstico já conhecido.

O método escolhido para investigar este grupo de problemas foi o estudo de Análise Discriminante. Inicialmente desenvolvido por Sir Ronald Fisher (SPSS/PC), este método possui conceitos relativamente simples. Nele são formadas combinações lineares das variáveis independentes, também chamadas “preditores”, e que servem de base na classificação de casos em um dos grupos.

Para a função discriminante linear ter um desempenho “ótimo” e dar uma regra de classificação que minimize a probabilidade de erro de classificação, devem ser atendidos alguns pressupostos: Cada grupo deve ser a amostra de uma população normal multivariada, e as matrizes de covariância da população devem ser iguais.

Os "coeficientes de função linear discriminante de Fisher", ou “coeficientes de classificação de Fisher”, permitem o uso direto dos parâmetros dos indivíduos para classificação. Esta é feita através do cômputo de dois coeficientes de classificação para cada sujeito (um coeficiente para cada grupo). Destes dois escores discriminantes, aquele que for o mais alto define a pertinência de grupo de cada sujeito. Estes resultados de classificação são idênticos aos alcançadas pela Análise Discriminante, com a vantagem de permitir uma classificação mais fácil que este último. Para tal, basta o cálculo dos coeficientes individuais para cada um dos grupos de Casos e de Controles). A Análise Discriminante gera um coeficiente padronizado e um outro não padronizado. O "ponto de corte" do coeficiente padronizado é definido automaticamente (valor zero), possuindo, no entanto, a desvantagem de requerer o uso de computador para seu cálculo. O não padronizado, por seu lado, pode ser feito “a mão”, porém seu ponto de corte tem menor eficiência que o ponto de corte do padronizado (tem taxa de classificação incorreta, ligeiramente maior).

A análise teve então o objetivo de melhor discriminar entre os dois grupos a variável dependente (o desfecho: Esquizofrenia e normais). Este objetivo é alcançado neste método pela decisão estatística de maximizar as variâncias entre-grupos (“between-groups”) em relação à variância dentro-dos-grupos (“within-groups”). Suas combinações lineares são derivadas de uma equação que toma a seguinte forma (Fórmula nº 5):

Fórmula nº 5:

Equação para cálculo de escore discriminante de Fisher:

$$z = w_1 x_1 + w_2 x_2 + w_3 x_3 + \dots + w_n x_n$$

onde:

z = escore discriminante;

w = pesos discriminantes x = variáveis independentes

A Análise Discriminante (AD) é a técnica adequada para testar a hipótese de que as médias de cada um dos grupos (esquizofrênicos e controles) são iguais. Para isto, a AD multiplica cada variável independente por seu peso correspondente e soma estes produtos em conjunto. O resultado é um escore discriminante simples para cada indivíduo na análise. Tirando a média de escores discriminantes para todos os indivíduos dentro de um grupo particular, alcança-se a média do grupo (o chamado centróide). O centróide indica a localização mais típica de um indivíduo de um grupo particular, e a comparação entre dois centróides de grupos mostra o quão separados estão os grupos em relação à dimensão que está sendo testada.

Seus pressupostos são:

- a) normalidade multivariada das distribuições;
- b) dispersão e estruturas de covariância dos dois grupos iguais e desconhecidas.

Quando se determina a acurácia da classificação deve-se também pressupor custo igual de classificação incorreta e

probabilidade a priori iguais, e estruturas de covariância e dispersão conhecidas. Existe, no entanto, evidência de que a AD não é muito sensível às violações destes pressupostos, a não ser em situações extremas (Hair, p. 75).

Ao todo, 73 sujeitos foram submetidos à análise estatística através do programa SPSS/PC. Cinco deles foram excluídos por dados incompletos (ao menos uma variável discriminante em falta), restando então 68 sujeitos não-ponderados para a análise (35 controles e 33 casos). Foram incluídas as 16 variáveis do estudo julgadas como possuindo algum significado clínico para a questão (MMSE, Classe Social/M, EAUSF/M, Complicações de Gestação, de Parto e de Gestação e Parto somadas; Idade, Diferença de Memória em dois tempos, Span de Dígitos, Span de Palavras, Exame das Faces Famosas, Wechsler Verbal, de Expressão e Total, e as 6 medidas de tomografia (Razões Caudato-Frontal, de Cisura Silviana, de Cornos Temporais, de Ventrículos Laterais, de Terceiro Ventrículo e de Cisterna Supra-selar).

O procedimento selecionado de análise discriminante foi o de Análise “passo-a-passo”, com regra de seleção de minimização do Escore Lambda de Wilks, com definição prévia de, no máximo, 40 passos. O escore Lambda, também chamado de “U”, representa a razão da soma dos quadrados “entre-grupos” em relação à soma total dos quadrados. Valores de lambda de 1 ocorrem quando as médias de grupos são iguais; e próximas de zero quando a variabilidade entre-grupos é pequena em relação à variabilidade total. Valores altos de lambda indicam que as médias dos grupos são semelhantes, e valores baixos que as médias são diferentes. As variáveis com Lambda mais significativo no teste de igualdade univariada de médias de grupo são aquelas que melhor diferenciam casos de controles.

O programa efetua o procedimento de forma gradual (“stepwise”), iniciando com a variável que mais contribui isoladamente para a diferenciação de grupos, e colocando uma variável de cada vez, repetindo o processo até que não exista mais nenhuma variável que atenda a critérios de inclusão (no caso, minimização do coeficiente Lambda de Wilks). No caso, foram feitas 7 análises sumarizadas na Tabela 48.

TABELA 48
Passos da definição das Funções Classificadoras de Fisher

PASSO	INCLUÍDA	NV	LAMBDA	F P/REMOVER	p
1	R. CISURA SILVIANA	1	0.61390	41.51	0.0000
2	WECHSLER	2	0.47250	36.28	0.0000
3	R. CISTERNA SUPRA-SELAR	3	0.39861	32.19	0.0000
4	SPAN DE DIGITOS	4	0.33373	31.44	0.0000
5	SPAN DE PALAVRAS	5	0.31113	27.45	0.0000
6	EAUSF/M	6	0.29822	23.92	0.0000
7	R. CORNO TEMPORAL	7	0.28619	21.38	0.0000

onde:

NV corresponde a número de variáveis no modelo,

F p/remover corresponde ao valor de “F” da análise de variância que, por sua vez, equivale ao quadrado do “t” do teste t de duas amostras.

Os passos adotados descrevem a importancia decrescente das variáveis para explicar a pertinência de grupos. No caso significa que a variável mais importante para explicar a pertinência de grupo foi a Razão Silviana, seguida do valor de Wechsler, Razão da Cisterna Supra-selar, Span de Dígitos, Span de Palavras, Escala de Avaliação de Unidade Sócio-familiar Modificada

(EAUSF/M) e Razão de Cornos Temporais de Ventrículos Laterais.

As demais variáveis não mostraram importância e foram excluídas do modelo de forma automática.

TABELA 49
Funções discriminantes lineares de Fisher

VARIÁVEL	NORMAIS	ESQUIZOFRÊNICOS
SPAN DE DIGITOS	1.4691920	0.4147878
SPAN DE PALAVRAS	0.8267325	0.4608125
WECHSLER	0.5103198	0.4169239
EAUSF/M	0.3258526	0.6933665
RAZÃO CISURA SILVIANA	1.7552310	2.9274920
RAZÃO CORNO TEMPORAL	3.5335230	7.6234240
RAZÃO SUPRA-SELAR	5.8019370	9.4048050
(Constante)	-46.1295000	-44.6560200

As funções discriminantes de Fisher (Tabela 49) possuem uma capacidade classificatória, de maneira extremamente simples. Basta o cálculo de duas equações: uma com as funções dos normais e outra com as funções dos esquizofrênicos.

Multiplica-se o valor de cada variável do sujeito com cada função discriminante correspondente. Após, soma-se o conjunto de todos os parâmetros a uma constante calculada. Com isto obtém-se um valor para os normais e um valor para os esquizofrênicos. O valor mais alto define a pertinência ao grupo (normal ou esquizofrênico) com 92.86% de certeza (porcentagem de grupos corretamente classificados pela Análise Discriminante).

O teste de significância de AD é obtido através das funções discriminantes canônicas (Tabela 50).

TABELA 50

Fcn	EIGENVALUE	%VAR	%CUM	CORR.CANÔNICA	LAMBDA W	QQ	GL	p
1	2.4942	100	100	0.8449	0.2862	78	7	0.0000

Dentro desta função o chamado "Eigenvalue" de 2.4942 corresponde à razão entre soma de quadrados entregrupos e intergrupos. Valores altos correspondem a "boas" funções, como no caso. A correlação canônica é a medida do grau de associação entre os escores discriminantes e os grupos. O efeito que pode ser atribuído à equação contendo as sete variáveis com seu coeficiente corresponde à correlação canônica elevada ao quadrado: $0.8449 \times 0.8449 = 71.39\%$. A proporção da variância total é atribuída à diferença entre os dois grupos (esquizofrênicos e controles). O lambda de 0.2862 corresponde à proporção da variância total nos escores discriminantes não explicada pelas diferenças entre os grupos. Assim, 28.6% da variabilidade de escores deixou de ser explicada pela pertinência a grupos (esquizofrênicos e controles), enquanto 71.39% era explicado. O valor de 28.6% denota bastante variabilidade entre os grupos e pouca variabilidade dentro dos grupos.

O teste da hipótese nula, de que não existe diferença significativa entre as médias da função discriminante dos dois grupos (esquizofrênicos e controles), é feito pela transformação do lambda em uma variável com a distribuição aproximada do Qui-quadrado (QQ), no caso com valor de 78.194 e 7 graus de liberdade, e significância (p) < 0.0000. Assim, parece muito pouco provável que os sujeitos que venham a receber o diagnóstico de Esquizofrenia tenham as mesmas médias de função discriminante daqueles que vão ser considerados normais (sem Esquizofrenia, Demência, Transtorno Afetivo Uni e Bipolar, Transtorno Delirante e Abuso de Álcool e Drogas).

No caso, além de diferenças estatisticamente significativas (de quatro dezenas abaixo de zero), se obteve uma excelente discriminação entre grupos.

TABELA 51
Coefficientes de Função Discriminante Canônica
não Padronizados

VARIÁVEL	FUNÇÃO 1 PADRONIZADA	FUNÇÃO 1 NAO PADRONIZADA
SPAN DE DIGITOS	-0.48506	-0.3386939
SPAN DE PALAVRAS	-0.31334	-0.1175402
WECHSLER TOTAL	-0.39206	-0.3999948E-01
EAUSF/M	0.26437	0.1180522
R. CISURA SILVIANA	0.25327	0.3765517
R. CORNO TEMPORAL	0.25065	1.313751
R. CISTERNA SUPRA-SELAR	0.57817	1.157307
CONSTANTE		0.5190888

A interpretação dos coeficientes de função discriminante canônica (Tabela 51) é similar a da regressão múltipla. Uma vez que as variáveis estão correlacionadas, não é possível avaliar a importância de uma variável individualmente. O valor do coeficiente para uma variável determinada depende das outras variáveis incluídas na função. Apesar de tentador de se interpretar as magnitudes dos coeficientes como medida de importância relativa das variáveis, isto somente se mostra adequado para os coeficientes padronizados. Isto porque os coeficientes não-padronizado se referem a variáveis com unidades de medida diferentes. A padronização permite o ajuste para médias e desvios padrões diferentes das variáveis independentes, e deixa esta interpretação mais fácil. Assim, a medida de Span de Dígitos, que na forma não-padronizada era a quinta em importância, fica a segunda em importância nos escores padronizados (Tabela 51). A ordem de importância decrescente das variáveis fica então melhor descrita no

valor absoluto dos escores padronizados: 1) Razão de Cisterna Supra-selar; 2) Span de Dígitos; 3) Wechsler; 4) Span de Palavras; 5) Escala de Avaliação de Unidade Sócio-familiar antes dos 18 anos; 6) Razão de Cisura Silviana e 7) Razão de Cornos Temporais de Ventrículos Laterais. Os sinais dos coeficientes padronizados representam que as variáveis com função negativa (Span de Dígitos e Palavras e Wechsler) representam que indivíduos com escores mais altos têm menos chance de ter o diagnóstico de Esquizofrenia, enquanto que sujeitos com Razões de ventrículos cerebrais mais altas e maior disfunção de grupo familiar têm chance mais alta de positividade para Esquizofrenia.

TABELA 52
Resultados de classificação de acordo com o modelo final
de 7 variáveis da Análise Discriminante

GRUPO	N	PREDIÇÃO DE PERTINÊNCIA A GRUPO	
		CONTROLE	ESQUIZOFRENICO
CONTROLE	35	32 (91.4%)	3 (8.6%)
ESQUIZOFRÊNICO	35	2 (5.7%)	33 (94.3%)

Percentagem de grupos corretamente classificados: 92.86%

A tabela 52 descreve os resultados de classificação com as 7 variáveis citadas na Análise Discriminante: 91.4 % dos controles foram classificados corretamente e 94.3% dos esquizofrênicos foram também classificados corretamente, baseados no conhecimento exclusivo de sete variáveis: três de tomografia de crânio (razões cisura silviana, cisterna supra-selar e cornos temporais), três de desempenho cognitivo (span de dígitos, de palavras e Wechsler) e uma de funcionamento de grupo familiar antes dos dezoito anos de idade (EAUSF/M). No total, 92.86% dos sujeitos foram classificados de forma correta, para uma chance prévia de 50% (dois grupos).

A praticidade do método de AD levou à elaboração de um programa de computador com possibilidade de uso por clínicos na sua prática diária.

Com base nos dados obtidos na AD (Tabela 51), foi montado um programa para uso clínico em linguagem Basic (diskette anexo) compatível para uso em microcomputadores pessoais tipo IBM, rodando em ambiente Windows, no qual basta ao clínico colocar dados a respeito das variáveis significativas do modelo, que o programa calcula as duas funções discriminantes lineares de Fisher (uma para a pertinência a grupo Caso e outra para Controles). A função de maior valor define a classificação final. No estudo, pode-se estimar com a certeza de 92.6% a probabilidade de o sujeito vir a ser um caso, a partir do cálculo da função discriminante de Fisher, utilizando três variáveis de tomografia, três de desempenho cognitivo e uma variável de funcionamento de grupo familiar.

5. DISCUSSÃO

5.1. Achados principais

O achado básico do estudo é o de que existe claramente uma menor área de tecido cerebral a nível de lobo temporal em Esquizofrênicos comparados com Controles de Idade e Classe Social equivalentes. Esta menor área não é confundida pelo efeito da idade, classe social, antecedentes de problemas de Gestação e Parto (CGP), Problemas Psicossociais existentes antes dos dezoito anos (PPS-M) e Alteração de Unidade Sócio-Familiar (EAUSF-M) (também antes dos 18 anos).

Através do estudo simultâneo de fatores biológicos (Razões de áreas Cerebrais a nível de Ventrículos Laterais em sua maior extensão (RVL), Terceiro Ventrículo (R3V), Cisuras Silvianas (RCS), Cornos Temporais de Ventrículos Laterais (RCT) e Cisterna Supra-selar (RCSS); e de Fatores Psicossociais [Problemas Psicossociais Especiais (PPS-M), Classe Social (CS) e Estrutura Familiar antes dos dezoito anos (EAUSF)], foi possível verificar a ocorrência de um efeito independente e significativo de 4 variáveis: de Idade; de Problemas de Funcionamento Familiar; de Aumento de Terceiro Ventrículo e de Cisterna Supra-selar no Diagnóstico de Esquizofrenia. Problemas Psicossociais Especiais antes dos 18 anos (PPS-M) e Classe Social da família de origem não se mostraram como Fatores de Risco para Esquizofrenia quando se considerou simultaneamente as altera es de Razões Cerebrais e Idade. As Condi es adversas de Gesta o e Parto (CGP), que isoladamente se mostravam como Fatores de Risco para a Esquizofrenia, não são não mostraram associa o com a ocorrência de aumento de Razão Supra-selar tanto em Esquizofrênicos quanto em Controles, como também não mos-

traram efeito significativo quando consideradas em conjunto com as variáveis acima enunciadas (RCSS, R3V, Idade e PPS-M). Houve também uma tendência de efeito ($p < 10$) de Cornos Temporais de Ventriculos Laterais (RCT) (Seqüência 7).

Outro achado importante foi o alcançado pela Função Discriminante. Com o conhecimento de três variáveis tomográficas (Razões de Cisterna Supra-selar, de Cornos Temporais de Ventrículo Lateral e de Cisura Silviana), três variáveis neuropsicométricas (Wechsler, Span de Dígitos e Span de Palavras) e uma variável psicossocial (Escala de Avaliação de Unidade Familiar), se pode, através da AD, calcular com mais de 90% de certeza a chance de um indivíduo entre 20 a 40 anos apresentar Esquizofrenia, independente de sua sintomatologia. Isto significa uma contribuição importante para o processo diagnóstico na prática clínica.

No entanto, os presentes achados devem ser considerados em conjunto com uma série de problemas metodológicos inerentes ao trabalho, e que são abaixo enumerados:

5.2. Problemas Metodológicos do Estudo

5.2.1. Problemas relacionados aos estudos Caso-Controle em Geral

Uma vez que o delineamento básico do estudo foi o de um Caso-Controle, é necessária a consideração de 4 tipos de vício: de Seleção, do Entrevistador, do Entrevistado e Vícios de Confusão.

- Vícios de Seleção

Neste ponto se deve pensar se as amostras são comparáveis, ou seja, se o grupo dos casos veio da mesma população

de onde foram selecionados os controles. Aparentemente, sim, porque não havia diferença significativa de idades, e os anúncios para recrutamento, tanto de casos quanto de controles, foram colocados nos mesmos locais. Potencialmente, qualquer controle, se adoecesse, poderia vir a ser incluído como caso.

- Vícios do Entrevistador

Devem ser pensados possíveis vícios na entrevista diagnóstica, na coleta de dados psicossociais, de condições de gestação e parto, e na medida de variáveis tomográficas. Quanto à entrevista diagnóstica, houve uma determinação prévia de confiabilidade diagnóstica entre os três juizes. Os entrevistadores determinavam inicialmente o status (o desfecho clínico, se Esquizofrenia ou não), para depois encaminhar os mesmos para a determinação dos Fatores de Interesse (os potenciais fatores de risco). Os entrevistadores também não estavam a par da Hipótese Principal da Pesquisa (de que o cérebro de esquizofrênicos tem área menor que o de sujeitos normais de classe social, idade e sexo semelhantes).

- Vícios do Entrevistado ou Vícios de Memória

É possível que, mesmo que as diretrizes para coleta de informação baseada na memória (Condições de Gestação e Parto, Problemas Psicossociais e Avaliação de Unidade Sócio-Familiar antes dos 18 anos) fossem iguais para casos e controles, que os pacientes pudessem lembrar, de forma particular, eventos antes dos dezoito anos, de forma diferente dos controles.

No caso, os vícios de memória ocorreriam se, por ter Esquizofrenia, os sujeitos tivessem uma maior taxa de esquecimento, ou níveis diferentes de intrusão/falsificação de memória. Neste caso seriam gerados dados que mostrariam uma diferença quanto a Problemas Psicossociais e Avaliação de Unidade Familiar. Na verdade,

foi observada esta diferença, o que favoreceu a hipótese alternativa. Este efeito diferencial de déficits de memória já foi observado em pacientes com Depressão, comparados com controles normais (Ceitlin et alii, 1994), mas não há registro do estudo destes efeitos em Esquizofrenia. No estudo desses autores ocorreu um maior esquecimento de fatos positivos emocionalmente, e menor esquecimento de fatos negativos. No caso, perguntava-se basicamente sobre eventos desfavoráveis emocionalmente na infância e adolescência. Assim, se considerássemos que em Esquizofrenia o efeito da memória fosse semelhante ao de Depressão, Esquizofrênicos e Controles lembrariam mais dos eventos investigados, por envolverem fatos emocionalmente negativos, porém os Esquizofrênicos lembrariam mais ainda dos eventos negativos que os Controles. Esta menor taxa de esquecimento de eventos negativos passados pelos Esquizofrênicos favoreceria o possível erro de encontrar uma diferença nestas variáveis quando na realidade a diferença não teria ocorrido. Esta possibilidade necessita maiores estudos para confirmação. A maneira de controle desta possibilidade foi pensada no método de coleta: foi solicitado igualmente para casos e controles que perguntassem em suas famílias sobre estes eventos remotos. Isto possivelmente diminuiu o possível vício, tendendo a equalizar os grupos quanto à lembrança diferencial de conteúdos de carga emocional, uma vez que fez com que os sujeitos fossem perguntar a pessoas com maior probabilidade de não estar afetados por doenças, e assim com menor risco de ter uma lembrança diferencial, para fornecer suas respostas.

Outro vício possível seria o de fazer a medida de tomografia de forma diferente nos casos e nos controles, mesmo que sem se aperceber, simplesmente por se possuir uma hipótese sobre o estudo (por exemplo, o medidor, ou julgador achar de antemão que a cisterna supra-selar estava aumentada nos esquizofrênicos, e assim “puxando” mais para fora o traço de contorno deste local nos

indivíduos esquizofrênicos).

O controle deste vício foi assegurado com: a) método de julgamento cego das tomografias (cobertas por fita adesiva preta não transparente que tapava qualquer dado particular de identificação); b) sorteio de sua ordem (ou seja, não estavam arranjadas seqüencialmente de acordo com status); e c) execução de dois julgamentos cegos, com o segundo feito com ordenação diferente do primeiro. Com isto o erro, se ocorreu, foi aleatório. Este foi medido previamente (pré-teste), sendo o p inferior a 0.001 (os coeficientes de correlação intratestes do mesmo julgador, e entre o julgador e o treinador (intrajulgadores) foram repetidos até se alcançar no mínimo o valor de 0.90 ($p < 0.001$). Primeiro se mediu a confiabilidade entre o mesmo julgador (com teste-reteste), e depois se mediu a confiabilidade dos julgadores (EA e PSBA).

- Vícios de Confusão ou de Confundimento de Variáveis

Foi feito o controle para possíveis fatores de confusão do efeito de variáveis. Não foi observado confusão de efeito de Idade, Complicações de Gestação e Parto, Classe social, Problemas Psicossociais e Estrutura Familiar sobre a Associação entre Alterações Tomográficas de Razão Supra-selar (a medida mais fortemente associada à Esquizofrenia).

5.2.2. Problemas relacionados ao delineamento do estudo

- Amostra de Sujeitos estudada

Poder-se-ia questionar se os casos e controles vêm da mesma população, pelo fato de os casos serem originados de população de ambulatório público, e os controles, pessoas

trabalhadoras do hospital, ou estudantes de curso médicos. No entanto, não havia grande diferença nas variáveis sociodemográficas de origem (antes dos 18 anos) que justificasse esta suspeita. Aparentemente, tanto casos como controles vêm da mesma população.

- Critério diagnóstico da Doença em Estudo

A crítica seria de que, ao adotar uma classificação restritiva, como a DSM-III-R, a pesquisa somente selecionou para estudo casos bastante graves, ou mais típicos, em especial com grande incapacitação. Assim, isto poderia contribuir para uma diferença maior entre casos e controles, por excluir aqueles casos de melhor prognóstico (que poderiam positivar em escalas mais flexíveis de classificação, como o CID- 10) (WHO,1993). No entanto, o uso de um sistema mais restritivo possibilita a obtenção de amostras mais homogêneas, e com isso possibilitando melhor a comparação entre sadios e afetados por Esquizofrenia.

- Critérios de Exclusão

Na verdade, o uso da evidência de organicidade como critério de exclusão, como ficou convencionado no protocolo, encerra uma certa contradição, na medida em que se evidenciou organicidade na Esquizofrenia. Assim, se poderia pensar na necessidade de excluir do estudo aqueles pacientes com estas evidências, hoje vistas como fazendo parte do quadro da doença. Por convenção, se excluiu somente casos cujas manifestações de organicidade iniciaram antes dos sintomas psiquiátricos do primeiro episódio. O abuso de álcool, visto como importante na modificação do VBR/RVC (Elkis, 1989, 1991; Cascella e Pearlson, 1991), na verdade serviu como critério de exclusão de casos e de pacientes, pois foi considerado também uma doença. Assim, o estudo está mais protegido de possível contaminação

de efeito de abuso não revelado de álcool. No entanto, se a não revelação de uso abusivo de álcool estivesse mais associada ao grupo-controle (que teria mais autocensura), o provável efeito observado seria em direção ao favorecimento da Hipótese Nula. Em cima destas considerações não foi feito controle para este possível efeito.

5.2.3. Problemas relacionados ao método de análise metodológica

Parece pouco provável que a análise simples (Análise Univariada) tenha incorrido em problemas, havendo sido feita de forma automatizada, depois de verificação da qualidade do preenchimento do banco de dados. Igualmente, os procedimentos para testar a hipótese em estudo também seguiram os passos propostos por Breslow & Day (1980) e Hosmer & Lemeshow (1989). Os procedimentos para estimar o intervalo de confiança das medidas realizadas também foram calculados automaticamente. Alguns intervalos de confiança de análises estratificadas e todos os intervalos de confiança da Regressão Logística nos testes de interação de duas variáveis se mostraram exageradamente largos. Isto se deveu principalmente ao reduzido tamanho amostral, e seria minorado com uma amostra maior. De qualquer maneira, o erro induzido por estes intervalos de confiança muito largos seria na direção de não observação de efeito, e assim a favor da hipótese nula. Como apareceu diferença na maioria dos cruzamentos, pode-se pensar que os métodos de cálculo de intervalos de confiança em “pacotes” deveriam ser aperfeiçoados para oferecer alternativas para a correção pelo tamanho de amostra. Talvez desta maneira pudesse ser calculado o intervalo de confiança com maior precisão.

A análise estratificada seguiu rigorosamente os passos propostos por Breslow & Day (1980), sendo então pouco provável que

tenha ocorrido erro devido a uma análise estratificada incompleta. Igualmente, foram observados os critérios propostos por estes autores para definição de confusão de variáveis, para a variável Idade, não tendo sido visto este efeito.

5.2.4. Discussão dos resultados da distribuição das características gerais nos grupos de casos e de controles.

Deve-se levar em conta o Critério de Definição do Ponto de Corte nas medidas tomográficas de 1 desvio-padrão da média. Talvez o ideal fosse o de 2 desvios-padrão, e assim teríamos cerca de 2.5% de sujeito normais afetados em suas Razões de Área. Isto não pôde ser feito devido ao reduzido número de sujeitos da amostra, que geraria muito poucas medidas alteradas nos controles, se fosse considerado o critério de 2 desvios-padrão da média. Conseqüentemente, haveria dificuldade na montagem das tabelas bivariadas e na equação multivariada, devido a caselas com muito poucas observações. Mesmo assim se obteve uma prevalência relativamente baixa de alterações tomográficas nos controles, com o uso de 1 desvio-padrão da média. Obteve-se também uma freqüência relativamente alta de alterações em áreas mais próximas ao lobo temporal (Cisura Silviana, Cisterna Supra-selar, Terceiro Ventrículo e Cornos Temporais de Ventrículos Laterais dos esquizofrênicos (73.7; 73.7; 44.7 e 47.4%, respectivamente), como pode ser visto na Tabela 30.

Shelton & Weinberger (1986) revisaram 60 estudos de tomografia desde 1976, envolvendo cerca de 1.600 esquizofrênicos e 1.200 controles, evidenciando, em mais de 75% destes, dilatação patológica de sistema ventricular cerebral em Esquizofrenia, especialmente terceiro ventrículo e ventrículos laterais. Este aumento ventricular tem sido demonstrado de forma repetida, por medidas

lineares, de área e de volume, tanto em Tomografia Computadorizada como Ressonância Magnética (Pearsion et alii, 1988), e ficou um dos achados mais bem definidos na neurobiologia da Esquizofrenia, implicando menor volume de tecido cerebral em regiões periventriculares na maioria, mas não em todos os pacientes.

Clinicamente, a ventriculomegalia tem sido observada de forma consistente, sem ter relação com tratamento(s) recebido(s) ou duração da doença (Nasrallah e Coffman, 1985). Muitos estudos mostram uma correlação entre ventriculomegalia e algumas variáveis clínicas, como complicações obstétricas, ajustamento pré-mórbido pobre, história familiar de psicose, déficit neuropsicológico e presença de movimentos involuntários (Losonczy et alii, 1986). O presente estudo confirma os dados quanto a complicações obstétricas (estudadas em conjunto com complicações de gestação e parto) e déficit neuropsicológico atual. Não foram medidos ajustamento pré-mórbido, história familiar de psicose nem presença de movimentos involuntários. Nasrallah enfocou a questão de possível progressão da ventriculomegalia em Esquizofrenia. Em um delineamento prospectivo (Nasrallah, 1986b), não observou diferença em volume ventricular medido após três anos de observação, sugerindo que a dilatação ventricular seria estática e, segundo seus argumentos, provavelmente evidenciando uma lesão de neurodesenvolvimento, ao invés de uma lesão degenerativa.

Os achados do presente estudo reforçam os argumentos de Nasrallah, apesar de obtidos em delineamento transversal. Quando estudada a associação de aumento de razões de ventrículos laterais (Tabela 8) com grupos de idade, não foi evidenciada diferença em relação a casos e controles. No entanto, estudos mais recentes do próprio grupo de Nasrallah (Schwarzkopf et alii, 1990) sugerem que possa existir um subgrupo que tenha uma ventriculomegalia

progressiva, e assim mantendo a questão etiológica (neuro-desenvolvimental x degenerativa) ainda em aberto.

No que toca a cisuras e sulcos, o resultado do presente estudo de aumento de cisuras silvianas reforça os estudos de Shelton e Weinberger (1986) que encontraram sulcos e cisuras aumentados em 70% de 23 estudos de cerca de 900 pacientes esquizofrênicos, comparados com 750 controles. Os achados de aumento de corno temporal de ventrículos laterais também reforça os de Crow et alii (1988) que encontraram aumento de corno temporal de ventrículos laterais em tomografia computadorizada, e de Suddath (1989) e Rossi et alii (1990) que encontraram diminuição de lobo temporal esquerdo em Ressonância Magnética, com hipoplasia do complexo amigdalahipocampo em cortes coronais.

O presente estudo também reforça a evidência da maioria dos estudos, de maior ocorrência de alterações nas áreas cerebrais mais “temporais”, e que tem consonância com dados de outros pesquisadores. Nasrallah et alii (1981, 1986b, 1993a, 1993b, 1993c) e Illowsky e Weinberger (1988) observaram ventriculomegalia não progressiva e aumento de cisuras (Nasrallah, 1991) em até 40% de pacientes esquizofrênicos, comparados com 3.7% em controles. Chu et alii (1993) observaram também aumento de cornos temporais de ventrículos laterais, principalmente à esquerda. Nasrallah (1993) revisou vários estudos de redução de estruturas temporais mesiais em Esquizofrenia, mostrando que a redução de volume hipocampal pode ser encarada com “hipoplasia” de neurodesenvolvimento, por ter evidência de estar presente desde o início da doença. O presente estudo não mostrou evidência de aumento ou diminuição de área ventrículo caudato-frontal, em oposição a Chakos et alii (1993), que evidenciaram em Ressonância Magnética um aumento de núcleo caudato. Para estes autores, no entanto, o aumento foi imputado ao uso

prolongado de neurolépticos, sendo assim efeito do tratamento e não fator de risco. Apesar de o presente estudo concordar com a maioria dos estudos quanto a alterações cerebrais, ele também mostra que as mesmas não ocorrem em todos os pacientes. A literatura também mostra um certo grau de heterogeneidade de alterações, que levou alguns autores, como Heinrichs (1993), a afirmar que isto também significa heterogeneidade de doença. No presente estudo, apesar de relativamente variadas, as alterações tomográficas formaram um fator único na análise fatorial, fator este que se mostrou significativo na Regressão Logística. Isto mostra que, mesmo com sua heterogeneidade clínica, a Esquizofrenia apresenta alterações cerebrais com algum grau de homogeneidade, e reserva cuidados antes de uma apressada subdivisão em grupos separados de doenças. Faz pensar também no comentário de Nasrallah (1993a) de ser possível que a lesão neurodesenvolvimental da Esquizofrenia seja qualitativamente a mesma em todos os pacientes, porém com diferenças quantitativas dentro dos diferentes subtipos clínicos.

Uma diferença observada a nível bivariado, que não mostrou significância a nível multivariado, foi a referente às complicações de gravidez e parto, e que foi mostrada como ocorrendo em outros estudos (Murray et alii, 1988). É possível que, com amostras maiores, ou com métodos mais confiáveis de evocação de eventos de gravidez e parto, pudesse ficar mais marcada esta evidência.

Uma diferença entre este e outros estudos se refere aos parâmetros de TCC estudados. Muito poucos pesquisadores mediram áreas de cornos temporais, terceiro ventrículo e cisterna supra-selar em Tomografias Computadorizadas. A maioria dos estudos que mostraram diferenças nestas áreas utilizou dados de Ressonância Magnética (RM), um exame de melhor resolução que a Tomografia, e que permite um

detalhamento bem maior de áreas temporais por cortes coronais, ao invés de somente sagitais. Em compensação, a RM tem um custo bem maior. O presente estudo é coerente com a maioria destes estudos com RM que mostram alterações em áreas de rinencéfalo, amígdala, hipocampo, e também é coerente com os que não mostram diferenças significativas em áreas frontais. A diferença em ventrículos laterais (Razão Ventrículo-Cérebro, ou Ventricular-Brain-Ratio/VBR) é semelhante à observada na literatura: existe, mas em frequência bem menor que a observada a nível mais baixo, de Terceiro Ventrículo e de Cisterna Supra-selar.

A alteração cerebral de Esquizofrenia se mostra, na maioria dos estudos, mais específica de áreas temporais, evidência reforçada pelo presente estudo. As áreas de lobo temporal têm emergido como envolvendo a estrutura chave da neurobiologia da Esquizofrenia, não só pelas importantes conexões destas com áreas corticais (Roberts, 1990a, 1990b, 1991), como também pela grande evidência de alterações anatomopatológicas neste local, como as citadas a seguir, da literatura:

a) redução de 2 a 40% da camada granular do giro denteado do hipocampo (McLardy, 1974);

b) desarranjo de células piramidais das regiões hipocampais esquerdas (Kovelman & Scheibel, 1984) e bilateral (Conrad et al 1991) a nível anterior e medial, especialmente na CA1-pró-subiculum e CA1-CA2, sugerindo defeito de migração neuronal no segundo trimestre de vida fetal;

c) redução de 20 a 30% do volume de áreas têmporo-límbicas (amígdala, hipocampo e giro para-hipocampal), e 20% de diminuição de volume de globus pallidus interno, sem mudança de

globus pallidus externo, núcleo caudato, putamen ou núcleo accumbens (Bogerts et alii, 1985);

d) diminuição de densidade de camada VI de córtex pré-frontal, camada V do giro cingulado, camada III do córtex motor e menor densidade de neurônios em giro cingulado anterior (Benes, 1987);

e) diminuição de espessura de camadas superiores da região rostral entorrinal do giro parahipocampal (Jakob e Beckman, 1986);

f) redução do número absoluto de neurônios da camada celular granular do giro denteado em 10 a 30 %, sem diminuição de número ou densidade de células gliais e redução de volume dos segmentos hipocâmpais CA1-CA2, CA3, CA4 e giro denteado (Bogerts, 1985, 1986, 1990);

g) redução de substância branca em giro parahipocampal (Colter et al, 1987);

h) redução significativa de volume e número neuronal sem aumento de células gliais no córtex entorrinal (Falkai et al, 1988a);

i) aumento de 20 a 30% da distância da superfície pial até centro de agrupamentos de células pré-alfa, com sugestão de perturbação da migração de células pré-alfa das camadas internas para externas durante o desenvolvimento fetal cerebral (Falkai et al, 1988b);

j) distorção de forma de hipocampo e córtex parahipocampal, e redução significativa de córtex parahipocampal (Altshuler et al, 1988);

l) diminuição de volume e densidade de células piramidais em todas as áreas de hipocampo, com maior diferença na camada CA4 esquerda (Jeste & Lorr 1989). Apesar de evidência de gliose ou degeneração celular em alguns estudos (Stevens, 1982), a maioria destes mostra o contrário (Roberts e Bruton, 1990). Uma vez que tecido fetal cerebral não forma resposta glial frente a dano físico antes do terceiro trimestre, estas evidências contam a favor de ocorrência de lesões neuropatológicas em Esquizofrenia entre o primeiro e o terceiro trimestre de gestação.

5.2.5. Contribuição para a questão dos modelos de organização cerebral e evolução cerebral nas espécies.

O predomínio de alterações em áreas cerebrais mais “baixas” e ausência de alteração nas partes mais “altas” merece um destaque por contrariar o que seria esperado dentro dos modelos não-darwinianos clássicos, como o Jacksoniano, e permite um reforço das noções mais atuais das conseqüências do processo evolutivo do sistema nervoso, nas doenças psiquiátricas.

Dubrowski (1993) comenta que, infelizmente para o desenvolvimento da neurociência, alguns dos pensadores mais influentes no campo, no final do século passado e início deste - Jackson, Ribot e Sechenov - montaram suas idéias a respeito de evolução a partir de Spencer, e não de Darwin.

Para Spencer, evolução era um princípio metafísico (Dubrowski, 1993). Seus conceitos evolutivos se originaram de uma analogia com o desenvolvimento ontogenético. Para ele, evolução era uma integração da matéria e dissipação concomitante do movimento, ao longo da qual a matéria passa de uma homogeneidade incoerente

e indefinida para uma heterogeneidade coerente, e durante a qual o movimento retido passa por uma transformação paralela. Para Spencer, evolução estava associada a progresso, que resultava da cooperação entre forças internas e externas (ambientais). Com isto se mostrava subjacente uma noção teleológica de evolução, que ainda se mostrava presente nestes autores do Século XIX mesmo após Spinoza (cit. p/ Dubrowski, 1993), no final do Século XVII, se mostrar contrário à noção teleológica de funcionamento do mundo.

Outro autor que influenciou por muito tempo os modelos de interpretação das perturbações psiquiátricas foi John Hughlings Jackson. Este autor pressupunha que as regiões neurológicas de evolução mais recente dominavam as atividades daquelas filogeneticamente mais antigas. Sua pressuposição básica era de que, através de um lento processo de evolução, o Sistema Nervoso Humano foi sendo gradualmente construído em séries aditivas de níveis funcionais do mais baixo e mais automático para o mais alto e mais evoluído. Para ele, doença neurológica era uma “dissolução”, termo original de Spencer para indicar o inverso da evolução. Lesões destrutivas nunca causariam efeitos positivos, mas induziriam uma condição negativa que permitiria o aparecimento dos sintomas. Para ele (Jackson, 1955, cit. por Dubrowski, 1993), "(a) doença não cria, deixa livre... sintomas mentais não são causados, são permitidos". Esta noção foi aplicada por Ey (1969) na sua teoria “organo-dinâmica”. Para ele, ser demenciado, oligofrênico, esquizofrênico ou maníaco, melancólico ou neurótico, era ficar parado ou regredir a um nível inferior de organização da vida psíquica. Não havia em sua formulação a proposição de que pudessem haver novas relações no sistema nervoso central nas doenças mentais.

As noções Jaksonianas viam a evolução do cérebro nos animais de uma forma de que os níveis mais altos se somavam (“add

on”) aos prévios, ficando hierarquicamente mais altos e mantendo subordinados os níveis mais baixos. Uma versão moderna desta organização hierárquica aparece na interpretação das diferentes estruturas cerebrais como representando a história filogenética das espécies. As regiões cerebrais mais tardiamente organizadas se somam de uma forma estratificada que corresponde à sua forma histórica. Neste esquema, a região mais tardiamente organizada seria a mais desenvolvida. McLean (1952, 1990, 1993) foi um destes representantes, com seu conceito de cérebro “triuno”. Em sua obra de 1993, “On the evolution of three mentalities”, o cérebro é considerado como possuindo um domínio interno reptiliano. O mesencéfalo reptiliano é caracterizado por gânglios basais grandemente aumentados e que corresponde ao complexo estriado palidal dos mamíferos. Mais tardiamente, o Cérebro Límbico Paleomamífero (paleomammalian) é desenvolvido como um estrato acima e ao redor destas estruturas “reptilianas”. Por último, a camada cortical neomamífera completa o total do complexo de estruturas cerebrais, atendendo somente a funções cognitivas.

Estes princípios passaram a ser questionados mais recentemente através de duas grandes linhas de estudo: 1. estudo de avaliação do crescimento relativo de diferentes regiões cerebrais; e 2. estudo de perda de estruturas mais recentes filogeneticamente através de estudos experimentais e observacionais.

- Estudo de avaliação do crescimento relativo de diferentes regiões cerebrais.

A avaliação do crescimento relativo de estruturas em diferentes animais de progressivo grau de evolução ganhou impulso na década passada com a aplicação de um ramo da engenharia chamado

“scaling” (escalonamento) (MacMahon & Bonner, 1983; Schmajuk, 1984; Smidt-Nielsen 1984). Para Smidt-Nielsen, “scaling” é “a ciência que lida com as conseqüências estruturais e funcionais de mudanças em tamanho ou escala ao longo de organismos semelhantes em outros aspectos”. Este tipo de análise é feito com técnicas de modelagem matemática alométrica. Nela, uma série de variáveis morfológicas, fisiológicas e bioquímicas são “escaladas” em relação ao tamanho corporal. Assim, se pode estimar o tamanho relativo de cada estrutura em modelos matemáticos não-lineares (Dubrowsky, 1993b).

O padrão para tamanho geral do organismo ao longo das diferentes espécies tem sido o peso; porém, para calcular, no caso de nosso interesse, o crescimento relativo do sistema límbico e suas estruturas adjacentes, o peso cerebral tem sido mais usado. Assim, a verificação do alcance do tamanho neural esperado, dado o tamanho do resto do cérebro, é alcançado por uma equação alométrica que, descrita em escala logarítmica, resulta em um modelo linear. O escalonamento permite uma previsibilidade e forneceu um quadro diferente do clássico a respeito das relações de tamanho entre regiões paleo e neocorticais. Assim, septo, amígdala, hipocampo, corpos mamilares e núcleo talâmico anterior mostrou equivalência em escala entre seres humanos, macacos e chimpanzés (Armstrong et alii, 1987). No entanto, o núcleo anterior principal (NAP), outra parte integral do sistema límbico, mostrou no homem mais neurônios que o esperado pela equação alométrica.

O tamanho maior que o esperado do NAP e o tamanho esperado dos outros núcleos límbicos, segundo Dubrowsky, (1993b) podem indicar: a) presença de uma evolução em mosaico, ou seja, diferentes partes de circuitos neurais evoluem em diferentes taxas; e b) ocorrência de aumento de aferentes no córtex humano. No entanto, ao passo que regiões visuais aumentam, grupos olfatórios, como a

“pars triangularis”, diminuem de tamanho. O mesmo fenômeno ocorre no neocórtex, com o mesmo escalonamento das estruturas límbicas, somente que em uma taxa de crescimento maior. Esta diferença, em taxa de crescimento relativo, sugere um papel importante da camada neocortical nos aspectos característicos da cultura humana. No entanto, isto não significa que as estruturas límbicas devam ser suprimidas para que a cultura humana aflore. Ao contrário, mostra importante papel nas atividades cognitivas e emocionais. Assim, lesões de hipocampo interferem tanto em memória, atenção e expectativas. Apesar desta associação de trato neural com características ambientais ou sociais não significar relação causal, sugere uma linha de pesquisa no campo. Nesta linha, por exemplo, Armstrong et ali, 1987, mostrou que antropóides com comportamento monogâmico possuem um número maior de neurônios no núcleo anterior principal do tálamo que grupos com múltiplos machos coabitando o mesmo ambiente.

Adicionalmente se observou que, além do número de neurônios, o comportamento sensório motor está na dependência dos circuitos e redes de neurônios. Estas redes dependem basicamente de processos múltiplos e não-lineares a nível celular, sináptico e de própria rede. No entanto, o conhecimento da conectividade da rede por si só não é suficiente para definir o comportamento a ela associado. Isto porque a tarefa desempenhada por uma rede específica depende dos fatores que influenciam seus componentes ao longo do tempo. Assim, fatores tanto físicos (campo elétrico), químicos (hormônios e neurotransmissores) ou ambientais (meio social) podem empurrar o desempenho de uma dada rede anatômica em uma de várias possíveis funções, ou até mesmo configurá-la em um de vários circuitos funcionais possíveis. Este fenômeno foi denominado por Getting de “polimorfismo de redes neurais” (Getting, 1989). Outro autor (Bullock, 1993) mostrou também que um dado neurônio, ou mesmo axônio, pode transmitir ao mesmo tempo informação de um ou mais códigos

para diferentes conjuntos de células. Assim, a evolução do sistema nervoso frente a ambientes em modificação requer a organização dos processos aferentes em diferentes canais de processamento, o que foi chamado por Mayr (1991) de “evolucionismo horizontal”. Isto pode explicar os achados em Esquizofrenia, de alterações mais marcadas em áreas têmporo-límbicas sem maiores evidências de alterações neocorticais, e o quadro sintomatológico do esquizofrênico, de alterações mistas, cognitivas e de redução de expressão de emoções. Além disto, as áreas de córtex entorrinal possuem retenção de capacidades desenvolvimentais usualmente presentes somente durante o desenvolvimento, como evidenciado pela presença de um marcador molecular, a fosfolipoproteína DARPP32, que está amplamente distribuída no desenvolvimento, mas concentrada em estruturas límbicas no indivíduo adulto. Esta característica contribui tanto para sua plasticidade especial quanto para sua alta vulnerabilidade a trauma físico e clínico (Beckman, 1991). Talvez devido a isto é que se encontre uma maior taxa de alteração de áreas límbicas nos casos de Esquizofrenia do presente estudo. Entretanto, esta plasticidade peculiar ao longo da vida necessitaria um maior estudo para definição mais precisa do período exato de ocorrência da modificação eutorrinal.

- Estudo de perda de estruturas mais recentes filogeneticamente.

Para Dubrowski (1993), a abordagem hierárquica de McLean produziu uma visão unidimensional da evolução com a noção errônea de que as mudanças sucessivas seguem uma linha direta em direção ao padrão humano, visto por McLean como o mais altamente evoluído. Estas duas noções de Direcionalidade e Superioridade são completamente opostas aos princípios Darwinianos de evolução, e não levam em conta a multidimensionalidade das formas de vida

envolvidas na evolução (Armstrong, 1990, 1991). Um experimento de Dubrowski, em gatos, reforça os princípios Darwinianos. Nele, a secção do funículo dorsal de gato (com desconexão dos aferentes cutâneos e proprioceptivos das patas e aferentes musculares das patas anteriores e músculos cervicais dorsais), ao invés de produzir perda de sensibilidade (discriminação somatossensitiva), produziu perda da performance nas funções mais novas da espécie. No caso do gato, consistiu na perda de precisão de movimentos para alcançar um alvo em movimento com a pata, de coordenar o pulo para deslocar um alvo com a pata, e de seguir objetos no espaço - capacidades evolutivas mais recentes proporcionadas pelo desenvolvimento do funículo dorsal, porém com manutenção da performance "inespecífica". Os resultados de Dubrowski (Barbas & Dubrowski, 1980) são coerentes com a noção de que a emergência e desenvolvimento de estruturas evolutivas mais recentes (no caso o funículo dorsal) são principalmente ligados à performance das novas funções complementares e paralelas, mais do que ao refinamento e controle vertical das já existentes.

Esta noção de evolução do Sistema Nervoso Central com complementariedade em paralelo pode ser demonstrada também a nível de cérebro. Dentro de um determinado grupo de fibras cerebrais pode-se observar a separação de diferentes aspectos de entrada em canais distintos de processamento em paralelo. Este seria um processo aparentemente geral na evolução do cérebro e uma condição necessária para adaptação animal a ambientes em modificação (Zeki, 1993). Observações em pacientes com lesões de córtex estriatal mostram que os mesmos passam a apresentar uma "visão cega", (blindsight), na qual não têm consciência de que estão enxergando, apesar de poder identificar pontos na tela, indicar linhas verticais, horizontais e diagonais, discriminar o "O" do "X". Isto mostra a existência de um sistema não-estriatal (retículo-

coliculopulvinar) como um parceiro qualitativamente distinto no contexto de dois sistemas de processamento visual. Observações de pacientes feridos de Guerra após a Primeira Guerra Mundial, com lesões restritas a regiões definidas do Sistema Nervoso Central, mostraram que alguns pacientes possuíam déficits na localização espacial de objetos sem ter dificuldade para identificar objetos; e vice-versa. Rasminski (1981) observou em pacientes com esclerose múltipla que a hiperexcitabilidade de axônios patologicamente desmielinizados nesta doença mostrou surgimento de sintomas positivos na ausência de lesão em níveis mais superiores. Em vez disto, observou episódios de sintomas positivos seguidos por episódios curtos de sintomas negativos. Por sua vez, isto vai contra o que seria esperado pela idéia Jacksoniana de "dissolução".

No conjunto, os dados mais recentes originados de experimentos em neurociência sensorial, junto com observação de lesões em seres humanos, reforçam mais a noção do cérebro como possuindo uma organização de sistemas de períodos de evolução diferentes, dispostos de forma paralela. Estes sistemas apresentam uma especialização para diferentes aspectos do estímulo e possuem o seu processamento distribuído também de forma paralela (Dubrowski & Garcia Rill, 1971; Zeki, 1993).

Em outros termos, os sistemas recentes e os sistemas ancestrais não necessariamente possuem dependência hierárquica (ou seja, os sistemas derivados sempre controlando os ancestrais). Ao contrário, os estudos tanto de sistemas visuais quanto somatosensoriais indicam que, com freqüência, os sistemas mais novos filogeneticamente estão relacionados a uma expansão das capacidades comportamentais do organismo associado a ela, na maioria dos casos, com invasão de um novo nicho (ou local cerebral).

As implicações dos achados acima comentados são evidentes. Questionam o modelo hierárquico da organização do Sistema Nervoso Central e a validade científica da noção de dissolução e dos sintomas positivos e negativos.

Os presentes achados do estudo, de maior magnitude de alteração estrutural cerebral a nível de zonas têmporo-límbicas, associado a déficits discretos a nível cognitivo, podem evidenciar uma limitação do modelo unidirecional e hierárquico não-Darvviniano.

No que toca às estruturas mais afetadas em Esquizofrenia (maior diferença de áreas relativas a zonas límbico-temporais, sem grande diferença a nível frontal) foi visto mais recentemente que estruturas nela localizadas, como a formação hipocampal, possuem um papel importante na cognição (Squire, 1987), e que lesões na mesma interferem com a formação de memória e aprendizado em adultos (Milner, 1963). Além disso, lesões hipocampais também determinam déficits de atenção (Schmajuk, 1984). Neste contexto, atenção e memória interagem. Atenção determina o contexto da memória assim como memórias evocadas servem de base para expectativas e direção da atenção. Assim, uma mudança na memória irá resultar numa mudança de atenção e expectativas, e vice-versa. Adicionalmente, o fato de que nos primatas, incluindo o homem, as estruturas límbicas principais e o neocórtex se escalam com peso cerebral (Armstrong, 1991) tem sido interpretado como evidência reforçadora da idéia de que as funções límbicas não devem ser suprimidas, e sim necessárias para o simbolismo e cultura. Esta noção não se encaixa nas noções hierárquicas exclusivas clássicas Jacksonianas/McLeanianas, mas se mostra consistente com idéias evolutivas atuais e perspectivas de interação emocional-cognitiva (Mandler, 1980).

A observação comportamental e fisiológica de pacientes

com diferentes perturbações mentais é consistente com a hipótese de descontinuidade entre fenômenos mentais normais e patológicos. Sob condições especiais, alguns sistemas podem responder de forma qualitativa nova a estímulos aos quais não respondem em condições habituais. Dados aferentes em algumas redes neurais podem servir não só para ativar, mas também para configurá-los em um de diversos circuitos funcionais (chamados de redes polimórficas; “polymorphic networks”) (Arbas & Meinertzhagen, 1991). Além disso, a operação de redes neurais depende de interações entre múltiplos processos não-lineares a nível de célula, sinapse e rede (Getting, 1989). A modulação destes processos subjacentes pode alterar a operação das redes e induzir fenômenos patológicos a nível de célula, sinapse e redes.

No caso da Esquizofrenia, o presente estudo mostra consistência com outros estudos de imagem (Van Horn & Mc Manus, 1992) que revelam anormalidades de morfologia neuronal, compactação celular, atrofia e perda neuronal em várias regiões límbicas, particularmente em lobo temporal, como giro parahipocampal, formação hipocampal e amígdala. Postula-se que estas alterações são mais de natureza desenvolvimental, refletindo mais uma falha de “preenchimento” normal destas regiões do cérebro do que uma atrofia. Os achados de alterações tomográficas nestas áreas independente da idade nos pacientes esquizofrênicos (principalmente raso de cisterna supra-selar) neste estudo reforçam esta noção.

As falhas desenvolvimentais em áreas mais especificamente têmporo-límbicas provavelmente geram um estado patológico que provoca respostas qualitativamente diferentes a estímulos aferentes e induz fenômenos patológicos a nível de célula (principalmente alteração de modulação dopaminérgica e serotoninérgica), sinapse (alteração de auto-receptores e receptores pós-sinápticos) e redes (possivelmente envolvendo processos de potenciação a longo termo /

“long-term-potential”). Estas alterações a múltiplos níveis geram então o quadro polimórfico de Esquizofrenia, com concomitância de sintomas positivos e negativos, junto com as diferenças de desempenho cognitivo observadas no estudo (déficit relativo de itens relacionados à atenção seletiva, abstração, cálculo e texto, sem prejuízo de avaliação de situação ética). Isto, por sua vez, não mostra coerência com as noções mais clássicas (de acordo com as quais a noção ética seria algo filogeneticamente mais evoluído que cálculo ou lembrança de palavras, por exemplo) e tem consistência com as noções mais atuais de evolução do sistema nervoso central, em especial da importância da não supressão do sistema límbico para o funcionamento cerebral.

Também é coerente com a observação da indução de um estado patológico qualitativamente diferente do normal na presença de lesão de estruturas mais “inferiores” e ausência de lesão das “superiores”.

Este quadro não pode ser explicado somente pela alternância positivo/negativo da concepção Jacksoniana.

5.2.6. Correlação dos achados cerebrais do estudo com os achados de estudos neuroquímicos sinápticos.

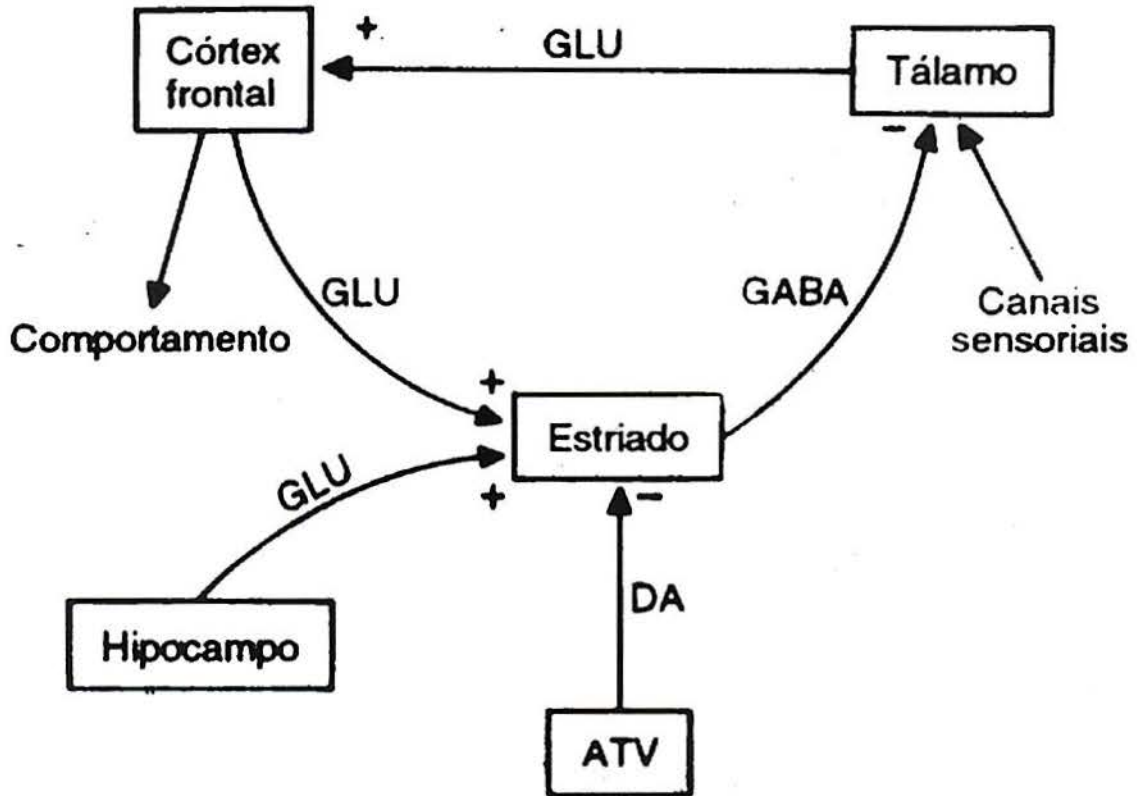
É possível fazer uma conexão dos achados estruturais do estudo com os de estudos neuroquímicos, que mostram alterações de diferentes sistemas, especialmente dopaminérgico, serotoninérgico, glutamatérgico e GABA, entre outros. Não há evidência de hipodesenvolvimento de regiões mesencefálicas, mais ricas de corpos celulares dopaminérgicos (substância negra/núcleo A9 e Núcleo Tegmentar Ventral/A10). Também não há evidência de hipodesenvolvimento de outras regiões ricas em terminais dopaminérgicos, como o estriado dorsal (núcleos caudato e putamen), que recebem as fibras originadas

do núcleo A9 (via nigroestriatal do sistema mesotelencefálico) No entanto, o estriado ventral (núcleo accumbens) e amígdala, também ricos em terminais dopaminérgicos, e parte do sistema dopaminérgico mesolímbico (Núcleo A 10 mesencefálico-sistema límbico) mostra alterações estruturais. Carlsson & Carlsson (1990) propõem um modelo em que distúrbios no funcionamento do circuito córtico-estriado-talâmico provocam balanço de diferentes neurotransmissores que provocam a síndrome esquizofrênica.

O modelo de Carlsson & Carlsson (mod. por Graeff, 1993) envolve quatro regiões cerebrais (Tálamo, Córtex Pré-frontal, Estriado Ventral, Hipocampo e Área Tegmentar - Ventral do Tálamo - núcleo A10) com interação recíproca envolvendo Dopamina, GABA, Glutamato e Colecistocinina (Figura 2.). No modelo, o Córtex Pré-frontal seria hiperestimulado por déficit de funcionamento do filtro sensorial do tálamo. Este déficit de filtragem talâmica teria origem não a nível de tálamo, mas sim no hipodesenvolvimento de estriado ventral (núcleo accumbens) e amígdala (que hipodesenvolvido teria baixa ação inibitória tipo GABA sobre tálamo, e seria pouco modulado pela atividade dopaminérgica originária da Área Tegmentar-Ventral/ A10) e hipocampo (que hipodesenvolvido teria pouca capacidade excitatória glutamatérgica/CCK sobre estriado ventral).

Através de uma via dopaminérgica, a ATV/A10 inibe o estriado reduzindo o funcionamento das vias GABA-érgicas que se projetam no tálamo. Com isso, a via ATV/A10 se opõe à influência excitatória do córtex e hipocampo sobre o estriado. Assim, um aumento do tono dopaminérgico e/ou redução da atividade glutamatérgica córtico-estriatal e subículo-estriatal convergem para o mesmo neurônio GABA-érgico do estriado, fazendo com que este tenha pouca ação inibitória sobre o tálamo.

FIGURA 2
Conexões alteradas em Esquizofrenia
e principais neurotransmissores envolvidos (Graeff, 1993).



Esquema representativo de circuitos neurais envolvidos na gênese da esquizofrenia. O circuito envolvendo o estriado e o tálamo protege o córtex da sobrecarga de informações. Fibras originárias do hipocampo projetam-se sobre neurônios GABAérgicos no núcleo acúm-bens (estriado ventral). Estes circuitos córtico-estriatais talâmicos são modulados por vias dopaminérgicas mesolímbicas.

ATV = área tegmental ventral
 GLU = glutamato
 DA - Dopamina
 GABA - ácido alfa-aminobutírico
 O sinal + indica sinapses excitatórias
 e o sinal - indica sinapses inibitórias.

Uma hipótese que complementa esta é a de Deakin et alii (1989) que mostrou redução de glutamato em córtex temporal esquerdo e aumento de dopamina na amígdala ipsilateral. Como o córtex temporal é a maior fonte de aferentes corticais para a amígdala, acredita-se que este menor volume temporal estaria associado a menor atividade glutamatérgica deste; esta menor atividade glutamatérgica sobre a amígdala levaria a hiperatividade dopaminérgica na amígdala. Como o córtex órbito-frontal e o pólo temporal acham-se ligados pelas fibras do fascículo uncinado, Deakin et alii acreditam que o circuito basolateral do cérebro está com seu funcionamento perturbado na Esquizofrenia, resultando daí uma incapacidade de reconhecer sinais socialmente significativos (parte do déficit cognitivo observado nos esquizofrênicos (Graeff e Brandão, 1993).

Os presentes achados, de aumento de razões a nível de lobo temporal e sistema límbico, em especial em áreas ricas de sinapses glutamatérgicas, nos dá uma certa explicação para a observação de déficit cognitivos demonstrados por estes pacientes. Comparados com os controles existe perda de alguns aspectos como a memória para texto falado (memória auditiva) e a abstração, sem que outras funções como julgamento moral e memória para faces (memória visual) sejam afetadas. Estes déficits podem estar associados a alterações no processo de potenciação de longo termo (LPT). Postulada como a possível base da memória (Bliss & Collingridge, 1993), a LPT é uma propriedade intrínseca das sinapses glutamatérgicas. Sendo sinapse específica, a LPT pressupõe que para cada engrama de memória (unidade mínima de memória) corresponde uma rede sináptica específica.

Em extensão, o modelo de LPT implica que cada neurônio pode participar de muitas memórias, cada uma delas através

de uma sinapse ou uma combinação destas; cada memória depende então da operação de redes (componentes de geração e expressão da LTP (Gluck e Granger, 1993). Izquierdo (1993) comenta que não é por acaso que cada célula piramidal do hipocampo córtex entorinal e neocórtex recebe milhares de aferentes excitatórios, a maioria deles glutamatérgicos, e projeta outro tanto para outras regiões. Os processos destas áreas se mostram sensíveis à ação de muitos outros transmissores, seja agonistas GABA, antagonistas NMDA, 1,4, 5-inositol trifosfato, e outros, e modulado por outros sistemas como o colinérgico e o muscarínico (Izquierdo, 1993).

De maneira geral, os achados concordam com os de outros pesquisadores, e apontam para patologia temporal não progressiva com mais provável ocorrência neurodesenvolvimental. Se estes achados continuarem a ser repetidos, vai ficar mais provável que as mudanças cerebrais estruturais estejam basicamente sob controle genético (por exemplo, gens que programam o crescimento e desenvolvimento normal do cérebro) com alguma modulação de ocorrências desfavoráveis perinatais e outros fatores ambientais (no estudo, problemas da unidade social e problemas psicossociais), assim contribuindo para a heterogeneidade da síndrome esquizofrênica.

6. CONCLUSÕES

Dos fatores de risco para ATCC, 5 deles (Idade, Condições de Gestação e Parto, Problemas Psicossociais, Classe Social e Alterações de Unidade Familiar antes dos 18 anos) foram associados com Esquizofrenia, mas não o foram com alterações de Razão Supra-selar, não podendo, então, ser considerados fatores de risco para alterações cerebrais. Assim, stress familiar crônico no início da vida, classe social mais baixa no início da vida e problemas de funcionamento familiar foram associados à Esquizofrenia de forma independente das alterações tomográficas cerebrais, e também não mostraram aumentar a patologia cerebral supra-selar. O achado inesperado foi relativo à ausência de risco das condições de gestação e parto no aumento de razões cerebrais de cisterna supra-selar, uma vez que se sabe que complicações como hipoxia perinatal, infecções virais durante a gestação, trabalho de parto prolongado, asfixia, etc. aumentam o risco de Esquizofrenia (Sacchetti et ali, 1992). Possivelmente, o efeito das Condições de Gestação e Parto se faz por outra via que não a detectada por estas medidas de Tomografia Computadorizada de Crânio, ou ocorre de forma mais sutil, detectável apenas por métodos de maior sensibilidade (Ressonância Magnética, por exemplo).

O estudo mostra o efeito de fatores sociais (classe social baixa, problemas de estrutura familiar e alto nível de problemas psicossociais) em paralelo com aumento de razões cerebrais de áreas cerebrais temporais (Cisura Silviana, Cornos Temporais de Ventrículos Laterais e Terceiro Ventrículo). O estudo de efeito simultâneo mostra contribuição importante do efeito da Idade, Razão de Terceiro Ventrículo, Razão de Cisterna Supra-selar e Razão de Cornos Temporais, no desfecho de Esquizofrenia.

Evidentemente, o delineamento tipo caso-controle tem suas limitações no sentido de detectar riscos, e em especial quando trabalha com variáveis que podem ser afetadas pelo tempo (memória e lembrança de eventos anteriores) e inclusive aparecer modificadas de acordo com o clima emocional da entrevista de coleta de dados. As alternativas de eliminação destes tipos de viés se dariam através de cruzamento dos dados com os Prontuários de Serviços de Arquivo Médico e Estatístico do Hospital e outros Serviços, ou então através de execução de estudos prospectivos, estudando o sujeito antes da exposição aos fatores, e sem a doença, para registrar “se” e “quando” o indivíduo adoece. No entanto, estes estudos são muito caros, devendo ser vistos como desejados, porém necessitando recursos adicionais para sua implementação, em especial a montagem de um banco de dados padronizado com abrangência populacional (Abreu et alii, 1989).

Pode-se pensar adicionalmente que haveria ainda outro grupo de fatores que realmente afetava o desfecho, e que não foi medido. Um deles é a questão da história familiar de Esquizofrenia. No estudo esta variável não foi estudado, por limitações metodológicas: como averiguar com certeza ocorrência de Esquizofrenia em outros membros sem examiná-los? Sabe-se que muitas das pessoas ditas esquizofrênicas na verdade são portadoras de Transtorno Afetivo Bipolar com sintomas psicóticos. Assim se correria o risco de assinalar como positivo para história familiar aquele que diz que um parente seu tem Esquizofrenia, mas que na verdade este possui outro diagnóstico. Assim, esta variável não foi determinada, como eventualmente deveria ser se pudessemos avaliar diretamente todos estes membros afetados.

O estudo ressalta a importância do lobo temporal e de certa forma explica a base neurológica dos sintomas de Esquizofrenia

(perda de juízo crítico, teste de realidade, memória operante, raciocínio normativo). Reforça também a noção de que o problema não é de lobo frontal e sim possivelmente de conectividade têmporo-frontal, uma vez que o juízo crítico e memória operante são funções desta conectividade.

A relação encontrada entre Esquizofrenia e alteração de Unidade Sócio-Familiar (EAUSF-M) coloca novamente em discussão a questão da interação ambiente com uma vulnerabilidade cerebral. Um ambiente sócio-familiar com maior isolamento, migração, passando privações, com relações sociais de desarmonia, perda de dinheiro, conflitos nas relações pessoais e com má integração social, ao agir antes dos dezoito anos, poderia ter um efeito deletério sobre a pessoa, talvez deixando-a mais vulnerável a stress, ou complicando uma lesão de neurodesenvolvimento que, em outras condições, passaria despercebida.

O interessante neste sentido foi que a classe social teve efeito somente no estudo bivariado, não mostrando importância no modelo multivariado. Isto dá mais destaque ainda à necessidade de se avaliar mais freqüentemente o funcionamento da unidade social, além da simples medida de classe. Esta última questão do funcionamento pode dizer pouco quanto a causas da Esquizofrenia, apesar de aparentemente dizer algo sobre a questão do acesso a cuidados de saúde mais eficazes em classe mais altas, e a respeito de prognóstico de Esquizofrenia que tem sido observado diferente em países desenvolvidos e em desenvolvimento (Jablensky, 1987).

Quanto às respostas aos objetivos inicialmente formulados, pode-se concluir que:

1. Existe uma tendência ($p=0.056$) de relação entre Complicações de Gestação e Parto (CGP) e Esquizofrenia, porém esta tendência de efeito não se mantém no estudo desta relação nos indivíduos portadores de ventriculomegalia.

O estudo separado do efeito de CGP e aumento selar nos controles não mostrou significância ($p=0.360$), e o do CGP e Esquizofrenia nos indivíduos sem aumento selar também não mostrou efeito ($p=0.250$). Isto sugere que a tendência de efeito que existe isolada de Complicações de Gestação e Parto e Esquizofrenia não aumenta a cisterna supra-selar nos normais e não provoca Esquizofrenia naqueles indivíduos de sela normal. O risco estimado é pequeno e não significativo nestes dois casos citados.

Este efeito de Complicações de Gestação e Parto, se confirmado com amostragem maior, possivelmente se dá por outras vias que não o dano a estruturas adjacentes à cisterna supra-selar, ou então ocorre por dano em áreas não detectadas pelo método de TCC.

2. A medida mais marcada e robusta mantida no modelo logístico foi a de Razão Supra-selar (RCSS), seguida de Terceiro Ventrículo (R3V) e Cornos Temporais de Ventriculos Laterais (RCTVL).

A RCSS, R3V e RCTVL são justamente áreas adjacentes dos locais vistos como mais alterados em estudos anatomo-patológicos e de Ressonância Magnética, de áreas de lobo temporal mesial e sistema límbico.

3. Existem efeitos independentes das alterações neurológicas e das alterações de Unidade Sócio-Família antes dos dezoito anos (EAUSF/M), na Esquizofrenia. No entanto, não foi

possível avaliar a interação entre as variáveis, possivelmente pelo número restrito de observações. Este estudo poderia ser possível de ser feito com amostras maiores.

4. Ocorrem alterações cerebrais que variam de frequência nos controles, de 8 a 14%, enquanto nos casos as mesmas variam de 26% a 73%.

A maior diferença ocorre na Cisura Silviana (73% em casos, 14% em normais, razão de chances 16.8) e Cisterna Supra-selar (73% em casos e 11% em normais, razão de chances 21.7). Eventualmente, com amostra maior, poderíamos estudar 2 desvios-padrão da média, o que talvez desse diferenças ainda maiores entre casos e controles. No entanto, esta diferença, com o uso de 1 desvio padrão da média, já é impressionante por si mesma e responde a questão 4.

5. Existe um grau de superposição entre índices de alteração estrutural em pacientes e controles, porém este grau é pequeno, especialmente a nível de cisura silviana e cisterna, onde a diferença em magnitude é de mais de 6 vezes em termos de frequência de alterações (73% / 11%).

6. A idade tem efeito mesmo em análise multivariada, e deve ser considerada.

No entanto, seu efeito não é tão grande a ponto de anular o efeito das demais. Na análise multivariada, mesmo se introduzindo idade na equação, quatro variáveis seguem mostrando efeito simultâneo e independente dela: Cisterna, Terceiro Ventrículo, Cornos Temporais e Unidade Social antes dos 18 anos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABREU, P. Study of Selected Factors for Schizophrenia. Monografia apresentada junto ao "Department of Mental Hygiene" da "The Johns Hopkins University", de Baltimore, MD, para obtenção de título de Master of Health Sciences/MHS, junho de 1988.
- ABREU, P. Relatório de Consultoria ao Programa de Saúde Mental do Uruguay para a Organização Pan-americana de Saúde. Montevideo, 1991 (mimeo).
- ABREU, P. (Ed). Boletim do Departamento de Psiquiatria Biológica da Associação Brasileira de Psiquiatria, Ano 1, nº 1, 1994.
- ABREU, P. et alii. Registros em Saúde Mental. Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul, 11(11): 1989.
- ABREU, P. et alii. Fardo do paciente psiquiátrico crônico na família. Revista da ABP-APAL, 13(2): 49-52, 1991.
- ABREU, P. et alii. Estudo de Confiabilidade do DSM-III-R Checklist. Jornal Brasileiro de Psiquiatria, 43(10):561-563, 1994.
- ALDA, M. et alii. Study of Chronic schizophrenics with positive and negative family histories of psychosis. Acta Psychiatry Scand., 83:334-337, 1991.
- ALLEN, H. Positive and Negative Symptoms and the Thematic Organization of Schizophrenic Speech. Brit. J. Psychiatry, 144:611-617, 1984.
- ALTSHULER, L; CASANOVA, ME; GOLDBERG, T. et al. Shape and area measurements of hippocampus and parahippocampal gyrus in schizophrenics, suicide and control brains. Neuroscience Abstracts, 14:247, 1988, cit. por Nasrallah, 1992.
- AMBELAS, A. Pre-schizophrenics: Adding to the evidence, shapening the focus. Brit. J. Psychiatry: 160:401-404, 1992.

- ANDERSEN, P. et alii. Dopamine receptor subtypes: beyond the D1/D2 classification. *Tips*, vol. 11, 1990.
- ANDREASEN, N. Can Schizophrenia be localized in the brain? The Progress in Psychiatry series. APA Press, Washington, DC, 1986.
- ANDREASEN, N. et alii. Ventricular enlargement in schizophrenia relationship to positive and negative symptoms. *Am. J. Psychiatry*, 139(3):297-301, 1982.
- ANDREASEN, N. et alii. Structural Abnormalities in the Frontal System in Schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*: 43:136-145, 1986.
- ANDREASEN, N. et alii. Workshop on Schizophrenia, PET and Dopamine D2 Receptors in the human neostriatum. *Schiz. Bull.* 14: 471-484, 1988.
- ANDREASEN, N. et alii. Magnetic Resonance imaging of the brain schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 47:615-621, 1990.
- ANDREASEN, N. et alii. Ventricular enlargement in schizophrenia evaluated with Computed Tomographic Scanning: effect of gender, age and stage of illness. *Arch. Gen. Psychiatry*, 47:1008-1015, 1990.
- ANDREASEN, N. et alii. Intelligence and brain structure in normal individuals. *Am. J. Psychiatry*: 150:1, 1993.
- APA. Diagnostic Criteria from DSM III-R, 1987. APA Press, p. 113-118.
- APPELO, M. et alii. Specific skills and social competence in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scand.*, 85: 419-422, 1992.
- ARBAS, AE; MEINERTZHAGEN, TE; SHAU, SR. Evolution in nervous systems. *Annu. Rev. Neurosci.*, 14:9-38, 1991.
- ARMSTRONG, E. Evolution of the brain. In: PAXINOS, G. (Ed). *The human nervous system*. Academic Press, 1990.
- ARMSTRONG, E. The limbic system and culture. *Human Nature*, 2:117-136, 1991.

- ARMSTRONG, E; CLARKE, MR; HILL, EM. Relative size of the anterior thalamic nuclei differentiates anthropoids by social system. *Brain, Behavior and Evolution*, 30:263-271, 1987.
- ARNOLD, S. et alii. Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 48:625-632, 1991.
- BACHARACH, L. Dimensions of Disability in the Chronic Mentally III. *Hospital and Community Psychiatry*, 37(10):981-982, 1986.
- BACHARACH, L. "The Chronic Patient": In: Search of a Title *Hospital and Community Psychiatry*, 43(9):867-868, 1992.
- BACHARACH, L. et alii. Defining chronic mental illness a concept paper. *Hospital and Community Psychiatry*, 39(4):383-388, 1988.
- BARBAS, H; DUBROWSKY, B. Characteristics of dorsal neck afferent input to the cat frontal cortex before and after funiculus section. *Exp. Neurol.* 67:35-51, 1980.
- BARON, M. Genetics of schizophrenia: II. Vulnerability traits and gene markers. *Biol. Psychiatry*, 21:1189-1211, 1986.
- BARON, M. et alii. Positive and Negative Symptoms - Relation to Familial Transmission of Schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 161:610-614, 1992.
- BARTA, PE et alii. Auditory Hallucinations and Smaller Temporal gyral volume in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 147:1457-1462, 1990.
- BARTKO, G. et alii. Predicting neuroleptic response from a combination of multilevel variables in acute schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scand.* 82: 408-412, 1990.
- BARTKO, J. et alii. On the methods and theory of reliability. *The Journal of Nerv. and Mental Dis.*, 63(5), 1976.
- BATESON, G. et alii. Toward a Communication Theory of Schizophrenia. *Behav. Science*, 1:251, 1956.

- BECKER, D. et alii. Serum interferon in first psychotic attack. *Br. J. Psychiatry*, 157:136-138, 1990.
- BECKMAN, H. & JAKOB, H. Prenatal disturbances of cell migration in the entorhinal region: a common vulnerability factor in functional psychoses? *J. Neural. Transmission* 84:155-164, 1991, cit. por Dubrowsky, 1993b.
- BENES, F. An analysis of the arrangement of neurons in the cingulate cortex of schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 44:608-616, 1987.
- BENES, F. et alii. Normal ventricles in young schizophrenics. *Brit. J. Psychiatry*, 141:0-93, 1982.
- BENES, F. et alii. Reduced neuronal size in posterior hippocampus of schizophrenic patients. *Schizophrenia Bull.*, 17(4): 597-608, 1991.
- BERTOLETE, JM. Consultoria en Salud Mental: una experiencia en Uruguay. Relatório para a Organização Pan-Americana de Saúde, Montevideo, 1990 (mimeo).
- BERTOLETE, JM. Contribuição ao estudo do quadro clínico do Alcoolismo: O registro triaxial dos problemas físicos, psicológicos e sociais de saúde do alcoolista. Tese de Doutorado, Pós-graduação em Clínica Médica, UFRGS, 1990.
- BETTE, R. et alii. Disease and dysfunction: the value of axis V. *Hospital and Community Psychiatry*, 41(9):959-964, 1990.
- BIRCHWOOD, M. et alii. The influence of ethnicity and family structure on relapse in first-episode schizophrenia. *Brit. J. Psychiatry*, 161:783-790, 1993.
- BLAIN, D. No More Young Adult Chronic Patients. *Hospital and Community Psychiatry*, 38(1):5, 1987.
- BLEULER, E. *Psiquiatria*. 15a. Ed., RJ, Guanabara-Koogan, 1985.

- BLEULER, E. *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias*. Trad. Zinkin J. NY, I. Press, 1950.
- BLISS, E. & COLLINGRIDGE, J. A synaptic model of memory: long term potentiation in hippocampus. *Nature*, 361:31-39, 1993.
- BLOCH, D. & KRAEMER, HC. 2 x 2 Kappa coefficients: measures of agreement or association. *Biometrics*, 45:269-287, 1989.
- BLOOM, F. Neuro-humoral transmission and the CNS. *Ann. N.Y. Med. Accad.*, 66:631-643, 1957.
- BOGERTS, B. The role of limbic and paralimbic pathology in the etiology of Schizophrenia. *Psychiatry Research*, 9:255-256, 1989.
- BOGERTS, B. et alii. Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 42:784-791, 1985.
- BOGERTS, B. et alii. Cell numbers in the pallidum and hippocampus of schizophrenics. In: SHAGAN, C. et alii. *Biologic Psychiatry*. Amsterdam. Elsevier, 1986, p. 1178-1186.
- BOGERTS, B. et alii. Post-mortem volume measurements of limbic system and basal ganglia structures in chronic schizophrenics. *Schizophrenia Research*, 3:295-301, 1990.
- BOSCH, R. Coping Style and Cognitive Dysfunction in Schizophrenic Patients. *Br. J. Psychiatry*, 161(suppl.18):123-128, 1992.
- BRACHA, H. et alii. Second-Trimester Markers of Fetal Size in Schizophrenia: A Study of Monozygotic Twins. *Am. J. Psychiatry*, 149:1355-1361 1992.
- BRAFF, D. & GEYER, M. Sensorimotor Gating and Schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 47(2):181-188, 1990.
- BRAFF, D. et alii. Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry*, 49(3):206-215, 1992.

- BREIER, A. et alii. Course of Illness and Predictors of Outcome in Chronic Schizophrenia: Implications for Pathophysiology. *Br. J. Psychiatry*, 161(suppl.18): 38-43, 1992.
- BRENNER, H. et alii. Biological and Cognitive Vulnerability Factors in Schizophrenia: Implications for Treatment. *Br. J. Psychiatry*, 161:154-163, 1992.
- BRESLOW, NE & DAY, NE. *Statistical Methods in Cancer Research, Vol. 1: The Analysis of Case-Control Studies*, Lyon. Int. Agency for Research on Cancer, 1980.
- BROWN, J. Phosphomonoesters and Phosphodiesterases in the Brains of Schizophrenic Patients. *Arch. Gen. Psychiatry*, 49:416, 1992.
- BROWN K. et alii. Movement disorders and psychological tests of frontal lobe function in schizophrenic patients. *Psychological Medicine*, 22:69-77, 1992.
- BRUNELLO, N.; MENDLEWICZ, J. & RACAGNI, G. *New Generation of Antipsychotic Drugs: Novel mechanisms of actions*. Karger, NY, 1993, 146p.
- BUCHANAN, R. et alii. Structural abnormalities in deficit and nondeficit schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 150(1):59-65, 1993.
- BUKA, J. et alii. Pregnancy/Delivery Complications and Psychiatric Diagnosis: A prospective study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 50:151-157, 1993.
- BULLOCK, TH. Integrative systems research on the brain: Resurgence and new opportunities. *Ann. Rev. Neurosci.* 16: 1-15, 1993.
- BUSNELLO, E. et alii. Aspectos interculturais de classificação e diagnóstico. Tópicos psiquiátricos e psicossociais na Vila São José do Murialdo. *J. Bras. Psiq.*, 32(4):207-20, 1983.
- BUSNELLO E. et alii. Morbidade psiquiátrica na população urbana de Porto Alegre. *J. Bras. Psiq.*, 42:55S-60S, 1993.

- CAETANO, D; FROTTA-PESSOA, O; BECHELLI, LP. Esquizofrenia, Atualização em Diagnóstico e Tratamento. Atheneu, São Paulo, 1993, 293p.
- CAIAFFA, V. Toxoplasmosis and Mental Deficiency: A Case-Control Study. Tese de Doutorado em Epidemiologia apresentada junto ao Departamento de Epidemiologia da "The Johns Hopkins University", School of Hygiene and Public Health. Baltimore, MD, 1992.
- CALLAGHAN E. et alii. Obstetric complications, the putative familial - sporadic distinction, and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Brit. J. Psychiatry*, 157:578-584, 1990.
- CANNON, T. et alii. Genetic and Perinatal Determinants of Structural Brain Deficits in Schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 46:883-889, 1989.
- CANNON, T. et alii. Developmental Brain Abnormalities in the Offspring of Schizophrenic Mothers. *Arch. Gen. Psych.*, 50:551-564, 1993.
- CARLSSON, M.; CARLSSON, A. Schizophrenia: A subcortical neurotransmitter imbalance syndrome. *Schiz. Bull*, 16:425-433, 1990.
- CARPENTER, W. The Negative Symptom Challenge. *Arch. Gen. Psychiatry*, 49(3):236-237, 1992.
- CARPENTER W. et alii. Deficit and non deficit forms of Schizophrenia: the concept. *Am. J. Psys.*, 145:578-583, 1988.
- CARPENTER, W & BUCHANAN, R. Schizophrenia (Review Article). *The New England Journal of Medicine*, March 10, pp. 681-690, 1994
- CASCELLA, L. & PEARLSON, G. Effects of Substance Abuse on Ventricular and Sulcal Measures Assessed by CT. *Br. J. Psychiatry*, 159:217-221, 1991.
- CEITLIN, LH et alii. Elaboration of word lists in portuguese with emotional content. *Int. J. Methods in Psychiatric Research*, 4:422-430, 1994.
- CERQUEIRA, L. *Psiquiatria Social: Problemas Brasileiros de Saúde Mental*. Atheneu, RJ, 1984, 417p.

- CHAIKA, E. & LAMBE, R. The locus of dysfunction in schizophrenic speech. *Schizophrenia Bull.*, 11(1), 1985.
- CHAIKA E. et alii. About the cover: Behavior in Schizophrenia. *Schizophrenia Bull.*, 11(1):7-14, 1985.
- CHAKOS, MH et alii. Prospective MRI study of caudate pathomorphology in first episode schizophrenia. *Schizopr. Res.*, 9:196, 1993.
- CHANG, W. et alii. Plasma homovanillic acid levels and subtyping of schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 23:239-244, 1987.
- CHAVES, M. Tratamentos Pós-Treino e Pré-Teste e suas influências sobre o processamento de informação em humanos, e algumas implicações clínicas. Importância de uma bateria para funções corticais superiores no diagnóstico diferencial entre depressão e demência. Tese apresentada ao Curso de Pós-graduação em Medicina: Clínica Médica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Doutor, 1989.
- CHAVES, M. & IZQUIERDO, I. Differential diagnosis between dementia and depression: a study of efficiency increment. *Acta Neurol. Scand.*, 85:378-382, 1992.
- CHU, O. et alii. The left temporal horn is enlarged in both schizophrenia and bipolar disorder. *Biol. Psychiatry*, 33:122A, 1993.
- COHEN, B. et alii. Comparison of MRI and CT Scans in a Group of Psychiatric Patients. *Am. J. Psychiatry*, 145(9): 1084-1088, 1988.
- COLTER, N. et alii. White matter reduction in the parahippocampal gyrus of patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 44:1023, 1987.
- COLTER T. et alii. Developmental arrest of asymmetries in early onset schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 29(3):247-253, 1989.
- CONRAD, AJ et alii. Hippocampal pyramidal disarray in schizophrenia as bilateral phenomena. *Arch. Gen. Psychiatry*, 48:413-417, 1991.

- CORNBLATT, B. et alii. Childhood Attentional Dysfunctions Predict Social Deficits in Unaffected Adults at Risk for Schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 161(suppl.18):59-64, 1992.
- COTMAN, C. & IVERSEN, L. Excitatory amino acids in the brain focus on NMDA receptors. *Tins*, 10(7):263-265, 1987.
- CRAMER P. et alii. Schizophrenia and social judgement: Why do schizophrenics get it wrong? *Br. J. Psychiatry*, 160:481-487, 1992.
- CRAWFORD J. et alii. Estimation of premorbid intelligence in schizophrenia. *Brit. J. Psychiatry*, 161:69-74, 1992.
- CROCETTI, GM et alii. Selected aspects of the epidemiology of psychosis in Croatia, Yugoslavia. *Am. J. Epidemiology*, 94:126-134, 1971.
- CROW, T. The Continuum of Psychosis and its Genetic Origins: The Sixty-fifth Maudsley Lecture. *Br. J. Psychiatry*, 156:788-797, 1990.
- CROW, T. Origins of Psychosis and the Evolution of Human Language and Communication. In: BRUNELLO, N.; MENDLEWICZ, J. & RACAGNI, G. (Eds). *New Generation of Antipsychotic Drugs: Novel Mechanisms of Action*. *Int. Acad. Biomed Drug Res. Basel, Karger*, 4:39-61, 1993.
- CROW, T. & DONE, DJ. Prenatal exposure to influenza does not cause schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 161:390-393, 1992.
- CROW, T. & JOHNSTONE, E. Monoamine mechanisms in chronic Schizophrenia: post-mortem neurochemical findings. *Br. J. Psychiat.*, 134:249-256, 1979.
- CROW, T. et alii. Lateralized asymmetry of temporal horn enlargement in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 1:155-156, 1988.
- CSERNANSKY J. et alii. 5-HIAA in cerebrospinal fluid and deficit schizophrenic characteristics. *Br. J. of Psychiatry*, 156:501-507, 1990.

- CULLBERG, J. et alii. Persistent auditory hallucinations correlate with the size of the third ventricle in schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scand.*, 86:469-472, 1992.
- CUTTING, J. The Role of Righth Hemisphere Dysfunction in Psychiatric Disorders. *Br. J. Psychiatry*, 160:583-588, 1992.
- CUTTING, J. & MURPHY, H. Impaired Ability of Schizophrenics, Relative to Manics or Depressives, to Appreciate Social Knowledge about their Culture. *British Journal of Psychiatry*; 157:355-358, 1990.
- DAHLSTROM, W. Tests: Small Samples, Large Consequences. *American Psychologist*, April 1993, pp. 393-399.
- DAVID, A.S. Frontal lobology - psychiatrist's new pseudoscience. *Br. J. Psychiatry*, 161:244-248, 1992.
- DAVIS, K. et alii. Dopamine in shizophrenia: A review and reconceptualization. *Am. J. Psychiatry*, 148:11, 1991.
- DEAKIN J. et alii. Frontal Cortical and Left Temporal Glutamatergic Dysfunction in Schizophrenia. *Journal of Neurochemistry*, 52:1781-1786, 1989.
- DEAN, A.G. et alii. Epi-info Version 5: A word processing, database and statistics program for epidemiology on microcomputers. USD, Incorporated, Stone Mountain, Georgia, 1990, Revised, october 1991.
- DEGREEF, L. et alii. Volumes of Ventricular System Measured from Magnetic Ressonance Images in First-Episode Schizophrenic Patients. *Arch. Gen. Psychiatry*, 49:531-537, 1992.
- DENNIS, C. and ROTHMAN, S. The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic-ischaemic neuronal death. *Annu. Rev. Neurosci.*, 13:171-82, 1990.
- DOHRENWEND, BP et alii. *Mental Illness in the United States. Epidemiological Estimates.* Praeger, NY, 1980.

- DOHRENWEND, B. et alii. Socioeconomic status and psychiatric disorders: the causation-selection issue. *Science*, 255:946-952, 1992.
- DUBROWSKI, B. Evolution of Nervous Systems and Psychiatry: Consequences of the Vertical and Horizontal Duality of the Evolutionary Process. *J. Psychiatr. Neurosci.*, 18(5):245-259, 1993.
- DUBROWSKY, B. Fundamental Neuroscience and the Classification of Psychiatric Disorders. Mimeo presented at the 4th World Congress of Psychiatry, Rio de Janeiro, June 1993.
- DUBROWSKY, B. et alii. Effects of Adrenocortical Steroids on Long-Term Potentiation in the Limbic system: Basic Mechanisms and Behavioral Consequences. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 13(4):399-414, 1993.
- DUBROWSKY, B. & GARCIA-RILL, J. Convergence of tectal and visual cortex input in cat motor sensory cortex. *Exp. Neurol.*, 33:475-484, 1971.
- DUNHAM, HW. Current status of Ecological Research in Mental Disorder. In: *Mental Health and Mental Disorder*. Ed. Rose, AM London, Routledge & Kegan Paul, 1956.
- EATON, W. Epidemiology of Schizophrenia. *Epidemiologic Reviews*, 7:105-126, 1985.
- EBMEIER, KP et alii. P300 and smooth eye pursuit: concordance of abnormalities and relation to clinical features in DSM-III Schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scand.*, 82:283-88, 1990.
- EDITORIAL. Post-mortem neurochemistry of schizophrenia. *Psychological Medicine*, 18:793-797, 1988.
- EIKMEIER, G. et alii. Postimperative negative variation and skin conductance response in chronic DSM-III-R schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scand.*, 86:346-350, 1992.
- ELKIS, H. Alterações Tomográficas Cerebrais em Alcoolistas. Tese de Doutorado, USP, São Paulo, 1989.

- ELKIS, H. Os conceitos de Esquizofrenia e seus efeitos sobre os critérios diagnósticos modernos. *J. Bras. Psiq.*, 39(5):221-227, 1990.
- ELKIS, H. A síndrome psicorgânica alcoólica. In: ALBUQUERQUE FORTES, JRC & CARDO, W. *Alcoolismo: Diagnóstico e Tratamento*. Sarvier, SP, 1991.
- EVANS, W. An encephalographic ratio for estimating ventricular enlargement and cerebral atrophy. *Arch. Neurol. Psychiatry*, 47:931-937, 1942.
- EY, H. The organo-dynamic concept of psychiatry. In: NATANSON, M.; EY, H. (eds.). *Psychiatry and Philosophy*. Berlim, Springer, 1969.
- FALKAI, P. et alii. Cell loss and volume reduction in the enthorinal cortex of schizophrenics. *Biol. Psychiatry*, 24:515-521, 1988a.
- FALKAI, P. et alii. Measurement of the alpha cell migration in the enthorinal region: a marker for developmental disturbances in Schizophrenia? *Schizophrenia Research*, 1:157-158, 1988b.
- FAUSTMAN, W. et alii. Season of Birth and Neuropsychological Impairment in Schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, vol. 180, No. 10, 1992.
- FEINBERG, J. & Mc ILVRIED, EJ. Wais-R intrasubtest in a chonic schizophrenic population is it an attentional problem? *Journal of Clin. Psycholoy*, 47(3), 1991.
- FIRST, M. et alii. Changes in Substance-Related, Schizophrenic and Other Primarily Adult Disorders. *Hosp. & Comm. Psychiatry*, 45(1);18-20, 1994.
- FISH, B. et alii. Infants at risk for schizophrenia sequelae of a genetic neurointegrative defect. *Arch. Gen. Psychiatry*, 49:221-235, 1992.
- FISH, S. *Schizophrenia*. 3rd ed., Wright PSG, London, 1994, 236p.

- FLEISS, JL. Chapter 12: The measurement and control of misclassification error. *Statistical Methods for rates and propositions*, 2nd Ed., NY, Wiley & Sons, 1981.
- FLEISS, JL. Chapter 13: The measurement of interrater agreement. *Statistical Methods for rates and propositions*. 2nd Ed., NY, Wiley & Sons, 1981.
- FLEISS, JL, SPITZER, R. & BURDOCK, EI. Estimating accuracy of judgement using recorded interviews. *Arch. Gen. Psych.*, 12:562-567, 1965.
- FOERSTER, A. et alii. Low birthweight and a family history of schizophrenia predict poor premorbid functioning in psychosis. *Schizophrenia Research*, 5:13-20, 1991.
- FREEMAN W. & MAURER, K. Images and imaginings from computerized brains. *Psychiatry Research*, 29:239-245, 1989.
- FRITH C. & DONE, DJ. Towards a neuropsychology of schizophrenia. *Brit. J. Psychiatry*, 153:437-443, 1988.
- FRITH, C. et alii. Performance on psychological tests, demographic and clinical correlates of the results of these tests. *Brit. J. Psychiatry*, 159:26-29, 1991.
- FROTA-PESSOA, O. Genética da Esquizofrenia. *J. Bras. Psiquiatria*, 38(4):184-193, 1989.
- FULLER-TORREY, E. Neurologic Abnormalities in Schizophrenia. *Behav. Science*, 1:251-264, 1956.
- FULLER-TORREY, E. A Viral-Anatomical Explanation of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 17(1):15-18, 1991.
- FURLONG, P. et alii. Somatosensory evoked potentials in Schizophrenia. *Brit. J. Psychiatry*, 157:881-887, 1990.
- FURNHAM, A. & BOWER, P. A Comparison of Academic and Lay Theories of Schizophrenia. *Brit. J. Psychiatry*, 161 :201-210, 1992.

- GALINOWSKI, A. et alii. Natural autoantibodies in Schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scand.*, 85:240-242, 1992.
- GARVIZA-TREVIÑO, ES et alii. Neurobiology of Schizophrenic Syndromes. *Hospital and Community Psychiatry*, 40(9):971-979, 1990.
- GELDER, M., GATH, D. & MAYOU, R. *Oxford Textbook of Psychiatry*. 2nd ed. Oxford Med. Publ., Oxford, 1989, 1079p.
- GERSHON S. & RIEDER, R. Major Disorders of Mind and Brain: Schizophrenia and manic-depressive illness are shaped by heredity and marked by structural and biochemical changes in the brain. The predisposing genes remain unknown. *Scientific American*, 267(3):127-133, 1992.
- GETTING, PA. Emerging principles governing the operation of neural networks. *Ann. Rev. Neurosci.*, 12:185-204, 1989.
- GIEL, B. & HARDING, TW. Psychiatric priorities in developing countries. *Brit. J. Psychiatry*, 128:513-22, 1976.
- GIFT, T. et alii. Social Class and Psychiatric Disorder - The Examination of an Extreme. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 176(10):593-597, 1988.
- GLUCK MA & GRANGER R. Computational models of the neural basis of learning and memory. *Ann. Rev. Neurosci.*, 16:667-706, 1993.
- GOLDMAN-RAKIC, P. Prefrontal Cortical Dysfunction in Schizophrenia: The relevance of Working Memory. In: CARROL & BARRET (eds). *Psychopathology and the Brain*, Raven Press, NY, 1-23, 1991.
- GOLDSTEIN, J. & ISUANG, MT. Gender and Schizophrenia: an introduction and synthesis of findings. *Schizophrenia Bull.*, 16(2): 179-183, 1990.
- GOLDSTEIN G. et alii. Hospitalization and cognitive deficits of Schizophrenia: the influences of age and education. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 179:202-206, 1991.

- GONÇALVES, A. et alii: Dermatóglicos em Esquizofrenia em nosso meio. *J. Bras. Psiqu.*, 40:65-78, 1991.
- GOUMENIOUK, A. & CLARK, CM. Prefrontal Lobotomy and Hypofrontality in Patients with Schizophrenia: An Integration of the Findings. *Can. J. Psychiatry*, 37:17-22, 1992.
- GRAEFF, FG & BRANDÃO, ML. *Neurobiologia das Doenças Mentais*. Cap III: Esquizofrenia. Ed. Lemos. 2a. ed., São Paulo, 1993, pp. 51-77.
- GREBB, J. & CANCRO, R. Schizophrenia: Clinical Features. In: KAPLAN, H. & SADOCK, B. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, V. 1: 765, 1985.
- GREENLAND, S. Limitations of the Logistic Analysis of Epidemiologic Data. *Am. J. Epidemiol.*, 110(6):693-698, 1979.
- GREENLAND, S. Modelling and Variable Selection in Epidemiologic Analysis. *Am. J. P. Health*, 79(3): 340-349, 1989.
- GRILLON, C. et alii. Increased Distractibility in Schizophrenic Patients. *Arch. Gen. Psychiatry*, 47:171-179, 1990.
- GROVE, W. et alii. Smooth Pursuit Ocular Motor Dysfunction in Schizophrenia: Evidence for a Major Gene. *Am. J. Psychiatry*, 149:1362-1368, 1992.
- GRUNENBAUM, H. & FRIEDMAN, H. Genes, Brain, and Behavior Advance Abstracts for the Annual Meeting, Association for Research in Nervous and Mental Disease, New York City, December 1-2, 1989. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 177(10), 1989.
- GUELFY G. et alii. Independence of positive and negative symptoms in a population of schizophrenic patients. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 177(5):285-290, 1989.
- GUIMON, J. The biases of psychiatric diagnosis. *Brit. J. Psychiatry*, 154:33-37, 1989.

- GUNBY, P. Epidemiology Indicates a Disorder that Assaults Much of "Humanness" in Prime of Life. *JAMA*, 264(19): 248, 1990.
- HAFNER, H. et alii. The influence of and sex on the onset and course of schizophrenia. *Brit. J. Psychiatry*, 162:80-86, 1993.
- HARDING, T. et alii. The WHO Collaborative Study on Strategies for extending mental health. Care II: The development of new research methods. *Am. J. Psychiatry*, 140(11):1474-1480, 1983.
- HARDING, T. et alii. Chronicity in Schizophrenia: Revisited. *Brit. J. Psychiatry*, 161(suppl.18):27-37, 1992.
- HAUG, JO. Pneumoencephalographic studies in mental disease. *Acta Psychiatrica Scandinavica* (suppl. 165): 1-114, 1962.
- HAWTON et alii. Single-photon emission computerised tomography (SPECT) in Schizophrenia. *Brit. J. Psychiatry*, 156:425-427, 1990.
- HAZEL, EN et alii. Cognitive functioning and symptomatology in chronic schizophrenia. *Psychological Medicine*, 20:357-365, 1990.
- HEINRICHS, RW. Variables associate with Wouscosin Card Sorting Test Performance in Neuropsychiatric patients refered for assessment. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 3(2):107-112, 1990.
- HEINRICHS, RW. Schizophrenia and the Brain: Conditions for a Neuropsychology of Madness. *American Psychologist*, 48(3):221-233, 1993.
- HEINRICHS, RW; COHEN, BP & CARPENTER, WT. Early insight and the management of Schizophrenic decompensation. *J. Nerv. Mont. Dis.*, 173:133-138, 1985.
- HELMCHEN H. Eye movements and psychopathology. *Eur. Arch. Psc. Neurol.*, 239:1-2, 1989.

- HELMCHEN, H. & GAEBEL. Strategies of Clinical Research on Neurobiological Determinants of Psychosis. *Psychiatric Developments*, 1:51-62, 1987.
- HELZER, JE & JANCA, A. DSM-III-R Criteria Checklist. St. Louis, 1988, 47p. (mimeo).
- HIPPIUS H. & MULLER-STEPAHN, F. Los marcadores biológicos de la Esquizofrenia y otras psicosis. *Rev. Bras. Saúde Mental*, 2:2-3, 26-31, 1988.
- HIRT, M. & PITHERS, W. Arousal and Maintenance of Schizophrenic Attention. *Journal of Clinical Psychology*, 46(1), 1990.
- HOSMER, D. & LEMESHOW, S. *Applied Logistic Regression*. Wiley & Sons, NY, 38-134, 1989.
- HOWELS, J. The concept of Schizophrenia. APA Press, 29-59, 1991.
- ILLOWSKY, B. et alii. Stability of CT Scan findings in Schizophrenia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 51:209-213, 1988.
- ITCHEN, H. et alii. Recall and Dating of Psychiatric Symptoms. *Arch. Gen. Psychiatry*, 46:437-443, 1989.
- IZQUIERDO, I. The neurobiology of memory consolidation. *Neurosciences*, 18:1-11, 1992.
- JABLENSKY, A. Multicultural studies and nature of schizophrenia: a review. *Journal of Royal Society of Medicine*, Vol. 80, 1987.
- JABLENSKY, A. & SARTORIUS, N. Culture and Schizophrenia. *Psychological Medicine*, 5:113- 146, 1975.
- JABLENSKY, A; SCHWARZ, R. & TOMOV, T. WHO Collaborative Study on Impairments and Disabilities associated with Schizophrenic Disorders. *Acta Psychiatrica Scand.* 62(Suppl.285):152-163, 1980.

- JAKOB, H. & BECKMAN, H. Prenatal developmental disturbance in the limbic allocortex in schizophrenics. *J. Neural. Transm.*, 65:303-326, 1986.
- JACOB, I. *The logic of life. A history of Meredith.* NY: Vintage Books, 1976.
- JESTE, DV & LOHR, JB. Hippocampal pathologic findings in Schizophrenia: a morphometric study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 46:1019-1024, 1989.
- JOHN, L. et alii. Cognitive dysfunction in Schizophrenia followed up over 5 years, and its longitudinal relationship to the emergence of tardive dyskinesia. *Psychological Medicine*, 20:835-842, 1990.
- JOHNSTONE, EC et alii. Cerebral Ventricular size and cognitive impairment in chronic Schizophrenia. *Lancet*, 1:924-926, 1976.
- JOHNSTONE, EC et alii. Further Investigation of the Predictors of Outcome Following First Schizophrenic Episodes. *Br. J. Psychiatry*, 157:182-189, 1990.
- JONES, P. & MURRAY, R. The Genetics of Schizophrenia is the Genetics of Neurodevelopment. *Br. J. Psychiatry*, 158:615-623, 1991.
- JORGENSEN, P. et alii. Schizophrenia: a 13-year follow-up. *Acta Psychiatrica Scand.*, 79:391-399, 1989.
- JOSEPH, P. et alii. The Perception of Emotion by Schizophrenic Patients. *Br. J. Psychiatry*, 161:603-609, 1992.
- KAHN, E. et alii. Imaging of brain electrophysiologic activity: applications in psychiatry. *Gen. Hosp. Psychiatry*, 14:99-106, 1992.
- KAHN, H. *An Introduction to Epidemiologic Methods.* Oxford, 1983, 166p.
- KAIYA, H. et alii. Computerised tomography in Schizophrenia: familial versus non-familial forms of illness. *Brit. J. Psychiatry*, 155:444-450, 1989.

- KANE, J. & SELZER, J. Considerations on organic exclusion criteria for Schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 17(1):69-73, 1991.
- KAY, S. et alii. Positive and negative syndromes in Schizophrenia as a function of chronicity. *Acta Psychiatrica Scand.*, 74:507-518, 1986.
- KEITH, S.; REGIER, D. & RAE, D. Schizophrenic Disorders. In: ROBINS, L. & REGIER, D. *Psychiatric Disorders in America*, The Free Press, NY, 1991, p. 33-53.
- KELSOE, J. et alii. Quantitative Neuroanatomy in Schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 45:533-541, 1988.
- KENDELL, R. What is a case? *Arch. Gen. Psychiatry*, Vol. 45, 1988.
- KENDELL, R. & ADAMS, W. Unexplained fluctuations in the risk for schizophrenia by month and year of birth. *Br. J. Psychiatry*, 158:758-763, 1991.
- KIEV, A: *Transcultural Psychiatry*. Penguin, Harmondsworth, 1972.
- KING, D. et alii. The clinical correlates of neurological soft signs in chronic Schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 158:770-775, 1991.
- KLAUSNER, J. et alii. Clinical correlates of cerebral ventricular enlargement in Schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 180(7):407-412, 1992.
- KLEIN, M. *Obras Completas*. V.I, p. 57-70. Paidós-Hormé, Buenos Aires, 1964.
- KNIGHT J. et alii. Can autoimmune mechanisms account for the genetic predisposition to Schizophrenia? *Brit. J. Psychiatry*, 160:533-540, 1992.
- KOLB, B. & WHISMAN, IQ. Performance of schizophrenic patients on tests sensitive to left or right frontal temporal parietal function in neurological patients. *J. Nerv. Ment. Dis.*: 171:435-443,1983.

- KOPELOWICZ, A. et alii. Dementia praecox: inescapable fate or psychiatric oversight? *Hospital and Community Psychiatry*, 43(9), 1992.
- KOVELMAN, JA. & SHEIBEL, AB. A neurohistological correlate of Schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 19:1601-1621, 1984.
- LACERDA, A. et alii. Evidências de organicidade na Esquizofrenia. Métodos atuais de pesquisa. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 37:267-270, 1988.
- LANDIS, JR. & KOCH, GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33:159-174, 1977.
- LANIN-KETTERING, B. & HARROW, M. The thought behind the words: A view of schizophrenic speech and thinking disorders. *Schizophr. Bull.*, 11(1):605-625, 1985.
- LAWSON W. et alii. Schizophrenic dementia: clinical and computed axial tomography correlates. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 176(4), 1988.
- LEFF, J. et alii. The International Pilot Study of Schizophrenia: five-year follow-up findings. *Psychol. Medicine*, 22:131-145, 1992.
- LEHMANN, H. Evolution of Ideas about Psychiatric Disorders apresentado no Simpósio: Fundamental Neuroscience and the Kraepelinian View. McGill Univ, Dept. Psychiatry, Montreal, Canada, Sept 1993, 22p. (mimeo).
- LEON, C. et alii. Clinical course and outcome of Schizophrenia in Cali, Colombia a 10-year follow-up study. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 177(10):593-606, 1989.
- LETTERS TO THE EDITOR. How old is the lesion presenting as Schizophrenia? Relevance to the laterality question. *Arch. Gen. Psychiatry*, 47:393, 1990.

- LEWIS, M. et alii. Family History and Cerebral Ventricular Enlargement in Schizophrenia. A Case Control Study. *Br. J. Psychiatry*, 154:629-634, 1989.
- LEWIS, S. Sex and Schizophrenia: Vive la Difference. *Br. J. Psychiatry*, 161:445-450, 1992.
- LIDDLE, P. & MORRIS, D. Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *Br. J. Psychiatry*, 158:340-345, 1991.
- LIDDLE, P. et alii. Patterns of cerebral blood flow in Schizophrenia. *Brit. J. Psychiatry*, 160:179-186, 1992.
- LILIENFELD, A. & LILIENFELD, D. *Foundations of Epidemiology*. 2nd. ed. Oxford Univ. Press, NY, 1980.
- LIMA, B. (ed.). *Manual de Treinamento em Cuidados Primários de Saúde Mental - Unidade Sanitária São José do Murialdo*. Secretaria Estadual de Saúde do RS, 1981, 80p.
- LIMA, B. *Manual para el Trabajador de Atención Primaria en Salud Mental para Víctimas de Desastres*. Ministerio de Salud Pública, División Nacional de Salud Mental, Ecuador, 1991, 36p.
- LOHR, J. & BRACHA, HS. A monozygotic Mirror-Image twin pair with discordant Psychiatric Illnesses: a Neuropsychiatric and Neurodevelopmental Evaluation. *Am. J. Psychiatry*, 149:8:1091-1095, Aug. 1992.
- LOMBARDI, C. et alii. Operacionalização do conceito de classe social em estudos epidemiológicos. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, 22(4):253-265, 1988.
- LOSONCZY, MF et alii. Correlates of lateral ventricular size in chronic schizophrenia. I: Behavioral and treatment response measures. *Am. J. Psychiatry*, 143:976-981, 1986.
- LUCHINS, D. et alii. Lateral ventricular size in the Psychoses: relation to psychopathology and therapeutic and adverse response to medication. *Schiz. Bull.*, 19:518-523, 1983.

- LUCHINS, D. et alii. Lateral ventricular size in the Psychoses: relation to psychopathology and therapeutic and adverse response to medication. *Schiz. Bull.*, 19:518-523, 1983.
- Mac LEAN, PD. Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of the limbic system (visceral brain). *EEG Clinical Neurophysiology*, 4:407-418, 1952.
- Mac LEAN, PD. The triune brain in evolution, role in paleocerebral functions. Plenum Publishing Company, 1990.
- Mac LEAN, PD. On the evolution of three mentalities. In: ASHBROOK, J. (ed.). *Brain culture and the human spirit*. Lanham, NY, Univ. Press of America, 1993.
- MANDLER, G. Recognizing: the judgement of previous occurrence. *Psychol. Rev.*, 87:252-271, 1980.
- MATHERS, D. & GHODSE, H. Cannabis and Psychotic Illness. *Br. J. Psychiatry*, 161 :648-653, 1992.
- MATTISON, M. Neurotransmitters in the regulation of neuronal cytoarchitecture. *Brain R. Reviews*, 13: 179-212, 1988.
- MAYR, E. One long argument: Charles Darwin and the Genesis of modern evolutionary thought. Harvard University Press, 1991 (citado por Dubrovsky, 1993b).
- McEWEN, B. et alii. The vulnerability of the hippocampus to protective and destructive effects of glucocorticoids in relation to stress. *Brit. J. Psychiatry*, 160:18-24, 1992.
- McGLASHAM, MT & CARPENTER, WT. An investigation of the postpsychotic depressive syndrome. *Am. J. Psychiat.*, 133:14-19, 1976.
- McGUIRE M. et alii. Evolutionary biology: a basic science for psychiatry? *Acta Psychiatrica Scand.*, 86:89-96 1992.

- McLARDY, T. Hippocampal zinc and structural deficits in brains from chronic alcoholics and some schizophrenics. *Journal of Orthomolecular Psychiatry*, 4:32-36, 1974.
- McMAHON, TA & BONNER, JT. *On size and life*. Scientific American Library, Inc., NY, 1983.
- McNEIL T. et alii. Congenital malformations and structural developmental anomalies in groups at high risk for psychosis. *Am. J. Psychiatry*, 149:57-61, 1992.
- McQUEEN-FINK et alii. *Transmitter molecules in the brain*. Servier, NE, Vol. 2, 1987.
- MEDNICK, S. et alii. Adult Schizophrenia Following Prenatal Exposure to an Influenza Epidemic. *Arch. Gen. Psychiatry*, 45:189-192, 1988.
- MELLOR, C. Dermatoglyphic evidence of fluctuating asymmetry in Schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 160:467-472, 1992.
- MESULAN, MM & GESCHWIND, A. On the possible role of neocortex and its limbic connections in the process of attention. In: *Schizophrenia. J. Psych. Research*, 14:249-261, 1983.
- MICHELE, V. et alii. Neuropsychological and clinical correlates of temporal lobe anatomy in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scand.*, 85:484-488, 1992.
- MILNER, B. Effects of different brain lesions on card sorting. *Arch Neurology*, 9:100-110, 1963.
- MINKOWSKI, E. *La Schizophrénie*. 2e. edition, Paris, Desclée de Browner, 1953.
- MOLDIN, S. et alii. Replicated psychometric correlates of Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 148:762-767, 1991.
- MORIHISA, M. *Clinical Neuroscience Approaches in Psychiatry*. *Canadian Journal of Psychiatry*, 33(5):412-414, 1988.

- NASRALLAH, HA et alii. Cerebral ventricular enlargement in Schizophrenia: a preliminary follow-up study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 43:157-159, 1986b.
- NASRALLAH, HA et alii. Superior temporal gyrus volume in Schizophrenia and bipolar disorder. *Biol. Psychiatry*, 33:122A, 1993c.
- NELSON, HAZEL E. et alii. Cognitive Functioning and symptomatology in chronic Schizophrenia. *Psychological Medicine*: 20:357-365, 1990.
- OLIVEIRA, E. et alii. Estudo de medidas na tomografia computadorizada. *Revista da ATM* 91, RS, 54-58, 1991.
- OLNEY J. et alii. Excitotoxic amino acids and neuropsychiatric disorders. *Ann. Rev. Psychiatric Toxicol.*, 30:47-71, 1990.
- ONSTAD, S. et alii. Birthweight and obstetric complications in schizophrenic twins. *Acta Psychiatrica Scand.*, 85:70-73, 1992.
- OWEN, M. Will schizophrenia become a graveyard for molecular geneticists? *Psychological Medicine*, 22:289-293, 1992.
- OWEN, M. et alii. Family History and Cerebral Ventricular Enlargement in Schizophrenia. A Case-Control Study. *Br. J. Psychiatry*, 154:629-634, 1989.
- PAKKENBERG, B. Pronounced Reduction of Total Neuron Number in Mediodorsal Thalamic Nucleus and Nucleus Accumbens in Schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry*, 47(11):1023-1028, 1990.
- PALMINI, A. et alii. Distúrbios Psicóticos Ictais, Interictais e Pós-ictais associados a lesões estruturais na Epilepsia de Lobo Temporal: evidências a favor de uma abordagem neurobiológica para sintomas psicóticos. Apresentado no Ciclo de Debates da Sociedade de Psiquiatria, abril 1993, 8p. (mimeo).
- PANDURANGI, A. et alii. Schizophrenic Symptoms and deterioration: Relation to Computed Tomographic Findings. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 176(4):200-206, 1988.

- MORRISON-STEWART, S. et alii. Frontal and non-frontal lobe neuropsychological test performance and clinical symptomatology in Schizophrenia. *Psychological Medicine*, 22:353-359, 1992.
- MOSCARELLI, M. et alii. Ventricle-Brain Ratio and Alogia in 19 Young Patients with Chronic Negative and Positive Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 146:2, 1989.
- MUESER, K. et alii. Diagnostic and demographic correlates of substance abuse in Schizophrenia and major affective disorder. *Acta Psychiatrica Scand.*, 85 :48-55, 1992.
- MULLAN, M. & ROBIN, M. The impact of molecular genetics on our understanding of the psychoses. *Brit. J. Psychiatry*, 154:591-595, 1989.
- MURPHY, HBM & RAMAN, AC. The chronicity of Schizophrenia in indigenous tropical peoples. Results in a twelve-year follow-up survey in Mauritius. *Br. J. Psychiatry*, 118:489-497, 1971.
- NASRALLAH, HA. Neurodevelopmental pathogenesis of Schizophrenia. *Psychiatric Clin. N. America*, 16:269-280, 1993a.
- NASRALLAH, H. The Neuroanatomical Evidence for a Continuum of Psychoses between Schizophrenia and Bipolar Disorder. Manuscripto submetido para publicação em *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 1993b.
- NASRALLAH, HA. The Neuropsychiatry of Schizophrenia. In: YUDOFKY, S. & HALES, R. *The American Psychiatric Press. Textbook of Neuropsychiatry*, 2nd ed., p. 621-638, 1991.
- NASRALLAH, HA et alii. Cerebral atrophy in Schizophrenia and Mania. *Lancet*, 1:1102, 1981.
- NASRALLAH, HA & COFFMAN, JA. Computerized tomography in Psychiatry. *Psychiatric Annals*, 15:239-249, 1985.
- NASRALLAH, HA et alii. A controlled magnetic resonance imaging study of corpus callosus thickness in Schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 21 :274-282, 1986a.

- PANTELIS, C. et alii. Is the concept of frontal-subcortical dementia relevant to Schizophrenia? *Br. J. Psychiatry*, 160:442-460, 1992.
- PAPEZ, JW. A proposed mechanism of emotion. *Arch. Neurology and Psychiatry*, 38:725-743, 1937.
- PEARLSON, GD et alii. Computerized tomographic evidence for generalized sulcal and ventricular enlargement in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 45:633-640, 1988.
- PEARLSON, GD et alii. Ventricle brain ratio, computed tomographic density and brain area in 50 schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry*, 46(8):690-697, 1989.
- PERALTA, V. & CUESTA, MJ. Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology. *Acta Psychiatrica Scand.*, 85:127-130, 1992.
- PERLICK, D. et alii. Negative Symptoms are Related to Both Frontal and Nonfrontal Neuropsychological Measures in Chronic Schizophrenia. *Arch Gen. Psychiatry*, 49(3):245-246, 1992.
- PULVER, A. et alii. Schizophrenia: age at onset, gender and familial risk. *Acta Psychiatrica Scand.*, 82:344-351, 1990.
- PULVER, A. et alii. Risk factors in schizophrenia season of birth, gender, and familial risk. *Br. J. Psychiatry*, 160:65-71, 1992a.
- PULVER A. et alii. Season of birth of siblings of schizophrenic patients. *Brit. J. Psychiatry*, 160:71-75, 1992b.
- PYCOCK C. et alii. Effect of lesion of cortical on subcortical dopamine receptors in rats. *Nature*, 286:74-77, 1980.
- RASMINSKY, M. Hyperexcitability of pathologically myelinated axons and positive symptoms in multiple sclerosis. *Adv. Neurol.*, 31:289-297, 1981.
- RAZ, C. et alii. The use of "normal" medical controls in Tomographic Studies. *Psychiatric Research*, 26:245-248, 1988.

- REDDY, R. et alii. Comparison of negative symptoms in schizophrenic and poor outcome bipolar patients. *Psychological Medicine*, 22:361-365, 1992.
- REYNOLDS, G. Post-mortem neurochemistry of schizophrenia. *Psychological Medicine*, 18:793-797, 1988.
- REYNOLDS, G. Beyond the dopamine hypothesis the neurochemical pathology of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 155:305-316, 1989.
- RIN, H & LIN, TY. Mental Illnesses among Formosan aborigenes as compared with chinese in Taiwan. *J. Mental Science*, 108:134-146 1962 (citado por Jablensky, 1987).
- ROBBINS, M. Psychoanalytic and Biological Approaches to Mental Illness: Schizophrenia. *Journal of the American Psychoanalytic Association*, 40(2), 1992.
- ROBERTS, G. Schizophrenia: the cellular biology of a functional psychosis. *Trends Neurosci.*, 13:207-211, 1990a (citado por Nasrallah, 1992).
- ROBERTS, G. Schizophrenia: a Neuropathological Perspective. *Br. J. Psychiatry*, 158:8-17, 1991.
- ROBERTS, G. The origins of delusion. *Br. J. Psychiatry*, 161:298-306, 1993.
- ROBERTS, GW & BRUTON, CJ. Notes from the graveyard: neuropathology and schizophrenia. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 16:3-16, 1990.
- ROBERTS, GW et alii. A "mock-up" of Schizophrenia: temporal lobe epilepsy and Schizophrenia - like psychosis. *Biol. Psychiatry*, 28:127-143, 1990b.
- ROBINS L. Editorials: Cross-cultural differences in psychiatric disorder. *American Journal of Public Health*, 79(11):1479-1480, 1989.
- RODRIGO, G. et alii. Season of birth of Schizophrenics in Mississippi, USA. *Acta Psychiatrica Scand.*, 86:327-331, 1992.

- ROSSI, A. et alii. Quantification of corpus callosum and ventricles in Schizophrenia with nuclear magnetic resonance imaging: a pilot study. *Am. J Psychiatry*, 146(1):99-101, 1989.
- ROSSI, A. et alii. Reduced temporal lobe areas in schizophrenia: preliminary evidences from a controlled multiplanar magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry*, 27:61-68, 1990.
- ROTHMAN, S. & OLNEY, J. Excitotoxicity and the NMDA receptor. *TIPS*, 10(7), 1987.
- RUND, B. et alii. Vigilance deficits in schizophrenics and affectively disturbed patients. *Acta Psychiatrica Scand.*, 86:207-212, 1992.
- SACCHETTI, E. et alii. The Brain Damage Hypothesis of the Seasonality of Births in Schizophrenia and Major Affective Disorders: Evidence from Computerised Tomography. *Br. J. Psychiatry*, 160:390-397, 1992.
- SARGENT, M. Update on brain imaging. *Hospital and Community Psychiatry*, 39(9):933-934, 1988.
- SARTORIUS, N. et alii. The international pilot study of Schizophrenia: five-year follow-up findings. *Psychological Medicine*, 22:131-145, 1992.
- SAYKIN, A. et alii. Neuropsychological function in Schizophrenia: selective impairment in memory and learning. *Arch. Gen. Psychiatry*, 48(7):618-624, 1991.
- SCHLESSELMAN, JJ. *Case-control Studies: design, conduct, analysis*. NY, Oxford University Press, 1982.
- SCHMAJUK, N. Psychological theories of hippocampal function. *Physiol. Psychol.*, 12:166-183, 1984.
- SCHNEIDER, K. *Clinical Psychopathology* (trad. Hamilton, M). NY, Grune-Stratton, 1959.

- SCHWARTZ, J. et alii. Sylvian fissure size in Schizophrenia measured with the magnetic resonance imaging rating protocol of the consortium to establish a registry for Alzheimers disease. *Am. J. Psychiatry*, 149(9): 1195-1198, 1992.
- SCHWARZKOPF, SB; OLSON, SC. & NASRALLAH, HA. Third and lateral ventricular volumes in schizophrenia: support for progressive enlargement in both structures. *Psychopharmacol. Bull*, 26:385-391, 1990.
- SEEMAN, M. Gender Differences in Schizophrenia. *Can. J. Psychiatry*, 27:107-112, 1982.
- SHAM, P; MacLEAN, CJ & KENDLER, K. Risk of Schizophrenia and Age difference with older siblings. Evidence for a maternal viral infection hypothesis? *Br. J. Psychiatry*, 163:627-633, 1993.
- SHAM, P. et alii. Schizophrenia following pre-natal exposure to influenza epidemics between 1939 and 1960. *Br. J. Psychiatry*, 160:461-466, 1992.
- SHELTON, R. & WEINBERGER, D. X-ray computerized tomography studies in Schizophrenia: a review and syntesis. In: NASRALLAH, HA & WEINBERGER, D. *Handbook of Schizophrenia, V1: The Neurology of Schizophrenia*. Amsterdam, Elsevier, 207-250, 1986.
- SHELTON, R. et alii. Cerebral Structural Pathology in Schizophrenia: Evidence for a Selective Pefrontal Cortical Defect. *Am. J. Psychiatry*, 145:154-163, 1988.
- SHERMAN, A. et alii. Deficient NMDA - mediated glutamate release from synaptosomes of schizophrenics. *Biol. Psychiatry*, 30:1191-1198, 1991.
- SHERRINGTON, R. et alii. Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature*, 336:164-167, 1989.
- SHIMIZU, A. et alii. Does family history of schizophrenia influence age at onset of schizophrenia? *Acta Psychiatrica Scand.*, 78:716719. 1988.

- SIMON, B. Mind and madness in ancient greece the classical roots of modern Psychiatry. Cornell U.P, Ithaca, 1978, p. 70.
- SMIDT-NIELSEN, K. Scaling. Why is animal size so important? Cambridge University Press, 1984.
- SMITH, RC et alii. Cortical Atrophy and white matter density in the brains of schizophrenics and clinical response to neuroleptics. Acta Psychiatrica Scand., 75:19, 1987.
- SMULEVITCH, A. Slowly progressive schizophrenia - myth or clinical reality? Br. J. Psychiatry, 155:166-177, 1989.
- SNAITH, R. Measurement in psychiatry. Br. J. Psychiatry, 159:78-82, 1991.
- SNYDER, S. The dopamine connection. Nature, 347(13), 1990.
- SONI, S. et alii. Differences Between Chronic Schizophrenic Patients in the Hospital and in the Community. Hospital and Community Psychiatry, 43(12): 1233-1238, 1992.
- SPAULDING, W. et alii. Cognitive Abnormalities in Schizophrenia Patients and Schizotypal College Students. J. Nerv. Ment. Dis., 177(12):717-728, 1989.
- SPITZER, R. et alii. Now Is the Time to Retire the Term "Organic Mental Disorders". Am. J. Psychiatry, 149:240-244, 1992.
- SQUIRE, LR. Memory and brains. Oxford University Press, 1987.
- STEVENS, J. Neuropathology of Schizophrenia. Arch Gen. Psychiatry, 39:1131-1139, 1982.
- STEVENS, J. Pathophysiology of Schizophrenia. Clinical Neuropharmacology, 6(2):77-90, 1983.
- STEVENS, J. Abnormal reinnervation as a basis for Schizophrenia: a hypothesis. Arch. Gen. Psychiatry, 49(3):238-243, 1992.

- SUDDATH, RL et alii. Temporal lobe pathology in Schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Am. J. Psychiat.*, 146:464-472, 1989.
- SUSSER, M. Disease, illness, sickness; impairment, disability and handicap. *Psychological Medicine*, 20:471-473, 1990.
- SZYMANSKI, S. et alii. A Selective Review of Biological Markers in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 17(1):99-111, 1991.
- TAMLYN, D. et alii. Memory impairment in Schizophrenia: its extent, affiliations and neuropsychological character. *Psychological Medicine*, 22: 101 - 115, 1992.
- TANDON R. Substance abuse in Schizophrenia: influence on psychopathology and outcome. *Biol. Psychiatry*, 29:43A-185A, 1991.
- TARRIER, N. & TURPIN, G. Psychosocial Factors, Arousal and Schizophrenic Relapse. *Br. J. Psychiatry*, 161 :3-11, 1992.
- TAYLOR, M. et alii. Are schizophrenia and affective disorder related? A selective literature review. *Am. J. Psychiatry*, 149:22-32, 1992.
- TAYLOR, R. A Lot of "Excitement" About Neurodegeneration. *Science*, 252(5011):1380-1381, 1991.
- TIHIHONEN, J. et alii. Modified Activity of the Human Auditory Cortex During Auditory Hallucinations. *Am. J. Psychiatry*, 149:255-257, 1992.
- TITELMAN, D. & NILSSON, A. Are siblings of schizophrenic individuals psychologically disturbed? A perceptgenic inquiry. *Acta Psychiatrica Scand.*, 86:411-417, 1992.
- TRIMBLE, M. First-rank symptoms of Schneider. *Brit. J. Psychiatry*, 156:195-200, 1990.
- TRIMBLE, ECT. Seizures, Epilepsy and Psychosis. In: *The Psychosis of Epilepsy*. Raven Press, Chapter II, p. 164-184, 1991.

- TSUANG, M. et alii. Heterogeneity of Schizophrenia; Conceptual Models and Analytic Strategies. *Br. J. Psychiatry*, 156:17-26, 1990.
- TUCKER, G. et alii. Reorganizing the "Organic" Disorders". *Hospital and Community Psychiatry*, 41(7):722-724, 1990.
- VAN HORN, J. & McMANUS, I. Ventricular Enlargement in Schizophrenia - A Meta-analysis of Studies of the Ventricle - Brain Ratio (VBR). *Br. J. Psychiatry*, 160:687-97, 1992.
- VIEIRA, R. et alii. Decreased plasma benzylamine oxidase in a subgroup of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scand.*, 79: 83-88 1989.
- VIGO, A & FACHEL, J. Estrutura Teórica dos Coeficientes tipo Kappa. Monografia para título de Bacharel em Estatística, UFRGS, Porto Alegre, 1989, 86p.
- VITA, A. et alii. CT Scan Abnormalities and Outcome of Chronic Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 148:1577-1579, 1991.
- WACHTEL, H. & TURSKI, L. Glutamate: a new target in Schizophrenia? *TIPS*, 11:219-220, 1990.
- WADDINGTON, J. et alii. Cognitive dysfunction in schizophrenia followed up over 5 years, and its longitudinal relationship to the emergence of tardive dyskinesia. *Psychological Medicine*, 20:835-842, 1990a.
- WADDINGTON, J. et alii. Magnetic resonance imaging and spectroscopy in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 157:56-63 1990b.
- WALKER, E. et alii. The positive-negative symptom in psychoses. *The Journal of Nerv and Ment Disease*, 176(6):359-363, 1988.
- WARD, BP et alii. Auditory selective attention and event-related potentials in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 158:534-539, 1991.
- WINOKUR, G. The Schizoaffective Continuum: Euclid's Second Axion. *Annals of Clinical Psychiatry*, 1(1):19-24, 1989.

- WITCHEN, H. et alii. Recall and Dating of Psychiatric Symptoms. *Arch. Gen. Psychiatry*, 46:437-443, 1989.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Report of the International Pilot Study of Schizophrenia, V.I, Geneve, 1973.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Schizophrenia: an International Follow-up Study. Chichester, Wiley, 1979.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10. *Artes Médicas*, 83-107, 1993.
- YEO, R. et alii. Neuropsychological Methods of Localizing Brain Dysfunction: Clinical Versus Empirical Approaches. *Ann. B. Neurol.*, 3:290-303, 1990.
- YOUNG A. et alii. A magnetic resonance imaging study of schizophrenia brain structure and clinical symptoms. *Br. J. Psychiatry*, 158:158-164, 1991.
- ZEKI, SM. A vision of the brain. Oxford, UK: Blackwell Scientific Publications, 1993.
- ZIGUN, J. et alii. Ventricular Enlargement in Schizophrenia: is there really a Gender Effect? *Arch. Gen. Psychiatry*, 49:995-996, Dec. 1992.
- ZIPURSKY, R. et alii. Widespread Cerebral Gray Matter Volume Deficits in Schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 49:195-205, 1992.
- ZUBIN, J. et alii. Vulnerability to Relapse in Schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 161(suppl.18):13-18, 1992.
- WATT, DC. (Editorial). Doubt about for a schizophrenia gene on chromosome 5. *Psychological Medicine*, 21:279-285, 1991.
- WEINBERGER, D. Implications of normal brain development for the pathogenesis of Schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 44(7):660-669, 1987.

- WEINBERGER, D. et alii. Cerebral Ventricular Enlargement in chronic Schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 37:11-13, 1980.
- WEINBERGER, D. et alii. Physiological Disfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I: Regional cerebral blood flow (CBF) evidence. *Arch. Gen. Psych.*, 43:114125, 1986.
- WEISS, K. Advantages of reconceptualizing schizophrenia in clinical practice. *Journal of Clinical Psychology*, 46(1):21-28, 1990.
- WEISSMAN, MM; MYERS, JK & ROSS, CE (eds). *Community Surveys of Psychiatric Disorders*. Rutgers V. Press, N. Brunswick, 1986.
- WELLER, M. Left handedness in an identical twin discordant to his co-twin for handedness and schizophrenia, with neurological and psychometric evidence of left hemisphere disfunction. *Postgrad. Med. J.*, 66:224-226, 1990.
- WEXLER, B. A model of brain function its implications for psychiatric research. *Br. J. Psychiatry*, 148:357-362, 1986.
- WICHSTREM, L. & HOLTE, A. Reciprocated self-disqualification among parents of schizophrenics. *Acta Psychiatrica Scand.*, 86:201-206, 1992.
- WIEDL, K. Assessment of Coping with Schizophrenia - Stressors, Appraisals and Coping Behaviour. *British Journal of Psychiatry*, 161(suppl.18):114-122, 1992.
- WILMS, G. et alii. Ventricular Enlargement, Clinical correlates and treatment outcome in chronic Schizophrenic inpatients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 85:306-312, 1992.

ANEXO 1

Estudo Descritivo de variáveis em casos (esquizofrênicos) e controles: Stem-Leaf

1. Idade

a. Idade de Controles

N	Stem & Leaf
8,00	2 * 33334444
8,00	2 * 55666679
9,00	3 * 000111234
7,00	3 * 5556689
3,00	4 * 234

intervalo = 10 anos; cada número à direita de * = 1 caso

b. Idade de Esquizofrênicos

N	Stem & Leaf
4,00	2 * 1224
9,00	2 * 566777788
11,00	3 * 11112223344
8,00	3 * 56677889
4,00	4 * 0124
2,00	4 * 68

intervalo = 10 anos; cada número à direita de * = 1 caso

2. Wechsler

a. Wechsler de Controles

Frequência	Stem & Leaf
1,00	7 * 5
8,00	8 * 01255667
5,00	9 * 55689
9,00	10 * 123457889
7,00	11 * 2334479
5,00	12 * 11227

intervalo = 10 pontos no teste; cada número à direita de * = 1 caso

b. Wechsler de Esquizofrênicos

Frequência	Stem & Leaf
2,00	6 * 13
1,00	6 * 9
3,00	7 * 344
6,00	7 * 677789
6,00	8 * 122333
7,00	8 * 5666677
4,00	9 * 1134
3,00	9 * 566
3,00	10 * 004
1,00 (extremo)	12 * 2

intervalo = 10 pontos no teste; cada número à direita de * = 1 caso

3. QI Verbal

a. QI Verbal de Controles

Frequência	Stem & Leaf
3,00	8 * 224
4,00	8 * 5677
2,00	9 * 04
6,00	9 * 556689
4,00	10 * 3344
1,00	10 * 6
5,00	11 * 01233
3,00	11 * 789
5,00	12 * 01233
2,00	12 * 68

intervalo = 10 pontos no teste; cada número à direita de * = 1 caso

b. QI Verbal de Esquizofrênicos

Frequência	Stem & Leaf
1,00	6 * 7
5,00	7 * 34678
16,00	8 * 0011113356667779
10,00	9 * 1223466899
2,00	10 * 78
2,00	11 * 3

intervalo = 10 pontos no teste; cada número à direita de * = 1 caso

4. QI de Expressão

a. QI de Expressão de Controles

Frequência	Stem & Leaf
1,00	6 * 5
2,00	7 * 48
6,00	8 * 000288
6,00	9 * 345579
10,00	10 * 2234555788
7,00	11 * 2234466
3,00	12 * 022

intervalo = 10 pontos no teste; cada número à direita de * = 1 caso

b. QI de Expressão de Esquizofrênicos

Frequência	Stem & Leaf
1,00	Extremos (54)
1,00	5 * 8
1,00	6 * 1
0,00	6 *
6,00	7 * 224444
6,00	7 * 578899
9,00	8 * 002222344
5,00	8 * 55789
3,00	9 * 014
3,00	9 * 559
1,00 (extremo)	12 * 6

intervalo = 10 pontos no teste; cada número à direita de * = 1 caso

5. Escala de Avaliação de Unidade Sócio-Familiar antes dos 18 anos (EAUSF/M)

a. EAUSF/M de Controles

Frequência	Stem & Leaf
7,00	0 * 0000000
7,00	1 * 0000000
1,00	2 * 0
12,00	3 * 000000000000
3,00	4 * 000
3,00	5 * 000
2,00 (extremos)	8 00

intervalo= 1 ponto na Escala; cada número à direita de * = 1 caso

b. EAUSF/M de Esquizofrênicos

Frequência	Stem & Leaf
2,00	0 * 00
0,00	1 *
9,00	2 * 000000000
4,00	3 * 0000
3,00	4 * 000
2,00	5 * 00
8,00	6 * 00000000
4,00	7 * 0000
6,00	8 * 000000

intervalo = 1 ponto na Escala; cada número à direita de * = 1 caso

6. Complicações de Gestação e Parto (CGP)

a. CGP em Controles

Frequência	Stem & Leaf
28,00	0 * 00000000000000000000000000000000
7,00 (extremos)	(1), (2)

intervalo = 1 ponto na medida de CGP; cada número à direita de * = 1 caso

b. CGP em Esquizofrênicos

Frequência	Stem & Leaf
27,00	2 * 00000000000000000000000000000000
0,00	2 *
3,00	3 * 000
0,00	3 *
5,00	4 * 00000
3,00 (extremos)	(3), (6)

intervalo = 1 ponto na medida de CGP; cada número à direita de * = 1 caso

7. Razão Caudato frontal (RCF)

a. RCF de Controles

N	Stem & Leaf
1,00 (extremo)	0 * 7
2,00	0 * 99
7,00	1 * 0111344
17,00	1 * 55555566777888899
5,00	2 * 00344
3,00 (extremo)	3 * 002

intervalo = 1 ponto na medida da RCF; cada número à direita de * = 1 caso

b. RCF de Esquizofrênicos

N	Stem & Leaf
4,00	1 * 1133
13,00	1 * 5555788899999
6,00	2 * 001444
5,00	2 * 56778
4,00	3 * 0034
4,00	3 * 5556
0,00	4 *
1,00	4 * 6
1,00 (extremo)	5 * 0

intervalo = 1 ponto na medida da RCF; cada número à direita de * = 1 caso

8. Razão de Cisura Silviana (RCS)

a. RCS de Controles

N	Stem & Leaf
6,00	0 * 677889
16,00	1 * 0000122333344444
9,00	1 * 567778999
4,00	2 * 2334

intervalo= 1 ponto na RCS; cada número à direita de * = 1 caso

b. RCS de Esquizofrênicos

N	Stem & Leaf
2,00	0 * 99
4,00	1 * 3444
4,00	1 * 6789
8,00	2 * 02233444
10,00	2 * 5555677789
7,00	3 * 0011123
0,00	3 *
2,00	4 * 23
1,00	4 * 6

intervalo = 1 ponto na RCS; cada número à direita de * = 1 caso

9. Razão de Cornos Temporais de Ventriculos Laterais (RCT)

a. RCT de Controles

N	Stem & Leaf
1,00	0 * 6
,00	1 *
7,00	1 * 5567778
5,00	2 * 00122
7,00	2 * 5677899
5,00	3 * 00444
4,00	3 * 5567
1,00	4 * 3
3,00	4 * 779
2,00 (extremos)	(0,63), (0,70)

intervalo = 0,1 pontos na RCT (todos os valores abaixo de 1,0);

cada número à direita de * = 1 caso

b. RCT de Esquizofrênicos:

N	Stem & Leaf
6,00	1 * 127888
5,00	2 * 47799
6,00	3 * 122569
5,00	4 * 11178
7,00	5 * 0255689
2,00	6 * 15
5,00	7 * 00368
0,00	8 *
1,00	9 * 1
1,00	* 3

intervalo : 0,1 ponto na RCT (somente o último valor maiorque 1,0)

cada número à direita de * = 1 caso

10. Razão de Ventrículos Laterais (RVL/VBR)

a. RVL de Controles

N	Stem & Leaf
1,00	1 * 3
5,00	2 * 15778
4,00	3 * 0057
10,00	4 * 0011123455
7,00	5 * 0124699
2,00	6 * 05
3,00	7 * 034
1,00	8 * 9
2,00 (extremos)	(9,7), (12,4)

intervalo = 1 ponto na RVC; cada número à direita de * = 1 caso

b. RVL de Esquizofrênicos

N	Stem & Leaf
1,00	0 t 2
13,00	0 f 4444444555555
11,00	0 s 66666777777
7,00	0 * 8888999
5,00	1 * 01111
1,00	1 t 2

intervalo = 1 ponto na RVC; cada número à direita de * = 1 caso

11. Razão de Terceiro Ventrículo (R3V)

a. R3V de Controles

N	Stem & Leaf
2,00	1 * 67
5,00	2 * 13457
7,00	3 * 1135579
6,00	4 * 334579
5,00	5 * 12336
7,00	6 * 0014667
1,00	7 * 1
1,00	8 * 1
1,00 (extremo)	(1,09)

intervalo = 0,1 ponto na R3V (somente um caso maior que 1,0);
cada número à direita de * = 1 caso

b. R3V de Esquizofrênicos

N	Stem & Leaf
2,00	2 * 79
3,00	3 * 348
6,00	4 * 155667
6,00	5 * 133499
4,00	6 * 2556
8,00	7 * 01124899
3,00	8 * 078
3,00	9 * 679
1,00	10 * 1
2,00 (extremos)	(1,30), (1,33)

intervalo = 0,1 pontos na R3V (somente 1 caso maior que 1,0);
cada número à direita de * = 1 caso

12. Razão de Cisterna Supra-selar (RCSS)

a. RCSS de Controles

N	Stem & Leaf
2,00 (extremos)	(1,6), (1,8)
2,00	2 * 01
1,00	2 t 3
4,00	2 f 4455
12,00	2 s 666666777777
3,00	2 * 899
4,00	3 * 0000
4,00	3 t 2222
1,00	3 f 5
2,00	3 s 68

intervalo = 1 ponto na RCSS; cada número à direita de * = 1 caso

b. RCSS de Esquizofrênicos

N	Stem & Leaf
2,00	2 * 44
3,00	2 * 669
15,00	3 * 011122333344444
13,00	3 * 5566666678999
5,00	4 * 01247

intervalo = 1 ponto na RCSS; cada número à direita de * = 1 caso

13. Escores do Exame Abreviado do Estado Mental (MMSE)

a. MMSE de Controles

N	Stem & Leaf
1,00 (extremo)	(21)
5,00	26 * 00000
,00	26 *
,00	27 *
,00	27 *
5,00	28 * 00000
,00	28 *
10,00	29 * 0000000000
,00	29 *
14,00	30 * 00000000000000

intervalo = 1 ponto na MMSE; cada número à direita de * = 1 caso

b. MMSE de Esquizofrênicos

N	Stem & Leaf
2,00	21 * 00
2,00	22 * 00
2,00	23 * 00
2,00	24 * 00
6,00	25 * 000000
1,00	26 * 0
3,00	27 * 000
3,00	28 * 000
6,00	29 * 000000
9,00	30 * 00000000

intervalo = 1 ponto na MMSE; cada número à direita de * = 1 caso

14. Span de Palavras (SP)

a. SP de Controles

N	Stem & Leaf
2,00	4 * 00
8,00	5 * 00000000
8,00	6 * 00000000
3,00	7 * 000
12,00	8 * 000000000000
2,00	9 * 00

intervalo = 1 ponto no teste; cada número à direita de * = 1 caso

b. SP de Esquizofrênicos

N	Stem & Leaf
2,00 (extremos)	(2)
5,00	3 * 00000
0,00	3 *
9,00	4 * 000000000
0,00	4 *
12,00	5 * 000000000000
0,00	5 *
4,00	6 * 0000
4,00 (extremos)	(7), (8)

intervalo = 1 ponto no teste; cada número à direita de * = 1 caso

15. Span de Dígitos (SD)

a. SD de Controles

N	Stem & Leaf
1,00	5 * 0
2,00	6 * 00
4,00	7 * 0000
3,00	8 * 000
6,00	9 * 000000
6,00	10 * 000000
2,00	11 * 00
4,00	12 * 0000
2,00	13 * 00
5,00	14 * 00000

intervalo = 1 ponto no teste; cada número à direita de * = 1 caso

b. SD de Esquizofrênicos

N	Stem & Leaf
0,00	0 t
7,00	0 f 4445555
7,00	0 s 6666777
9,00	0 * 888888889
10,00	1 * 0000011111
1,00	1 t 2
2,00	1 f 44

intervalo = 1 ponto no teste; cada número à direita de * = 1 caso

16. Faces Famosas (FF)

a. FF de Controles

N	Stem & Leaf
0,00	10 *
7,00	10 * 5888999
28,00	20 * 00000000000000000000000000000000

intervalo = 10 pontos no teste; cada número à direita de * = 1 caso

b. FF de Esquizofrênicos

N	Stem & Leaf
6,00 (extremos)	* (9), (10), (11), (12)
1,00	14 * 0
0,00	15 *
0,00	16 *
2,00	17 * 00
9,00	18 * 000000000
3,00	19 * 000
15,00	20 * 0000000000000000

intervalo = 1 ponto no teste; cada número à direita de * = 1 caso



17. Diferença de Memória em 2 tempos (T2-T1)

a. T2-T1 de Controles

N	Stem & Leaf
3,00	-1 * 000
0,00	-0 *
15,00	0 * 0000000000000000
6,00	1 * 000000
4,00	2 * 0000
4,00	3 * 0000
2,00	4 * 00
1,00 (extremos)	(11)

intervalo = 1 ponto no teste; cada número à direita de * = 1 caso

b. T2-T1 de Esquizofrênicos

N	Stem & Leaf
1,00 (extremos)	(-4)
2,00	-1 * 00
0,00	-0 *
10,00	0 * 0000000000
4,00	1 * 0000
10,00	2 * 0000000000
6,00	3 * 000000
2,00	4 * 00
1,00	5 * 0

intervalo = 1 ponto no teste; cada número à direita de * = 1 caso

ANEXO 2

Estudo bivariado do efeito isolado de variáveis dicotômicas sobre o desfecho da Esquizofrenia

1. Idade

Idade	Esquizofrênicos	Controles	Total
> 36,53	13	5	18
≤ 36,53	25	30	55
Total	38	35	73

RC=3,12 IC=(0,86; 11,89) QQ=3,89 p=0,04878

2. Complicações de Gestação e Parto

	Esquizofrênicos	Controles	Total
Presente	8	2	10
Ausente	30	33	63
Total	38	35	73

RC=4,40; IC=(0,76; 33,24); QQ Yates= 2,44;

p Yates=0,11795; p Fisher=0,5678

3. Classe Social antes dos 18 anos

	Esquizofrênicos	Controles	Total
Baixa	23	19	42
Média/Alta	15	16	31
Total	38	35	73

RC=1,29 IC=(0,46; 3,67) QQ=0,29 p=0,58996

4. Escala de Avaliações de Unidade Socio-Familiar antes dos 18 anos de idade (EAUSF-M)

	Esquizofrênicos	Controles	Total
Aumentado	20	5	25
Normal	18	30	48
Total	38	35	73

RC=6,67 IC=(1,88; 25,02) QQ=11,90 p=0,00056

5. Problemas Psicossociais antes dos 18 anos (PPS-M)

	Esquizofrênicos	Controles	Total
Nível Alto	12	4	16
Nível Baixo	26	31	57
Total	38	35	73

RC=3,58 IC=(0,90; 15,30) QQ (Y)=3,23 p(Y)=0,0725

6. Variáveis Tomográficas

a. Razão Caudato Frontal

	Esquizofrênicos	Controles	Total
Aumentado	10	3	13
Normal	28	32	60
Total	38	35	73

RC= 3,81 IC=(0,83; 19,83) QQ=2,80 p=0,0942

b. Razão de Cisura Silviana

	Esquizofrênicos	Controles	Total
Aumentado	28	5	33
Normal	10	30	40
Total	38	35	73

RC=16,80 IC=(4,46; 68,23) QQ=25,95 p=0,00000035

c. Razão de Cornos Temporais de Ventrículo Lateral

	Esquizofrênicos	Controles	Total
Aumentado	18	5	23
Normal	20	30	50
Total	38	35	73

RC=5,40 IC=(1,52; 20,22) QQ=9,24 p=0,0024

d. Razão de Ventriculos Laterais

	Esquizofrênicos	Controles	Total
Aumentado	17	5	22
Normal	21	31	52
Total	38	35	73

RC=4,86 IC=(1,37; 18,20) QQ=8,02 p=0,0046

e. Razão de Terceiro Ventrículo

	Esquizofrênicos	Controles	Total
Aumentado	17	4	32
Normal	21	31	41
Total	38	35	73

RC=6,27 IC=(1,63; 26,21) QQ.(Y)=8,31 p=0,004

f. Razão de Cisterna Supra-selar

	Esquizofrênicos	Controles	Total
Aumentado	28	4	32
Normal	10	31	41
Total	38	35	73

RC=21,70 IC=(5,32; 97,75) QQ=26,21 p=0,0000003

Nota: RC.= Razão de Chances
IC = Intervalo de Confiança
QQ = Qui-quadrado

Quadro resumido de diferenças de frequências e de risco de diferentes parâmetros entre Casos (esquizofrênicos) e Controles, estudados isoladamente.

Parâmetro Estudado	Esquizofrênicos %aum*	Normais %aum*	RC	p
Idade > 36,53	34,2	14,3	3,12	0,049
CGP	21,0	5,7	4,40	0,570
C.SOCIAL	60,5	54,3	1,29	0,590
EAUSF/M	52,6	14,3	6,67	0,0006
PPS/M	31,6	11,4	3,58	0,07
RCF	26,3	8,6	3,81	0,094
RCS	73,7	14,3	16,80	0,0000003
RCT	47,4	14,3	5,40	0,0024
RVL	44,7	14,3	4,86	0,0049
R3V	44,7	11,4	6,27	0,004
RCSS	73,7	11,4	21,70	0,0000003

ANEXO 3

ANEXO 4

AMBULATORIO DE ESQUIZOFRENIA
SERVICO DE PSIQUIATRIA HCPA
PROTOCOLO RESUMIDO DA TESE
ESTUDO DE FATORES ASSOCIADOS A ESQUIZOFRENIA

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMACAO:

EU..... abaixo assinado, após ouvir esclarecimento sobre os procedimentos de tomografia computadorizada de craneo, testagem psicologica e avaliacao clinica, e saber que a minha recusa nao implicará em modificacao de possivel atendimento no Hospital de Clinicas de Porto Alegre, declaro que concordo em me submeter à aplicacao do Protocolo de Pesquisa em Fatores de Risco para Esquizofrenia.

Assinatura do Sujeito ou Responsavel ----- Data: -----

NUMERP ### STATUS # PAREAMENTO ### NOME DO SUJEITO:
NOME DO CONTROLE: SOBRENOME

Cidade: ESTADO CIVIL # SEXO # ESCOLARIDADE # GEMEO?:# ANOS DE ESTUDO: ##
PRINCIPAL OCUPACAO NA VIDA: # NASCIMENTO: <dd/mm/yy>
RENDA FAMILIAR ATUAL(SM): ###
CLASSE SOCIAL[#]: TRABALHO[#]; AREA[#]; RELACAO COM A PRODUCAO[#];
CONHECIMENTO DO OFICIO[#]; NUMERO DE EMPREGADOS [#]

COMPLICACOES DE GRAVIDEZ:(SIM=1,NAO=0):Escore total(soma): #
pele #;unhas #;labios #; face #;testiculos #labios(genitalia) #; anomalia de placenta #; eclampsia #;
doenca fisica na mae # ; psicose na mae #

COMPLICACOES DE PARTO:(SIM=1;NAO=0): Escore total(soma) #
posicao fetal anormal #; ruptura prematura de membranas #; exploracao vaginal #; estimulacao #;
asfixia #; contracoes prematuras de parto #; sangramento #; inercia uterina #; forceps/cesarea #;
trabalho de parto durando mais de 17 horas #

PROBLEMAS PSICOSSOCIAIS ESPECIAIS (NO ULTIMO ANO)(sim=1,nao=0): SOMA ##

00:Nenhum #	06:Previdencia Social #	12.Parentes #
01:Financas #	07:Legais/Politicos #	13:Amigos #
02:Alimentos #	08:Saude #	14:Agressoes #
03:Habitacao/Vizinhanca #	09: Sociais/Culturais #	15:Outros #
04:Trabalho #	10:Filho/Filha #	
05:Educacao #	11:Conjuge #	

TESTES NEUROPSICOMETRICOS:

01:MINI-MENTAL-STATE EXAMINATION (MMSE):Escore total ##
MM1:Orientacao tempo # MM2:Orientacao lugar # MM3:Registro # MM4:Calculo # MM5:Evocacao #
MM6:Nomear Relogio e caneta # MM7:Linguagem/repeticao de frase # MM8:Linguagem/dobrar papel #
MM9:Linguagem/fechar olhos # MM10:Escrever frase # MM11:Copiar pentagonos #

02:TESTE DO TEXTO:(0-11 ACERTOS): Tempo 1(5 minutos) ##; Tempo 2(fim do teste) ##

03:SPAN DE PALAVRAS:(0-10 ACERTOS): ##

04:SPAN DE DIGITOS:(0-14): Escore total ##

05:FACES FAMOSAS:(0=desconhece;1=sabe prof.;2=nomeia):Total ##

06:ABSTRACAO: A1:Proverbios(0=nao,1=sim): #

A2:Situacao etica(0=nao,1=sim): # A3:Diferencas/semelhancas (0=nao,1=sim): #

WECHSLER: Total ###; QI VERBAL ### QI EXPRESSAO ###

Verbal: Informacao ##; Compreensao ##; Semelhancas ##; Vocabulario ##; Aritmetica ##; Numeros ##

Execucao: Co.Figuras ##; Arranjo de Figuras ##; Cubos ##; Objetos ## Codigos ##

ESCALA DE AVALIACAO DE INCAPACITACAO NO ULTIMO ANO: Total ##

A:Autocuidado #; B:Ocupacao #; C:Familia #; D.Social #

ESCALA DE AVALIACAO DE UNIDADE SOCIO-FAMILIAR(SUR/EAUSF) NO ULTIMO ANO:

Total S1-S9: ##

S1:Ajuda problemas #

S2:Origem/migracao #

S3:Nivel de Subsistencia #

S4:Rel.Soc.a.18 anos#

S5:Doencas antes dos 18 anos #

S6:Contato com Servicos de Saude #

S7:Contato com Curandeiros #

S8:Financas m 18 anos #

S9:Economico global #

S10:Mud.rel.pess.m18 a #

S11:Aceitacao social m18 a #

ESCALA DE AVALIACAO DE INCAPACITACAO (DAS-27): ##

EVENTOS ANTES DOS 18 ANOS DE IDADE:

CLASSE SOCIAL: #; TRABALHO #; AREA #;RELACAO COM A PRODUCAO #;

CONHECIMENTO DO OFICIO #; NUMERO DE EMPREGADOS #

PROBLEMAS PSICOSSOCIAIS ESPECIAIS ANTES DOS 18 ANOS:(sim=1,nao=0) TOTAL ##

00:Nenhum #

01:Financas #;

02:Alimentos #;

03:Habitacao #

04:Trabalho #

05:Educacao #;

06:Previdencia #;

07:Legal #

08:Saude #;

09:Sociais/culturais #;

10:Filho/filha#;

11:Conjuge #;

12:Outros Familiares #;

13:Amigos #;

14:Agressoes #;

15:Outros #

ESCALA DE AVALIACAO DE UNIDADE SOCIAL(SUR) ANTES DOS 18 ANOS: Total ##

S1:Ajuda #; S2:Origem #; S3:Subsistencia #;

S4:Relacoes sociais #

S5:Doencas #; S6:Contato com Servicos Modernos de Saude #

S7:Contato com Curandeiros #;

S8:Efeito Financeiro #

S9:Efeito Global #;

S10:Relacoes Pessoais #; S11:Aceitacao Social #

PARÂMETROS DE TOMOGRAFIA DE CRANEO:

1a. medida: AC1 ###.### CFD1 ##.### CFE1 ##.### N3V1 ##.### CSD1 ##.### CSE1 ##.###

CTVD1 ##.### CTVE1 ##.### CSS1 ##.### N4V1 ##.### VD1 ##.### VE1 ##.### ACVL ###.###

DBF1 ##.### DCBF1 ##.### DBC1 ##.### DCBC1 ###.### DSS1 ##.### DCSS1 ###.###

2a. medida: AC2 ###.### CFD2 ##.### CFE2 ##.### N3V2 ##.### CSD2 ##.### CSE2 ##.###

CTVD2 ##.### CTVE2 ##.### CSS2 ##.### N4V2 ##.### VD2 ##.### VE2 ##.### ACVL2 ###.###

DBF2 ##.### DCBF2 ###.### DBC2 ##.### DCBC2 ###.### DSS2 ##.### DCSS2 ###.###