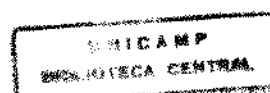


Mônica Colares Oliveira Lima

**Estudo Comparativo do Fluxo Sangüíneo
Cerebral Regional (SPECT) Entre Pacientes
Esquizofrênicos e Controles Normais**

Campinas-1998



Estudo Comparativo do Fluxo Sangüíneo Cerebral Regional (SPECT) Entre Pacientes Esquizofrênicos e Controles Normais

Autora: Mônica Colares Oliveira Lima

Orientador: NEURY BOTEGA

Trabalho apresentado ao Curso de Pós-Graduação
em Saúde Mental, Departamento de Psicologia
Médica e Psiquiatria, Faculdade de Ciências
Médicas, Universidade de Campinas, para obtenção
do título de Doutor em Saúde Mental.

Ficha Catalográfica

66226

Autora: LIMA, Mônica Colares Oliveira.

Título: Estudo comparativo do fluxo sanguíneo cerebral regional (SPECT) entre pacientes esquizofrênicos e controles normais.

Campinas, 1998.

204p;

Tese de Doutorado em Saúde Mental.

Universidade Estadual de Campinas.

Unitermos: 1. Esquizofrenia 2. FSCr 3. SPECT 4. Síndrome Tipo II.

Banca Examinadora da Tese de Doutorado
Orientador: Prof. Dr. Neury Botega

Membros:

1. Prof. Dr. Itiro Shirakawa

2. Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho

3. Prof. Dr. Paulo Dagalarondo

4. Prof. Dr. Wolgand Alves Villela

Grandes Gomes de Matos:

Grandes Gomes de Matos

Curso de Pós-Graduação em Saúde Mental da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 19 de junho de 1998.

Dedicatória

Ao Prof. Dr. Dorgival Caetano,

pelo crédito à minha capacidade de trabalho, pela visão de futuro com que vislumbrou o tema deste estudo, pela orientação continuada, e pelo amigo no qual se transformou ao longo do trabalho.

Agradecimentos

- *Ao Prof. Dr. Neury Botega, meus especiais agradecimentos pela orientação à segunda fase do meu trabalho, pela forma equilibrada com que manejou este momento de transição e pelo incentivo à produção.*
- *Ao Cláudio, meu esposo, pelo seu amor, compreensão e encorajamento e pela cuidadosa revisão gramatical.*
- *Às nossas filhas Érica, Clarissa e Camila, por serem como são e por terem, apesar do sofrimento, suportado um ano de minha ausência quando da realização deste estudo.*
- *À Marina, nossa filha última, porque nos veio como um presente, após aquele ano de distância e saudade.*
- *Aos meus pais, Jandro e Núbia, pela sabedoria com que vivem as funções de pai e mãe.*
- *À minha irmã Germana, por sua infinita capacidade de doação.*
- *À minha sogra, Adamir, por seu exemplo de bondade .*
- *Ao Dr. Gilson Holanda Almeida, amigo e incentivador, que, no desempenho da sua tarefa administrativa na Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, possibilitou o meu afastamento do trabalho para a realização deste estudo.*
- *À Adélia, Sheila, Michelly e Kelly por terem se oferecido como minha família, naquele ano que, na sua ausência, teria sido de frio e solidão.*
- *À Karime, amiga querida, que foi a companheira de todas as horas.*
- *À Manuela e Milena, que, com seu sotaque baiano, puseram um pouco de tempero no dia-a-dia de Campinas.*
- *Ao Serviço de Medicina Nuclear da UNICAMP, na pessoa do Prof. Dr. Edwaldo Camargo, pela instrumentalização do estudo.*
- *À Dra. Mery Kato pela sua disponibilidade e contribuição ao meu estudo.*

"Dementia praecox consists of a series of states, the common characteristic of which is a peculiar destruction of the internal connections of the psychic personality. The effects of this injury predominate in the emotional and volitional spheres of mental life."

Emil Kraepelin, 1919.

Resumo

A esquizofrenia é um distúrbio psicótico grave, que acomete preferencialmente adultos jovens, causando danos que se prolongam durante toda a vida do indivíduo. É de etiologia multifatorial com aspectos genéticos, ambientais e neurobiológicos implicados na sua gênese. As técnicas de neuroimagem têm demonstrado alterações do metabolismo e do Fluxo Sangüíneo Cerebral – regional (FSCr). Neste estudo, objetivamos verificar as alterações do FSCr em esquizofrênicos, quando comparados a controles normais, as regiões afetadas e as correlações com a sintomatologia (positiva ou negativa). **Método:** estudo do tipo caso-controle, onde se realizou SPECT cerebral com ^{99m}Tc – HMPAO em condições de repouso em 30 esquizofrênicos e 17 controles normais pareados por sexo e idade; fez-se o diagnóstico de acordo com os critérios do DSMIII-R para esquizofrenia; aplicou-se a PANSS para avaliação e mensuração dos sintomas positivos e negativos. Os pacientes utilizaram neurolépticos típicos ($n = 13$) e risperidona ($n = 14$). O SPECT foi interpretado qualitativamente pela equipe de médicos nucleares da UNICAMP; quantitativamente foi empregado o método ROI/cerebelo. Realizou-se análise multivariada (ANOVA) no planejamento com medidas repetidas e com modelo fatorial cruzado, considerando a classificação grupal e o sexo, e análise discriminante. **Resultados:** nos esquizofrênicos em relação aos controles, observou-se redução do FSCr no lobo frontal, nos glânglios da base e na área visual, bilateralmente; os pacientes com síndrome negativa (tipo II de Crow) apresentaram redução do FSCr no lobo frontal bilateralmente (mais significativamente no hemisfério esquerdo), nos lobos temporal e parietal esquerdos; pacientes com síndrome positiva (tipo I de Crow) e mista apresentaram redução e aumento do FSCr em diferentes áreas cerebrais; estas alterações foram detectadas apenas qualitativamente. Pacientes dos subtipos clínicos desorganizado e catatônico apresentaram redução do FSCr frontal bilateralmente e parietal esquerdo. Pacientes utilizando risperidona apresentaram maior FSCr que aqueles utilizando neurolépticos típicos, no lobo temporal esquerdo no giro do cíngulo e no lobo parietal direito. **Conclusões:** pacientes esquizofrênicos apresentam hipoperfusão no lobo frontal e glânglios da base, sugerindo uma alteração fisiológica cortical e subcortical. Pacientes com sintomatologia negativa apresentam hipoperfusão frontal, temporal e parietal esquerdos. A disfunção nestas áreas pode justificar a síndrome negativa que está especialmente relacionada às funções do lobo frontal, como o afastamento social e o embotamento afetivo e do lobo temporal, como a alofia. Pacientes com sintomas positivos e mistos apresentam um padrão de perfusão cerebral variável com áreas de redução e aumento do FSCr, sugerindo uma alteração fisiológica em diversos sistemas e regiões cerebrais, que podem estar hiperfuncionantes (relacionando-se aos sintomas positivos) e hipofuncionantes (relacionando-se aos sintomas negativos). Os neurolépticos podem atuar em regiões cerebrais diferenciadas, o que pode justificar a diversidade dos efeitos terapêuticos e colaterais.

Abstract

The schizophrenia is a serious psychotic disturbance. It attacks preferably the young adults, causing injuries that extends to the individual's all life. It is of multifactorial etiology with genetics, environmental and neurobiological aspects implied in its genesis. The neuroimaging studies have showed changes in the metabolism and in the regional cerebral blood flow (rCBF). The aim of this study is to find out the alterations of rCBF in schizophrenics as compared to normal control, the affected regions and the correlations with the symptoms (positive and negative).

Method: study of the type case-control, where it was done SPECT cerebral with ^{99m}Tc -HMPAO as the tracer, in resting conditions in 30 schizophrenics and a group of 17 normal control subjects. The diagnosis was done according to the criteria of DSM-III-R to schizophrenia. It was applied the PANSS for evaluation and mensuration of the positive and negative symptoms. The patients used typical neuroleptics ($n = 13$) and risperidone ($n = 14$). The SPECT was interpreted qualitatively by the team of nuclear doctors of UNICAMP. It was used the method ROI/cerebellum quantitatively. The multivaried analysis (ANOVA) was prepared in the planning with repeated measures with crossed factorial model, considering the group classification and the sex, and the discriminating analysis.

Results: In the schizophrenics, in relation to controls, it was observed the reduction of rCBF in the frontal lobe, in the basal ganglions and in the visual area bilateraly. In the patients with negative syndrome (type II of CROW), it was presented reduction of rCBF in the frontal lobe bilateraly (more significantly in the left hemisphere), in the left temporal and parietal lobes; patients with positive syndrome (type I of CROW) and mixed presented reduction and increase of rCBF in different cerebral areas; this increase was detected only qualitatively. Patients of clinical subtype disorganized and catatonic presented reduction of rCBF frontal bilateraly and left parietal. Patients using risperidone displayed bigger rCBF than those who used typical neuroleptics, in the left temporal lobe in the cingulate gyrus and in the right parietal lobe.

Conclusions: The schizophrenics patients presented hipoperfusion in the frontal lobe and ganglions of the base, suggesting physiological control and subcortical alteration. The ones with negative symptoms showed frontal, temporal and parietal left hipoperfusion. The disfunction of these areas can justify the negative syndrome that is specially related to the functions of frontal lobe, as the social removal and the temporal lobe as the alogia. Patients with positive and mixed symptoms revealed a pattern of variable cerebral perfusion with areas of reduction and increase of rCBF, showing a physiological alteration in several systems and cerebral regions that may be hiperfunctioning (concerning the positive symptoms) and hipofunctioning (concerning the negative symptoms). The neuroleptics can act in different cerebral regions, that can justify the diversity of both, side-effects and therapeutical effects.

Lista de Tabelas

TABELA 01	Histórico da terminologia sintomas negativos vs sintomas positivos	8-9
TABELA 02	Diagnóstico de esquizofrenia – CID 10 e DSMIII-R	11-14
TABELA 03	Pesquisa de FSCr em esquizofrenia	39-60
TABELA 04	Descrição da amostra	77
TABELA 05	Evolução da doença (DSMIII-R)	77
TABELA 06	Subtipo clínico (DSMII-R)	78
TABELA 07	Medicação empregada	78
TABELA 08	Análise tipológica da PANSS	78
TABELA 09	FSCr no lobo frontal dos pacientes em relação aos controles	88
TABELA 10	FSCr no lobo temporal dos pacientes em relação aos controles	89
TABELA 11	FSCr no lobo parietal dos pacientes em relação aos controles	89
TABELA 12	FSCr na área visual dos pacientes em relação aos controles	89
TABELA 13	FSCr no giro do cíngulo dos pacientes em relação aos controles	89
TABELA 14	FSCr nos gânglios da base dos pacientes em relação aos controles	89
TABELA 15	FSCr no lobo frontal, em função da tipologia da PANSS	91
TABELA 16	FSCr no lobo temporal, em função da tipologia da PANSS	92
TABELA 17	FSCr no lobo parietal, em função da tipologia da PANSS	92
TABELA 18	FSCr na área visual, em função da tipologia da PANSS	92
TABELA 19	FSCr no giro do cíngulo, em função da tipologia da PANSS	92

TABELA 20	FSCr nos gânglios da base, em função da tipologia da PANSS	93
TABELA 21	FSCr no lobo frontal, por regiões, em função do Subtipo Clínico	94
TABELA 22	FSCr no lobo temporal, por regiões, em função do Subtipo Clínico	94
TABELA 23	FSCr no lobo parietal, por regiões, em função do Subtipo Clínico	94
TABELA 24	FSCr na área visual, em função do Subtipo Clínico	95
TABELA 25	FSCr no giro do cíngulo, em função do Subtipo Clínico	95
TABELA 26	FSCr nos gânglios da base, em função do Subtipo Clínico	95
TABELA 27	FSCr no lobo frontal, por regiões, em função da medicação utilizada	97
TABELA 28	FSCr no lobo temporal, por regiões, em função da medicação utilizada	97
TABELA 29	FSCr no lobo parietal, em função da medicação utilizada	98
TABELA 30	FSCr na área visual, em função da medicação utilizada	98
TABELA 31	FSCr no giro do cíngulo, em função da medicação utilizada	98
TABELA 32	FSCr nos gânglios da base, em função da medicação utilizada ..	98
TABELA 33	FSCr no lobo frontal, por regiões, em função do curso da doença	100
TABELA 34	FSCr no lobo temporal, por regiões, em função do curso da doença	100
TABELA 35	FSCr no lobo parietal, em função do curso da doença	101
TABELA 36	FSCr na área visual, em função do curso da doença	101
TABELA 37	FSCr no giro do cíngulo, em função do curso da doença	101
TABELA 38	FSCr nos gânglios da base, em função do curso da doença	101
TABELA 39	Resultados da análise estatística da 1ª parte	103
TABELA 39.1	FSCr no hemisfério direito, por região em função do sexo e da doença	104
TABELA 39.2	FSCr no hemisfério direito, por região, em função do sexo	105
TABELA 39.3	FSCr no hemisfério direito, em função da doença	105
TABELA 40.1	FSCr no hemisfério esquerdo, por regiões, em função do sexo e doença	105

TABELA 40.2	FSCr no hemisfério esquerdo, por região em função do sexo	106
TABELA 40.3	FSCr no hemisfério esquerdo, por regiões em função da doença	106
TABELA 41.1	FSCr no hemisfério direito, por regiões em função da tipologia da PANSS e do sexo	109
TABELA 41.2	FSCr no hemisfério direito, por regiões, segundo o sexo	110
TABELA 41.3	FSCr segundo a tipologia, por regiões, segundo a tipologia	110
TABELA 41.4	Classificação das Médias	110
TABELA 42.1	FSCr no hemisfério esquerdo, por região em função da tipologia da PANSS e do sexo	111
TABELA 42.2	FSCr segundo o sexo	111
TABELA 42.3	FSCr segundo a tipologia	111
TABELA 42.4	Classificação das médias	112
TABELA 43.1	FSCr no hemisfério direito, por região em função do subtipo clínico e do sexo	116
TABELA 43.2	FSCr segundo o sexo no hemisfério direito	116
TABELA 43.3	FSCr segundo o subtipo clínico	116
TABELA 43.4	FSCr – classificação das médias de acordo com o teste de Scheffé	117
TABELA 44.1	FSCr no hemisfério esquerdo, por regiões em função da tipologia da PANSS e do sexo	118
TABELA 44.2	FSCr por região segundo o sexo	118
TABELA 44.3	FSCr por regiões segundo subtipo clínico	118
TABELA 44.4	FSCr – Classificação das médias de acordo com o teste de Scheffé	118-119
TABELA 45.1	FSCr no hemisfério direito, em função do sexo e do curso da doença	122
TABELA 45.2	FSCr no hemisfério direito, em função do sexo	122
TABELA 45.3	FSCr no hemisfério direito segundo o curso da doença	122
TABELA 46.1	FSCr no hemisfério esquerdo, em função do sexo e do curso da doença	123

TABELA 46.2	FSCr no hemisfério esquerdo segundo o sexo	123
TABELA 46.3	FSCr no hemisfério direito segundo o curso da doença	123
TABELA 46.4	Classificação das médias segundo o teste de Scheffé	123
TABELA 47.1	FSCr no hemisfério direito, em função do uso de medicamento e do sexo	126
TABELA 47.2	FSCr segundo o sexo	126
TABELA 47.3	FSCr segundo o medicamento	126
TABELA 48.1	FSCr no hemisfério esquerdo, em função do uso de medicamento e do sexo	127
TABELA 48.2	FSCr no hemisfério esquerdo, em função do sexo	127
TABELA 48.3	FSCr no hemisfério esquerdo segundo o medicamento	127
TABELA 49	Porcentagem de pacientes dos grupos dos tipos I, II e misto classificados corretamente	131
TABELA 50	Porcentagem de pacientes dos grupos Tipo I, Tipo II e Misto classificados corretamente	132
TABELA 51	Porcentagem de pacientes utilizando risperidona e neurolépticos típicos classificados corretamente	132
TABELA 52	Porcentagem de pacientes utilizando risperidona e neurolépticos típicos classificados corretamente	133
TABELA 53	Porcentagem dos pacientes dos grupos crônicos e crônico com exacerbação classificados corretamente	133
TABELA 54	Porcentagem dos pacientes crônico e crônico com exacerbação classificados corretamente	134
TABELA 55	Porcentagem de pacientes paranóides, desorganizados + catatônicos e residual classificados corretamente	134
TABELA 56	Porcentagem de pacientes dos grupos paranóide, desorgani- zado + catatônico e residual classificados corretamente	135

Lista de Figuras

FIGURA 1a	SPECT cerebral de um sujeito normal nos cortes transversal e temporal	80
FIGURA 1b	Cortes coronal e sagital	81
FIGURA 2a	SPECT cerebral de um paciente esquizofrênico com síndrome negativa, nos cortes transversal e coronal.; Hipoconcentração do radiofármaco nas porções infero-laterais do lobo frontal bilateralmente, mais acentuada à esquerda	82
FIGURA 2b	Cortes coronal e sagital	83
FIGURA 3	Imagem central – SPECT cerebral de um paciente esquizofrênico com síndrome negativa: área de hipoconcentração no lobo temporal esquerdo no CORTE TRANSVERSAL	84
FIGURA 4a	SPECT cerebral de um paciente esquizofrênico com síndrome mista, nos cortes transversal e temporal: área de hiper captação focal do radiofármaco no lobo temporal esquerdo. A alteração pode ser secundária a quadro alucinatório auditivo que o paciente referiu durante a administração do radiofármaco	85
FIGURA 4b	Cortes sagital e coronal	86
FIGURA 5	Imagem central – SPECT cerebral de um paciente esquizofrênico com síndrome mista: área de hiper captação do radiofármaco na área visual, corte coronal	87

Lista de Gráficos

GRÁFICO 1	FSCr de esquizofrenia x controles normais	90
GRÁFICO 2	FSCr de pacientes dos diferentes subtipos clínicos x controles normais	96
GRÁFICO 3	FSCr de pacientes medicados com neurolépticos típicos x risperidona	99
GRÁFICO 4	FSCr de pacientes crônicos x crônicos com exacerbação x grupo controle	102
GRÁFICO 5.1	FSCr de esquizofrênicos x controles normais – hemisfério direito	107
GRÁFICO 5.2	FSCr de esquizofrênicos x controles normais – hemisfério esquerdo	107
GRÁFICO 5.3	FSCr de esquizofrênicos do sexo feminino x sexo masculino	108
GRÁFICO 6.1	FSCr dos grupos tipológicos da PANSS x controles normais – hemisfério direito	113
GRÁFICO 6.2	FSCr dos grupos tipológicos da PANSS x controles normais – hemisfério esquerdo	114
GRÁFICO 7.1	FSCr dos pacientes subtipos clínicos x controles normais – hemisfério direito	120
GRÁFICO 7.2	FSCr dos pacientes subtipos clínicos x controles normais – hemisfério esquerdo	121
GRÁFICO 8.1	FSCr dos pacientes crônicos x crônicos exarcebados x controles normais – hemisfério direito	124
GRÁFICO 8.2	FSCr dos pacientes crônicos x crônicos exarcebados x controles normais – hemisfério esquerdo	125
GRÁFICO 9.1	FSCr dos pacientes medicados com risperidona x neurolépticos típicos – hemisfério direito	128
GRÁFICO 9.2	FSCr dos pacientes medicados com risperidona x neurolépticos típicos – hemisfério esquerdo	129

Lista de Anexos

ANEXO 1 –	Protocolo de estudo do fluxo sanguíneo cerebral em pacientes esquizofrênicos	155-161
ANEXO 2 –	Consentimento escrito	162
ANEXO 3 –	Escala das síndromes positiva e negativa	163-164

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos	vi
Epígrafe	vii
Resumo	viii
Abstract	ix
Lista de tabelas	x-xiii
Lista de figuras	xiv
Lista de gráficos	xv
Lista de Anexos	xvi
Introdução	1
 CAPÍTULO 1: Esquizofrenia	 3
1.1 Evolução Histórica do Conceito	4
1.2 O Diagnóstico	10
1.3 Aspectos Epidemiológicos: incidência e prevalência	15
1.4 Aspectos Genéticos	16
1.5 Contribuições Ambientais	18
1.6 Alterações Bioquímicas: as hipóteses dopaminérgica e serotoninérgica	20
1.7 Alterações Estruturais	24
 CAPÍTULO 2: Fluxo Sangüíneo Cerebral Regional (FSCr) e SPECT na Esquizofrenia	 27
2.1 FSCr em Indivíduos Normais	28
2.1.1 Sobre a técnica do SPECT	29
2.1.2 Os radiotraços	30
2.1.3 Interpretação do SPECT	31
2.2 Alterações do FSCr na Esquizofrenia	33

CAPÍTULO 3: Objetivos	63
CAPÍTULO 4: O método	65
4.1 Hipóteses	66
4.2 Delineamento do Estudo	66
4.3 Sujeitos	66
4.3.1 Grupo de Esquizofrênicos	66
4.3.2 Grupo Controle	67
4.4 Instrumentos de Avaliação	68
4.5 Medida do FSCr	69
4.6 Procedimentos	69
4.6.1 Primeiro contato	69
4.6.2 Aplicação da PANSS	70
4.6.3 Realização do exame	70
4.7 A interpretação do SPECT	70
4.8 Análise estatística – descrição	71
4.8.1 1ª parte: Estudo do FSCr em função da classificação grupal, utilizando-se análise multivariada no planejamento com medidas repetidas	72
4.8.2 2ª parte: Estudo do FSCr em função da classificação grupal e do sexo, utilizando-se um modelo fatorial cruzado .	73
4.8.3 3ª parte: Análise discriminante	74
CAPÍTULO 5: Resultados	75
5.1 Descrição da amostra	76
5.1.1 Variáveis biodemográficas	76
5.1.2 Evolução da doença	76
5.1.3 Subtipo clínico	76
5.1.4 Medicação empregada	76
5.1.5 Avaliação dos sintomas	77
5.2 Análise qualitativa do SPECT cerebral	79
5.3 Primeira parte da análise estatística	88
5.3.1 Esquizofrênicos em relação aos controles	88

5.3.2	Grupos de esquizofrênicos classificados em Tipo I, Tipo II e misto, de acordo com o PANSS, em relação aos controles normais	91
5.3.3	Grupos de esquizofrênicos dos subtipos clínicos paranóide, residual e agrupamento catatônico-desorganizado em relação aos controles normais	93
5.3.4	Grupos de esquizofrênicos utilizando neurolépticos típicos ou atípicos em relação aos controles normais	97
5.3.5	Grupo de esquizofrênicos dos cursos clínicos crônico e crônico com exacerbação em relação aos controles normais ...	100
5.3.6	Resumo: resultados da análise estatística da primeira parte ...	103
5.4	Resultados da análise da segunda parte – modelo fatorial cruzado	104
5.4.1	Esquizofrênicos em relação aos controles normais	104
5.4.2	Grupos de esquizofrênicos classificados em Tipo I, Tipo II e Misto, de acordo com a PANSS, em relação aos controles normais	109
5.4.3	Grupos de esquizofrênicos dos subtipos clínicos paranóide, residual e agrupamento catatônico-desorganizado, em relação aos controles normais	115
5.4.4	Grupo de esquizofrênicos dos cursos clínicos crônico e crônico com exacerbação em relação aos controles normais ...	122
5.4.5	Grupos de esquizofrênicos utilizando neurolépticos típicos ou atípicos em relação aos controles normais	126
5.4.6	Resumo: resultados dos testes da ANOVA na análise estatística da segunda parte	130
5.5	Resultados da análise da terceira parte: análise discriminante	131
5.5.1	Classificação tipológica da PANSS	131
5.5.2	Medicamento utilizado	132
5.5.3	Curso da doença	133
5.5.4	Subtipo clínico	134
5.5.5	Resumo da análise discriminante	135
CAPÍTULO 6: discussão e conclusões		137
6.1	Limitações metodológicas	138

6.2 Principais achados e correlatos na literatura	140
6.2.1 Redução do FSCr no lobo frontal, na área visual e nos gânglios da base dos pacientes em relação aos controles	140
6.2.2 Correlações entre características clínicas e o FSCr	144
6.2.3 Pacientes usando risperidona: aumento do FSCr no lobo temporal no hemisfério esquerdo, no lobo parietal no hemisfério direito e no giro do cíngulo no hemisfério direito	149
6.3 Conclusões	153
Anexos	154-164
Referências bibliográficas	165-179

Introdução

A esquizofrenia é um distúrbio psicótico grave, que ocorre em todas as populações e culturas (JABLENSKY, 1990). Entre os sintomas característicos, estão os transtornos na forma e no conteúdo do pensamento, as alucinações – especialmente aquelas que compõem os sintomas de primeira ordem de SCHNEIDER (1968), o retraimento afetivo e o afastamento social.

Com prevalência em torno de 1,3% durante a vida, a esquizofrenia acomete preferencialmente adultos jovens, na idade educacional ou início da vida profissional (KEITH et al, 1991).

Embora o resultado final da doença apresente variações, alguns padrões evolutivos estão claramente determinados: 1. episódio inicial grave com recuperação e remissão que se mantém durante anos; 2. episódio inicial seguido de um curso contínuo com cronicidade e má adaptação social já em estágios precoces; 3. padrões intermediários com recorrência de episódios agudos e boas remissões; 4. seqüência irregular de recaídas psicóticas e remissões incompletas com progressivo empobrecimento da personalidade e perda do contato social. Apesar de a distribuição destes padrões ser influenciada por variações culturais (com resultado final melhor nos países em desenvolvimento que nos países desenvolvidos) e pelo impacto do estresse ambiental doméstico (interferindo no ressurgimento de episódios de agudização e na evolução da doença), na grande maioria dos casos, a esquizofrenia altera progressivamente o desempenho das funções sociofamiliares, causando danos psicossociais que se prolongam durante toda a vida do indivíduo (JABLENSKY, 1990).

Sua etiologia tem sido continuamente objeto de estudo, embora ainda permaneça imprecisa. Na sua causalidade multifatorial, possivelmente se encontram aspectos genéticos, ambientais e neurobiológicos implicados na sua gênese.

Nas últimas décadas, evidenciaram-se alterações na estrutura e na fisiologia cerebrais que parecem ter implicações na clínica, na resposta ao tratamento e na evolução da doença.

Com o aprimoramento das técnicas da neuroimagem, foram detectadas, “in vivo”, redução do metabolismo cerebral através de Tomografia Computadorizada com Emissão de Pósitrons (Positron Emission Computer Tomography – PET) e diminuição do Fluxo Sangüíneo Cerebral regional (FSCr), através de Tomografia Computadorizada com Emissão de Fóton Único (Single Photon Emission computer Tomography – SPECT). O hipometabolismo e a hipoperfusão cerebrais são mais encontrados nos lobos frontal e temporal de pacientes com os sintomas negativos da esquizofrenia, como apatia, embotamento afetivo, anedonia e alogia (ANDREASEN et al, 1992).

A Tese tem a seguinte estrutura:

No primeiro capítulo, fazemos uma revisão da evolução histórica do conceito da esquizofrenia, fundamentando este percurso nas contribuições de Kraepelin, Bleuler, Schneider e Crow. Por meio deles, discutimos a amplitude em oposição à especificidade e restrição da definição. Desta forma chegamos à questão do diagnóstico, das classificações modernamente empregadas tanto na clínica como na pesquisa, quais sejam a Classificação Internacional das doenças (CID-10) e o terceira edição revisada do Manual de Diagnóstico e Estatística dos Distúrbios Mentais (DSMIII-R), ambas delimitando critérios restritos e precisos para o diagnóstico da doença. Tecemos apenas um breve comentário sobre os aspectos epidemiológicos, genéticos e ambientais relatados na literatura recente, visto não serem estes os objetivos da nossa tese. Ainda neste capítulo abordamos as alterações estruturais, bioquímicas e do Fluxo Sangüíneo Cerebral Regional, que funcionarão como tópicos introdutórios ao terceiro capítulo, que, em termos teóricos, é o fundamental para a compreensão dos procedimentos metodológicos e do experimento desta tese.

No segundo capítulo, revisamos e resumimos alguns dos trabalhos publicados entre 1974 e 1997 sobre o FSCr na esquizofrenia; procuramos esclarecer que são a técnica e os procedimentos envolvidos no SPECT, que foi o método empregado no nosso estudo para a mensuração do FSCr.

O terceiro capítulo contém os objetivos da pesquisa.

O quarto capítulo é a descrição do método, empregado no estudo, que foi do tipo caso-controle, em que foram submetidos à SPECT cerebral 17 controles normais e 30 pacientes esquizofrênicos, diagnosticados pelos critérios do Manual de Diagnóstico e Estatística das Doenças Mentais, Terceira Edição – Revisada (DSM III - R) e avaliados através da Escala das Síndromes Positiva e Negativa (Positive and Negative Syndrome Scale-PANSS), com aplicação da Entrevista Estruturada.

No quinto capítulo, apresentamos a análise estatística dos dados e os resultados da pesquisa que foram discutidos no Sexto Capítulo, onde também se encontram as nossas conclusões.

 Capítulo 1

ESQUIZOFRENIA

1.1 EVOLUÇÃO HISTÓRICA DO CONCEITO

A evolução conceitual da esquizofrenia se confunde com a própria história da Psiquiatria. Uma nomenclatura variada já foi empregada para designar os distúrbios e os doentes mentais: "Insania, furor, frenetics, paranóia, non sans mentis, possession, melancholia, catatony, amentia, fatuitas, habetudo, stupitas" (HOWELLS, 1988). Alguns destes termos se referem a descrições que correspondem à esquizofrenia, como está modernamente conceituada.

Na metade do século XIX, encontra-se a primeira descrição, pelo psiquiatra belga Morel* (1860), do que hoje se denomina esquizofrenia. Segundo HOWELLS (1988), MOREL relatou o caso de um garoto de 14 anos, brilhante do ponto de vista escolar e sem dificuldades relacionais, que subitamente irrompeu em ataques de violência, desleixou-se dos estudos e da aparência pessoal, tornou-se gradativamente recluso e apresentou deterioração progressiva. MOREL* percebeu que um grande número de pessoas jovens de ambos os sexos apresentavam prematuramente este quadro clínico que denominou **demência precoce**. Ele aplicou o conceito a pacientes, cuja doença iniciava na adolescência e evoluía para a deterioração (Ey, 1981; SHIRAKAWA, 1993).

Mais tarde, KAHLBAUM** (1828 – 1899) descreveu um quadro psiquiátrico com distúrbios predominantes da motricidade ao qual chamou de **catatonia** e Hecker*** (1843 – 1909) destacou o acometimento de pessoas muito jovens por uma doença caracterizada por comportamento bizarro, a qual chamou de **hebefrenia**. Cada uma destas descrições se referiam a diferentes entidades nosológicas.

Foi KRAEPELIN (1919), psiquiatra alemão, quem descreveu o perfil clínico da **Demência Precoce**, mais tarde denominada de **Esquizofrenia**. Reuniu em uma única doença os quadros sintomatológicos descritos por MOREL, KAHLBAUM e HECKER, à qual acrescentou outra forma – a paranóide. Contemporâneo de ALZHEIMER, que trabalhou com pacientes acometidos por um tipo de demência com início tardio, KRAEPELIN diferenciou a demência precoce, não só da Doença de ALZHEIMER, mas também da psicose maníaco-depressiva.

*MOREL (1860) *apud* HOWELLS J.G.: The concept of schizophrenia: historical perspectives, 1988. American Psychiatric Press: Washington, 1988.

**KAHLBAUM (1828 – 1899); HECKER (1843 – 1909) *apud* Kaplan e Sadock: Compêndio de psiquiatria: ciência do comportamento e psiquiatria clínico, Porto Alegre: Artes médicas, 1997.

KRAEPELIN considerava que a **Demência Precoce** se constituía de sintomatologia variada com o traço comum de provocar “uma peculiar destruição das conexões internas da personalidade” com efeitos predominantes “na esfera emocional e volitiva da vida mental”. Embora as características clínicas fossem diversas, o quadro terminal era invariavelmente a demência (entendida como estado de deterioração psíquica com etiologia indeterminada). Para ele, este era o aspecto fundamental da doença.

Alucinações, delírios, pensamento incoerente, estereotípias, autismo, alterações da atividade voluntária e da motricidade, com furor ou estupor catatônico, são alguns componentes da sintomatologia que, consoante KRAEPELIN, é disposta de forma a caracterizar dois quadros gerais. No primeiro, há um “enfraquecimento da atividade emocional e volitiva”, resultando em “embotamento afetivo, falência nas atividades mentais, perda da atividade voluntária e da capacidade para realizar ações independentes”. No segundo, há “perda da unidade interna entre atividade intelectual, emoção e vontade”, cujo resultado é um “pensamento descarrilhado” com incoerência ideoverbal e um comportamento impulsivo, incompreensível e distorcido; considerou esta última a forma mais peculiar da **demência precoce**.

KRAEPELIN acreditava que, subjacente à sintomatologia, existia uma etiologia orgânica, possivelmente uma alteração anatômica. Envidou esforços nesta busca, sem, entretanto, obter resultados.

O psiquiatra suíço EUGEN BLEULER (1950) provocou uma alteração substancial no conceito de Demência Precoce, culminando na mudança de seu nome para **Esquizofrenia**, uma palavra de origem grega, que etimologicamente significa “mente fendida”. Este termo reflete o pensamento bleuriano de que a doença se caracteriza fundamentalmente por uma “dissociação e desagregação do pensamento, do sentimento, da vontade e do sentimento subjetivo da personalidade”, com aparência de total perda da ordem e lógica dos processos psíquicos, enquanto paralelamente é mantida uma parte sadia da vida psíquica. Para o diagnóstico da esquizofrenia ele valorizou a presença de determinados sintomas e não a evolução, e considerou que esta poderia ser favorável, não levando necessariamente ao estado demencial.

Do ponto de vista clínico, Bleuler dividiu os sintomas em **fundamentais**, por estarem sempre presentes: autismo, ambivalência, associação defectiva de idéias, afetividade embotada (os “quatro ‘as’ de BLEULER”); e **acessórios**, porque podiam estar ou não presentes e faziam parte da clínica de outros distúrbios mentais: delírio, alucinações, sintomas catatônicos, alterações da linguagem.

Considerando a etiologia, BLEULER propôs a distinção dos sintomas entre **primários e secundários**. Os sintomas primários surgiriam diretamente do processo patológico que origina a enfermidade, enquanto os secundários seri-

am uma reação àqueles ou a estímulos externos. O processo patológico primário proveria a base sobre a qual se desenvolveriam os sintomas secundários. Bleuler não estava bem certo de quais seriam os sintomas primários da "enfermidade cerebral esquizofrênica", mas incluía entre eles os "transtornos da associação, os estados de obnubilação, os episódios maníacos e melancólicos, uma predisposição às alucinações, uma parte dos sintomas catatônicos". Os outros sintomas presentes na esquizofrenia foram considerados secundários e possíveis de compreensão psicológica. Ele correlacionou o conteúdo do delírio à história de vida do paciente e considerou que muitas das associações esquizofrênicas, aparentemente acidentais, são influenciadas pelas emoções subjacentes que interrompem as associações normais. Possivelmente influenciado pela Psicanálise, emergente à época, suscitou uma compreensão psicológica para a esquizofrenia.

KURT SCHNEIDER (1968), por meio da sintomatologia, descreveu a esquizofrenia como um distúrbio mental grave, com características nitidamente diversas da normalidade.

Segundo ele, os sintomas podem ser de 1a. ordem, isto é, aqueles que possuem um alto valor para o diagnóstico: "pensar alto, ouvir vozes que dialogam entre si, ouvir vozes que acompanham a própria atividade com comentários, vivências de influência corporal, fuga de pensamento e outras influências, assim como tudo que é feito e influenciado por outros no campo do sentimento, das tendências (impulsos) e da vontade". Outros sintomas, com muito menor valor para o diagnóstico, foram chamados de sintomas de 2a. ordem: "outros erros sensoriais, a intuição delirante, a abulia, as disposições de ânimo (distímias) depressivas e maníacas e muitas outras". Para SCHNEIDER, a presença de um sintoma de primeira ordem, na ausência de uma alteração orgânica cerebral, era suficiente para o diagnóstico da esquizofrenia.

A especificidade dos sintomas de primeira ordem de SCHNEIDER ressaltaram claramente os limites da doença e tornaram o diagnóstico mais preciso, porém sabe-se atualmente que não existem sintomas patognomônicos da esquizofrenia (CAETANO, 1993).

KRAEPELIN, BLEULER e SCHNEIDER traçaram diferentes caminhos para o entendimento da esquizofrenia.

O curso deteriorante e a gravidade do prognóstico, que caracterizam o conceito Kraepeliniano da demência precoce, estão ausentes na formulação de Bleuler, na qual os sintomas fundamentais fazem o diagnóstico. Uma vez que há dificuldade para exatificar estes sintomas (por exemplo, ambivalência, embotamento afetivo), os limites da esquizofrenia foram excessivamente ampliados (BLACK et al, 1992). Embora SCHNEIDER também destacasse a sintomatologia como base para o diagnóstico, ele hierarquizava os sintomas de maneira inteiramente diferente de BLEULER; os sintomas de primeira ordem de SCHNEIDER

são vivências inequivocamente psicóticas, posteriores a uma clara solução de continuidade com a normalidade, porém, ao contrário do que ele preconizava, não são o suficiente para o diagnóstico, podendo estar ausentes na esquizofrenia e presentes em outras síndromes, por exemplo, orgânico-cerebrais.

Em 1980, CROW introduziu a mais recente inovação no conceito da esquizofrenia. Propôs que a doença comporta duas classes mais importantes de sintomas: as síndromes Tipo I e Tipo II.

A Síndrome Tipo I é aguda, cursa com sintomas positivos (delírios, alucinações, pensamento incoerente), na ausência de prejuízo intelectual, é potencialmente reversível e apresenta boa resposta aos neurolépticos. A Síndrome Tipo II é crônica, cursa com sintomas negativos (embotamento afetivo, pobreza do discurso, perda da iniciativa), com prejuízo intelectual, é potencialmente irreversível e apresenta resposta pobre aos neurolépticos.

CROW levantou a hipótese de que o processo patológico responsável pela Síndrome Tipo I é o aumento no número de receptores dopaminérgicos, enquanto para a Tipo II é a perda celular e as alterações estruturais no cérebro.

Para esta formulação, ele considerou (CROW, 1985):

- 1 – o achado de alargamento ventricular em pacientes crônicos institucionalizados, com prejuízo cognitivo;
- 2 – o estudo com os isômeros alfa e beta do flupentixol, no qual se observou que o bloqueio dopaminérgico pelo isômero alfa conferia um importante efeito clínico, especialmente sobre os sintomas positivos, enquanto que o isômero beta, desprovido da capacidade de bloquear aqueles receptores, não possuía efeito clínico;
- 3 – o achado pós-morte de aumento dos receptores D2 de dopamina correlacionado à presença, em vida, de sintomas positivos.

A origem da terminologia positivo vs negativo é incerta. JONH RUSSEL REINOLDS*, em 1857, foi o primeiro a empregar o conceito à epilepsia, o qual Jonh Hughlings Jackson**, em 1889, derivou para a esquizofrenia e conferiu um valor hierárquico aos sintomas, considerando que primariamente uma destruição tissular provoca os sintomas negativos com uma liberação secundária das funções moduladoras, originando os sintomas positivos (ANDREASEN & OLSEN, 1982).

*REINOLDS (1857) apud BERRIOS G.E. – Positive and negative Symptoms and Jackson. **Arch Gen Psychiatry**, 42 : 95 – 97, (1985).

JACKSON (1889) apud ANDREASEN, N.C. & OLSEN, S. – Negative and positive schizophrenia: definition and validation. **Arch. Gen. Psychiatry. 39 : 789-94, July 1982.

Na descrição de muitos teóricos, a esquizofrenia se constitui de duas categorias sintomatológicas: de um lado sintomas positivos, de outro, sintomas negativos, embora estes termos possam não ter sido explicitamente utilizados por alguns deles. Na **Tabela 1**, compilamos, resumidamente, alguns destes construtos teóricos.

Foi CROW, entretanto, quem sistematizou as idéias, acrescentando, como já foi dito, a hipótese de diferentes processos patológicos subjacentes aos dois grupos de sintomas que caracterizou como duas síndromes. Para ele, as síndromes Tipo I e Tipo II são processos relativamente independentes, com manifestação, curso e evolução diferentes, embora sejam parte da mesma doença e possam coexistir no mesmo paciente. A síndrome Tipo I está relacionada à alteração na transmissão dopaminérgica, evolui por episódios de agudização, com melhor prognóstico, enquanto na síndrome Tipo II, há alterações nas estruturas cerebrais e a evolução é progressiva para um “estado de defeito”.

Este novo raciocínio foi modificado por ANDREASEN (1982, 1985), que considerou as síndromes Tipo I e Tipo II como um *continuum* da sintomatologia esquizofrênica.

Ainda não se sabe o modelo mais útil para a pesquisa a qual fará avançar a compreensão da fisiopatologia e o tratamento da esquizofrenia, revertendo-se em benefícios para a prática clínica. Estes paradigmas devem ser considerados em seu valor heurístico, até que os estudos possam validá-los ou fornecer alternativas mais férteis para o entendimento e a terapêutica da esquizofrenia.

Tabela 1 – HISTÓRICO DA TERMINOLOGIA SINTOMAS NEGATIVOS VS SINTOMAS POSITIVOS

Autor	Sintomas Negativos	Sintomas Positivos
REYNOLDS, 1857	Paralisia, anestesia; causadas por negação das propriedades vitais. Empregou este modelo para a epilepsia.	Convulsão, espasmos; causados por excesso das propriedades vitais.
JACKSON, 1875	Nolição e apatia; causados por processo primário de destruição tissular e de perda das funções cerebrais normais na esquizofrenia.	Alucinações e delírios; secundários ao processo primário que destrói as funções inibitórias e libera as atividades cerebrais na esquizofrenia.

**HISTÓRICO DA TERMINOLOGIA SINTOMAS NEGATIVOS
VS SINTOMAS POSITIVOS**

Autor	Sintomas Negativos	Sintomas Positivos
KRAEPELIN, 1919	Enfraquecimento da atividade emocional e da vontade, afastamento afetivo, falência das atividades mentais.	Perda da unidade interna entre atividade intelectual, emoção e vontade com incoerência ideoverbal e comportamento distorcido.
CLERAMBAULT, 1942	Pobreza de pensamento, perplexidade, defeito na atenção.	Sintomas positivos: alucinações e delírios.
SCHNEIDER*, 1948	Sintomas de segunda ordem: abulia, distímia.	Sintomas de primeira ordem: fenômenos alucinatorios e delirantes que implicam em perda do limite do eu.
BLEULER*, 1950	Sintomas fundamentais: alterações nas associações, afeto embotado, autismo e ambivalência.	Sintomas acessórios: alucinações, delírios, sintomas catatônicos.
STRAUSS et al, 1970	Embotamento afetivo, apatia, catatonía, alguns distúrbios formais do pensamento (p.ex., bloqueios). Estariam associados à cronicidade, embora a relação causa-efeito não estivesse clara.	Distúrbios do conteúdo do pensamento e da percepção. Alguns distúrbios formais do pensamento (descorrilamento) e da motricidade. Quadro agudo, parecendo uma resposta inespecífica a variadas condições.
Crow, 1980	Síndrome Tipo II: sintomas negativos – afeto embotado, pobreza da fala, perda da iniciativa. Curso crônico com prejuízo intelectual. Resposta pobre aos neurolépticos sendo, possivelmente, irreversível. Patologia: alterações na estrutura cerebral.	Síndrome Tipo I: sintomas positivos – delírios, alucinações, pensamento incoerente. Forma aguda sem prejuízo intelectual. Boa resposta aos neurolépticos, sendo, possivelmente, reversível. Patologia: aumento dos receptores dopami-nérgicos cerebrais.

* Não utilizaram a terminologia POSITIVO VS NEGATIVO.

1.2 O Diagnóstico

A mobilidade histórica do conceito de esquizofrenia e a sua complexidade refletiram-se por muito tempo na baixa validade e confiabilidade do diagnóstico. Como vimos no tópico anterior, na definição de Kraepelin para a **demência precoce**, um início prematuro e um estágio final de demência eram os estreitos limites da doença, entre os quais sintomas psicóticos desenrolavam-se; já com Bleuler estes limites foram muito ampliados sendo ressaltado o aspecto clínico no qual alguns sintomas apresentavam uma difícil diferenciação de outros quadros psiquiátricos ou mesmo da normalidade, como por exemplo a ambivalência afetiva. Os sintomas de primeira ordem de Schneider vieram a definir um quadro psicótico claro, na presença dos quais o mais provável diagnóstico é a esquizofrenia. Entretanto, os conceitos Schneiderianos, que a partir dos anos 60 influenciaram fortemente a psiquiatria inglesa e aí restringiram o diagnóstico da esquizofrenia, só a partir dos Critérios de St. Louis (FEIGHNER, 1972) é que penetraram a psiquiatria americana (ANDREASEN, 1987). Esta distinção conceitual fez com que diferentes quadros clínicos fossem diagnosticados como esquizofrenia em diferentes locais do mundo.

Nos anos 60, um estudo internacional revelou a grande variação nos métodos e critérios para o diagnóstico da esquizofrenia entre psiquiatras dos Estados Unidos e da Inglaterra, o que era aparente nos diferentes índices de internação encontrados nestes países (KENDELL et al, 1971). A Organização Mundial da Saúde e a Associação Americana de Psiquiatria, a partir desta constatação, empenharam-se em construir sistemas classificatórios compatíveis entre si (ANDREASEN, 1995). Esta compatibilidade ocorre entre a Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10 (1993) e a 3a. edição Revisada do Manual de Diagnóstico e Estatística das Doenças Mentais-DSMIII-R (American Psychiatric Association, 1987).

As características fundamentais para o diagnóstico de esquizofrenia pela CID 10 e pelo DSMIII-R estão listadas na **TABELA 2**.

As duas classificações fornecem diretrizes e critérios precisos e confiáveis para o diagnóstico da esquizofrenia, evitam a discussão etiológica e valorizam os sintomas de 1a. ordem de Schneider; a CID 10, colocando-os como sintomas de importância especial para o diagnóstico, e o DSM III-R, descrevendo-os como mais peculiares da esquizofrenia. A CID-10 considera suficiente para o diagnóstico a presença de sintomas por um mês, enfatiza o curso episódico e considera que pode haver uma recuperação total ou quase total, enquanto que o DSMIII-R requer a presença de sintomas por seis meses, enfatiza a cronicidade e a queda no nível de funcionamento social e profissional, como característica da evolução, questionando as re-

missões completas. O DSM-III-R não inclui em sua classificação o subtipo esquizofrenia simples nem a depressão pós-esquizofrênica, que estão na CID-10, mas em termos sintomatológicos, há uma grande equivalência descritiva para os subtipos paranóide, residual, indiferenciado, catatônico e hebefrênico, este último designado pelo DSM-III-R como desorganizado (CAETANO, 1993), como se pode constatar na tabela 2.

Tabela 2: DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA – CID 10 E DSMIII-R

	CID-10	DSMIII-R
Características Gerais	Distorções do pensamento, da percepção e afeto inadequado ou embotado. Consciência clara e capacidade intelectual mantidas; pode surgir déficit cognitivo ao longo do tempo. Perturbação do senso de individualidade, unicidade e da direção de si mesmo.	Sintomas psicóticos característicos durante a fase ativa da doença. Funcionamento abaixo dos níveis mais altos alcançados previamente. Sempre envolve delírios, alucinações ou perturbações do afeto e da forma do pensamento.
Duração dos Sintomas para o Diagnóstico	Um mês. Sintomatologia esquizofrênica durando menos que um mês é diagnosticada como transtorno psicótico esquizofreniforme agudo e reclassificada como esquizofrenia caso os sintomas perdurarem.	Pelo menos seis meses, podendo incluir as fases prodrômica ou residual.
Evolução	Início agudo ou insidioso.	Fase ativa da doença, necessária para o diagnóstico.

Tabela 2: DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA – CID 10 E DSMIII-R

	CID-10	DSMIII-R
Evolução	Curso muito variado, não sendo inevitavelmente crônico ou deteriorante, podendo evoluir para uma remissão completa ou quase completa. Os padrões de curso são: 1. contínuo; 2. episódico com déficit progressivo; 3. episódico com déficit estável; 4. episódico remitente; 5. remissão incompleta; 6. remissão completa; 7. outro; 8. período de observação menor que um ano.	O curso mais comum é o de exacerbações agudas e comprometimento residual entre os episódios; é incomum um retorno completo ao funcionamento pré-mórbido. A classificação da evolução é: 1. sub-crônica; 2. crônica; 3. sub-crônica com exacerbação aguda; 4. crônica com exacerbação aguda; 5. em remissão.
Diretrizes CID-10 ou Critérios DSMIII-R para o Diagnóstico	1. o mínimo de um sintoma claro, pertencente a qualquer um dos listados de (a) a (d): (a) eco, inserção, roubo ou irradiação do pensamento (b) delírio de controle, influência ou passividade, percepção delirante; (c) vozes alucinatórias comentando sobre as ações ou discutindo entre si sobre o paciente, ou vozes alucinatórias vindo de alguma parte do corpo;	A. presença de sintomas psicóticos característicos na fase ativa como em: (1), (2) ou (3) por pelo menos uma semana (exceto se tratados com sucesso): (1) dois dos seguinte critérios: (a) delírios; (b) alucinações proeminentes; (c) incoerência ou afrouxamento acentuado das associações;

TABELA 2 –DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA – CDI 10 E DSMIII-R – (Cont.)

	CID-10	DSM-III-R
Diretrizes CID-10 ou Critérios DSMIII-R para o Diagnóstico	(d) outros delírios culturalmente inapropriados e impossíveis. 2. ou pelo menos dois dos listados de (e) a (h): (e) alucinações de qualquer modalidade quando acompanhada de delírios “superficiais” (f) inserção ou interpolação no curso do pensamento resultando em discurso incoerente, irrelevante ou neologismo; (g) comportamento catatônico; (h) sintomas negativos; sintomas presentes por pelo menos um mês para o diagnóstico.	(d) comportamento catatônico (e) afetividade embotada ou nitidamente inadequada; 2. delírios bizarros (culturalmente inaceitáveis, por exemplo irradiação do pensamento ou ser controlado por uma pessoa morta); 3. alucinações proeminentes de voz com conteúdo sem relação com depressão ou exaltação do humor, ou vozes comentando o pensamento ou comportamento, ou vozes conversando entre si sobre o paciente; B. funcionamento nas áreas do trabalho, relacionamentos sociais e cuidados pessoais acentuadamente abaixo do nível mais alto alcançado antes do início da perturbação; C. excluídos distúrbio esquizoafetivo e distúrbio do humor com características psicóticas; D. sinais contínuos de perturbação por pelo menos seis meses com uma fase ativa mínima de um semana (ou menos se houver tratamento bem sucedido), com sintomas ativos característicos de esquizofrenia, com ou sem fase prodrômica ou residual.

TABELA 2 – DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA – CDI 10 E DSMIII-R – (Cont.)

	CID-10	DSM-III-R
Tipos	1. paranóide 2. hebefrênica 3. catatônica 4. indiferenciada 5. residual 6. depressão pós-esquizo- frênica 7. simples	1. tipo paranóide 2. tipo desorganizado 3. tipo catatônico 4. tipo indiferenciado 5. tipo residual

1.3 Aspectos Epidemiológicos: Incidência e Prevalência

A diversidade e a imprecisão dos antigos métodos empregados no diagnóstico e nas técnicas de amostragem, originaram as diferenças nos resultados dos estudos epidemiológicos sobre a esquizofrenia. Os critérios de diagnóstico mais recentemente utilizados para a pesquisa na área dos distúrbios mentais, como os do DSMIII-R, têm reduzido estas diferenças e provocado uma revisão dos estudos epidemiológicos anteriores, nos quais as taxas eram mais baixas do que as geradas nos estudos atuais, devido à inadequação da definição de esquizofrenia, o que não reflete uma diferença real no comportamento da doença nas populações, mas apenas uma maior adequação nos critérios operacionais hodiernamente empregados (BLACK et al, 1992).

Segundo JABLENSKY (1992), a esquizofrenia ocorre em todos os grupos humanos que foram até hoje estudados, independentemente da origem étnica e social apresentando taxas de incidência comparáveis em populações geográfica e culturalmente distintas, desde que sejam utilizados critérios precisos de diagnósticos.

Um estudo multicêntrico conduzido pela Organização Mundial da Saúde em 10 países encontrou uma taxa anual de incidência para a esquizofrenia variando entre 0,15 e 0,42 por 1000 para homens e 0,12 e 0,48 por 1000 para mulheres, ambos do grupo etário entre 15 e 54 anos (SARTORIUS et al, 1986). Com critério de diagnóstico mais restrito onde consideram-se os sintomas de primeira ordem de SCHNEIDER, esta variação se reduz não revelando diferenças significativas entre os diversos centros, apontando para a existência de uma "síndrome esquizofrênica central" confirmada pela semelhante incidência, em torno de 0,14 por 1000, nas diferentes culturas.

O estudo de Área de Captação Epidemiológica (ECA) conduzido em cinco diferentes regiões dos E.U.A, identificou 1,3% da população com o diagnóstico de esquizofrenia durante o curso da vida. Ao incluir o distúrbio esquizofreniforme a prevalência atingiu 1,5%. (KEITH et al, 1991). As características deste estudo, tais como a aleatoriedade da escolha dos locais estudados, a abrangência de uma amostra populacional representativa e a utilização de critérios de diagnóstico bem delimitados (DSMIII-R), fornecem índices de alta confiabilidade.

Segundo SANTANA (1982), um estudo epidemiológico conduzido no bairro do Ó em Salvador gerou uma taxa de prevalência para a esquizofrenia inferior a 1%, que é compatível com a taxa de prevalência dos estudos internacionais da mesma época.

1.4 Aspectos Genéticos

A contribuição de fatores genéticos para a etiologia da esquizofrenia tem sido pesquisada pela psiquiatria genética que tenta responder questões tais como a natureza familiar da doença, o modo de transmissão, os mecanismos genéticos e a localização do gene (TSUANG et al, 1995). Utiliza nesta busca os estudos de famílias, de gêmeos, de adoção e da genética molecular.

Os estudos familiares pesquisam a ocorrência da doença entre os parentes de um sujeito doente (caso) e de um não-doente (controle), denominados probandos. Os resultados apontam para um maior risco de desenvolver esquizofrenia entre os membros de famílias de pacientes esquizofrênicos, indicando assim que o maior número de genes compartilhados aumenta o risco para a doença. Os estudos de gêmeos revelam que, embora a ocorrência familiar da doença mostre a existência dos fatores genéticos, as influências ambientais têm que ser consideradas como importantes, já que não existe uma concordância de 100% para esquizofrenia em gêmeos idênticos monozigóticos, os quais compartilham do mesmo padrão genético (FROTA-PESSOA, 1993).

Enquanto na população geral o risco para a esquizofrenia é de 1%, a média entre os estudos, aponta um risco de 5,6% para os pais, de 10,1% para os irmãos e de 16,7 para irmãos com um dos pais esquizofrênicos; de 12,8% para os filhos, e de 46,3% para os filhos de ambos os pais esquizofrênicos (TSUANG et al, 1995; PROPPING, 1993). Estes dados permaneceram consistentes, nos estudos modernos quando se usam os critérios mais restritivos, como os do DSM-III-R.

De acordo com PROPPING (1993), desde 1941 pelo menos 10 estudos com critérios metodológicos rígidos investigaram a esquizofrenia em gêmeos. A média da taxa de concordância está em torno de 52% para gêmeos monozigóticos e 15% para gêmeos dizigóticos. A diferença entre os dois tipos de gêmeos é considerável; ao mesmo tempo que isto fortalece a influência de fatores genéticos, indica, uma vez que menos de 100% de gêmeos idênticos são concordantes, que apenas estes fatores não explicam a doença. É possível que a predisposição genética não se expresse no irmão gêmeo saudável e que outros fatores, que não os genéticos, sejam responsáveis por alguns casos.

Os estudos de adoção propõem-se a separar a influência dos fatores genéticos dos ambientais na etiologia da esquizofrenia, para responder a pergunta geral de qual é a interferência da **natureza – através dos genes, em relação à criação – através do ambiente** (KETY, 1990). Uma estratégia destes estudos é focalizar crianças adotadas esquizofrênicas e não-esquizofrênicas e verificar a frequência de esquizofrenia entre os seus parentes biológicos e adotivos. KETY e colaboradores, no Estudo Dinamarquês de Adoção (1990) não encontraram

diferença significativa na frequência de esquizofrenia nem de outros transtornos psiquiátricos entre os parentes adotivos dos casos e dos controles; nos consangüíneos, encontraram um número significativamente maior, nos parentes biológicos dos casos que nos dos controles, no que diz respeito a esquizofrenia crônica, latente, aguda e de personalidades inadequada e esquizóide. Quando são retirados da amostra os diagnósticos de esquizofrenia aguda, personalidades esquizóide e inadequada, esta diferença acentua-se ainda mais. Os índices apresentaram diferença significativa e foram de 13,8% e 2,2% nos parentes biológicos dos esquizofrênicos e nos dos controles adotados, respectivamente. Entre os parentes adotivos dos esquizofrênicos e dos controles não foi encontrada diferença significativa na frequência da doença.

Uma outra estratégia dos estudos de adoção, é focalizar crianças adotadas por famílias sem esquizofrenia, oriundas de pais esquizofrênicos e de pais não-esquizofrênicos e verificar a frequência de esquizofrenia entre as duas amostras. HESTON* em 1966, estudou 47 filhos de mães esquizofrênicas que foram adotados nos três primeiros dias de vida por famílias sem a doença e comparou com 50 controles também adotados ao nascer, porém de mães sem esquizofrenia. Ao avaliar a saúde mental destas pessoas adultas, encontrou uma diferença estatisticamente significativa, com 5 esquizofrênicos entre os filhos de mães esquizofrênicas e nenhum entre os filhos de mães sem a doença.

A terceira estratégia dos estudos de adoção, é focalizar crianças adotadas por pais esquizofrênicos e por pais não esquizofrênicos e verificar a frequência de esquizofrenia entre as duas amostras de crianças adotadas. MC GUFFIN (1995) e PROPPING (1993) referem-se ao estudo de WENDER e colaboradores que em 1974, empreenderam um projeto com este delineamento, não encontrando diferença significativa entre as duas amostras.

Em resumo, os estudos de adoção revelam taxas significativamente maiores de esquizofrenia entre os parentes biológicos das crianças adotadas que vieram a desenvolver esquizofrenia do que das que não desenvolveram e não detectaram influência do convívio com pais adotivos esquizofrênicos para o desenvolvimento da doença, desde que ela esteja ausente entre os parentes biológicos. Isto reforça a importância dos fatores genéticos para o desenvolvimento da doença.

Heston, 1966, apud Frota-Pessoa, O. – Genética. In: CAETANO, D.; FROTA -PESSOA, O.; BECHELLI, L.P.C. eds. – **Esquizofrenia: Atualização em diagnóstico e tratamento**. São Paulo – Atheneu, 1993. 312p. p. 105-33.

Quanto à forma de herança, até hoje não foi consistentemente detectado um gene responsável pela sua transmissão. Em consonância a isto, em um modelo mendeliano, se um gene dominante fosse responsável pela transmissão dos distúrbio, 50% dos filhos de um dos pais esquizofrênicos heterozigotos, teriam esquizofrenia e se um gene recessivo fosse responsável pela transmissão, 100% dos filhos dos dois pais esquizofrênicos teriam a doença, o que não se verificou nos estudos de risco (TSUANG et al, 1995). Estes dados colocam a esquizofrenia fora do modelo mendeliano de transmissão. Famílias com indivíduos afetados são agrupadas para, com as técnicas da biologia molecular, serem realizados os estudos de ligação ("linkage"), que buscam genes candidatos e procuram determinar os mecanismos moleculares do distúrbio. Entretanto os estudos de ligação na esquizofrenia têm dado resultados inconsistentes. TSUANG e colaboradores (1995) e FROTA-PESSOA (1993) referem-se aos estudos de Bassed e colaboradores, que em 1988 detectaram em dois esquizofrênicos de uma mesma família, uma anomalia no cromossomo 5, e de Sherrington e colaboradores que "demonstraram ligação genética com a mesma parte do cromossomo 5, sugerindo que um gene da esquizofrenia poderia logo ser encontrado". Estes achados entretanto não foram confirmados em outros estudos.

O modelo genético mais aceito é o de que uma herança multifatorial poligênica, em que mais de um gene e um grande número não especificado de pontos, é responsável pelo padrão familiar do distúrbio. A herança poligênica em interação com fatores ambientais seriam responsáveis pela expressão da doença (FROTA-PESSOA, 1993; TSUANG et al, 1995).

1.5 Contribuições Ambientais

Os fatores ambientais implicados na ocorrência da esquizofrenia podem ser divididos em sociais e não-sociais.

Entre os fatores sociais, um maior número de pessoas com baixo estatus social entre os pacientes esquizofrênicos, com prevalência de 2,5% para baixo estatus social e de 0,5% para alto estatus social (KEITH, 1991); a alta taxa de admissão hospitalar para esquizofrenia nas minorias étnicas em desvantagem social, educacional e econômica; a maior morbidade para esquizofrenia em migrantes em condições de desamparo social; o maior número de novos casos de esquizofrenia em áreas urbanas de pobreza e desorganização social; e o aumento da taxa de admissão hospitalar por esquizofrenia nos períodos de recessão econômica e desemprego em massa, sugerem uma relação entre desvantagem social e esquizofrenia. Porém, em relação aos dados gerados pelas pesquisas sociais, é difícil distinguir uma relação causal de uma mera associação estatística (JABLENSKY, 1990).

Há uma importante correlação entre o desencadeamento da esquizofrenia e as subseqüentes recaídas, com a ocorrência de estressores psicossociais; o contexto afetivo familiar tem uma significativa interferência na própria evolução da doença. LEFF (1990) estudou a influência da atitude dos familiares sobre os pacientes e detectou que um alto índice de "emoções expressas", que são uma combinação de envolvimento emocional exagerado com rejeição e hostilidade veladas, funcionam como um estresse prolongado sobre o paciente. As atitudes de crítica, hostilidade e de superenvolvimento, aumentam a probabilidade das recaídas, com exacerbação aguda dos sintomas positivos e são geralmente encontradas nos familiares dos pacientes, quando há uma recaída logo após a alta. Quando as famílias possuem um relacionamento afetivo adequado apresentando um baixo nível de emoções expressas, há benefício para o paciente, prolongando-se o período de remissão. Por outro lado, isolamento social e emocional, monotonia e pouca estimulação tendem a agravar os sintomas negativos, como apatia, afastamento social, pobreza de pensamento, estereotipia e embotamento afetivo (JABLENSKY, 1990).

Outras classes de eventos estressantes, os chamados na literatura anglo-saxônica de "life events", também influenciam recorrência de de agudizações da doença. "Life events" são acontecimentos que ocorrem indiscriminadamente na população, como nascimento de familiares, casamento, morte, mudança ou perda de emprego, acidentes e que podem ser mais ou menos graves; incidindo sobre um indivíduo com uma vulnerabilidade para o desenvolvimento da esquizofrenia, poderá desencadear o primeiro episódio, ou produzir exacerbações (Faloon, 1990; LEFF, 1990).

Quanto aos fatores ambientais não-sociais, existem dois grupos associados ao risco para o desenvolvimento da esquizofrenia: a infecção viral e os eventos obstétricos, particularmente a anóxia ao nascimento (JABLENSKY, 1990)

De acordo com CROW (1987), a hipótese viral foi levantada por Menninger que em 1918, que após uma epidemia por influenza, observou aumento dos casos psicose; esta hipótese foi posteriormente pesquisada por outros estudiosos. No Programa Educacional da OMS sobre Esquizofrenia, há relato de que após a pandemia de gripe A-2 que ocorreu em todo o mundo durante o inverno de 1957-58, um grupo de pesquisadores em Helsinki, Finlândia (1/2 milhão de habitantes), detectou uma taxa de esquizofrenia 80% superior nas crianças nascida de mães que estavam no 2º trimestre de sua gravidez durante o pico da pandemia em relação a crianças nascidas na mesma época do ano durante os cinco anos precedentes sem a epidemia de gripe. Projetos semelhantes reproduziram os resultados de Helsinki, na Inglaterra e Gales (15 milhões de habitantes), Escócia, Irlanda, Japão e Austrália; além destes resultados, um grupo de pesquisadores da Dinamarca estudou a ocorrência da esquizofrenia após todas as epidemias de gripe registradas na Dinamarca de 1911 a 1990 e detectou que

a exposição no sexto mês de gestação levou a uma maior taxa de esquizofrenia do que normalmente seria de se esperar. Estes resultados sugerem que a exposição durante o desenvolvimento fetal ao vírus causador da gripe, deve ser considerada na etiopatogenia da doença (TSUANG et al, 1990).

As complicações obstétricas, assim considerados quaisquer acontecimentos somáticos que desviam a gravidez, o trabalho de parto e o período neonatal precoce (até quatro semanas após o nascimento) do normal, têm sido relatadas como um fator ambiental etiológicamente relacionado ao desenvolvimento da esquizofrenia. Através da investigação de indivíduos esquizofrênicos comparados a controles normais, detectou-se uma frequência significativamente maior de complicações ao nascimento (especialmente o trabalho de parto prolongado e a anóxia), nos esquizofrênicos que nos controles normais. Independentemente das características clínicas apresentadas, por exemplo, sintomas positivos ou negativos, e o subtipo clínico, a história de complicações obstétricas está mais presente entre os esquizofrênicos que entre os controles normais (MCNEIL, 1987)

Esta multiplicidade de eventos, quer genéticos, intra-uterinos ou perinatais, interagem com o processo de maturação normal do sistema nervoso central, podendo resultar num padrão de conectividade neuronal alterado que leve a uma resposta incomum, como a sintomatologia da esquizofrenia, em situações complexas da vida adulta (JABLENSKY, 1990)

1.6 Alterações Bioquímicas: As Hipóteses Dopaminérgica e Serotoninérgica

Nas décadas de 40 e 50, a observação de que a ingestão de grandes quantidades de anfetamina, mescalina ou a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), provocam em humanos um quadro psicótico com sintomas semelhantes aos da esquizofrenia, fez com que os pesquisadores supusessem que mecanismos endógenos verossímeis aos desencadeados por estas substâncias, estivessem presentes na patologia. Aquelas drogas interferem no sistema de transmissão monoaminérgica: a anfetamina e similares induzem uma liberação excessiva de dopamina, enquanto que o LSD, de serotonina (CARLSSON, 1987; BRANDÃO & GRAEFF, 1993; SEDVALL & FARDE, 1995).

Ao mesmo tempo foi isolada a reserpina, o principal alcalóide da *Rauwolfia serpentina*, cujo extrato era há séculos utilizado na Índia para tratar as doenças mentais. O mecanismo farmacológico psicoativo ocorre pela depleção dos estoques das monoaminas endógenas- principalmente os de noradrenalina e serotonina,

mas também os de dopamina. A sua ação sobre a transmissão dopaminérgica explica o discreto efeito antipsicótico cujo emprego foi rapidamente abandonado com a descoberta da clorpromazina, a primeira droga realmente eficaz para o tratamento da esquizofrenia (CROW et al. 1995).

Sintetizada nos anos 50 por CHARPENTIER, a clorpromazina foi experimentalmente investigada por LABORIT devido aos seus efeitos sobre o sistema nervoso central. Porém, de acordo com CROW e colaboradores (1995), a ação antipsicótica só foi confirmada com os estudos clínicos controlados, implementados por DELLAY e DENIKER que, em 1952, relataram os resultados positivos de seus estudos.

A ação da clorpromazina, bem como dos neurolépticos que foram sintetizados nas próximas décadas, se dá através do bloqueio dos receptores dopaminérgicos, o que tem sido documentado com as técnicas de radioligantes desenvolvidas a partir dos anos 70 e, mais recentemente, pela observação direta de cérebros humanos através das técnicas de neuroimagem funcional como a Tomografia por Emissão de Pósitrons-PET e a Tomografia Computadorizada por Emissão de Fótons Únicos-SPECT (JOHNSTONE et al, 1978; CREESE et al, 1976; SEDVALL & FARDE, 1995).

Estes fatos coadunaram-se para a formulação de uma hipótese de etiologia bioquímica da esquizofrenia: um **excesso de atividade dopaminérgica** provoca o aparecimento dos sintomas, que remitem através da ação dos neurolépticos, pelo bloqueio dos receptores de dopamina.

Embora improvável que uma doença tão complexa quanto a esquizofrenia seja causada por alteração em um único sistema de neurotransmissão, a observação clínica de que as drogas dopaminérgicas causam sintomas esquizofrenia-símile e que a potência dos neurolépticos correlaciona-se a sua capacidade de ligação, em vidro, aos receptores estriatais de dopamina, fez da **hipótese dopaminérgica** a mais estudada nas últimas décadas (WEINBERGER, 1987).

Quanto a uma suposta hiperdopaminergia, evidências diretas experimentais surgiram das pesquisas pós-morte em tecidos cerebrais de pacientes esquizofrênicos, com ligantes radioativos. Nestes estudos a concentração de dopamina e o número de receptores dopaminérgicos foram mensurados no sistema límbico e nos gânglios da base. Foram detectadas uma concentração de dopamina e um número de receptores dopaminérgicos significativamente aumentados no núcleo accumbens e no caudado, com uma afinidade dos receptores pelos radioligantes diminuída, sugerindo que resíduos dos neurolépticos presentes no tecido cerebral competiam com o radioligante. Se o aumento da concentração e do número de receptores de dopamina é uma consequência da exposição, em vida, aos neurolépticos, é ainda um problema irresoluto (MACKAY et al, 1980; MACKAY et al, 1982; HESS et al, 1987). Os estudos de PET, que provavelmente esclarecerão esta dúvida, até o momento, ofereceram resultados

conflitantes: enquanto WONG e colaboradores (1986) encontraram aumento de receptores dopaminérgicos do tipo D2 no núcleo caudado de esquizofrênicos jovens, virgens de tratamento, FARDE e colaboradores (1990) também examinaram esquizofrênicos na primeira admissão hospitalar e virgens de tratamento, porém não encontraram alterações significativas. Esta oposição de resultados deve-se provavelmente a diferenças de técnicas empregadas em cada estudo, por exemplo quanto ao radioligante.

No que diz respeito à correlação do mecanismo de ação dos neurolépticos à transmissão dopaminérgica, JONHSTONE e colaboradores (1978), trataram pacientes esquizofrênicos com os isômeros alfa e beta do flupentixol e observaram que os pacientes receberam o alfa-flupentixol, que provoca bloqueio dopaminérgico, apresentaram um importante efeito clínico, especialmente sobre os sintomas positivos, enquanto os submetidos ao isômero beta, desprovido da capacidade de bloquear aqueles receptores, não apresentaram efeito clínico; a partir de então tornou-se inequívoca a participação de mecanismo dopaminérgico na ação dos neurolépticos. São fartas as evidências de que os neurolépticos típicos isto é, aqueles que induzem efeitos colaterais motores extrapiramidais (por exemplo, a clorpromazina, o haloperidol e seus congêneres), agem bloqueando os receptores dopaminérgicos do tipo D2, e que sua eficácia clínica está correlacionada a potência de ligação a estes receptores (CARLSSON, 1987; SEEMAN, 1990; CREESE et al, 1976).

Até hoje foram diferenciados 5 tipos de receptores dopaminérgicos, divididos por semelhança nos grupos do receptor D1, no qual se encontra também o receptor D5, e no grupo D2, que também compreende os receptores D3 e D4 (SEDVALL & FARDE, 1995).

O receptor D1 é o mais abundante no cérebro, localiza-se no néo-córtex (córtex pré-frontal), nos gânglios da base e no sistema límbico e tem regulação intracelular ligada à adenil-ciclase (SEDVALL & FARDE, 1995). Por não terem sido detectadas correlações entre o mecanismo de ação dos neurolépticos e a atividade de D1, a implicação deste receptor na bioquímica da esquizofrenia, foi menos estudada. Entretanto, HESS et al (1987) utilizaram ligantes específicos para D1 e D2 para a investigação destes receptores no tecido cerebral pós-morte de pacientes esquizofrênicos e de controles normais. Detectaram no núcleo caudado de esquizofrênicos, um aumento significativo de D2, o que está de acordo com resultados experimentais anteriores e também interrogaram se este aumento é uma consequência do tratamento com neurolépticos em vida; além disto encontraram redução também significativa de D1. Os autores sugerem que esta redução de D1 com conseqüente desequilíbrio entre os receptores D1 (diminuídos) e D2 (aumentados) têm implicações na psicopatologia da esquizofrenia bem como no tratamento. SEDVALL e FARDE (1990), referem-se a estudos com

PET em que uma redução dos receptores D1 em esquizofrênicos virgens de tratamento foi detectada, podendo esta redução dos receptores D1 no sistema límbico estimular por, feedback, a um acréscimo dos receptores D2 nos gânglios da base, bem como o bloqueio dos receptores D2 pelos neurolépticos pode estimular reversamente os receptores D1, corrigindo assim o desequilíbrio D1/D2. Este mecanismo ainda pouco explorado, pode ser um importante componente da atividade farmacológica daquelas drogas.

Os receptores D2 são os segundos mais abundantes no cérebro, concentram-se nos gânglios da base e estão implicados tanto nas psicoses esquizofrenia-símile causadas por agonistas da dopamina, quanto na esquizofrenia e no mecanismo de ação dos neurolépticos típicos. Estudos pós-morte e estudos com PET e SPECT, como já referido neste texto, revelaram um aumento dos receptores D2 nos gânglios da base de pacientes esquizofrênicos. Posto que o grau de influência do tratamento com neurolépticos no aumento dos receptores D2 ainda não foi completamente esclarecido, é a ocupação destes receptores pelos neurolépticos típicos, o mais forte componente da hipótese dopaminérgica. Há evidências inequívocas de que a potência clínica dos neurolépticos típicos está ligada a capacidade de bloqueio de D2 (SEEMAN et al, 1976) e ao elevado grau de ocupação destes receptores por aquelas drogas, o que FARDE e COLEGAS (1992), em estudo PET, detectaram estar entre 70 a 90%.

Entretanto, existem fragilidades na hipótese dopaminérgica. Dentre elas, a própria extensão do mecanismo de ação dos antipsicóticos à etiologia da esquizofrenia é apenas uma inferência, visto que estes agentes terapêuticos também tratam outros quadros psicóticos; as evidências diretas de hiperdopaminergia são confusas; a ação dos neurolépticos típicos no sistema de transmissão dopaminérgica mediada pelos receptores D2 não exclui a possibilidade de que eles também mobilizem outros mecanismos ainda pouco conhecidos, por exemplo o aumento dos receptores D1 no córtex pré-frontal através de feedback; a ineficácia dos neurolépticos típicos sobre os sintomas negativos da esquizofrenia; e, as novas drogas antipsicóticas, que são consideradas atípicas por não apresentarem efeitos colaterais motores extrapiramidais, têm um mecanismo de ação diverso, envolvendo a transmissão serotoninérgica (BRANDÃO & GRAEFF, 1993).

As antigas observações de que a ingestão de doses cumulativas de LSD provoca sintomas esquizofrenia-símile e de que esta substância age **aumentando a liberação de serotonina**, têm sido mais exploradas com o advento dos neurolépticos atípicos, que levaram a uma nova direção nas pesquisas da bioquímica da esquizofrenia, buscando evidências para uma **hipótese serotoninérgica**. De acordo com esta hipótese, um excesso da atividade serotoninérgica estaria na gênese da doença. De fato, a clozapina que é o protótipo dos neurolépticos atípicos, demonstrou, em estudo PET, 80% de ocupação

dos receptores 5HT2 no neocórtex (NORDSTRÖM et al, 1993), enquanto apresenta apenas uma discreta capacidade de bloqueio de D2. A despeito da hipótese dopaminérgica, essa droga possui eficácia clínica no tratamento dos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia e de pacientes resistentes a tratamentos anteriores (MELTZER, 1992a, 1992b). A risperidona, outro neuroléptico atípico, apresenta forte afinidade pelos receptores 5HT2, e embora também apresente afinidade pelos receptores D2 provoca uma baixa incidência de efeitos extrapiramidais (CAETANO, 1995). Em estudo com SPECT, BUSATTO e COLEGAS (1995) verificaram o nível de ocupação dos receptores 5HT2 e D2 induzido pela risperidona e pelo remoxipride (um antipsicótico antagonista específico dos receptores D2, em menor escala que os neurolépticos típicos, que apresenta baixa incidência de efeitos extrapiramidais); eles compararam os sujeitos submetidos à risperidona e ao remoxipride a um grupo previamente estudado com ligantes específicos para os receptores D2, tratados com neurolépticos típicos e com clozapina e a um grupo de pacientes não-tratados. Os autores encontraram "um alto nível de bloqueio dos receptores D2 com risperidona e remoxipride, indistinguível do padrão encontrado com pacientes utilizando antipsicóticos típicos e significativamente maior que naqueles pacientes tratados com clozapina". Apesar deste nível de ocupação de D2, apenas dois dos dez pacientes tratados com risperidona ou remoxipride apresentaram sintomas extrapiramidais. Embora o número de pacientes examinados seja pequeno para prever a incidência de determinado efeito colateral com uma droga, isto sugere, segundo os autores, a inexistência de uma relação direta entre efeitos colaterais extrapiramidais e o bloqueio de D2.

Parece evidente o envolvimento do sistema de transmissão monoaminérgico, especialmente o dopaminérgico, no aparecimento, manutenção e resolução dos sintomas da esquizofrenia. Entretanto, é improvável que um mecanismo singular, do tipo causa-efeito preste-se à explicação de todo o comprometimento visto na esquizofrenia, sendo a pesquisa continuada, recentemente favorecida pelas técnicas de neuroimagem funcional, necessária a aquisição de informações que irão "definir o circuito neuronal do cérebro humano onde ocorrem as alterações neuroquímicas e a relevância destas para a fisiopatologia da esquizofrenia" (SEDVALL & FARDE, 1995).

1.7 Alterações Estruturais

A tentativa de correlacionar os sintomas da esquizofrenia a alterações cerebrais é antiga. KRAEPELIN (1919), a partir do conhecimento das funções cerebrais, inferiu a existência de associação entre defeito no desempenho intelectual e lesão no lobo frontal; distúrbios da volição e da motricidade e lesão no giro pré-central,

bem como alucinações auditivas e lesão no lobo temporal. BLEULER (1911) sugeriu que uma causa orgânica, tal como hipertensão intracraniana, estaria subjacente à pobreza de movimentos e ao estupor catatônico e que o lobo frontal estaria envolvido na fisiopatologia da esquizofrenia.

De acordo com ANDREASEN (1986), incentivado pela observação de JACOBSEN e FULTON de que a lobectomia frontal em chimpanzés alterava o comportamento animal no sentido da docilidade, em 1936 o psiquiatra português EGAS MONIZ introduziu a psicocirurgia, mostrando que esta intervenção cirúrgica em humanos causa mudança na personalidade com e redução da ansiedade, sendo especialmente útil nos casos de agitação psicótica. Embora esta prática tenha sido, por razões éticas, abandonada, EGAS MONIZ recebeu o Prêmio Nobel de Medicina em 1949 (KAPLAN & SADOCK, 1997).

O lobo frontal é especialmente bem desenvolvido no homem, ocupando cerca de 25% de todo o córtex cerebral. É responsável pela organização e continuidade do comportamento dirigido, consecução de objetivos específicos, elaboração do pensamento, de movimentos complexos e da palavra. Mantém conexões com todo o córtex, diencefalo, mesencefalo e sistema límbico, estando intimamente relacionado à modulação da afetividade. Danos aí situados, como nas síndromes organico-metais, provocam afastamento social, inibição do comportamento motor voluntário, perda da espontaneidade, déficit cognitivo com dificuldades para resolução de problemas, atenção reduzida, alteração da personalidade com inadequação do comportamento, perda do insight e embotamento afetivo (MORIHISA & WEIMBERGER, 1986).

Estas características têm suscitado ao longo dos anos a tentativa de correlações entre lesões no lobo frontal e alguns dos sintomas da esquizofrenia, particularmente os chamados negativos.

Alterações em cérebros de esquizofrênicos só passaram a ser observadas "in vivo" com o advento da neuroimagem.

De acordo com Weinberger e colaboradores (1980), através da pneumoencefalografia, Jacobi e Winkler encontraram as primeiras evidências de alargamento ventricular em esquizofrênicos. HUBNER e LOUZÂ NETO (1993), em recente revisão, referem que este achado inicial e a atrofia cerebral, foram replicados em vários trabalhos.

Foi a partir da tomografia computadorizada (TC) que estas alterações puderam ser melhor investigadas. Johnstone e colaboradores (1976) encontraram em 17 dos 18 esquizofrênicos crônicos submetidos à TC significativo alargamento de ventrículos laterais, quando comparados a controles normais. Desde então, inúmeros estudos têm confirmado este achado (ANDREASEN et al, 1982 b, 1982 c; WEINBERGER et al, 1979, 1980). COFFMAN (1989), em trabalho de revisão, refere-se

a 39 estudos, dos quais 28 são positivos para alargamento de ventrículos laterais; em menor proporção, também foram relatados alargamento de terceiro ventrículo e de sulcos corticais, atrofia cerebelar e assimetria cerebral.

Pacientes que apresentam pobre ajustamento pré-mórbido, resposta precária aos neurolépticos e predominância de sintomas deficitários são mais concordantes para anormalidade estruturais e apresentam pior prognóstico, independentemente do tratamento a que são submetidos (SHULTZ et al, 1983; BREIER et al, 1982).

Com a Imagem por Ressonância Magnética (IRM) a pesquisa em esquizofrenia avançou no sentido de uma melhor resolatividade, pela visualização de detalhes da estrutura cerebral. Áreas até então inexploradas, como a região límbica, os núcleos da base e o tálamo, tornaram-se acessíveis.

Os estudos com IRM, em sua maioria, confirmam a já revelada presença de alargamento ventricular e atrofia cerebral, avançando em delimitar o lobo frontal como área fortemente relacionada à atrofia, do ponto de vista estrutural, e à síndrome deficitária, do ponto de vista clínico (BERMAN & SUDDATH, 1992).



Capítulo 2

O FLUXO SANGÜÍNEO CEREBRAL REGIONAL (FSCr) E SPECT NA ESQUIZOFRENIA

2.1 FSCr em Indivíduos Normais

O fluxo sanguíneo cerebral leva às regiões cerebrais o oxigênio e a glicose necessários ao metabolismo celular. Estes substratos não são armazenados no cérebro e uma disfunção celular metabólica ou uma alteração estrutural, que provoque consumo anormal de oxigênio e de glicose, causa variação no fluxo sanguíneo cerebral regional. Nas condições patológicas caracterizadas por hiperatividade neuronal, como nas convulsões epiléticas, há um aumento do FSCr; já nas condições associadas à hipoatividade do cérebro, como nas ondas lentas no sono, no coma metabólico e na anestesia por barbitúricos, há uma diminuição (MATHEW et al, 1982). A redução do FSCr sugere uma baixa utilização da glicose e um baixo metabolismo oxidativo (BUCHSBAUM et al, 1982; Ariel et al, 1983). Devido a esta correlação, a medida do Fluxo Sanguíneo Cerebral regional (FSCr) é uma forma precisa de verificação do funcionamento cerebral em vivo e de detecção das alterações existentes nas patologias neuropsiquiátricas (BUSATTO, 1995).

Enquanto, em alguns estudos de FSCr, não foi detectada assimetria inter-hemisférica em indivíduos normais em condições de repouso (BUCHSBAUM et al, 1982; MATHEW et al, 1982; EBMEIER et al, 1993), DEVOUS (1989) encontrou uma assimetria mínima, com o valor total do FSCr discretamente maior no hemisfério direito que no esquerdo, e ainda diferenças intra-regionais sutis: no lobo temporal superior, lobo occipital e regiões centrais do hemisfério esquerdo, o FSCr é maior; no lobo frontal e no temporal inferior, o FSCr é maior no hemisfério direito; já no lobo parietal e no cerebelo, o FSCr é semelhante nos dois hemisférios. Da mesma forma que DEVOUS, outros pesquisadores detectaram um maior FSCr no hemisfério direito de indivíduos normais (ARIEL et al, 1983; SHEPPARD et al, 1983; PAULMAM et al, 1989). Entretanto, a lateralização do FSCr é influenciada pela preferência manual, isto é, se o indivíduo examinado é destro ou não, e pelas condições do exame, se em repouso ou com ativação cortical específica.

Indivíduos normais podem apresentar um anel periférico de alto FSCr, que corresponde às áreas corticais, circundando uma área de muito menor fluxo, que corresponde às estruturas centrais (DEVOUS, 1989). Também se encontra um maior FSCr nas regiões anteriores em relação às posteriores (INGVAR & FRANZEN, 1974; BUCHSBAUM et al, 1982; MATHEW et al, 1986).

Variáveis naturais, como a idade e o sexo, refletem-se sobre o FSCr. Com o envelhecimento, há uma redução progressiva do FSCr, que, embora suave, é estatisticamente significativa, sendo as regiões anteriores mais sensíveis à progressão da idade. As mulheres têm maior FSCr que os homens em todas as faixas etárias estudadas, com uma diferença mais pronunciada na região frontal (MATHEW et al, 1986; DEVOUS, 1989; GUR et al, 1990; TSUANG et al, 1995).

Segundo Tsuang e colegas (1995), índices relativamente baixos de ansiedade provocam um aumento inicial significativo do FSCr, que decai progressivamente, à medida que a ansiedade aumenta, voltando a se elevar com os níveis extremos de ansiedade. O uso crônico de nicotina e cafeína reduz o FSCr, porque provoca a vasoconstrição, havendo normalização do FSCr após cessar o uso (Mathew et al, 1986).

A estimulação visual provoca aumento do metabolismo da glicose no córtex visual primário e, de menor intensidade, no córtex de associação. O aumento é proporcional à complexidade do estímulo. A estimulação auditiva também provoca ativação do córtex auditivo primário, no lobo temporal, e do córtex auditivo secundário, região temporal inferior esquerda - área de Broca, de acordo com as características do estímulo; por exemplo, o estímulo verbal causa aumento assimétrico no metabolismo da glicose no hemisfério esquerdo de indivíduos destros, enquanto um estímulo musical ativa áreas auditivas no hemisfério direito. Um estímulo somático-sensorial ativa diferentes áreas corticais, por exemplo, um estímulo doloroso no antebraço direito causa aumento do metabolismo no lobo frontal. A estimulação cognitiva também ativa diferentes regiões cerebrais; por exemplo, o córtex frontal, especialmente no hemisfério esquerdo, é ativado durante a concentração, a atenção e a apreensão (Devous, 1989).

2.1.1 SOBRE A TÉCNICA DO SPECT

A Tomografia Computadorizada com Emissão de Fótons Únicos – SPECT (abreviatura de Single-Photon Emission Computer Tomography), é um exame cintilográfico que determina a distribuição tridimensional e a concentração de um radiofármaco no corpo humano, constituindo-se numa técnica de imagem funcional.

Utilizada para mensurar o FSCr, é neste caso numa cintilografia da perfusão cerebral. Surgida com a evolução da tecnologia tomográfica de medida estrutural do cérebro, é uma técnica não-invasiva de determinação do FSCr.

Consiste, basicamente, na injeção venosa ou na inalação de um radiotraço que emite raios gama e que ultrapassa a barreira hemato-encefálica, sendo levado com o fluxo sanguíneo cerebral e captado pelas células das diversas áreas cerebrais; desta forma, a quantidade de radiofármacos presente em cada uma destas áreas é proporcional ao FSCr, estando intimamente relacionado ao metabolismo celular, à atividade neuronal e ao funcionamento cerebral. A radiação é captada por detectores de raios gama que circulam o cérebro, dispostos em uma gama câmara rotacional.

Como os raios são emitidos em todas as direções, a determinação do local de onde eles se originaram só é possível, porque um dispositivo, chamado colimador, permite que apenas os raios que incidem linearmente sobre ele atinjam os detectores.

Múltiplas linhas representativas da radiação no cérebro são simultaneamente detectadas e transformadas em imagens, que seriam as imagens bidimensionais, também chamadas de projeção, convencionalmente captadas em medicina nuclear, não fosse o movimento rotacional dos detectores em torno do cérebro. Este movimento fornece como que uma somatória das imagens, integradas através de cálculos algoritmos computadorizados, que as transforma em imagens tridimensionais representativas da distribuição do radiofármaco no cérebro (DEVOUS, 1989).

Múltiplas imagens tomográficas do cérebro são obtidas e reconstruídas nos planos transversal, sagital, coronal, temporal e em três dimensões, obedecendo à linha de orientação supra-órbito-meatal. Este é o método mais empregado para a reconstrução das projeções em imagens tridimensionais.

Por seu fácil manuseio, menor custo, qualidade de imagem em contínuo aperfeiçoamento e maior distribuição nos serviços de medicina nuclear em relação à Tomografia Computadorizada com Emissão de Pósitrons (PET), é hoje o método de mensuração do FSCr disponível para uso clínico, além de ser amplamente explorado no campo da pesquisa.

2.1.2 OS RADIOTRAÇOS

Os elementos radioativos emitem radiações ionizantes e, uma vez introduzidos no corpo humano, podem ser detectados e rastreados por um sistema de gama câmara, desta forma constituindo-se em marcadores ou radiotraços.

Os marcadores utilizados na SPECT emitem fótons únicos. São elementos radioativos simples, como o Xenônio-133 (Xe-133) ou agentes lipofílicos marcados com Iodo-123 ou Tecnésio-99m. Estes agentes são chamados radiofármacos.

O Xe-133 é um elemento que se difunde rapidamente no sangue e, como não é captado pelas células, rapidamente desaparece; por isso é um marcador dinâmico. A medida da curva de desaparecimento fornece uma estimativa direta do FSCr (ml/min/100g). Possui uma baixa energia de emissão de raios gama, sendo necessário que detectores de alta sensibilidade sejam colocados muito próximos à cabeça para gerar uma imagem de boa qualidade. Esta baixa energia reduz a resolução e dificulta a reconstituição da imagem. O seu uso é vantajoso para a realização de estudos comparativos entre condição basal e de estímulo cognitivo em um mesmo paciente, porque o "clearance" rápido possibilita

estudos seqüenciais e, sendo um exame que se realiza em poucos minutos, é bem tolerado pelo paciente (TSUANG et al, 1995).

Os radiofármacos foram desenvolvidos na década passada para utilização no SPECT e são hoje amplamente utilizados. Após injeção venosa, difundem-se e são removidos (por extração de primeira passagem) rapidamente do sangue, porém são captados para o interior das células, onde permanecem fixos por um tempo prolongado; por isso são marcadores estáticos. Não sendo possível a quantificação direta do FSCr, este é estimado através da relação entre a quantidade de radiação presente em uma área de interesse e uma região de referência, comumente o cerebelo; por exemplo, córtex frontal/cerebelo, córtex temporal/cerebelo. Têm uma alta energia de emissão de raios gama, fornecendo uma resolução na faixa de 8mm, o que é excelente. O tempo de reconstrução da imagem é um pouco longo, requerendo pelo menos 30 minutos de exame. O equipamento utilizado para o exame com os radiofármacos é amplamente disponível nos serviços de medicina nuclear; a longa permanência dos radiofármacos no cérebro facilita o manuseio e a realização dos exames (TSUANG, 1995; DEVIOUS, 1989).

Hexametilpropilamineoxime – marcado com Tecnécio-99m (Tc99m-HMPAO), é uma substância lipofílica rapidamente eliminada do sangue, que atravessa com facilidade a barreira hematoencefálica. Da quantidade injetada, 7% é captada pelas células neuronais logo nos primeiros minutos, transformando-se numa molécula hidrofílica, com atividade estável que decai muito lentamente e é eliminada nas próximas vinte e quatro horas. O tempo prolongado de permanência no cérebro, associado à potente emissão de energia de raios gama, são características que se refletem na qualidade da imagem obtida com Tc99m-HMPAO, no fácil manuseio e operacionalização (HAWTON et al, 1990).

2.1.3 INTERPRETAÇÃO DO SPECT

As alterações do FSCr podem ser detectadas quantitativamente, obtendo-se um valor numérico para o FSCr em cada área examinada, ou qualitativamente através da inspeção visual, das imagens reconstituídas no monitor acoplado à gama-câmara.

Para que ambas sejam confiáveis, é necessário que a imagem funcional apresente uma correspondência precisa à estrutura anatômica cerebral, já que, na interpretação dos dados, considera-se que a imagem funcional representa uma determinada estrutura. Por exemplo, quando se visualiza uma imagem e se determina uma região de interesse para quantificação do FSCr no lobo frontal, as informações geradas são corretas, se durante a coleta da imagem o paciente estiver posicionado de forma que as imagens adquiridas sejam realmente do lobo frontal.

Na inspeção visual, é observado o padrão de distribuição do fluxo sanguíneo. Neste tipo de análise, as assimetrias de imagem e as anormalidades funcionais que estão fora das áreas de interesse (determinadas anatomicamente), são melhor detectadas; a subjetividade é minimizada pela observação da imagem por uma equipe de profissionais experientes (DEVOUS, 1989).

A quantificação do FSCr na SPECT, utilizando Tc99m-HMPAO, a rigor, é uma análise semiquantitativa, pois não fornece uma medida absoluta do FSCr em ml/min/100gr, sendo obtida através de cálculos computadorizados que consideram a relação entre a quantidade de radiação existente na região de interesse (ROI) e em uma região de referência que pode ser o cerebelo (ROI/cerebelo), o lobo occipital (ROI/occipital) ou o cérebro inteiro (ROI/cérebro inteiro).

O método de quantificação é fundamental, interferindo diretamente nos resultados obtidos. No estudo da esquizofrenia, a utilização do método de quantificação cerebelar considera que esta região é intocada pela doença, constituindo-se, pois, numa região de referência externa; já a utilização do método de quantificação, em relação ao cérebro inteiro, não assume uma hipótese de normalidade regional, mas considera que não há alterações no valor total do FSC de pacientes esquizofrênicos (Vita et al, 1995).

Alguns estudos de FSCr detectaram uma redução no fluxo sanguíneo cerebelar relativo ou absoluto de pacientes esquizofrênicos em relação a controles normais. Dentre estes, Steinberg e colegas (1995), utilizando Xe133 em estudo com SPECT dinâmico (D-SPECT), encontraram uma redução estatisticamente significativa no fluxo sanguíneo cerebelar relativo (cerebelo/fluxo cerebral total no mesmo hemisfério) de esquizofrênicos com mais de 30 anos, em relação aos controles normais pareados por idade, em condições de repouso; porém o fluxo sanguíneo cerebelar absoluto dos pacientes e dos controles normais não diferiu significativamente. Eles também encontraram padrões diferentes de resposta à ativação cortical pelos testes neuropsicológicos entre os pacientes e os controles normais e um efeito da idade sobre o fluxo sanguíneo cerebelar relativo, que, nos indivíduos normais, aumenta com o envelhecimento; e, nos esquizofrênicos, diminui. Não foram detectadas diferenças significativas no fluxo sanguíneo cerebral hemisférico entre os pacientes e o grupo controle.

VITA e COLEGAS (1995) realizaram SPECT em 17 esquizofrênicos e em 12 controles normais. Foram utilizados o cerebelo e o cérebro inteiro para a análise, e eles encontraram diferenças nos resultados nos dois métodos: quando utilizaram o cerebelo, detectaram uma hipoperfusão generalizada nos pacientes virgens de medicação em relação aos controles, enquanto que, ao utilizarem os valores do FSC total, detectaram hipoperfusão apenas nos gânglios da base e no tálamo dos pacientes virgens de medicação em relação aos controles.

Caso haja alterações no fluxo sanguíneo cerebelar, os estudos que utilizam esta região como referência podem ter os resultados comprometidos; por outro lado, se uma anormalidade generalizada, por exemplo uma hipoperfusão ou uma hiperperfusão global, acontecer nos indivíduos analisados, o FSCr pode erradamente ser considerado normal, quando a área de interesse é considerada em relação ao cérebro inteiro. Até o momento, não existe um método padrão para a quantificação do FSCr na SPECT, variando de acordo com a prática habitual do serviço onde foi realizado e com os objetivos do estudo.

Existem dois métodos de geração de dados quantitativos. No primeiro, são determinadas ROIs correspondentes a zonas anatômicas genéricas que são superpostas às imagens do FSCr, ou melhor, nas imagens do FSCr, delimitam-se as áreas de interesse, padronizadas de acordo com um atlas anatômico para tomografia computadorizada e de forma a corresponderem a sessões paralelas à linha canto-meatal. Dependendo da distância da linha canto-meatal, a ROI superpõe-se às diversas regiões cerebrais; por exemplo, a 6cm da linha canto-meatal, a ROI inclui o córtex frontal, o temporal superior e o occipital (DEVOUS, 1989).

Como as regiões são pequenas e padronizadas, é possível que déficits detectados à inspeção visual não estejam aí localizados. Devido a isto, no segundo método, as regiões de interesse são determinadas manualmente, a partir da observação direta das imagens do FSCr para incluir áreas em que alterações estão sendo visualmente observadas e que não estavam dentro das áreas determinadas pelo método anterior.

2.2 Alterações do FSCr na Esquizofrenia

Vários autores (DEVIOUS, 1989; BUSATTO, 1995; NASRALLAH, 1986b; TSUANG et al, 1995) revelam que KETY e SCHMITZ, em 1948, foram os primeiros a investigar o fluxo sanguíneo cerebral no homem. Para isto, eles mensuraram a captação celular de óxido nítrico no cérebro, um gás inerte que se difunde livremente e não é metabolizado, através da diferença entre quantidade injetada na carótida e colhida na veia jugular. Com esta técnica, o fluxo sanguíneo cerebral total era quantificado mas as alterações regionais específicas não eram detectadas. Eles não observaram diferença significativa entre pacientes esquizofrênicos e controles normais, lançando a hipótese de que as alterações funcionais na esquizofrenia poderiam ser de ordem regional. De fato, o comprometimento comportamental e cognitivo da esquizofrenia não reflete os sintomas vistos em estados de disfunção cerebral global, como na hipoglicemia ou na acidose diabética, mas sugerem déficits corticais ou subcorticais específicos (BUCHSBAUM, 1991).

INGVAR e FRANZÉN (1974) identificaram as primeiras evidências de alterações neurofuncionais na esquizofrenia. Por meio da injeção intracarotídea de Xenônio-133 (Xe-133) e do registro do seu clearance pela monitorização do nível de fóton-emissão em um detector externo de radiação, os pesquisadores quantificaram o Fluxo Sangüíneo Cerebral-regional (FSCr) no hemisfério cerebral dominante de esquizofrênicos crônicos, divididos em dois grupos: um mais jovem e outro mais velho, o primeiro grupo não apresentava sinais de deterioração, enquanto o segundo, sim; as idades médias eram de 25 e 61 anos e o tempo médio de doença, de 5 anos e 40 anos, respectivamente. Os valores do FSCr dos pacientes foram comparados aos de um grupo controle. Os exames foram realizados em condições de repouso e com ativação cortical, por teste neuropsicológico. Detectaram que, nos controles e no grupo de esquizofrênicos jovens, em condições de repouso, havia maior fluxo sangüíneo no lobo frontal em relação ao lobo temporal e ao occipital. No grupo de esquizofrênicos mais velhos e deteriorados, este padrão estava invertido, isto é, havia hipoperfusão frontal. Os controles e os esquizofrênicos mais jovens responderam ao teste neuropsicológico com o mesmo padrão de aumento do FSCr; já os esquizofrênicos idosos e deteriorados foram incapazes de resposta à estimulação cortical. Também encontraram uma variação do FSCr com a presença de sintomas positivos ou negativos: aumento do FSCr em pacientes nos quais predominavam os sintomas positivos, em estado psicótico agudo com alucinações, delírios, sensação de estranheza e excitação catatônica; por outro lado, o FSCr estava diminuído em pacientes com os sintomas negativos da esquizofrenia. Eles concluíram que existe uma correlação positiva entre o fluxo sangüíneo cerebral nas regiões pós-centrais e distúrbios cognitivos com presença de alucinações, enquanto a sintomatologia negativa se correlaciona positivamente com hipofrontalidade e que, em esquizofrênicos, existe um fenômeno ao qual chamaram de **Hiprofrontalidade**, isto é, reduzido FSCr no lobo frontal, fenômeno que se correlaciona clinicamente com maior afastamento social, indiferença afetiva, pobreza de discurso, característicos do estado de deterioração.

O desenvolvimento de técnicas menos invasivas para a medição do FSCr foi possível pela introdução dos equipamentos tomográficos, surgindo a SPECT e a PET, o que facilitou o estudo do funcionamento cerebral em vivo.

Na década de 80, os estudos de FSCr em esquizofrênicos avolumaram-se. Buschbaum e colegas (1982), em estudo PET com deoxiglicose marcada com fluorine - (FDG-18), verificaram que esquizofrênicos, livres de medicação por mais de duas semanas, apresentaram menor captação de glicose no córtex frontal, mais pronunciada à direita, caracterizando uma hipofrontalidade em relação aos controles, os quais exibiam um padrão hiperfrontal. Nos gânglios da base à esquerda, máxime no caudado, também havia déficit funcional. Porque os pacientes estudados referiam alucinações auditivas, a área de Broca, no lobo

temporal, foi examinada, revelando uma captação significativamente maior de glicose nos pacientes em relação aos controles, mas não entre os pacientes com e sem alucinações. Da mesma forma, ARIEL e COLEGAS (1983), em estudo PET com Xe-133, quantificaram um déficit anterior bilateral no FSCr em esquizofrênicos medicados, com sintomatologia aguda. Em trabalho posterior, BUCHSBAUM e COLEGAS (1992) também encontraram em esquizofrênicos nunca tratados redução do FSCr, especialmente na região média do lobo frontal e nos gânglios da base, sugerindo que a hipofrontalidade não é resultado do uso da medicação.

WEIMBERG e COLEGAS (1986), utilizando a inalação de Xe-133, em estudo PET, compararam o FSCr entre esquizofrênicos crônicos não-medicados por um período de 4 semanas e voluntários normais. Concordante com Ingvar e Franzén, encontraram hipofrontalidade nos esquizofrênicos em relação aos controles. Durante estimulação pelo WINSCONSIN CARD SORT TEST (WCS), que é um teste neuropsicológico para ativação do córtex frontal e mais especificamente da região dorsolateral, o aumento do FSCr verificado no grupo controle esteve ausente nos pacientes. Os autores concluíram que a hipofrontalidade é uma disfunção característica da esquizofrenia, independentemente da medicação. Eles ainda discutiram o achado, de acordo com as características do córtex pré-frontal dorsolateral. Esta é a última região cerebral a completar a mielinização, nas 2ª e 3ª décadas de vida; possui conexão com todo o lobo frontal e com o córtex de associação, recebe projeção do sistema límbico, diencéfalo e núcleo mesencefálico, sendo importante para a regulação do comportamento; há também projeções para o locus cerúleo e para o núcleo da rafe, sugerindo controles noradrenérgico e serotoninérgico próprios. Quando esta região é atingida por traumatismo craniano, segundo os autores, ocorrem alterações cognitivas e comportamentais: embotamento afetivo, isolamento social, diminuição da motivação, da capacidade de trabalho e da concentração, perda da espontaneidade, higienização corporal precária e dificuldade para realização de ações objetivamente dirigidas. Os resultados deste estudo sugerem que o padrão cognitivo e comportamental, visto na esquizofrenia, podem ser resultado de uma incapacidade específica de responder com o aumento do metabolismo na região pré-frontal dorsolateral, quando as suas funções organizadoras são solicitadas.

Posto que não haja unanimidade, um grande número de estudos é convergente quanto à existência de hipofrontalidade em esquizofrênicos. ANDREASEN e COLABORADORES (1992) examinaram o FSCr em três grupos: 1. esquizofrênicos no primeiro surto e virgens de tratamento; 2. esquizofrênicos crônicos sem medicação; e 3. controles normais. Encontraram diferença significativa no FSCr nos dois grupos de pacientes em relação aos controles, no lobo frontal, região média esquerda, principalmente quando submetidos à ativação cortical por teste específico para a região frontal. Os pacientes de ambos os grupos eram

igualmente hipoperfundidos, independentemente de estarem ou não recebendo medicação e da cronicidade. Quando subdividiram o grupo de pacientes de acordo com o perfil sintomatológico (positivo ou negativo), verificaram que, nos pacientes com sintomas negativos, não houve o aumento da perfusão frontal em respostas à ativação cortical com o teste neuropsicológico, o que ocorreu nos pacientes com sintomas positivos. Eles concluíram que a hipofrontalidade está relacionada aos sintomas negativos e não é um efeito do uso de neurolépticos ou da cronicidade.

RUBIN e COLEGAS (1994) utilizaram SPECT com Tc99-HMPAO, para estudar o FSCr de esquizofrênicos no momento inicial do diagnóstico, comparando-os a controles normais pareados por sexo e idade, em condições de repouso e com ativação cortical pelo WCS. Eles verificaram um FSCr menor nos pacientes medicados e nos virgens de medicação em relação aos controles normais, na região pré-frontal tanto em repouso quanto sob ativação cortical, sendo o déficit mais acentuado nesta última condição. No estriado, detectaram maior FSCr nos pacientes medicados e virgens de medicação que nos controles. Nesses últimos, havia uma correlação negativa entre as regiões frontal e estriatal, enquanto que, nos pacientes, esta correlação era positiva. Os pesquisadores concluíram que a redução do FSCr, na área pré-frontal de pacientes esquizofrênicos, ocorre precocemente, quando ainda virgens de medicação, e que o mecanismo de feedback entre as regiões pré-frontal e estriatal está comprometido, o que pode gerar a hiperatividade subcortical detectada.

Estes resultados fortaleceram a hipótese de que a hipofrontalidade é um fenômeno primário da esquizofrenia, relacionado às características sintomatológicas e não à cronicidade ou ao tratamento. Também reforçaram o conceito de hipofrontalidade como a ausência de respostas fisiológicas adequadas à solicitação do lobo frontal.

Alterações diversas ou mesmo contrárias têm sido descritas. Já em 1981, MATHEW e COLEGAS, utilizando a técnica de inalação de Xe-133, encontraram uma redução generalizada do FSCr em 6 esquizofrênicos crônicos comparados a controles normais, que era significativa apenas no hemisfério direito. Em estudo subsequente, MATHEW e COLEGAS (1982), servindo-se da mesma técnica, verificaram que o FSCr nos esquizofrênicos (N= 23) era significativamente menor que o dos controles normais, em ambos os hemisférios cerebrais, e que havia uma correlação negativa entre alucinações e o FSCr nas áreas pós-centrais (parietal, temporal e occipital); eles não encontraram diferenças no FSCr de pacientes medicados e de não-medicados por um período de uma semana, subcrônicos e crônicos, paranóides e não-paranóides. Embora havendo déficit perfusional nestes estudos, os pesquisadores não encontraram hipofrontalidade. Da mesma forma, SHEPPARD e COLEGAS (1983), em estudo PET, não encontraram hipofrontalidade em esquizofrênicos na fase aguda da doença, na primeira admissão hospitalar e nunca tratados, quando

comparados a controles normais; eles verificaram que nos pacientes há uma atividade metabólica reduzida nos gânglios da base.

LIDDLE e COLEGAS (1992) estudaram a relação entre a sintomatologia e as alterações no FSCr. Utilizando PET, eles examinaram 30 esquizofrênicos divididos em três grupos que eles identificaram como característicos do ponto de vista sintomatológico e denominaram de síndrome de pobreza psicomotora (pobreza de fala, afeto embotado, diminuição da motricidade), síndrome de desorganização (desordem formal do pensamento e afeto inapropriado) e síndrome de distorção da realidade (delírios e alucinações).

Em meio a outras alterações no padrão de perfusão cerebral, eles encontraram uma correlação negativa entre a síndrome de pobreza psicomotora e o FSCr na região dorsolateral do córtex pré-frontal mais acentuada à esquerda; entre a síndrome de desorganização e o FSCr na região ventral direita do córtex pré-frontal e na área de Broca; já na parte anterior do giro do cíngulo, houve uma correlação positiva, mais acentuada à direita. Por outro lado, em relação à síndrome de desorganização da realidade, detectaram uma correlação positiva com o FSCr no córtex temporal esquerdo e no córtex frontal.

Os autores discutiram os achados através do padrão sintomatológico de cada síndrome e das funções neuropsicológicas das áreas corticais e subcorticais, onde detectaram as alterações. Desta forma, a diminuição do movimento, da fala e da expressão afetiva, que compõem a síndrome de pobreza psicomotora, condiz com a redução do FSCr no córtex pré-frontal que está relacionado exatamente a estes atributos humanos. O distúrbio formal do pensamento, visto na síndrome de desorganização, de acordo com os autores, está relacionado à incapacidade de suprimir a intrusão de atividade mental irrelevante, que é uma função da região ventral do córtex pré-frontal direito, o que para eles foi confirmado pelos resultados do estudo e ampliado pelo achado de disfunção na área de Broca, sugerindo uma associação entre o distúrbio formal do pensamento e aspectos da produção da fala na qual a área está envolvida. Para os autores, os delírios e as alucinações, que podem ser encontrados na epilepsia do lobo temporal, sugerem que os sintomas positivos da esquizofrenia, vistos na síndrome de distorção da realidade, podem se originar de uma disfunção do lobo temporal; de acordo com a hiperperfusão detectada no lobo temporal, eles concluem que as alucinações e os delírios na esquizofrenia estão ligados ao processo patológico nas redes neuronais das estruturas temporolímbicas.

Entretanto, as alterações que eles detectaram em outras áreas corticais e subcorticais (redução do FSCr no lobo parietal esquerdo e aumento no núcleo caudado na síndrome de pobreza psicomotora; aumento do FSCr na porção anterior do giro do cíngulo, no núcleo talâmico e no sulco temporal superior esquerdo, na síndrome de desorganização; diminuição do FSCr no hemisfério direito no nú-

cleo caudado e no lobo temporal superior e aumento no estriado, na síndrome de distorção da realidade) indicam que as anormalidades funcionais cerebrais na esquizofrenia, em suas diversas apresentações, não estão confinadas a regiões específicas ou únicas, mas envolvem redes neuronais amplamente distribuídas pelo cérebro.

EBMEIER e COLEGAS (1993), em estudo com SPECT, detectaram, na fase ativa da doença, um maior FSCr em esquizofrênicos nunca medicados ou livres de medicação, no córtex pré-frontal superior mais pronunciado à esquerda e no putâmen direito; o FSCr estava reduzido na região inferior esquerda do giro do cíngulo, havia uma tendência para redução do FSCr na região anterior direita do giro do cíngulo e anterior esquerda do temporal. Com relação às variáveis clínicas, utilizando a conceituação de LIDDLE (1992), eles encontraram uma associação entre alto FSCr frontal e baixos escores para síndrome de pobreza psicomotora e uma correlação negativa entre síndrome de distorção da realidade e o FSCr na região anterior esquerda do lobo temporal. Em trabalho subsequente, EBMEIER e COLEGAS (1995), com ampliação de amostra para 70 pacientes, encontraram um padrão de hiperfrontalidade mais pronunciado à direita, em pacientes sem medicação e agudamente psicóticos; em esquizofrênicos não-medicados, eles também encontraram hiperfrontalidade e uma redução do FSCr no cíngulo inferior esquerdo; em esquizofrênicos tratados, eles detectaram uma pequena redução do FSCr no lobo frontal, que só era significativa na região média e sem correlação com a dose de medicação empregada. Os autores concluíram que, em esquizofrênicos não-tratados, encontra-se um padrão de hiperfrontalidade que comporta uma área restrita do córtex cingular inferior esquerdo com padrão inverso, enquanto que, nos esquizofrênicos tratados, a hipocaptação frontal restringe-se à região média; eles consideraram que o achado fundamental do estudo foi a dissociação da atividade nas estruturas pré-frontal e cingular anterior. "A redução da atividade frontal medial pode ser interpretada como uma disrupção com um ponto nodal do sistema de monitorização cerebral envolvendo a supervisão das ações dirigida, que pode estar correlacionada aos sintomas da esquizofrenia; não podem descartar que a redução da captação possa estar associada ao uso da medicação, embora não haja correlação com a dose".

A **tabela 3** resume os principais achados de alguns dos trabalhos de FSCr na esquizofrenia publicados até esta data.

Tabela 3: PESQUISAS DE FSCR EM ESQUIZOFRENIA

AUTOR		
INGVAR & FRAZÉN, 1974	Método	*Injeção intracarotídea de Xe133 no hemisfério dominante, em repouso e com ativação cortical. *Mensuração do FSCR com equipamento multidetector. *20 pacientes crônicos medicados, divididos em jovens, não-deteriorados (idade média de 25 anos e com média de 5 anos de doença) e idosos, deteriorados (idade média de 61 anos com média de 40 anos de doença).
	Resultados	*No grupo jovem: FSCR normal em condições de repouso e com o estímulo cortical, há aumento do FSCR na região frontal. *No grupo idoso: baixo FSCR no lobo frontal e altofluxo occipito-temporal; não há resposta à estimulação cortical.
	Conclusão	*O padrão de distribuição HIPOFRONTAL, encontrado em esquizofrênicos idosos e deteriorados, indica que um baixo nível de atividade prevalece no lobo frontal de pacientes com estas características.
		*Mensuração do FSCR com inalação de Xe133. *Seis esquizofrênicos crônicos.
MATHIEW ET AL., 1981	Resultados	*Redução generalizada do FSCR, significativa apenas no hemisfério direito. *Sem correlações com a sintomatologia.
	Conclusão	*Esquizofrênicos possuem uma redução generalizada do metabolismo celular.
	Métodos	* PET com injeção intravenosa de deoxiglicose marcada com fluorine-18 (18 FDG), em condições de repouso. * Oito esquizofrênicos, livres de medicação por um mínimo de duas semanas.
BUCHBAUM ET AL., 1982	Resultados	*Hipocaptação: no lobo frontal, mais pronunciada à direita e nos gânglios da base, mais pronunciada no caudado à esquerda. *Hipercaptação: no lobo temporal esquerdo, na área de Broca.
	Conclusões	*Há hipofrontalidade e redução da atividade metabólica nos gânglios da base de esquizofrênicos, independente do uso de medicação. *Expressão de disfunção dopaminérgica córtico-subcortical: padrão anatômico de déficit de receptores?

AUTOR		
MATHEW ET AL., 1982	Métodos	*Mensuração do FSCr com inalação de Xe-133. *23 esquizofrênicos, medicados e não-medicados, a maioria de crônicos.
	Resultados	*Redução generalizada do FSCr nos pacientes. *Não encontraram correlação do FSCr com o uso de medicação. *Correlação negativa entre alucinações e o FSCr nas áreas pós-centrais.
	Conclusões	*Não foi detectada hipofrontalidade: há uma redução generalizada da atividade metabólica cerebral. *O uso de medicação parece não repercutir no FSCr.
AREL ET AL., 1983	Métodos	*Estudo PET com inalação de Xe-133. *22 esquizofrênicos internados, com sintomatologia aguda, medicados e não-medicados.
	Resultados	*FSCr menor nos esquizofrênicos em todas as regiões estudadas. *O gradiente ântero-posterior que há nos sujeitos normais não foi encontrado nos pacientes. *Não encontraram correlação do FSCr com o uso de medicamentos.
	Conclusão	*Há um déficit bilateral anterior na esquizofrenia, independente do uso de medicação. *PET com O-15.
	Método	*12 esquizofrênicos com sintomatologia aguda, virgens de medicação, na 1ª admissão hospitalar.
SHEPPARD ET AL., 1983	Resultados	*Não encontraram diferença significativa entre o metabolismo cortical de esquizofrênicos e controles normais. *Encontraram menor metabolismo nos gânglios da base de pacientes esquizofrênicos
	Conclusão	*Os resultados não dão suporte à hipótese da hipofrontalidade e confirmam uma disfunção nos gânglios da base.

AUTOR		
BRODIE ET AL., 1984	Métodos	*PET com 18FDG, em condições de repouso. *Seis esquizofrênicos crônicos hospitalizados, quando livres de droga por um período mínimo de duas semanas e após tratamento de quatro a 10 semanas com neurolépticos.
	Resultados	*Livres de droga: hipofrontalidade, significante apenas no hemisfério esquerdo. *Após a medicação: a hipofrontalidade foi mantida, porém houve um aumento de 25% na captação da glicose, no cérebro inteiro.
	Conclusão	*Há hipofrontalidade em esquizofrênicos e o fluxo sanguíneo cerebral total melhora através de tratamento com neurolépticos.
	Métodos	*FSCr com inalação de Xe-133, em condições de repouso e durante ativação cortical com o WCS. *20 esquizofrênicos crônicos internados, livres de medicação por quatro semanas.
WEIMBERGER ET AL., 1986	Resultados	*Em condições de repouso, o FSCr de pacientes é semelhante ao dos controles normais. *Durante a ativação com o WCS, pacientes apresentam menor FSCr no lobo frontal, enquanto nos controles há um aumento significativo do FSCr no córtex pré-frontal, especialmente na região dorsolateral.
	Conclusão	*Pacientes esquizofrênicos têm uma disfunção específica na região dorsolateral do córtex pré-frontal; esta área está ligada ao comportamento e ao desempenho cognitivo, os quais estão bastante prejudicados na esquizofrenia; a disfunção nesta região pode implicar numa desregulação da atividade dopaminérgica cortical-subcortical.

AUTOR		
GUR ET AL., 1987	Métodos	*PET com 18 FDG, em condições de repouso verificando o FSCr absoluto e relativo. *Tomografia. *Sete pacientes sem medicação há mais de um mês e 5 pacientes sem medicação há mais de 10 dias.
	Resultados	*Taxa de metabolismo total: menor nos pacientes que nos controles normais; metabolismo é menor nos pacientes mais graves, no hemisfério esquerdo. *Efeito regional: esquizofrênicos possuem menor FSCr nos lobos frontal, temporal e parietal. *Não detectaram diferença na relação frontal/occipital de pacientes e controles. *Não encontram relação entre atrofia cortical e FSCr. *Pacientes com sintomas positivos apresentaram maior metabolismo subcortical no hemisfério esquerdo que direito. *Pacientes paranóides e não-paranóides apresentaram o mesmo padrão metabólico. *Pacientes medicados e não-medicados apresentaram o mesmo padrão metabólico. *Em relação aos níveis de ansiedade, controles com maiores níveis apresentaram menor metabolismo que os com níveis menores; não foi encontrado efeito da ansiedade nos pacientes.
	Conclusão	*Não detectaram hipofrontalidade, mas um padrão generalizado de déficit metabólico cerebral, independente do uso de medicação. * Pacientes com sintomatologia positiva e maior gravidade sintomatológica apresentam maior atividade metabólica no hemisfério esquerdo.

AUTOR		
VOLKOW ET AL., 1987	Métodos	*PET com 18-FDG, em condições de repouso e com ativação cortical com "visual task", normalização ROI/cérebro inteiro. *18 esquizofrênicos crônicos, medicados.
	Resultados	*Pacientes com sintomas negativos eram significativamente mais velhos e mais graves que aqueles com sintomas positivos. *Esquizofrênicos apresentaram menor metabolismo no córtex frontal direito e esquerdo, com e sem ativação cortical. *Em repouso e com ativação cortical, pacientes com sintomas negativos apresentaram menor valor metabólico absoluto que os com sintomas positivos nos dois hemisférios cerebrais nos lobos frontal, temporal, parietal e occipital. *Apenas os pacientes com sintomas positivos responderam com aumento no metabolismo cerebral durante a ativação cortical. *Pacientes com sintomas negativos apresentaram uma tendência à hipofrontalidade, com valores significantes apenas no hemisfério direito durante a ativação cortical. *Os valores metabólicos correlacionam-se positivamente com os sintomas positivos e negativamente, com os negativos.
	Conclusões	*Detectou-se hipometabolismo frontal em esquizofrênicos em repouso e com ativação cortical. *Os sintomas negativos são mais importantes nos crônicos e graves. *Pacientes com sintomas negativos têm menor metabolismo basal e resposta inexpressiva à estimulação cortical que os com sintomas positivos. *Hipofrontalidade mais pronunciada foi encontrada nos pacientes mais velhos com predominância de sintomas negativos, o que sugere que a hipofrontalidade está relacionada não apenas ao processo esquizofrênico mas à idade, ao longo tempo de medicação e à deterioração orgânica.

AUTOR		
WISEL ET AL., 1987(1)	Métodos	*PET com 11C-glicose, em condições de repouso, metabolismo absoluto e relativo. *20 esquizofrênicos livres de medicação por um mínimo de três semanas.
	Resultados	*Não encontram diferença no metabolismo cerebral total de pacientes e controles. *Metabolismo absoluto reduzido em esquizofrênicos no córtex frontal médio e temporal superior; aumentado na amígdala dos controles e dos esquizofrênicos paranoídes. *Pacientes crônicos e subcrônicos apresentaram menor metabolismo absoluto que os controles e que os pacientes no primeiro surto no córtex temporal esquerdo. *Pacientes tratados há menos de três meses e pacientes com longa duração do tratamento não apresentaram diferenças no metabolismo absoluto cerebral. *O metabolismo relativo esteve alterado nas mesmas áreas em que esteve o absoluto e aumentado no núcleo caudado esquerdo. *Os sintomas negativos estão correlacionados negativamente com o metabolismo em todas as áreas estudadas.
	Conclusão	*O déficit do metabolismo cerebral na esquizofrenia é generalizado, correlacionando-se negativamente com os sintomas negativos, com a cronicidade, mas não com o tratamento.
WISEL ET AL., 1987(2)	Métodos	*PET com 11C-glicose, em condições de repouso. *Tomografia. *15 esquizofrênicos agudos e sem medicação por três semanas.
	Resultados	*Pacientes apresentaram menor taxa metabólica que os controles. *Nos controles, havia correlação positiva entre regiões neocorticais e límbicas e o núcleo caudado; nos pacientes, há um padrão disforme e confuso de correlação entre as áreas cerebrais.
	Conclusões	*Há uma mudança patológica no padrão de distribuição das fibras de projeção entre as regiões cerebrais. *Esta interconexão generalizada parece indicar uma disfunção no mecanismo de coordenação e diversificação das redes neuronais.

AUTOR		
MATHEW ET AL., 1988	Métodos	*FSCr com inalação de Xe-133. *108 esquizofrênicos destros, em condições de repouso; 46 pacientes livres de medicação por no mínimo duas semanas.
	Resultados	* Encontraram nos esquizofrênicos um FSCr aumentado nas regiões pós-centrais nos dois hemisférios cerebrais e um gradiente ântero-posterior menor que nos controles. *O alto FSCr no temporal esquerdo e no parietal direito foram as variáveis que mais diferenciaram os pacientes dos controles. *FSCr sem alterações no lobo frontal dos pacientes. *A duração da doença é o único preditor da redução do gradiente ântero-posterior. *Não encontraram diferenças entre pacientes medicados e não-medicados. *O FSCr correlaciona-se em todas as áreas corticais com conteúdo incomum do pensamento, no lobo temporal esquerdo correlaciona-se com desconfiança e no parietal esquerdo, com afastamento afetivo.
	Conclusão	*A redução do gradiente ântero-posterior na esquizofrenia ocorre em função do aumento do FSCr nas áreas pós-centrais, que se correlaciona à duração da doença. O FSCr correlaciona-se aos sintomas positivos da esquizofrenia, como o conteúdo incomum do pensamento e suspeição.
WOLKIN ET AL., 1988	Método	*PET *13 esquizofrênicos crônicos, livres de medicação por no mínimo 10 dias.
	Resultado	* taxa metabólica absoluta no lobo frontal e gradiente ântero-posterior significativamente menor nos pacientes.
	Conclusão	*esquizofrênicos crônicos têm um déficit metabólico frontal.

AUTOR		
BACJ ET AL., 1989	Métodos	*SPECT com Tc99-HMPAO. *28 pacientes: 20 agudos e 8 crônicos, todos medicados.
	Resultados	*Pacientes com sintomas positivos não apresentaram diferença no FSCr em relação aos controles. *Pacientes com sintomas negativos e pacientes crônicos apresentaram hipoperfusão em diversas áreas corticais e subcorticais, porém significativa apenas no lobo temporal esquerdo.
	Conclusão	*A presença de sintomas negativos e a cronicidade relacionam-se à redução do FSCr na esquizofrenia.
PAULMAN ET AL., 1990	Métodos	*D- SPECT com inalação de Xe-133, com ativação cortical pelo WSC. *40 esquizofrênicos crônicos sendo 20 não-medicados por no mínimo uma semana e 20 medicados.
	Resultados	*Esquizofrênicos apresentaram maior média do FSCr que os controles, nos dois hemisférios cerebrais, embora apresentem déficits regionais específicos. *Déficit frontal, mais proeminente nos paranóides. *Déficit temporal direito, mais pronunciado nos não paranóides. *Redução do FSCr esquerdo associado com desempenho comprometido no WSC e na "bateria Luria-Nebraska". *Aumento do FSCr está correlacionado à presença de sintomas positivos. *Não há correlação entre FSCr e o estado medicamentoso.
	Conclusões	*Aumento do FSCr nos dois hemisférios cerebrais dos pacientes, com déficit frontal ocorrendo neste contexto. *Sintomas positivos correlacionam-se ao aumento do FSCr. *A hipofrontalidade tem implicações importantes no desempenho cognitivo de esquizofrênicos.

AUTOR		
MATHIEW ET AL., 1990	Métodos	*PET com inalação de Xe-133, em condições de repouso. Verificação do gradiente ântero-posterior: FSCr médio pré-central /FSCr médio pós-central. *27 esquizofrênicos com menos de 5 anos de doença e 27 com mais de 5 anos de doença
	Resultados	*Pacientes com longa duração da doença apresentaram redução no gradiente ântero-posterior. *Pacientes com baixa duração da doença apresentam gradiente ântero-posterior semelhante aos controles.
	Conclusão	*A redução do gradiente ântero-posterior está correlacionada à cronicidade.
		*SPECT com Tc99m-HMPAO.
HAWTON ET AL., 1990	Método	*Estudo de caso: exame em três diferentes momentos: 1. durante agudização da doença, sem medicação há uma semana; 2. em remissão dos sintomas, após 4 semanas de tratamento; e 3. após 4 meses, numa recaída quando da suspensão da medicação.
	Resultados	*SPECT1: hipofrontalidade, fragmentação do córtex visual. *SPECT2: FSCr normal. *SPECT3: hipofrontalidade.
	Conclusão	*A hipofrontalidade encontrada no paciente está relacionada à presença de sintomas.
		*SPECT com Tc 99m- HMPAO, em condições de repouso.
ERBAS ET AL., 1990	Métodos	*20 esquizofrênicos com alucinações auditivas.
		*Hipofrontalidade.
	Resultados	*Redução do gradiente ântero-posterior e da relação frontal/cérebro inteiro. *Redução relativa do FSCr nos gânglios da base.
	Conclusão	*Há hipofrontalidade na presença de sintomas positivos, como as alucinações.

AUTOR		
RUBIN ET AL., 1991	Métodos	*SPECT com Tc99m-HMPAO, em repouso e com ativação cortical pelo WCS; normatização: ROI/cerebelo; mensuração da atividade pré-frontal e subcortical. *19 esquizofrênicos no momento do diagnóstico, virgens de medicação ou com medicação há poucos dias. *Mensuração da atividade pré-frontal e subcortical.
	Resultados	*Em condições de repouso: FSCr de pacientes é semelhante aos dos controles. *Durante ativação: controles ativam o córtex frontal superior e inferior, enquanto os pacientes não ativam; os controles suprimem o FSCr no estriado esquerdo, enquanto os paciente não suprimem.
	Conclusão	*Na esquizofrenia, há um déficit de ativação da região pré-frontal dorsolateral e de supressão da atividade subcortical, podendo haver um defeito do "feedback" entre as regiões corticais e subcorticais; qual a lesão primária?
GÜNTHER ET AL. 1991	Métodos	*SPECT com Xe-133 em repouso e com ativação motora (movimentos repetitivos de abrir e fechar a mão direita) e RM. *16 esquizofrênicos com sintomas positivos (Tipo I), nunca medicados ou livres de medicação e 15 esquizofrênicos com sintomas negativos (Tipo II) não-medicados por no mínimo duas semanas.
	Resultados	*Não encontraram diferenças no FSCr do grupo total de esquizofrênicos em relação aos controles, em condições de repouso. *Padrão de ativação nos esquizofrênicos do Tipo I e do Tipo II é diferente dos normais: Tipo I apresentou aumento de 20% a 35% do FSCr cortical e subcortical, bilateralmente. Tipo II não apresentou reatividade e os controles apresentaram um aumento de 26% do FSCr delimitado à área sensório-motora ativada. *Tipo I associado ao Tipo II não apresentaram à RM, diferença no tamanho do corpo caloso, enquanto que o Tipo I em relação ao Tipo II apresenta um aumento significativo do tamanho do corpo caloso.
	Conclusões	*Perda da lateralidade? *A hiperatividade difusa estaria associada ao aumento do tamanho do corpo caloso presente na esquizofrenia do Tipo I?

AUTOR		
LEWIS ET AL., 1992	Métodos	*SPECT com Tc 99m- HMPAO, durante ativação com "word fluency task". *25 esquizofrênicos medicados.
	Resultados	*FSCr aumentado no temporal superior, no occipital esquerdo; no núcleo caudado e no tálamo, também há aumento do FSCr, nos esquizofrênicos. *Há diminuição do FSCr no córtex frontal esquerdo. *Os sintomas negativos apresentam correlação negativa com o FSCr no córtex frontal médio (principalmente à esquerda) e correlação positiva com o FSCr no córtex occipital esquerdo. *No hemisfério direito, o gradiente ântero-posterior é significativamente reduzido nos pacientes.
	Conclusão	*O aumento do FSCr subcortical é provavelmente secundário à medicação, porém a redução do FSCr no córtex frontal esquerdo e o aumento nas regiões corticais. posteriores esquerdas são vistos sem a utilização da medicação.
	Métodos	*PET com inalação de Xe-133, em repouso e com ativação pelo WCS e com o "number-matching task". *21 pares de gêmeos: 10 pares discordantes para esquizofrenia, 8 pares concordantes para esquizofrenia e 3 pares normais.
BERMAN ET AL., 1992	Resultados	*Diferença significativa entre os gêmeos afetados e não-afetados só aparece durante ativação cortical pelo WCS, com os esquizofrênicos apresentando hipofrontalidade; quando o gêmeo não afetado era comparado aos gêmeos normais, não havia diferença significativa no FSCr. *Dos gêmeos esquizofrênicos, aqueles com altas doses de neurolépticos apresentaram um padrão hiperfrontal em relação aos com baixas doses e com pouco tempo de uso de neurolépticos.
	Conclusões	*Os fatores não genéticos são importantes na causação do déficit fisiológico pré-frontal que parece caracterizar a esquizofrenia. *Os neurolépticos não causam aumento no déficit frontal.

AUTOR		
TAMMINGA ET AL., 1992	Métodos	*PET com FDG. *12 esquizofrênicos agudos sem medicação por no mínimo um mês, divididos em tipo deficitário (quatro) e não-deficitário (sete).
	Resultados	*Esquizofrênicos apresentaram déficit metabólico no hipocampo e no córtex cingular anterior; nas áreas neocorticais e extrapiramidais, o FSCr de esquizofrênicos foi semelhante aos dos controles. *Pacientes com síndrome deficitária apresentaram reduzido metabolismo no córtex frontal, parietal, cingular anterior, no hipocampo e no tálamo. *Pacientes do tipo não-deficitário apresentaram metabolismo normal em todas as áreas, exceto no hipocampo e no cíngulo.
	Conclusões	*O sistema límbico está funcionalmente envolvido na esquizofrenia. *Diferentes manifestações da esquizofrenia podem envolver diferentes circuitos neuronais.
	Métodos	*SPECT com inalação de Xe-133, em repouso e com ativação cortical pelo "Tower of London". *13 esquizofrênicos virgens de medicação, 23 esquizofrênicos crônicos livres de medicação por no mínimo 3 semanas.
ANDREASEN ET AL., 1992	Resultados	*Os esquizofrênicos virgens e não-virgens de medicação falharam em ativar o córtex frontal médio esquerdo. *redução do FSCr só ocorre nos pacientes com altos escores de sintomas negativos.
	Conclusão	*Hipofrontalidade está relacionada aos sintomas negativos e não ao emprego de medicação ou à cronicidade.

AUTOR		
WOLKIN ET AL., 1992	Métodos	*PET com 18-FDG em repouso, verificado o metabolismo absoluto e ROI/cérebro inteiro; CT. *20 esquizofrênicos crônicos sem medicação por no mínimo duas semanas.
	Resultados	*O FSCr no córtex frontal, especialmente na região pré-frontal dorsolateral direita, correlaciona-se negativamente com os sintomas negativos. *Não encontraram correlação entre atrofia cortical e sintomas negativos, metabolismo absoluto ou relativo. *Encontraram correlação entre sintomas negativos, hipofrontalidade e número de internações.
	Conclusões	*A hipofrontalidade correlaciona-se à presença de sintomas negativos e ao número de internações. *O comprometimento da região dorsolateral direita está associado ao defeito cognitivo, à pobreza do comportamento motor e ao achatamento emocional vistos na esquizofrenia com sintomas negativos.
LIDDLE ET AL. 1992	Métodos	*PET com O-15, em condições de repouso. *30 esquizofrênicos medicados, subdivididos de acordo com a sintomatologia em: síndrome de pobreza psicomotora; síndrome de desorganização; e síndrome de distorção da realidade.
	Resultados	*Na sd. de pobreza psicomotora, o FSCr está diminuído na região pré-frontal dorso-lateral esquerda e aumentado nos núcleos da base. *Na sd. de desorganização, o FSCr está diminuído na região ventral direita do córtex pré-frontal e na área de Broca e aumentado na parte anterior do cíngulo, no temporal superior esquerdo e no tálamo. *Na sd. de distorção da realidade, há um aumento do FSCr no lobo temporal esquerdo, lobo frontal esquerdo, na região parahipocampal esquerda e no estriado, enquanto que redução do FSCr está confinada a poucas áreas do hemisfério direito.
	Conclusão	*Há três grupos sintomatológicos na esquizofrenia, os quais estão associados a diferentes alterações no funcionamento cerebral: as sd. de pobreza psicomotora e desorganização estão associadas à alteração da perfusão em diferentes locais do córtex pré-frontal, e na sd. de distorção da realidade, há uma alteração da perfusão no lobo temporal. O padrão de perfusão sugere que as anormalidades no funcionamento cerebral são diferentes nas três síndromes e não estão confinadas a um lócus único.

AUTOR		
WEINBERGER ET AL., 1992	Métodos	*FSCr com inalação de Xe-133, em repouso e com ativação. *Nove pares de gêmeos monozigóticos discordantes para esquizofrenia, todos os esquizofrênicos medicados. *RM.
	Resultados	*O córtex pré-frontal não é ativado nos esquizofrênicos; o volume hipocampal esquerdo é menor nos gêmeos afetados que nos saudáveis. *Há uma correlação positiva entre a alteração anatômica no hipocampo e funcional no lobo frontal.
	Conclusão	*Na esquizofrenia, há alteração na distribuição das redes neurais neocorticais e límbicas, as quais fazem a conexão funcional entre estas áreas.
	Métodos	*SPECT com 99m Tc-HMPAO, em repouso. *20 esquizofrênicos virgens de medicação ou livres de medicação por no mínimo duas semanas.
EBMEIER ET AL., 1992		*Não encontraram alterações no fluxo sanguíneo total dos esquizofrênicos. *Encontraram um aumento no FSCr no córtex pré-frontal superior, mais acentuado à esquerda e no putâmen à direita.
	Resultados	*Redução do FSCr na região inferior esquerda do giro do cíngulo. *Não encontraram correlações entre as alterações e a duração da doença, medicação prévia ou duração do período livre de droga. *Sd. de pobreza psicomotora associada a déficit de captação frontal. *Sd. de distorção da realidade associada à baixa captação no lobo temporal esquerdo.
	Conclusão	*Encontra-se hiperfrontalidade em pacientes ativamente psicóticos, livres de medicação.

AUTOR		
BUSATTO ET AL., 1994	Métodos	*SPECT com 99mTc-HMPAO, em repouso e com ativação cortical com "verbal memory task". *9 pacientes medicados e 1 não-medicado.
	Resultados	*FSCr mais alto nos esquizofrênicos em todas as regiões investigadas, porém significativa, estatisticamente, apenas no lobo parietal. *Nos controles normais, o FSCr aumenta durante a ativação cortical, no lobo temporal médio esquerdo, no frontal inferior e médio esquerdo; nos esquizofrênicos, há aumento do FSCr no lobo temporal médio e lateral esquerdo, no frontal inferior e médio direito. *FSCr aumentado com a ativação cortical no cerebelo direito nos controles e nos esquizofrênicos, em ambos os hemisférios.
	Conclusões	*Os indivíduos normais respondem com aumento do FSCr no lobo temporal médio esquerdo durante ativação cognitiva específica para esta área, em outras áreas do lobo frontal no hemisfério esquerdo e do cerebelo no hemisfério direito, sugerindo uma rede interneuronal conectiva entre as diversas regiões regiões cerebrais; os esquizofrênicos respondem ao estímulo, mesmo apresentando padrão diferente de lateralização, por ativar também o lobo frontal direito e o cerebelo, em ambos os hemisférios. *O valor mais alto do FSCr nos esquizofrênicos que nos controles, em todas as regiões investigadas, sugere maior captação cortical e aumento da atividade metabólica cortical. *O déficit de memória e as alterações estruturais relatadas no lobo temporal esquerdo esquizofrênicos não implicam em redução da atividade metabólica nesta área.

AUTOR		
RUBIN ET AL., 1994 (1)	Métodos	*SPECT com 99mTc-HMPAO, em repouso e com ativação pelo WCS, normalização ROI/cerebelo. *24 esquizofrênicos na primeira admissão, medicados e não-medicados. *Somando à amostra de um estudo anterior, com o mesmo desenho e realizado pelo mesmo grupo, foram examinados 43 esquizofrênicos.
	Resultados	*FSCR menor na região pré-frontal superior direita durante ativação e esquerda, em repouso e com ativação; na região pré-frontal inferior esquerda, apenas durante a ativação. *No estriado esquerdo, os pacientes mostraram uma tendência para um FSCR aumentado. *Com as amostras dos dois estudos somadas: FSCR reduzido nos pacientes em todo o córtex pré-frontal durante a ativação; no estriado esquerdo, durante ativação, os pacientes apresentaram maior FSCR. *Nos controles normais, há uma correlação negativa entre o FSCR na região pré-frontal inferior e no estriado; nos pacientes esta correlação está ausente. *Nos pacientes virgens de medicação, há redução do FSCR no córtex pré-frontal superior direito em repouso e com ativação, inferior direito e esquerdo com e sem ativação; há aumento do FSCR no estriado esquerdo com ativação.
	Conclusões	*A redução do FSCR no córtex pré-frontal está presente em esquizofrênicos em condições de repouso e agrava-se com a ativação cortical; parece acontecer precocemente na doença e em pacientes virgens de medicação; no estriado o FSCR está aumentado, mesmo nos pacientes virgens de medicação. *O sistema de "feedback" no circuito fronto-estriatal está danificado nos pacientes esquizofrênicos.

AUTOR		
RUBIN ET AL., 1994 (2)	Métodos	*SPECT com Tc99-HMPAO, em repouso e com ativação cortical pelo WSC. *27 esquizofrênicos no momento do diagnóstico e 23 pacientes com transtorno esquizofreniforme, virgens de medicação ou brevemente medicados.
	Resultados	*FSCr reduzido nos pacientes no córtex pré-frontal superior com e sem ativação e no inferior apenas quando ativado. *FSCr maior no estriado dos pacientes, com ativação. *No estriado, os esquizofrênicos apresentaram aumento do FSCr, enquanto pacientes com transtorno esquizofreniforme e controles não apresentaram diferenças nesta região. *Foi detectada uma correlação positiva entre os sintomas positivos e FSCr no estriado direito; desorganização do pensamento, delírio e incoerência e o FSCr na região pré-frontal superior; sintomas negativos e FSCr pré-frontal; sintomas positivos e FSCr no córtex temporal durante a ativação. *Pacientes com altos escores ao BPRS apresentaram FSCr mais alto, em todo o lobo frontal, que os com baixos escores, porém a diferença não foi significativa. *A CT os pacientes apresentaram um volume cerebral menor e alargamento intersulcal; os sintomas positivos correlacionaram-se negativamente com o volume temporal bilateralmente; o alargamento nos sulcos frontais no hemisfério esquerdo correlacionou-se negativamente ao FSCr na região pré-frontal superior esquerda.
	Conclusões	*Já nos primeiros episódios da esquizofrenia, há uma incapacidade de ativar o córtex pré-frontal, mas a gravidade da psicopatologia, especialmente a desorganização do pensamento e outros sintomas fundamentais, correlaciona-se positivamente com alto, embora subnormal, FSCr no córtex pré-frontal. A ativação temporal também se correlaciona com a gravidade dos sintomas. *Os resultados indicam uma rede cortical aberrante ativada durante a expressão dos sintomas. *As anormalidades funcionais e estruturais córtico-límbicas devem ser primárias da esquizofrenia, enquanto a atrofia do estriado, relatada nos casos crônicos, pode ser secundária ao longo tempo de hiperatividade metabólica.

AUTOR		
STEINBERG ET AL., 1995	Métodos	*D-SPECT com Xe-133, em repouso e com ativação pelo WCS e "number matching test", FSCr absoluto e relativo com normalização ROI/fluxo sanguíneo cerebral total. *17 esquizofrênicos sem medicação por um mínimo de 8 dias. *O objetivo foi a verificação do FSRc cerebelar.
	Resultados	*FSCr cerebelar absoluto em repouso, não difere entre controles e pacientes. *FSCr cerebelar relativo – em repouso, para os sujeitos com idade acima de 30 anos, o fluxo cerebelar foi significativamente menor nos pacientes que nos controles, enquanto que, no grupo com menos de 30 anos, não houve diferença significativa entre controles e pacientes. *Nos pacientes, o fluxo cerebelar relativo diminui com a idade, o que é contrário ao que acontece nos controles. *FSCr cerebelar durante ativação: o fluxo sanguíneo hemisférico aumenta significativamente durante a ativação pelo WCS e pelo NM; o fluxo sanguíneo cerebelar aumenta significativamente durante os dois testes nos pacientes, mas não nos controles.
	Conclusões	*O FSCr cerebelar absoluto não difere entre esquizofrênicos e controles normais. *Em esquizofrênicos e controles normais, há uma relação contrária entre idade e FSCr cerebelar. *O FSCr relativo é menor em esquizofrênicos que em controles normais. *A ativação cortical pelos dois testes empregados revela aumento do fluxo sanguíneo cerebelar.

AUTOR		
VITA ET AL., 1995	Métodos	*SPECT com 99mTc HMPAO, em repouso, normalização ROI/cerebelo e ROI/média cerebral. *9 esquizofrênicos virgens de medicação e 8 esquizofrênicos livres de medicação por três semanas.
	Resultados	*ROI/cerebelo: nos virgens de medicação, havia hipoperfusão generalizada; nos livres de medicação, não havia diferença significativa em relação aos controles. *ROI/média cerebral: nos virgens de medicação, hipoperfusão nos gânglios da base e no tálamo; nos livres de medicação, não foi encontrada diferença significativa em relação aos controles.
	Conclusões	*Método de estabilização da captação do radiofármaco é fundamental para os resultados dos estudos de FSCr. *O padrão de hipoperfusão encontrado nos pacientes virgens de medicação não aparece nos livres de medicação, mesmo após três semanas, sendo a manipulação farmacológica uma variável externa que altera as condições biológicas iniciais da esquizofrenia. *A hipoperfusão encontrada nos pacientes virgens de medicação atinge várias regiões cerebrais que são parte de uma rede neuronal: gânglios da base-tálamo-córtex frontal e temporal.

Autor		
EBMEIER ET AL., 1995	Métodos	*SPECT com 99mTc-HMPAO, normatização ROI/occipital, em condições de repouso. *70 pacientes: esquizofrenia, T. esquizofreniforme, T. psicótico reativo breve ou t. delirante; virgens ou livres de tratamento por no mínimo duas semanas.
	Resultados	*Pacientes psicóticos não-esquizofrênicos sem medicação: FSCr frontal aumentado. *Esquizofrênicos sem medicação: FSCr frontal aumentado mais pronunciadamente à direita e redução do FSCr na região inferior esquerda do giro do cíngulo. *Esquizofrênicos tratados: pequena redução do FSCr frontal, significativa apenas na região média. *Não encontraram correlação entre sintomatologia e dose de droga com o FSCr.
	Conclusões	*Há uma dissociação da atividade das estruturas pré-frontais e cíngulo anterior. *Há hiperfrontalidade em pacientes esquizofrênicos virgens de droga; a hipofrontalidade nos livres de droga está confinada ao cíngulo anterior; e nos tratados, à região média do lobo frontal. *A redução da atividade frontal média sugere disfunção num ponto nodal do sistema de monitorização cerebral, que envolve a supervisão das ações dirigidas, o que é perdido na esquizofrenia.

AUTOR		
BATISTA ET AL., 1995	Métodos	*SPECT com 99mTc HMPAO, em condições de repouso, EEG e TC. *15 adolescentes com diagnóstico recente de esquizofrenia e sem tratamento prévio.
	Resultados	*Redução do FSCr no lobo frontal, mais pronunciado no hemisfério esquerdo, no lóbulo temporal e no parietal de pacientes com sintomas negativos; não foi detectada alteração nos gânglios da base. *EEG quantitativo apresentando diminuição da energia da banda alfa no lobo frontal, hemisfério esquerdo. *Apenas dois pacientes apresentaram alteração na CT: atrofia cortical ou dilatação da cisterna magna e do quarto ventrículo. *Correlação positiva entre sintomas negativos e hipofrontalidade à esquerda.
	Conclusões	*Há uma importante correlação entre sintomas negativos e hipofrontalidade. *É possível que a alteração encontrada nos gânglios da base em outros estudos esteja correlacionada ao uso prolongado de neurolépticos; neste estudo, os pacientes não haviam sido expostos aos neurolépticos e não apresentaram alterações nos gânglios da base.
LAWRIE ET AL., 1995	Métodos	*SPECT com 99mTcHMPAO, em condições de repouso, normalização ROI/ FSCr total e ROI/occipital; RM; avaliação neuropsicológica. *20 esquizofrênicos resistentes e 20 responsivos ao tratamento; a maioria, crônicos, todos estáveis.
	Resultados	*Não houve diferença significativa entre o FSCr de pacientes resistentes e responsivos, nem entre dose de medicação e FSCr. *À RM, embora todas as estruturas cerebrais, com exceção do pré-frontal esquerdo e dos terceiro e quarto ventrículos, fossem menores nos pacientes resistentes que nos responsivos, a diferença não foi significativa nem houve correlação entre a região cerebral e a dose ou a resposta à medicação; hipocampo e temporal menor no lado esquerdo que no direito de todos os pacientes.
	Conclusão	*Pacientes resistentes ao tratamento não apresentam menor FSCr que os responsivos.

AUTOR		
STEINBERGER ET AL., 1996	Métodos	*D-SPECT com Xe-133, com ativação pelo WSC e "number matching task." *Seis esquizofrênicos virgens de tratamento no primeiro episódio da doença e sete esquizofrênicos crônicos.
	Resultado	*Menor FSCs durante a ativação cortical nos pacientes, no primeiro episódio, comparados aos controles, no lobo frontal superior e médio bilateralmente; e nos pacientes crônicos, no frontal médio esquerdo.
	Conclusão	*Já no primeiro episódio e sem exposição prévia à medicação, pacientes esquizofrênicos apresentam uma capacidade diminuída de ativar o córtex frontal, quando este é solicitado.
SABRIE ET AL., 1997	Métodos	*SPECT com 99m Tc HMPAO, normalização ROI/cerebello, em condições de repouso; avaliação de sintomas pela PANSS. *24 pacientes com manifestações agudas do primeiro episódio de esquizofrenia, virgens de medicação; 22 destes pacientes foram reexaminados após o tratamento com neuroleptícos.
	Resultados	*Foram encontrados padrões de hipoperfusão e hiperperfusão. *Desordem formal do pensamento e grandiosidade estavam positivamente correlacionados com o FSCr bifrontal e bitemporal; Idéias delirantes, comportamento alucinatório e desconfiança correlacionaram-se negativamente com o FSCr frontal bilateral, o FSCr cingular, temporal e talâmico esquerdos; Idéas estereotipadas e sintomas negativos correlacionaram-se negativamente com o FSCr frontal esquerdo, temporal esquerdo e parietal esquerdo. *Após a medicação, não foi encontrada correlação entre os sintomas positivos residuais, e o FSCr, porém os sintomas negativos residuais correlacionaram-se negativamente com o FSCr bifrontal, bitemporal, cingular, nos gânglios da base e no tálamo.
	Conclusão	*Os sintomas positivos podem ser acompanhados de diferentes valores do FSCr, alguns induzindo aumento e outros redução; após a medicação e a redução dos sintomas positivos, apenas os sintomas negativos correlacionam-se com hipoperfusão.

Podemos verificar que os achados, em ordem de frequência, são:

1. Hipofrontalidade em pacientes crônicos, medicados e não-medicados: em pacientes no primeiro episódio de esquizofrenia, medicados e não-medicados; revelando-se apenas à ativação cortical, com testes neuropsicológicos específicos para a região frontal, mesmo em pacientes no primeiro episódio da doença virgens ou livres de medicação; e hipofrontalidade restrita ao giro do cíngulo.
2. Redução generalizada do FSCr.
3. Redução do FSCr nos gânglios da base em pacientes sem medicação e com medicação.
4. FSCr normal em pacientes crônicos livres de drogas e em pacientes no primeiro episódio da doença, virgens de droga; em um estudo, o FSCr total era normal na vigência de hipofrontalidade e hipotemporalidade.
5. Aumento do FSCr nos gânglios da base.
6. Aumento do FSCr no lobo temporal, acompanhado ou não de redução do FSCr em outras regiões pós-centrais.
7. Hiperfrontalidade em pacientes ativamente psicóticos, virgens ou livres de medicação.
8. Redução do FSCr no giro do cíngulo.
9. Hipotemporalidade.
10. Hiperfrontalidade.
11. Aumento do FSCr no tálamo.
12. Aumento generalizado do FSCr, com déficit frontal e temporal.

Nestes estudos, quando a sintomatologia é verificada os sintomas positivos correlacionam-se a metabolismo cortical aumentado e resposta à ativação pelos testes neuropsicológicos; dentre os sintomas positivos, alguns parecem induzir aumento do FSCr, enquanto outros, redução. Já os sintomas negativos correlacionam-se com hipofrontalidade e resposta inadequada à ativação cortical pelos testes neuropsicológicos.

As diferenças dos resultados nos estudos de FSCr devem-se em grande parte à multiplicidade de técnicas empregadas na mensuração, à heterogeneidade das amostras estudadas (tamanho das amostras, dados demográficos, tempo de duração da doença, uso de medicamentos, perfil sintomatológico) e ao estado do paciente à realização do exame (se em repouso ou com ativação cortical).

Embora realizados com diferentes metodologias e em grupos de pacientes com diferentes perfis sintomatológicos, os estudos de FSCr em esquizofrenia apontam o lobo frontal, o sistema têmporo-límbico e os gânglios da base como sítios de alteração funcional na esquizofrenia.

As peculiaridades anteriormente referidas mantêm as interrogações:

1. Existem disfunções no lobo frontal, no lobo temporal e nos gânglios da base em pacientes esquizofrênicos?
2. A hipofrontalidade detectada é própria da esquizofrenia ou é efeito dos neurolépticos?
3. Quais os circuitos neurais e as vias de neurotransmissão que estão envolvidos? na disfunção ou que conectam defeituosamente estas diferentes áreas cerebrais?
4. Estas disfunções são pertinentes a determinados perfis sintomatológicos ou incidem indiscriminadamente na população esquizofrênica?
5. Qual a interferência da sintomatologia, da cronicidade e dos neurolépticos nas alterações detectadas?
6. Como estas descobertas podem ser exploradas do ponto de vista do manejo farmacológico da esquizofrenia?



Capítulo 3

OBJETIVOS

No estudo, objetivamos verificar:

- (1) As alterações no FSCr em esquizofrênicos, quando comparados a controles normais;
- (2) As regiões cerebrais que apresentam alterações no fluxo sanguíneo dos pacientes esquizofrênicos;
- (3) As correlações entre sintomatologia positiva ou negativa e alterações no FSCr.



Capítulo 4

O MÉTODO

4.1 Hipóteses

1. Existem alterações no FSCr de esquizofrênicos quando comparados a controles normais.
2. O FSCr de esquizofrênicos com predominância de sintomatologia negativa está diminuído no lobo frontal.
3. Esquizofrênicos com predomínio de sintomas positivos apresentam áreas corticais com FSCr aumentado.

4.2 Delineamento do Estudo

Estudo do tipo caso-controle.

4.3 Sujeitos

4.3.1 Grupo de Esquizofrênicos

A partir da divulgação do projeto do Estudo Comparativo do FSCr entre pacientes esquizofrênicos e controles normais aos médicos residentes em psiquiatria e aos pós-graduandos em Saúde Mental do primeiro semestre de 1993 da UNICAMP, pacientes com diagnóstico clínico de esquizofrenia, acompanhados no ambulatório de esquizofrenia e na enfermaria de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da UNICAMP e no hospital Cândido Ferreira, foram encaminhados por seus médicos assistentes para participar do estudo.

À época, desenvolvia-se, também na UNICAMP, a pesquisa –“Tratamento a longo prazo de pacientes psicóticos com a risperidona: um estudo brasileiro multicêntrico aberto”, em que participaram 19 pesquisadores de diversas regiões do país, tratando com risperidona 154 esquizofrênicos pelos critérios de diagnóstico do DSM-III-R (CAETANO et al, 1995b). Os pacientes, encaminhados pelos pesquisadores da UNICAMP e que preenchiam os critério de inclusão do Estudo Comparativo do FSCr, puderam participar.

Não houve restrição quanto ao uso de medicação, de forma que pacientes medicados e não-medicados participaram do estudo.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Apresentar diagnóstico de esquizofrenia de acordo com os critérios do DSM-III-R (**ANEXO 1**).

Concordar em participar do estudo, por meio de consentimento assinado pelo paciente ou por seu responsável (**ANEXO 2**).

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Apresentar diagnóstico de outro distúrbio psiquiátrico de acordo com os critérios do DSMIII-R.

Possuir doença neurológica ou orgânica.

Rejeitar a realização do exame.

4.3.2 Grupo Controle

A partir da divulgação do conteúdo do projeto do Estudo Comparativo do FSCr entre Pacientes Esquizofrênicos e Controles Normais aos médicos residentes em psiquiatria, aos pós-graduandos em Saúde Mental, ao pessoal do Serviço de Medicina Nuclear da UNICAMP e aos médicos e funcionários do Hospital Cândido Ferreira, durante todo o ano de 1993, selecionou-se o grupo controle dentre os voluntários.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Voluntariar-se e assinar consentimento à participação no estudo.

Parear-se por sexo e idade a um dos pacientes.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

História atual, pregressa ou evidência à entrevista clínica de doença psiquiátrica.

Doença orgânica ou neurológica.

4.4 Instrumentos de Avaliação

ANAMNESE E DIAGNÓSTICO

Elaborou-se uma entrevista clínica com base no roteiro de anamnese da Unidade de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da UNICAMP e no Manual de Diagnóstico e Estatística de Distúrbios Mentais-DSMIII-R (American Psychiatric Association, 1987). Nesta entrevista, os dados demográficos, a história da doença atual, o padrão do uso de medicação, os antecedentes pessoais e familiares, o exame físico, o exame mental e os critérios de diagnóstico para esquizofrenia do DSMIII-R foram objetivados (**ANEXO 1**).

O padrão de evolução, o curso e o subtipo clínico foram determinados de acordo com o DSMIII-R.

AValiação DE SINTOMAS

Como instrumento de avaliação de sintomas, utilizou-se a Escala das Síndromes Positiva e Negativa – Positive and Negative Syndrome Scale-PANSS, com aplicação da Entrevista Estruturada (KAY, 1991).

A PANSS constitui-se de 30 itens divididos em três subescalas: sintomas positivos (sete itens), sintomas negativos (sete itens) e psicopatologia geral (dezesseis itens). Cada item recebe uma pontuação, de 1 (ausente) a 7 (extremo), que varia de acordo com a gravidade dos sintomas. Ela também fornece uma pontuação total, que é a soma dos pontos de cada subescala, e quantifica o grau de comprometimento global do indivíduo (**ANEXO 3**).

A diferença entre as subescalas positiva e negativa origina a Escala Composta (EC) bipolar que especifica o grau de predominância de uma sintomatologia sobre a outra. O valor obtido na escala composta corresponde à interpretação dimensional da PANSS.

A análise tipológica é a outra forma possível de interpretação da PANSS, utilizada para classificar os pacientes como tendo uma síndrome predominantemente positiva (tipo I de Crow) ou negativa (tipo II de Crow). O método mais restritivo de classificação é obtido pela contagem dos valores maiores ou iguais a quatro (moderado) nas subescalas positiva e negativa. Os pacientes com três ou mais valores moderados apenas na escala positiva são classificados como Síndrome Positiva (tipo I de Crow); três ou mais valores moderados apenas na escala negativa como Síndrome Negativa (tipo II de Crow);

três ou mais valores moderados em ambas as escalas, como Síndrome Mista; e menos de três valores moderados em ambas as escalas, como Nenhum Tipo. O sistema menos restritivo para a análise tipológica utiliza a interpretação dimensional da PANSS: pacientes com pontuação positiva na escala composta são considerados como “subtipo positivo” e com pontuação negativa, como “subtipo negativo” (KAY, 1991).

Trabalhamos com a forma mais restritiva da análise tipológica para obtermos grupos mais homogêneos de pacientes.

Utilizamos a tradução para o português da Escala das Síndromes Positiva e Negativa PANSS e Manual Explicativo da PANSS (KAY, 1993). No Brasil, a PANSS foi utilizada nos 19 centros participantes do estudo brasileiro multicêntrico com risperidona, porém não temos informação de sua validação entre nós.

4.5 Medida do FSCr

O FSCr foi mensurado através do SPECT cerebral, em que se utilizou o radiofármaco Tc99m-HMPAO.

Múltiplas imagens foram adquiridas em uma gama-câmara tomográfica rotacional, com colimador de alta resolutividade, e reconstituídas nos planos transversal, coronal, sagital, temporal e em 3 dimensões. Os exames foram realizados no Serviço de Medicina Nuclear da UNICAMP.

4.6 Procedimentos

4.6.1 Primeiro Contato

No primeiro contato com os pacientes e seus familiares, realizou-se uma entrevista clínica para a obtenção da história da doença e formulação do diagnóstico. Esclareceram-se os objetivos e os procedimentos a serem realizados. Caso concordassem em participar e se adequassem aos critérios de inclusão do estudo, aplicou-se a PANSS. Os pacientes foram, então, encaminhados ao Serviço de Medicina Nuclear, onde se agendaram os SPECT. Entre esta primeira entrevista e a realização do exame, transcorria um tempo de aproximadamente um mês, devido às peculiaridades do Serviço.

No caso de haver mudança no quadro psiquiátrico, os pacientes eram reavaliados com a PANSS no dia do exame.

4.6.2 Aplicação da PANSS

Aplicamos a PANSS seguindo a entrevista estruturada, conjuntamente com outra entrevistadora. Posteriormente compatibilizamos a pontuação, seguindo a orientação do manual explicativo para o valor dos escores em cada item.

4.6.3 Realização do Exame

Para a administração endovenosa de 740 Mbq de Tc99m-HMPAO, os pacientes permaneceram com uma veia periférica puncionada, com soro fisiológico de manutenção, em um recinto sem estímulos sensoriais, em repouso por trinta minutos, após os quais o radiofármaco foi administrado diretamente na borracha do soro. Os pacientes permaneceram de olhos fechados durante a injeção. O exame foi realizado imediatamente após a injeção do radiofármaco, e durante a realização, um suporte apropriado foi utilizado para posicionar a cabeça dos pacientes.

Dois pacientes com diagnóstico de esquizofrenia paranóide de curso crônico com exacerbação aguda não conseguiram submeter-se ao procedimento necessário para a realização do exame, devido ao quadro de agitação psicomotora em que se encontravam naquela data, tendo sido retirados do estudo.

4.7 A Interpretação do SPECT

Múltiplas imagens tomográficas do cérebro foram obtidas e reconstruídas nos planos transversal, sagital, coronal, temporal e em três dimensões, obedecendo à linha de orientação supra-órbito-meatal. Este é o método mais empregado para a reconstrução das projeções em imagens tridimensionais.

Na inspeção visual das imagens reconstituídas no monitor acoplado à gama-câmara, foi observado o padrão de distribuição do fluxo sanguíneo. O cerebelo foi a região de referência, com a qual as outras regiões cerebrais foram comparadas.

No Serviço de Medicina Nuclear da UNICAMP, a análise é realizada por sua equipe de técnicos, constituída pelo chefe do Serviço, pelos médicos do "staff", pelos médicos residentes e por estagiários, que examinam e discutem os SPECT cerebrais. Somou-se a esta equipe a pesquisadora deste estudo, durante a análise da imagem dos exames dos pacientes esquizofrênicos.

A quantificação do FSCr foi obtida através de cálculos computadorizados, considerando a relação entre a quantidade de radiação existente na região de interesse (Region of interest-ROI) e no cerebelo. As regiões quantificadas são determinadas anatomicamente: lobo frontal – regiões inferior (FI), média (FM) e superior (FS); lobo temporal – regiões inferior (TI), média (TM) e superior (TS); lobo parietal (LP); área visual (AV); giro do cíngulo (GC); e gânglios da base (GB).

Como as ROIs são pequenas e padronizadas, é possível que os déficits detectados à inspeção visual não estejam aí localizados, podendo se originar um resultado falso-negativo. Por outro lado, déficits discretos na captação do radiofármaco podem não ser perceptíveis à visão, mas são detectados e quantificados nos cálculos computadorizados. O FSCr foi determinado pelo método padrão e, quando eram reconhecidas alterações em áreas diversas, delimitava-se uma ROI nesta região.

4.8 Análise Estatística* – Descrição

Foram utilizados os programas de computação Statiscal Package for the Soci-
al Sciences – SPSS/PC+ (Norusis, 1986). Procurou-se verificar a existência de dife-
renças significativas entre o fluxo sanguíneo cerebral de esquizofrênicos e contro-
les normais, em cada uma das seguintes regiões dos dois hemisférios cerebrais:

- Lobo Frontal Inferior (FI)
- Lobo Frontal Médio (FM)
- Lobo Frontal Superior (FS)
- Lobo Temporal Inferior (TI)
- Lobo Temporal Médio (TM)
- Lobo Temporal Superior (TS)
- Lobo Parietal (LP)
- Área Visual (AV)
- Giro do Cíngulo (GC)
- Gânglios da Base (GB)

Os sujeitos foram classificados nos seguintes grupos:

- Esquizofrênicos
- Controles normais

* A análise estatística foi realizada no Laboratório de Estatística e Matemática Aplicada da Universidade Federal do Ceará – Relatório 17/94, sendo responsáveis as professoras Dras. Eliana Miranda Sampaio e Maria Zélia Holanda.

- Grupos tipológicos da PANSS (Tipo I, Tipo II, Misto)
- Subtipos Clínicos (paranóide, agrupamento desorganizado e catatônico e residual)
- Curso da Doença (crônico e crônico com exacerbação)
- Medicamento Utilizado (risperidona e neurolépticos típicos)

A análise estatística foi feita em três partes:

4.8.1 1ª PARTE – Estudo do FSCr em função da classificação grupal, utilizando-se análise multivariada no planejamento com medidas repetidas.

Este método foi empregado porque as medidas nas diversas regiões do cérebro foram efetuadas em um mesmo paciente. Na análise, as respostas de um indivíduo são tratadas como um vetor n dimensional, obtido das combinações dos níveis das variáveis observadas, que correspondem às condições de avaliação (diversas regiões do cérebro, hemisférios e classificação do paciente) ou tratamentos.

Verificou-se a existência de diferenças no fluxo sanguíneo cerebral nas regiões do cérebro em função de cada uma das classificações anteriormente citadas.

Assim, o planejamento com medidas repetidas pode ser tratado como uma análise multivariada com um fator constituído por esses tratamentos (MORRISON, 1976; MOTGOMERY, 1976).

O modelo pode ser escrito como: $Y_{ij} = \mu + T_i + E_{ij}$

onde: $Y_{ij} = (Y_{ij1}, Y_{ij2}, \dots, Y_{ijn})$ – vetor de respostas obtidas nas n condições de avaliação para o i -ésimo indivíduo no i -ésimo grupo de classificação.

T_i – efeito do tratamento.

E_{ij} – efeitos aleatórios (supostamente independentes com distribuição normal n multivariada, tendo vetor de médias zero e matriz de covariância Σ).

As combinações entre tratamentos foram testadas com utilizações de contrastes ortogonais.

4.8.2 2ª PARTE – Estudo do FSCr em função da classificação grupal e do sexo, utilizando-se um modelo fatorial cruzado.

Verificou-se a existência de diferenças no fluxo sanguíneo cerebral nas regiões do cérebro em função da classificação grupal e do sexo. A análise foi feita separadamente para cada região cerebral, utilizando-se um modelo fatorial cruzado. Cada observação do sexo i , pertencente ao subgrupo j , pode ser representada por:

$$Y_{ijk} = \mu + S_i + G_j + SG_{ij} + E_{ijk},$$

onde:

μ representa a média geral

S_i representa o efeito do sexo i ($i = 1, 2$)

G_j representa o efeito do grupo j (os grupos variam em cada análise, dependendo da classificação feita: doente; não-doente, tipologia da PANSS, subtipo clínico, evolução da doença, medicação)

SG_{ij} representa o efeito da interação entre sexo e grupo.

E_{ijk} representa o efeito do acaso.

Interessa-nos, então, testar as seguintes hipóteses:

$H_0 = O$ (não existe efeito de sexo).

$H_0 = O$ (não existe efeito de grupo).

$H_0 = O$ (não existe interação entre sexo e grupo).

Para testar essas hipóteses, foi utilizado o teste F da análise de variância para um modelo não-balanceado. Sempre que a hipótese era rejeitada, efetuamos um teste de comparação de médias para classificar os tratamentos (MORRISON, 1976; MONTGOMERY, 1976).

Os testes utilizados foram o teste de SCHEFFÉ, em que a diferença máxima aceitável é dada por:

$$S = \sqrt{(n-1) MSQ_E \times F}$$

onde: MSQ_E é o quadrado médio do resíduo, n o número de tratamentos envolvidos e F o valor da tabela F correspondente ao número de graus de liberdade para tratamentos e para o resíduo; e o teste de Tukey, em que a estatística utilizada para comparar médias, é dada por:

$$D = q \sqrt{\frac{MSQ_E}{n}}$$

Notação utilizada:

*significância a 5%: $p \leq 0,05$;

**significância a 1%: $p \leq 0,01$;

n.s. – não-significante: $p > 0,05$;

4.8.3 3ª PARTE – Análise discriminante

Este tipo de análise consiste em classificar a amostra em g grupos, levando em consideração a proximidade existente entre os valores das variáveis estudadas. O método procura identificar qual é a variável mais importante para definir os grupos. A seguir, examina a segunda mais importante e assim por diante, até não encontrar variável que seja importante para definir os grupos. A medida de discriminação utilizada como critérios para a seleção foi a de lambda de WILKS. Após selecionado o grupo de variáveis que melhor caracterizam as populações, obtêm-se os escores discriminantes:

$$d_i = a_j X_{ij} + \dots = a_1 X_{1p} + 1_n q_i + A_i,$$

onde:

d_i – é o escore na função discriminante no grupo i ;

X_{ij} – é o valor da variável discriminante j no grupo i ;

a_j – coeficiente que produz as características desejadas na função;

A_i – constante associada ao grupo i

q_i – probabilidade a priori (proporcional ao tamanho do grupo i);

Com essa função, substituindo-se os valores da variável discriminante, o indivíduo será classificado como pertencente à população, cujo d_i é o maior entre todos (na amostra).



Capítulo 5

RESULTADOS

5.1 Descrição da Amostra

5.1.1 Variáveis Biodemográficas

O grupo de pacientes constituiu-se de vinte e um homens e nove mulheres, diagnosticados segundo os critérios do DSMIII-R para esquizofrenia, destros, com idade média de 28,8 anos, idade média de início da doença de 20,1 anos, duração média da doença de 8,7 anos, número médio de admissões hospitalares de 5,3.

O valor médio na escala de sintomas positivos foi de 19,2; na escala de sintomas negativos, foi de 23,5; na escala de psicopatologia geral foi de 39,5; e na escala composta, foi de - 4,3, o que revela uma discreta predominância de sintomas negativos nos pacientes examinados.

O grupo-controle compôs-se de voluntários normais, sendo nove homens e oito mulheres, com idade média de 28 anos (**TABELA 4**).

5.1.2 Evolução da doença

Dos trinta pacientes, treze apresentavam evolução crônica, treze crônica com exacerbação, um subcrônica, dois subcrônica com exacerbação e um em remissão (**TABELA 5**). Visto ter sido o número de pacientes com evolução subcrônica, subcrônica com exacerbação e em remissão muito reduzido, apenas foram considerados na análise estatística os grupos de evolução crônica e crônica com exacerbação.

5.1.3 Subtipo clínico

Quatorze pacientes pertenciam ao subtipo paranóide, dois ao indiferenciado, três ao catatônico, três ao desorganizado e oito ao residual. O reduzido número de pacientes dos subtipos desorganizado e catatônico e as semelhanças do quadro clínico nestes subtipos nos fez agrupá-los, para possibilitar a análise estatística. Por ser muito reduzido o número de pacientes pertencente ao subtipo indiferenciado, este grupo não foi considerado na análise (**TABELA 6**).

5.1.4 Medicação empregada

Três pacientes permaneciam há mais de dois meses sem medicação neuroléptica, treze faziam uso de neurolépticos típicos (haloperidol e flufenazina)

com dose média diária de 875mg, em equivalentes de clorpromazina (KAPLAN & SADOCK, 1988) e quatorze de risperidona com dose média diária de 8,1mg. Apenas os grupos de pacientes utilizando neurolépticos foram analisados estatisticamente, visto ser muito reduzido o número de pacientes sem medicação (TABELA 7).

5.1.5 Avaliação dos Sintomas

Os pacientes foram classificados de acordo com a análise tipológica da PANSS, empregando-se o método mais restritivo. Onze apresentaram Síndrome Positiva (tipo I), sete apresentaram Síndrome Negativa (tipo II), nove apresentaram Síndrome Mista e três, Nenhum Tipo. Esses últimos foram retirados da análise estatística por constituírem um grupo muito pequeno (TABELA 8).

TABELA 4: Descrição da Amostra

Variáveis	Pacientes		Controles	
	Média	CV	Média	CV
Idade (anos)	28,8	30,3%	28,0	25,7
Idade do início da doença (anos)	20,1	26,7%		
Duração da doença (anos)	8,7	85,8%		
Nº de admissões hospitalares	5,3	160,4%		
Escala de sintomas positivos	19,2	43,1%		
Escala de sintomas negativos	23,5	43,7%		
Escala de psicopatologia geral	39,5	31,9%		
Escala composta	- 4,3	273,4%		

CV- Coeficiente de variação (desvio padrão)

TABELA 5: Evolução da Doença (DSMIII-R)

	N	%
Crônica	13	43,4
Crônica com Exacerbação	13	43,4
Subcrônica	1	3,3
Subcrônica com Exacerbação	2	6,6
Em Remissão	1	3,3
Total	30	100

TABELA 6 – Subtipo Clínico (DSMIII-R)

Subtipo	N	%
Paranóide	14	46,7%
Residual	8	26,7%
Catatônico + Desorganizado	6	20%
Indiferenciado	2	6,6%
Total	30	100%

TABELA 7 – Medicação Empregada

	N	%	Dose Média mg/dia
Nerolépticos Típicos	13	43,3	875*
Risperidona	14	46,7	8,1
Sem Medicação	3	10,0	--
Total	30	100,0	--

*em equivalentes de clorpromazina

TABELA 8 – Análise Tipológica da PANSS

Síndrome	N	%
Positiva	11	36,7%
negativa	7	23,3%
Mista	9	30,0%
Nenhum Tipo	3	10,0%
Total	30	100%

5.2 Análise Qualitativa do SPECT Cerebral

À inspeção visual das imagens geradas pelo estudo do FSCr, observou-se distribuição homogênea do radiofármaco nos hemisférios cerebrais, o que implica em FSCr normal, nos dezessete componentes do grupo-controle (100%) e em sete pacientes (23,32%) esquizofrênicos. O SPECT cerebral normal, de um dos componentes do grupo controle, é apresentado nas figura 1a e 1b.

Alteração na concentração do radiofármaco, e conseqüentemente no FSCr, foi observada em vinte e três pacientes (76,68%).

Ao considerar a análise tipológica da PANSS, foi detectado que:

1 – Dos onze pacientes com Síndrome Positiva, quatro (36,36%) apresentaram FSCr normal; dois (18,18%), hipoperfusão no lobo temporal; e um (9,1%), hipoperfusão nos lobos frontal e temporal. Quatro pacientes (36,36%) apresentaram simultaneamente hipoperfusão no lobo frontal e hiperperfusão no lobo temporal esquerdo, na área visual e nos glânglios da base.

2 – Os sete pacientes com Síndrome Negativa (100%) apresentaram hipoperfusão no lobo frontal (figura 2a e 2b) e no lobo no temporal (figura 3); três, apresentaram simultaneamente diminuição do FSCr no lobo parietal, na área visual, no giro do cíngulo e nos glânglios da base.

3 – Dos nove pacientes com Síndrome Mista, um (11,11%) apresentou FSCr normal; três (33,33%) hipoperfusão nos lobos frontal e temporal; quatro (44,44%) apresentaram hipoperfusão no lobo parietal, na área visual, no giro do cíngulo e nos glânglios da base. Um paciente (11,11%) apresentou aumento do FSCr no lobo temporal esquerdo e na área visual; ele referiu alucinações auditivas durante a injeção do radiofármaco e durante o exame (figura 4a, 4b e 5).

4 – Dos três pacientes classificados como Nenhum Tipo, dois (75%) apresentaram FSCr normal e um (25%) hiporpefusão nos lobos frontal e temporal.

Pode-se concluir que apenas os pacientes com síndrome negativa formam um grupo homogêneo com hipoperfusão cortical, estando o lobo frontal ou o temporal sempre avariados.

Alguns pacientes cuja síndrome inclui sintomas positivos apresentam áreas cerebrais com hiperfuncionamento.

FIGURA 1A: SPECT cerebral de um sujeito normal nos cortes transversal e temporal.

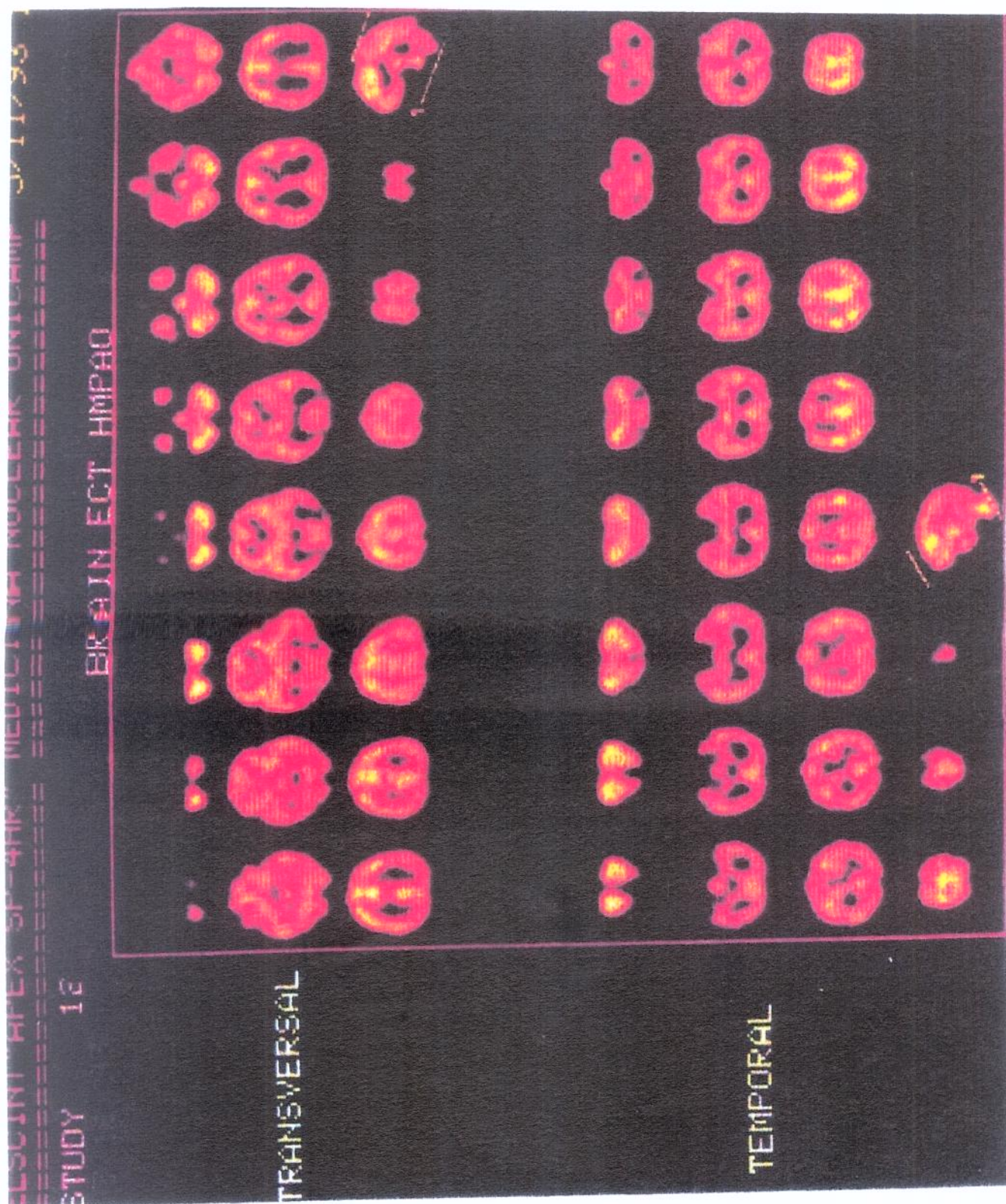
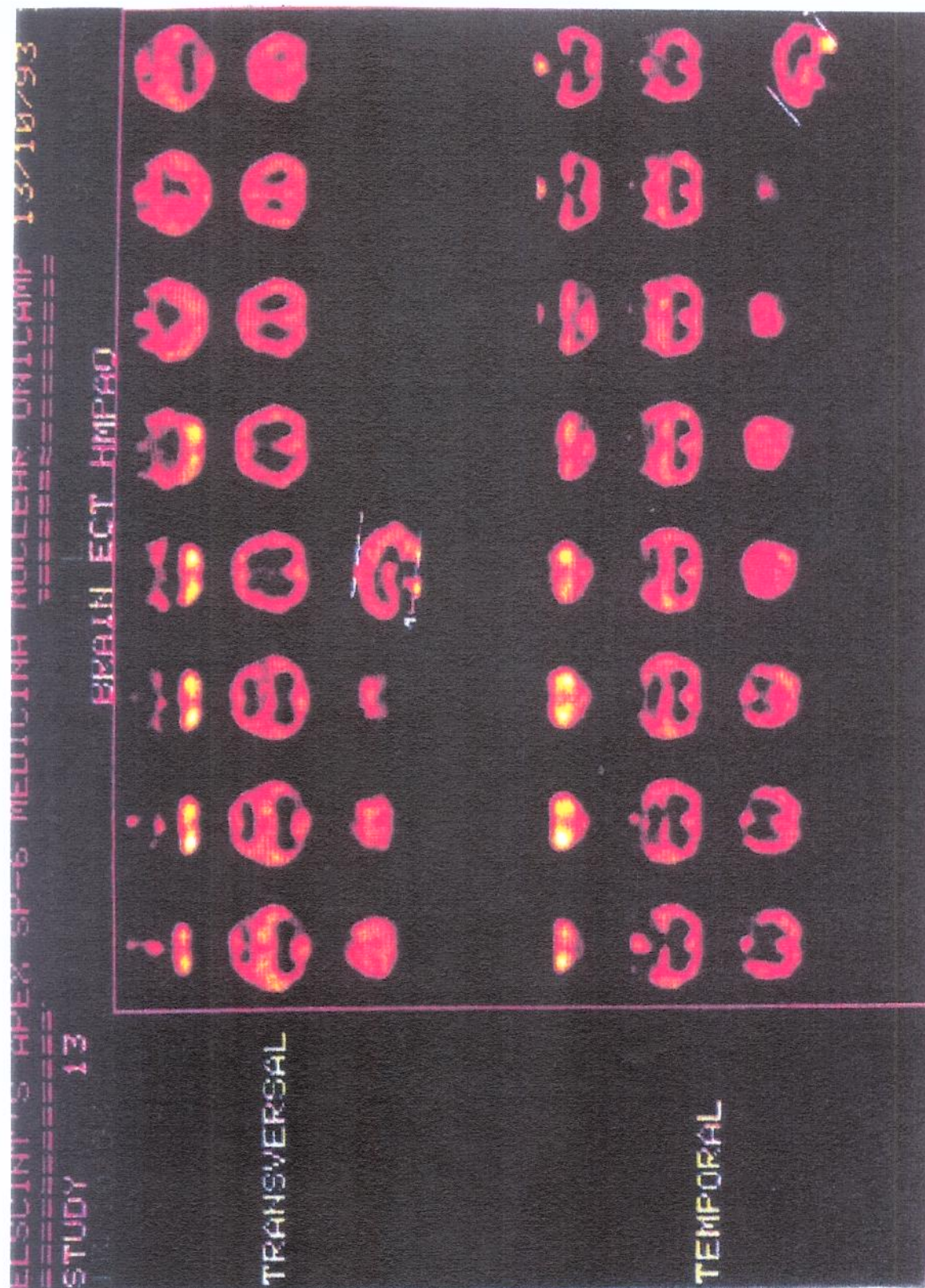


FIGURA 1B: cortes coronal e sagital



FIGURA 2A: Spect cerebral de um paciente esquizofrênico com síndrome negativa, **nos cortes transversal e coronal.**: Hipoconcentração do radiofármaco nas porções ínfero-laterais do lobo frontal bilateralmente, mais acentuada à esquerda.

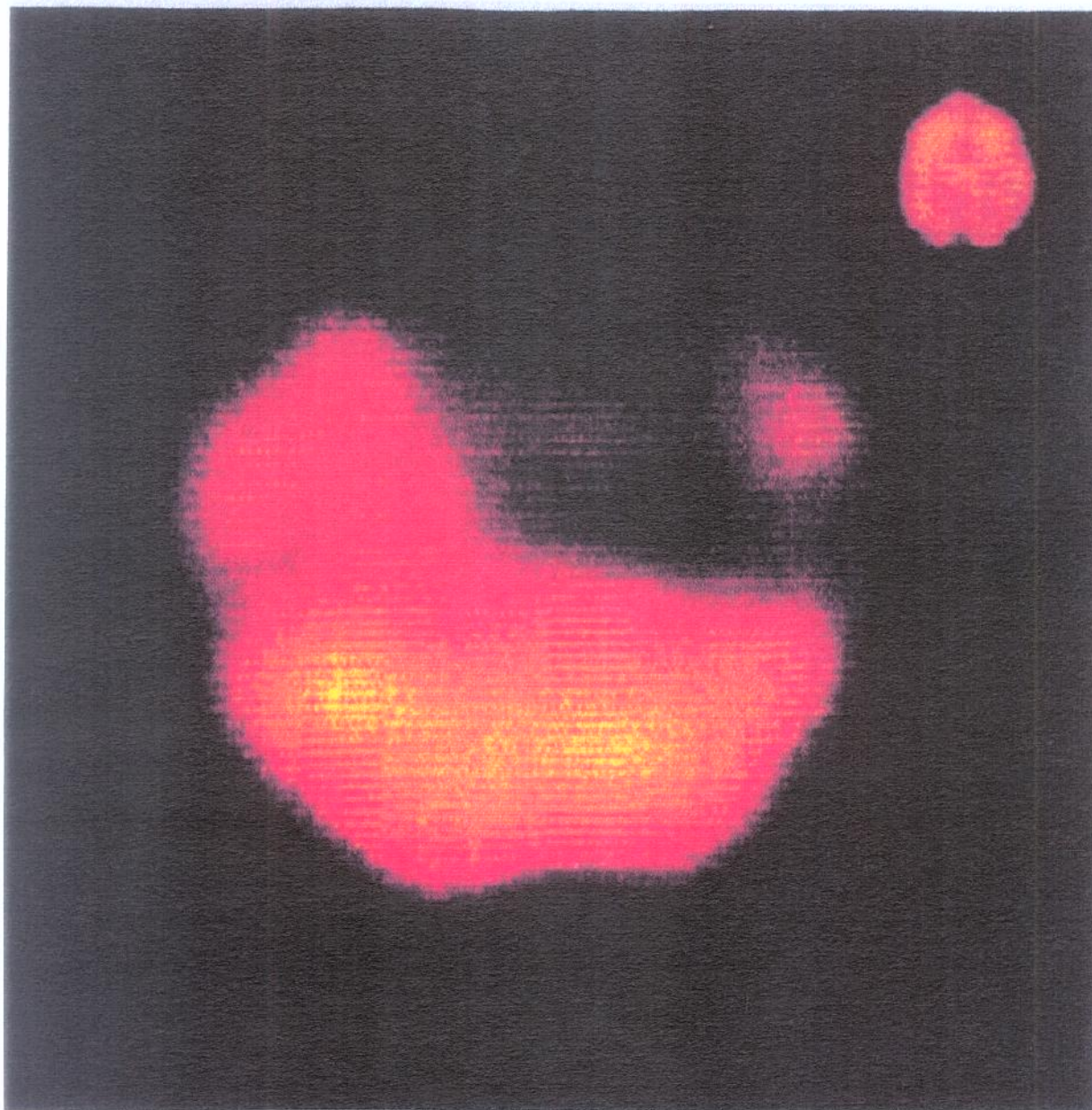


Conclusão: déficit funcional frontal bilateral mais acentuado à esquerda.

FIGURA 2B: cortes coronal e sagital



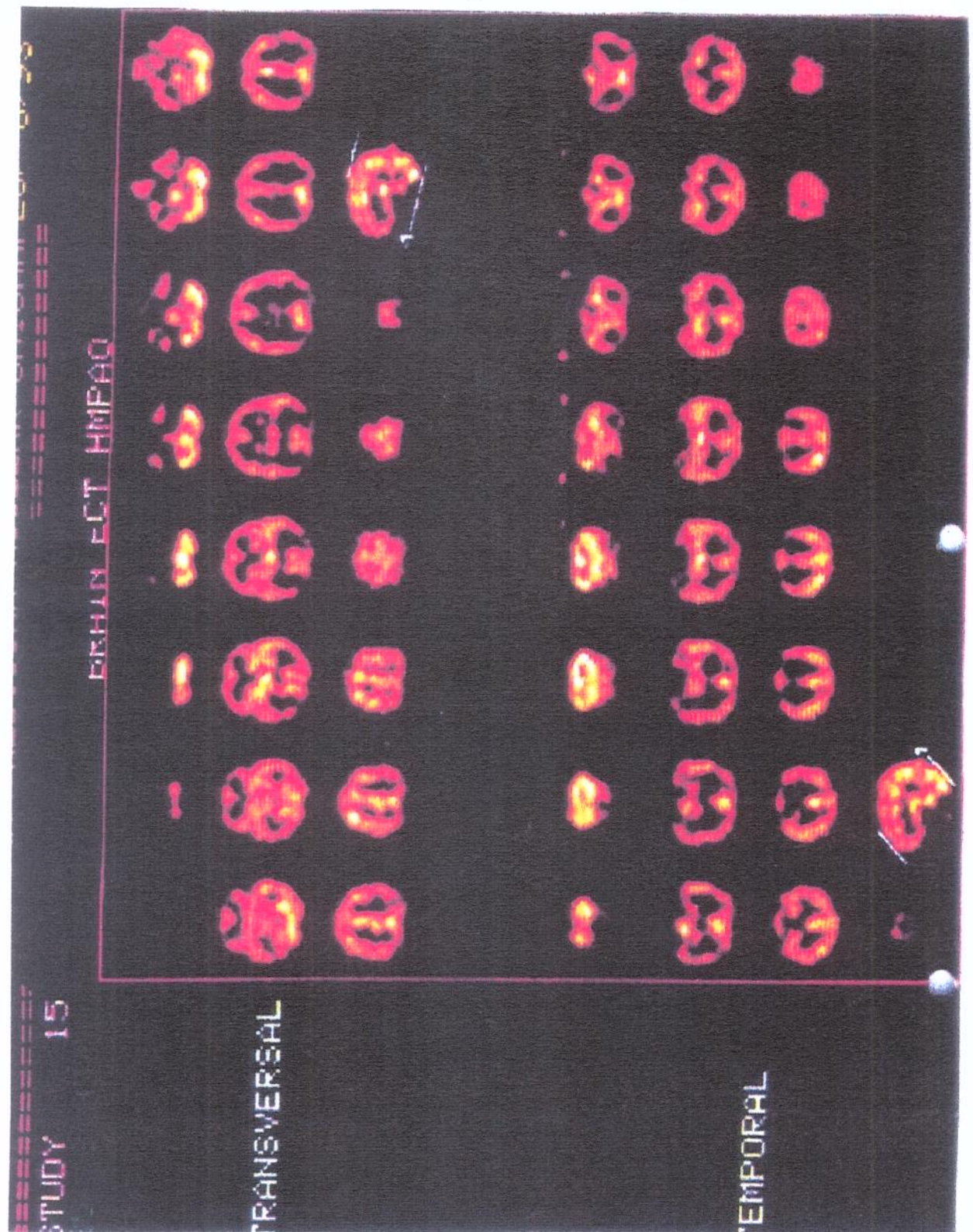
FIGURA 3: Imagem Central – Spect cerebral de um paciente esquizofrênico com síndrome negativa: área de hipoconcentração no lobo temporal esquerdo no **corte transversal**.



Conclusão: déficit funcional no lobo temporal esquerdo.

Imagem Superior Direita, no detalhe – Spect cerebral de sujeito com distribuição homogênea do radiofármaco, no corte transversal.

FIGURA 4A: spect cerebral de um paciente esquizofrênico com síndrome mista, **nos cortes transversal e temporal:** área de hipercaptação focal do radiofármaco no lobo temporal esquerdo. A alteração pode ser secundária a quadro alucinatório auditivo que o paciente referiu durante a administração do radiofármaco.

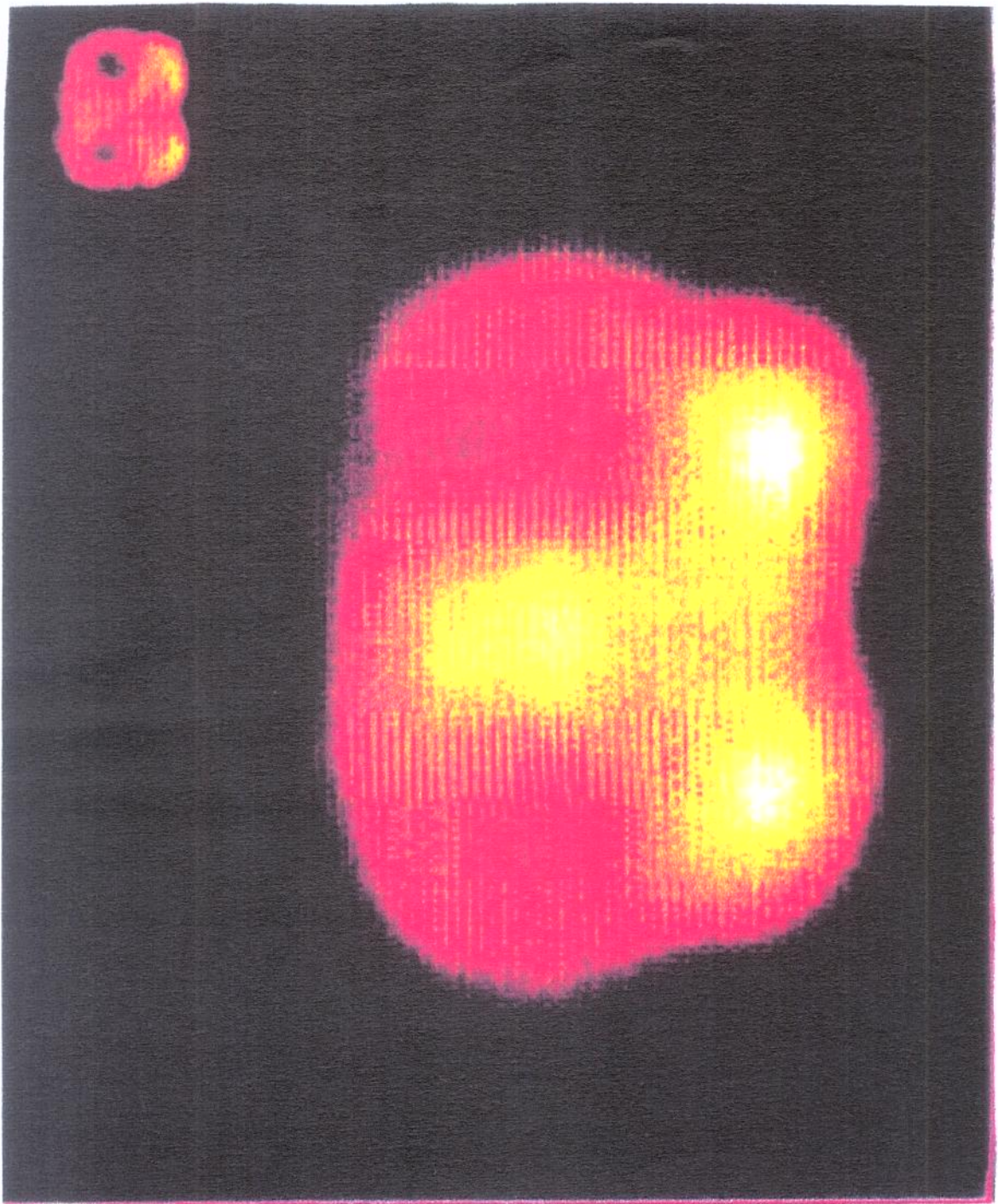


Conclusão: hiperfuncionamento temporal esquerdo secundário à alucinação auditiva.

FIGURA 4B: cortes sagital e coronal



FIGURA 5: imagem Central – Spect cerebral de um paciente esquizofrênico com síndrome mista: área de hipercaptação do radiofármaco na área visual, no corte coronal



Conclusão: hiperfuncionamento da área visual.

Imagem Superior Esquerda – SPECT cerebral de sujeito normal com distribuição mais homogênea do radiofármaco no corte coronal.

5.3 Primeira parte da análise estatística

Estudo do FSCr em função da classificação grupal, utilizando-se análise multivariada no planejamento com medidas repetidas (ANOVA), nos hemisférios direito e esquerdo, nas áreas superior, inferior e média dos lobos frontal (FS, FM, FI) e temporal (TS, TM, TI); lobo parietal (LP); área visual (AV); giro do cíngulo (GC) e gânglios da base (GB). Os testes estatísticos utilizados foram os de Tukey e Scheffé, e estão descritos na página 73.

5.3.1 Esquizofrênicos em relação aos controles

Os pacientes esquizofrênicos diferenciaram-se dos controles normais por apresentarem uma irrigação deficitária em todo o lobo frontal ($p = 0,028$) e nos gânglios da base ($p = 0,006$) (**GRÁFICO 1**).

Não há diferença estatística significativa entre o FSCr dos pacientes em relação aos controles em nenhuma das outras áreas analisadas

A distribuição do FSCr ocorre em ordem crescente nas regiões inferior, média e superior dos lobos frontal ($p = 0,001$) e no lobo temporal ($p < 0,0001$), nos dois hemisférios cerebrais, nos pacientes e nos controles.

Não se evidenciou significativa diferença inter-hemisférica.

Os valores médios do FSCr, resultantes da relação ROI/Cerebelo,* podem ser vistos nas tabelas 9 a 14 e no **GRÁFICO 1**.

TABELA 9: FSCr no lobo frontal dos pacientes em relação aos controles

Região**	Esquizofrênicos		Controles	
	Hemisfério		Hemisfério	
	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo
FI	0,735	0,715	0,808	0,804
FM	0,769	0,760	0,854	0,839
FS	0,784	0,806	0,878	0,873
Médias	0,763	0,760	0,847	0,839
Médias	0,761		0,843	

* Informações complementares, Vide pp. 70 e 71.

** As abreviaturas utilizadas em todas as tabelas, estão relacionadas na pg 71.

TABELA 10: FSCr no lobo temporal dos pacientes em relação aos controles

Região	Esquizofrênicos		Controles	
	Hemisfério		Hemisfério	
	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo
TI	0,708	0,705	0,757	0,754
TM	0,762	0,761	0,818	0,793
TS	0,808	0,796	0,840	0,846
Médias	0,759	0,754	0,805	0,798
Médias	0,756		0,802	

TABELA 11: FSCr no lobo parietal dos pacientes em relação aos controles

Hemisfério	Esquizofrênicos	Controles
Direito	0,789	0,851
Esquerdo	0,774	0,852
Médias	0,782	0,852

TABELA 12: FSCr na área visual dos pacientes em relação aos controles

	Médias
Esquizofrênicos	0,875
Controles	0,938

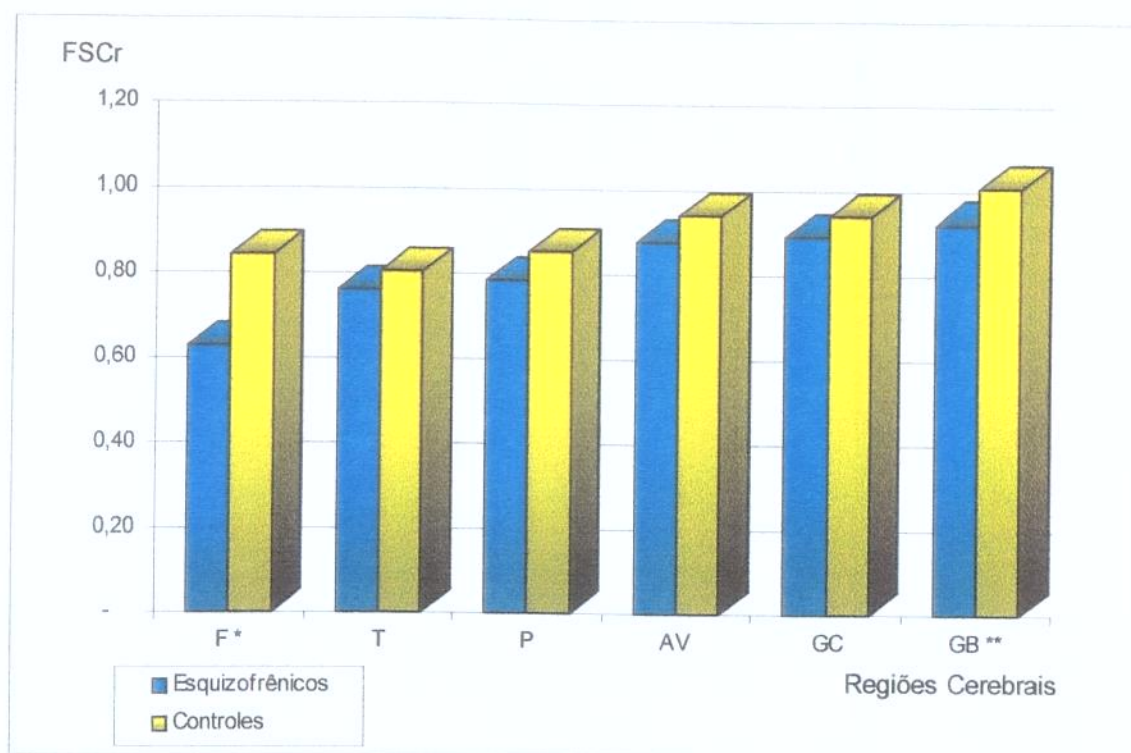
TABELA 13: FSCr no giro do cíngulo dos pacientes em relação aos controles

	Médias
Esquizofrênicos	0,888
Controles	0,941

TABELA 14: FSCr nos gânglios da base dos pacientes em relação aos controles

Hemisfério	Esquizofrênicos	Controles
Direito	0,916	1,011
Esquerdo	0,927	1,005
Médias	0,922	1,008

GRÁFICO 1 – FSCR DE ESQUIZOFRÊNICOS X CONTROLES NORMAIS



* P = 0,028

** P = 0,006

F – Lobo Frontal

T – Lobo Temporal

P – Lobo Parietal

Av – Área Visual

GC – Giro do Cíngulo

GB – Gânglios

5.3.2 – Grupos de Esquizofrênicos classificados em Tipo I, Tipo II e misto, de acordo com a PANSS, em relação aos controles normais:

A distribuição do FSCr, no lobo frontal dos dois hemisférios cerebrais, ocorre em ordem crescente nas regiões inferior, média e superior, nos pacientes, indiferente aos grupos tipológicos, e nos controles ($FI < FM < FS$, $p = 0,005$).

No lobo temporal, há variação na distribuição do FSCr, quando é considerada a interação **hemisfério vs região vs tipologia**: no hemisfério direito, os tipo I, misto e os controles têm o mesmo comportamento com menor média do FSCr na região inferior que nas regiões média e superior, onde o FSCr é igual ($FI < FM = FS$, $p < 0,0001$); no tipo II, o FSCr distribui-se em ordem crescente nas regiões inferior média e superior ($TI < TM < TS$, $p < 0,0001$). No hemisfério esquerdo, os tipo I e II têm menor FSCr na região inferior que na média e superior, onde o FSCr é igual ($TI < TM = TS$, $p < 0,0001$); o tipo misto apresenta FSCr igual em todas as regiões ($TI = TM = TS$, $p < 0,0001$); e os controles têm distribuição do FSCr em ordem crescente nas regiões inferior média e superior ($TI < TM < TS$, $P < 0,0001$). No hemisfério direito, no lobo temporal, a distribuição do FSCr é diferenciada apenas nos pacientes com sintomas negativos, enquanto que, no hemisfério esquerdo, todos os subtipos sintomatológicos apresentam variações na distribuição do FSCr em relação aos controles.

Estatisticamente não há diferença significativa entre o FSCr de pacientes do tipo I, II, misto e os controles normais em nenhuma das áreas analisadas.

Neste tipo de análise, não se detectou relação da sintomatologia com o FSCr.

Os valores médios do FSCr, resultantes da relação ROI/cerebelo, em função da tipologia da PANSS, podem ser vistos nas tabelas 15 a 20.

TABELA 15: FSCr no lobo frontal, em função da tipologia da PANSS.

Tipologia	Hemisfério					
	Direito			Esquerdo		
	FI	FM	FS	FI	FM	FS
Controle	0,776	0,796	0,853	0,777	0,789	0,830
Tipo I	0,787	0,796	0,826	0,791	0,806	0,829
Tipo II	0,680	0,720	0,701	0,634	0,663	0,717
Misto	0,756	0,809	0,867	0,751	0,811	0,861

TABELA 16 – FSCr no lobo temporal, em função da tipologia da PANSS.

Tipologia	Hemisfério					
	Direito			Esquerdo		
	TI	TM	TS	TI	TM	TS
Controle	0,733	0,791	0,810	0,731	0,764	0,839
Tipo I	0,717	0,779	0,809	0,696	0,770	0,783
Tipo II	0,649	0,721	0,797	0,617	0,703	0,747
Misto	0,709	0,803	0,829	0,720	0,773	0,823

TABELA 17 – FSCr no lobo parietal, em função da tipologia da PANSS.

Tipologia	Hemisfério	
	Direito	Esquerdo
Controle	1,007	1,010
Tipo I	0,970	0,930
Tipo II	0,906	0,914
Misto	0,921	0,934

TABELA 18 – FSCr na área visual, em função da tipologia da PANSS.

	Médias
Controle	0,931
Tipo I	0,911
Tipo II	0,873
Misto	0,896

TABELA 19 – FSCr no giro do cíngulo, em função da tipologia da PANSS.

	Médias
Controle	0,900
Tipo I	0,863
Tipo II	0,840
Misto	0,879

TABELA 20 – FSCr nos gânglios da base, em função da tipologia da PANSS.

Tipologia	Hemisfério	
	Direito	Esquerdo
Controle	1,007	1,010
Tipo I	0,970	0,930
Tipo II	0,906	0,914
Misto	0,921	0,934

5.3.3 – Grupos de esquizofrênicos dos subtipos clínicos paranóide, residual e agrupamento catatônico-desorganizado em relação aos controles normais:

Os pacientes esquizofrênicos (de todos os subtipos clínicos) apresentaram em relação aos controles uma irrigação deficitária, estatisticamente significativa ($p = 0,009$) nos gânglios da base (**GRÁFICO 2**).

Nas outras regiões analisadas, não há diferença estatisticamente significativa entre o FSCr dos pacientes e dos controles normais.

A distribuição média do FSCr no lobo frontal no hemisfério direito, tanto nos controles quanto nos pacientes, é menor na região inferior que na média e superior, onde o FSCr é semelhante ($FI < FM = FS$, $p < 0,0001$). No hemisfério esquerdo, o FSCr distribui-se em ordem crescente nas regiões inferior, média e anterior tanto nos pacientes quanto nos controles ($FI < FM < FS$, $p < 0,0001$). No lobo temporal, tanto nos controles quanto nos pacientes, a distribuição do FSCr nos dois hemisférios cerebrais se faz em ordem crescente das regiões inferior, média e anterior ($TI < TM < TS$, $p = 0,0005$).

Desta forma, quando se subdividem os pacientes de acordo com a apresentação clínica da doença, não são detectadas variações intra-regionais de distribuição do FSCr em relação ao grupo controle.

Os valores médios do FSCr por região, em função do subtipo clínico (de acordo com o DSM-III-R), podem ser vistos nas tabelas 21 a 26.

TABELA 21 – FSCr no lobo frontal, por regiões, em função do subtipo clínico.

Subtipo	Hemisfério						Médias
	Direito			Esquerdo			
	FI	FM	FA	FI	FM	FA	
Controle	0,772	0,788	0,855	0,772	0,773	0,827	0,798
Desorganizado+							
Catatônicos	0,688	0,725	0,715	0,668	0,702	0,757	0,709
Paranóide	0,788	0,825	0,822	0,793	0,845	0,852	0,821
Residual	0,717	0,758	0,823	0,697	0,733	0,822	0,758

TABELA 22 – FSCr no lobo temporal, por regiões, em função do subtipo clínico.

Subtipo	Hemisfério						Médias
	Direito			Esquerdo			
	FI	FM	FA	FI	FM	FA	
Controle	0,737	0,793	0,842	0,738	0,760	0,843	0,786
Desorganizado+							
Catatônicos	0,672	0,730	0,757	0,672	0,720	0,750	0,717
Paranóide	0,720	0,757	0,827	0,728	0,797	0,807	0,773
Residual	0,725	0,812	0,853	0,675	0,765	0,835	0,778

TABELA 23 – FSCr no lobo parietal, por regiões, em função do subtipo clínico.

Subtipo	Hemisfério		Médias
	Direito	Esquerdo	
Controle	0,837	0,827	0,832
Desorganizado	0,772	0,712	0,742
Paranóide	0,805	0,820	0,813
Residual	0,803	0,798	0,801

TABELA 24 – FSCr na área visual, em função do subtipo clínico.

	Médias
Controle	0,937
Desorganizado + Catatônicos	0,835
Paranóide	0,913
Residual	0,882

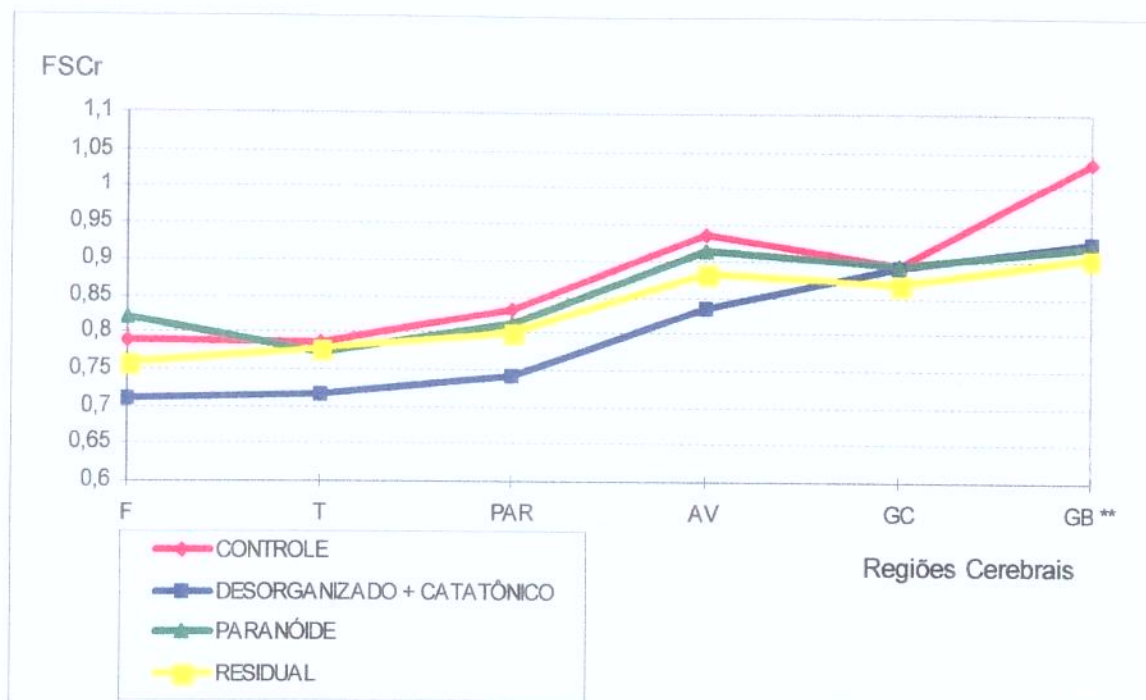
TABELA 25 – FSCr no giro do cíngulo, em função do subtipo clínico.

Subtipo	Médias
Controle	0,893
Desorganizado + Catatônico	0,890
Paranóide	0,895
Residual	0,868

TABELA 26 – FSCr nos gânglios da base, em função do subtipo clínico.

	Hemisfério		
Subtipo	Direito	Esquerdo	Médias
Controle	1,032	1,035	1,034
Desorganizado + Catatônico	0,925	0,922	0,924
Paranóide	0,912	0,928	0,920
Residual	0,898	0,912	0,905

**GRÁFICO 2 – FSCR DE PACIENTES DOS DIFERENTES SUBTIPOS
CLÍNICOS X CONTROLES NORMAIS**



** P = 0,009

F – Lobo Frontal

T – Lobo Temporal

Par – Lobo Parietal

Av – Área Visual

GC – Giro do Cíngulo

GB – Gânglios da Base

5.3.4 – Grupos de Esquizofrênicos utilizando Neurolépticos Típicos ou Atípicos em relação aos controles normais

Pacientes que utilizavam risperidona apresentaram no lobo parietal um FSCr significativamente maior ($p = 0,049$) que aqueles que utilizavam neuroléptico típico (**GRÁFICO 3**).

Não há diferença estatisticamente significativa entre o FSCr de pacientes utilizando risperidona e neurolépticos típicos nas outras áreas analisadas.

Estes resultados sugerem que o tipo de medicação utilizada interfere no FSCr em uma área específica, o lobo parietal.

Os valores médios do FSCr resultantes da relação ROI/cerebelo, em função da medicação utilizada, podem ser vistos nas tabelas 27 a 32.

TABELA 27 – FSCr no lobo frontal, por regiões, em função da medicação utilizada.

Região	Medicação			
	Risperidona		N. Típico	
	Hemisfério		Hemisfério	
	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo
Inferior	0,768	0,745	0,734	0,699
Médio	0,808	0,780	0,755	0,753
Anterior	0,843	0,838	0,767	0,779
Médias	0,806	0,788	0,752	0,744
Médias	0,797		0,748	

TABELA 28 – FSCr no lobo temporal, por regiões, em função da medicação utilizada.

Região	Medicação			
	Risperidona		N. Típicos	
	Hemisfério		Hemisfério	
	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo
Inferior	0,711	0,697	0,679	0,677
Médio	0,808	0,792	0,737	0,724
Anterior	0,843	0,821	0,779	0,751
Médias	0,787	0,770	0,732	0,717
Médias	0,779		0,725	

TABELA 29 – FSCr no lobo parietal, em função da medicação utilizada.

Hemisfério	Medicação	
	Risperidona	N. Típicos
Direito	0,825	0,766
Esquerdo	0,817	0,735
Médias	0,821	0,751

TABELA 30 – FSCr na área visual, em função da medicação utilizada.

Médicação	Médias
Risperidona	0,915
N. Típicos	0,870

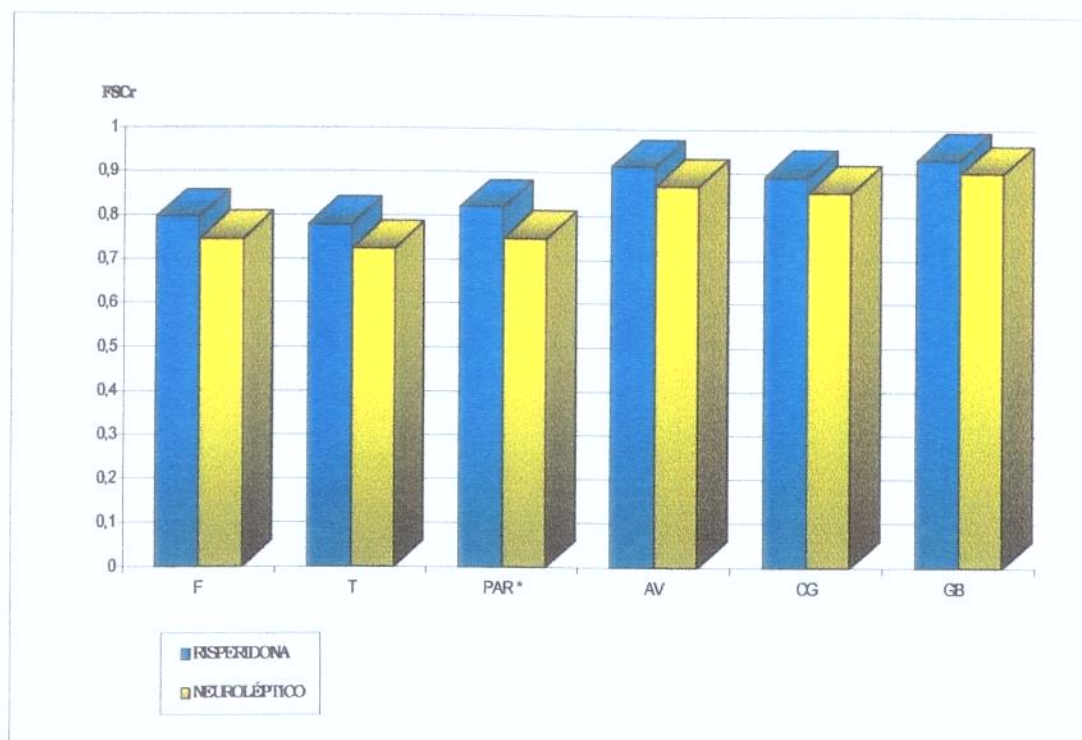
TABELA 31 – FSCr no giro do cíngulo, em função da medicação utilizada.

Médicação	Médias
Risperidona	0,893
N. Típicos	0,855

TABELA 32 – FSCr nos gânglios da base, em função da medicação utilizada.

Medicação	Hemisfério		Médias
	Direito	Esquerdo	
Risperidona	0,937	0,924	0,931
Neurolépticos	0,904	0,899	0,902

**GRÁFICO 3 – FSCR DE PACIENTES MEDICADOS COM
NEUROLÉPTICOS TÍPICOS X RISPERIDONA**



* $P = 0,049$

F – Lobo Frontal

T – Lobo Temporal

Par – Lobo Parietal

Av – Área Visual

GC – Giro do Cíngulo

GB – Gânglios da Base

5.3.5 – Grupo de Esquizofrênicos dos Cursos Clínicos Crônico e Crônico com exacerbação em relação aos Controles Normais

O grupo de pacientes com evolução crônica apresentou, no lobo frontal, menor FSCr que o grupo de pacientes de evolução crônica com exacerbação e estes menor que os controles (crônicos < crônicos com exacerbação < controles; $p = 0,02$).

Isto sugere que quanto mais prolongado o curso da doença, mais acentuado é o déficit de irrigação no lobo frontal.

Os valores médios do FSCr resultantes da relação ROI/cerebelo, em função do curso da doença, podem ser vistos nas tabelas 33 a 38.

TABELA 33 – FSCr no lobo frontal, por regiões, em função do curso da doença.

Curso	R e g i ã o						Médias
	Inferior		Média		Superior		
	Hemisfério		Hemisfério		Hemisfério		
	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo	
Controle	0,825	0,808	0,882	0,849	0,904	0,887	0,859
Crônico	0,740	0,727	0,799	0,778	0,816	0,783	0,774
Crônico Exac.	0,801	0,767	0,804	0,857	0,837	0,851	0,820

TABELA 34 – FSCr no lobo temporal, por regiões, em função do curso da doença.

Curso	R e g i ã o						Médias
	Inferior		Média		Superior		
	Hemisfério		Hemisfério		Hemisfério		
	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo	
Controle	0,779	0,759	0,830	0,800	0,838	0,847	0,809
Crônico	0,693	0,677	0,775	0,757	0,838	0,813	0,759
Crônico Exac.	0,724	0,704	0,778	0,776	0,813	0,800	0,766

TABELA 35 – FSCr no lobo parietal, em função do curso da doença.

Curso	Hemisfério		Médias
	Direito	Esquerdo	
Controle	0,862	0,886	0,874
Crônico	0,791	0,780	0,786
Crônico Exac.	0,795	0,796	0,796

TABELA 36 – FSCr na área visual, em função do curso da doença.

Curso	Médias
Controle	0,951
Crônico	0,903
Crônico Exac.	0,877

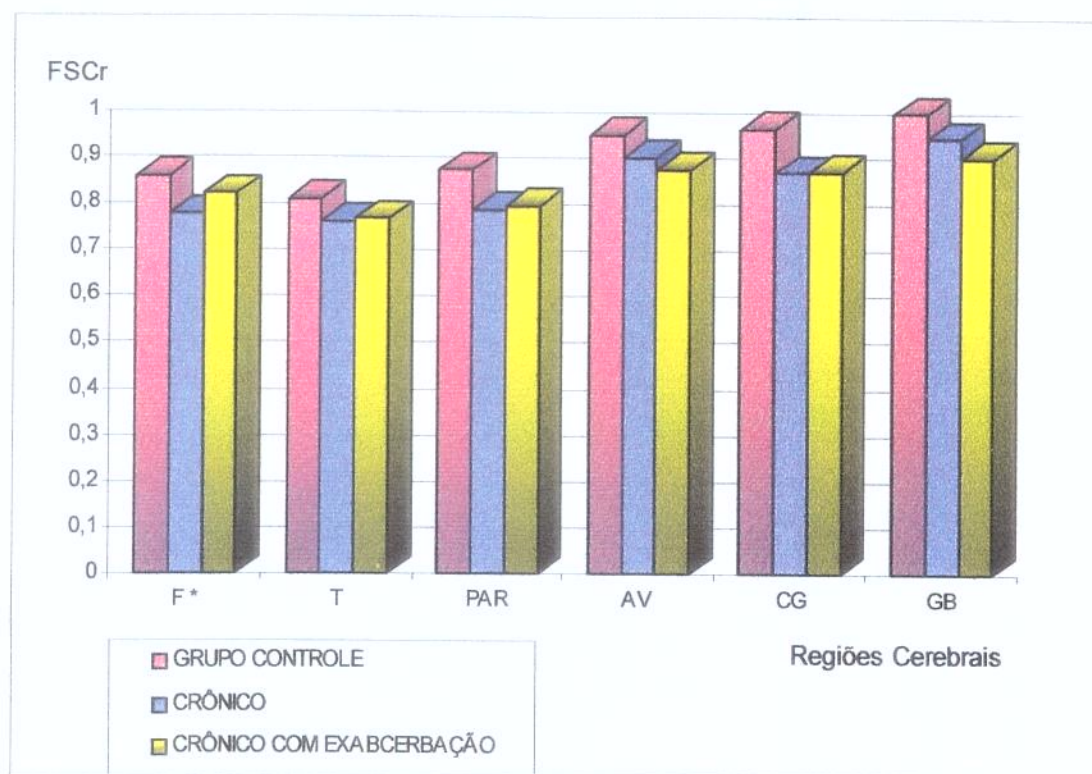
TABELA 37 – FSCr no giro do cíngulo, em função do curso da doença.

Curso	Médias
Controle	0,965
Crônico	0,869
Crônico Exac.	0,872

TABELA 38 – FSCr nos gânglios da base, em função do curso da doença.

Curso	Hemisfério		Médias
	Direito	Esquerdo	
Controle	1,005	0,995	1,000
Crônico	0,953	0,937	0,945
Crônico Exac.	0,905	0,900	0,903

GRÁFICO 4 – FSCR DE PACIENTES CRÔNICOS X CRÔNICOS COM EXACERBAÇÃO X GRUPO CONTROLE



* $P = 0,02$

F – Lobo Frontal

T – Lobo Temporal

PAR – Lobo Parietal

Av – Área Visual

GC – Giro do Cíngulo

GB – Gânglios da Base

5.3.6 Resumo: resultados da análise estatística da primeira parte

No lobo frontal, com maior significância no hemisfério esquerdo, encontrou-se relação entre a doença e o FSCr, sendo este menor nos pacientes que nos controles normais.

Nos gânglios da base, a relação entre a doença e o FSCr evidenciou-se, sendo menor nos pacientes que nos controles normais.

Também se detectou uma relação entre o curso da doença e o FSCr que é menor nos pacientes crônicos que nos crônicos com exacerbação e em ambos menor que nos controles.

No Lobo parietal detectou-se a relação da medicação com FSCr que é menor nos pacientes utilizando neurolépticos típicos que nos pacientes utilizando risperidona.

Os testes estatísticos utilizados foram o teste de SCHEFFÉ e de TUKEY, como referido na descrição da análise estatística nas páginas 71 a 73.

O resumo destes achados encontra-se na **TABELA 39**.

TABELA 39: Resultados da análise estatística da 1ª parte

Região	Efeito	P	Classificação das médias
L.Frontal	Doença	0,028	Esquizofrênico < Controles
	Curso	0,02	Crônico < Exacerbação
G. da Base	Doença	0,0006	Esquizofrênicos < Controles
L. Parietal	Medicação	0,049	N. Típicos < Risperidona

5.4. Resultados da Análise da Segunda Parte

Análise do FSCr em função da classificação grupal e do sexo, nos hemisférios direito e esquerdo, separadamente para cada região cerebral (superior, inferior e média dos lobos frontal- FS, FM, FI e temporal- TS, TM, TI; lobo parietal-LP; área visual-AV; giro do cíngulo- GC; e gânglios da base-GB), utilizando-se um modelo fatorial cruzado. Foram empregados os testes estatísticos de Tukey e Scheffé, como descrito na página 73.

5.4.1 Esquizofrênicos em Relação aos Controles Normais

Os pacientes esquizofrênicos, independentemente do sexo, apresentaram uma irrigação deficitária, em relação aos controles normais, no FS no hemisfério direito ($p = 0,044$), FI no hemisfério esquerdo ($p = 0,031$), na AV nos hemisférios direito ($p = 0,039$) e esquerdo ($p = 0,032$), o que está representado nos gráficos 5.1 e 5.2; nos GB no hemisfério direito ($p = 0,006$) e esquerdo ($p = 0,014$), sendo esta diferença mais importante no sexo masculino que no feminino (GRÁFICO 5.3).

Desta forma, a relação da doença com o FSCr aparece em regiões diferenciadas do lobo frontal, nos gânglios da base e na área visual. Nos gânglios da base, o déficit de irrigação é mais pronunciado no sexo masculino.

Os valores médios do FSCr obtidos da relação ROI/Cerebelo*, em função do sexo e da doença podem ser vistos nas tabelas 39.1 a 40.3.

TABELA 39.1: FSCr no hemisfério direito, por região em função do sexo e da doença.

Regiões**						
Sexo	Doença	FI	FM	FS	TI	TM
Fem	Esquizofrênicos	0,731	0,776	0,745	0,716	0,753
	Controles	0,811	0,899	0,901	0,773	0,850
Masc	Esquizofrênicos					
	Controles	0,785	0,754	0,834	0,738	0,780
Sexo	Doença	TS	PAR	AV	CG	GB
Fem	Esquizofrênicos	0,799	0,823	0,850	0,863	0,925
	Controles	0,866	0,864	0,938	0,950	1,050
Masc	Esquizofrênicos	0,808	0,754	0,813	0,813	0,900
	Controles	0,803	0,834	0,814	0,875	0,813

* Informações complementares, Vide pp. 70 e 71.

** As abreviaturas utilizadas em todas as tabelas, estão relacionadas na pág. 71.

TABELA 39.2: FSCr no hemisfério direito, por região, em função do sexo.

Regiões					
Sexo	FI	FM	FS	TI	TM
Feminino	0,771	0,838	0,823	0,744	0,801
Masculino	0,751	0,778	0,843	0,719	0,780
Sexo	TS	PAR	AV	CG	GB
Feminino	0,833	0,823	0,894	0,906	0,988
Masculino	0,805	0,794	0,850	0,844	0,856

TABELA 39.3: FSCr no hemisfério direito, em função da doença.

Regiões					
Doença	FI	FM	FS	TI	TM
esquizofrênicos	0,724	0,765	0,789	0,709	0,766
Controles	0,798	0,850	0,877	0,755	0,815
Doença	TS	PAR	AV	CG	GB
Esquizofrênicos	0,803	0,788	0,831	0,838	0,869
Controles	0,834	0,849	0,913	0,912	0,975

TABELA 40.1: FSCr no hemisfério esquerdo, por regiões, em função do sexo e da doença.

Regiões						
Sexo	Doença	FI	FM	FS	TI	TM
Fem.	Esquizofrênicos	0,731	0,759	0,780	0,688	0,766
	Controles	0,816	0,881	0,913	0,779	0,825
Masc.	Esquizofrênicos	0,679	0,748	0,828	0,708	0,746
	Controles	0,778	0,785	0,835	0,725	0,755
Sexo	Doença	TS	PAR	AV	GB	
Fem.	Esquizofrênicos	0,789	0,776	0,838	0,938	
	Controles	0,870	0,876	0,938	1,025	
Masc.	Esquizofrênicos	0,798	0,766	0,888	0,825	
	Controles	0,818	0,835	0,813	0,925	

TABELA 40.2: FSCr no hemisfério esquerdo, por região em função do sexo.

R e g i õ e s					
Sexo	FI	FM	FA	TI	TM
Feminino	0,774	0,820	0,846	0,733	0,796
Masculino	0,728	0,766	0,831	0,716	0,751
Sexo	TA	PAR	AV	GB	
Feminino	0,829	0,826	0,888	0,981	
Masculino	0,808	0,801	0,850	0,875	

TABELA 40.3: FSCr no hemisfério esquerdo, por regiões, em função da doença.

R e g i õ e s					
Doença	FI	FM	FA	TI	TM
Esquizofrênicos	0,705	0,753	0,804	0,698	0,756
Controles	0,797	0,833	0,874	0,752	0,790
Doença	TA	PAR	AV	GB	
Esquizofrênico	0,793	0,771	0,825	0,881	
Controles	0,844	0,856	0,913	0,975	

GRÁFICO 5.1 – FSCr de Esquizofrênicos x Controles Normais – Hemisfério Direito

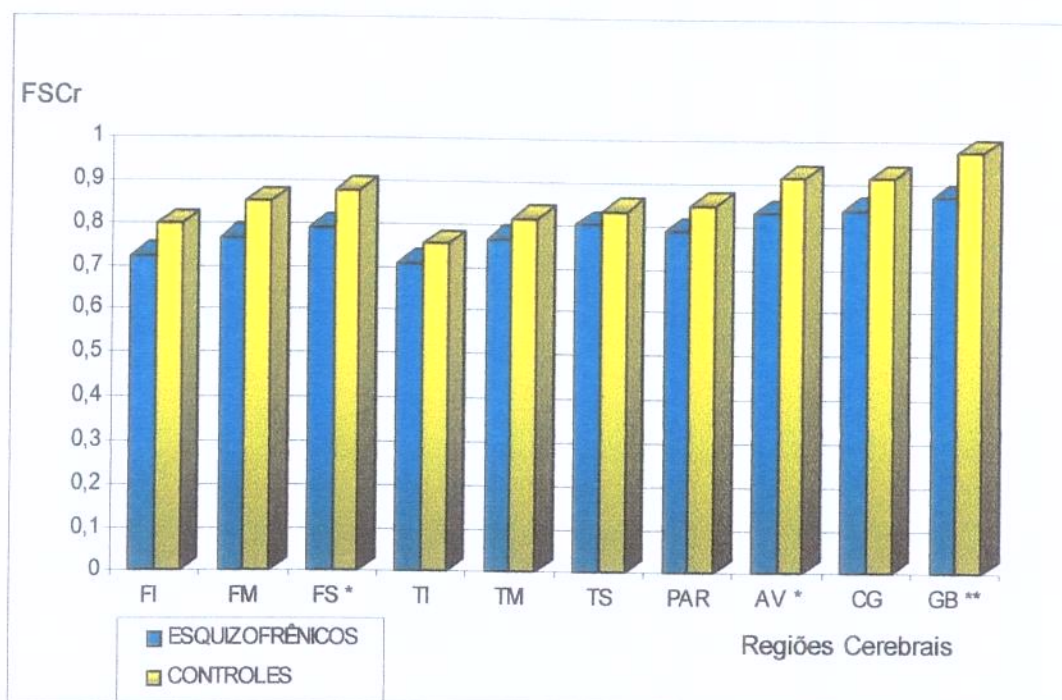


GRÁFICO 5.2 – FSCr de Esquizofrênicos x Controles Normais – Hemisfério Esquerdo

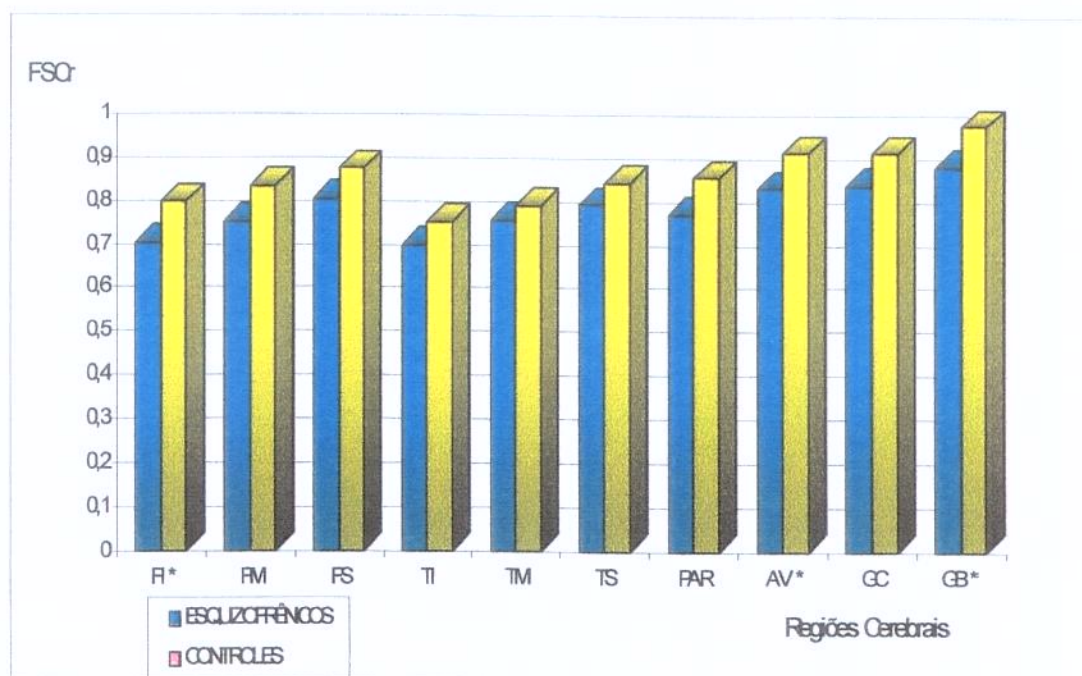
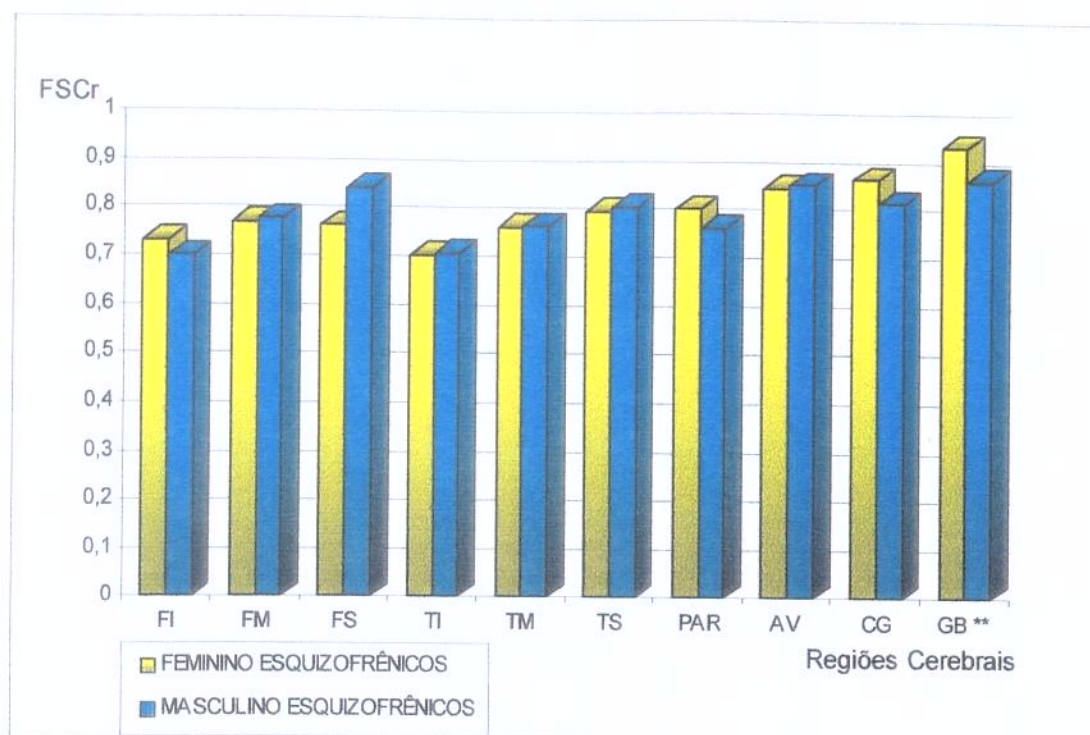


GRÁFICO 5.3 – FSCr de Esquizofrênicos do Sexo Feminino x Sexo Masculino



Legenda dos gráficos 5.1, 5.2 e 5.3.

* $P \leq 0,01$

** $P \leq 0,05$

FI – Lobo Frontal Inferior

FS – Lobo Frontal superior

TM – Lobo Temporal Médio

PAR – Lobo Parietal

GC – Giro do Cíngulo

FM – Lobo Parietal Médio

TI – Lobo temporal Inferior

TS – Lobo Temporal Superior

Av – Área Visual

GB – Gânglios da Base

5.4.2 Grupos de Esquizofrênicos Classificados em Tipo I, Tipo II e Misto, de acordo com a PANSS, em relação aos controles normais

No hemisfério direito, no lobo frontal inferior, foi significativa a classificação grupal ($p = 0,026$)*, com diferença no FSCr entre os pacientes do Tipo II e controles ($p \leq 0,01$) e os do Tipo II e Tipo I ($p \leq 0,05$). No lobo frontal superior, foram significativas a classificação grupal ($p < 0,0001$) e a interação entre sexo e grupo ($p = 0,007$), indicando um comportamento diferente para cada sexo, tendo o teste de Scheffé sido realizado separadamente para os dois sexos; apenas no sexo feminino houve diferença no FSCr entre os pacientes do Tipo II e os controles ($p \leq 0,01$), do Tipo II e Tipo I ($p \leq 0,01$) e Tipo II e Misto ($p \leq 0,01$). (GRÁFICO 6.1)

No hemisfério esquerdo, foi significativa a classificação grupal no lobo frontal inferior ($p = 0,004$), com diferença no FSCr entre os pacientes do Tipo II e controles ($p \leq 0,01$), Tipo II e Tipo I ($p \leq 0,01$), Tipo II e Misto ($p \leq 0,01$); no frontal médio ($p = 0,005$), com uma diferença no FSCr, entre os pacientes do Tipo II e controles ($p \leq 0,01$), Tipo II e Tipo I ($p \leq 0,01$), Tipo II e Misto ($p \leq 0,01$); temporal inferior ($p = 0,04$), com uma diferença no FSCr entre os pacientes do Tipo II e controles ($p \leq 0,01$), e no lobo parietal ($p = 0,04$), com uma diferença no FSCr entre os pacientes do Tipo II e controles ($p \leq 0,01$). (GRÁFICO 6.2)

Os pacientes do Tipo II diferenciam-se de todos os outros grupos e têm um déficit no FSCr de maior gravidade no lobo frontal em quase toda a sua extensão nos dois hemisférios cerebrais. As outras áreas corticais só aparecem como sítio de alteração no hemisfério esquerdo que é mais extensamente lesado, porém menos intensamente.

Os valores médios do FSCr em função da tipologia da PANSS e do sexo, e o teste de Scheffé para a classificação das médias, podem ser vistos nas tabelas 41.1 a 42.4.

TABELA 41.1: FSCr no hemisfério direito, por regiões em função da

Regiões											
Sexo	Tipo	FI	FM	FS	TI	TM	TS	PAR	AV	CG	GB
Fem.	I	0,793	0,820	0,818	0,738	0,768	0,820	0,848	0,993	0,895	0,910
	II	0,607	0,670	0,563	0,627	0,660	0,717	0,793	0,840	0,850	0,960
	Misto	0,800	0,870	0,830	0,830	0,840	0,860	0,850	0,820	0,950	0,920
	Controle	0,811	0,899	0,901	0,773	0,850	0,866	0,864	0,971	0,965	1,066
Masc.	I	0,800	0,809	0,851	0,729	0,789	0,829	0,787	0,853	0,863	0,976
	II	0,735	0,758	0,805	0,665	0,769	0,833	0,738	0,898	0,833	0,865
	Misto	0,748	0,794	0,869	0,701	0,786	0,806	0,794	0,880	0,884	0,905
	Controle	0,806	0,814	0,858	0,743	0,789	0,817	0,837	0,908	0,919	0,961

*Quando a classificação grupal foi significativa, realizou-se o teste estatístico para a interação entre os subgrupos.

TABELA 41.2: FSCr no hemisfério direito, por regiões, segundo o sexo.

Sexo	Regiões									
	FI	FM	FS	TI	TM	TS	PAR	AV	CG	GB
Feminino	0,768	0,834	0,813	0,740	0,793	0,826	0,846	0,943	0,925	0,998
Masculino	0,778	0,799	0,852	0,716	0,785	0,819	0,798	0,845	0,883	0,935

TABELA 41.3: FSCr segundo a Tipologia, por região, segundo a tipologia.

Tipologia	FI	FM	FS	TI	TM	TS	PAR	AV	CG	GB
Tipo I	0,797	0,813	0,839	0,732	0,781	0,826	0,809	0,904	0,875	0,952
Tipo II	0,680	0,720	0,701	0,649	0,721	0,783	0,761	0,873	0,840	0,906
Misto	0,753	0,802	0,864	0,716	0,792	0,812	0,800	0,873	0,891	0,907
Controle	0,808	0,854	0,878	0,757	0,818	0,840	0,849	0,978	0,941	1,011

TABELA 41.4: Classificação das Médias

a) *Lobo Frontal Inferior Direito – Teste de Scheffé*

Teste	S _{5%}	S _{1%}	
Controle vs Misto	0,0793	0,1063	p > 0,05
Controle vs Tipo II	0,0864	0,116	p ≤ 0,01
Tipo I vs Misto	0,0864	0,116	p > 0,05
Tipo I vs Tipo II	0,0930	0,125	p ≤ 0,05
Misto vs Tipo II	0,0969	0,144	p > 0,05

b) *Lobo Frontal Anterior Direito*

SEXO FEMININO

Teste	S _{5%}	S _{1%}	
Controle vs Tipo II	0,115	0,154	p ≤ 0,01
Controle vs Tipo I	0,1040	0,1390	p > 0,05
Misto vs Tipo II	0,1960	0,2630	p ≤ 0,01
Misto vs Tipo I	0,1890	0,2540	p > 0,05
Tipo I vs Tipo II	0,1290	0,1740	p ≤ 0,01

SEXO MASCULINO

Teste	S _{5%}	S _{1%}	
Controle vs Tipo II	0,102	0,137	p > 0,05

TABELA 42.1: FSCr no hemisfério esquerdo, por região em função da tipologia da PANSS e do sexo.

Regiões									
Sexo	Tipo	FI	FM	FS	TI	TM	TS	PAR	GB
Feminino	I	0,790	0,830	0,833	0,695	0,768	0,790	0,840	0,945
	II	0,577	0,607	0,630	0,580	0,657	0,680	0,683	0,973
	Misto	0,810	0,840	0,890	0,810	0,870	0,920	0,820	0,930
	Controle	0,816	0,881	0,900	0,779	0,825	0,870	0,864	1,041
Masculino	I	0,766	0,807	0,839	0,726	0,794	0,806	0,796	0,933
	II	0,675	0,705	0,783	0,645	0,738	0,798	0,743	0,870
	Misto	0,745	0,806	0,861	0,714	0,754	0,801	0,774	0,908
	Controle	0,793	0,801	0,849	0,731	0,764	0,824	0,842	0,972

TABELA 42.2: FSCr segundo o sexo

Sexo	FI	FM	FS	TI	TM	TS	PAR	GB
Feminino	0,764	0,814	0,832	0,723	0,782	0,818	0,821	0,998
Masculino	0,756	0,790	0,840	0,713	0,765	0,809	0,797	0,929

TABELA 42.3: FSCr segundo a Tipologia

Tipologia	FI	FM	FS	TI	TM	TS	PAR	GB
Tipo I	0,775	0,816	0,836	0,715	0,785	0,800	0,812	0,937
Tipo II	0,633	0,663	0,717	0,617	0,703	0,747	0,717	0,914
Misto	0,752	0,810	0,864	0,724	0,767	0,814	0,779	0,910
Controle	0,804	0,839	0,873	0,754	0,793	0,846	0,852	1,005

Observação: S_{5%} – nível descritivo a 5%

S_{1%} – nível descritivo a 1%

TABELA 42.4: Classificação das Médias

a) *Lobo Frontal Inferior Esquerdo*

Teste de Scheffé

Teste	$S_{5\%}$	$S_{1\%}$	
Tipo I vs Controle	0,0744	0,0997	$p > 0,05$
Controle vs Misto	0,0792	0,1060	$p > 0,05$
Controle vs Tipo II	0,0863	0,1160	$p \leq 0,01$
Tipo I vs Tipo II	0,093	0,1250	$p \leq 0,01$
Tipo I vs Misto	0,0864	0,0134	$p > 0,05$
Tipo II vs Misto	0,0969	0,1290	$p \leq 0,05$

b) *Lobo Frontal Médio Esquerdo*

Teste	$S_{5\%}$	$S_{1\%}$	
Controle vs Tipo I	0,0823	0,1100	$p > 0,05$
Controle vs Misto	0,0876	0,1180	$p > 0,05$
Controle vs Tipo II	0,0956	0,1280	$p \leq 0,01$
Tipo I vs Misto	0,0956	0,1280	$p > 0,05$
Tipo I vs Tipo II	0,103	0,1380	$p \leq 0,01$
Tipo II vs Misto	0,1072	0,1440	$p \leq 0,01$

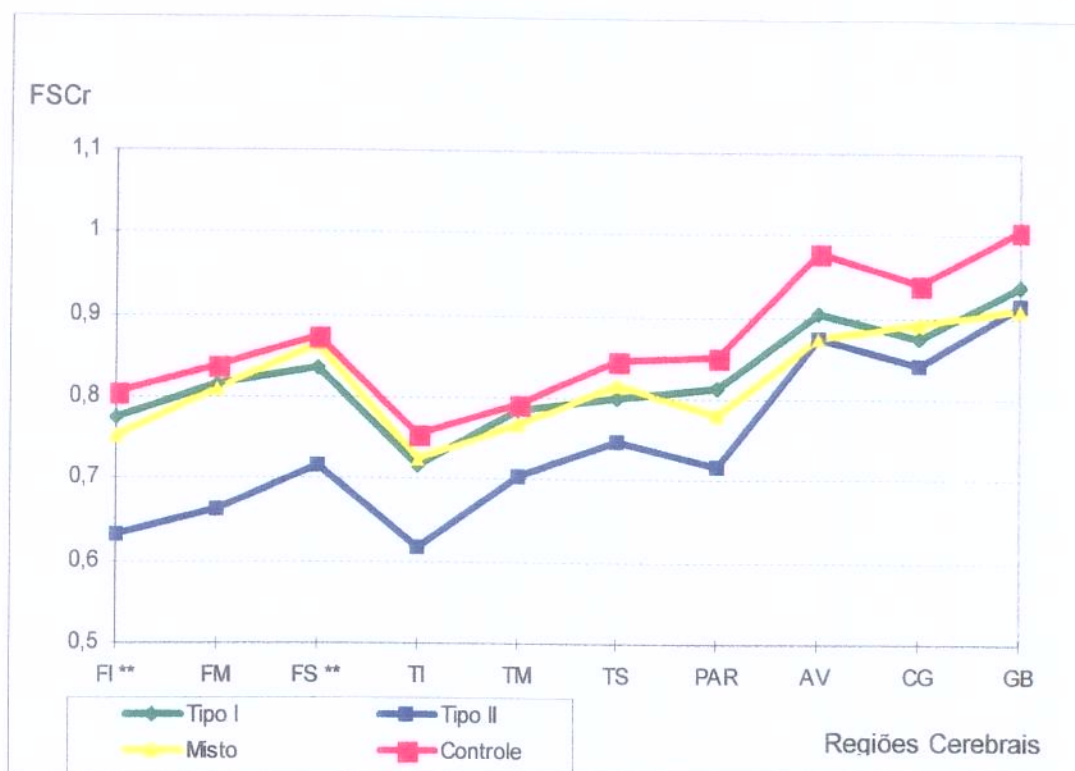
c) *Lobo temporal inferior esquerdo*

Teste	$S_{5\%}$	$S_{1\%}$	
Controle vs Tipo II	0,132	–	$p \leq 0,05$
Controle vs Tipo I	0,114	–	$p > 0,05$
Misto vs Tipo II	0,139	–	$p > 0,05$

d) *Lobo parietal esquerdo*

Teste	$S_{5\%}$	$S_{1\%}$	
Controle vs Tipo II	0,132	–	$p \leq 0,05$
Controle vs Tipo I	0,121	–	$p > 0,05$
Misto vs Tipo II	0,142	–	$p > 0,05$

GRÁFICO 6.1 – FSCr dos Grupos Tipológicos da PANNS x Controles Normais – Hemisfério Direito



Legenda dos gráficos 6.1 e 6.2.

* $P \leq 0,05$

** $P \leq 0,01$

FI – Lobo Frontal Inferior

FS – Lobo Frontal Superior

TM – Lobo Temporal Médio

PAR – Lobo Parietal

GC – Giro do Cíngulo

FM – Lobo Frontal Médio

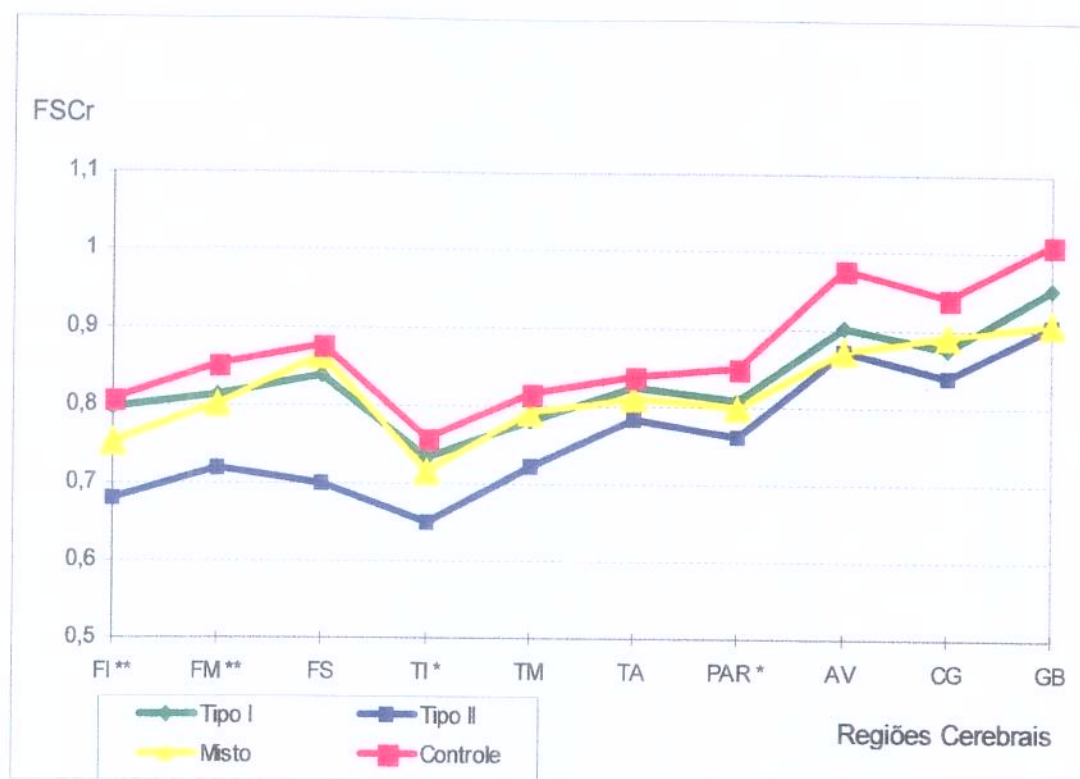
TI – Lobo Temporal Inferior

TS – Lobo Temporal Superior

Av – Área Visual

GB – Gânglios da Base

GRÁFICO 6.2 – FSCr dos Grupos Tipológicos da PANNS x Controles Normais – Hemisfério Esquerdo



5.4.3 Grupos de Esquizofrênicos dos Subtipos Clínicos Paranóide, Residual e Agrupamento Catatônico-desorganizado, em relação aos controles normais

No hemisfério direito, no lobo frontal médio, foi significativa a classificação grupal ($p = 0,039$), com diferença no FSCr entre os pacientes do agrupamento desorganizado-catatônico e os controles ($p \leq 0,01$), os residuais ($p \leq 0,05$) e os paranóides ($p \leq 0,05$); no frontal inferior ($p = 0,05$), com diferença no FSCr entre os pacientes do agrupamento desorganizado-catatônico e os controles ($p \leq 0,01$) e os paranóides ($p \leq 0,05$); e frontal superior ($p = 0,012$), com diferença no FSCr entre os pacientes do agrupamento desorganizado-catatônico e os controles ($p \leq 0,01$), os residuais ($p \leq 0,05$) e os paranóides ($p \leq 0,05$). O gráfico 7.1 representa estas diferenças.

No hemisfério esquerdo, foi significativa a classificação grupal no lobo frontal inferior ($p = 0,029$) com diferença no FSCr entre o agrupamento desorganizado-catatônico e os controles ($p \leq 0,01$), os residuais ($p \leq 0,05$) e os paranóides ($p \leq 0,01$); no frontal médio ($p = 0,014$), com diferença no FSCr entre o agrupamento desorganizado-catatônico e os controles ($p \leq 0,01$) e os paranóides ($p \leq 0,01$); e no lobo parietal ($p = 0,036$), com diferença no FSCr entre o agrupamento desorganizado-catatônico e os controles ($p \leq 0,01$) e os paranóides ($p \leq 0,05$). O gráfico 7.2 representa estas diferenças.

Nos gânglios da base, a classificação grupal é significativa nos dois hemisférios cerebrais. Todos os grupos clínicos se diferenciam em relação aos controles ($p = 0,013$), com diferença no FSCr entre o agrupamento desorganizado-catatônico e os controles ($p \leq 0,01$), os residuais ($p \leq 0,01$) e os paranóides ($p \leq 0,05$); há ainda uma interação significativa entre grupo e sexo ($p = 0,038$), sendo o FSCr no sexo feminino maior que no masculino ($p \leq 0,01$).

Em resumo, os pacientes do grupo composto pelos subtipos catatônico e desorganizado apresentam uma irrigação deficitária, diferenciando-se do grupo controle, dos subtipos clínicos paranóide e residual, com o FSCr menor no FI, FM e FS no hemisfério direito; no FI e FM e LP no hemisfério esquerdo (gráficos 7.1 e 7.2). Nos gânglios da base, todos os grupos se diferenciam em relação aos controles, havendo ainda diferença no FSCr em cada sexo: o fluxo sanguíneo no sexo feminino é maior que no sexo masculino.

Os pacientes dos subtipos desorganizado e catatônico apresentam déficit no FSCr no lobo frontal em quase toda a sua extensão nos dois hemisférios cerebrais, enquanto o lobo parietal só aparece como sítio de alteração no hemisfério esquerdo. Nos gânglios da base, a diferença na irrigação revela-se em todos os subtipos clínicos, sugerindo, nesta região, que a relação com a doença é desvinculada das feições clínicas.

Como a sintomatologia dos subtipos clínicos residual e catatônico é predominantemente negativa, esta característica clínica parece exercer uma significativa influência sobre o FSCr.

Os valores médios do FSCr, resultantes da relação ROI/cerebelo, em função do subtipo clínico e do sexo, podem ser vistos nas **tabelas 43.1 a 44.4**.

TABELA 43.1: FSCr no hemisfério direito, por região em função do Subtipo clínico e do sexo

Sexo	Subtipo	FI	FM	FS	TI	TM	TS	PAR	Av	CG	GB
Fem.	Paranóide	0,807	0,847	0,853	0,750	0,770	0,833	0,830	0,900	0,940	0,900
	Deso+Cat *	0,658	0,700	0,643	0,663	0,718	0,758	0,810	0,825	0,868	0,825
	Residual	0,800	0,870	0,830	0,830	0,840	0,860	0,850	0,800	0,950	0,900
	Controle	0,811	0,899	0,901	0,773	0,850	0,866	0,864	0,938	0,965	0,950
Masc.	Paranóide	0,795	0,821	0,862	0,709	0,772	0,812	0,793	0,836	0,870	0,809
	Deso+Cat *	0,750	0,772	0,860	0,690	0,755	0,755	0,695	0,750	0,935	0,900
	Residual	0,727	0,761	0,823	0,677	0,793	0,840	0,786	0,857	0,843	0,786
	Controle	0,806	0,814	0,858	0,743	0,789	0,817	0,837	0,878	0,919	0,878

TABELA 43.2: FSCr segundo o sexo no hemisfério direito.

Sexo	FI	FM	FS	TI	TM	TS	PAR	Av	CG	GB
Feminino	0,771	0,838	0,823	0,744	0,801	0,833	0,843	0,894	0,935	0,906
Masculino	0,779	0,801	0,851	0,711	0,781	0,816	0,798	0,848	0,883	0,831

TABELA 43.3: FSCr segundo o Subtipo Clínico.

Subtipo	FI	FM	FS	TI	TM	TS	PAR	Av	CG	GB
Paranóide	0,797	0,826	0,860	0,718	0,771	0,816	0,801	0,850	0,885	0,829
Deso+Cat *	0,688	0,725	0,715	0,672	0,730	0,757	0,772	0,800	0,890	0,850
Residual	0,736	0,775	0,824	0,696	0,799	0,843	0,794	0,850	0,856	0,800
Controle	0,808	0,854	0,878	0,757	0,818	0,840	0,849	0,906	0,941	0,912

*Deso + cat: **Desorganizado e Catatônico**

TABELA 43.4: FCSR – Classificação das Médias de acordo com o Teste de Scheffé.

a) *No Lobo Frontal Inferior Direito*

Teste	S _{5%}	S _{1%}	
Controle vs Residual	0,0773	0,0982	p > 0,05
Controle vs Desorganizado + Catatônico	0,0856	0,109	p ≤ 0,01
Paranóide vs Desorganizado + Catatônico	0,0879	0,112	p ≤ 0,05
Clinico Res. vs Deso + Cat	0,0974	0,124	p > 0,05

b) *No Lobo Frontal Médio Direito*

Teste	S _{5%}	S _{1%}	
Controle vs Desorganizado + Catatônico	0,0855	0,1090	p ≤ 0,01
Controle vs Residual	0,0773	0,0983	p ≤ 0,05
Controle vs Paranóide	0,0650	0,0826	p > 0,05
Paranóide vs Desorganiza + Catatônico	0,0879	0,1120	p ≤ 0,05
Paranóide vs Residual	0,0799	0,1020	p > 0,05
Residual vs Desorganizado + Catatônico	0,0974	0,1240	p > 0,05

c) *No Lobo Frontal Anterior Direito*

Teste	S _{5%}	S _{1%}	
Controle vs Desorganizado + Catatônico	0,0810	3	p ≤ 0,01
Controle vs Residual	0,0734	0,0930	p > 0,05
Paranóide vs Desorganizado + Catatônico	0,0834	0,1060	p ≤ 0,05
Paranóide vs Residual	0,0757	0,0960	p > 0,05
Residual vs Desorganizado + Catatônico	0,0924	0,1170	p > 0,05

TABELA 44.1: FSCr no hemisfério esquerdo, por regiões em função da tipologia da PANSS e do sexo.

Regiões									
Sexo	Subtipo	FI	FM	FS	TI	TM	TS	PAR	GB
Fem.	Paranóide	0,817	0,857	0,860	0,713	0,810	0,820	0,833	0,967
	Deso+Cat*	0,648	0,665	0,693	0,638	0,708	0,733	0,723	0,925
	Residual	0,810	0,840	0,890	0,890	0,870	0,920	0,820	0,900
	Controle	0,816	0,881	0,900	0,779	0,825	0,870	0,864	1,025
Masc.	Paranóide	0,775	0,826	0,843	0,741	0,785	0,791	0,800	0,891
	Deso+Cat*	0,710	0,775	0,885	0,740	0,745	0,785	0,690	0,750
	Clinico Res	0,701	0,726	0,813	0,643	0,751	0,820	0,776	0,857
	Controle	0,793	0,801	0,849	0,731	0,764	0,824	0,842	0,944

TABELA 44.2: FSCr por região segundo o Sexo.

Sexo	FI	FM	FS	TI	TM	TS	PAR	GB
Feminino	0,774	0,820	0,840	0,733	0,796	0,829	0,820	0,981
Masculino	0,758	0,791	0,840	0,714	0,768	0,808	0,799	0,889

TABELA 44.3: FSCr por regiões segundo o Subtipo clínico.

Subtipo	FI	FM	FS	TI	TM	TS	PAR	GB
Paranóide	0,784	0,833	0,846	0,735	0,790	0,797	0,807	0,907
Deso+Cat*	0,668	0,702	0,757	0,672	0,720	0,750	0,712	0,867
Residual	0,715	0,740	0,823	0,664	0,766	0,833	0,781	0,863
Controle	0,804	0,839	0,873	0,754	0,793	0,846	0,852	0,982

TABELA 44.4: Classificação das Médias de acordo com o teste de Scheffé.

a) Lobo Frontal Inferior Esquerdo

Teste	S _{5%}	S _{1%}	
Controle vs Desorganizado + Catatônico	0,0897	0,1140	p ≤ 0,01
Controle vs Residual	0,0811	0,1030	p ≤ 0,05
Controle vs Paranóide	0,0680	0,0867	p > 0,05
Paranóide vs Desorganizado + Catatônico	0,0920	0,1160	p ≤ 0,01
Paranóide vs Residual	0,0840	0,1060	p > 0,05
Residual vs Desorganizado + Catatônico	0,1020	0,1290	p > 0,05

* Deso + Cat: Desorganizado e Catatônico

b) Lobo Frontal Médio Esquerdo

TESTE DE SCHEFFÉ

Teste	S _{5%}	S _{1%}	Significância
Controle vs Desorganizado + Catatônico	0,0897	0,1140	$p \leq 0,01$
Controle vs Residual	0,0811	0,1030	$p > 0,05$
Paranoíde vs Desorganizado + Catatônico	0,0922	0,1170	$p \leq 0,01$
Residual vs Desorganizado + Catatônico	0,1020	0,1290	$p > 0,05$

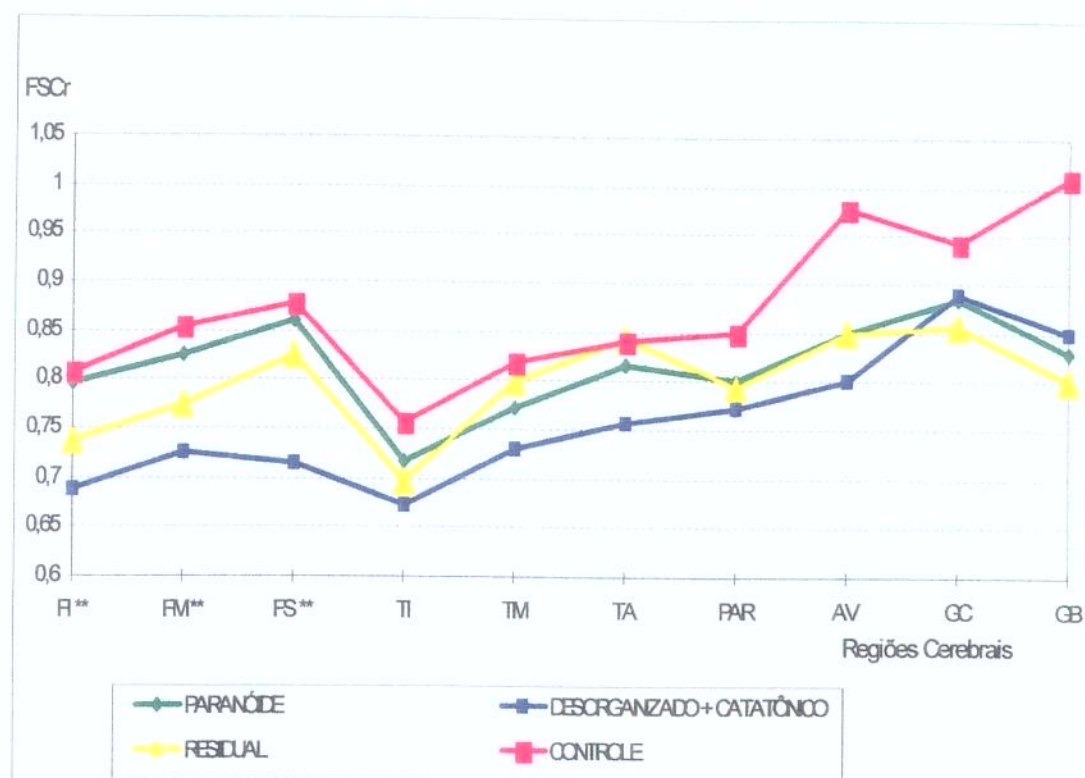
c) Lobo Parietal Esquerdo

Teste	S _{5%}	S _{1%}	Significância
Controle vs Desorganizado + Catatônico	0,0855	0,1090	$p \leq 0,01$
Controle vs Residual	0,0773	0,0980	$p > 0,05$
Paranoíde vs Desorganizado + Catatônico	0,0879	0,1120	$p \leq 0,05$
Residual vs Desorganizado + Catatônico	0,0974	0,1240	$p > 0,05$

d) Gânglios da Base

Teste	S _{5%}	S _{1%}	Significância
Controle vs Residual	0,0200	0,0980	$p \leq 0,01$
Controle vs Desorganizado + Catatônico	0,0855	0,1090	$p \leq 0,01$
Controle vs Paranoíde	0,0650	0,0830	$p \leq 0,05$
Paranoíde vs Residual	0,0798	0,1010	$p > 0,05$

GRÁFICO 7.1 – FSCr dos Pacientes Subtipos Clínicos x Controles Normais – Hemisfério Direito



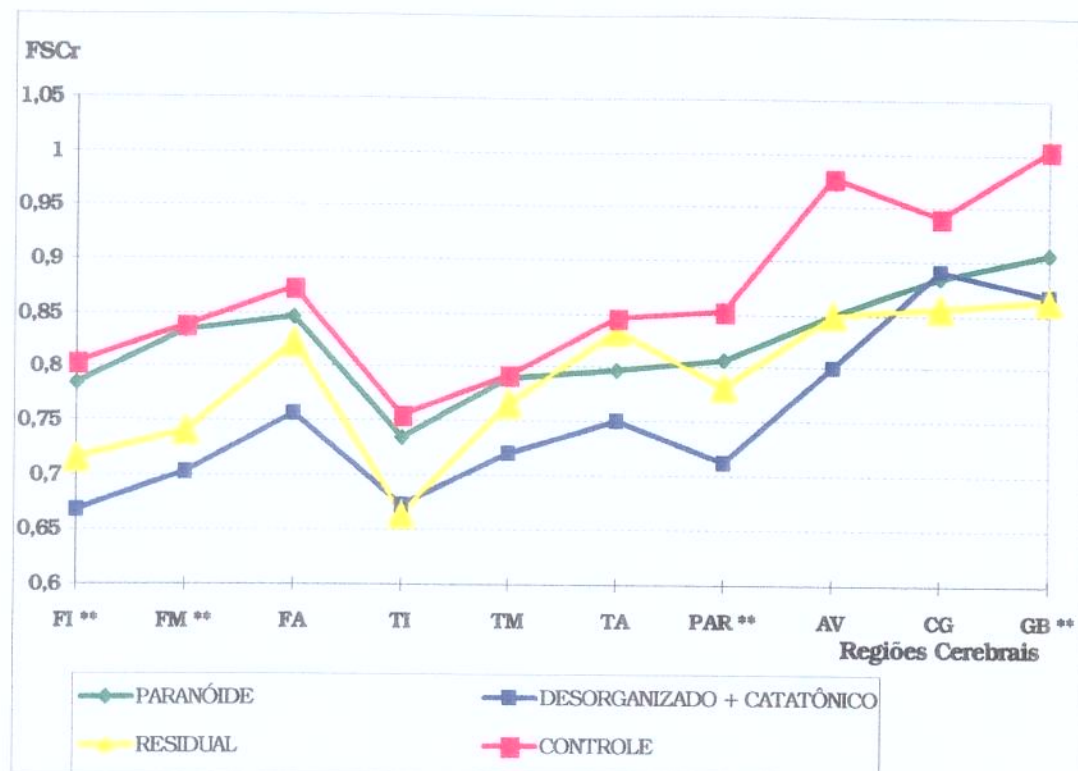
Legenda dos gráficos 7.1 e 7.2.

** $P \leq 0,01$

FI – Lobo Frontal Inferior
FS – Lobo Frontal Superior
TM – Lobo Temporal Médio
PAR – Lobo Parietal
GC – Giro do Cíngulo

FM – Lobo Frontal Médio
TI – Lobo Temporal Inferior
TS – Lobo Temporal Superior
Av – Área Visual
GB – Gânglios da Base

GRÁFICO 7.2 – FSCr dos Pacientes Subtipos Clínicos x Controles Normais – Hemisfério Esquerdo



5.4.4 Grupo de Esquizofrênicos dos Cursos Clínicos Crônico e Crônico com Exacerbação em relação aos controles normais

Os pacientes crônicos e crônicos com exacerbação apresentam menor FSCr que os controles ($p = 0,014$) nos gânglios da base nos dois hemisférios. Quando se classificam as médias, no grupo de pacientes crônicos com exacerbação, o déficit é de maior significância ($p \leq 0,01$) que nos crônicos ($p \leq 0,05$), o que está representado nos gráficos 8.1 e 8.2.

Tanto nos pacientes crônicos como nos crônicos com exacerbação, há diferenciação entre os sexos no FM ($p = 0,048$) e na AV no hemisfério direito ($p = 0,029$), com maior irrigação no sexo feminino que no masculino.

Os valores médios do FSCr resultantes da relação ROI/cerebelo, em função do sexo e do curso da doença e a classificação das médias, de acordo com o teste de Scheffé, podem ser vistos nas tabelas 45.1 a 46.4.

TABELA 45.1: FSCr no hemisfério direito, em função do sexo e do curso da doença.

Sexo	Subtipo	FI	FM	FS	TI	TM	TS	PAR	Av	CG	GB
Fem.	Crônico	0,730	0,850	0,695	0,675	0,685	0,825	0,815	0,900	0,935	0,955
	Exacerbado	0,805	0,818	0,828	0,775	0,813	0,833	0,860	0,955	0,900	0,925
	Controle	0,811	0,899	0,901	0,773	0,850	0,866	0,864	0,971	0,965	1,066
Masc.	Crônico	0,742	0,788	0,843	0,697	0,796	0,841	0,786	0,903	0,854	0,952
	Exacerbado	0,781	0,782	0,844	0,694	0,776	0,801	0,769	0,844	0,869	0,898
	Controle	0,806	0,814	0,858	0,743	0,789	0,817	0,837	0,908	0,919	0,961

TABELA 45.2: FSCr no hemisfério direito, em função do sexo.

Sexo	FI	FM	FS	TI	TM	TS	PAR	Av	CG	GB
Feminino	0,798	0,869	0,851	0,759	0,816	0,851	0,856	0,956	0,942	1,010
Masculino	0,776	0,795	0,849	0,712	0,787	0,819	0,797	0,885	0,881	0,937

TABELA 45.3: FSCr no hemisfério direito segundo o curso da doença.

Curso	FI	FM	FS	TI	TM	TS	PAR	Av	CG	GB
Crônico	0,740	0,799	0,816	0,693	0,776	0,838	0,791	0,903	0,869	0,953
Exacerbado	0,789	0,793	0,839	0,719	0,787	0,811	0,797	0,879	0,879	0,906
Controle	0,808	0,854	0,878	0,757	0,818	0,840	0,849	0,938	0,941	1,011

TABELA 46.1: FSCr no hemisfério esquerdo, em função do sexo e do curso da doença.

Sexo	Curso	FI	FM	FS	TI	TM	TS	PAR	GB
Fem.	Crônico	0,800	0,810	0,775	0,620	0,775	0,775	0,800	0,990
	Exacerbado	0,720	0,830	0,863	0,735	0,783	0,835	0,850	0,928
	Controle	0,816	0,881	0,900	0,779	0,825	0,870	0,864	1,041
Masc.	Crônico	0,729	0,771	0,808	0,690	0,758	0,821	0,776	0,926
	Exacerbado	0,729	0,781	0,856	0,693	0,773	0,788	0,769	0,886
	Controle	0,794	0,807	0,859	0,733	0,768	0,824	0,847	0,977

TABELA 46.2: FSCr no hemisfério esquerdo segundo o Sexo.

Sexo	FI	FM	FS	TI	TM	TS	PAR	GB
Feminino	0,769	0,856	0,871	0,744	0,804	0,846	0,851	1,001
Masculino	0,752	0,786	0,841	0,706	0,766	0,811	0,797	0,929

TABELA 46.3: FSCr no hemisfério direito, segundo o curso da doença.

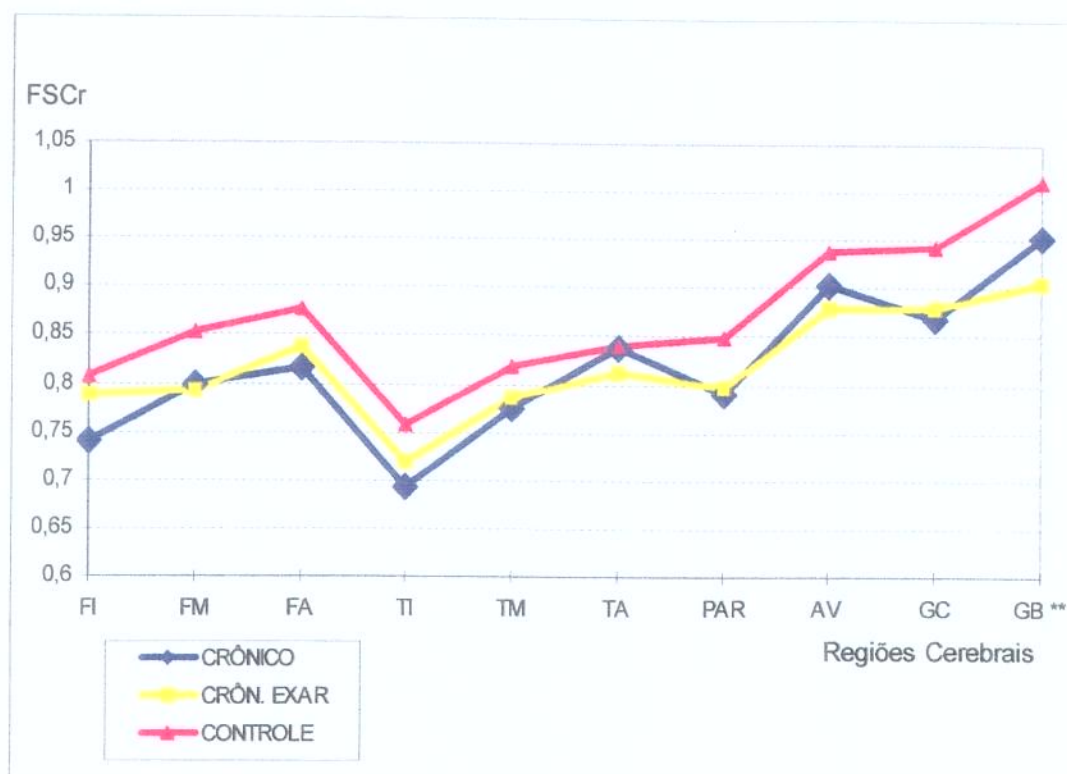
Regiões								
Curso	FI	FM	FS	TI	TM	TS	PAR	GB
Crônico	0,727	0,778	0,801	0,677	0,757	0,813	0,780	0,937
Exacerbado	0,767	0,796	0,858	0,706	0,777	0,802	0,794	0,899
Controle	0,805	0,842	0,878	0,755	0,795	0,846	0,855	1,007

TABELA 46.4: Classificação das Médias segundo o teste de Scheffé

a) Gânglios da Base

Teste	S _{5%}	S _{1%}	
Controle vs Exacerbado	0,0558	0,0710	p ≤ 0,01
Controle vs Crônico	0,0580	0,0740	p ≤ 0,05
Crônico vs Exacerbado	0,0620	0,0790	p > 0,05

**GRÁFICO 8.1 – FSCr dos Pacientes Crônicos x Crônicos Exacerbados
x Controles Normais – Hemisfério Direito**



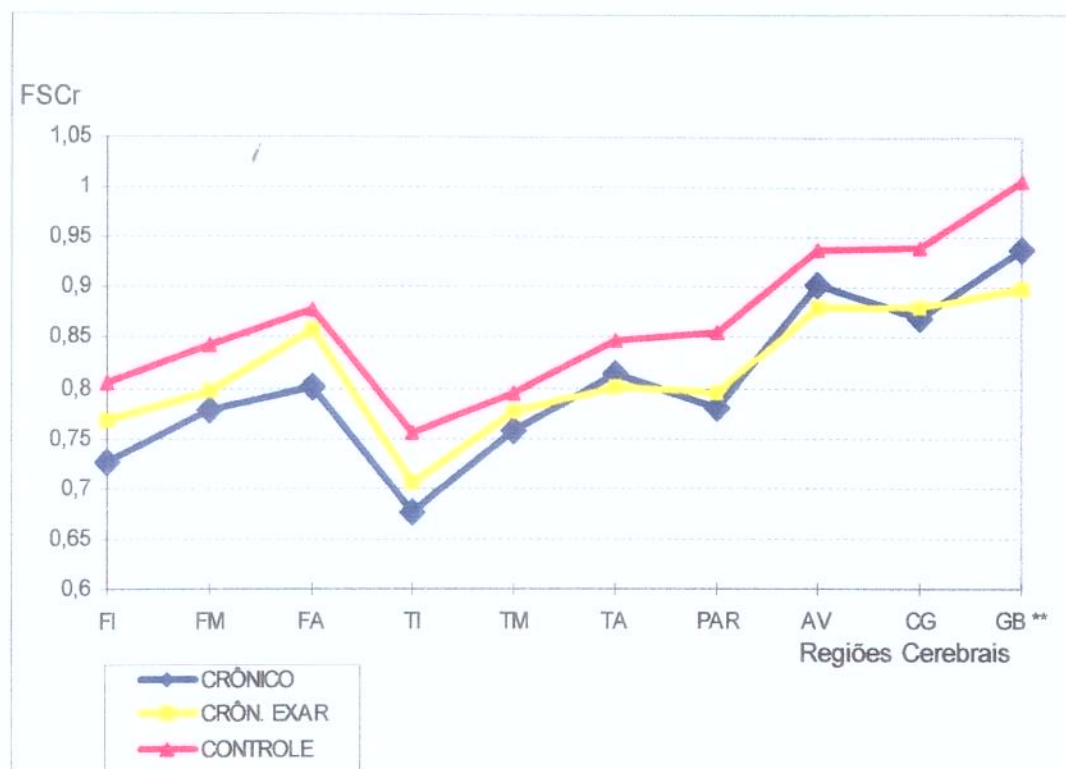
Legenda dos gráficos 8.1 e 8.2.

* $P \leq 0,01$

FI – Lobo Frontal Inferior
FS – Lobo Frontal Superior
TM – Lobo Temporal Médio
PAR – Lobo Parietal
GC – Giro do Cíngulo

FM – Lobo Frontal Médio
TI – Lobo Temporal Inferior
TS – Lobo Temporal Superior
Av – Área Visual
GB – Gânglios da Base

**GRÁFICO 8.2 – FSCr dos Pacientes Crônicos x Crônicos Exacerbados
x Controles Normais – Hemisfério Esquerdo**



5.4.5 Grupos de Esquizofrênicos utilizando Neurolépticos Típicos ou Atípicos em Relação aos Controles Normais

O FSCr de acordo com o teste de Scheffé, foi maior nos pacientes utilizando risperidona que naqueles utilizando neurolépticos típicos no TM no hemisfério esquerdo ($p = 0,047$), no LP no hemisfério direito ($p = 0,030$), no GC no hemisfério direito ($p = 0,035$), o que está representado nos **gráficos 9.1 e 9.2**.

Independentemente do uso de medicação, pacientes do sexo masculino apresentam maior FSCr no FS nos hemisférios direito e esquerdo.

Os valores médios do FSCr, resultantes da relação ROI/cerebelo, em função do uso de medicamentos e do sexo, podem ser vistos nas **tabelas 47.1 a 48.3**

TABELA 47.1: FSCr no hemisfério direito, em função do uso de medicamentos e do sexo.

Regiões											
Sexo	Medic.	FI	FM	FS	TI	TM	TS	PAR	Av	CG	GB
Fem	Risp *	0,740	0,820	0,767	0,717	0,733	0,813	0,830	0,923	0,940	0,970
	Neuro**	0,665	0,700	0,658	0,685	0,718	0,738	0,825	0,903	0,830	0,928
Masc	Risp *	0,773	0,799	0,864	0,701	0,816	0,836	0,816	0,906	0,880	0,943
	Neuro**	0,764	0,779	0,816	0,677	0,746	0,798	0,740	0,856	0,843	0,893

TABELA 47.2: FSCr segundo o sexo.

Regiões										
Sexo	FI	FM	FS	TI	TM	TS	PAR	Av	CG	GB
Feminino	0,697	0,751	0,704	0,699	0,724	0,770	0,827	0,911	0,877	0,946
Masculino	0,769	0,790	0,842	0,690	0,784	0,819	0,782	0,834	0,864	0,921

TABELA 47.3: FSCr segundo o medicamento.

Regiões										
Medicamen	FI	FM	FS	TI	TM	TS	PAR	Av	CG	GB
Risperidona	0,766	0,804	0,843	0,704	0,798	0,831	0,819	0,910	0,893	0,949
N.Típico	0,734	0,755	0,767	0,679	0,737	0,779	0,766	0,870	0,839	0,904

*Risp: Risperidona

**Neuro: Neuroléptico Típico

TABELA 48.1: FSCr no hemisfério esquerdo, em função do uso de medicamento e do sexo.

Regiões									
Sexo	Medicamento	FI	FM	FS	TI	TM	TS	PAR	GB
Fem.	Risp * Neuro **	0,753	0,813	0,807	0,657	0,773	0,793	0,813	0,993
		0,635	0,658	0,690	0,650	0,693	0,713	0,728	0,928
Masc.	Risp * Neuro **	0,747	0,776	0,848	0,702	0,795	0,816	0,810	0,909
		0,728	0,796	0,819	0,689	0,738	0,768	0,739	0,887

TABELA 48.2: FSCr no hemisfério esquerdo, em função do sexo.

Regiões								
Sexo	FI	FM	FS	TI	TM	TS	PAR	GB
Feminino	0,686	0,724	0,740	0,653	0,727	0,747	0,764	0,956
Masculino	0,739	0,785	0,835	0,696	0,769	0,795	0,778	0,899

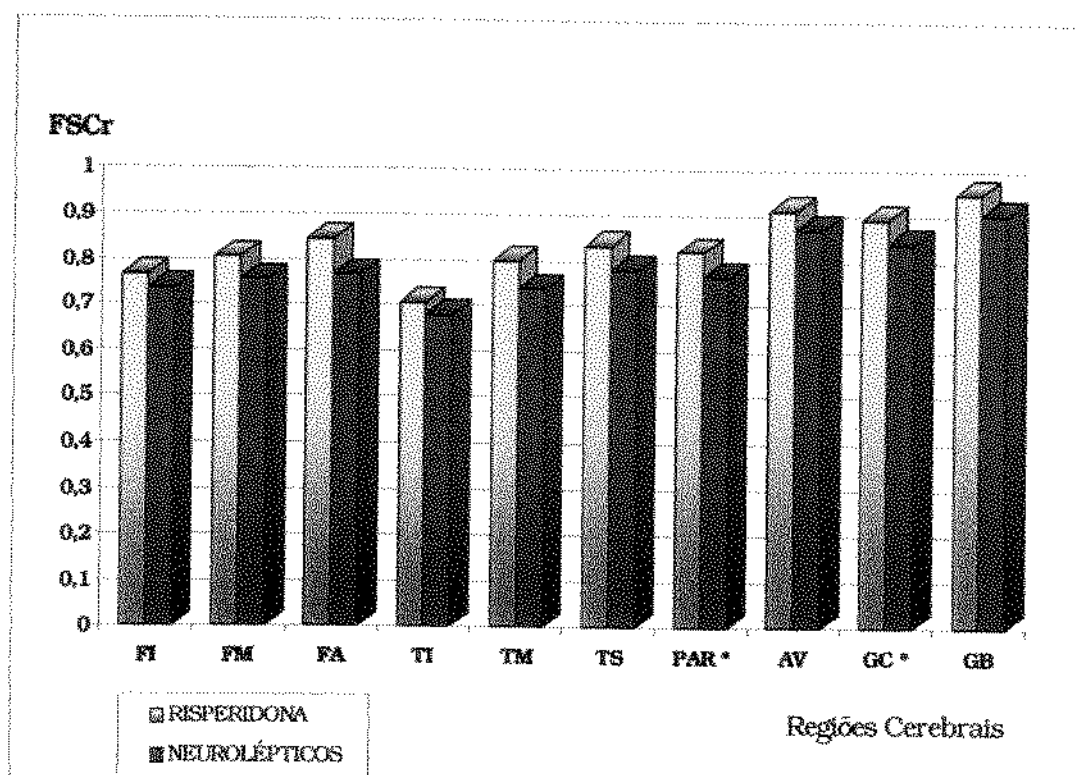
TABELA 48.3: FSCr no hemisfério esquerdo, segundo o medicamento.

Regiões								
Medicamento	FI	FM	FS	TI	TM	TS	PAR	GB
Risperidona	0,749	0,784	0,839	0,692	0,790	0,811	0,811	0,927
N. Típicos	0,699	0,753	0,779	0,677	0,724	0,751	0,735	0,899

* Risp: Risperidona

**Neuro: Neuroléptico Típico

**GRÁFICO 9.1 – FSCr dos Pacientes Medicados com Risperidona x
Neurolépticos Típicos – Hemisfério Direito**



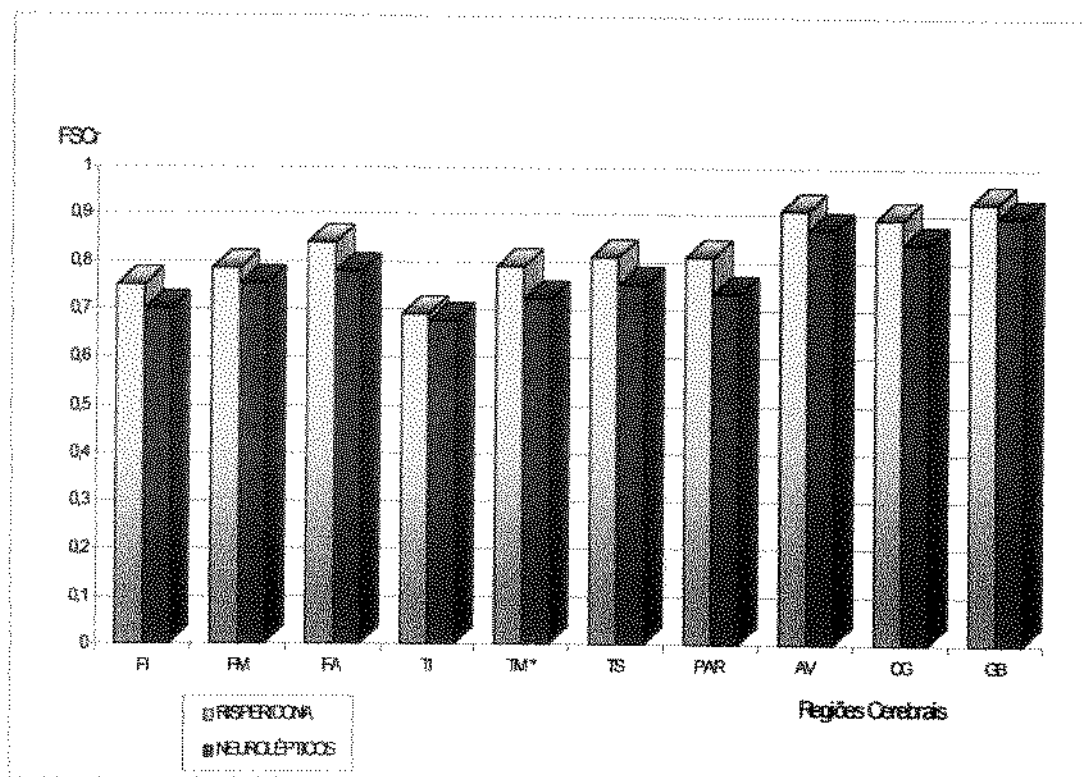
Legenda dos gráficos 9.1 e 9.2.

* $P \leq 0,05$

FI – Lobo Frontal Inferior
FS – Lobo Frontal Superior
TM – Lobo Temporal Médio
PAR – Lobo Parietal
GC – Giro do Cíngulo

FM – Lobo Frontal Médio
TI – Lobo Temporal Inferior
TS – Lobo Temporal Superior
Av – Área Visual
GB – Gânglios da Base

**GRÁFICO 9.2 – FSCr dos Pacientes Medicados com Risperidona x
Neurolépticos Típicos – Hemisfério Esquerdo**



5.4.6 Resumo: resultados dos testes da ANOVA na análise estatística da segunda parte.

Considerando-se o grupo dos esquizofrênicos em relação aos controles, os pacientes apresentam menor FSCr que os controles no lobo frontal, regiões superior direita e inferior esquerda; na área visual nos hemisférios direito e esquerdo; e nos gânglios da base, no hemisfério direito e esquerdo, sendo pior nos homens que nas mulheres.

Considerando-se os grupos tipológicos da PANSS em relação ao grupo controle, os pacientes do Tipo II apresentam menor FSCr que os do Tipo I, Tipo Misto e que os controles no lobo Frontal, nas regiões superior no hemisfério direito (apenas no sexo feminino), média do hemisfério esquerdo, e inferior nos hemisférios direito e esquerdo, sendo mais grave à esquerda, tanto nos homens quanto nas mulheres. Também no lobo temporal, região inferior esquerda, e no lobo parietal no hemisfério esquerdo, pacientes do Tipo II apresentaram menor FSCr que os do Tipo I, Tipo Misto e os controles. O hemisfério esquerdo é mais extensamente lesado, enquanto que o lobo frontal é mais gravemente atingido.

Considerando-se os grupos clínicos em relação ao grupo controle, o agrupamento desorganizado-catatônico apresenta menor FSCr que os paranóides, os residuais e os controles no lobo frontal, região superior direita, média direita e esquerda e inferior direita e esquerda. Também no lobo parietal, no hemisfério esquerdo, o agrupamento desorganizado-catatônico se distinguiu com menor FSCr que os paranóides, os residuais e os controles. Nos gânglios da base, todos os grupos clínicos (desorganizados mais catatônicos, paranóides e residuais) apresentam menor FSCr que os controles, sendo esta redução mais grave nos homens que nas mulheres.

Verificou-se que o hemisfério esquerdo é mais extensamente lesado.

Considerando-se a medicação, pacientes utilizando risperidona apresentaram um maior FSCr que aqueles utilizando neurolépticos típicos, no lobo parietal, no hemisfério direito; no lobo temporal, no hemisfério esquerdo; e no giro do cíngulo, no hemisfério direito. Independentemente do tipo de medicação utilizada, no lobo frontal superior, nos hemisférios direito e esquerdo, os homens apresentaram um FSCr maior que as mulheres.

Considerando o curso da doença, nos gânglios da base, detectou-se que os pacientes crônicos com exacerbação têm menor FSCr que os crônicos e estes, que os controles normais. No lobo frontal, na região média, no hemisfério direito e na área visual, no hemisfério direito, os homens apresentam um FSCr menor que as mulheres, tanto os crônicos quanto os crônicos com exacerbação.

5.5. Resultados da Análise da Terceira Parte: análise discriminante

Utilizando esta técnica, procuramos investigar para cada uma das classificações dos pacientes (subtipo clínico, curso da doença, medicação empregada e a classificação na PANSS), se existiam, realmente, diferenças características, para que pudessem ser alocados nos respectivos subgrupos. Ao final de cada análise, apresentamos o percentual de pacientes classificados “corretamente” em cada subgrupo, de acordo com a proximidade dos valores das variáveis analisadas.

Consideramos como variáveis de classificação todas as medidas realizadas nos pacientes. Foi considerada apenas uma medida do lobo frontal e do lobo temporal dada pela média das regiões inferior, média e superior, em cada um dos lobos. Além dessas, que chamamos de F para o lobo frontal e de T para o lobo temporal, consideramos a medida do lobo parietal, área visual, glândulas da base e giro do cíngulo.

5.5.1 Classificação Tipológica da PANSS

HEMISFÉRIO DIREITO

Os doentes, nesta classificação, foram distribuídos em três grupos: Tipo I, Tipo II e Misto. **A variável mais importante para distinguir os grupos foi a média do FSCr no lobo frontal (F).** Esta variável foi a única que permaneceu no modelo ($p = 0,0152$). No agrupamento dos dados, obtivemos a seguinte classificação nos grupos:

TABELA 49: porcentagem de pacientes dos grupos dos tipos I, II e misto classificados corretamente

Grupo Atual	Classificação Teórica		
	Tipo I	Tipo II	Misto
Tipo I	45,5	18,2	36,4
Tipo II	14,3	71,4	14,3
Misto	44,4	11,1	44,4

O percentual de pacientes classificados corretamente é de 51,85%.

Observamos que os pacientes do Tipo II se distinguem bem dos demais, pois 71,4% foi classificado corretamente. Já os pacientes do Tipo I e do Misto se confundem bastante: 36,4% pacientes do Tipo I foram classificados teoricamente como do Tipo Misto e 44,4% do Misto foi classificado como do Tipo I.

HEMISFÉRIO ESQUERDO

A variável mais importante para a classificação foi também a F ($p = 0,0033$).

TABELA 50: porcentagem de pacientes dos grupos dos Tipos I, Tipo II e Misto classificados corretamente

Grupo Atual	Classificação Teórica		
	Tipo I	Tipo II	Misto
Tipo I	36,4	9,1	54,5
Tipo II	28,6	57,1	14,3
Misto	44,4	11,1	44,4

O percentual de pacientes classificados corretamente é de 44,4%.

Observamos neste hemisfério uma classificação ainda pior, com apenas 44,4% classificados corretamente. **O grupo II se destaca, com 57,1% dos pacientes classificados corretamente.** O Tipo I e o Misto confundem-se bastante.

5.5.2 Medicamento Utilizado

Foi comparado o grupo de pacientes utilizando risperidona ao utilizando neurolépticos típicos.

HEMISFÉRIO DIREITO

Para essa classificação as variáveis que mais distinguiram os grupos foram as medidas no **lobo parietal**, com ($p = 0,0466$) e a do **giro do cíngulo**, ($p = 0,0396$).

TABELA 51: porcentagem de pacientes utilizando risperidona e neurolépticos típicos classificados corretamente.

Grupo Atual	Grupo Previsto	
	Risperidona	Neuroléptico
Risperidona	78,6	21,4
Neurolépticos	38,5	61,5

Obtivemos 70,37% dos pacientes classificados corretamente.

Os pacientes tratados com a risperidona se distinguem bem, com 78,6% classificados corretamente, enquanto que, dos tratados com neurolépticos típicos, apenas 61,5% foi classificado corretamente, ficando 38,5% mesclado com

os pacientes tratados pela risperidona.

HEMISFÉRIO ESQUERDO

A única variável importante na classificação foi a **medida do lobo parietal**. ($p = 0,0408$).

Tabela 52: Porcentagem de pacientes utilizando risperidona e neurolépticos típicos classificados corretamente.

Grupo Atual	Grupo Previsto	
	Risperidona	Neuroléptico
Risperidona	78,6	21,4
Neurolépticos	53,5	46,2

Obtivemos 62,96% de pacientes classificados corretamente.

Novamente os pacientes que usaram risperidona formaram um grupo **distinto**, enquanto que, dos pacientes que usaram neurolépticos, 53,8% foi classificado erradamente (junto com os que tomaram risperidona) e apenas 46,2% foi classificado corretamente.

5.5.3 Curso da Doença

Os pacientes foram subdivididos em dois grupos: crônicos e crônicos com exacerbação.

HEMISFÉRIO DIREITO

Nenhuma das variáveis foi bastante importante para caracterizar os pacientes. As variáveis que permaneceram no modelo foram GB (gânglios da base), com 0,3053 de significância e F (medida do lobo frontal), com 0,2238 de significância.

TABELA 53: porcentagem dos pacientes dos grupos crônico e crônico com exacerbação classificados corretamente

Grupo Atual	Grupo Previsto	
	Crônico	Crônico c/Exac.
Crônico	54,5	45,5
Crônico Exacerbado	38,5	61,5

Obtivemos apenas 58,33% dos pacientes classificados corretamente.

Vemos que as percentagens são próximas em cada casela, mostrando que essa classificação não distingue bem os pacientes.

HEMISFÉRIO ESQUERDO

Também neste hemisfério, nenhuma variável foi importante para a classificação. As variáveis que ficaram no modelo foram **F (medida do lobo frontal)**, com 0,1658 de significância e a **GB (glânglios da base)**, com 0,1060 de significância.

TABELA 54: percentagem dos pacientes crônico e crônico com exacerbação classificados corretamente

Grupo Atual	Grupo Previsto	
	Crônico	Crônico e Exac.
Crônico	72,7	27,3
Crônico Exacerbado	23,1	76,9

Observamos 75% de classificação correta.

No hemisfério esquerdo, já houve uma maior caracterização dos pacientes, visto que 72,7% dos pacientes crônicos foram classificados corretamente, assim como 76,9% dos pacientes crônicos com exacerbação.

5.5.4 Subtipo Clínico

Nesta classificação, os pacientes foram agrupados em paranóides, desorganizados + catatônicos e residuais.

HEMISFÉRIO DIREITO

Nesta análise, quatro variáveis foram importantes para caracterizar os pacientes: **F (medida do lobo frontal)**, com 0,0193 de significância, **T (medida do lado temporal)**, com 0,0239 de significância, **AV (área visual)**, com 0,0244 de significância e **GC (giro do cíngulo)**, com 0,0138 de significância.

TABELA 55: percentagem de pacientes paranóides, desorganizados + catatônicos e residual classificados corretamente

Grupo Atual	Grupo Previsto		
	Paranóide	Deso + Cata	Residual
Paranóide	85,7	0	14,3
Desorganizado + Catatônico	0	66,7	33,3
Residual	25	12,5	62,5

Observamos 75% de pacientes classificados corretamente.

Os pacientes **paranóides e desorganizados com catatônicos** são bastante distintos, porém o grupo residual confunde-se com os dois anteriores.

HEMISFÉRIO ESQUERDO

A variável que mais influenciou foi a medida do **lobo frontal F**, com 0,0493 de significância.

TABELA 56: porcentagem de pacientes dos grupos paranóide, desorganizado + catatônico e residual classificados corretamente

Grupo Atual	Grupo Previsto		
	Paranóide	Deso + Cata	Residual
Paranóide	71,4	0	28,4
Desorganizado + Catatônico	33,3	33,3	33,3
Residual	50	37,5	12,5

Observamos apenas 46,43% de classificação correta.

O grupo desorganizado e catatônico ficou com uma classificação aleatória nas três categorias e o residual confundiu-se totalmente com os paranóides e os desorganizados e catatônicos.

5.5.5 Resumo da Análise Discriminante

Em relação aos sintomas positivos e negativos, que foram avaliados de acordo com a PANSS, os pacientes do **Tipo II, que apresentam sintomas negativos, se diferenciam**, e a média do **FSCr no lobo frontal** é a variável mais importante para distingui-los dos pacientes do Tipo I, em que a clínica é de sintomas positivos, e do tipo Misto, em que estão presentes tanto os sintomas positivos quanto os negativos.

Em relação à medicação, os pacientes tratados com a **risperidona se distinguem bem** dos com neurolépticos típicos, as medidas no **lobo parietal** e do **giro do cíngulo**, as variáveis que mais os diferenciaram.

A classificação quanto ao **curso da doença**, no hemisfério direito, não caracteriza bem os pacientes, embora as variáveis do FSCr, nos gânglios da base e no lobo frontal, permaneceram no modelo. No hemisfério esquerdo, já houve uma melhor caracterização dos pacientes, visto que 72,7% dos pacientes crônicos foram classificados corretamente, assim como 76,9% dos pacientes crônicos com exacerbação.

Quanto ao subtipo clínico, no hemisfério direito, 75% dos pacientes foram classificados corretamente, sendo **os pacientes paranóides e o agrupamento desorganizado e catatônico bastante distintos**, porém o subtipo clínico residual confunde-se com os dois anteriores; a medida do lobo frontal, do lobo temporal, da área visual e do giro do cíngulo foram as quatro variáveis importantes para caracterizar os pacientes. No hemisfério esquerdo, entretanto, apenas 46,43% dos pacientes foram classificados corretamente, e a variável mais importante foi a medida do **lobo frontal**; o grupamento desorganizado e catatônico ficou com uma classificação aleatória nas três categorias e o residual confundiu-se totalmente com os paranóides e os desorganizados e catatônicos.



Capítulo 6

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

6.1 Limitações Metodológicas

Este foi o primeiro estudo de FSCr em pacientes psiquiátricos na UNICAMP e, que à época, tínhamos notícia no Brasil. Talvez por isto, os encaminhamentos eram tímidos e, às vezes, acompanhados do receio do médico assistente quanto à ética e à necessidade do procedimento. Mesmo o Serviço de Medicina Nuclear, a princípio, questionou a validade do estudo, porém à proporção que os exames foram sendo realizados, e após cada sessão com a equipe, evidenciava-se a adequação da pesquisa, tal era a magnitude das alterações detectadas. Todos estes senões e as próprias características da doença impuseram uma maior flexibilidade quanto à delimitação das variáveis no processo de seleção e ao próprio tamanho da amostra que, tendo sido determinado, fundamentalmente, pelo volume de encaminhamento dos pacientes e pela capacidade de realização do exame no Serviço de Medicina Nuclear, finalizou-se relativamente pequena, implicando, quando da sua subdivisão, em alguns subgrupos com número reduzido de pacientes, os quais foram desprezados na análise ou resultaram em cálculos com pouca força estatística.

O diagnóstico foi realizado de acordo com os critérios do DSMIII-R, para esquizofrenia. Na época do estudo, não tínhamos conhecimento de tradução para o Português, nem de validação da entrevista estruturada para o diagnóstico do DSMIII-R, o que nos obrigou a realizar a anamnese seguindo o roteiro em anexo (ANEXO1).

As informações sobre o início da doença e o número de internações hospitalares foram obtidas através de informação dos familiares e de revisão de prontuários médicos. A idade média de início da doença nos nossos pacientes foi de 20,1 anos, o que está de acordo com a literatura (Keith, 1991), sugerindo que as informações colhidas estão corretas.

As diferenças nos resultados dos diversos estudos de FSCr em esquizofrênicos ocorreram devido, em parte, à diversidade das amostras estudadas, especialmente quanto ao tipo de sintomatologia presente, ao momento evolutivo da doença, ao estado medicamentoso e às condições do exame. Porém, parte destas variações, mais que uma simples diferença nas técnicas de seleção das amostras e do delineamento dos estudos, nos parece reflexo da "heterogeneidade biológica da esquizofrenia" (Buchsbaum, 1992a)

Nosso objetivo foi verificar alterações no FSCr dos pacientes esquizofrênicos e as correlações com a sintomatologia presente. Os critérios fundamentais para a seleção dos pacientes foram apenas o diagnóstico, com os sujeitos preenchendo os critérios do DSMIII-R, e a possibilidade de realização do SPECT. Desta forma, variáveis como idade, sexo, duração da doença, número de admissões

hospitalares e tipo de sintomatologia presente não foram preestabelecidas. À medida que se desenvolvia o estudo, mostrou-se possível verificar o efeito do tipo de neuroléptico sobre o FSCr, pois diferenciou-se um grupo medicado com neurolépticos típicos e o outro com risperidona; porém o estado medicamentoso também não foi delimitado ao início do estudo.

A amostra compôs-se, na sua maioria, de pacientes crônicos e crônicos com exacerbação, com uso prolongado de antipsicóticos. Houve uma grande variabilidade nas características dos 30 pacientes, principalmente em relação ao tempo de duração da doença, ao número de admissões hospitalares e à escala composta, que revela a predominância de uma sintomatologia (positiva ou negativa) sobre a outra. **Esta variabilidade indica um grupo de pacientes bastante heterogêneo, quanto ao momento evolutivo da doença e às características clínicas.**

Posto que existam controvérsias acerca do efeito da cronicidade, da medicação e da sintomatologia sobre o FSCr de esquizofrênicos, uma seleção prévia de subgrupos de pacientes, por exemplo: 1. no primeiro episódio da doença e virgens de tratamento; 2. com curso crônico; 3. em remissão; 4. com sintomatologia predominantemente positiva; 5. com sintomatologia predominantemente negativa; 6. virgens de medicação; 7. utilizando neuroléptico típico; e 8. utilizando neurolépticos atípicos, nos possibilitaria uma análise mais acurada do comportamento do FSCr em relação às variáveis.

Embora os fatores naturais, como a ansiedade, os movimentos voluntários e involuntários e as experiências subjetivas, interfiram no estado de repouso, causando alguma imprecisão na sua definição (Weimberger et al, 1986), o SPECT foi realizado em condições de repouso, com minimização dos estímulos visuais, auditivos e sem ativação cortical por meio de testes neuropsicológicos. Esquizofrênicos com FSCr normal, em condições de repouso, podem apresentar déficits na resposta à ativação cortical, isto é, ausência de incremento do FSCr na área estimulada, e esta é, por vezes, a única falha funcional presente. É possível que, além das já reveladas em condições de repouso, emergjam outras alterações perfusionais quando da ativação cortical (Weinberger et al, 1986; Rubin et al, 1991; Ghünter et al, 1991; Berman et al, 1992; Andreasen et al, 1992; Rubin et al, 1994a; Rubin et al, 1994b). Visto termos realizado os exames em condições de repouso, não foi verificada, nos pacientes com FSCr normal, a ocorrência de resposta disfuncional à solicitação cortical. Especialmente os 7 pacientes que apresentaram FSCr normal, em condições de repouso, deveriam ser examinados sob estimulação cortical.

Com o radiotraço utilizado, o ^{99m}Tc HMPAO, não se pode quantificar o FSCr em ml/100g/min, obtendo-se uma medida relativa. Neste estudo, utilizamos o cerebelo como região de referência, assumindo o pressuposto de que ele não é atingido pela doença. Caso isto seja inverídico, todas as outras medidas serão

alteradas: aumentadas se o FSCr no cerebelo estiver reduzido e reduzidas, se o FSCr no cerebelo estiver aumentado. Este erro, na medida no SPECT, entretanto, reduziria a sensibilidade do diagnóstico, mas não induziria a diferença dos grupos. (Buchsbaum, 1992a).

6.2 Principais achados e correlatos na literatura

6.2.1 Redução do FSCr no lobo frontal, na área visual e nos glânglios da base dos pacientes em relação aos controles

Encontramos, nos esquizofrênicos em relação aos controles normais, o FSCr reduzido em todas as regiões do lobo frontal (inferior, média e superior), mais pronunciadamente no hemisfério esquerdo; nos glânglios da base, bilateralmente, e na área visual, bilateralmente.

O FSCr, em sujeitos normais, é maior no lobo frontal que nas áreas pós-centrais e no lobo temporal, indicando que, em condições normais, há um alto nível de atividade cerebral na região anterior, a qual é responsável pelo planejamento e objetivação do comportamento, bem como pela programação dos atos motores seqüenciais; nos esquizofrênicos, aquele padrão pode se perder, sendo substituído pela hipofrontalidade. Um nível subnormal de atividade no lobo frontal pode estar relacionado com a diminuição da atividade motora, a perda da objetividade, da coerência e da finalização lógica do comportamento, que são sintomas da esquizofrenia (Ingvar e Franzén, 1974).

É freqüente o achado de metabolismo ou FSCr reduzido no lobo frontal de esquizofrênicos crônicos medicados. A exemplo do que detectamos na nossa amostra, em vários dos estudos revisados, a hipofrontalidade vem associada a outros defeitos no padrão de perfusão cerebral, quer à redução ou ao aumento do FSCr em outras áreas, como no lobo temporal e os glânglios da base (Ingvar & Franzén, 1974; Buschbaum et al, 1982, 1992a; Ariel et al, 1983; Volkow et al, 1987; Paulmann et al, 1989; Erbas et al, 1990; Lewis, 1992; Wolkin et al, 1992).

Na nossa amostra, não havia pacientes virgens de medicação e apenas uma paciente apresentava-se no momento inicial da doença, impossibilitando-nos de averiguar o efeito da medicação e o tempo de doença sobre o FSCr no lobo frontal. Entretanto, estudos com pacientes crônicos, livres de medicação por

tempo variável, também detectaram hipoperfusão ou hipometabolismo frontal (Wisel et al, 1987; Wolkin et al, 1988), bem como com pacientes no primeiro episódio da doença vírgens ou livres de medicação (Rubin et al, 1991; Tamminga et al, 1992; Buschbaum et al, 1992b; Andreasen et al, 1992; Rubin et al, 1994a; Batista et al, 1995; Steinberger et al, 1996). Em consonância, Brodie e colegas (1984) compararam o FSCr em pacientes livres de medicação por duas semanas e, após serem medicados por 4 a 10 semanas, e encontraram, no primeiro momento, hipofrontalidade e no segundo, um aumento do FSCr no córtex inteiro, permanecendo a hipofrontalidade. Estes resultados sugerem que o déficit ocorre independentemente do uso de neurolépticos e que estes não reduzem o FSCr, pelo contrário, melhoram-no.

Como já foi dito, é possível que disfunções da perfusão e do metabolismo frontal ocorram apenas quando da estimulação cortical, em condições experimentais, provocada pelos testes neuropsicológicos (Rubin et al, 1991/ 1994a/ 1994b; Weinberger et al, 1986; Berman et al, 1992; Günther 1991; Andreasen 1992; Weinberger 1992); se nossos pacientes com FSCr normal realmente apresentavam uma resposta inadequada à solicitação funcional do lobo frontal não pudemos verificar.

O lobo frontal possui complexas conexões anatômicas com todo o córtex cerebral, recebe e envia projeções para o sistema límbico, mesencéfalo e diencéfalo, estando diretamente envolvido na modulação do comportamento. O córtex pré-frontal dorsolateral, que em alguns estudos (Weinberger et al, 1986; Berman et al, 1986), aparece como a região do córtex frontal delimitadamente afetada, é o único local do cérebro em conexão direta com o lócus cerúleus e com o núcleo da rafe, sugerindo um controle próprio do consumo noradrenérgico e serotoninérgico; também recebe projeções dopaminérgicas da substância negra, ficando integrado com as áreas subcorticais. Por estas especificidades, uma lesão no córtex frontal causa alterações cognitivas e comportamentais, além de afetar a inervação dopaminérgica e o feedback com as estruturas subcorticais (Weinberger et al, 1986).

Os resultados do nosso estudo mostram um FSCr reduzido no lobo frontal dos pacientes esquizofrênicos, sugerindo que o padrão cognitivo e comportamental defeituoso pode ser reflexo de uma baixa ativação nesta região cortical, que, quando solicitada ao desempenho de suas funções organizadoras do comportamento, falha em oferecer uma resposta adequada, emergindo os sintomas da esquizofrenia, especialmente os negativos.

Em contraponto aos achados de hipofrontalidade, Sheppard e colegas (1983) não a detectaram em pacientes vírgens de tratamento, os quais apresentaram apenas redução do FSCr nos gânglios da base; Mathew e colaboradores (1988) detectaram redução do gradiente ântero-posterior, porém às custas de aumento do FSCr

nas áreas pós-centrais e não de redução no lobo frontal; em trabalho posterior, este grupo (Mathew et al, 1987) examinou 108 esquizofrênicos e encontrou redução do gradiente ântero-posterior, sendo a duração da doença a única dentre as variáveis estudadas preditiva desta redução, que é tanto menor quanto maior a duração da doença; em 1990, o grupo examinou 54 esquizofrênicos divididos em um grupo com mais de 5 anos de doença e outro com menos; os pacientes com menos de cinco anos de doença apresentaram gradiente ântero-posterior semelhante ao dos controles, enquanto os pacientes, com mais de 5 anos, apresentaram redução do gradiente ântero-posterior; isto o fez concluir que a redução do gradiente ântero-posterior está correlacionada à cronicidade (Mathew et al, 1990). Gur e colaboradores (1987) encontraram um déficit cortical generalizado mas não, especificamente, hipofrontalidade. Ebmeier e colegas (1993) detectaram aumento do FSCr no córtex pré-frontal superior de esquizofrênicos com sintomatologia aguda livres de medicação, com redução do FSCr restrita à região anterior do giro cíngulo; este mesmo grupo, em estudo posterior (1995), encontrou, em pacientes agudos, virgens ou livres de medicação, hiperfrontalidade com redução do FSCr restrita à região média do lobo frontal.

Podemos inferir que as diferentes, expressões psicopatológicas e clínicas da esquizofrenia resultam em achados aparentemente contraditórios, que, entretanto, refletem a riqueza de manifestações da doença.

Os gânglios da base também se têm demonstrado sítio freqüente de alterações da perfusão e do metabolismo cerebrais, sendo, entretanto, variável a disfunção; alguns estudos detectaram redução do FSCr e do metabolismo, enquanto outros, aumento. Mais definitiva é a relação entre o uso de neurolépticos e o aumento do FSCr e do metabolismo nos gânglios da base, mais especificamente no estriado.

Coincidente com o nosso achado, detectaram redução do FSCr nos núcleos da base Buchsbaum e colegas (1982), em meio a outras alterações e mais pronunciadamente no caudado à esquerda, porém em esquizofrênicos livres de medicação; Sheppard e colegas (1983), em esquizofrênicos no primeiro episódio e virgens de medicação; e Erbas e colegas (1990), redução relativa, acompanhando hipofrontalidade, em esquizofrênicos com alucinações auditivas.

Buschbaum e colegas (1992a) examinaram a atividade metabólica no lobo frontal e nos gânglios da base de 18 pacientes virgens de medicação e encontraram redução do FSCr no córtex frontal e nos gânglios da base, sugerindo uma disfunção fronto-estriatal, independentemente do uso de medicação.

Uma relação entre FSCr aumentado nos gânglios da base e uso de neurolépticos tem sido freqüentemente detectada. Buschbaum e colegas (1992b), num estudo duplo cego com 25 pacientes previamente livres de medicação, compararam o efeito do haloperidol sobre o metabolismo cerebral e detectaram

que o metabolismo no estriado foi mais baixo no período em que os pacientes utilizavam placebo, aumentando quando da introdução do haloperidol, e concluíram que este aumenta o metabolismo nos gânglios da base. Vita e colegas (1995) compararam pacientes virgens de tratamento e pacientes livres de tratamento por três semanas e detectaram redução relativa do FSCr nos gânglios da base em pacientes virgens, mas não nos livres de medicação. Evidenciou-se uma significativa diferença entre pacientes nunca tratados e previamente tratados, sugerindo que o tratamento prolongado com neurolépticos leva a aumento metabólico nos gânglios da base, mantido mesmo após a retirada da droga, neste estudo, por três semanas.

O relato de aumento do FSCr e do metabolismo nos gânglios da base também é freqüente: Wisel e colaboradores (1987) verificaram metabolismo relativo aumentado no núcleo caudado esquerdo em 20 esquizofrênicos livres de medicação por 20 dias; Ebmeier e colegas (1993) verificaram aumento do FSCr no putâmen direito, acompanhado de aumento do FSCr no córtex frontal anterior, em esquizofrênicos virgens ou livres de medicação; Rubin e colaboradores (1994a e 1994b), em esquizofrênicos na primeira admissão, medicados ou livres de medicação, detectaram FSCr aumentado no estriado esquerdo; nos controles, eles verificaram uma correlação negativa entre FSCr na região pré-frontal inferior e no estriado.

Os estudos desvelam ambas as possibilidades, tanto de aumento, quanto de redução do FSCr, o que acreditamos ser o resultado das diferentes expressões psicopatológicas da doença, do estado medicamentoso e do efeito dos testes neuropsicológicos sobre a atividade cortical. Quanto ao efeito dos neurolépticos, as pesquisas são, na maioria, concordantes com que o uso crônico causa aumento do metabolismo nos gânglios da base.

Embora nossa amostra tenha sido de pacientes crônicos medicados, verificamos redução do FSCr nos gânglios da base.

Os gânglios da base, compostos pelo **estriado**, que engloba o caudado, o putâmen e o **globo pálido**, são estruturas localizadas profundamente nos hemisférios cerebrais; estão envolvidos no planejamento e programação dos movimentos, através da associação com o córtex, o tálamo e o cerebelo, bem como na expressão da experiência emocional, através da associação com estruturas do sistema límbico, como a amígdala, o hipocampo e o septo (Graeff, 1997). Fazem parte de uma rede complexa de regiões interconectadas (córtex frontal- sistema límbico- gânglios da base), que possui tanto funções motoras quanto moduladoras do comportamento emocional.

Como foi visto, os receptores dopaminérgicos do tipo D2, têm uma alta concentração nos gânglios da base; já que aqueles estão implicados tanto na esquizofrenia quanto no mecanismo de ação dos antipsicóticos, estes são, potencialmente, um local de patologia na esquizofrenia.

Os pacientes esquizofrênicos podem apresentar distúrbios dos movimentos, independentemente do uso de neurolépticos, o que é característico da forma catatônica; os gânglios basais estão envolvidos no controle dos movimentos, reforçado que uma patologia dos mesmos pode estar presente na fisiopatologia da esquizofrenia (Kaplan, Sadock & Grebb, 1997). Também a precedência de sintomas esquizofreniformes aos sintomas motores, nas doenças que envolvem os gânglios da base, como é o caso da doença de Huntington, sugere o envolvimento destas estruturas na gênese dos sintomas da esquizofrenia (Lidsky et al, 1979).

A redução do FSCr que detectamos no córtex frontal e nos gânglios da base sugere um envolvimento de estruturas corticais e subcorticais na fisiopatologia da esquizofrenia. De acordo com as funções de cada uma destas regiões, o comprometimento comportamental, cognitivo e motor visto nos pacientes pode refletir o mau funcionamento.

6.2.2 Características Clínicas

- **Pacientes do tipo II:** *redução do FSCr no lobo frontal bilateralmente mais grave no hemisfério esquerdo, nos lobo temporal e parietal esquerdos.*
- **Pacientes do tipo I e misto:** *redução e aumento do FSCr em diferentes áreas cerebrais, detectadas apenas qualitativamente.*
- **Agrupamento de pacientes dos subtipos clínico desorganizado e catatônico:** *redução do FSCr frontal bilateral e parietal esquerdo.*

Apenas os pacientes com sintomas negativos, os quais compõem a síndrome do Tipo II, formaram um grupo homogêneo com hipoperfusão cortical. Detectamos nestes pacientes redução do FSCr no córtex frontal superior direito, médio esquerdo e inferior bilateralmente porém mais grave à esquerda, no córtex temporal inferior esquerdo e o parietal esquerdo. Só os pacientes do Tipo II diferenciaram-se dos controles e dos pacientes com síndrome do Tipo I e Mista, os quais não revelaram déficit perfusional significativo.

Os pacientes, cuja síndrome se constituía de sintomas positivos ou positivos e negativos, apresentaram FSCr normal, ou hipoperfusão frontal, temporal ou parietal, ou hipercaptação no lobo temporal esquerdo ou simultaneamente, áreas hipocaptantes e hipercaptantes.

Apenas agrupamento de pacientes dos subtipos clínico desorganizado e catatônico diferenciou-se, apresentando um menor FSCr que os paranóides, os residuais e os controles, no córtex frontal superior direito, médio bilateral e inferior bilateral, e no córtex parietal esquerdo; nos gânglios da base, todos os subtipos clínicos apresentam menor FSCr que os controles, sendo esta redução mais acentuada nos homens que na mulheres.

Estes achados confirmam a hipótese 2, de que os pacientes com sintomas negativos apresentam FSCr diminuído no córtex frontal, e a ampliam por incluir a região inferior esquerda do lobo temporal e o lobo parietal esquerdo como locais de baixo FSCr; isto é, os pacientes com síndrome Tipo II apresentam hipoperfusão cortical disseminada, no hemisfério esquerdo.

Consideramos fundamental, nos nossos resultados, a significativa diferença entre o padrão de déficit cortical detectado nos pacientes com síndrome do tipo II, que é mais grave no lobo frontal e que só inclui outras áreas corticais (o lobo temporal e o lobo parietal), no hemisfério esquerdo, sugerindo que estes pacientes formam um grupo com uma importante disfunção na região anterior do córtex cerebral e com o hemisfério esquerdo extensamente lesado.

Dentre os estudos de FSCr na esquizofrenia que consideram as variáveis clínicas, o de Ingvar e Franzén (1974) já destacava que os pacientes com predominância de sintomas negativos possuíam um FSCr reduzido no lobo frontal e pacientes com predominância de sintomas positivos apresentavam aumento do FSCr nas áreas pós-centrais. Gur e colegas (1987) encontraram uma interferência da sintomatologia na lateralização do metabolismo subcortical, o qual é maior no hemisfério esquerdo que no direito, dos pacientes com sintomas positivos, enquanto que, nos pacientes com sintomas negativos, o FSCr é simétrico. Volkow e colegas (1987) detectaram que os pacientes com sintomas negativos apresentaram hipofrontalidade e um menor metabolismo absoluto do que os com sintomas positivos, nos dois hemisférios cerebrais, nos lobos temporal, parietal e occipital; os pacientes com sintomas negativos não responderam à ativação cortical, enquanto os com sintomas positivos responderam. Wisel e colegas (1987), examinando esquizofrênicos livres de medicação, detectaram que os sintomas negativos estão correlacionados negativamente com o metabolismo em todas as áreas cerebrais que estudaram. Bacj e colegas, em 1989, encontraram que apenas os pacientes com sintomas negativos apresentavam hipoperfusão em diversas áreas corticais e subcorticais, porém apenas no lobo temporal esquerdo ela era significativa; também correlacionaram os achados à cronicidade. Günther e colegas (1991), à estimulação motora periférica, encontraram que os pacientes com sintomas negativos não ativam a área cortical sensoriomotora correspondente, enquanto os com sintomas positivos, embora anarquicamente, ativam. Lewis e colegas (1992) encontraram que os pacientes com sintomas negativos apresentam, no córtex frontal médio esquerdo, uma correlação negativa com o FSCr e, no córtex occipital esquerdo, uma correlação positiva. Tamminga e colegas (1992) encontraram que apenas os pacientes com síndrome deficitária apresentam metabolismo reduzido no córtex frontal, parietal, cíngulo anterior, no hipocampo e no tálamo, enquanto os pacientes com sintomas positivos apresentam metabolismo normal na maioria das áreas examinadas, exceto no cíngulo e no tálamo. Wolkin e colegas (1992) também encontraram que a hipofrontalidade correlaciona-se com a presença de sintomas negativos.

Andreasen e colegas (1992), ao subdividirem os pacientes em síndrome positiva e síndrome negativa, só verificaram hipofrontalidade em pacientes com síndrome negativa e também detectaram nestes redução do FSCr em outras áreas corticais. Liddle e colegas (1992), na síndrome de pobreza psicomotora, onde existem predominantemente sintomas negativos, verificaram redução do FSCr no córtex pré-frontal esquerdo, no cíngulo e em uma pequena área do parietal esquerdo; na síndrome de desorganização da realidade, onde existe predominância de sintomas positivos, há, no hemisfério esquerdo, aumento do FSCr no córtex pré-frontal, temporal e na região paraipocampal. Ebmeier e colegas (1993) encontraram um padrão de hipercaptação pré-frontal em pacientes agudos não-medicados, mas nos pacientes com síndrome de pobreza psicomotora, detectaram uma hipocaptação frontal. Vita e colegas (1995) não encontraram correlação da sintomatologia negativa com o FSCr, enquanto que este se demonstrou aumentado nos gânglios da base e no tálamo de pacientes com sintomas positivos.

Ao contrário do relatado até aqui, Mathew e colegas (1981) não encontraram correlação entre o FSCr e a sintomatologia, entretanto, neste estudo, eles examinaram apenas seis esquizofrênicos, o que se constitui numa amostra demasiado pequena para concluir sobre o comportamento da doença; já em 1982, este mesmo grupo detectou uma correlação negativa entre alucinações e o FSCr na áreas pós-centrais. Rubin e colegas (1994-1 e 1994-2), mesmo tendo detectado uma redução do FSCr na região pré-frontal, não encontraram correlação com os sintomas negativos, ao contrário, tanto os sintomas negativos quanto os positivos se correlacionaram positivamente com maior, porém subnormal, FSCr no córtex pré-frontal que nas outras áreas corticais.

Como podemos constatar, a maioria dos trabalhos revisados convergem para uma correlação entre sintomas negativos e redução do FSCr e do metabolismo cerebral, especialmente do córtex frontal, o que condiz em parte, com os resultados do nosso estudo, visto termos detectado também hipocaptação temporal e parietal no lado esquerdo.

Utilizamos para a classificação dos sintomas a forma mais restritiva da análise tipológica da PANSS, tendo-se formado grupos bastante homogêneos, em termos da sintomatologia, que nos pacientes com síndrome do Tipo II, compõe-se de embotamento afetivo, retraimento emocional e social, contato pobre, dificuldade no pensamento abstrato, falta de espontaneidade, fluência no discurso e pensamento estereotipado.

A significativa redução do FSCr e conseqüentemente da atividade metabólica no córtex frontal se refletem na clínica da esquizofrenia, visto serem os sintomas negativos peculiares de um mau funcionamento desta região cerebral; além disto, os pacientes com sintomas positivos não apresentaram déficit perfusional significativo, o que reforça a diferença entre as síndromes Tipo I e Tipo II.

Alucinações auditivas e anormalidades na linguagem e na comunicação são sintomas presentes na esquizofrenia, e a decodificação, produção e organização da linguagem, em um ato comunicativo, são funções cognitivas localizadas no lobo temporal e nas porções adjacentes dos lobos frontal e parietal. O lobo temporal é o componente mais primitivo do sistema límbico, o qual está fundamentalmente envolvido na modulação da experiência e do comportamento emocional, freqüentemente anormal nos pacientes esquizofrênicos (Andreasen, 1986). Estas características chamam a atenção sobre um possível envolvimento do lobo temporal na fisiopatologia da esquizofrenia.

De fato, o lobo temporal esquerdo tem se apresentado como uma região afetada na esquizofrenia, não apenas no nosso, mas em vários estudos, que aí detectaram, alterações na taxa metabólica ou no FSCr (Wolkin et al, 1985; Gur et al, 1987; Wisel et al, 1987; Bajc et al, 1989; Buchsbaum et al, 1990; Liddle et al, 1992; Rubin et al, 1994).

Embora as funções do lobo temporal estejam mais relacionadas aos sintomas positivos da esquizofrenia, a logicidade e a fluência do discurso, que estão prejudicadas, inclusive podendo caracterizar a síndrome Tipo II, são funções correlacionadas ao lobo temporal, especificamente à área de Wernick, que se encontra no lobo temporal esquerdo em 95% dos indivíduos (Guyton & Hall, 1996). Consideramos que a redução do FSCr que detectamos nesta região cerebral contribui para as feições clínicas mensuradas na síndrome Tipo II.

Na nossa amostra, como já expusemos, existiam pacientes com áreas corticais hiperfuncionantes, os quais estavam agrupados nas síndromes Tipo I e Mista; este fenômeno, entretanto, só foi detectado à análise qualitativa. A hipótese 3, de que pacientes com sintomas positivos apresentam áreas corticais hiperfuncionantes, não foi confirmada estatisticamente. É provável que uma amostra de maior tamanho, com um subgrupo homogêneo para a presença, intensidade e tipo de alucinações, revelasse o efeito destas sobre o FSCr.

Ingvar & Franzén (1974) já relataram aumento do FSCr em pacientes com sintomas positivos e com quadro psicótico agudo. Paulman e colegas (1989) encontraram correlação entre sintomas positivos e aumento do FSCr; Liddle e colegas (1992), na síndrome de distorção da realidade, que se caracteriza por sintomas positivos, como delírios e alucinações, encontraram aumento do FSCr no hemisfério esquerdo, no lobo frontal, temporal e na região paraipocampal. Ebmeier e colegas (1993), utilizando a mesma conceituação de Liddle, porém em pacientes não-medicados, encontraram a síndrome de distorção da realidade correlacionada a baixo FSCr no lobo temporal esquerdo, sugerindo que, embora esta área esteja funcionalmente atingida com a presença de sintomas positivos, a medicação interfere no comportamento do FSCr. Sabri e colegas (1997) encontraram que, dentre os sintomas positivos, alguns podem cursar com re-

dução, enquanto outros, com aumento do FSCr em áreas específicas, sugerindo que diferentes sintomas da própria síndrome positiva, como por exemplo o tipo de alucinações ou de delírios e mesmo a predominância de uma classe de sintomas sobre a outra, interfiram ou seja um reflexo do padrão de funcionamento cerebral disfuncional, quer hipofuncionante ou hiperfuncionante.

Um dos nossos pacientes apresentava no quadro psicopatológico, preponderantemente, alucinações auditivas e visuais, as quais referiu no momento da injeção do radiofármaco e durante o exame. Este paciente apresentou forte captação do radiofármaco no lobo temporal esquerdo e na área visual (figuras 4a, 4b e 5).

A análise qualitativa é sensível às alterações individuais no FSCr, quer sejam uma diminuição, um aumento ou uma diferença inter-hemisférica, pois a imagem do SPECT de cada indivíduo é examinada isoladamente e as variações visíveis a olho nu são observadas. A equipe tinha conhecimento de que estava observando os exames dos pacientes do Estudo do FSCr em Esquizofrênicos; porém, no Serviço de Medicina Nuclear da UNICAMP, a inspeção das imagens é feita por uma equipe constituída por técnicos qualificados e experientes e pelos residentes do serviço, minimizando-se, assim, a subjetividade, que é completamente suprimida à quantificação dos dados.

Quando os indivíduos são agrupados, ou quando uma variável específica, por exemplo o tipo de síndrome ou o subtipo clínico, determina um subgrupo, consideram-se os valores quantitativos para a análise estatística, e as variações individuais podem diluir-se nos valores grupais, não sendo detectadas. Isto aconteceu em relação à hiperperfusão nos pacientes com sintomas positivos, que não foi significativa estatisticamente.

A classificação clínica, nos trabalhos de FSCr e metabolismo cerebrais que revisamos, pouco foi utilizada. Porém, de acordo com o DSMIII-R, a sintomatologia dos subtipos clínicos catatônico (negativismo, rigidez e postura catatônica) e desorganizado (de incoerência ídeoverbal e embotamento afetivo), do subtipo paranóide (delírios e alucinações), são sintomas predominantemente negativos, nos dois primeiros e positivos, no último, sugerindo uma correspondência descritiva entre o subtipo paranóide com a síndrome Tipo I, e os subtipos catatônico e desorganizado com a síndrome Tipo II.

Ao considerarmos esta equivalência, os resultados do estudo, apontam para que, independentemente do tipo de classificação utilizada, os sintomas negativos correlacionam-se à redução do FSCr no córtex frontal, nos dois hemisférios cerebrais, e no córtex temporal inferior e parietal, apenas no hemisfério esquerdo. Os gânglios da base, também apresentam redução do FSCr, parecendo independente da sintomatologia, visto ter sido detectada em pacientes de todos os subtipos clínicos.

Pacientes com diferentes classes de sintomas provavelmente apresentam diferentes padrões de perfusão cerebral. A divisão mais evidente refere-se às síndromes negativa e positiva, nas quais, no nosso, e na maioria dos estudos revisados, o padrão de perfusão é mais uniforme, tendendo ao de déficit na primeira, e mais variável, podendo ser de aumento, de déficit ou de ambos simultaneamente, na segunda.

6.2.3 Pacientes usando risperidona: aumento do FSCr no lobo temporal no hemisfério esquerdo, no lobo parietal no hemisfério direito e no giro do cíngulo no hemisfério direito

Comparando os dois grupos de pacientes submetidos a diferentes tipos de neurolépticos, encontramos que os pacientes utilizando Risperidona apresentavam um maior FSCr que aqueles utilizando neurolépticos típicos, no lobo parietal direito, no temporal esquerdo e no giro do cíngulo, direito.

Nossa amostra se constituiu, na sua quase totalidade, de pacientes medicados. Isto nos impossibilita de averiguar o comportamento do FSCr na ausência desta variável.

Porém os estudos têm demonstrado a presença de alterações do metabolismo e do FSCr em esquizofrênicos virgens de medicação (Sheppard et al, 1983; Rubin et al, 1991; Buchsbaum et al., 1992a e 1992b; Andreasen et al, 1992; Ebmeier et al, 1993; Rubin et al, 1994 b) e livres de medicação, por tempo variável (Buchsbaum et al, 1982; Weinberger et al, 1986; Gur et al, Wisel et al, 1987 a e 1987 b; Mathew, 1988; Wolkin et al, 1988 e 1992; Tamminga et al, 1992; Wolkin et al, 1992; Rubin et al, 1994 a; Steinberger et al, 1995; Batista et al, 1995).

Estudos, cujo delineamento incluiu a comparação entre grupos de esquizofrênicos utilizando neurolépticos e livres deles, verificaram que as alterações incidem sobre os dois grupos indiscriminadamente. (Buchsbaum et al, 1982; Mathew et al, 1982; Gur et al 1987; Paulmann et al, 1990; Buchsbaum et al, 1992 a). Brodie e colegas (1984) verificaram que a hipofrontalidade detectada em pacientes livres de medicação melhora após a introdução dos neurolépticos.

Wisel e colegas (1987), comparando pacientes tratados há menos de 3 meses a pacientes com longa duração do tratamento, não encontraram diferença entre o metabolismo regional absoluto dos dois grupos. Lawrie e colegas (1995) não encontraram diferença no FSCr, quando separaram pacientes em resistentes e responsivos nem influência da dose de medicação, em clorpromazina equivalentes, sobre o FSCr. Berman e colegas (1992), examinando 10 pares de gê-

meos concordantes para esquizofrenia, divididos em um subgrupo tomando altas doses de neurolépticos e outro tomando baixas doses, encontraram que, nos pacientes com altas doses de medicação, havia hiperfrontalidade, sugerindo que os neurolépticos causavam melhora do FSCr.

Estes estudos parecem indicar que os neurolépticos não provocam redução no FSCr, pelo contrário, alguns deles sugerindo que há aumento do FSCr na vigência do uso destes fármacos.

Por outro lado, Volkow e colegas (1986), em estudo com PET, detectaram metabolismo cerebral mais alto, em quatro esquizofrênicos crônicos virgens de medicação em relação a doze controles normais, antes da injeção aguda de 5mg de tiotixene; não houve alteração no padrão metabólico após a injeção do neuroléptico, que apenas se acentuou, surgindo uma diferença significativa estatisticamente nos gânglios da base à direita; isto sugere que, na ausência de exposição crônica à medicação, o padrão de metabolismo cerebral é inverso ao comumente detectado em pacientes longamente expostos à medicação. Da mesma forma, Matsuda e colegas (1991), em estudo com SPECT, examinaram três esquizofrênicos e dois controles normais antes e após a injeção de 5mg de haloperidol; eles detectaram que, após a injeção do medicamento, houve uma melhora do FSCr no lobo frontal e redução de hiperatividade nos lobos temporal, occipital e parietal, que havia no hemisfério dominante dos pacientes antes da medicação. Entretanto, estes dois estudos realizaram-se em uma amostra demasiado pequena, sendo arriscada a generalização dos achados.

Szechtman e colegas (1988) estudaram com PET o metabolismo cerebral de cinco esquizofrênicos tratados por até um ano, de 12 esquizofrênicos tratados por quatorze anos e de 10 controles normais e encontraram um padrão de atividade metabólica aumentada no lobo frontal e diminuída nas áreas posteriores, que não se modificou até um ano de tratamento, exceto por um aumento da atividade do estriado; este padrão se atenuou em torno dos sete anos de medicação, quando já se encontraram um elevado padrão de atividade no estriado e no tálamo; segundo os autores, a longa exposição aos neurolépticos pode contribuir para a hipofrontalidade detectada em outros estudos.

Embora o resultado dos últimos estudos citados incitem alguma controvérsia sobre o efeito dos neurolépticos no metabolismo e no FSCr, é improvável que as alterações detectadas nos pacientes esquizofrênicos sejam apenas um artefato desta variável externa. Sem dúvida, os pacientes nunca tratados são uma população muito mais adequada para o estudo das características fundamentais da doença, por apresentarem as condições biológicas originais, não-alteradas por variáveis externas (Vita et al, 1995). Entretanto, as próprias características da doença minimizam a possibilidade de que os pacientes cheguem a um centro capaz de realizar estudos de metabolismo e FSCr sem nenhum manejo

clínico anterior, impondo aos pesquisadores as restrições nas características das amostras estudadas.

Os resultados do nosso estudo sugerem que o tipo de neuroléptico empregado exerce diferente efeito sobre o FSCr em diferentes regiões cerebrais: a risperidona aumenta o FSCr em áreas específicas – o lobo parietal, temporal e giro do cíngulo.

O haloperidol é um neuroléptico típico, que tem o mecanismo de ação ligado ao bloqueio dos receptores dopaminérgicos do tipo D2, variando entre 70% a 90% (Farde et al, 1992; Stahl, 1998 b). Ao mesmo tempo que este mecanismo lhe confere a potência clínica, especialmente sobre os sintomas positivos da esquizofrenia, através do bloqueio dos receptores nas vias mesolímbica (fundamentalmente) e mesocortical, também caracteriza o seu perfil de efeitos colaterais. O bloqueio da transmissão dopaminérgica na via nigroestriatal, com a alta concentração dos receptores D2 nos gânglios da base, provoca os sintomas extrapiramidais; com o bloqueio dopaminérgico na via túbero-infundibular, surgem os efeitos colaterais endocrinológicos. A flufenazina, que também foi empregada nos pacientes deste estudo, tem mecanismos de ação semelhante ao haloperidol.

As vias de transmissão dopaminérgica estendem-se largamente no cérebro, por regiões corticais e subcorticais. Os receptores D2, que até o momento têm sido associados aos efeitos terapêuticos dos neurolépticos típicos, possuem uma alta concentração nos gânglios da base, espalham-se pelo sistema límbico (septo, hipocampo, bulbo olfatório, núcleo accumbens, amígdala e córtex), mas têm uma baixa concentração no lobo frontal, região classicamente ligada aos sintomas negativos da esquizofrenia.

A risperidona é um neuroléptico atípico, cujo mecanismo de ação está ligado ao bloqueio dos receptores serotoninérgicos e dopaminérgicos, embora, no caso destes últimos, com menor intensidade do que o bloqueio pelos neurolépticos típicos.

As vias serotoninérgicas originam-se nos núcleos da rafe e projetam-se ascendentemente para o córtex cerebral, sistema límbico, gânglios da base, formação reticular, substância negra, tálamo, e, descendentemente, para a medula espinhal (Graeff, 1997). Apesar desta vasta e abrangente presença no sistema nervoso central, há variações na distribuição e morfologia dos terminais, bem como no tipo de receptor 5HT neles contido, e na resposta desencadeada à estimulação dos mesmos (Busatto, 1996). Em consonância com esta assertiva, Kuikka e colegas (1995), examinando com SPECT 28 voluntários normais, encontraram uma alta atividade de receptores 5HT no córtex frontal medial, no tronco cerebral, no hipotálamo e no córtex occipital, enquanto que a atividade de DA se concentrava nos gânglios da base.

A partir do advento dos neurolépticos atípicos, sendo a clozapina o primeiro deles, evidenciaram-se os benefícios clínicos do bloqueio dos receptores 5HT no tratamento da esquizofrenia. A clozapina bloqueia cerca de 80% dos receptores 5HT₂ no neocórtex (Nordström et al, 1993); enquanto isto, são ocupados apenas 38% a 63% dos receptores D₂, o que é um índice muito menor que o dos neurolépticos típicos, porém bloqueia entre 38% a 52% dos receptores D₁, que não têm nenhuma ocupação evidente por neurolépticos típicos (Farde et al, 1992). Com estas características, a clozapina apresenta uma resposta clínica favorável, mesmo nos pacientes resistentes a tratamentos anteriores (Meltzer, 1992 a e 1992b).

Nyberg e colegas (1993), em estudos com PET com radioligante, demonstraram que a risperidona tem alta afinidade pelos receptores 5HT₂ e D₂, bloqueando-os em torno de 60%, no córtex frontal e de 50%, no estriado, respectivamente; e que, no córtex frontal, existe uma alta densidade de receptores 5HT₂ e baixa densidade de receptores D₂. Busatto e colegas (1995), em estudo SPECT com radioligante, compararam o padrão de ligação com o receptor D₂ no estriado produzido pela risperidona, pelo remoxipride, pela clozapina e pelos antipsicóticos típicos; demonstraram que a risperidona, o remoxipride e os neurolépticos típicos produzem um padrão semelhante entre si e bem maior do que nos pacientes utilizando clozapina. Apesar dos resultados, a incidência dos sintomas extrapiramidais foi muito pequena nos pacientes com risperidona e remoxipride, levando ao questionamento de uma relação direta entre estes sintomas e o nível de ocupação dos receptores D₂ no estriado, isto é, os receptores D₂ no estriado foram bloqueados com uma intensidade semelhante pelos neurolépticos típicos e pela risperidona, entretanto esta última substância induziu sintomas extrapiramidais com muito menor frequência, o que torna possível inferir outro mecanismo de ação para a produção dos sintomas extrapiramidais, que não apenas o bloqueio de D₂ no estriado.

As vias serotoninérgicas e dopaminérgicas possuem um estreito paralelismo anatômico (Graeff, 1996; Stall, 1997b), e quando do uso da risperidona, são ambas afetadas através do bloqueio dos receptores 5HT₂ e D₂. Não sabemos o que foi responsável pelo maior FSCr detectado nos pacientes que utilizaram esta droga, nem encontramos entre estudos revisados, indicações que nos ajudassem a esclarecer o fenômeno.

Podemos inferir que, como o lobo temporal esquerdo comporta a área de Wernick, uma ação específica nesta região possa melhorar o mecanismo de interpretação da experiência sensorial e da linguagem. O giro do cíngulo é um componente do sistema límbico, integrando o circuito neuronal que controla o comportamento emocional e a motivação; uma ação específica nesta área pode abrandar o embotamento afetivo e estimular a integração social.

Os pacientes, selecionados para o estudo com a risperidona, eram, na maioria, resistentes a tratamentos anteriores e apresentavam quadro psicopatológico mais grave. Não analisamos estatisticamente as diferenças clínicas entre o subgrupo utilizando neurolépticos típicos ou risperidona, o que nos impede de afirmar, indubitavelmente, que o achado é um reflexo do uso da medicação a não das características clínicas dos subgrupos estudados.

Outros ensaios são necessários para verificar se o fenômeno é replicável e qual o seu significado farmacológico e clínico.

6.3 Conclusões

1. Pacientes esquizofrênicos apresentam hipoperfusão no lobo frontal e nos gânglios da base, sugerindo uma alteração fisiológica cortical e subcortical.
2. Os pacientes com sintomas negativos apresentam hipoperfusão no lobo frontal e no córtex esquerdo, temporal e parietal. A disfunção nestas áreas pode justificar os sintomas da síndrome negativa, especialmente relacionados às funções do lobo frontal, como o afastamento social e o embotamento afetivo, e do lobo temporal, como a alogia.
3. Pacientes com sintomas positivos e mistos apresentam um padrão de perfusão cerebral variável, com áreas de redução e aumento do fluxo sanguíneo cerebral, sugerindo uma alteração fisiológica em diversos sistemas e regiões cerebrais, que podem estar hiperfuncionantes (relacionando-se aos sintomas positivos) e hipofuncionantes (relacionando-se aos sintomas negativos).
4. A risperidona pode aumentar o FSCr no lobo temporal esquerdo, no giro do cíngulo e no lobo parietal direito.

Este é o primeiro estudo de FSCr com SPECT em uma amostra de pacientes brasileiros. Os resultados foram muito semelhantes aos relatados nos estudos internacionais, reafirmando que as disfunções detectadas são fenômenos peculiares da esquizofrenia.



Anexo - 1

Protocolo de estudo do fluxo sanguíneo cerebral em pacientes esquizofrênicos.

Data da entrevista:

Data do SPECT:

HC:

1. Anamnese

Dados demográficos

Iniciais:

Sexo: () masc. () fem ()

Data do nascimento:

Estado civil: () solteiro () casado () viúvo
 () separado () coabitação

Naturalidade:

Procedência:

Profissão:

Situação profissional:

Atividade atual:

Escolaridade:

() analfabeto

() 1º grau incompleto

() 1º grau completo

() 2º grau incompleto

() 2º grau completo

() Nível universitário incompleto

() Nível universitário completo

Domicílio:

() mora com cônjuge () mora com pais
() mora com filhos () mora sozinho
() outros. Especificar:

História Psiquiátrica

Queixa principal:

História da doença atual:

Idade do início dos sintomas psicóticos: _____ anos

Idade da primeira hospitalização psiquiátrica: _____ anos

Número de hospitalizações psiquiátricas prévias: _____

Está hospitalizado _____ sim _____ não. Duração da hospitalização: _____ dias

Duração da doença: _____

Medicação

Droga:

Dose ao dia:

Datas de início e de retirada:

Antecedentes pessoais

Condições de parto: hipóxia perinatal?

Desenvolvimento psicomotor:

Doença e/ou tratamentos psiquiátricos anteriores:

Tentativa de suicídio anterior? e ou homicídio

É destro ou sinistro?

Hábitos: (intensidade/duração):

 uso de álcool:

 uso de drogas:

 adição a medicamentos:

 tabagismo:

 uso de cafeína:

História familiar de doença psiquiátrica ou neurológica?

 () sim () não () não sabe

Se sim, descrever: familiar e doença:

.....

História de vida: relatar gestação, infância, adolescência, vida adulta, como foi a vida do paciente nestes períodos, como era visto pelos parentes, seus hábitos, fatos importantes da vida da família, sexualidade, aspectos socioeconômicos, vida atual.

2. Exame mental

Estado mental atual:
Aparência:
Consciência:
Orientação:
Atenção:
Memória:
Pensamento:
Senso-percepção:
Afetividade/humor:
Inteligência:
Linguagem:
Conduta:
Juízo Crítico:

3. Exame físico

PA:	Pulso:
Temp.:	Peso:
Altura:	Exame especial (Por órgãos e sistemas):

4. Diagnóstico – DSMIII-R

- A. Presença de sintomas psicóticos característicos na fase ativa (1), (2) ou (3), pelo menos por uma semana (a menos que os sintomas sejam efetivamente tratados)

(1) dois dos seguintes:

- a) delírio () b) alucinação proeminente()
- c) incoerência ou acentuado afrouxamento de associações ()
- d) comportamento catatônico ()
- e) afeto embotado ou amplamente inapropriado ()

(2) delírios bizarros ()

(3) alucinações proeminentes de uma voz, cujo conteúdo não tem relação com depressão ou elação, mantendo um comentário sobre o comportamento ou pensamento da pessoa, ou vozes conversando entre si. ()

B. Funcionamento pessoal acentuadamente abaixo do nível mais elevado atingido antes do aparecimento da doença ()

C. Distúrbio esquizoafetivo e distúrbio do humor foram eliminados ()

D. sintomas contínuos da perturbação por pelo menos seis meses, com uma fase ativa de no mínimo uma semana, se os sintomas forem efetivamente tratados, com ou sem fase prodrômica residual, como abaixo: ()

Fase Prodômica: clara deterioração do funcionamento anterior à doença, envolvendo pelo menos dois dos sintomas abaixo:

Fase Residual: após a fase ativa, persistem pelo menos dois dos sintomas abaixo.

Sintomas prodrômicos ou residuais:

- (1) acentuado isolamento ou afastamento social ()
- (2) acentuado prejuízo no funcionamento no trabalho ()
- (3) comportamento acentuado peculiar ()
- (4) afeto embotado ou inapropriado ()
- (5) fala digressiva, vaga, superelaborada, circunstancial ou pobre fala ()
- (6) acentuado prejuízo na higiene e no cuidado com a aparência pessoal ()
- (7) crenças estranhas ou pensamento mágico, influenciando o pensamento e inconsistente com as normas culturais ()
- (8) experiências perceptivas incomuns ()
- (9) acentuada falta de iniciativa, interesse, energia ()

E. não se pode estabelecer que um fator orgânico iniciou ou manteve a perturbação ()

Classificação do curso

- 1. Subcrônico: duração da doença, entre seis meses e dois anos ()
- 2. Crônico: mais de dois anos de doença ()
- 3. Subcrônico com exacerbação: reemergência dos sintomas em uma pessoa com curso subcrônico ()

4. Crônico com exacerbação aguda: reemergência dos sintomas em uma pessoa com curso subcrônico ()
5. Em remissão: quando uma pessoa com esquizofrenia está livre de todos os sintomas da doença ()

Subtipos:

1. Paranóide ()
Delírio sistematizado com freqüentes alucinações auditivas relacionadas. Não há incoerência, afrouxamento acentuado de associações, embotamento afetivo, comportamento catatônico ou desorganização ampla do comportamento.
2. Catatônico ()
Estupor catatônico
Negativismo catatônico
Rigidez catatônica
Postura catatônica
Excitação catatônica
3. Desorganizado ()
Incoerência: afrouxamento acentuado de associações ou comportamento amplamente desorganizado
Afeto embotado ou amplamente inapropriado
Não reúne os critérios para tipo catatônico
4. Indiferenciado ()
Estão presentes, simultaneamente, delírios proeminentes, alucinações, incoerência ou comportamento amplamente desorganizado.
5. Residual ()
Ausência de delírios proeminentes, alucinações, incoerência ou comportamento amplamente desorganizado.

Evidência contínua da perturbação, como indicado por dois ou mais dos sintomas residuais relacionados no critério D para esquizofrenia.

Escala de Avaliação do Funcionamento Global

CÓDIGO

- DE 90 A 81 Sintomas ausentes ou mínimos ()
- DE 80 A 71 Se sintomas presentes são reações transitórias e previsíveis aos estressores psicossociais ()
- DE 70 A 61 Alguns sintomas leves mas funcionando bem ()
- DE 60 A 51 Sintomas moderados, ou dificuldade moderada no funcionamento social, ocupacional ou escolar ()
- DE 50 A 41 Sintomas graves, prejuízo sério no funcionamento social, ocupacional ou escolar ()
- DE 40 A 31 Algum prejuízo nos testes da realidade ou comunicação, prejuízo importante em várias áreas ()
- DE 30 A 21 Comportamento é consideravelmente influenciado por delírios e alucinações, existe grave prejuízo na comunicação, julgamento ou funcionamento ()
- DE 20 A 11 Corre algum perigo, ocasionalmente deixa de manter a mínima higiene pessoal ()
- DE 10 A 1 Perigo persistente, incapacidade para manter a mínima higiene pessoal, sério ato suicida ()

Súmula do Diagnóstico – DSMIII-R

EIXO I – *Esquizofrenia*: Catatônica ()

Desorganizada ()

Paranóide ()

Indiferenciada ()

Residual ()

Curso:

Subcrônica ()

Crônica ()

Subcrônica c/ exacerbação ()

Crônica c/ exacerbação ()

Em remissão ()

Eixo II –

Eixo III –

Eixo IV – Estressores Psicossociais:

Gravidade

Eixo V – Funcionamento Atual

Ano passado

Anexo 2

Consentimento Escrito

_____ fui esclarecido(a) acerca da natureza do
ESTUDO COMPARATIVO DO FSCr ENTRE PACIENTES ESQUIZOFRÊNICOS E CONTRO-
LES NORMAIS e dos procedimentos a que serei submetido(a) e concordo em partici-
par do mesmo.

Paciente ou responsável

Anexo 3

Escala das Síndromes Positiva e Negativa (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS)

Os parênteses devem ser preenchidos com escores: 1 – ausente; 2 – mínimo; 3 – leve; 4 – moderado; 5 – moderadamente grave; 6 – grave; 7 – extremo. As instruções para pontuação estão contidas no manual explicativo da PANSS (KAY ET AL, 1993).

1. Escala positiva (p)

P1 Delírio ()

P2 Desorganização Conceitual ()

P3 Comportamento Alucinatório ()

P4 Excitação ()

P5 Grandiosidade ()

P6 Desconfiança/perseguição ()

P7 Hostilidade ()

Subtotal ()

Escala negativa (n)

N1 Embotamento afetivo ()

N2 Retraimento emocional ()

N3 Contato pobre ()

N4 Retraimento social (passividade/apatia) ()

N5 Dificuldade no pensamento abstrato ()

N6 Falta de espontaneidade de fluência no discurso ()

N7 Pensamento estereotipado ()

Subtotal ()

3. Escala de psicopatologia geral (g)

- G1 Preocupação somática ()
- G2 Ansiedade ()
- G3 Sentimento de culpa ()
- G4 Tensão ()
- G5 Maneirismo e postura estereotipoide ()
- G6 Depressão ()
- G7 Retardo motor ()
- G8 Falta de cooperação ()
- G9 Conteúdo incomum do pensamento ()
- G10 Desorientação ()
- G11 Atenção pobre ()
- G12 Falta de julgamento e insight ()
- G13 Ambivalência volitiva ()
- G14 Pobreza no controle dos impulsos ()
- G15 Introversão ()
- G16 Esquiva social ativa ()
- Subtotal** ()

Referências Bibliográficas

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. - **Manual de diagnóstico e estatística de distúrbios mentais**. (terceira edição revisada) (**DSM-III-R**). São Paulo, Manole, 1987. 602 p.
- ANDREASEN, N.C., ed. - **Can schizophrenia be localized in the brain?** Washington, American Psychiatric Press, 1986. 86 p.
- ANDREASEN, N.C. - Diagnosis, assessment, and neural substrates of schizophrenia. **Triangle**. Basle, 4 (31): 127-32, 1992.
- ANDREASEN, N.C. - Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. **Arch. Gen. Psychiatry**. V. 49: 943-58, 1992.
- ANDREASEN, N.C. - Is schizophrenia a temporolimbic disease? In: ANDREASEN, N.C., ed. **Can schizophrenia be localized in the brain?** Washington, American Psychiatric Press, 1986. 86 p. p. 37-52.
- ANDREASEN, N.C. - Nuclear magnetic resonance imaging. In: ANDREASEN, N.C., ed. - **Brain imaging: applications in psychiatry**. Washington, American Psychiatry Press, 1989. 384 p. p. 67-122.
- ANDREASEN, N.C. - Positive Vs. Negative Schizophrenia: a critical evolution. **Schizophrenia Bulletin**. 11(3): 380-389, 1985.
- ANDREASEN, N.C. - Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia. **The Lancet**. (346): 477-81, 1995.
- ANDREASEN, N.C. - The Diagnosis of schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin**. Iowa City, 1(13): 9-22, 1987.
- ANDREASEN NANCY C. & MOUSSAOUI NAKANE Y. Módulo 1 – Apresentação clínica. In: Aprendendo e ensinando sobre esquizofrenia–WPA, 1996, p.1 a 33.
- ANDREASEN, N.C & OLSEN, S. - Negative and positive schizophrenia: definition and validation. **Arch. Gen. Psychiatry**. 39: 789-94, july 1982a.
- ANDREASEN, N.C.; SMITH, M.R.; JACOBY, C.G.; DENNERT, J.W.; OLSEN, S.A. Ventricular enlargement in schizophrenia: definition and prevalence. **Am J. Psychiatry**. 139: 292-6, march 1982b.
- ANDREASEN, N.C.; OLSEN, S.A.; DENNERT, J.W.; SMITH, M.R. - Ventricular enlargement in schizophrenia: Relation Ship to positive and negative symptoms. **Am. J. Psychiatry**. 139: 297-302, march 1982c.
- ARIEL R.N.; GOLDEN, C.J.; BERG, R.; QUAIPE, M.; DIRKSEN, J.W.; FORSELL, T.; WILSON, J.; GRABER, B. - Regional cerebral blood flow in schizophrenics. **Arch. Gen. Psychiatry**. 40: 258-263, march 1983.

- BAJC, M.; MEDVED, V.; BASIC, M.; BABIC, D. - Cerebral perfusion inhomogeneities in schizophrenia demonstrated with single photon emission computed tomography and Tc99m-hexamethylpropylene-neamineoxim. Acta. Psych. Scand. 80: 427-33, 1989.
- BARTLETT, E.J.; BRODIE, J.D.; SIMKOWITZ, P.; DEWEY, S.L.; RUSINEK, H.; WOLF, A.P.; FOWLER, J.S.; VOLKOW, N.D.; SMITH, G.; WOLKIN, A.; CANCRO, R. - Effects of haloperidol challenge on regional cerebral glucose utilization in normal subjects. Am J. Psychiatry. 151 (5): 681-6, may 1994.
- BATISTA, J.F.; GALLIANO, M.C.; TORRES, L.A.; HERNÁNDEZ, M.C.; SOSA, F.; PERERA, A.; Pérez, M. - Brain single-photon emission tomography with technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime in adolescents with initial-state schizophrenia. Eur. J. Nucl. Med. 11 (22): 1274-7, nov 1995.
- BERMAN, K.F.; & SUDDATH, R. - Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. Am. J. Psychiatry. (149): 890-7, 1992.
- BERMAN, K.F.; TORREY, E.F.; WEINBERGER, D.R. - Regional cerebral blood flow in monozygotic twins discordant for schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry. 49: 927-34, 1992.
- BERMAN, K.F. & WEINBERGER, D.R. - Lateralization of cortical function during cognitive tasks: regional cerebral blood flow studies of normal individuals and patients with schizophrenia.
- BERMAN, K.F.; ZEC, R.F.; WEINBERGER, D.R. - Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. (43): 126-35, feb. 1986.
- BERRIOS, G.E. - Positive and negative symptoms and Jackson. Arch. Gen. Psychiatry. 42: 95-7. 1985.
- BLACK, D.W.; YATES, W.R.; ANDREASEN, N.C. - Esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme e transtornos delirantes (paranóides).. In: TALBOTT, J. A. ;. HALES, R.; YUDOFKY, S. C. - **Tratado de Psiquiatria**, Porto Alegre: Artes Médicas. 1992.
- BLEULER, E. - **Demencia precoz: el grupo de las esquizofrenias**. Buenos Aires, Paidós, s/d. 538 p.
- BRANDÃO, M.L.; GRAEFF, F.G. - Etiopatogenia.. In: CAETANO, D.; FROTA-PESSOA, O.; BECHELLI, L.P.C., eds. - **Esquizofrenia: atualização em diagnóstico e tratamento**. Rio de Janeiro, Atheneu, 1993. 312 p. p. 149-59.
- BREIER, A.; BUCHANAN, R.W.; ELKASHEF, A.E.; MUNSON, R.C.; KIRKPATRIK, B.; GELLAD, F.G. - Brain morphology and schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry. (49): 921-6, 1992.

- BRODIE, J.D.; CHRISTMAN, D.R.; CORONA, J.F.; FOWLER, J.S.; GOMEZ-MONT, F.; JAEGER, J.; MICHEELS, P.A.; ROTROSEN, J.; RUSSEL, J.A.; VOLKOW, N.D.; WIKLER, A.; WOLF, A.P.; WOLKIN, A. - *Patterns of metabolic activity in the treatment of schizophrenia*. **Ann Neurol**. 15 (suppl): 166-9, 1984.
- BUCHANAN, R.W., BREIER, A., KIRKPATRICK, B., et al (1993). Structural abnormalities in deficit and nondeficit schizophrenia. **Am. J. Psychiatry**. 150, 59-65.
- BUSCHBAUM, M.S. - Positron-emission tomography and regional brain metabolism in schizophrenia research. In: VOLKOW, N.D. & WOLF, A.P., eds. - **Position-Emission Tomography in schizophrenica Research**. Washington, American Psychiatric Press, 1991. 124 p. p. 27-45.
- BUSCHBAUM, M.S. - *The Frontal lobes, basal ganglia, and temporal lobes as sites for schizophrenia*. **Schizophrenia Bulletin**. 3 (16): 379-88, 1990.
- BUCHSBAUM, M.S.; HAJER, R.J.; POTKIN, S.G.; NUECHTERLEIN, K.; BRACHA, H.S.; KATZ, M.; LOHR, J.; WU, J.; LOTTENBERG, S.; JERABEK, P.A.; TRENNY, M.; TAFALLA, R.; REYNOLDS, C.; BUNNEY, W.E. - *Frontostriatal disorder of cerebral metabolism in never-medicated schizophrenics*. **Arch. Gen. Psychiatry**. (49): 935-42, dec. 1992.
- BUCHSBAUM, M.S.; INGVAR, D.H.; KESSLER, R.; WATERS, R.N.; CAPPELLETTI, J.; KAMMEN, D.P.; KING, A.C.; JOHNSON, J.L.; MANNING, R.; FLYNN, R.W.; MANN, L.S.; BUNNEY JR., W.E.; SOKOLOFF, L. - Cerebral glucography with positron tomography: use in normal subjects and in patients with schizophrenia. **Arch. Gen. Psychiatry**. (39): 251-9, march. 1982.
- BUCHSBAUM, M.S.; POTKIN, S.G.; SIEGEL, B.V.; LOHR, J.; KATZ, M.; GOTTSCHALK, L.A.; GULASEKARAM, B.; MARSHALL, J.F.; LOTTENBERG, S.; TENG, C.Y.; ABEL, L.; PLON, L.; BUNNEY JR., W.E. - Striatal metabolic rate and clinical response to neuroleptics. **Arch. Gen. Psychiatry**. (49): 966-74, december 1992.
- BUSATTO FILHO, G. - Serotonia e esquizofrenia: algo de novo para os pacientes? **Monitor Psiquiátrico**. 1(2): 4-5, mar/abr 1996.
- BUSATTO FILHO, G. - SPET blood flow studies and the functional anatomy of psychiatric disorders. **Cambridge Medical Reviews: Neurobiology and Psychiatry**. (3): 81-109, Cambridge University Press, 1995.
- BUSATTO FILHO, G.; COSTA, D.C.; ELL, P.J.; PILOWSKY, L.S.; DAVID, A.S.; KERWIN, A.S. - Regional cerebral blood flow (rCBF) in schizophrenic during verbal memory activation: a 99m Tc-HMPAO single photo emission tomography (SPECT) study. **Psychological Medicine**. (24):, 463-72. Cambridge University Press, 1994.
- BUSATTO FILHO, G. & PILOWSKY, L.S. - *Neuroreceptor mapping with in-vivo imaging techniques: principles and applications*. **British Journal of Hospital Medicine**. 7 (53): 309-13, 1995.

- BUSATTO FILHO, G.; PILOWSKY, L.S.; COSTA, D.C.; ELL, P.J.; VERHOEFF, N.P.L.G.; KERWIN, R.W. - Dopamine D2 receptor blockade in vivo with the novel antipsychotics risperidone and remoxipride: an 123 I-IBZM single photon emission tomography (SPECT) study. *Psychopharmacology*. 117: 55-61, 1995.
- CAETANO, D. - Classificação e critérios diagnósticos. In: CAETANO, D.; FROTA-PESSOA, O.; BECHELLI, L.P.C., eds. *Esquizofrenia: atualização em diagnóstico e tratamento*. Rio de Janeiro, Atheneu, 1993. 312 p. p. 7-30.
- CAETANO, D. - Risperidona: um novo antipsicótico atípico: revisão da farmacocinética e da farmacodinâmica. *J. Bras. Psiquiatria*. 44 (6): 305-10, 1995.
- CAETANO, D.; VERSIANE, M.; DITTMAR, W.H.; BAHLS, S.C.; SILVA, J.A.C.; MORENO, R.; LOUZÁ NETO, M.; DUNNINGHAM, W.; RUSCHEL, S.; COSTA, D.A.; LIMA, P.A.P.; BASTOS FILHO, O.C.; BECHELLI, L.P.C.; CAMPOS, J.A.O.; MELLO, M.F.; OLIVEIRA, I.; SHIRAKAWA, I.; ABREU, P.B.; SONNENREICH, C.; BUSNELLO, E. - Tratamento a longo prazo de pacientes psicóticos com a risperidona: um estudo multicêntrico aberto. *J. Bras. Psiquiatria*. 5 (44) (separata), maio 1995.
- CARLSSON, A. - Overview of dopamine mechanisms: neurochemical and pharmacological evidence. In: HELMCHEN, H. & HENN, F.A. *Biological perspectives of schizophrenia*. New York, John Wiley & Sons, 1987. 354 p. p. 283-97.
- CARPENTER, W.T., BUCHANAN, R.W., KIRKPATRICK, B., (1991) Chapter 1: the concept of the negative symptoms of schizophrenia. Em: **Negative schizophrenic symptoms: pathophysiology and clinical implications**. (Ed. John F. Grende & Rajiv Tandon) Washington: American Psychiatric press.
- CATAFAU, A.M., PARELLADA, E., LOMENÁ, F.J.; Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia: resting and activation technetium-99m-HMPAO SPECT patterns in young neuroleptics naive patients with acute disease. *J. Nuclear Med.*, v. 35, n. 6, June, 1994.
- CLASSIFICAÇÃO DE TRANSTORNOS MENTAIS DE COMPORTAMENTO DA CID - 10: DESCRIÇÕES CLÍNICAS E DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS. Organização Mundial da Saúde. Porto Alegre, Artes Médicas, 1993.
- COFFMAN, J.A. - Computed tomography in psychiatry. In: ANDREASEN, N.C., ed. - **Brain Imaging: applications in psychiatry**. Washington, American psychiatry Press, 1989. 384 p. p. 1-65.
- CREESE, I.; BURT, D.R.; SNYDER, S.H. - Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*. (192): 481-3, 1976.
- CROW, T.J. - Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Brit. Med. J.*, (192): 66-8, 1980.
- CROW, T.J. - The Scope for nongenetic factors in etiology: the retrovirus/transposon hypothesis. In: HELMCHEN, H. & HENN, F.A., eds. *Biological perspectives in*

- schizophrenia**. Chichester, John Wiley & Sons, 1987. 354 p., p. 85-105.
- CROW, T.J. - The Two-Syndrome concept: origins and current status. **Schizophrenia Bulletin**. (11): 471-86, 1985.
- CROW, T.; FALLOON, I.; HIRSCH, S.; MOUSSAOUI, D. - Tratamento. In: UM PROGRAMA educacional. **Ensinando e aprendendo sobre esquizofrenia**. WPA, módulo 3: p. 1-10, 1995.
- DAVIS, K.L.; KANH, R.S.; KO, G. - Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. **Am. J. Psychiatry**. (148): 1474-86, nov. 1991.
- DAVIS, K.L.; KANH, R.S.; KO, G.; DAIVSON, M. - Negative symptoms in schizophrenia: definition and reliability. **Arch. Gen. Psychiatry**. (39): 784-8, 1991.
- DEVOUS, M.D. - Imaging Brain Function by single-Photon Emission computer Tomography. In: ANDREASEN, N.C., ed. **Brain imaging: applications in psychiatry**. Washington, American Psychiatry Press, 1989. 384 p., p. 147-234.
- DUPONT, R.M.; LEHR, P.P.; LAMOUREAUX, G. - Preliminary report: cerebral blood flow abnormalities in older schizophrenic patients. **Psych. Res. Neuroimaging**. (55): 121-30, 1994.
- EBMEIER, K.P.; BLACKWOOD, D.H.R.; MURRAY, C.; SOUZA, V.; WALKER, M.; DOUGALL, N.; MOFFOT, A.P.R.; O'CARROLL, R.E.; GOODWIN, G.M. - Single photon emission tomography with 99mTc-exametazime in unmedicated schizophrenic patients. **Biological Psychiatry**. 33 (7): 485-95, apr. 1993.
- EBMEIER, K.P.; LAWRIE, S.M.; BLACKWOOD, D.H.R.; JOHNSTONE, E.C. - Hypofrontality revisited: a high resolution single photon emission computed tomography in schizophrenia. **Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry**. 4 (58): 452-6, apr. 1995.
- ERBAS, B.; KUMBASAR, H.; ERBEGIN, G.; BEKDIK, C. - Tc-99m-HMPAO/SPECT determination of regional cerebral blood flow changes in schizophrenics. **Clinical Nuclear Medicine**. (15): 904-7, 1990.
- EY, H.; BERNARD, P.; BRISSET, C. - As Psicoses esquizofrênicas. In: EY, H.; BERNARD, P.; BRISSET, C. **Manual de psiquiatria**. 5 ed. Rio de Janeiro, Masson, 1981. 1257 p., p. 534-615.
- FALLOON, I.R.H. - Family management of schizophrenia. In: WELLER, M. & John LIBBEY, J., eds - **International perspectives in schizophrenia-biological, social and epidemiological findings**. London-Paris, 1990. p. 293-305.
- FARDE, L.; NORDSTRÖM, A-L.; WIESEL, F-A.; PAULI, S.; HALLDIN, C.; SEDVALL, G. - Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. **Arch. Gen. Psychiatry**. (49): 538-44, jul. 1992.
- FARDE, L.; WIESEL, F.^a; STONE-ELANDER, S.; HALLDIN, C. NORDSTRÖM, A-L.; HALL, H.; SEDVALL, G. - D2 dopamine receptors in neuroleptics-naïve schizophrenic

- patientes. Arch. Gen. Psychiatry. (47): 213-9, mar. 1990.
- FEIGHNER, J.T.; ROBINS, E.; GUZE, S.P.; WOODRUFF, R.A.; WINOKUR, G.; MUNOZ, R. -
Diagnostic criteria for use in psychiatric research.. Arch. Gen. Psychiatry.
(26): 57-63, 1972.
- FENTON, W.S. & MCGLASHANO, T.H.. - Natural history schizophrenia subtypes.
Arch. Gen. Psychiatry. (48): 978-86, nov. 1991.
- FLAUM, M. & SWAYZEII, V.W. - Positive and negative symptoms. In: FLAUM, M. &
SWAYZEII, V.W. Positive vs. negative schizophrenia: a critical evolution.
Schizophrenia Bull. (11): 380-9, 1990.
- FRITH, C.D. & DONE, J. - Towards a neuropsychology of schizophrenia. Brit.
J. Psych. (153): 437-43, 1988.
- FROTA-PESSOA, O. - Genética. In: CAETANO, D.; FROTA-PESSOA, O.; BECHELLI, L.P.C.
eds. - **Esquizofrenia: atualização em diagnóstico e tratamento**. São Paulo.
Atheneu, 1993. 312 p. p. 105-33.
- GOLD, J.M.; GOLDBERG, T.E.; WEINBERGER, D.R. - Prefrontal function and
schizophrenia symptoms. **Neuropsychiatry, Neuropsychology and**
Behavioral Neurology. 4 (5): 253, 61.
- GRAEFF, F.G. - Antipsicóticos. In: GRAEFF, F.G. - **Drogas, psicotrópicas e**
seu modo de ação. 2 ed. São Paulo, EPU, 1989. 135 p., p. 21-39.
- GRAEFF, F.G. - Elementos de anatomia e fisiologia do cérebro. In: GRAEFF,
F.G. - **Drogas, psicotrópicas e seu modo de ação**. 2 ed. São Paulo,
EPU, 1989. 135 p., p. 1-10.
- GRAEFF, F.G. - Neurotransmissão no sistema nervoso central. In: GRAEFF, F.G. -
Drogas, psicotrópicas e seu modo de ação. 2 ed. São Paulo, EPU, 1989. 135
p., p.11-20.
- GRAEFF, F.G. & BRANDÃO, M.L. - Esquizofrenia. In: GRAEFF, F.G. & BRANDÃO, M.L. - **Neurobiologia**
das doenças mentais. 4 ed. São Paulo, Lemos, 1997, 188 p., p. 51-78.
- GRAEFF, F.G. & BRANDÃO, M.L. - Sistema nervoso central. In: GRAEFF, F.G. & BRANDÃO,
M.L. - **Neurobiologia das doenças mentais**. 4 ed. São Paulo, Lemos, 1997, 188
p., p. 31-50.
- GÜNTHER, W. - MRI-SPECT and PET-EEG findings on brain dysfunction
schizophrenia. Biol. Psychiatry. (16): 445-62, 1992.
- GÜNTHER, W.; MOSER, E.; MUELLER-SPSHN, F.; - Pathological cerebral blood flow
during motor function in schizophrenic and endogenous depressed patients.
Biol. Psychiatry. (21): 889-99, 1986.
- GÜNTHER, W.; PETSCH, R.; STEINBERG, R.; MOSER, E.; STRECK, P.; HELLER, H.;
KURTZ, G. HIPPIUS, H. - Brain dysfunction during motor activation in
schizophrenia measured by cerebral blood flow and magnetic resonance
imaging. Biol. Psychiatry. (29): 35-555, 1991.

- GUR, R.C. - Gender differences in regional cerebral blood flow. **Schizophrenia Bull.** (16): 247-54, 1990.
- GUR, R.E. & GUR, R.C. - Laterality in schizophrenia: positron-emission tomography studies. In: VOLKOW, N.D. & WOLF, A.P., eds. - **Progress in Psychiatry**. (33): 47-58, 1991.
- GUR, R.E., GUR, R.C., SAYKIN, A.J., et al : neurobehavioral studies in schizophrenia: implication for regional brain dysfunction. **Schizophrenia Bull.** 16, 445-451. 1990.
- GUR, R.E.; RESNICK, S.M.; ALAVI, A.; GUR, R.C.; CAROFF, S.; DANN, R.; SILVER, F.L.; SAYKIN, A.J.; CHAWLUK, J.B.; KUSHNER, M.; REIVICH, M. - Regional brain function in schizophrenia. **Arch. Gen. Psychiatry**. (44): 119-25, 1997.
- GUYTON, A.C. & HALL, J.E. - Behavioral and motivational mechanism of the brain - The Limbic system and the hypothalamus. In: GUYTON, A.C. & HALL, J.E. - *Textbook of medical physiology*. 9 ed. Philadelphia, WB Saunders Company. 1148 p., p. 749-60.
- GUYTON, A.C. & HALL, J.E. - States of brain activity sleep; brain waves. Epilepsy. Psychoses. In: GUYTON, A.C. & HALL, J.E. - *Textbook of medical physiology*. 9 ed. Philadelphia, WB Saunders Company. 1148 p., p. 761-8.
- GUYTON, A.C. & HALL, J.E. - The Cerebellum, the basal ganglia, and overall motor control. In: GUYTON, A.C. & HALL, J.E. - *Textbook of medical physiology*. 9 ed. Philadelphia, WB Saunders Company. 1148 p., p. 715-31.
- GUYTON, A.C. & HALL, J.E. - The Cerebral Cortex. Intellectual Function of the Brain and Learning and Memory. In: GUYTON, A.C. & HALL, J.E. - *Textbook of medical physiology*. 9 ed. Philadelphia, WB Saunders Company. 1148 p., p. 733-47.
- HÄFNER, H. - The Epidemiology of schizophrenia. **Triangle**. 4(31): 133-54, 1992.
- HAIER, R.J.; POTKIN, S.J. - Frontostriatal disorder of cerebral metabolism in never-medicated schizophrenics. **Arch. Of Gen. Psychiatry**. (49): 932-35, 1992.
- HAWTON, K.; SHEPSTONE, B.; SOPER, N.; REZNEK, L. - Single photon emission computerised tomography (SPECT) in schizophrenia. **Brit. J. of Psychiatry**. (156): 425-7, 1990.
- HEMMINGSSEN, R.; HOLM, S.; et al - Relationship between brain structure and function in disorders of the schizophrenic spectrum: single photon emission computerized tomography and psychopathology of first episodes. **Acta Psych. Scand.** (90): 281-9, 1994.
- HESS, J.E.; BRACHA, S.H.; KLEINMAN, J.E.; CREESE, I. - Dopamine receptor subtype imbalance in schizophrenia. **Life Science**. 15 (40), 1487-97, 1987.
- HOLM, S.; MADSEN, P.L. et al - Regional cerebral blood flow distribution in newly diagnosed schizophrenia and schizophreniform disorder. **Psych. Res. Neuroimaging**. (53): 57-75, 1994.
- HOWELLS J.G. - ***The concept of schizophrenia: historical perspectives.*** Washington. American Psychiatric Press, 1988. 107 P.

- HÜBNER, C.K. & LOUZÁ NETO, M.R. - Aspectos Somáticos. In: CAETANO, D.; FROTA-PESSOA, O.; BECHELLI, L.P.C., eds. - **Esquizofrenia : atualização em diagnóstico e tratamento**. São Paulo, Atheneu, 1993. 312 p., p.135-47.
- INGVAR, D., H. & FRANZÉN, G. - *Abnormalities in chronic schizophrenia*. **Acta Psych. Scand.** (30): 425-62, 1974.
- JABLENSKY, A. - *Cross-cultural aspects of schizophrenia*. **Triangle**. 4 (31). 1992, p.163-74.
- JABLENSKY, A.. - *Interaction of environmental and endogenous factors in schizophrenia*. In: WELLER, M., ed. - **International perspectives in schizophrenia: biological, social and epidemiological findings**. London, Jonh Libbey, 1990. 327 p., p. 167-78.
- JIBIKI, I.; MATSUDA, H.; YAMAGUCHI, N.; KUROKAWA, K. HISADA, K. - *Acutely administered haloperidol-induced widespread reduction of regional cerebral blood flow observed from subtraction of brain imaging with single photon emission computed tomography using technetium-99m hexamethylpropyleneamine oxime*. **Neuropsychobiology**. (24): 125-8, 1990.
- JOHNSTONE, E. - *In vivo and postmortem evidence of structural changes*. In: HELMCHEN, H. & HENN, F.A., eds. - **Biological perspectives of schizophrenia**. Chichester, Jonh Wiley & Sons, 354 p., p. 187-200, 1987.
- JOHNSTONE, E.; CROW, T.J.; FRITH, C.D.; CARNEY, M.W.P.; PRICE, J.S. - *Mechanism of the antipsychotic effect in the treatment of acute schizophrenia*. **The Lancet**. i: 848-51, 1978.
- JOHNSTONE, E.; CROW, T.J.; FRITH, C.D.; HUSBAND, J.; KREEL, L. - *Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia*. **The Lancet**. (30): 924-6, 1976.
- KAPLAN, H.I.; SADOCK, B.J.; GREBB, J.A. - *Esquizofrenia*. In: KAPLAN, H.I.; SADOCK, B.J.; GREBB, J.A. - **Compêndio de psiquiatria**. 7 ed. Porto Alegre, Artes Médicas, 1997. 1169 p., p. 439-66.
- KAPLAN, H.I.; SADOCK, B.J.; GREBB, J.A. - *O Cérebro e o comportamento*. In: KAPLAN, H.I.; SADOCK, B.J.; GREBB, J.A. - **Compêndio de psiquiatria**. 7 ed. Porto Alegre, Artes Médicas, 1997. 1169 p., p. 95-157.
- KAY, S.R.; OPLER, L.A.; FISZBEIN, A. - *Manual explicativo da escala das síndromes positiva e negativa - PANSS-P* In Press, 1993.
- KAY, S.R. - *Methods of positive-negative assessment*. In: KAY, S.R. - **Positive and negative syndromes in shizophrenia: assessment and reserch**. New York, Brunner-Mazel, 1991.
- KEITH, S.J.; REGIER, D.A.; RAE, D.S. - *Schizophrenic disorders*. In: ROBINS, L.N. & REGIER, D.A, eds.- **Psychiatric disorders in America: the epidemiologic catchment area study (ECA)**., New York, The Free Press, 1991. 449 p., p. 33-52.

- KENDELL, R.E.; COOPER, J.E.; GOUDAY, A.G. - *Diagnostic criteria of American and British psychiatrist.* **Arch. Gen. Psychiatry**. (25): 123-30, 1971.
- KETY, SEYMOUR, S. - *The Significance of genetic factors in the aetiology of schizophrenia: results.* In: WELLER, M., ed. - ***International perspectives in schizophrenia: biological, social and epidemiological findings***. London, John Libbey, 1990. 327 p., p.123-38.
- KIRKPATRICK, B. & BUCHANAN, R.W. - *The Neural basis of the deficit syndrome of schizophrenia.* **J Nerv Ment Dis**. (178): 545-55, 1990.
- KLEMM, E.; GRÜNWARD, F.; KASPER, S.; MENZEL, C.; BROICH, K.; DANOS, P.; REICHMANN, K.; KRAPPEL, C.; RIEKER, O.; BRIELE, B.; HOTZE, A.L. MÖLLER, H.-J.; BIRSACK, H.-J. - *[123I]IBZM SPECT for imaging of striatal D2 dopamine receptors in 56 schizophrenic patients taking various neuroleptics.* **Am J. Psychiatry**. 2 (153): 183-90, 1996.
- KRAEPELIN, E. - ***Dementia praecox and paraphrenia***. Edinburgh, Livingstone, 1919. 331 p.
- KUIKKA, J.T.; TIHONEN, J.; BERGSTRÖM, K.A.; KARHU, J.; HARTIKAINEN, H.; LÄNSIMIES, E.; LEHTONEN, J.; HAKOLA, P. - *Imaging of serotonin and dopamine transporters in the living human brain.* **Eur. J. Nucl Med**. 4 (22): 346-50, apr. 1995.
- LAWRIE, S.M.; INGLE, G.T.; SANTOSH, C.G.; ROGERS, A.C.; RIMMINGTON, J.E.; NAIDU, K.P.; BEST, J.J.K.; O'CARROLL, R.E.; GOODWIN, G.M.; EBMEIER, K.P.; JOHNSTONE, E.C. - *Magnetic resonance imaging and single photon emission tomography in treatment-responsive and treatment-resistant schizophrenia.* **Brit. J. Psychiatry**. (167): 202-10, 1995.
- LAWRIES, M.L.; BLACKWOOD, D.H.R.; JOHNSTONE, E.; GOODWIN, G.M. - *Hypofrontality revised: high resolution single photon emission computed tomography study in schizophrenia.* **J. Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**. (58): 452-6, 1995.
- LEFF, J. - *Autonomic changes and expressed emotion.* In: WELLER, M., ed. - ***International perspectives in schizophrenia: biological, social and epidemiological findings***. London, John Libbey, 1990. 327 p., p. 285-91.
- LEWIS, S.W.; FORD, R.A.; SYED, G.M.; REVELEY, A.M.; TOONE, B.K. - *A Controlled study of 99m Tc-HMPAO single-photon emission imaging in chronic schizophrenia.* **Psychological Medicine**. (22): 27-35, 1992.
- LIDDLE, P.F.; FRISTON, C.D.; FRITH, C.D.; HIRSCH, S.R.; JONES, T.; FRACKOWIAK, R.S.J. *Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia.* **Brit. J. Psychiatry**. (160): 179-86, 1990.
- LIDSKY, T.I.; WEINHOLD, P.M.; LEVINE, F.M. - *Implications of basal ganglionic dysfunction for schizophrenia.* **Biol. Psychiatry**. 1 (14): 3-12, 1979.
- MACKAY, A.V.P. - *Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine.* **Brit. J. Psychiatry**. (137): 379-86, 1980.

- MACKAY, A.V.P.; BIRD, E.D.; IVERSEN, L.L.; SPOKES, E.G.; CREESE, I.; SNYDER, S.H. *Dopaminergic abnormalities in post mortem schizophrenic brain. Advances in Biochemistry Psychopharmacology*. (24): 325-33, 1980.
- MACKAY, A.V.P.; IVERSEN, L.L.; ROSSOR, M.; SPOKES, E.; BIRD, E.; ARREGUI, A.; CREESE, I.; SNYDER, H. - *Increased brain dopamine and dopamine receptors in schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry*. (39): 991-7, sept 1982.
- MACNEIL, T.F. - *Perinatal influences in the development of schizophrenia*. In: HELMCHEN, H. & HENN, F.A., eds. - **Biological perspectives of schizophrenia**. Chichester, John Wiley & Sons, 354 p., p. 125-38, 1987.
- MARI, J.J. *Epidemiologia*. In: CAETANO, D.; FROTA-PESSOA, O.; BECHELLI, L.P.C., eds. - **Esquizofrenia: atualização em diagnóstico e tratamento**. São Paulo. Atheneu, 1993. 312 p., p. 99-103.
- MATHEW, R.J.; DUNCAN, G.C.; WEINMAN, M.L.; BARR, L.D. - *Regional cerebral blood flow in schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry*. (39): 1121-4, oct. 1982.
- MATHEW, R.J.; MEYER, J.S.; FRANCIS, D.J.; SCHOOLAR, J.C.; WEINMAN, M.; MORTEL, K.F. - *Regional cerebral blood flow in schizophrenia: a preliminary report. Am. J. Psychiatry*. 138. 1. Jan. 1981.
- MATHEW, R.J. & WILSON, W.H. *Cerebral blood flow responses to inhaled carbon dioxide in schizophrenia. Acta Psych. Scand.* (81): 497-506, 1990.
- MATHEW, R.J. & WILSON, W.H. *Chronicity and low anteroposterior gradient of cerebral blood flow in schizophrenia. Am. J. Psychiatry*. (147): 211-3, 1990.
- MATHEW, R.J.; WILSON, W.H.; TANT, S.R. - *Determinants of resting cerebral blood flow in normal subjects. Biol psychiatry*. (21): 907-14, 1986.
- MATHEW, R.J.; WILSON, W.H.; TANT, S.R.; ROBINSON, L.; PRAKASH, R. - *Abnormal resting regional cerebral blood flow patterns and their correlates in schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry*. (45): 542-9, 1988.
- MATSUDA, H.; ITSUKI, J.; KINUYA, K.; KINUYA, S.; SHUKE, N.; SUMIYA, H.; TONAMI, N.; HISADA, K. - *Tc 99m HMPAO SPECT Analysis of neuroleptic effects on regional brain function. Clin. Nuc. Med.* 9 (16): 660-4, set.sep. 1991.
- MCGUFFIN, P.; OWEN, M.J. FARMER, A.E. - *Genetic basis of schizophrenia. The Lancet*. (346): 672-8, 16 sep 1995.
- MELTZER, H.Y. - *Clozapine: pattern of efficacy in treatment-resistant schizophrenia*. In: MELTZER, H.Y. & BOND, D.D., eds. - **Novel antipsychotic drugs**. New York, Raven Press, 1992a. 267 p., p. 1-13.
- MELTZER, H.Y. - *The Mechanism of action of clozapine in relation to its clinical advantages*. In: MELTZER, H.Y. & BOND, D.D., eds. - **Novel antipsychotic drugs**. New York, Raven Press, 1992b 267 p., p. 33-46.
- MELTZER, H.Y. & STAHL, S.M. - *The Dopamine hypothesis of schizophrenia: a review. Schizophrenia. Bull.* (2): 19-76, 1976.

- MENEZES, P.R. - *Perfil psicopatológico e ajustamento social de pacientes esquizofrênicos internados: um estudo transversal em uma área geográfica delimitada da zona norte da cidade de São Paulo*. Tese de Mestrado, 1993, USP
- MONTGOMERY DOUGLAS C., **Design and Analysis of Experiments**. John Wiley & Sons. New York, p. 418, 1976.
- MORIHISA, J.M. & WEINBERGER, D.R. *Is schizophrenia a frontal lobe disease? An organizing theory of relevant anatomy and physiology*. In: ANDREASEN, N.C., ed. **Can schizophrenia be localized in the brain?** Washington, American Psychiatric Press, 1986. 86 p. p. 17-36.
- MORRISON, DONALD F. - **Multivariate Statistical Methods**. New York, McGraw-Hill, 1967. 416 p,
- NASRALLAH, H.A. - *Is schizophrenia a left hemispheric disease?* In: ANDREASEN, N.C., ed. **Can schizophrenia be localized in the brain?** Washington, American Psychiatric Press, 1986. 86 p. p. 53-74.
- NASRALLAH H.A.; OLSON, S.C.; MCCALLEY-WHITTERS, M.; CHAPMAN, S.; JACOBY, C.G. - *Cerebral ventricular enlargement in Schizophrenia*. **Arch. Gen. Psychiatry**. (43):157-9, feb. 1986.
- NORDSTROM, A.-L. FARDE, L.; HALLDIN, C. - *High 5-HT₂ Receptor occupancy in clozapine treated patients demonstrated by PET*. **Psychopharmacology**. (110): 365-7, 1993.
- NORUSIS, M.J. - **SPSS/PC⁺ - Advanced Statistics, for the IBM PC/XT/AT**. McGraw-Hill. 1996. pB 202.
- NYBERG, S.; FARDE, L.; ERIKSSON, L.; HALLDIN, C.; ERIKSSON, B. - *5HT₂ And D₂ Dopamine receptor occupancy in the living human brain: a PET study with risperidone*. **Psychopharmacology**. (110): 265-72, 1993.
- OLSEN, S.A.; DENNERT, J.W.; et al *Ventricular enlargement in Schizophrenia: relationship to positive and negative symptoms*. **Am. J. Psychiatry**. (139): 297-302, 1982.
- PAULMAN, R.G.; DEVOUS, M.D.; GREGORY, R.R.; HERMAN, J.H.; JENNINGS, L.; BONTE, F.J.; NASRALLAH, H.A.; RAESE, J.D. - *Hipofrontality and cognitive impairment in schizophrenia: dynamic single-photon tomography and neuropsychological of schizophrenic brain function*. **Biol psychiatry**. (27): 377-99, 1990.
- PEARLSON, G.D. - *Neuroimaging in schizophrenia research*. **Schizophrenia Bull**. 2 (19): 327:53, 1993.
- PILOWSKY, L.S.; COSTA, C.D.; ELL, P.J.; MURRAY, R.M.; VERHOEFF, N.P.L.G.; KERWIN, R.W. *Antipsychotic medication: D₂ dopamine receptor blockade and clinical response: a ¹²³I IBZM SPECT (single photon emission tomography) study*.

Psychological Medicine. (23): 791-7, 1993.

PILOWSKY, L.S.; COSTA, C.D. ELL, P.J.; MURRAY, R.M.; VERHOEFF, N.PL.G.; KERWIN, R.W. - Clozapine, single photon emission tomography, and D2 dopamine receptor blockade hypothesis of schizophrenia. **The Lancet**. (340): 199-202, july 1992.

PILOWSKY, L.S.; COSTA, C.D.; ELL, P.J.; VERHOEFF, N.PL.G.; MURRAY, R.M.; KERWIN, R.W. - D2 dopamine receptor binding in the basal ganglia of antipsychotic-free schizophrenic patients na 123I-IBZM single photon emission compurerised tomography study. **Brit. J. Psychiatry**. (164): 16-26, 1994.

PILOWSKY, L.S - Positron emission tomography revel eleveted D2 dopamine receptors in drug-naive schizophrenics. **Science**, 1986; 234:1558-63.

PROPPING, P - Genetics of schizophrenia. **Triangle**. 1 (32): 7-13, 1993.

RANDRUP, A. & MUNKAVAD, I. - Stereotyped activities produced by amphetamine in several animal especies and man. **Psychopharmacologia**. (11): 300-10, 1967.

RUBIN, P; HEMMINGSEN, R.; HOLM, S.; MOLLER-MADSEN, S.; HERTEL, C.; POVLSSEN, U.J.; KARLE, A. - Relationship between brain structure and function in disorders of the schizophrenic spectrum: single positron emission computerized tomography of first episodes. **Acta Psychiat Scand**. (90): 281-9, 1994.

RUBIN, P; HOLM, S.; FRIBERG, L.; VIDEBECH, P; ANDERSEN, H.S.; BENDSEN, B.B.; STROMSO, N.; LARSEN, J.K.; LARSEN, N.A.; HEMMINGSEN, R. - Altered modulation of prefrontal and subcortical brain activity in newly diagnosed schizophrenia and schizophreniform disorder. **Arch. Gen. Psychiatry**. (48): 987-95, 1991.

RUBIN, P; HOLM, S.; MADSEN, PL.; FRIBERG, L.; VIDEBECH, P; ANDERSEN, H.S.; BENDSEN, B.B.; STROMSO, N.; LARSEN, J.K.; LARSEN, N.A.; HEMMINGSEN, R. - Regional cerebral blood flow distribution in newly diagnosed schizophrenia and schizophreniform disorder. **Psychiatry Research**. (53): 57-75, 1994.

SANFILIPPO, M.; WOLW, A.P; et al. - Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. **Arch. Gen. Psychiatry**. (49): 959-65, dec. 1992.

SARTORIUS, N.; JABLENSKY, A.; KORTEN, A.; ERNBERG, G.; ANKER, M.; et al: - Early manifestatios and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. **Psychological Medicine**. (16): 909-28, 1986.

SCHNEIDER, K. - **Psicologia clínica**. São Paulo: Mestre Jou, 1968. P.

SCHULZ, S.C.; KOLLER, M.M.; KISHORE, P.R.; HAMER, M.R; JEROME, J.G.; FRIEDEL, R. -Ventricular enlargement in teenage patients with schizophrenia spectrum disorder. **Am. J. Psychiatry**. (140): 1592-95, 1983.

SEDVALL, G.; & FARDE, L.- Chemical brain anatomy in schizophrenia. **The Lancet** 16 (346): 743-9, sep 1995.

- SEEMAN P. - Atypical neuroleptics: role of multiples receptors, endogenous dopamine, and receptor linkage. *Acta Psych. Scand.* 82 (suppl. 358): 14-20, 1990.
- SEEMAN, P.; LEE, T.; CHAU WONG K. - Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*. (261): 717-9, 1976.
- SEEMAN, P. & NIZNIK, H. B. - Dopamine receptors and transporters in parkinson's disease and schizophrenia. *The faseb Journal*. 10 (4): 2737-44, 1990.
- SHEPPARD, G.; GRUZELIER, J.; MANCHADA, R.; HIRSCH, S.R. - 15 O Positron emission tomographic scanning in predominantly patients. *The Lancet*. 24 (31): 1448-52, DEC. 1983.
- SHIRAKAWA, I. - *Histórico e conceito*. In: CAETANO, D.; FROTA-PESSOA, O.; Bechelli, L.P.C., eds. **Esquizofrenia: atualização em diagnóstico e tratamento**. Rio de Janeiro, Atheneu, 1993. 312 p. p.3-6.
- SPITZER, R.L.; ENDICOTT, J.; ROBINS, E. - Research diagnostic criteria: rationale and reability. *Arch. Gen. Psychiatry*. (35): 773 - 82, 1978.
- STAHL, S.M. - *Neurolépticos convencionais e novos antipsicóticos na esquizofrenia*. In: STAHL, S.M. - **Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações clínicas**. Rio de Janeiro, Editora Médica e Científica, 1998. 426 p., p. 299-328.
- STAHL, S.M. - *Psicose e esquizofrenia*. In: STAHL, S.M. - **Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações clínicas**. Rio de Janeiro, Editora Médica e Científica, 1998. 426 p. p. 283-28.
- STEINBERG, J.L.; DEVOUS, M.D.; MOELLER, F.G.; PAULMAN, R. G.; RAESE, J.D.; GREGORY, R.R. - Cerebellar blood flow in schizophrenic patients and normal control subjects. *Psych. Res. Neuroimaging*. (61): 15-31, 1995.
- SZECHTMAN, H.; NAHMAS, C.; GARNETT, E.S.; FIRNAU, G.; BROWN, G.; KAPLAN, R.D.; CLEGHORN, J.M. - Effect of neuroleptic on altered cerebral glucose metabolism In schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. (45): 523-32, 1988.
- TAMMINGA, C.A.; THAKER, G.K.; BUCHANAN, R.; KIRKPATRICK, B.; ALPHS, L.D.; CHASE, T.N.; CARPENTER, W.T. - Limbic system abnormalities identified in schizophrenia using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose and neocortical alterations with deficit syndrome. *Arch. Gen. psychiatry*. (49): 522-9, july 1992.
- TORREY, E.F.; NEOPHYDES, A.N. et al - Lateral Cerebral Ventricular enlargement in chronic schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. (36): 735-9, 1979.
- TSUANG, M.; BORGETS, B.; ANDREASEN, N.C.; FRITH, C., NIWA, S.; SCHULSINGER, F. - Mecanismos fisiopatológicos. In: **Ensinando e aprendendo sobre esquizofrenia**. WPA, 1995.
- VITA, A.; BRESSI, S.; PERANI, D.; INVERNIZZI, G.; GIOBLIO, G.M.; DIECI, M.; GARBARINI, M.; SOLE, A.; FAZIO, F. - High-resolution SPECT study of regional cerebral blood flow in drug-free and drug-naive schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 6

(152): 876-82, june 1995.

- VOLKOW, N.D.; BRODIE, J.D.; WOLF, A.P.; ANGRISI, B.; RUSSEL, J.; CANCRO, R. - *Brain metabolism in patients with schizophrenia before and after acute neuroleptic administration.* **J. Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.** (49): 1199-202, 1986.
- VOLKOW, N.D.; WOLF, A.P.; BRODIE, J.D.; CANCRO, R. - *Clinical interpretation of metabolic and neurochemical abnormalities in schizophrenic patients studied with positron-emission tomography.* In: VOLKOW, N.D. & WOLF, A.P., eds. - **Position-emission Tomography in schizophrenia Research.** Washington, American Psychiatric Press, 1991. 124 p., p. 59-73.
- VOLKOW, N.D.; WOLF, A.P.; GELDER, P.; BRODIE, J.D.; OVERALL, J.E.; CANCRO, R.; GOMEZ-MONT, F. - *Phenomenological correlates of metabolic activity in 18 patients with chronic schizophrenia.* **Am J Psychiatry.** 2 (144): 151-8, feb. 1987.
- WARKETIN, S.; NILSON, A.; KARLSOM, S. - *Cycloide psychosis: regional cerebral blood flow correlates of a psychotic episode.* **Acta Psych. Scand.** (85): 23-9, 1992.
- WEINBERGER, D.R. - *Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia.* **Arch. Gen. Psychiatry.** (44): 660-9, july, 1987.
- WEINBERGER, D.R. - *The frontal lobes, basal ganglia, and temporal lobes as a site for schizophrenia.* **Schizophrenia Bull.**, 1990; 16:379-388.
- WEINBERGER, D.R.; BERMAN K.F.; SUDDATH, R.; TORREY, E.F. - *Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins.* **Am J Psychiatry.** 7 (149): 890-7, july 1992.
- WEINBERGER, D.R.; BERMAN, K.F.; ZEC, R., F. - *Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia.* **Arch. Gen. Psychiatry.** (43): 114-35, feb. 1986.
- WEINBERGER, D.R.; BIGELOW, L.B.; KLEINMAN, J.E.; KLEIN, S.T.; ROSENBLATT, J.E.; WYATT, R.J. - *Cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia.* **Arch. Gen. Psychiatry.** (37): 11-3, jan. 1980.
- WEINBERGER, D.R.; TORREY, E.F.; NEOPHYTIDES, A.N.; WYATT R.J. - *Lateral cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia.* **Arch. Gen. Psychiatry.** (36): 735-39, 1979.
- WISSEL, F.A.; WIK, G.; SJÖGREN, I.; BLOMQVIST, G.; GREITZ, T. - *Altered relationship between metabolic rates of glucose in brain regions of schizophrenic patients.* **Acta Psych. Scand.** (76): 642-7, 1987.
- WISSEL, F.A.; WIK, G.; SJÖGREN, I.; BLOMQVIST, G.; GREITZ, T.; STONE-ELANDER, S. - *Regional brain glucose metabolism in drug free schizophrenic patients and clinical correlates.* **Acta Psych. Scand.** (76): 628-41, 1987.
- WOLF, A.P. - *Positron-emission tomography.* In: **Schizophrenia Res.**, Washington:

American Psychiatry Press, 1991.

- WOLF N.D, A.P. GELDER, P. V. et al (1987) Phenomenological correlates of metabolic. **Am. J. Psychiatry**. 144, 151-158.
- WOLKIN, A.; ANGRIST, B.; WOLF, A.; BRODIE, J.D.; WOLKIN, B.; JAEGER, J.; CANCRO, R.; RETROSEN, J. - *Low frontal glucose utilization in chronic schizophrenia: a replication study.* **Am. J. Psychiatry**. 2 (145): 251-3, 1988.
- WOLKIN, A.; JAEGER, J.; BRODIE, J.D.; WOLF, A.P.; FLWLER, J.; RETROSEN, J.; GOMEZ-MONT, F.; CANCRO, R. - *Persistence of cerebral metabolic abnormalities in chronic schizophrenia as determined by positron emission tomography.* **Am. J. Psychiatry**. 5 (142): 564-71, may 1985.
- WOLKIN, A.; SANFILIPO, M.; WOLF, A.P.; ANGRIST, B.; BRODIE, J.D.; RETROSEN, J. - *Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia.* **Arch. Gen. Psychiatry**. (49): 959-65, dec. 1992.
- WONG, D.F.; WAGNER, J.R., H.N.; TUNE, L.E.; DANNALS, R.F.; PEARLSON, G.D.; LINKS, J.M.; TAMMINGA, C.A.; BROUSSOLLE, E.P.; RAVERT, H.T.; WILSON, A.A.; TOUNG, J.K.T.; MALAT, J.; WILLIAMS, J.A.; O'TUAMA, L.A.; SNYDER, S.H.; KUCHAR, M.J.; GJEDDE, A. - *Positron emission tomography reveal elevated D2 dopamine receptors in drug-naïve schizophrenics.* **Science**. (234): 1558-63, 1986.