



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MORFOFUNCIONAIS

LIA PONTES LISBOA

**ESTUDO TOMOGRÁFICO DA PREVALÊNCIA DE CAVA CEREBRAIS E DE
OUTRAS VARIANTES NEUROANATÔMICAS EM DOIS HOSPITAIS PRIVADOS
DE FORTALEZA – CEARÁ**

FORTALEZA

2018

LIA PONTES LISBOA

ESTUDO TOMOGRÁFICO DA PREVALÊNCIA DE CAVA CEREBRAIS E DE
OUTRAS VARIANTES NEUROANATÔMICAS EM DOIS HOSPITAIS PRIVADOS
DE FORTALEZA – CEARÁ

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Departamento de Ciências
Morfofuncionais da Universidade Federal
do Ceará como requisito para obtenção do
título de Mestre.

Professor orientador: Francisco de Assis
Aquino Gondim

FORTALEZA

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

L749e Lisboa, Lia Pontes.

ESTUDO TOMOGRÁFICO DA PREVALÊNCIA DOS CAVA CEREBRAIS E DE OUTRAS
VARIANTES NEUROANATÔMICAS EM DOIS HOSPITAIS PRIVADOS DE FORTALEZA –
CEARÁ / Lia Pontes Lisboa. – 2018.

140 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina,
Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais, Fortaleza, 2018.

Orientação: Prof. Dr. Francisco de Assis Aquino Gondim.

1. Tomografia Computadorizada. 2. Prevalência. 3. Brasil. 4. Cavum Septum Pellucidum.
5. Cava. I. Título.

CDD 611

LIA PONTES LISBOA

ESTUDO TOMOGRÁFICO DA PREVALÊNCIA DOS CAVA CEREBRAIS E DE
OUTRAS VARIANTES NEUROANATÔMICAS EM DOIS HOSPITAIS PRIVADOS
DE FORTALEZA – CEARÁ

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Departamento de Ciências
Morfofuncionais da Universidade Federal
do Ceará como requisito para obtenção do
título de Mestre.

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Dr. Francisco de Assis Aquino Gondim

Livre Docente em Neurologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto -
Universidade de São Paulo (2009)

Dr. Anastácio de Queiroz Sousa

Doutor em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará (2009)

Dr. José Arnaldo Motta de Arruda

Doutor em Medicina (Neurocirurgia) pela Universidade Federal de São Paulo (2001)

A Deus, que sejam dEle todos os dias da
minha vida.

AGRADECIMENTOS

Antes e primeiro a Deus, que preparou o caminho e me colocou aqui, e agora está me concedendo sucesso, para que um dia eu possa ser útil em Sua obra.

Ao meu marido, Valdenir Martins Melo Júnior, meu equilíbrio, meu foco no meio das atribuições, minha razão no meio da emoção, por sua presença, por seus conselhos e por sua fé em mim, por me incentivar a ser melhor sempre e me dar condições pra isso.

À minha família, pais e irmãos, sempre presente, acreditando de forma tão inabalável que eu conseguiria, tantas vezes renovando minha coragem e a convicção de que eu sou capaz, muito especialmente na presença do meu irmão Mario Roberto Pontes Lisboa, meu exemplo, meu ícone acadêmico, por todas as olhadinhas, as ajudinhas e as explicações, por sua calma e sua disponibilidade sempre providencial, por ter sido o recurso infalível, pelas portas abertas e os caminhos com menos espinhos pelos quais me levou de carona e me deixou trilhar atrás de si.

Aos funcionários e professores da UFC, especialmente representados pelo meu orientador, escolhido por Deus, que conseguiu ver potencial em uma menina tão perdida e se dispôs a ajudar na busca do melhor caminho para o sucesso profissional.

Ao professor Roberto Guido Santos Paiva, preceptor do Aperfeiçoamento em Radiologia, não apenas pela permissão para acessar os exames que compuseram parte do banco de dados deste trabalho, mas principalmente por seu apoio incondicional, seus conselhos encorajadores e sua compreensão, quando minha decisão parecia incompreensível a todos.

E, por fim, mas não menos importante, a todos os colegas e amigos que estiveram comigo durante essa caminhada, que me ouviram reclamar e torceram por mim, e aos muitos que tantas vezes me substituíram em algum trabalho para que eu pudesse me dedicar ao sonho de ser MESTRE.

RESUMO

Introdução: Variantes anatômicas, em teoria, não possuem significado patológico. Das variantes intracranianas, a persistência dos *Cava* cerebrais é de grande interesse clínico, em especial do *Cavum Septum Pellucidum* (CSP) que, apesar de ser um achado comum, é admitido como marcador de disgenesia cerebral. Além dos *Cava*, algumas calcificações são pouco avaliadas e têm significado incerto na literatura.

Objetivos: Propôs-se um estudo descritivo sobre a prevalência de *Cavum Septum Pellucidum* (CSP), *Cavum Vergae* (CV) e *Cavum velum Interpositi* (CVI), bem como de algumas calcificações intracranianas e variantes neuroanatômicas encontradas em tomografias computadorizadas (TCs) de crânio em dois hospitais privados de Fortaleza. **Métodos:** Dados de 1.016 TCs de crânio do Hospital 1 e de 451 TCs do Hospital 2 foram analisados. Além da presença dos *Cava* e das calcificações, outras características foram registradas. Os pacientes foram separados em dois grupos: com e sem traumatismo crânio-encefálico (TCE). A prevalência dos *Cava* e outros achados foram avaliados nos dois grupos, entre os hospitais, e as calcificações foram classificadas quanto à possibilidade de relação com neurocisticercose (NCC).

Resultados: O sexo feminino predominou em ambas as instituições, sendo a população feminina mais idosa. O motivo de realização da TC mais representativo foi o TCE. Quase todos os tipos de *Cava* foram mais comuns no Hospital 1. O tipo mais prevalente de *Cavum* foi o CSP. A presença de NCC possível, provável ou definitiva foi maior no Hospital 1. **Conclusão:** O percentual de *Cava* cerebrais nessa população encontrou-se de acordo com outros estudos tomográficos mundiais e pode ser representativa da prevalência desse achado na classe média de Fortaleza. Houve maior proporção de *Cava* no grupo de pacientes que, provavelmente, apresentava menor condição socioeconômica, o que parece revelar uma associação inédita na literatura, na qual condição socioeconômica relaciona-se com malformação sutil do sistema nervoso central.

Palavras-Chave: Tomografia Computadorizada, *Cava*, *Cavum Septum Pellucidum*, *Cavum Vergae*, *Cavum Veli Interpositi*, Prevalência, Brasil.

ABSTRACT

Background: Anatomical variations supposedly do not have pathological significance. Among the intracranial variations, the persistence of brain *Cava*, specially *Cavum Septum Pellucidum* (CSP), exhibits great clinical relevance, because, despite being a quite common finding, it has been cited as a marker of brain dysgenesis. Besides *Cava*, some intracranial calcifications have a dubious significance in the literature, representing possible wrong diagnosis. **Aims:** This study sought to descriptively evaluate the prevalence of CSP, *Cavum Vergae* (CV) and *Cavum velum Interpositi* (CVI), as well as some intracranial calcifications and neuroanatomical variations, in brain computed tomographies (CTs) in two private hospitals in Fortaleza. **Methods:** Data of 1,016 Head CTs from Hospital 1 and 451 Head CTs from Hospital 2 were analyzed. Besides the presence of *Cava* and calcifications, other findings were also registered. Patients were divided into two groups: with and without traumatic brain injury (TBI). The prevalence of *Cava* and the other findings was assessed in both groups, among the Hospitals and the calcifications were classified considering the possibility of being related to neurocysticercosis (NCC). **Results:** Female predominance was found in both institutions and the female population was older than the male population. The most common reason ordering Head CT in the population was TBI. Except for CSP *et Vergae* and CSP (equally found in both hospitals), all types of *Cava* were more commonly found in Hospital 1. The most prevalent *Cavum* was the CSP. The presence of possible, probable or definitive NCC was higher in Hospital 1. **Conclusion:** The percentage of brain *Cava* found in our sample was similar to other tomographic studies around the world and it might be representative of the prevalence of *Cava* in the middle class of the Brazilian Northeast. There was a higher proportion of *Cava* in the group of patients with lower socioeconomic status, which, to the best of our knowledge, seems to be a novel data, emphasizing that lower socioeconomic status may be a risk factor for the development of cerebral *Cava*.

Keywords: Brazil, *Cavum septum pellucidum*; *Cavum Vergae*; *Cavum Veli Interpositi*; *Cava*; Computed tomography; prevalence.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Descrição dos limites dos Cava e sua imagem representativa	17
---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - <i>Cavum Septum Pellucidum (CSP)</i>	18
Figura 2 - <i>Cavum Septum Pellucidum et Vergae</i>	18
Figura 3 - <i>Cavum Veli Interpositi (CVI)</i>	19
Figura 4 - Embriologia da formação do corpo caloso e <i>Cavum Septum Pellucidum</i> .	22
Figura 5 - <i>Cavum</i> do <i>Septum Pellucidum</i> em ultrassonografia fetal.....	25
Figura 6 - Calcificações intracranianas consideradas fisiológicas.....	34
Figura 7 - Exemplos de outras calcificações (não fisiológicas) avaliadas	35
Figura 8 - Calcificações em peça anatômica e em tomografia computadorizada.....	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características demográficas e razões para a realização das tomografias no Hospital 1	50
Tabela 2 – Achados tomográficos na população com e sem TCE do Hospital 1	51
Tabela 3 – Achados demográficos e tomográficos na população com <i>Cava</i> (com e sem TCE) no Hospital 1	53
Tabela 4 – Características demográficas e razões para realização das tomografias no Hospital 2	54
Tabela 5 – Achados tomográficos na população com e sem TCE do Hospital 2	56
Tabela 6 – Achados demográficos e tomográficos na população com <i>Cava</i> (com e sem TCE) no Hospital 2	57
Tabela 7 – Medidas (em milímetros) dos CSP na população com TCE do Hospital 2	58
Tabela 8 – Medidas (em milímetros) dos CSP e CSP <i>et Vergae</i> na população sem TCE do Hospital 2	59
Tabela 9 – Características demográficas da amostra (total) e razões para realização das tomografias	60
Tabela 10 – Distribuição dos tipos de <i>Cava</i> na amostra (total) e nos subgrupos.....	64
Tabela 11 –Regressão logística para descrever a prevalência de qualquer <i>Cava</i> , CSP e CSP total na amostra (total) e subgrupos	65
Tabela 12 –Classificação da possibilidade de neurocisticercose (NCC) nos subgrupos avaliados.....	66

LISTA DE ABREVIATURAS

Ap	Apêndice
AVE	Acidente vascular encefálico
CC	Corpo Caloso
CSP	<i>Cavum do Septum Pellucidum</i>
CSP <i>et Vergae</i>	<i>Cavum do Septum Pellucidum et Vergae</i>
CSP_V	<i>Cavum do Septum Pellucidum vestigial</i>
CV	<i>Cavum Vergae</i>
CVI	<i>Cavum Veli Interpositi</i>
DSO	Displasia septo-óptica
MM	Milímetros
NCC	Neurocisticercose
SNC	Sistema nervoso central
TC	Tomografia computadorizada (Plural: TCs)
TCE	Traumatismo crânio-encefálico
RMN	Ressonância magnética nuclear

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Variações anatômicas intracranianas presumidas	15
1.2	<i>Cava</i> : limites e definições	15
1.3	Breve revisão sobre a formação dos CSP e CV	19
1.4	Conceitos antigos e algumas controvérsias sobre CSP e CV	24
1.5	Breves considerações sobre a ausência do CSP	26
1.6	Considerações sobre significado clínico da persistência do CSP	28
1.7	Considerações sobre formação do CVI	31
1.8	Calcificações intracranianas	32
2	OBJETIVOS	36
3	PACIENTES E MÉTODOS	37
3.1	Aspectos éticos	37
3.2	Exames realizados no Hospital 1 (2012)	38
3.3	Exames realizados no Hospital 2 (2015/2016)	38
3.3.1	<i>Protocolo de realização das tomografias computadorizadas</i>	39
3.3.2	<i>Coleta de dados</i>	39
3.3.2.1	<i>Sistematização da seleção dos exames</i>	39
3.3.2.2	<i>Critérios de inclusão</i>	39
3.3.2.3	<i>Critérios de exclusão</i>	40
3.3.2.4	<i>Número de exames e avaliação</i>	40
3.3.3	<i>Organização do banco de dados</i>	40
3.4	Seleção final: total de pacientes e grupos	41
3.5	Locais do estudo	41
3.6	Classificação dos grupos e avaliação dos parâmetros	42
3.6.1	<i>Razões médicas para realização das TCs</i>	42
3.6.1.1	<i>TCs realizadas para investigação de TCE</i>	43
3.6.1.2	<i>TCs realizadas por outras razões (não TCE)</i>	44
3.6.2	<i>Avaliação dos Cava</i>	44
3.6.2.1	<i>Medidas dos Cava no Hospital 2</i>	45
3.6.3	<i>Outros parâmetros avaliados</i>	46
3.6.3.1	<i>Outro aspecto avaliado com relação às calcificações</i>	46

3.7	Seleção das referências bibliográficas	47
3.8	Análise estatística	48
4	RESULTADOS	49
4.1	Resultados no Hospital 1	49
4.1.1	<i>Características da população do Hospital 1</i>	<i>49</i>
4.1.2	<i>Achados gerais e tomográficos encontrados nos pacientes do Hospital 1 com e sem TCE</i>	<i>49</i>
4.1.3	<i>Prevalência dos Cava nos pacientes do Hospital 1</i>	<i>52</i>
4.2	Resultados no Hospital 2.....	52
4.2.1	<i>Características da população do Hospital 2</i>	<i>52</i>
4.2.2	<i>Achados gerais e tomográficos encontrados nos pacientes do Hospital 2 com e sem TCE</i>	<i>55</i>
4.2.3	<i>Prevalência dos Cava nos pacientes do Hospital 2</i>	<i>55</i>
4.2.4	<i>Avaliação das medidas dos CSP nos pacientes do Hospital 2</i>	<i>58</i>
4.3	Características e achados gerais na amostra (Hospital 1 + Hospital 2)	59
4.3.1	<i>Status socioeconômico dos pacientes no Hospital 1 e no Hospital 2 ...</i>	<i>61</i>
4.3.2	<i>Prevalência dos Cava cerebrais na amostra total</i>	<i>61</i>
4.3.3	<i>Análises de regressão na população com Cava</i>	<i>61</i>
4.3.4	<i>Calcificações intracranianas na amostra total</i>	<i>62</i>
5	DISCUSSÃO	67
5.1	O papel da TC como neuroimagem na atualidade	67
5.2	O estudo da população em grupos com e sem TCE.....	68
5.3	Perfil das instituições, das populações e inferência socioeconômica indireta	69
5.4	Maneira de interpretação das TCs	72
5.4.1	Calcificações fisiológicas e ateromatose carotídea.....	72
5.5	CSP: uma variante anatômica?	73
5.6	A prevalência do CSP	74
5.7	Avaliação quantitativa com medidas do CSP no plano axial	77
5.8	Prevalência de CV e de CVI	81
5.9	Influência de sexo, idade e trauma na prevalência dos Cava	83
5.10	O <i>status</i> socioeconômico na prevalência dos Cava	84
5.11	Algumas considerações sobre calcificações e neurocisticercose	85

6	LIMITAÇÕES	89
7	CONCLUSÕES GERAIS	90
8	OUTRAS CONSIDERAÇÕES SOBRE ANATOMIA	91
	REFERÊNCIAS	92
	APÊNDICE A – ILUSTRAÇÕES ADICIONAIS (Figuras)	105
	APÊNDICE B – MODELO DA FICHA USADA NA COLETA DE DADOS DOS EXAMES DO HOSPITAL 1 EM 2012	112
	APÊNDICE C – PUBLICAÇÕES EM ANDAMENTO	113
	ANEXO A – RESUMO PUBLICADO NO <i>AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY</i> PELOS AUTORES RESPONSÁVEIS PELA COLETA INICIAL DOS DADOS DO HOSPITAL 1	117
	ANEXO B – LISTA DE EQUIPAMENTOS DE IMAGEM NO MUNICÍPIO DE FORTALEZA.....	119

1 INTRODUÇÃO

A formação do corpo humano pode sofrer interferência de múltiplos fatores internos e externos (DESILVA *et al.*, 2016), ocasionalmente resultando em anomalias ou malformações congênitas. As anomalias congênitas foram classificadas de forma arbitrária em maiores e menores, com base na repercussão de saúde ou cosmética nos indivíduos acometidos (MARDEN; SMITH; MCDONALD, 1964). As malformações menores não se relacionam a consequência clínica significativa (DESILVA *et al.*, 2016). Apesar da aparente irrelevância, sua presença sugere alteração no desenvolvimento embrionário e pode indicar a necessidade de investigação adicional ou maior predisposição a doenças (SPRANGER *et al.*, 1982; BERECZ *et al.*, 2017). No entanto, anomalias menores nem sempre são fáceis de reconhecer, podendo ser classificadas como tal e, em seguida, reclassificadas como variantes normais durante um mesmo estudo (MARDEN; SMITH; MCDONALD, 1964).

A organogênese não forma seres humanos idênticos (XU *et al.*, 2017), por isso, é necessário estabelecer o que é “normal”. Simultaneamente a essa definição, enuncia-se o conceito de variante anatômica ou variante da normalidade (MOORE, 1989; SAÑUDO; VAZQUEZ; PUERTA, 2003). Separar adequadamente anomalias de variantes é imperativo, pois as primeiras indicam defeitos na embriogênese e são implicadas na origem de doenças. Já variantes fenogenéticas são diversificações que ocorrem em fase posterior à organogênese (BERECZ *et al.*, 2017) e encontram-se dentro dos ditos “limites da normalidade”. Na maioria das vezes, as variações são totalmente benignas, muito embora, ocasionalmente, possam predispor ao desenvolvimento de alguma doença ou modificar sua apresentação sintomatológica (WILLAN; HUMPHERSON, 1999; SAÑUDO; VAZQUEZ; PUERTA, 2003; SIKKA; JAIN, 2012).

Impõe-se, então, um desafio no aprendizado da anatomia: reconhecer as variações anatômicas e entendê-las como parte do normal, diferenciando-as das malformações menores, com todas as suas implicações. Decidir a conduta diante de determinado achado clínico ou de imagem é cada vez mais constante no cotidiano das especialidades médicas, e conhecer os pormenores da anatomia muitas vezes assume um papel marcante nessa tarefa.

1.1 Variações anatômicas intracranianas presumidas

Supõe-se que quanto mais especializado o órgão mais complexa sua diferenciação. No cérebro, citam-se como variantes anatômicas a assimetria entre os ventrículos laterais, o alargamento de espaços de circulação líquórica e a persistência de cavidades císticas na linha média. Algumas delas sabidamente não possuem significado patológico (SHAPIRO; GALLOWAY; SHAPIRO, 1986; OSBORN, 2014). Destas, a de maior interesse clínico é, sem dúvida, o cerne da persistência dos *Cava*, principalmente o *Cavum Septum Pellucidum* (CSP), que é reconhecidamente um marcador de disgenesia cerebral (BODENSTEINER; SCHAEFER, 1990, BODENSTEINER; SCHAEFER; CRAFT, 1998), possivelmente conectado à patogênese de distúrbios comportamentais (DEGREEF *et al.*, 1992b), ao mesmo tempo que em que pode ser considerado um achado comum e sem significado clínico, ou seja, uma variante fenotípica (SARWAR 1989; NOPOULOS; KRIE; ANDREASEN, 2000; BORN *et al.*, 2004)

Além dos aspectos anatômicos de formação, vale ressaltar as diferenças entre os indivíduos normais, que aparecem de acordo com idade, durante a maturação e o envelhecimento fisiológico (OSBORN, 2014), exemplificadas pelo surgimento de alguns tipos de calcificações intracranianas (WHITEHEAD *et al.*, 2014; TURGUT *et al.*, 2008) e as mudanças de volume cerebral (LIU *et al.*, 2010). Embora corriqueiras e esperadas, essas mudanças podem se sobrepor nos processos patológicos e fisiológicos (WAHLUND *et al.*, 2016; KOSTIĆ; PETROVIĆ, 2017), dependendo da forma ou época como se apresentam.

1.2 *Cava*: limites e definições

Os *Cava* são cavidades com conteúdo líquido que surgem na linha média durante o desenvolvimento do encéfalo humano (KAUR; LING, 2016) e costumam envolver entre o final do período gestacional e os primeiros meses de vida pós-natal (SARTORI *et al.*, 2015). São em número de três, apresentam uma extensa sinonímia na literatura (SARTORI *et al.*, 2015; SABA *et al.*, 2013; MOURGELA *et al.*, 2010) e serão tratados aqui como *Cavum Septum Pellucidum* (CSP), *Cavum Vergae* (CV) e *Cavum Veli Interpositi* (CVI).

Os *Cava* apresentam relações anatômicas e limites geralmente bem estabelecidos (QUADRO), entretanto, a determinação de suas dimensões normais não costuma ser tão clara.

A presença do CSP é definida como a separação entre as lâminas do septo pelúcido de mais de 1 mm (SARWAR, 1989) ou 2 mm (SABA *et al.*, 2013). É visualizado como imagem triangular de base anterior, separando as lâminas do septo pelúcido entre os cornos anteriores dos ventrículos laterais (Figura 1). O CV é entendido como a continuação do CSP em um plano posterior ao forame de Monro. Quando ambos, CSP e CV, estão presentes, a comunicação entre eles será determinada pela relação entre o fórnix e o corpo caloso (CC). Eles podem estar a diferentes distâncias, desde aparentemente fundidos (BORN *et al.*, 2004; GRIFFITHS *et al.*, 2009), que demonstra um CSP separado de um CV, ou bem próximos, tornando estreita a comunicação e formando o aqueduto *septi* (SABA *et al.*, 2013), até completamente separados, quando há uma cavidade única entre os ventrículos cerebrais (BORN *et al.*, 2004) (Figuras 2 e Ap2).

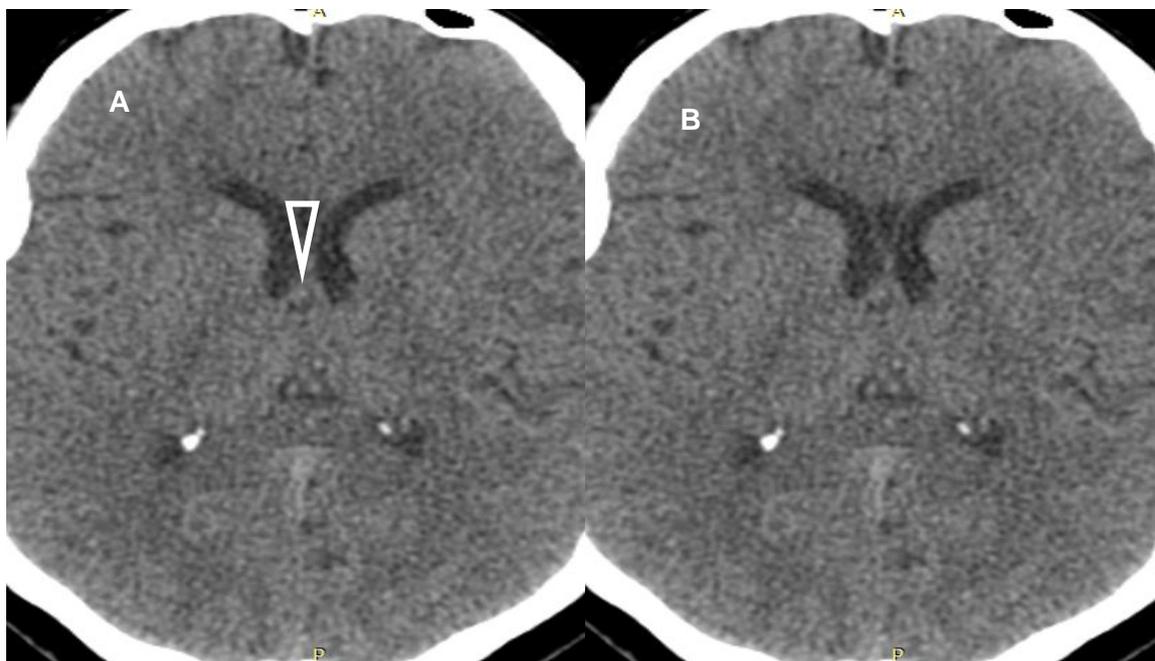
Já o CVI representa um aumento da cisterna normal (VAN TASSEL; CURÉ, 1995), caracterizado por imagem triangular de conteúdo líquido, com ápice voltado para forame de Monro, em posição mais dorsal do que os outros dois, abaixo dos cornos posteriores dos ventrículos laterais (Figura 3).

Quadro 1: Descrição dos limites dos Cava e sua imagem representativa.

LIMITES	CSP	CV	CVI
IMAGEM REPRESENTATIVA			
SUPERIOR	Tronco do CC	Tronco do CC	Esplênio do CC e comissura posterior
INFERIOR	Tronco do fórnix	Tronco do fórnix	Tela coroide do III ventrículo e tálamos
ANTERIOR	Joelho do CC	Forame de Monro	Pode chegar ao Forame de Monro no ponto em que as colunas do fórnix aproximam-se
ÂNTERO-INFERIOR	Lâmina rostral do CC e comissura anterior	Colunas do fórnix	-
POSTERIOR	Colunas do fórnix e ponto de união do fórnix com CC	Esplênio do CC	Região da pineal
PÓSTERO-INFERIOR	-	Comissura posterior	Comunica-se com a cisterna quadrigeminal
LATERAL	Lâminas do septo pelúcido	Colunas do fórnix	Colunas do fórnix

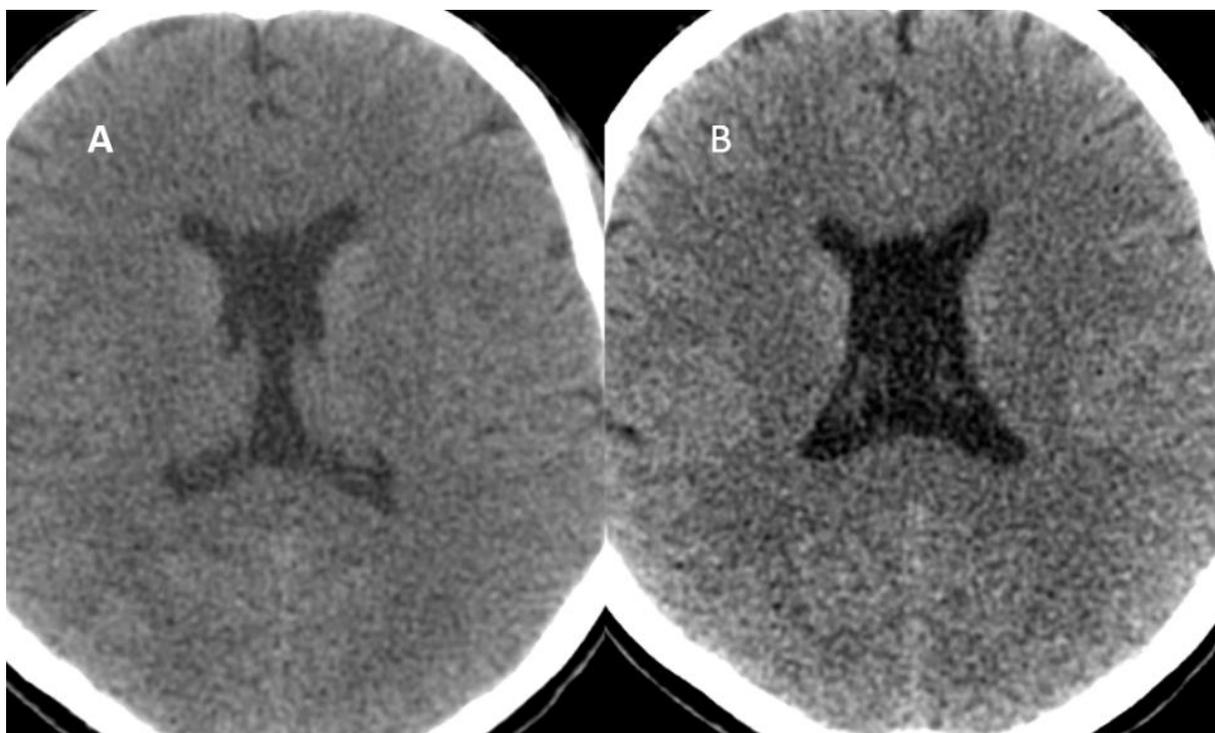
CSP: *Cavum Septum Pellucidum*, CV: *Cavum Vergae*, CVI: *Cavum Veli Interpositi*, CC: *Corpo caloso*.

Figura 1: *Cavum Septum Pellucidum (CSP)*.



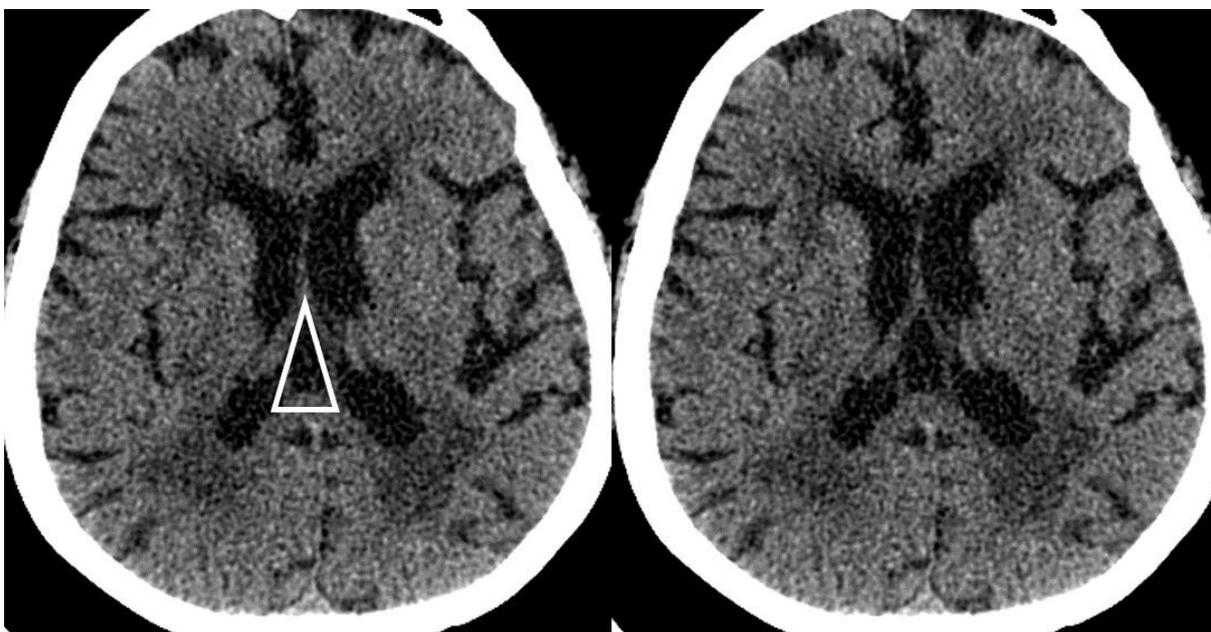
Tomografia computadorizada axial. (A e B) CSP, em (A) demarcado com desenho.

Figura 2: *Cavum Septum Pellucidum et Vergae*.



Tomografia computadorizada axial. Imagens do mesmo paciente em dois níveis diferentes, (A) na altura do forame interventricular e (B) acima. Identifica-se uma cavidade entre os ventrículos laterais, embora as lâminas do septo pelúcido possam ser difíceis de identificar na TC (B). Ver também figura Ap1.

Figura 3: *Cavum Veli Interpositi (CVI)*.



Tomografia computadorizada axial. CVI demarcado com desenho à esquerda e sem marcação à direita. Nota-se também leucoaraiose, caracterizada pela hipodensidade periventricular. Comparar com paciente da figura 2, que apresenta atenuação normal da substância branca periventricular.

1.3 Breve revisão sobre a formação dos CSP e CV

A lâmina *terminalis* é a membrana que resulta do fechamento do neuroporo anterior (SARWAR, 1989) e corresponde à extremidade rostral do prosencéfalo. Aproximadamente na 6ª semana gestacional, as vesículas telencefálicas começam a expandir (RAYBAUD, 2010), e uma lâmina de tecido nervoso, mais fina anteriormente (chamada lâmina *terminalis*) e mais espessa posteriormente (a qual se chama lâmina *reuniens* ou “platô juncional”), permanece comunicando os futuros hemisférios cerebrais (RAYBAUD, 2010; SUNDARAKUMAR *et al.*, 2015) (Figuras 4-A e 4-B). Nesse momento, parte do teto do diencéfalo e uma porção dos hemisférios primitivos adjacentes diferenciam-se em tela coróide. O prosencéfalo é completamente envolvido pela meninge primitiva (RAYBAUD, 2010).

A partir da lâmina *reuniens*, originam-se as comissuras cerebrais, (SUNDARAKUMAR *et al.*, 2015), que são feixes de substância branca que ligam áreas simétricas dos dois hemisférios cerebrais (CESARETTI *et al.*, 2015), principalmente

representadas pelas comissuras anterior, e do hipocampo (também nomeada comissura posterior), e pela maior delas, o corpo caloso (CC).

As fibras da comissura anterior, primeira a se formar, começam a aparecer por volta da 8ª semana, cruzando a parte ventral da lâmina *reuniens* (Figura 4-C) e, na 11ª semana, já é aparente, anterior ao forame interventricular. Em seguida, fibras septo-hipocampais desenvolvem-se ao longo da linha parassagital, em sentido posterior, formando fórnix primitivo (Figura 4-C). Entre a 9ª e a 11ª semana, fibras do fórnix em formação cruzam a linha média, também pela lâmina *reuniens*, junto ao ponto de fixação da tela da coróide, em posição posterior e superior à comissura anterior, sob a cobertura da meninge primitiva, que ainda envolve todo o prosencéfalo, originando, dessa forma, os primórdios da comissura do hipocampo (RAYBAUD, 2010) (Figura 4-E). Assim, as comissuras anterior e posterior cruzam a linha média pela área de continuidade já existente entre os hemisférios, a lâmina *reuniens*, sem formação de novas estruturas. Até esse momento, não há evidência de CC (RAYBAUD, 2010).

O CC, a última das comissuras a se formar, surge em animais placentários como estrutura nova, que cruza a linha média de forma independente das outras duas comissuras, que são encontradas em todos os vertebrados (RAYBAUD, 2010).

O espaço existente entre as vesículas telencefálicas corresponde à fissura inter-hemisférica em formação. Por ocasião da clivagem dos hemisférios, entre a 7ª e a 8ª semana, há um sulco na linha média denominado *sulcus medianus telencephali medii*, que, neste tempo, comunica-se com a fissura inter-hemisférica em organização (Figuras 4-A). O referido sulco aprofunda-se pela porção superior da lâmina *reuniens* separando-a em dois segmentos relacionados à margem medial dos hemisférios cerebrais (SUNDARAKUMAR *et al.*, 2015) (Figuras 4-D, 4-F).

Em torno das 11ª-12ª semanas, ocorre, então, um complexo processo de migração de células neurais a partir da zona subventricular em direção à linha média (PAUL *et al.*, 2007), que invadem a meninge primitiva ao longo da fronteira córtico-septal, ou seja, no ponto de contato entre os hemisférios cerebrais em formação e as margens laterais da lâmina *reuniens*. Aí haverá a formação de uma ponte de tecido neural, correia glial (Figura 4-G), que, junto a outros tipos de células gliais, funcionará como uma espécie de guia para que as fibras neocorticais possam cruzar a linha média sem perfurar os segmentos laterais da lâmina *reuniens* (RAYBAUD, 2010)

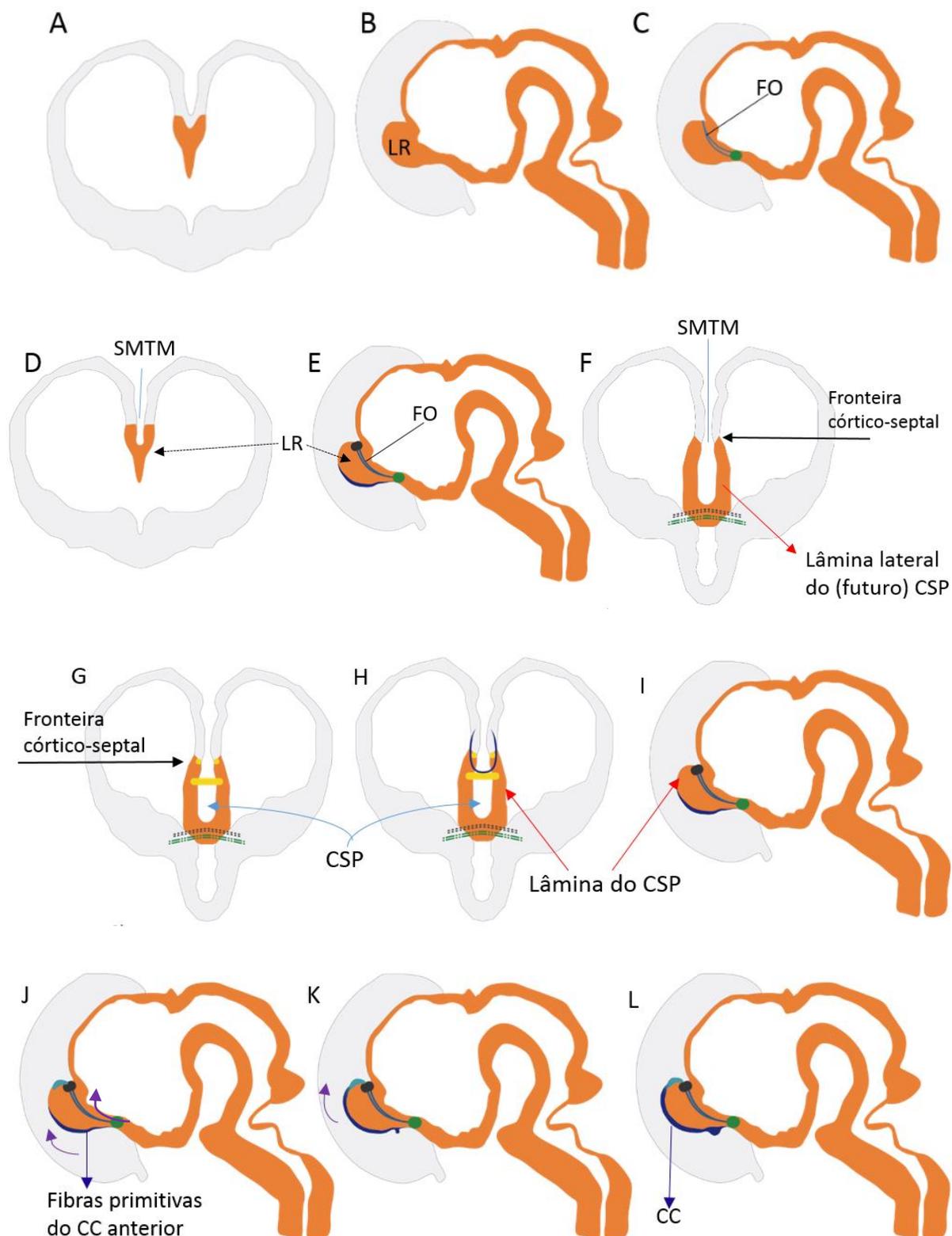
(Figura 4-H). Nesse ponto do desenvolvimento fetal, existem três áreas independentes comunicando as vesículas telencefálicas, respectivamente nas porções anterior, posterior e superior da lâmina *reuniens*, que são as comissuras anterior e posterior e a correia glial (Figura 4-G), por onde atravessarão as células pioneiras da porção anterior do CC, que, *a posteriori*, originarão o rostro, o joelho e o tronco do CC (Figura 4-I e 4-J). Ao mesmo tempo, fibras neocorticais do cérebro posterior juntam-se à já estabelecida comissura do hipocampo, para subsequente desenvolvimento do esplênio (SUNDARAKUMAR *et al.*, 2015) (Figura 4-J).

Conforme exposto, nota-se que o CC forma-se a partir de dois segmentos separados que se desenvolvem quase simultaneamente, depois que as comissuras anterior e posterior já estão instituídas. O istmo do CC será formado pela fusão das duas partes, que ocorrerá por ocasião do crescimento do CC anterior (SUNDARAKUMAR *et al.*, 2015) (Figura 4-K e 4-L).

A partir daí, o rostro, o joelho e o tronco (CC anterior) acompanham o aumento dos lobos frontais e têm a maior parte do seu crescimento no período pré-natal, que favorece o acúmulo de feixes neurais nesse segmento e causa a translação posterior do esplênio, acarretando uma aparente progressão de anterior para posterior durante a estruturação do CC no período fetal (RAYBAUD, 2010), produzindo, assim, a impressão histórica de que o CC forma-se de anterior para posterior (CHEN *et al.*, 2014). O esplênio, por outro lado, apresenta a maior parte do seu crescimento no período pós-natal, o que corroborou para a perpetuação dessa impressão errônea, atualmente desconstruída por estudos experimentais em ratos (RAYBAUD, 2010).

As paredes laterais da lâmina *reuniens*, entre as comissuras anterior e posterior, que foram separadas pelo *sulcus medianus telencephali medii*, correspondem às lâminas do septo pelúcido. O espaço preenchido por líquido entre elas, inicialmente em continuidade com a fissura inter-hemisférica primitiva, que seguidamente será circunscrito pela correia glial e, conseqüentemente, pelo rostro, joelho e tronco do CC constitui o *Cavum do Septum Pellucidum* (CSP) primitivo (Figuras 4-G e 4-H); assim, apenas a parte anterior do CC é relacionada com o septo pelúcido.

Figura 4: Embriologia da formação do corpo caloso e *Cavum Septum Pellucidum*



Adaptado de Raybaud, 2010. Legenda de cores: [cinza claro sombreado] hemisférios cerebrais em formação, [verde] comissura anterior, [preto] comissura posterior, [amarelo] células da corria glial, [azul escuro] corpo caloso (CC) anterior (precursor do rostro, joelho e tronco), [azul claro] esplênio. Siglas: FO: Fórnix, LR: Lâmina *reiniens*, SMTM: *Sulcus medianus telencephali medii*, CC: corpo caloso, CSP: *Cavum Septum Pellucidum*. Imagens B, C, E, I, J, K e L: perspectiva sagital [continua]

[continuação] da linha média. Imagens A, D, F, G e H: perspectiva coronal, mostrando a comunicação entre os hemisférios.

Por volta da 6ª semana: (A e B): início da clivagem das vesículas telencefálicas com persistência da comunicação entre elas pela lâmina *reuniens* (LR). Entre 8ª-9ª semana: (C) projeções do paleocórtex primitivo cruzam a linha média na parte anterior da LR, formando a comissura anterior. Em seguida, fibras septo-hipocampais desenvolvem-se ao longo da linha parassagital, em sentido posterior, formando fórnix primitivo (FO). Entre 9ª-10ª semanas: (D e F) o *sulcus medianus telencephali medii* (SMTM) aprofunda-se na linha média, separando a LR, antes compacta, em dois segmentos relacionados à margem medial dos hemisférios cerebrais (A>>D>>F). Esses segmentos serão as lâminas do CSP (seta vermelha em F, H, I). (E) Na porção posterior da LR, fibras do fórnix cruzam a linha média, formando a comissura posterior (ou do hipocampo). Entre 11ª-12ª semanas: (G) diferentes tipos de células neurais migram na fronteira córtico-septal (seta preta em G) e formam uma nova área de comunicação entre os dois hemisférios (a correia glial), junto à margem superior da LR. Com o estabelecimento dessa correia glial, forma-se uma cavidade entre ela e as porções hemisféricas da LR (seta vermelha em F e H), o CSP primordial (seta curva azul claro em G e H). Entre 12ª-13ª semanas: (H e I) fibras neocorticais do cíngulo e das porções frontais, temporais e parietais dos hemisférios cruzam a linha média guiadas pela correia glial, sem perfurar as lâminas do CSP, formando o CC anterior primitivo. (J) Quase ao mesmo tempo, fibras neocorticais da porção posterior dos hemisférios cruzam a linha média adjacente à comissura posterior, o que originará o esplênio. Entre 13ª-14ª semanas: (K) a maior concentração de fibras na porção anterior do CC faz com que haja crescimento significativo dessa porção em direção posterior, que alcança o esplênio (setas curvas cor roxas em J e K), formando o CC propriamente dito (L) com cerca de 14 semanas de idade gestacional.

Quando o CSP ultrapassa o forame de Monro, deixando patente um espaço entre a comissura posterior e o esplênio (ELKHESHIN; ZOHD, 2012), muda de nomenclatura, passando a ser chamado de *Cavum Vergae* (CV), em homenagem ao anatomista italiano que primeiro o observou, em 1851, Andrea Verga. Ele descreveu a cavidade como uma estrutura normal nas crianças, que, devido à idade ou outras circunstâncias, poderia não ser evidente no adulto (DANDY, 1931). Dessa maneira, considera-se que o CV teria a ontogênese semelhante ao CSP (BODENSTEINER; SCHAEFER; CRAFT, 1998), com limites definidos de modo arbitrário, localizado posterior ao plano do forame de Monro (DEGREEF *et al.*, 1992a), e entre as colunas do fórnix (WINTER *et al.*, 2010; SARTORI *et al.*, 2015), fazendo supor que ambos teriam a mesma origem.

Estudos experimentais mais recentes sugerem, ainda, que o rápido remodelamento e o crescimento do tecido encefálico e do sistema ventricular, durante sua formação, recrutariam a participação de células microgliais ameboides, com atividade fagocitária na formação dessas cavidades. Essas células são amplamente presentes em CSP de ratos e, por ação quimiotática e outras funções celulares envolvidas na morfogênese, migrariam para locais com neurópila mais frouxamente organizada, como a região abaixo do CC em formação, o que poderia explicar a

formação e a persistência dessas cavidades durante o período fetal (KAUR; LING, 2016).

Em seguida, na embriogênese normal, talvez por participação dessas mesmas células microgliais ameboides, ocorre a reabsorção da correia glial e, por volta da 14^a semana, o CC está essencialmente formado (RAYBAUD, 2010), estendendo-se desde a comissura anterior até a comissura hipocampal (Figura 4-L) e representa os limites superior e anterior do CSP e superior do CV. O crescimento dos hemisférios cerebrais, notadamente os lobos frontais em humanos, leva ao crescimento do CC anterior e desloca a comissura hipocampal e o esplênio em direção posterior, até projetá-los acima do terceiro ventrículo. Esse processo determina o afinamento das lâminas do septo pelúcido e o inicial aumento do espaço limitado entre elas e o CC (SUNDARAKUMAR *et al.*, 2015), provavelmente quando passa a ser visualizado nos exames ultrassonográficos pré-natais (Figura 5).

Com a maturação do tecido encefálico, a taxa de remodelamento do tecido reduz e, com isso, a ação das células macrofágicas. A neurópila, antes frouxa, torna-se então mais compacta (KAUR; LING, 2016). Além disso, com a progressão do crescimento do encéfalo, as lâminas do septo pelúcido são tracionadas em direção ao rostro do CC, última porção a ser reconhecida (CHEN *et al.*, 2014), o que colabora para obliteração das cavidades. De tal modo, presume-se que a taxa de crescimento do tecido encefálico está relacionada tanto à formação quanto à extinção das referidas cavidades; desse modo, sua formação aconteceria de anterior para posterior, isto é, o CSP antes do CV; já sua regressão ocorreria de posterior para anterior (DONOVAN; ZIMMERMAN; DECK, 1995; SABA *et al.*, 2013; CHEN *et al.*, 2014), não obstante nenhuma explicação categórica tenha sido encontrada na literatura para essa ordem de regressão.

1.4 Conceitos antigos e algumas controvérsias sobre CSP e CV

O surgimento de espaços císticos durante o desenvolvimento do encéfalo faz parte do seu curso normal e é encontrado em outras espécies de mamíferos além dos humanos (KAUR; LING, 2016). Habitualmente, eles costumam envolver até os primeiros meses da vida extrauterina (SARTORI *et al.*, 2015). A participação desses espaços, especialmente o CSP, na formação do sistema nervoso central (SNC) e

função neurocognitiva é inferida há décadas (WILDER, 1938; VIEIRA *et al.*, 1971), entretanto, alguns aspectos de sua formação, sua persistência e seu significado funcional ainda são obscuros.

Figura 5: *Cavum do Septum Pellucidum* em ultrassonografia fetal.



Ultrassonografia de feto com 20 semanas e 5 dias (visão axial do polo cefálico, ao nível dos tálamos). *Cavum Septum Pellucidum* apontado pela seta. Imagem de arquivo pessoal.

Devido ao fato de que o septo pelúcido corresponde à parede medial dos ventrículos laterais, o CSP e o CV foram admitidos como parte do sistema ventricular no passado e chegaram a ser mencionados na literatura como quinto e sexto ventrículos, respectivamente (DANDY, 1931; MACPHERSON; TEASDALE, 1988). Atualmente, por estudos de microscopia eletrônica de varredura em ratos, sabe-se que primariamente não há comunicação entre o CSP e o sistema ventricular, tampouco revestimento ependimário interno em suas paredes (KAUR; LING, 2016), conquanto haja epêndima do lado voltado para os ventrículos, não compõe o sistema ventricular.

Embora as considerações previamente explícitas ilustrem a formação e justifiquem o conteúdo líquido no interior do CSP, não explicam a persistência dos Cava em adultos. Outras justificativas citadas para explicar a persistência do CSP são: alterações de permeabilidade entre as folhas do septo pelúcido (DUQUE-PARRA, 2004), destruição de estruturas já formadas por fatores variados, como alterações

genéticas (HO *et al.*, 2017) ou infecção (BROWN *et al.*, 2009), e forças de cisalhamento em casos de movimentos de desaceleração da cabeça (PITTELLA; GUSMÃO, 2005). Esse último raciocínio poderia elucidar a maior incidência de CSP ocasionalmente encontrada em pacientes com traumatismo craniano repetitivo, ocorrido em esportes de contato (AVIV *et al.*, 2010; KOERTE *et al.*, 2016), ou sua relação com trauma (PITTELLA; GUSMÃO, 2005; FILIPOVIC *et al.*, 2006).

Essas teorias poderiam explicar a manutenção dos *Cava* na idade adulta. Em uma visão mais ampla, esclarecem também a gênese do CSP comunicante (DEGREEF *et al.*, 1992b), associado à ruptura das lâminas do septo pelúcido, que resulta em uma comunicação adquirida com o sistema ventricular (SABA *et al.*, 2013; DUQUE-PARRA, 2012; ALDUR *et al.*, 1997). Esse tipo de CSP é aparentemente relacionado a outra causa que não um distúrbio intrínseco do desenvolvimento.

Por ser apontado como a continuação do CSP, e pela cronologia admitida na literatura para o desaparecimento dos *Cava*, durante um tempo acreditou-se que o CV apenas poderia ser encontrado em conjunto com CSP (MOURGELA *et al.*, 2010). De fato, quase sempre estão associados (SARTORI *et al.*, 2015), embora o CV já tenha sido relatado como achado isolado assintomático (DONOVAN; ZIMMERMAN; DECK, 1995). Sua persistência independente ainda envolve fatores desconhecidos e aparentemente estaria relacionada a eventos morfogênicos ocorrendo fora da sequência fisiológica esperada, o que pode ter justificado a ideia de que é uma malformação mais grave do que o CSP isolado (SCOTT *et al.*, 1993), embora estudos atuais não confirmem essa teoria.

1.5 Breves considerações sobre a ausência do CSP

O CSP é um importante ponto de referência na avaliação morfológica do sistema nervoso fetal (HO *et al.*, 2017) e deve ser visualizado em 100% dos fetos com encéfalo normal. A idade mínima da gestação para identificação do CSP em exames de ultrassonografia varia de 17 (SUNDARAKUMAR *et al.*, 2015) a 20 semanas (RAYBAUD, 2010) na maioria dos estudos. Entre 20 e 37 semanas, sua ausência deve gerar cuidadosa investigação anatômica adicional, que, às vezes, precisa ser

complementada por ressonância nuclear magnética (RMN) pré ou pós-natal (NAGARAJ; CALVO-GARCIA; KLINE-FATH, 2018).

Sabe-se que o CSP possui estreita relação embriológica com CC (item 1.3) e sua ausência normalmente está relacionada a alterações no CC (WINTER *et al.*, 2010). Por esse vínculo embriológico, o CC é a primeira estrutura anatômica que deve ser avaliada na ausência de CSP (VIEIRA *et al.*, 1971; MALINGER *et al.*, 2004; SUNDARAKUMAR *et al.*, 2015) e sua presença (do CSP) exclui agenesia completa do CC (NAGARAJ; CALVO-GARCIA; KLINE-FATH, 2018).

De fato, o CSP não é visualizado na agenesia calosal. Entretanto, sua não visualização na ultrassonografia não é patognomônica de agenesia completa do CC e nem sempre significa a ausência verdadeira do CSP (MALINGER *et al.*, 2012). Além disso, o CSP pode estar ausente em outras disgenesias do CC anterior com porção posterior morfológicamente preservada. Nessas situações, descritas como agenesia parcial, o CC inicia-se após o forame de Monro sem evidência do CSP; ou, em casos menos severos, um pouco anterior ao forame interventricular, com CSP rudimentar (SUNDARAKUMAR *et al.*, 2015).

Embora raramente a ausência do septo pelúcido possa ser encontrada de forma isolada em pacientes com CC e restante do encéfalo normal (GARCÍA-ARREZA *et al.*, 2013; PILLIOD *et al.*, 2018), a inexistência do CSP no desenvolvimento embrionário geralmente está associada a outras alterações morfológicas grosseiras com gravidade variável. Por exemplo, os quadros de deficiência na clivagem das vesículas telencefálicas que compõem o espectro da holoprosencefalia podem afetar todas as estruturas da linha média com fusão completa dos hemisférios cerebrais ou manifestar-se com quadros mais sutis, como na sintelencefalia (SUNDARAKUMAR *et al.*, 2015; NAGARAJ; CALVO-GARCIA; KLINE-FATH, 2018). Contudo, o principal diagnóstico diferencial da ausência real do CSP é a síndrome da displasia septo-óptica (DSO).

A DSO é um espectro de malformações complexas, decorrente de alteração na formação da placa neural anterior, com provável etiologia multifatorial, que inclui fatores ambientais e genéticos (SUNDARAKUMAR *et al.*, 2015; ALT *et al.*, 2017). O diagnóstico de DSO é dado pela presença de duas entre três alterações, a saber: (1) displasia do nervo óptico uni ou bilateral; (2) hipopituitarismo; e (3) anormalidades da linha média, tipicamente disgenesia do septo pelúcido e/ou CC,

sendo o primeiro considerado um achado obrigatório (ALT *et al.*, 2017). Outras alterações de migração neural e até tipos menos severos de holoprosencefalia podem estar associados e devem ser ativamente pesquisadas nesses pacientes (GARCÍA-ARREZA *et al.*, 2013; ALT *et al.*, 2017). Apenas um terço dos pacientes tem as três características concomitantes, logo, imagem fetal normal (ultrassonografia e RMN) não exclui a possibilidade de DSO. Embora seja pouco comum, a apresentação de uma síndrome de DSO com septo pelúcido normal, chamada por Alt *et al.* (2017) de “DSO-like”, é possível. Por isso, o diagnóstico de DSO só pode ser confirmado após correlação com exame oftalmológico e testes laboratoriais extrauterinos (GARCÍA-ARREZA *et al.*, 2013). Além da redução/perda da acuidade visual, as demais alterações clínicas desses pacientes são múltiplas, a depender da gravidade das alterações morfológicas e endócrinas associadas, podendo haver convulsões e atraso no desenvolvimento e retardo mental.

O prognóstico clínico e neurológico dos pacientes com ausência do CSP, portanto, é variado, dependendo das causas que levaram à ausência e de outras malformações associadas (MALINGER *et al.*, 2004; WINTER *et al.*, 2010; RAYBAUD, 2010; SUNDARAKUMAR *et al.*, 2015). Nos casos de ausência isolada do CSP, há indícios de que os pacientes possam ter neurodesenvolvimento normal (GARCÍA-ARREZA *et al.*, 2013), entretanto, os resultados conhecidos ainda são limitados pelo acompanhamento por curto período e não padronizado em muitos casos (PILLIOD *et al.*, 2018).

1.6 Considerações sobre significado clínico da persistência do CSP

O septo pelúcido é uma membrana de tecido neural que separa os ventrículos laterais e liga o CC ao fórnix. Costuma receber pouca atenção na avaliação por imagem do cérebro, sendo primordialmente usado para determinar a centralidade da linha média. No entanto, longe dessa impressão mais difundida, possui atribuições complexas. O septo pelúcido faz parte do sistema límbico, está ligado a estruturas anatômicas importantes desde a embriogênese e acredita-se que atua na retransmissão de informações viscerais para o hipocampo, amígdala, habênula e formação reticular do tronco encefálico através do sistema autonômico (SARWAR, 1989; MACHADO; CAMPOS, 2000; FILIPOVIC; TEOFILOVSKI-PARAPID, 2004).

Conforme explicação anterior, a união das lâminas do septo pelúcido depende do desenvolvimento apropriado das várias estruturas adjacentes, principalmente o CC, o fórnix e os próprios hemisférios cerebrais. Mas o hipocampo, a área septal, as amígdalas e até os tálamos parecem ter alguma participação nesse processo (NOPOULOS; KRIE; ANDREASEN, 2000; HWANG *et al.*, 2013). Assim, considerando que o desenvolvimento normal do cérebro formará o septo pelúcido como uma membrana única, a ausência da fusão de suas folhas poderia, em rigor, ser considerada um sinal de progressão anormal no desenvolvimento cerebral (BODENSTEINER; SCHAEFER; CRAFT, 1998; NOPOULOS; KRIE; ANDREASEN, 2000).

Seguindo esse raciocínio, a persistência do CSP insinua que todas, ou pelo menos algumas dessas regiões, não se desenvolveram adequadamente. Como o cérebro é um órgão muito especializado, é inteligível pensar que pequenas alterações morfológicas podem determinar algum grau de incapacidade funcional, como um eventual déficit neurológico ou alteração comportamental. Entretanto, a exata expressão vai depender diretamente da região afetada e da magnitude da anormalidade (SCHAEFER; BODENSTEINER; THOMPSON JUNIOR, 1994; NOPOULOS; KRIE; ANDREASEN, 2000).

Embora os *Cava* sejam, muitas vezes, retratados como variantes da anatomia, presumidamente sem significado clínico, (KWON *et al.*, 1998; HAGINO *et al.*, 2001; CRIPPA *et al.*, 2004; CHOI *et al.*, 2008), o CSP alargado vem sendo tratado como sinal de desenvolvimento anormal (BODENSTEINER; SCHAEFER, 1990; BODENSTEINER; SCHAEFER; CRAFT, 1998). De fato, as dimensões são o parâmetro que mais alerta para a possibilidade de significado patológico (NOPOULOS *et al.*, 1998; FILIPOVIC; TEOFILOVSKI-PARAPID, 2004). Entretanto, mesmo em CSP grandes, correlações clínicas não são facilmente estabelecidas (FLASHMAN *et al.*, 2007).

Apesar do possível inconveniente para estabelecer analogias clínicas, trabalhos discutem o nexo entre CSP alargado e múltiplos distúrbios, uma vez sendo-lhe atribuída, no passado, uma síndrome própria (WILDER, 1938), caracterizada por ataxia, epilepsia, sinais piramidais e transtornos mentais e da linguagem, não mencionada na literatura recente. Cistos do CSP, definidos como a separação das lâminas do septo pelúcido de 1 cm ou mais (SARWAR, 1989), poderiam,

teoricamente, levar a hipertensão intracraniana com sintomas de cefaleia, tontura, convulsões, hidrocefalia e até macrocefalia (SILBERT; GUBBAY; VAUGHAN, 1993; MENG *et al.*, 2006), embora esse tipo de sintoma causado por CSP seja raro. As investigações no período pré-natal também anunciam anomalias fetais e prognóstico incerto na presença de CSP e CV aumentados, incluindo associação com defeitos cromossômicos, como a síndrome da deleção 22q11 e trissomias dos 18, 21 e 13, embora, de maneira geral, seu significado ainda seja obscuro quando ocorrem isoladamente (HO *et al.*, 2017).

A despeito da importância dos efeitos mecânicos e das anomalias morfológicas grosseiras, o enfoque mais intrigante dos *Cava* é sua relação com o neurodesenvolvimento e as disfunções cognitivas. A visão global do número de estruturas que podem estar funcionalmente ligadas ao septo pelúcido e, por isso, afetadas nas suas alterações permite uma presunção, talvez ainda superficial, da grande quantidade de anormalidades neuropsiquiátricas que são associadas ao CSP aumentado persistente.

Estudos reforçam a ideia de que anomalias sutis do neurodesenvolvimento participam da gênese das doenças neuropsíquicas (FRANCO; VALERO; LABAD, 2010; BEREZ *et al.*, 2017), com grande ênfase na relação entre o espectro da esquizofrenia e o CSP (DEGREEF *et al.*, 1992a; DEGREEF *et al.*, 1992b; SCOTT *et al.*, 1993; JURJUS *et al.*, 1993; KWON *et al.*, 1998; NOPOULOS *et al.*, 1997; NOPOULOS *et al.*, 1998; NOPOULOS; KRIE; ANDREASEN, 2000; HAGINO *et al.*, 2001; FLASHMAN *et al.*, 2007; RAJARETHINAM *et al.*, 2008; SRIVASTAVA *et al.*, 2015; KHANRA *et al.*, 2016). Além da esquizofrenia, outros tipos de psicose, distúrbios de humor e comportamento, depressão e até predisposição ao vício em narcóticos têm sido observados quanto à possibilidade de relação causal com CSP persistente (BODENSTEINER; SCHAEFER; CRAFT, 1998; KWON *et al.*, 1998; CHOI *et al.*, 2008; WINTER *et al.*, 2010; HWANG *et al.*, 2013; CHEN *et al.*, 2014; TRZESNIAK *et al.*, 2015; LANDIN-ROMERO *et al.*, 2015a; HO *et al.*, 2017). Algumas síndromes com alterações cognitivas, como síndrome alcoólica, de Tourette, *Apet e Sotos*, também podem se relacionar com persistência de CSP (KIM; PETERSON, 2003; FILIPOVIC *et al.*, 2006; SABA *et al.*, 2013). Contudo, os resultados encontrados podem ser inconstantes, muitas vezes falhando em associar os *Cava* com fatores demográficos ou sintomas (NOPOULOS; KRIE; ANDREASEN, 2000; RAJARETHINAM *et al.*, 2001;

FLASHMAN *et al.*, 2007; CHOI *et al.*, 2008; SRIVASTAVA *et al.*, 2015). Sobre as formas de apresentação sintomatológica desses pacientes, Sarwar (1989) lembra, de forma pertinente, que podem ser sutis a ponto de passar despercebidas nos exames de rotina de clínicos e neurologistas (SARWAR, 1989).

Neste contexto, ressalta-se, ainda, que as relações com CSP não são específicas de doenças (CROOKS *et al.*, 2018) e são encontradas também nas populações controles e em pacientes não psiquiátricos (vide resultados mais adiante), mas podem apontar um significado funcional para essa anormalidade, que merece investigação adicional com outros estudos para melhor entendimento.

1.7 Considerações sobre formação do CVI

Inicialmente, o prosencéfalo é completamente recoberto pela meninge primitiva, incluindo as vesículas telencefálicas que, enquanto crescem, carregam consigo a parte da membrana que as reveste. Nos humanos, o crescimento dos hemisférios primitivos é maior do que do diencefalo, que faz com que o telencefalo dobre-se sobre o diencefalo (TUBBS *et al.*, 2007; KIER, 2000). Logo, a membrana que encobre os hemisférios forma uma espécie de vinco em si mesma na transição com o terceiro ventrículo (cavidade do diencefalo), formando uma área de pia máter “duplicada”, também descrita como uma dobra da tela coroide (ELKHESHIN; ZOHDI, 2012), por se localizar no final da tela coroide do terceiro ventrículo, constituindo, a partir daí, seu teto. Essa região anatômica é chamada *Velum Interpositum* (ou *Veli Interpositi*), tem a forma de um triângulo lateralmente limitado pelas colunas do fórnix, com ápice voltado para a face posterior do forame de Monro e base entre o esplênio e o corpo da glândula pineal, na qual, em momento subsequente, fecha-se na fissura coroide.

No período fetal, esse espaço permanece aberto em sua porção posterior, comunica-se com a cisterna quadrigeminal e enche-se de líquido, formando a cisterna do *Velum Interpositum* (ELKHESHIN; ZOHDI, 2012) ou *Cavum Veli Interpositi* (CVI), podendo aparecer nas ecografias obstétricas, embora seja um achado pré-natal não habitual (SHAH *et al.*, 2005). Quando esse espaço permanece patente na vida adulta, tem-se a persistência do CVI. Pela gênese diferente dos Cava mencionados até aqui,

percebe-se que este se trata, na verdade, de uma cisterna subaracnoide, preenchida por líquido e cruzada por vasos sanguíneos, atribuindo-se maior notoriedade às veias cerebrais internas, que, além de permitirem a diferenciação entre CV e CVI, segundo Mourgela *et al.* (2010), podem estar diretamente ligadas à persistência dessa cavidade por meio da relação entre a pressão venosa e a pressão líquórica (MOURGELA *et al.*, 2010).

1.8 Calcificações intracranianas

A maior disponibilidade dos métodos de imagem aumentou o número de achados incidentais (ESKANDARY *et al.*, 2005), que são definidos como um achado sem relação clínica com o motivo que levou o paciente a realizar o exame (SIERINK *et al.*, 2014). Entre os exemplos de achados incidentais estão patologias graves, anormalidades que não causariam risco substancial à saúde do paciente durante a vida, o chamado superdiagnóstico (SIERINK *et al.*, 2014), e até mesmo modificações relacionadas à idade (LUMBRERAS; DONAT; HERNÁNDEZ-AGUADO, 2010).

A tomografia computadorizada (TC) de crânio é o exame inicial em algumas situações neurológicas e seu uso é especialmente indicado nos pacientes com trauma moderado e grave (BARRETT *et al.*, 2009). As calcificações intracranianas, muito bem identificadas pelo método, são um dos achados mais comuns na neurorradiologia e podem fazer parte de qualquer dos exemplos de achados incidentais, desde clinicamente insignificante até parte de um tumor subjacente, ou mesmo possuem significado incerto (DEL BRUTTO *et al.*, 2015a).

As calcificações intracranianas ocorrem devido à deposição de minerais ou metais nos tecidos (SEDGHIZADEH; NGUYEN; ENCISO, 2012). Sua etiologia pode ser dividida em: fisiológicas ou relacionadas à idade, vasculares, congênitas ou genéticas, neoplásicas, infecciosas ou por causas endócrinas e metabólicas. Essas duas últimas podem ser agrupadas como “reativas” (KIROGLU *et al.*, 2009; SEDGHIZADEH; NGUYEN; ENCISO, 2012; GRECH R; GRECH S; MIZZI, 2012).

Quando não há nexos a qualquer enfermidade, são “ditas” fisiológicas (KIROGLU *et al.*, 2009; OLIVEIRA M; SILVA; OLIVEIRA J, 2013). Os locais mais comuns destas são: glândula pineal, habênula, plexo coroide, núcleos da base, foice (Figura 6), tenda do cerebelo, ligamentos petroclinoides, seio sagital e núcleos

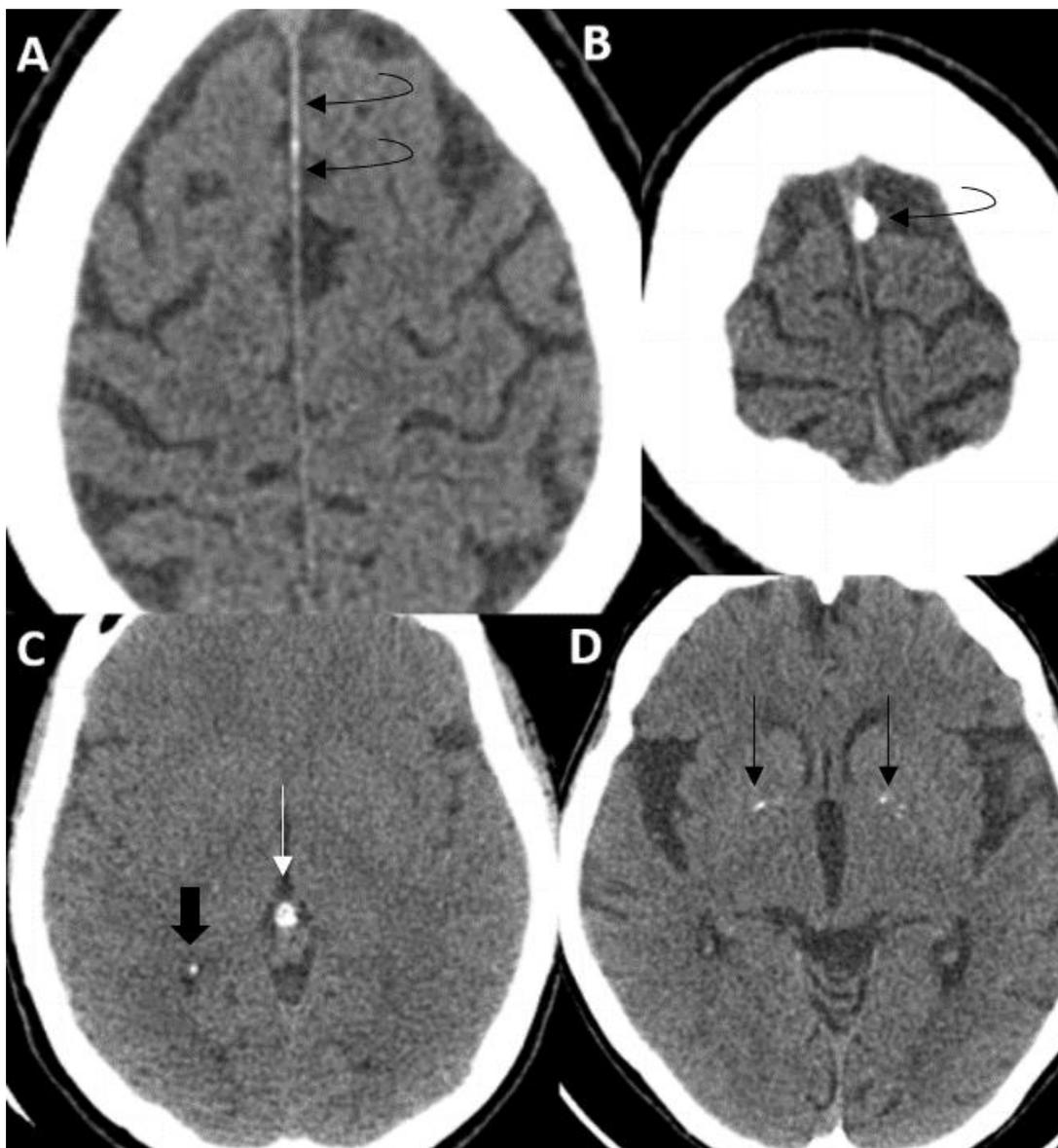
denteados do cerebelo. Essas calcificações fisiológicas aumentam com a idade, iniciando na primeira década de vida (WHITEHEAD *et al.*, 2014), mas não fazem parte obrigatória do processo de envelhecimento. Nas estruturas pares, costumam ser bilaterais, simétricas e geralmente têm dimensões menores que 1 cm (SEDGHIZADEH; NGUYEN; ENCISO, 2012; GRECH R; GRECH S; MIZZI, 2012).

Dentre as calcificações relacionadas a doenças, as vasculares, notadamente na artéria carótida interna, são as mais comuns (Figura 7-B), especialmente nos pacientes idosos (KIROGLU *et al.*, 2009; OLIVEIRA M; SILVA; OLIVEIRA J, 2013). Frequentemente ocorrem por aterosclerose e possuem relação com eventos isquêmicos cerebrovasculares (GRECH R; GRECH S; MIZZI, 2012). Outras calcificações de origem vascular são relacionadas a malformações e anomalias arteriovenosas.

Quando intraparenquimatosas (Figura 7-A), representam um desafio maior pela quantidade de situações em que podem ser encontradas (OLIVEIRA M; SILVA; OLIVEIRA J, 2013). Com exceção dos núcleos da base e dos núcleos denteados do cerebelo, calcificações intraparenquimatosas não são descritas como fisiológicas, no entanto, ainda são necessários mais estudos para definir com clareza sua função ativa (CELZO *et al.*, 2013). O estudo das calcificações nos núcleos da base (Figura Ap5) compõe um capítulo à parte no tema, já que, além de uma modificação fisiológica, podem estar associadas a dezenas de entidades clínicas (GRECH R; GRECH S; MIZZI, 2012), embora a correlação com uma sintomatologia nem sempre seja estabelecida (TEDRUS; FONSECA; NOGUEIRA JUNIOR, 2006; RADAIDEH; JARADAT; HADDAD, 2012).

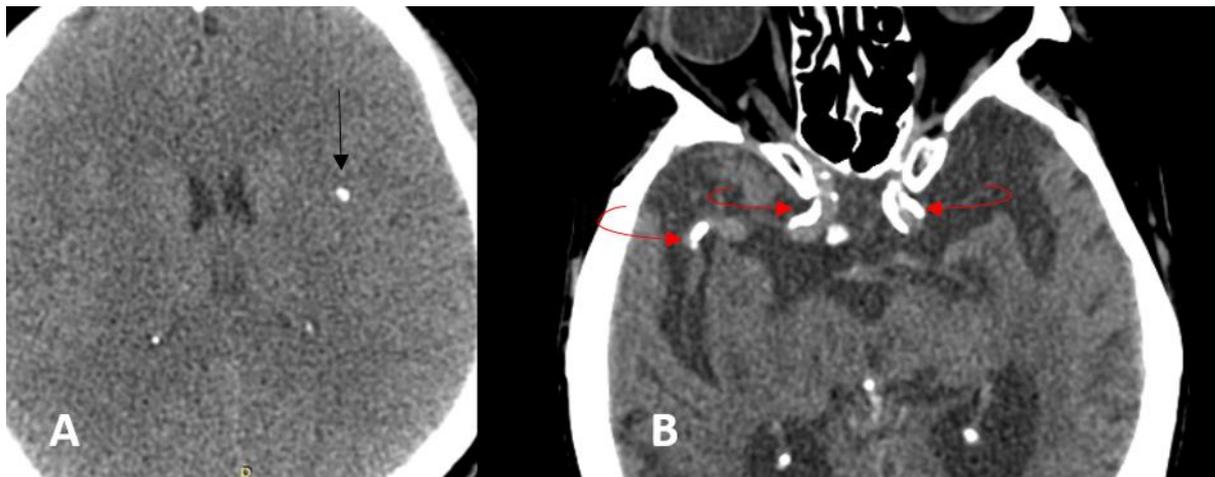
Diante da multiplicidade dos quadros em que podem ser encontradas, é necessário distinguir entre as calcificações intracranianas fisiológicas e aquelas que podem representar um marcador de alteração neurodegenerativa (OLIVEIRA M; SILVA; OLIVEIRA J, 2013).

Figura 6: Calcificações intracranianas consideradas fisiológicas.



Tomografia computadorizada axial. (A e B): calcificações na foixe cerebral (setas curvas); finas, tendendo a lineares (A) e grosseira (B). (C): calcificação de glândula pineal (seta reta branca) e plexo coroide (parcialmente mostrada – seta grossa preta). (D): discretas calcificações em núcleos da base (seta preta reta). Outras calcificações fisiológicas vide figura Ap3.

Figura 7: Exemplos de outras calcificações (não fisiológicas) avaliadas.



Tomografia computadorizada axial. (A): calcificação intraparenquimatosa no lobo temporal esquerdo (seta preta reta). (B): ateromatose calcificada nas artérias carótidas interna e segmentos da artéria cerebral média direita (setas curvas vermelhas). Outras calcificações: figuras Ap4 (ateromatose carotídea), Ap7 e Ap9 (intraparenquimatosas).

2 OBJETIVOS

2.1 Principal

Avaliar a prevalência de *Cava* cerebrais e outras variantes neuroanatômicas, incluindo alguns tipos de calcificações intracranianas de significado incerto, identificadas por TC de crânio na população de dois hospitais privados gerais de Fortaleza.

2.2 Secundários

- a) Conhecer as características demográficas dos pacientes adultos que possuem *Cava* persistentes e a prevalência de cada tipo de *Cavum* (CSP, CV e CVI).
- b) Comparar os achados tomográficos indicativos de variações do SNC entre pacientes que realizaram exames por traumatismo crânio-encefálico (TCE) e por outras causas.
- c) Identificar a prevalência de calcificações intracranianas nessa população e avaliá-las quanto à possibilidade de doença específica insuspeita, a saber, neurocisticercose (NCC).

3 PACIENTES E MÉTODOS

Este estudo utilizou informações colhidas em dois hospitais gerais, terciários e particulares da cidade de Fortaleza – Ceará – Brasil.

3.1 Aspectos éticos

A coleta dos dados utilizados neste estudo respeitou os princípios de pesquisa envolvendo seres humanos em todos os momentos de sua realização conforme as diretrizes e normas regulamentadoras da Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares. As informações sobre as condições de saúde dos pacientes foram colhidas de maneira sistemática, resguardando a privacidade e a identidade dos envolvidos através da atribuição de códigos de identificação.

Os exames do Hospital 1 (Hospital Regional da Unimed) fazem parte de um projeto de pesquisa aprovado pelo comitê de ética do Centro Universitário UniChristus, sob número de Protocolo 099/11. Não houve contato com os pacientes ou interferência na conduta decorrente do estudo, o que dispensa a exigência do termo de consentimento livre e esclarecido.

Os exames do Hospital 2 (Hospital São Carlos) fazem parte dos dados de estudo aprovado pelo comitê de ética do Centro Universitário UniChristus, com CAAE 58763716.3.0000.5049. As informações e as imagens dos exames deste hospital foram acessadas remotamente ou na dependência da instituição apenas pelo pesquisador principal. Todos os dados demográficos de solicitações clínicas e imagens estavam armazenados eletronicamente em Sistema de Comunicação e Arquivamento de Imagens (PACS) existente no estabelecimento, sem contato direto com paciente, o que, novamente, dispensa a necessidade do termo de consentimento livre e esclarecido.

Trata-se de um estudo de análise documental em todas as etapas, portanto de risco muito baixo ou quase nulo para os participantes envolvidos, uma vez que não houve, em nenhum estágio, realização de procedimento experimental, modificação na rotina de atendimento ou interferência no tratamento por conta do estudo.

3.2 Exames realizados no Hospital 1 (2012)

Os dados relativos aos exames do Hospital 1 foram coletados inicialmente por outro grupo de pesquisadores, coordenado pelo orientador (F.A.A.G.). Na ocasião, foram coletadas informações de 1.080 TCs de crânio realizadas na emergência do referido hospital, durante o ano de 2012, de homens e mulheres acima de 18 anos, independente do motivo de realização. Não houve limite superior de idade. As TCs foram realizadas em tomógrafo *multislice* da marca *Toshiba*, modelo *Aquilion* com 64 canais, obtidas com 120 quilovolts e miliamperagem automática modulada pelo aparelho. As imagens foram reconstruídas para espessura de 1 milímetro (mm).

À época, foram acessados os boletins de atendimento médico, as imagens e os laudos dos radiologistas do setor de imagem do hospital. A coleta de dados foi feita de forma padronizada, de acordo com a ficha no APÊNDICE B, sob supervisão do pesquisador principal daquele projeto, que analisou as imagens e validou as anotações feitas pela equipe.

Dos 1.080 exames avaliados em 2012, foram excluídos 64, por se tratarem de exames repetidos e/ou por ausência de dados demográficos. Assim, as análises deste trabalho são pautadas na base de dados composta por 1.016 pacientes, organizada por ocasião daquele estudo. As imagens analisadas naquela época não foram gravadas em meio digital para posterior avaliação.

3.3 Exames realizados no Hospital 2 (2015/2016)

Realizou-se um estudo retrospectivo por meio de revisão das guias de solicitação médica, prontuários de atendimento (informações colhidas por técnicos e auxiliares no momento de realização do exame) e imagens de TC de crânio. Todos os exames selecionados foram realizados no período entre 6 de julho de 2015 e 6 de julho de 2016. As imagens foram estudadas no visualizador *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM) RadiAnt Dicom Viewer®, disponível gratuitamente para *download* em <https://www.radiantviewer.com/pt-br/>.

3.3.1 Protocolo de realização das tomografias computadorizadas

Todos os exames foram realizados em tomógrafo da marca GE *Healthcare*, modelo *BrightSpeed* com 16 canais, obtidos com 120 quilovolts e 200 miliamperes, adquiridos com espessura de 3,75 mm e reconstruídos para espessura 0,625 mm. Dessa maneira, cada exame gera duas séries de imagens, uma com espaçamento maior, outra com espaçamento menor entre elas (reconstrução em cortes finos). Esta última foi a série usada na avaliação dos exames, escolhida pela capacidade de reformatação multiplanar isotrópica, o que permite a avaliação nos três planos anatômicos, sem distorções significativas na imagem.

3.3.2 Coleta de dados

3.3.2.1 Sistematização da seleção dos exames

Escolheu-se um dia aleatório dentro do período estabelecido, e os exames realizados daquela data foram dispostos em ordem alfabética para avaliação sequencial em cada dia. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, as guias médicas, informações de atendimento e imagens foram acessadas e avaliadas. A mesma sistematização foi realizada em dias sequenciais e outros aleatórios, inicialmente em datas de 2016, respeitando o período estabelecido para coleta de dados.

3.3.2.2 Critérios de inclusão

Selecionaram-se pacientes dos sexos feminino e masculino, com idade de 18 até 100 anos, que haviam realizado TC de crânio no período de vigência da coleta de dados, pela urgência ou de forma eletiva, independente do uso de contraste no curso dos exames, cujas imagens estavam disponíveis e solicitações médicas tinham pelo menos um sintoma legível.

3.3.2.3 *Crêterios de exclusão*

Foram excluídos exames cujas solicita es médicas estavam completamente ilegíveis (nenhum sintoma ou sinal identificado com clareza) e aqueles com imagens inacessíveis. Excluíram-se, ainda, os pacientes com história de cirurgia craniana intra-axial recente ou antiga (incluindo clipagem de aneurisma), além de exames sequenciais do mesmo paciente. Independentemente do motivo dos exames subsequentes, foi mantido no banco de dados apenas o primeiro exame, caso contemplasse os cr terios de inclusão.

3.3.2.4 *Número de exames e avalia o*

Foram incluídos 301 exames nos quais houve interpreta o conjunta de dois médicos. As eventuais divergências de leitura foram discutidas e acordadas, bem como foram definidas as características que seriam cadastradas. Durante esta fase, houve treinamento da mestranda, para determinar como seriam as interpreta es de Cava positivo, na inten o de manter a leitura idêntica àquela que foi empregada em 2012.

Para que a quantidade de pacientes que sofreram TCE fosse equivalente nas duas amostras (mais detalhes adiante), realizou-se uma coleta adicional de 150 TCs. Nestas, a história de TCE como motivo de realiza o do exame podia estar explícita na guia médica ou ser referida pelo próprio paciente, na história colhida pelos auxiliares. Nenhum paciente internado foi acrescentado neste momento.

Os 150 exames adicionais foram analisados e catalogados da mesma maneira que os 301 iniciais.

3.3.3 *Organiza o do banco de dados*

Inicialmente, atribuíram-se códigos numéricos de identifica o aos exames selecionados em ambos os hospitais, para resguardar a identidade dos pacientes. As demais informa es dos pacientes do Hospital 1 foram registradas de acordo com a ficha do Apêndice B. O registro dos exames do Hospital 2 fundamentou-se em uma adapta o das informa es contidas na ficha do Apêndice B tanto quanto foi possível.

Em seguida, foram registrados idade, sexo, justificativa médica e se o exame era de urgência ou eletivo. Depois, as demais características de interesse, conforme explicado mais adiante.

Embora um questionário socioeconômico não tenha sido aplicado, buscou-se obter inferência do status socioeconômico da população atendida nestas instituições por meio da segregação dos tipos de planos de saúde. Para isso, separou-se o convênio de saúde mais dispendioso (com maior mensalidade) dos demais tipos de atendimento (planos de menor custo ou exames particulares). O plano mais dispendioso foi definido na coleta de dados do Hospital 1, isto é, seria o plano de maior valor mensal na rede de atendimento do Hospital 1. Como forma de homogeneizar a interpretação e para manter equivalência da avaliação entre as instituições, o mesmo plano previamente definido foi considerado como mais dispendioso no Hospital 2. Neste, todos os demais planos, mesmo que, eventualmente, com mensalidade semelhante, foram alocados na categoria outros tipos de atendimento.

3.4 Seleção final: total de pacientes e grupos

O total de exames reunidos neste trabalho foi de 1.467. Os exames de cada instituição foram separados em dois grupos, que consistiam em pacientes com TCE e sem TCE. Em seguida, todos foram considerados uma população única para efeito de avaliação.

Amostra total: 1.016 originários do Hospital 1 e 451 do Hospital 2.

Hospital 1: Das 1.016 TCs da base de dados, 361 tinham relação com TCE e 655 eram por causas variadas não relacionadas a TCE.

Hospital 2: 451 pacientes divididos em 301 iniciais, dos quais 72 referiam relação com TCE como motivo para realização do exame, seguidos de mais 150, que apresentavam menção a TCE, perfazendo um total de 222 pacientes com TCE e 229 pacientes sem história de TCE.

3.5 Locais do estudo

As duas instituições são hospitais gerais, terciários e privados de Fortaleza. Ambos possuem atendimento emergencial sob livre demanda e serviço especializado em Neurologia de referência na cidade. Nenhuma tem serviço ativo de Psiquiatria.

O Hospital 1 é uma importante referência dentro da rede que participa, recebendo pacientes encaminhados do interior do Ceará e de outros estados do Norte e do Nordeste. Faz assistência a vários tipos de convênios de saúde, incluindo planos do tipo empresarial, que possuem cobertura mais restrita e/ou limitada em hospitais fora da rede. Acredita-se que, para estes pacientes, esse local é a preferência em atendimento hospitalar, incluindo casos de trauma de gravidade variável. O hospital também realiza atendimentos eletivos, mas estes não fizeram parte dos exames selecionados em 2012.

O Hospital 2 localiza-se em área cercada de consultórios de especialidades médicas, o que faz crer que o público de atendimento eletivo seja uma parcela significativa dos exames dessa instituição. Esse não é local de referência para o atendimento de traumas graves na cidade, embora atenda a especialidade. O Hospital 2 atende também tipos diferentes de convênios de saúde, nem todos superponíveis aos atendidos no Hospital 1, contudo, os planos de maior mensalidade são contemplados nas duas instituições. Por essa razão, conforme explicado anteriormente, o plano mais dispendioso do Hospital 1 foi usado para inferência social nos dois locais, para efeito desta análise.

3.6 Classificação dos grupos e avaliação dos parâmetros

Todos os parâmetros avaliados foram classificados inicialmente de maneira visual subjetiva. Além de resgatar uma parte do estudo de anatomia descritiva, essa abordagem mantém a metodologia de avaliação usada nos exames do Hospital 1 (em 2012), na intenção de fazer com que o reconhecimento das condições e classificações fosse o mais semelhante possível. O foco de análise foi mantido nas variantes císticas da linha média (os *Cava*) e das calcificações intracranianas.

3.6.1 Razões médicas para realização das TCs

A população de cada hospital e depois total (Hospital 1 + Hospital 2) foi separada em dois grandes subgrupos, com TCE e sem TCE.

3.6.1.1 *TCEs realizadas para investigação TCE*

O critério de separação da população em dois grupos foi escolhido pelo ponto de vista de que aqueles que sofreram TCE mais provavelmente não teriam queixas neurológicas significativas anteriores, que os levariam à realização do exame. Então, foram interpretados como pacientes possivelmente assintomáticos ou saudáveis para efeito de primeira análise, ideia já utilizada por Eskandary *et al.* (2005). Essa foi a razão pela qual se entendeu que a avaliação tomográfica de pacientes com TCE poderia fornecer um panorama dos achados tomográficos de uma população geral, com boa sensibilidade para achados primariamente assintomáticos do ponto de vista neurológico.

No Hospital 1, integraram esse grupo os exames que tinham TCE presente na planilha final, mesmo que o TCE não fosse o diagnóstico final no estudo original. Os exames do subgrupo TCE no Hospital 2 compunham-se das solicitações que citavam TCE no primeiro momento, somados aos 150 exames posteriores.

Com intenção de melhorar a detecção dos pacientes potencialmente assintomáticos, os exames com justificativa de TCE foram redivididos posteriormente por causas, separando-se aqueles por politrauma, acidente, pancada e outras agressões, além dos ocorridos após choque elétrico dos TCE por causas mais cotidianas como quedas, tonturas, relacionados a convulsão ou outros em que o mecanismo não era especificado. Os primeiros foram nomeados de “TCE puro”, ou seja, aqueles entendidos com menor chance de haver uma sintomatologia neurológica significativa antes da ida ao hospital. Nos demais, chamados “TCE outros”, entendeu-se que a possibilidade de haver algum sintoma neurológico significativo antes do atendimento, mesmo que incerto, era possivelmente maior do que no grupo anterior.

Os casos de controle de hematomas extra-axiais e hemorragias subaracnoides foram alocados no grupo TCE quando havia alguma referência a trauma ou queda; caso não houvesse informação sobre a origem dos achados, o exame foi interpretado no grupo não TCE. Essa leitura foi a mesma para as duas instituições. Quando havia descrição de TCE junto a qualquer outro sintoma, o exame

foi analisado no grupo TCE, independentemente de o sintoma ser considerado, na ocasião, causa ou consequência do TCE.

3.6.1.2 TCs realizadas por outras razões (não TCE)

Os exames não TCE incluíam sinais, sintomas e justificativas diversas nos dois hospitais, como: cefaleia, acidente vascular encefálico (AVE) atual ou antigo, estado confusional, encefalopatia, desorientação, rebaixamento de consciência ou sensorio, convulsão (atual ou progressa), síncope/desmaio/perda de consciência, declínio cognitivo, esquecimento, doença de Alzheimer e outras síndromes demenciais e síndromes parkinsonianas, síndrome vertiginosa, tontura, desequilíbrio, ataque isquêmico transitório, além de justificativas como avaliação, rinossinusite, encefalite viral, sonolência, depressão, aneurisma, parestesias, dormências e síndromes sensitivas não específicas, estadiamento/controlado oncológico, paralisia de Bell, cirurgias cranianas e na face, alucinações visuais, hidrocefalia, linfonodomegalias cervicais, tremores e redução da força e outros.

3.6.2 Avaliação dos Cava

Para essa interpretação, o CSP (Figura 1) foi definido como presente quando se identificou imagem triangular de conteúdo líquido com base voltada anteriormente, localizada entre os cornos anteriores dos ventrículos laterais, independente da extensão posterior. Caso houvesse essa imagem, porém de dimensões muito reduzidas ou em forma de fenda, mantendo-se evidente densidade líquida separando a porção inicial das lâminas do septo pelúcido, considerou-se CSP vestigial (CSP_V) (Figura Ap1-C). Destaca-se a pertinência da presença de densidade líquida entre as folhas do septo pelúcido porque suas lâminas fundidas podem atingir a espessura de 1-3 mm (GRIFFITHS *et al.*, 2009), sobrepondo-se às definições de CSP persistente (SABA *et al.*, 2013). Os casos em que a separação entre as lâminas era duvidosa, especialmente quando havia leucoaraiose ou algum grau de redução volumétrica encefálica, foram considerados como ausentes.

O CV (Figura 2 e Figura Ap2) é percebido como a continuação posterior do CSP a partir de um plano imaginário transversal traçado ao nível do forame de Monro.

É caracterizado como imagem de densidade líquida separando as lâminas do septo pelúcido em sua metade ou terço posterior entre os corpos dos ventrículos laterais. Como o septo pelúcido deve ser uma lâmina única, infere-se que qualquer separação entre suas folhas na metade posterior corresponda ao CV presente, deduzindo-se que não existe uma medida mínima ou vestigial para esse achado. Embora sejam limitados de maneira separada, o mais comum é que CSP e CV ocorram simultaneamente, *Cavum Septum Pellucidum et Vergae* (CSP *et Vergae*), como pode ser evidenciado nas figuras 2 e Ap2 (SABA *et al.*, 2013).

Nesta pesquisa, não constou medida que estabelecesse a diferenciação entre a cisterna do *Veli Interpositi* fisiológica e o CVI persistente, de maneira que se presumiu que essa diferenciação deve ser arbitrária ou intuitiva. Foi estabelecido como presente quando evidenciada imagem triangular posterior bem definida, de conteúdo líquido, com ápice voltado para forame de Monro num plano abaixo dos cornos posteriores dos ventrículos laterais (Figura 3).

3.6.2.1 *Medidas dos Cava do Hospital 2*

No tocante às dimensões, a literatura coloca o CSP como um achado comum e sem significado quando mede de 1-4 mm (NOPOULOS *et al.*, 1997; SUPPRIAN *et al.*, 2000) e atribui a maior possibilidade de significado patológico a qualquer dos *Cava* quando maior do que 10 mm (VAN TASSEL; CURÉ, 1995; SABA *et al.*, 2013).

Os *Cava* considerados positivos (incluindo vestigiais), nos exames do Hospital 2, foram mensurados manualmente no plano axial em comprimento e largura utilizando o mesmo programa visualizador já mencionado. Os CSP *et Vergae* foram mensurados como uma estrutura única no comprimento e em três posições na largura, nos planos do CSP, do CV e da comunicação, aproximadamente ao nível do forame de Monro. Exceção foi feita a um dos pacientes com CSP *et Vergae*, cujo plano de comunicação não pôde ser bem caracterizado pela TC devido à proximidade entre o CC e o fórnix, sendo a medida do comprimento estimada pela soma dos CSP e CV e a medida da área de comunicação não aplicável.

A classificação inicial foi feita de maneira visual. Após a análise dessas medidas, verificou-se que foram classificados como CSP todos os maiores de 3 mm

de largura. Quando a fenda entre as lâminas do septo pelúcido tinha entre 2-3 mm de largura, as cavidades foram classificadas como CSP e CSP_V dependendo da forma: os mais triangulares e bem definidos na primeira categoria e os mais lentiformes ou alongados na segunda. A classificação dos exames do Hospital 1 seguiu essas diretrizes, embora medidas específicas não tenham sido realizadas naquela ocasião.

3.6.3 Outros parâmetros avaliados

Os aspectos que envolviam a presença de calcificações (plexo coroide, pineal/habênula, núcleos da base), ateromatose carotídea (Figuras 4, Ap3 e Ap5, 5, Ap4), bem como a presença de insultos isquêmicos territoriais ou lacunares, hematomas extra-axiais e hemorragia subaracnoide foram marcados como presente ou ausente.

As calcificações foram identificadas como positivas quando havia área de alta densidade (branca) nas regiões de interesse. Calcificações extra-axiais, como presumidos meningiomas, não foram consideradas. As regiões da pineal e da habênula foram classificadas como sítio único devido à proximidade anatômica, embora possam, se for necessário, ser bem diferenciadas (Figura Ap3) nos estudos de TC (WHITEHEAD *et al.*, 2014).

Alterações na substância branca também foram avaliadas e interpretadas de duas maneiras: uma, separando o percentual da população que não tinha sinais de leucoaraiose na TC, ou seja, doença ausente ou presente; e outra, identificando a população que tinha sinais de leucoaraiose grave (Figura Ap10), isto é, doença grave e doença não grave ou ausente.

3.6.3.1 Outro aspecto avaliado com relação às calcificações

As calcificações intracranianas foram categorizadas quanto à localização em: cerebrais, cerebelares (Figuras 5-A, Ap8 e Ap9), inter-hemisféricas (localizadas em qualquer lugar da linha média¹) e uma categoria outros, na qual foram alocadas

¹ Em virtude desta interpretação, os termos “calcificações inter-hemisféricas” e “calcificações na linha média” serão utilizados de maneira intercambiável neste texto.

calcificações interpretadas como subaracnoides ou localizadas nos seios venosos, por exemplo.

Em análise posterior, essas calcificações foram separadas quanto à possibilidade de estarem relacionadas a um diagnóstico insuspeito de NCC, de acordo com o proposto por Gondim *et al.* (2013) em resumo no *Annual Meeting Of The American Academy of Neurology (AAN)* (Anexo A). Para essa definição, que é baseada nos aspectos de imagem aceitos como critérios para diagnóstico de NCC (DEL BRUTTO, 2014), não apenas a localização, mas também o número e a forma das calcificações foram consideradas e foram propostas cinco categorias: ausente, improvável, possível, provável, definitiva.

Nos grupos ausente e improvável, estavam os exames sem calcificações, que continham apenas calcificações intracranianas fisiológicas, ou ainda com alguma calcificação, mas que pudesse ser atribuída a outro processo patológico ou lesão, como causada por cavernomas, por exemplo. Achados típicos como calcificações arredondadas no parênquima cerebral (DEL BRUTTO, 2014), se em número de duas ou uma no parênquima com outras de características semelhantes no espaço subaracnoide, foram consideradas como NCC provável. A inclusão de uma categoria definitiva foi baseada em uma proposta de interpretação original, que considera isoladamente os critérios de imagem de Del Brutto (2014) no diagnóstico de NCC. Ressalta-se que nenhuma investigação clínico-laboratorial adicional foi realizada para confirmar a presença dos outros critérios. Nesse grupo, incluíram-se lesões sugestivas de NCC ativa e/ou múltiplas calcificações típicas. Calcificações arredondadas típicas e únicas no parênquima cerebral e todas as demais calcificações intracranianas que não se encaixavam nesses casos foram consideradas como NCC possível.

Nos exames do Hospital 2, as calcificações da linha média foram estudadas também morfológicamente (Figuras 4-A e 4-B, Ap3-B e Ap6) em grosseiras ou nodulares grandes, nodulares diminutas ou pequenas, finas tendendo a lineares e extensas. Quando havia mais de um tipo, utilizou-se uma categoria separada (“mais de um tipo” na Figura Ap6-D).

3.7 Seleção das referências bibliográficas

De maneira geral, as referências incluídas foram buscadas no *PUBMED* ou em jornais indexados. Ocasionalmente, referências clássicas sobre algum assunto de interesse, especialmente se anteriores a 1970, e um pequeno número de referências publicadas em jornais menores não listados no *PUBMED* também foram incluídas.

Todas as referências foram analisadas criticamente. Qualquer artigo proveniente de revista em que se identificou indício de editoração predatória, informação possivelmente falsificada ou de origem obscura ou contendo erro metodológico foi descartada.

3.8 Análise estatística

Os grupos foram comparados utilizando, para idade, o teste não paramétrico de Wilcoxon (para amostras independentes). As proporções das demais variáveis foram avaliadas com o teste exato de Fisher.

O mesmo teste de associação foi utilizado na tentativa de determinar a influência das variáveis sexo, idade e TCE nos *Cava* em ambos os hospitais. Acrescentou-se, a este mesmo modelo, a análise da variável plano apenas no Hospital 1 e, depois da instituição, na amostra total (Hospital 1 + Hospital 2), com o mesmo objetivo.

Posteriormente, foi realizado modelo de regressão logística, com objetivo de saber se as variáveis influenciam na prevalência dos *Cava* de forma conjunta.

Resultados com $p < 0,05$ foram considerados significativos.

As análises estatísticas foram realizadas por profissionais independentes, que não fazem parte do grupo de pesquisadores e não tiveram participação na coleta dos dados em nenhuma das fases do trabalho.

4 RESULTADOS

4.1 Resultados no Hospital 1

4.1.1 Características da população do Hospital 1

A quase totalidade dos 1.016 pacientes realizou a TC no momento de atendimento na emergência, havendo mínima parcela sido avaliada *a posteriori*, proveniente de uma demanda interna do hospital.

O sexo feminino foi predominante e representou 56,7% dos pacientes. A idade variou de 18 a 102 anos, com média de $55,7 \pm 0,7$ anos, apresentando o sexo feminino maior idade que o masculino ($p < 0,05$). Não houve prevalência entre as faixas etárias definidas.

Os exames foram realizados por razões diversas, sendo o TCE, em 35,6% dos casos, a razão mais prevalente ($p < 0,05$). As causas de realização da TC e outras características demográficas dessa população estão detalhadas na tabela 1.

4.1.2 Achados gerais e tomográficos nos pacientes do Hospital 1 com e sem TCE

Dos tipos de TCE, a justificativa TCE “outros” (composta basicamente de quedas e outros traumas triviais) foi mais significativa ($p < 0,05$), em 64% (231/361), enquanto os “TCE puros” (decorrentes primordialmente de politraumas), representaram 36% (130).

O sexo masculino representou 51% da população com TCE, e apenas 39,1% dos pacientes sem TCE, com diferença estatística na proporção entre os grupos ($p < 0,05$). A idade média no grupo TCE foi menor ($p < 0,05$).

Dos achados tomográficos, eventos cerebrovasculares (AVE e infarto lacunar) foram mais identificados nos pacientes sem TCE ($p < 0,05$). A tabela 2 mostra as proporções dos demais achados avaliados. Dos pacientes que apresentaram convulsão, 9,5% (62) estavam no grupo sem TCE e apenas 1,1% (4) sofreu TCE ($p < 0,05$).

Tabela 1: Características demográficas e razões para a realização das tomografias no Hospital 1.

Sexo (%)	Feminino	56,7% (N=576)
	Masculino	43,3% (N=440)
Idade média por sexo (anos) ± erro padrão	Feminino	58,5±0,7 *
	Masculino	52,1±0,7
Estratificação etária da população	Entre 18-40 anos	33.9% (N=344)
	Entre 41-71 anos	31.7% (N=322)
	Maior ou igual a 72 anos	34.4% (N=349)
Convênio de Saúde (% de atendimentos)	Mais dispendioso	42,6% (N=432)
	Outros	57,4% (N=583)
Causas de realização das TCs	TCE	35,6% (N=361)
	AVE/ doença cerebrovascular	17,1% (N=174)
	Cefaleia	24,9% (N=253)
	Convulsão	6,5% (N=66)
	Outros	24,4% (N=248)

Notas: TCs: Tomografias Computadorizadas. TCE: traumatismo crânio-encefálico. AVE: acidente vascular encefálico. * Houve diferença estatística em relação à idade do sexo masculino (Teste Wilcoxon).

Tabela 2: Achados tomográficos na população com e sem TCE do Hospital 1.

Achado	TCE	Não TCE
Calcificações nos Núcleos da Base	5,0% (N=18)	5,2%(N=34)
Ateromatose Carotídea	33,1% (N=119)	39,0% (N=254)
Calcificações Inter-hemisféricas	19,7% (N=71)	19,6% (N=128)
Leucoaraiose (presente)	15,0%(N=54)	18,9% (N=123)
Leucoaraiose (grave)	2,8% (N=10)	5,1% (N=33)
Infarto Lacunar	9,7% (N=35)	19,9% (N=130) #
AVE	8,0% (N=29)	22,1% (N=144) #
Hemorragia Subaracnoide	1,9% (N=7)	0,8% (N=5)
Hematoma extra-axial	5,6% (N=20)	0,3% (N=2) #

Notas: TCE: traumatismo crânio-encefálico. AVE: acidente vascular encefálico. # Houve diferença estatística entre os grupos (teste exato de Fisher).

4.1.3 Prevalência dos Cava nos pacientes do Hospital 1

Em 15,1% (153) da população, havia pela menos um *Cavum* presente. Destes pacientes, 59,5% (91) eram do sexo feminino. A idade média foi de $64,5 \pm 1,7$ anos. Dentre os CSP, 41,9% foram considerados vestigiais. Não houve diferença estatística na proporção dos tipos de *Cava* entre os grupos com e sem TCE.

O motivo de realização da TC nos pacientes com *Cavum* foi TCE em 35,3% (54/153) dos casos; destes, 70,4% do tipo “TCE outros”. Todos os pacientes com história de convulsão (5) estavam no grupo sem TCE, entretanto sem haver diferença estatística significativa em relação ao grupo com TCE. Infartos lacunares e AVE foram mais prevalentes na população sem TCE ($p < 0,05$), semelhante aos achados na população geral. As características demográficas e outras proporções de achados tomográficos estão descritos na tabela 3.

4.2 Resultados no Hospital 2

4.2.1 Características da população do Hospital 2

Do total de exames, 49,2% tinham como razão para realização da TC história de TCE. Considerando os 301 exames iniciais, em que múltiplas justificativas foram incluídas, o percentual de TCE correspondeu a 23,9% (72/301), com outros 76,1% (229/301) dos exames realizados por diferentes razões, que estão expressas em categorias na tabela 4, juntamente com outras características demográficas da população.

Sessenta e dois (62,1%) da população são do sexo feminino ($p < 0,05$). A idade dos pacientes variou de 18 a 99 anos, com média de $56,4 \pm 1,0$ anos, sendo mais alta no grupo com TCE ($p < 0,05$). Não houve predominância de nenhuma faixa etária definida. Nesse hospital, 19,1% das TCs vieram com indicação de exame eletivo, isto é, o paciente não passara pela emergência daquele hospital.

Tabela 3: Achados demográficos e tomográficos na população com Cava (com e sem TCE) no Hospital 1.

	TCE	NÃO TCE
Sexo masculino	41,0% (N=25)	59,0% (N=36)
Sexo feminino	31,9% (N=29)	68,1% (N=62) #
Idade média (anos) ± erro padrão	65,0 ± 1,7	64,5 ± 1,8
Calcificações nos Núcleos da Base	9,3% (N=5)	12,2% (N=12)
Ateromatose Carotídea	46,3% (N=25)	60,2% (N=59)
Calcificações Inter-hemisféricas	27,8% (N=15)	26,5% (N=26)
Leucoaraiose (presente)	13,0% (N=7)	21,4%(N=21)
Leucoaraiose (grave)	5,6%(N=3)	8,2% (N=8)
Infartos Lacunares	13,0% (N=7)	29,6% (N=29) #
AVE	1,9% (N=1)	26,5% (N=26) #
Hemorragia Subaracnoide	1,9% (N=1)	1,0% (N=1)
Hematoma extra-axial	3,7% (N=2)	0,0% (N=0)

Nota: AVE: acidente vascular encefálico. # Houve diferença estatística entre os grupos (teste exato de Fisher).

Tabela 4: Características demográficas e razões para realização das tomografias no Hospital 2.

Sexo (%)	Feminino	62,1% (N=280)
	Masculino	37,9% (N=171)
Idade média por sexo (anos) ± erro padrão	Feminino	58,4±1,1 #
	Masculino	53,0±1,0
Estratificação etária da população	Entre 18-40 anos	31.7% (N=143)
	Entre 41-71 anos	37.0% (N=167)
	Maior ou igual a 72 anos	31.3% (N=141)
Convênio de Saúde (% de atendimentos)	Mais dispendioso²	60,8% (N=274)
	Outros	39,2%(N=177)
Causas de realização das TCs	TCE	49,2% (N=222)
		23,9% (N=72) *
	AVE/doença cerebrovascular	6,4% (N=29)
	Cefaleia	29,0% (N=131)
	Convulsão	2,4% (N=11)
	Outros	18,4% (N=83)

Notas: *Excluindo-se os 150 exames que tiveram TCE como critério de inclusão (mais detalhes, vide item 3.3.2.4). TCs: Tomografias Computadorizadas. AVE: acidente vascular encefálico, TCE: traumatismo crânio-encefálico. #Houve diferença estatística em relação à idade do sexo masculino (Teste Wilcoxon).

² Para que essa classificação fosse equivalente nas duas instituições, essa categoria utilizou o mesmo convênio de maior valor mensal da tabela 1. Assim, neste hospital, o percentual de outros atendimentos inclui, além dos convênios com menor valor mensal e exames particulares, alguns que, eventualmente, têm mensalidades equivalentes às do plano mais dispendioso.

4.2.2 Achados gerais e tomográficos nos pacientes do Hospital 2 com e sem TCE

O grupo dos TCE desse hospital foi composto de 222 exames, dos quais 7,7% eram eletivos.

Não houve diferença significativa entre os sexos nos grupos com e sem TCE. Com relação aos tipos de trauma, o TCE “puro” representou 14,4% (32), estatisticamente menos representativo que o tipo “outros” ($p < 0,05$).

A tabela 5 mostra a distribuição dos achados tomográficos nos dois grupos, havendo diferença estatística apenas para aterosclerose carotídea. Também não houve diferença estatística na proporção de pacientes que apresentaram convulsão entre os grupos. Das calcificações inter-hemisféricas, o tipo mais comum foi arredondada, pequena ou diminuta, presente em mais de 40% dos pacientes nos dois grupos.

4.2.3 Prevalência dos Cava nos pacientes do Hospital 2

No Hospital 2, pelo menos um tipo de *Cavum* foi encontrado em 7,1% (32) dos pacientes. Destes, 53,1% eram do sexo masculino. A idade média dos pacientes com *Cavum* foi de $61,0 \pm 3,5$ anos. TCE foi a causa de realização do exame em 59,4% desses pacientes.

Dos CSP (23), 30,4% (7) foram classificados como vestigiais. Não houve diferença estatística significativa entre os tipos de *Cava* nos grupos com e sem TCE.

Nenhum paciente referia história de convulsão. Algumas patologias estavam presentes apenas no grupo com TCE, mas sem representar diferença estatística, conforme demonstrado na tabela 6.

Tabela 5: Achados tomográficos na população com e sem TCE do Hospital 2

Achado	TCE	Não TCE
Calcificações nos Núcleos da Base	21,6% (N=48)	16,2% (N=37)
Ateromatose Carotídea	55,9% (N=124)	45,9% (N=105) #
Calcificações Inter-hemisféricas	51,4% (N=114)	44,1% (N=101)
Leucoaraiose (presente)	33,8%(N=75)	26,6%(N=61)
Leucoaraiose (grave)	5,9% (N=13)	10,0%(N=23)
Infarto Lacunar	5,4% (N=12)	8,7% (N=20)
AVE	3,6% (N=8)	2,6% (N=6)
Hemorragia Subaracnoide	0,5% (N=1)	0,0% (N=0)
Hematoma extra-axial	1,8% (N=4)	0,0% (N=0)

Notas: TCE: traumatismo crânio-encefálico. AVE: acidente vascular encefálico. #Houve diferença estatística entre os grupos (teste exato de Fisher).

Tabela 6: Achados demográficos e tomográficos na população com Cava (com e sem TCE) no Hospital 2.

	TCE	NÃO TCE
Sexo masculino	58,8% (N=10)	41,2% (N=7)
Sexo feminino	60,0% (N=9)	40,0% (N=6)
Idade média (anos) ± erro padrão	69,5 ± 4,3	48,7 ± 4,0 *
Calcificações nos Núcleos da Base	36,8% (N=7)	30,8% (N=4)
Ateromatose Carotídea	78,9% (N=15)	30,8% (N=4) #
Calcificações Inter-hemisféricas	57,9% (N=11)	38,5% (N=5)
Leucoaraiose (presente)	52,6%(N=10)	15,4%(N=2) +
Leucoaraiose (grave)	15,8%(N=3)	0,0%(N=0)
Infartos Lacunares	15,8% (N=3)	0,0% (N=0)
AVE	5,3% (N=1)	0,0% (N=0)
Hemorragia Subaracnoide	0,0% (N=0)	0,0% (N=0)
Hematoma extra-axial	5,3% (N=1)	0,0% (N=0)

Notas: AVE: acidente vascular encefálico. # Houve diferença estatística entre os grupos (teste exato de Fisher). * Houve diferença estatística entre os grupos (teste de Wilcoxon). +Valor de p=0,062 (teste exato de Fisher).

4.2.4 Avaliação das medidas dos CSP nos pacientes do Hospital 2

As medidas obtidas na mensuração manual dos CSP, CSP_V e CSP *et Vergae* nos pacientes com e sem TCE estão descritas nas tabelas 7 e 8. Apenas um CSP mediu menos que 3 mm de largura; todos os outros menores que 3 mm tinham sido classificados como CSP_V. Isoladamente, comprimento e largura foram maiores que 6 mm em, respectivamente, 37,5% e 18,8% dos *Cava*. Com exceção de um paciente, todos os CSP *et Vergae* mediram mais do que 6 mm tanto em comprimento como em largura (no plano do CSP). No plano aproximado do forame de Monro, as medidas foram menores. No grupo com TCE, havia apenas uma paciente com CSP *et Vergae* (Figura Ap2), que media 49 mm de comprimento e 11 mm de largura nos três planos avaliados.

Tabela 7: Medidas (em milímetros) dos CSP na população com TCE do Hospital 2.

Paciente	Medidas (em mm)	
	CSP Comprimento	CSP Largura
1	4,9	4,1
2	5,3	3,1
3	7,8	4,6
4	4,3	2,5
5	4,2	2,3
6	2,3	2,0
7	4,9	4,1
8	6,6	3,4
9	6,1	4,4
10	2,3	1,4
11	2,8	2,0
12	8,3	4,4
Média	5,0 ± 0,6	3,2 ± 0,3

Notas: CSP: *Cavum do Septum Pellucidum*, CSP *et Vg.* *Cavum do Septum Pellucidum et Vergae*; TCE: traumatismo crânio-encefálico.

Tabela 8: Medidas (em milímetros) dos CSP e CSP *et Vergae* na população sem TCE do Hospital 2.

Medidas (em mm)						
Paciente	CSP Compri- mento	CSP Largura	CSP et Vg Compri- mento	CSP et Vg Largura ¹	CSP et Vg Largura ²	CSP et Vg Largura ³
1	5,6	3,4	-	-	-	-
2	23,4	8,4	-	-	-	-
3	-	-	45,1	11,0	10,0	5,7
4	-	-	44,7	8,7	8,7	3,8
5	12,7	4,2	32,5	4,2	4,5	*
6	5,6	3,7	-	-	-	-
7	-	-	49,2	9,5	7,9	6,8
8	8,7	5,8	-	-	-	-
9	5,1	2,3	-	-	-	-
10	-	-	36,3	11,6	6,8	5,8
Média	10,2± 2,9	4,6± 0,9	41,4± 3,1	9,0± 1,3	7,6±0,9	5,5±0,6

CSP: *Cavum do Septum Pellucidum*, CSP *et Vg*: *Cavum do Septum Pellucidum et Vergae*; Largura¹ medida no plano do CSP. Largura² medida no plano do CV; Largura³ medida no plano da comunicação, aproximadamente ao nível do forame de Monro. *A comunicação entre os Cava não foi bem caracterizada na tomografia pela proximidade do fórnix com corpo caloso. Nesse caso, o diâmetro longitudinal foi estimado pela soma dos diâmetros dos Cava separadamente. TCE: traumatismo crânio-encefálico.

4.3 Características e achados gerais na amostra (Hospital 1 + Hospital 2)

Considerando os 1.467 indivíduos como uma população única, houve predominância do sexo feminino ($p < 0,05$). A idade média geral foi de $56,0 \pm 0,6$ anos, sem predominância entre as faixas definidas. Os pacientes do sexo feminino tiveram idade maior do que do sexo masculino ($P < 0,05$). Quando foram comparadas apenas as mulheres e apenas os homens dos dois hospitais, não houve diferença significativa das idades. A distribuição demográfica e as razões para realização das TCs estão dispostas na tabela 9, sendo TCE em 39,7% a indicação mais significativa entre as categorias ($p < 0,05$). Devido à forma de coleta de dados do Hospital 2, na população final, o percentual de TCE nesse hospital (49,2%) foi estatisticamente maior do que no Hospital 1 (35,5%) ($p < 0,05$).

Calcificações inter-hemisféricas, AVE e infartos lacunares foram mais prevalentes nos pacientes sem TCE ($p < 0,05$). Leucoaraiose (presente e grave) não teve diferença entre os grupos com e sem TCE na amostra total.

Tabela 9: Características demográficas da amostra (total) e razões para realização das tomografias.

Sexo (%)	Feminino	58,4% (N=856)
	Masculino	41,6% (N=611)
Idade média por sexo (anos) ± erro padrão	Feminino	58,5±0,6
	Masculino	52,5±0,6
Instituição de Origem (%)	Hospital 1	60,3% (N=1016)
	Hospital 2	39,7% (N=451)
Estratificação etária da população	Entre 18-40 anos	33,2% (N=487)
	Entre 41-71 anos	33,4% (N=489)
	Maior ou igual a 72 anos	33,4% (N=490)
Causas de realização das TCs	TCE	39,8% (N=583)
	AVE/doença cerebrovascular	13,8% (N=203)
	Cefaleia	26,2% (N=384)
	Convulsão	5,3% (N=77)
	Outros	22,6% (N=331)

Notas: AVE: acidente vascular encefálico. TCE: traumatismo crânio-encefálico. TCs: Tomografias Computadorizadas.

4.3.1 Status socioeconômico dos pacientes no Hospital 1 e no Hospital 2

De acordo com o estabelecido para avaliação do status socioeconômico, o conjunto composto por convênios de menor valor mensal e exames particulares representou 57,4% dos atendimentos no Hospital 1, significativamente maior ($p < 0,05$) do que a proporção de exames realizados pelo convênio mais dispendioso (tabela 1).

Já no Hospital 2, a maior parcela da amostra (60,8%) era vinculada ao convênio de saúde com maior valor mensal (tabela 4). O segundo plano mais comum alcançou apenas 12,9% da população atendida e beneficia funcionários públicos federais.

4.3.2 Prevalência dos Cava cerebrais na amostra total

Considerando os dois hospitais, 12,6% (185) dos pacientes apresentaram pelo menos um tipo de *Cavum*. Nesse grupo, 57,3% eram do sexo feminino. Os pacientes tinham idade média de $63,9 \pm 1,6$ anos.

Não houve diferença estatística na proporção de pacientes com *Cava* (nenhum tipo avaliado) entre os grupos com e sem TCE da amostra total. A distribuição dos tipos de *Cava* por grupo e as outras características demográficas estão detalhadas na tabela 10.

Exceto CSP et *Vergae* e CSP, todos os outros tipos de *Cava* avaliados, inclusive CSP total (CSP + CSP_V), foram significativamente mais prevalentes no Hospital 1 ($p < 0,05$). O CSP total foi o tipo mais encontrado em ambos os hospitais.

4.3.3 Análises de regressão na população com Cava

Nas três amostras (Hospital 1, Hospital 2 e amostra total), o teste de associação (teste exato de Fisher) foi utilizado para determinar a relação dos *Cava* com as variáveis de interesse.

O plano (no Hospital 1) e o fator TCE em nenhum momento foram significativos. Nos pacientes com CSP et *Vergae*, não houve significância estatística em nenhuma análise realizada nas três amostras.

No Hospital 2, a única associação significativa foi entre CSP total e sexo,

com os homens apresentando maior predominância do achado ($p < 0,05$). O sexo demonstrou a mesma influência na amostra geral em relação a CSP total ($p < 0,05$).

A idade foi a variável que mais constantemente apresentou significância, havendo aumento da prevalência com aumento da idade em qualquer Cava, CSP, CSP total (no geral e Hospital 1) e no CV (apenas no Hospital 1) ($p < 0,05$).

A instituição foi testada apenas na amostra geral, e teve significância em qualquer Cava, CSP total, CV e CVI, com maior chance de Cava presente no Hospital 1 ($p < 0,05$), confirmando as diferenças citadas anteriormente. Nenhuma outra variável teve influência com CVI.

Em posterior análise de regressão logística (tabela 11), para tentar explicar o comportamento de qualquer Cava, CSP e CSP total em função das mesmas características, confirmou-se a maior chance da presença de Cava com aumento da idade, já apontada pelos testes de associação. A regressão reafirmou, também, a influência do hospital tanto em qualquer Cava como no CSP total, com Hospital 1 tendo pelo menos o dobro de chance em relação ao Hospital 2. Adicionalmente, observou-se significância no sexo para CSP na amostra total, com os homens apresentando 1,6 vezes mais chance de apresentar CSP do que as mulheres, única relação que não tinha sido evidente no teste de associação.

4.3.4 Calcificações intracranianas na amostra total

As calcificações intracranianas localizadas na linha média foram o local mais prevalente em ambas as instituições. Das demais calcificações encontradas, as intraparenquimatosas cerebrais foram mais comuns em ambos os hospitais, sendo estatisticamente mais significativas ($p < 0,05$) no Hospital 1 (10,6%) do que no Hospital 2 (6,9%).

Quanto à especulação de que algumas calcificações intracranianas encontradas podem estar no contexto de uma forma frustra de NCC, demonstra-se, na tabela 12, a distribuição dos achados deste trabalho na forma como os pesquisadores responsáveis pelos dados coletados no Hospital 1 propuseram em 2013 (Gondim *et al.*, 2013), de acordo com explicado no item 3.6.3.1. Para melhor entendimento geral, as características demográficas da população, já citadas na tabela 10, foram repetidas.

Não houve diferença estatística entre as categorias de possibilidade de NCC entre os grupos TCE e não TCE dentro de cada hospital e nem na amostra total.

Na análise de cada categoria, a proporção de pacientes com NCC ausente e improvável foi estatisticamente mais comum no Hospital 2 e enquanto de NCC possível, provável e definitiva foi mais comum no Hospital 1 ($p < 0,05$).

Nenhuma lesão sugestiva de NCC ativa (cística) foi encontrada no Hospital 2, estando presente em três pacientes (0,3%) do Hospital 1, entretanto esses números não representaram diferença estatística significativa.

Tabela 10: Distribuição dos tipos de *Cava* na amostra (total) e nos subgrupos.

		Hospital 1			Hospital 2			Hospital 1 + 2		
		Total	TCE	Não TCE	Total	TCE	Não TCE	Total	TCE	Não TCE
N (absoluto)		1.016	361	655	451	222	229	1.467	583	884
Percentual do Total			35,5%	64,5%		49,2%	50,8%		39,7%	60,3%
Sexo	Homens (%)	43,3	51,0	39,1	37,9	39,6	36,2	41,6	46,5	38,3
	Mulheres (%)	56,7	49,0	60,9	62,1	60,4	63,8	58,4	53,5	61,7
Idade(anos)		55,7	53,8	56,7	56,4	58,9	54,0	56,0	55,9	56,0
± erro padrão		±0,7	±1,3	±0,9	±1,0	±1,5	±1,4	±0,6	±1,0	±0,8
PS mais dispendioso (%)		42,6 #			60,8 #					
Cava (%)	Qualquer Cava	15,1 #	15,0	15,1	7,1 #	8,6	5,7	12,6	12,5	12,7
	CSP	6,0 *	5,5	6,3	3,5 *	3,2	3,9	5,2	4,6	5,7
	CSP_V	4,3 #	5,0	4,0	1,6 #	2,7	0,4	3,5	4,1	3,1
	CV	3,6 #	4,4	3,2	1,6 #	0,5	2,6	3,0	2,9	3,1
	CVI	4,2 #	2,8	5,0	2,0 #	3,2	0,9	3,5	2,9	4,0
	CSP et Vergae	2,6	2,5	2,6	1,3	0,5	2,2	2,2	1,7	2,5

Notas: PS: plano de saúde, CSP: *Cavum do Septum Pellucidum*, CSP_V: *Cavum do Septum Pellucidum* vestigial, CSP et Vergae: *Cavum do Septum Pellucidum et Vergae*; CV: *Cavum Vergae*; CVI: *Cavum Veli Interpositi*. TCE: traumatismo crânio-encefálico. # Houve diferença estatística entre os grupos (teste exato de Fisher). *p=0,057.

Tabela 11: Regressão logística para descrever a prevalência de Qualquer Cava, CSP e CSP total (CSP+CSP-V) na amostra (total) e subgrupos.

Variável	Qualquer Cava			CSP			CSP total		
	P-valor	OR	IC	P-valor	OR	IC	P-valor	OR	IC
Hospital (1)	0,000	2,341	1,561- 3,511	0,092	1,633	0,923-2,888	0,002	2,129	1,326-3,417
Sexo (Masculino)	0,575	1,096	0,795-1,511	0,029	1,679	1,053-2,678	0,018	1,563	1,078-2,267
Idade	0,000			0,010			0,000		
Idade (De 41 a 71 anos)	0,026	1,639	1,061-2,532	0,266	1,441	0,757-2,743	0,030	1,782	1,058-3,001
Idade (Acima ou igual a 72)	0,000	2,685	1,785-4,039	0,004	2,416	1,334-4,378	0,000	2,941	1,804-4,793
TCE (Presente)	0,575	1,097	0,793-1,518	0,457	0,831	0,510-1,354	0,709	1,075	0,735-1,571
Hospital 1									
Sexo (Masculino)	0,754	0,944	0,658-1,354	0,104	1,551	0,913-2,633	0,124	1,387	0,915-2,103
Idade	0,000			0,002			0,000		
Idade (De 41 a 71 anos)	0,082	1,548	0,946-2,532	0,300	1,502	0,696-3,244	0,023	2,025	1,104-3,715
Idade (Acima ou igual a 72)	0,000	2,907	1,852-4,564	0,001	3,066	1,544-6,090	0,000	3,697	2,110-6,477
Plano (Outros)	0,854	1,034	0,724-1,475	0,935	1,022	0,602-1,736	0,575	1,127	0,742-1,711
TCE (Presente)	0,860	1,034	0,716-1,492	0,627	0,871	0,498-1,521	0,837	1,046	0,682-1,605
Hospital 2									
Sexo (Masculino)	0,065	1,999	0,958-4,175	0,146	2,129	0,769-5,890	0,026	2,703	1,129-6,471
Idade	0,455			0,907			0,967		
Idade (De 41 a 71 anos)	0,255	1,728	0,674-4,429	0,763	1,198	0,370-3,877	0,894	1,072	0,386-2,977
Idade (Acima ou igual a 72)	0,261	1,768	0,655-4,776	0,900	0,917	0,238-3,532	0,795	1,156	0,387-3,449
TCE (Presente)	0,295	1,483	0,710-3,096	0,623	0,776	0,282-2,134	0,532	1,312	0,559-3,077

Notas: CSP: *Cavum do Septum Pellucidum*, CSP_V: *Cavum do Septum Pellucidum vestigial*, O.R.: *Odds Ratio* (Razão de chances), IC: intervalo de confiança (95%).

Tabela 12: Classificação da possibilidade de neurocisticercose (NCC) nos subgrupos avaliados.

		Hospital 1			Hospital 2			Hospital 1 + 2		
		Total	TCE	Não TCE	Total	TCE	Não TCE	Total	TCE	Não TCE
N (absoluto)		1.016	361	655	451	222	229	1.467	583	884
Percentual do total			35,53%	64,47%		49,22%	50,78%		39,74%	60,26%
Sexo	Homens (%)	43,3	51,0	39,1	37,9	39,6	36,2	41,6	46,5	38,3
	Mulheres (%)	56,7	49,0	60,9	62,1	60,4	63,8	58,4	53,5	61,7
Idade (anos)		55,7 ±0,7	53,8 ±1,3	56,7 ±0,9	56,4 ±1,0	58,9 ±1,5	54,0 ±1,4	56,0 ±0,6	55,9 ±1,0	56,0 ±0,8
± erro padrão										
NCC (%)	Ausente	82,8	83,7	82,0	87,4	89,2	85,6	84,2	85,8	82,9
	Improvável	6,7	5,8	7,2	7,1	7,2	7,0	6,8	6,3	7,1
	Possível	7,0	6,9	7,0	4,7	3,6	5,7	6,3	5,7	6,7
	Provável	2,4	2,5	2,3	0,7	0,0	1,3	1,8	1,5	2,0
	Definitiva	1,2	1,1	1,2	0,2	0,0	0,4	0,9	0,7	1,0

Notas: TCE: traumatismo crânio-encefálico.

5 DISCUSSÃO

Não é do nosso conhecimento a existência de nenhum estudo utilizando a TC de crânio para o estudo das variantes anatômicas no Brasil, apesar de sua grande aplicabilidade clínica. Um dos objetivos deste estudo foi conhecer, em uma grande amostra populacional de Fortaleza, a prevalência de Cava cerebrais. Nenhum paciente dessa amostra apresentou anormalidade grosseira do CC.

5.1 O papel da TC como neuroimagem na atualidade

Seguindo a tendência ao estímulo do uso adequado dos exames de imagem (SALIM *et al.*, 2006), o Colégio Americano de Radiologia, baseado em algumas diretrizes clínicas, sugere que a TC é um método usualmente apropriado para traumas leves (escala de Coma de Glasgow > 13) em pacientes maiores de 60 anos. Também nos traumas com alteração ou perda de consciência, quando os pacientes apresentam cefaleia, vômitos, sinais focais ou confusão após o trauma e, ainda, nos casos com mecanismo perigoso, como atropelamentos e queda de altura (SHETTY *et al.*, 2016). A mesma organização também considera este um método apropriado nos casos de cefaleias súbitas, cefaleias intensas ou crônicas; neste último caso, se houver algum novo sinal focal (DOUGLAS *et al.*, 2014). Em TCE moderados a severos, é avaliação inicial de escolha (WINTERMARK *et al.*, 2015). A TC também tem aplicabilidade em outros quadros neurológicos (LINN *et al.*, 2009; SCHRÖDER; THOMALLA, 2017) e possui boa correlação com escores clínicos de gravidade e prognóstico (WINTERMARK *et al.*, 2015).

É um método de rápida realização, pouca susceptibilidade ao movimento (no caso da *multislice*) e mais disponível para a população em geral, especialmente nos locais de menor renda. Em Fortaleza, por exemplo, tem-se disponível o dobro de aparelhos de TC em relação a aparelhos de RMN³. Além disso, diferente da RMN, dispensa a necessidade de triagem para realização do exame (WINTERMARK *et al.*, 2015).

³ Informação disponibilizada pela Secretaria de Saúde do Município em outubro de 2017 (Anexo 2).

A TC apresenta alguma desvantagem na diferenciação entre os diversos tecidos do encéfalo quando comparada com a RMN, mas a vantagem do espaçamento submilimétrico entre imagens subsequentes (técnica *multislice*) e a possibilidade de reformatação multiplanar, associados ao fato de o conteúdo líquido ter atenuação muito mais baixa do que o tecido encefálico propriamente, contorna essa dificuldade, conferindo uma boa especificidade ao método (CHEN *et al.*, 2014), no que se refere à identificação dos *Cava*. Quanto à avaliação de calcificações, é o método de eleição, encaixando-se satisfatoriamente nos objetivos deste estudo.

Mesmo diante da importância da TC na avaliação populacional em cenários variados e da disponibilidade do método, não se encontram grandes estudos na população brasileira voltados para reconhecimento de variantes anatômicas intracranianas usando TC, motivo pelo qual os resultados deste trabalho podem ser relevantes no conhecimento dessas características populacionais no Nordeste do Brasil.

5.2 O estudo da população em grupos com e sem TCE

A hipótese inicial de que pacientes com TCE teriam menos doenças neurológicas poderia ser relativamente sustentada na população do Hospital 1, onde a proporção de pacientes com AVE e infartos lacunares era menor no grupo com TCE tanto na amostra total como nos pacientes com *Cava* (Tabelas 2 e 3). Já no Hospital 2, nem leucoaraiose nem eventos cerebrovasculares foram estatisticamente diferentes entre os grupos (Tabela 5). Entre os pacientes com *Cava* do segundo hospital, encontra-se uma maior proporção de infartos lacunares e de leucoaraiose no grupo com TCE (Tabela 6). Entretanto, observou-se que, em ambos os hospitais, a população com mais achados patológicos era a população de maior idade (sem TCE no Hospital 1 e com TCE no Hospital 2), o que, possivelmente, explica as diferenças, já que essas doenças são mais comuns em idades mais avançadas. Assim, em termos de achados patológicos, o trauma não parece ter influência na população estudada.

Embora o critério de que pacientes com TCE são previamente menos sintomáticos ou mais saudáveis pareça não ser completamente legítimo, ainda acredita-se que pode ser válido no sentido de representar uma população geral, isto é, sem uma (ou um grupo de) doença dominante. Admitiu-se que, em algum grau,

essa seleção permitiria até mesmo mimetizar estudos que utilizam autópsias feitas em pacientes de causa *mortis* não neurológica. Nesses casos, eventualmente, a TC pode apresentar melhor sensibilidade para achados pequenos, por causa da diferença de espessura entre as imagens consecutivas na TC e os cortes da autópsia (FILIPOVIC; TEOFILOVSKI-PARAPID, 2004). Na avaliação das calcificações, por exemplo, a TC possui grande sensibilidade devido à diferença de contraste entre estas e o tecido encefálico. Essa diferença pode não ser tão evidente nas peças anatômicas fixadas (Figura 8), em que tanto as calcificações quanto o tecido encefálico assumem uma coloração amarelada de tonalidades próximas quando observadas pelo olho humano sem lentes de aumento, havendo a possibilidade ocasional de, quando muito pequenas, passarem despercebidas.

Com relação à prevalência dos tipos de *Cavum* e às categorias propostas de probabilidade de NCC, não houve diferença entre os grupos com e sem TCE em cada hospital, sugerindo que as populações, na mesma instituição, têm uma tendência à homogeneidade. Por outro lado, notou-se diferença estatística significativa entre as instituições tanto nos tipos de *Cavum* como nas categorias de NCC. Deduziu-se que há, então, algum fator importante que as diferencia.

5.3 Perfil das instituições, das populações e inferência socioeconômica indireta

Durante a coleta de dados, que ocorreu em dois momentos, houve mudança marcante no cenário econômico nacional, o que claramente influenciou o perfil das populações estudadas.

Em 2012, período de coleta dos dados no Hospital 1, havia marcante crescimento econômico, com aumento do número de usuários dos planos de saúde, o que explica a alta porcentagem de usuários com menor poder aquisitivo, já que estes tiveram oportunidade de contratar esse serviço de saúde. Já no biênio 2015/2016, período de coleta dos dados no Hospital 2, houve recessão e aumento do desemprego no Brasil, razão pela qual uma parcela da população deixou de manter esse tipo de serviço, demonstrado por uma redução do número de beneficiários de planos de saúde, segundo a Agência Nacional de Saúde Suplementar (BRASIL, 2018). Nesta conjectura, acredita-se haver uma diferença socioeconômica entre a população atendida no Hospital 1, em 2012, e a atendida no Hospital 2 entre 2015 e 2016. Na

tentativa de encontrar informações objetivas que confirmassem ou refutassem essa ideia, foi realizada comparação estatística entre as porcentagens de pacientes atendidos por convênio com plano de maior valor mensal nas duas instituições. O plano de maior valor do Hospital 1 é também atendido no Hospital 2, por isso foi o parâmetro usado neste estudo para definir maior classe social e representou 42,6% no Hospital 1 e 60,8% do atendimento no Hospital 2 ($p < 0,05$). Dessa maneira, pela avaliação dos dados disponíveis e dentro dos limites deste estudo, confirma-se a impressão de que a população atendida em 2012, no Hospital 1, tinha menores condições socioeconômicas do que a população atendida no Hospital 2 em 2015/2016. Provavelmente essa diferença seja ainda maior do que a demonstrada na comparação da porcentagem de atendimento por planos de alto custo, já que, no Hospital 2, são atendidos outros convênios de saúde equivalentes ao escolhido como mais dispendioso, mas que, por razões já explicadas de equidade de avaliação, estão englobados nos 39,2% atendidos por outros planos. Entretanto, a ausência de busca direta e prospectiva impossibilita a demonstração inequívoca da maior diferença socioeconômica entre as populações das duas instituições.

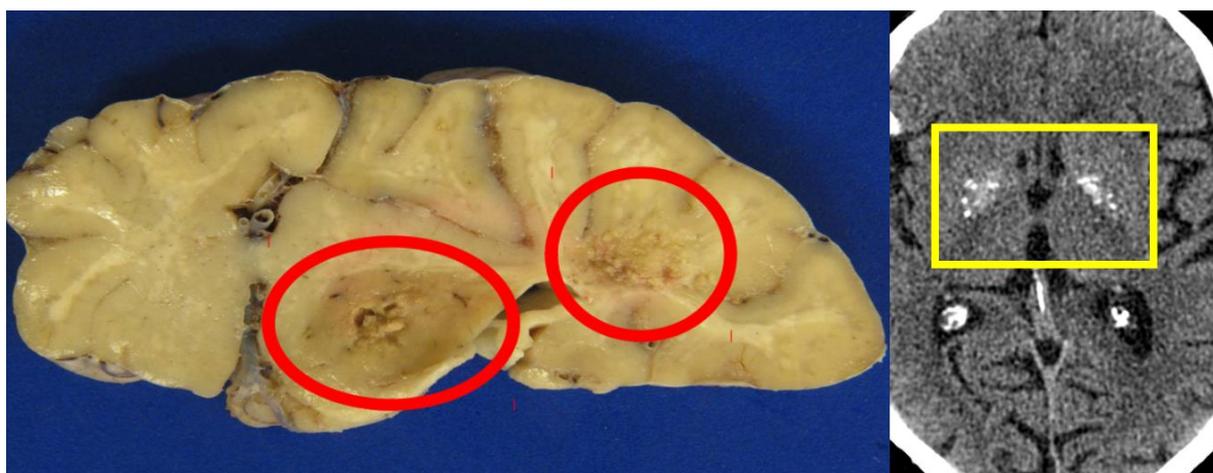
O perfil dos próprios locais em que os dados são coletados também influencia nos resultados obtidos (OLIVEIRA M; SILVA; OLIVEIRA J, 2013), provavelmente explicando a maior proporção de atendimentos por TCE no Hospital 1 ($p < 0,05$). Este é uma referência primária dentro de uma rede de hospitais, incluindo casos de traumas, diferente do Hospital 2. A proporção de TCE “puro” também foi estatisticamente maior nesse estabelecimento ($p < 0,05$), provavelmente pela mesma razão. Contudo, em ambos os hospitais, o TCE tipo “outros”, basicamente composto por quedas, foi significativamente maior ($p < 0,05$). Isso aponta para um perfil de atendimento mais voltado para situações clínicas. Além disso, achados como hemorragia subaracnoide e hematomas extra-axiais tiveram pouca expressão, o que faz parecer, de maneira generalizada, que os traumas atendidos nos dois locais são de média a baixa gravidade. Entretanto, as diferenças de atendimento não refletiram em diferenças importantes nas populações com e sem TCE, conforme citado anteriormente.

Ambos os hospitais apresentam um serviço de neurologia ativo e de referência em Fortaleza, de modo que pacientes com queixas neurológicas diversas são atendidos diariamente. Entretanto, nenhum dos dois possui serviço ativo de

Psiquiatria, razão pela qual se acredita que não há, nesta amostra, pacientes com distúrbios neuropsiquiátricos graves ou com necessidade de internação (por motivo psiquiátrico). Assim, a parcela dos doentes com algum distúrbio psiquiátrico, como depressão ou alteração cognitiva, foi julgada como representativa desses diagnósticos em uma população comum. Como esta seleção tem a intenção de estudar os achados na população geral, aceita-se que há menor possibilidade de incorrer em algum tipo de viés de seleção, citado com ponto de confusão em outros estudos (PAULING *et al.*, 1998; TRZESNIAK *et al.*, 2011), provavelmente porque muitos têm como alvo de estudo pacientes com doenças psiquiátricas.

Na comparação das características demográficas, houve prevalência do sexo feminino em ambas as instituições e no geral, com as mulheres sempre de maior idade do que os homens. Também não houve diferença significativa nas faixas etárias avaliadas entre os dois hospitais. A população de Fortaleza, e presumidamente dos dois hospitais, é predominantemente parda (BRASIL, 2010), por isso, apesar da diferença socioeconômica, não se acredita em grandes disparidades étnicas na população atendida nos dois hospitais. Conclui-se que, em aspectos demográficos, as duas populações são semelhantes, conferindo, assim, maior relevância à diferença de status social documentada por esta análise.

Figura 8: Calcificações em peça anatômica e em tomografia computadorizada



À esquerda: peça anatômica de encéfalo, com calcificações na topografia dos núcleos da base e substância branca, marcadas por círculos. À direita: imagem de tomografia, com calcificações na topografia dos núcleos da base, demarcadas pelo retângulo. Notar a diferença de contraste visual entre as calcificações e o tecido encefálico nas duas imagens.

Imagem da peça anatômica gentilmente cedida pelo professor Pedro Ciarlini (Universidade Federal do Ceará, campus Sobral).

5.4 Maneira de interpretação das TCs

Durante a avaliação das TCs, tornou-se evidente a diferença que se estabelece entre uma interpretação clínica, que tem por objetivo responder a uma dúvida ou suspeita do médico solicitante, e uma análise pormenorizada para pesquisa, que, entretanto, não terá nenhum impacto na saúde ou no tratamento do paciente. No primeiro caso, o objetivo é esclarecer uma sintomatologia ou suspeita diagnóstica, por isso, tem-se uma leitura direcionada ao que foi indagado, com tendência a ignorar-se achados fisiológicos, e aqueles sabida ou presumidamente sem significado patológico e, por vezes, alguns achados que são comuns à faixa etária do paciente. Sabe-se que as variações da anatomia encaixam-se, quase sempre, nessas situações. Os Cava cerebrais são um bom exemplo desta situação. Como não há, na literatura, uma definição patológica sobre eles, ao contrário, são bem documentados como variantes anatômicas, podem ser normalmente negligenciados nos relatórios médicos e em suas interpretações, sem que isso represente, pelo menos a princípio, prejuízo para o paciente. Essa supressão de informações “menos relevantes” deve ser particularmente verdadeira em exames de emergência, nos quais, pela própria situação, a entrega do resultado dever ser feita o mais rapidamente possível.

Já no segundo caso, no qual cabe esta avaliação, o interesse da leitura é procurar ativamente a presença de achados previamente estabelecidos (ou inesperados), independente do seu significado patológico. Essa distinção pode, nos casos de comparação e análises estatísticas, representar grande diferença.

5.4.1 Calcificações fisiológicas e ateromatose carotídea

Como esperado, alguns achados já reconhecidamente fisiológicos e sem significado clínico associado (DEL BRUTTO *et al.*, 2015a), como calcificações em plexo coroide e pineal (SEDGHIZADEH; NGUYEN; ENCISO, 2012; GRECH R; GRECH S; MIZZI, 2012), tiveram altas proporções. Aqui foram acima de 90% em todas as populações avaliadas. A literatura as descreve em cerca de 2/3 da população adulta (KIROGLU *et al.*, 2009; GRECH; GRECH; MIZZI, 2012). Em um estudo

brasileiro encontrado sobre o tema, essas calcificações envolviam até 70% da população (OLIVEIRA; SILVA; OLIVEIRA, 2013).

Ateromatose carotídea pode ser difícil de identificar em casos muito incipientes, por sua relação com as demais estruturas ósseas da base do crânio (vide figura Ap4), algumas vezes sendo necessário ajustar padrões de imagem para confirmação.

Calcificações nos núcleos da base possuem vários graus de apresentação (vide figura Ap5). Ressalta-se, ainda, a dificuldade de estabelecer a relação entre a presença de calcificações em núcleos da base e algum sintoma específico (TEDRUS; FONSECA; NOGUEIRA JUNIOR, 2006), muitas vezes, necessitando de testes mais avançados para interpretação adequada (NICOLAS *et al.*, 2013). Assim, este achado pode, a depender da situação, ser classificado como variante anatômica ou como sinal de doença.

As diferentes proporções de calcificações de plexo coroide, pineal, núcleos da base, ateromatose carotídea e até algumas inter-hemisféricas encontradas entre os hospitais, ou mesmo em relação à literatura, podem ser relacionadas ao uso de tomógrafo *multislice*, que tem maior sensibilidade do que outros mais antigos ou à forma de leitura empregada, que considerou positivas mesmo calcificações muito incipientes. Além disso, a disponibilidade permanente dos exames atuais e caráter retrospectivo da leitura também podem ter interferido na sensibilidade na avaliação de alguns destes achados.

5.5 CSP: uma variante anatômica?

Diferente das malformações, que são alterações na embriogênese, as variantes anatômicas são definidas como uma faixa de flexibilidade na topografia e/ou morfologia das estruturas que ocorrem em fase posterior e que não são classificadas como defeito (MOORE, 1989; WILLAN; HUMPHERSON, 1999, (BERECZ *et al.*, 2017). O emprego continuado de palavras como “frequentemente”, “maioria”, “raramente” e afins, nos textos de anatomia, sugere que os pesquisadores separaram o fisiológico do patológico com base em critérios estatísticos (SAÑUDO; VAZQUEZ; PUERTA, 2003), em concordância com Marden, Smith e McDonald (1964) e Holmes (1976), que diferenciaram anomalia menor de variação anatômica com base na

porcentagem de ocorrência da característica de interesse na população em questão (MARDEN; SMITH; MCDONALD, 1964; HOLMES, 1976). Entretanto, esse argumento está passando por rearranjos, especialmente com os estudos genéticos, que defendem que a variação genética e, portanto, morfológica (BARD, 2014) muda de frequência e significado dependendo da população, de maneira que apenas a prevalência ou a capacidade de adoecer de um achado não é suficiente para defini-lo como variação (KARKI *et al.*, 2015).

Mesmo com alguma controvérsia, uma variante, por definição, deveria ser um achado pouco comum ou, pelo menos, existente em menos da metade da população, o que contrasta com os percentuais descritos para prevalência populacional do CSP nos estudos de RMN, que chegam a mais de 80%, incluindo os estudos brasileiros encontrados sobre o tema (KWON *et al.*, 1998; CRIPPA *et al.*, 2004; TRZESNIAK *et al.*, 2015). Corroborando, então, com a ideia de que a definição de variação anatômica é mais complexa do que avaliar a proporção de um achado na população (KARKI *et al.*, 2015), nota-se que CSP vestigiais são muito comuns em todas as populações estudadas, com ou sem doença (NOPOULOS *et al.*, 1997; HAGINO *et al.*, 2001; CRIPPA *et al.*, 2004; FLASHMAN *et al.*, 2007; RAJARETHINAM *et al.*, 2008), representando uma variante anatômica. Não parece incoerente suspeitar que CSP vestigiais podem ser uma regra anatômica, e apenas os CSP verdadeiros seriam uma variante, com a chance de representarem uma anormalidade com repercussão neuropsíquica na proporção em que seu tamanho aumenta (HWANG *et al.*, 2013; CROOKS *et al.*, 2018).

5.6 A prevalência do CSP

A prevalência de CSP na literatura varia de acordo com o método utilizado para avaliação, sendo muito baixa nos obsoletos exames de pneumoencefalografia (VIEIRA *et al.*, 1971) e bem altas em alguns estudos de RMN (KWON *et al.*, 1998), demonstrando que a resolução da técnica de imagem é diretamente relacionada com a prevalência encontrada.

Embora a TC seja um método de neuroimagem disponível e amplamente utilizado na população geral, poucas referências são encontradas utilizando-a para avaliação de *Cava* (NAKANO *et al.*, 1981; LEWIS; MENZEY, 1985; SCOTT *et al.*,

1993; AKGÜN *et al.*, 2000; CHEN *et al.*, 2014; AKINOLA; IDOWU; NELSON-PASEDA, 2014; SRIVASTAVA *et al.*, 2015; KHANRA *et al.*, 2016). Para estudar os Cava, esse método parece não ser bem explorado na literatura brasileira.

Nos estudos de TC, normalmente as prevalências de CSP encontradas são mais baixas do que as descritas em estudos de RMN, variando entre 0,12% (LEWIS; MENZEY, 1985) a 5,4% (MACPHERSON; TEASDALE, 1988) nos mais antigos e de 0,9% (CHEN *et al.*, 2014) a 4,52% (AKGÜN *et al.*, 2000) nos mais recentes. Os resultados encontrados no presente estudo para CSP, excluindo-se os CSP_V (5,2%), assemelham-se ao último citado, sendo mais altos no Hospital 1 (6,0%) e mais baixos no Hospital 2 (3,2%). No caso de CSP total (CSP + CSP_V), os valores permanecem semelhantes apenas no Hospital 2 (5,1%), porém chegam a 10,3% no Hospital 1 e 8,7% na amostra total, havendo diferença estatística entre os Hospitais 1 e 2 ($p < 0,05$). Interessante a comparação com os resultados na população não psicótica da Turquia (ALDUR *et al.*, 1999), avaliada por RM, cuja proporção de CSP é menor que a do Hospital 1 (6,1% X 10,3%), o que faz pensar, pela diferença de capacidade resolutiva entre os métodos, que os Cava encontrados em Fortaleza podem ser de magnitude maior.

Os estudos mais atuais de prevalência de Cava em TC são de Taiwan (CHEN *et al.*, 2014), Nigéria (AKINOLA; IDOWU; NELSON-PASEDA, 2014) e Índia (SRIVASTAVA *et al.*, 2015; KHANRA *et al.*, 2016), e tiveram resultados interessantes. Chen *et al.* (2014), no trabalho de maior amostra disponível (19.031 pacientes), encontraram apenas 0,9% dos pacientes com CSP. Já Akinola, Idowu e Nelson-Paseda (2014) obtiveram 59,9% de prevalência para qualquer tipo de Cava na amostra total, sendo o CSP o menos comum (23%) em sua população. Srivastava *et al.* (2015) e Khanra *et al.* (2016) também encontraram CSP presente em 23,7% e 23,2% da sua população, respectivamente. Essas proporções de CSP são mais altas do que em outros trabalhos com TC, igualando-se à proporção de CSP em estudos *post-mortem*, que variam de 20,34% a 23,0% (SCHWIDDE, 1952, FILIPOVIC; TEOFILOVSKI-PARAPID, 2004; FILIPOVIC *et al.*, 2006). Apenas um estudo por patologia teve taxas mais altas de CSP considerando toda a população estudada, que foi de 43,3% (DEGREEF *et al.*, 1992b), isto excluindo-se aqueles considerados questionáveis pelo autor, que, possivelmente, equivalem aos interpretados aqui como CSP_V. Aparentemente, os tomógrafos utilizados em ambos os trabalhos de 2014

(CHEN *et al.*, 2014; AKINOLA; IDOWU; NELSON-PASEDA, 2014) adquirem imagem com boa qualidade, de maneira que a resolução ou *gap* de imagens parece não explicar os diferentes números alcançados entre eles. Chen *et al.* (2014) consideram sua taxa de falso positivo igual a zero, havendo possibilidade de ter adotado algum valor, mesmo que subjetivo, para considerar CSP presente, o que, se for o caso, talvez pudesse justificar a baixa incidência (ver discussão adiante). Se, de fato, houver alguma interferência do status socioeconômico da população na prevalência de Cava, isso poderia ter influenciado na alta prevalência nos estudos nigeriano e indiano (AKINOLA; IDOWU; NELSON-PASEDA, 2014; SRIVASTAVA *et al.*, 2015; KHANRA *et al.*, 2016).

Além das diferenças técnicas relacionadas aos métodos, outro aspecto importante que se destaca na alta prevalência de CSP é o modo de interpretação (FLASHMAN *et al.*, 2007), isto é, estudos que determinam se há ou não CSP, sem nenhuma consideração sobre tamanho, possuem altos valores de prevalência como 84,8%, 85,7% e 71,5% (KWON *et al.*, 1998; CRIPPA *et al.*, 2004; BORN *et al.*, 2004). Já aqueles que definem um valor de corte para análise, mesmo que seja visual, encontram valores menores, entre 21%-32% (DEGREEF *et al.*, 1992a; DEGREEF *et al.*, 1992b), mesmo em populações com distúrbios psíquicos considerados “de risco”. Quando esses valores de corte são numéricos, as proporções, mesmo pela RM, são ainda menores (NOPOULOS *et al.*, 1997; KWON *et al.*, 1998; HAGINO *et al.*, 2001; BORN *et al.*, 2004; RAJARETHINAM *et al.*, 2008; LANDIN-ROMERO *et al.*, 2015a).

A maioria dos estudos que avaliam o CSP e suas dimensões tem como objetivos estabelecer diferença entre o que seria o CSP variante da normalidade e o CSP sugestivo de anomalia e comprovar a teoria de que, quando se apresenta como anomalia, é mais comum em pacientes com distúrbios psíquicos, especialmente a esquizofrenia (DEGREEF *et al.*, 1992a; DEGREEF *et al.*, 1992b; NOPOULOS *et al.*, 1997; NOPOULOS *et al.*, 1998; KWON *et al.*, 1998; NOPOULOS; KRIE; ANDREASEN, 2000; HAGINO *et al.*, 2001; CRIPPA *et al.*, 2004; FILIPOVIC; TEOFILOVSKI-PARAPID, 2004; RAJARETHINAM *et al.*, 2008; LANDIN-ROMERO *et al.*, 2015a). Entretanto, o CSP não é citado como anomalia menor (FRANCO; VALERO; LABAD, 2010; BERECZ *et al.*, 2017). Apesar da aceitação dos modelos neurobiológicos na gênese das psicopatias, ainda são necessários estudos para determinar se há participação do CSP nesse contexto (CROOKS *et al.*, 2018).

Outra dificuldade que se impõe na interpretação clínica do CSP é a heterogeneidade na forma como os trabalhos direcionados são realizados, que, juntamente com a possibilidade de viés na seleção dos pacientes, pode interferir nos resultados, dificultando o estabelecimento seguro denexo causal (TRZESNIAK *et al.*, 2011; LIU *et al.*, 2017). As formas de avaliação e o significado clínico da presença do CSP em adultos são tão controversos que dois estudos abordando a relação entre CSP e indivíduos com alto risco de desenvolver psicose chegaram a conclusões exatamente opostas: para Choi *et al.* (2008), na Coreia do Sul, o CSP parece estar associado à maior susceptibilidade a psicose, enquanto para Takahashi *et al.* (2008), na Austrália, aparentemente, não há relação.

Por outro lado, destaca-se que nenhum estudo citado considerou o CSP em si como específico ou sensível para o diagnóstico de transtornos neuropsíquicos e que pequenos CSP são bastante comuns também nos grupos-controles dos estudos com pacientes portadores de doenças neurológicas (JURJUS *et al.*, 1993; HAGINO *et al.*, 2001; FLASHMAN *et al.*, 2007; RAJARETHINAM *et al.*, 2008; TAKAHASHI *et al.*, 2008). Isso fortalece a convicção de que é um achado comum na população (SARWAR, 1989; NOPOULOS; KRIE; ANDREASEN, 2000; BORN *et al.*, 2004). Contudo, poucos estudos são direcionados a esse público (ALDUR *et al.*, 1999; BORN *et al.*, 2004; CHEN *et al.*, 2014). O trabalho atual avalia uma população geral (primariamente sem doença psíquica predominante), possivelmente com menor chance de incorrer em algum viés de seleção (PAULING *et al.*, 1998; TRZESNIAK *et al.*, 2011).

5.7 Avaliação quantitativa com medidas do CSP no plano axial

Sobre a persistência do CSP, existem dois conceitos relativamente bem aceitos na literatura: um, de que pequenos CSP não têm significado patológico, ao contrário, são variantes da normalidade muito comuns na população (SARWAR, 1989; DEGREEF *et al.*, 1992a; DEGREEF *et al.*, 1992b; KWON *et al.*, 1998; HAGINO *et al.*, 2001; RAJARETHINAM *et al.*, 2008); e outro, de que CSP grandes ou largos representam algum tipo de anomalia do desenvolvimento ou sinal de disgenesia nas estruturas da linha média (NOPOULOS *et al.*, 1997; BODENSTEINER; SCHAEFER; CRAFT, 1998; RAJARETHINAM *et al.*, 2008). Ocasionalmente, podem associar-se a

retardo mental e múltiplas anormalidades cognitivas ou comportamentais (NOPOULOS *et al.*, 1998; FILIPOVIC; TEOFILOVSKI-PARAPID, 2004; LANDIN-ROMERO *et al.*, 2015a; HWANG *et al.*, 2013; CROOKS *et al.*, 2018), muito embora não tenha sido encontrado consenso sobre um número específico que deve ser usado como valor de corte para definir um CSP grande. Um centímetro é citado como exemplo de CSP associado a sintomas obstrutivos (VAN TASSEL; CURÉ, 1995; SABA *et al.*, 2013). Entretanto, esse tipo de complicação parece ser incomum (WANG *et al.*, 2004), além disso, esse valor parece alto demais para ser adotado como ponto de corte para iniciar uma investigação adicional, já que as maiores preocupações acerca da persistência do CSP são sua relação com sintomas cognitivos.

A sugestão de que as dimensões do CSP seriam mais importantes do que sua prevalência em si despertou o interesse na avaliação quantitativa através das medidas diretas dos *Cava* encontrados no Hospital 2.

Inicialmente, destaca-se uma diferença de metodologia empregada na forma de medir os *Cava* que eventualmente poderia levantar questionamentos, mas que foi interpretada como irrelevante para os resultados obtidos. Não se encontrou, na literatura, estudo de TC em que fossem realizadas medidas de *Cava*. No plano axial da TC, é possível a visualização de todo o comprimento do septo pelúcido na mesma imagem, por isso e pela reconstrução que, por definição, pode sobrepor imagens, os valores citados nas tabelas 7 e 8 (comprimento e largura) foram realizados nesse plano, com uso de uma funcionalidade disponível no próprio visualizador, e não por contagem de imagens. Somente um estudo por RM fez a avaliação de medidas nesse mesmo plano com ênfase na largura (PAULING *et al.*, 1998). Todos os estudos relacionados a tamanhos de *Cava* da literatura revisada foram realizados por RM (NOPOULOS *et al.*, 1997; NOPOULOS *et al.*, 1998; KWON *et al.*, 1998; HAGINO *et al.*, 2001; CRIPPA *et al.*, 2004) ou patologia (DEGREEF *et al.*, 1992a; DEGREEF *et al.*, 1992b; FILIPOVIC; TEOFILOVSKI-PARAPID, 2004) e fizeram as medidas no plano coronal, contando o número de imagens ou cortes em que o CSP é visualizado, provavelmente porque, em alguns protocolos de RM, havia um *gap* entre as imagens podendo perder pequenos *Cava* (SCOTT *et al.*, 1993; JURJUS *et al.*, 1993). Posteriormente, quando fizeram protocolos com imagens contínuas, acredita-se que optaram por manter a metodologia já validada. Essa avaliação explica porque, apesar de a definição de CSP basear-se na distância entre

as lâminas do septo pelúcido, o que sugere largura, os trabalhos mais comumente referem-se ao comprimento.

Nopoulos *et al.* (1998) sugeriram que as dimensões do CSP estão relacionadas à gravidade da anomalia que ele representa, podendo ser sinal de anormalidade sutil do CC ou malformação grosseira da linha média. Dentro desse conceito, coloca que o CSP isolado seria a falha parcial de um processo fisiológico de fusão das lâminas, e o CSP *et Vergae*, a falha total, por isso, mais grave (NOPOULOS *et al.*, 1998). Dessa maneira, há a sugestão de que as dimensões do CSP são mais importantes do que sua frequência, já que poderia se relacionar a gravidade da anormalidade presente no SNC. Adicionalmente, resultados de trabalhos mais recentes constataam que o aumento das dimensões do CSP pode estar relacionado a desvios comportamentais (HWANG *et al.*, 2013; CROOKS *et al.*, 2018).

Com base nas definições de CSP e da normalidade do septo pelúcido, Nopoulos *et al.* (1998) definiram 6 mm em comprimento como valor de ponto de corte que diferencia CSP sintomático ou patológico de assintomático ou não patológico (NOPOULOS *et al.*, 1998; FILIPOVIC; TEOFILOVSKI-PARAPID, 2004). Essa definição é adotada em outras avaliações (KWON *et al.*, 1998; HAGINO *et al.*, 2001; RAJARETHINAM *et al.*, 2001; BORN *et al.*, 2004; CRIPPA *et al.*, 2004) e citada mesmo em trabalhos que determinaram suas próprias dimensões para considerar um CSP patológico (FILIPOVIC; TEOFILOVSKI-PARAPID, 2004; RAJARETHINAM *et al.*, 2008; LANDIN-ROMERO *et al.*, 2015a). A mensuração da largura do CSP é citada em alguns trabalhos (SCHWIDDE, 1952; PAULING *et al.*, 1998; FILIPOVIC; TEOFILOVSKI-PARAPID, 2004), mas somente Filipovic e Teofilovski-Parapid (2004) destacam que essas dimensões também devem ser ponderadas na definição de um CSP patológico.

Com base nos valores de Nopoulos *et al.* (1998) para determinar um CSP patológico como aquele com mais de 6 mm de comprimento, verificar-se-ia que 37,5% (12) da população com Cava do Hospital 2 apresentaria algum tipo de anomalia de desenvolvimento. Incluindo, nessa análise, o mesmo valor para largura, simultaneamente (FILIPOVIC; TEOFILOVSKI-PARAPID, 2004), o percentual é de 18,8% (6). Concluiu-se, então, que 1,3% dos pacientes atendidos no Hospital 2 possuiria um CSP anormal e poderia estar acometido de algum distúrbio psíquico. Destaca-se, ainda, que um maior número de pacientes no Hospital 1 tinha CSP

isolado, em comparação com o Hospital 2, uma parte dos quais se encaixaria na avaliação das dimensões citadas (maior que 6 mm nos dois eixos), muito embora não seja possível confirmar essa suposição pela ausência das imagens. Embora a proporção de CSP isolado entre os hospitais não tenha sido significativamente diferente para os valores admitidos neste trabalho ($p=0,057$), existe ainda uma probabilidade de esta comparação ter sido influenciada pelo tamanho das amostras.

Os CSP maiores que 6 mm em comprimento e largura no Hospital 2 incluem cinco CSP *et Vergae* e um CSP isolado, em concordância ideia de que CSP *et Vergae* são anormalidades mais graves do que CSP isolados (NOPOULOS *et al.*, 1998). Neste trabalho, os percentuais de CSP *et Vergae* chegaram, no máximo, a 2,6% no Hospital 1 (tabela 10), mas esses valores na literatura são inconstantes e oscilam entre 0,3% e 21,1% (NAKANO *et al.*, 1981; MACPHERSON; TEASDALE, 1988; SARWAR, 1989; NOPOULOS *et al.*, 1998; ALDUR *et al.*, 1999; AKGÜN *et al.*, 2000; BORN *et al.*, 2004; AVIV *et al.*, 2010). Algumas vezes este tipo de *Cavum* está ausente no grupo-controle (NOPOULOS *et al.*, 1998; AVIV *et al.*, 2010).

Esse percentual (1,3%) de CSP alterado encontra-se dentro das proporções citadas em outros trabalhos que determinam valores de corte de 6 mm ou mais, que variam de 0,2% a 3,8% (MACPHERSON; TEASDALE, 1988; DEGREEF *et al.*, 1992a; DEGREEF *et al.*, 1992b; NOPOULOS *et al.*, 1997; NOPOULOS *et al.*, 1998; HAGINO *et al.*, 2001), o que pode indicar uma persistência da proporção populacional dessas anomalias, em conformidade com os resultados obtidos, que demonstram proporção igual de CSP *et Vergae* nos dois hospitais ($p<0,05$). Inexplicavelmente, um dos trabalhos indianos citados anteriormente relata 9,4% dos controles (KHANRA *et al.*, 2016) com CSP maior que 6 mm. No Brasil, o trabalho de Crippa *et al.* (2004) não encontrou CSP preenchendo esse critério, possivelmente pela pequena amostra. Já no trabalho de Trzesniak *et al.* (2015), o CSP maior que 6 mm esteve presente em um percentual muito maior do que encontrado no estudo atual (13,5% da população controle), sem diferença estatística em relação ao grupo de pacientes.

Dentro dessa perspectiva, merece menção a limitação de tratar-se aqui de um estudo de análise documental retrospectiva, sem contato com paciente ou médico solicitante, o que impede a busca ativa de sintomas que, porventura, possam indicar alterações sutis nas áreas implicadas, como o sistema límbico. Como as regiões

correlatas com as estruturas de interesse estão vinculadas a sintomas principalmente comportamentais, que podem ser difíceis de perceber (SARWAR, 1989), suspeita-se que a pesquisa direcionada de sinais e sintomas poderia influenciar algumas interpretações. Dessa maneira, estudos com uma forte vertente clínica e métodos padronizados na população geral, incluindo pesquisa ativa de alterações cognitivas sutis, poderiam ser de grande valia para esclarecer o significado deste achado, pois nem sempre se encontra diferença significativa nas proporções nos doentes e controle (HAGINO *et al.*, 2001; RAJARETHINAM *et al.*, 2008; TAKAHASHI *et al.*, 2008), sendo precipitada, à luz dos conhecimentos atuais, a afirmação categórica de que os CSP grandes são disgenesias cerebrais.

Dos CSP anormais, conforme a definição supracitada, a provável variação anatômica foi citada em todos os relatórios oficiais, com alguma alternância de nomenclatura (dois utilizaram o termo “persistência do CSP” e quatro “persistência do CSP *et Vergae*”). Salienta-se, entretanto, que, embora estivessem disponíveis, os relatórios radiológicos não foram usados na compreensão dos dados e, exceto para esta última informação, tampouco foram revisados para qualquer tipo de comparação. Assim, não se sabe se estas ou outras informações estudadas aqui são relatadas ou ignoradas no cotidiano da radiologia nem se a postura adotada causa dificuldade na interpretação do médico requerente (BARRETT *et al.*, 2009). Independente do posicionamento (relatar ou não um determinado achado), destaca-se que o mérito está em evitar sobrediagnósticos e, principalmente, em não atribuir erroneamente significado patológico às variações que não possuem.

5.8 Prevalência de CV e de CVI

A maioria das informações sobre a prevalência do CV e CVI é encontrada em trabalhos com ênfase no CSP isoladamente ou em conjunto com CV (SCHWIDDE, 1952; NAKANO *et al.*, 1981; MACPHERSON; TEASDALE, 1988; SARWAR, 1989; SCOTT *et al.*, 1993; NOPOULOS *et al.*, 1998; ALDUR *et al.*, 1999; AKGÜN *et al.*, 2000; BORN *et al.*, 2004; AVIV *et al.*, 2010; CHEN *et al.*, 2014; AKINOLA; IDOWU; NELSON-PASEDA, 2014). Poucos trabalhos são dedicados primariamente aos outros tipos de *Cava*, alguns dos quais são relatos de caso (SUPPRIAN *et al.*, 2000; ALDUR *et al.*, 2001; LANDIN-ROMERO *et al.*, 2015b); DONOVAN; ZIMMERMAN; DECK,

1995; GIUSSANI *et al.*, 2011; ACHALIA *et al.*, 2014). Casos isolados em pacientes com distúrbio neurológico em que algum *Cavum* é a anormalidade anatômica encontrada (SUPPRIAN *et al.*, 2000; ACHALIA *et al.*, 2014) sempre destacam a necessidade de mais estudos direcionados para refutar a possibilidade de o *Cava* tratar-se de um achado ocasional concomitante.

Os percentuais de CVI encontrados neste trabalho foram de até 4,2%, no Hospital 1 (Tabela 10), dentro do esperado, segundo as prevalências em outros estudos que variam de 1,4% a 9,5% (MACPHERSON; TEASDALE, 1988; SCOTT *et al.*, 1993; AKGÜN *et al.*, 2000; ALDUR *et al.*, 2001). As poucas citações ao percentual de pessoas com CVI podem estar relacionadas ao fato de que esse tipo de *Cavum* quase sempre é descrito como um espaço fisiológico e não associado a distúrbios psíquicos (SABA *et al.*, 2013; TSUTSUMI *et al.*, 2017), sem identificação de um valor que o defina como presente, ausente ou patológico. Por esta razão, sua percepção talvez seja influenciada pela experiência pessoal do avaliador de quando aquele espaço de circulação líquórica parece mais proeminente do que o habitual. Por ser incomum, também é possível que sejam necessárias grandes amostras para uma prevalência mais significativa. Mesmo sem muitos indícios de significado patológico, Supprian *et al.* (2000) encontraram a presença de CVI como única diferença neuroanatômica entre gêmeos monozigóticos em que apenas um apresentou quadro de psicose. E Akinola, Idowu e Nelson-paseda (2014) tiveram um percentual de 24,4%, surpreendentemente alto, além de mais expressivo na população adulta, o que levou os autores a estimularem a pesquisa de associação com patologias adquiridas (AKINOLA; IDOWU; NELSON-PASEDA, 2014).

O CV normalmente é encontrado em associação com CSP. Sua apresentação isolada é incomum e está ausente mesmo em amostras numerosas (SCHWIDDE, 1952; MACPHERSON; TEASDALE, 1988). Isoladamente, houve um CV no Hospital 2 (0,2%) e nove CV no Hospital 1 (0,9%). Ampliando a avaliação da presença de CV, independente da associação com outro tipo de *Cava*, as proporções foram de 3,6% no Hospital 1 e 1,6% no Hospital 2 (3,5% na amostra total), semelhante a outros estudos, que relatam prevalência de 0,4% a 5,7% (NAKANO *et al.*, 1981; SCOTT *et al.*, 1993; BORN *et al.*, 2004; LANDIN-ROMERO *et al.*, 2015b). No estudo nigeriano (AKINOLA; IDOWU; NELSON-PASEDA, 2014), o CV foi o tipo de *Cavum* mais comum, em 39,6% da população. Como para os demais números do referido

trabalho, não se encontrou explicação óbvia, no entanto, talvez mereça exploração adicional a eventual interferência do uso de medicações na morfologia cerebral (LANDIN-ROMERO *et al.*, 2015b) já que sua amostra era composta apenas de pacientes com doenças neurológicas.

Com relação ao significado patológico, as dúvidas sobre CV são quase tão significativas quanto com relação ao CSP, porque fisiologicamente esse *Cavum* deveria obliterar antes do CSP. Embora haja relato de CV isolado assintomático (DONOVAN; ZIMMERMAN; DECK, 1995), alguns autores insinuam que, por representar uma inversão na ordem ou falha total de eventos fisiológicos (quando isolado ou na forma de CSP *et Vergae*, respectivamente), o CV pode ser uma anormalidade mais grave do que os demais tipos de *Cava* (SCOTT *et al.*, 1993; NOPOULOS *et al.*, 1998; ALDUR *et al.*, 1999) e também pode estar ligado a doenças psíquicas (ACHALI A *et al.*, 2014).

No caso de CV e CVI, as diferenças percentuais em estudos por TC e por RM parecem não ser tão expressivas como nos casos de CSP. Na interpretação de CV e CVI, merece menção o fato de que anatomicamente estão muito próximos e que a RM permite melhor identificação das estruturas vasculares que os diferenciam (SABA *et al.*, 2013; TSUTSUMI *et al.*, 2017), sendo mais adequada a sua distinção. Isto poderia ocasionalmente modificar algo nas interpretações atuais, porém não é possível determinar se haveria impacto estatístico dentro desta publicação.

.

5.9 Influência de sexo, idade e trauma na prevalência dos *Cava*

A prevalência do sexo em relação aos *Cava* varia nos trabalhos. Nas análises de associação, o sexo influenciou o comportamento do CSP total na amostra total e no Hospital 2. Quando foi realizada regressão logística, também houve influência no CSP, sempre com maior chance de *Cavum* presente no sexo masculino. Alguns dos estudos apontam maior prevalência no sexo masculino (LEWIS; MENZEY, 1985; DEGREEF *et al.*, 1992b; JURJUS *et al.*, 1993; NOPOULOS *et al.*, 1997; CRIPPA *et al.*, 2004), justificando que homens podem ser mais vulneráveis a injúrias pré e neonatal (JURJUS *et al.*, 1993). Apesar dos resultados de regressão, houve discreta predominância da população feminina, achado encontrado também por Scott *et al.* (1993) sem uma explicação existente. Neste caso, pode ser relacionado à maior

prevalência feminina na cidade, que refletiu na amostra (BRASIL, 2010a). Há também trabalhos sem diferença significativa entre os sexos (BORN *et al.*, 2004).

Com relação à idade, apenas no Hospital 2 não houve interferência, conforme o achado de Aviv *et al.* (2010). No Hospital 1 e na amostra total, observou-se que, com o aumento da idade, havia maior chance de identificação de *Cava*, achado conflitante com o estudo populacional de Chen *et al.* (2014), que percebeu redução na prevalência com o aumento da idade. Há possibilidade de o atual achado estar relacionado às alterações de volume encefálico que ocorrem no envelhecimento normal (LIU *et al.*, 2010). Essa redução volumétrica, segundo estudos, é importante na região do cíngulo (FAROKHIAN *et al.*, 2017) e significativa entre 68 e 73 anos (SANDU *et al.*, 2014), o que, talvez, possa tornar os *Cava* mais evidentes à medida que os sulcos ficam mais amplos. Apesar de as alterações de volume cerebral aparentemente melhorarem a visualização dos *Cava*, notou-se que a atrofia córtico-subcortical acentuada, se combinada com leucoaraiose grave, pode dificultar a identificação de pequenos *Cava* na TC pela redução da densidade do tecido encefálico (Figura Ap10), com tendência a deixá-lo mais semelhante ao líquido. Talvez essa dificuldade seja menos expressiva em exames de RM.

A prevalência de CSP pode estar relacionada a traumas repetitivos de pequena intensidade (AVIV *et al.*, 2010; KOERTE *et al.*, 2016) ou mesmo a traumas de grande impacto (PITTELLA; GUSMÃO, 2005). Apesar disso, pelo perfil das instituições (discutido anteriormente), não se considerou a possibilidade de a história de TCE funcionar como viés nessa população, o que foi corroborado pela regressão logística, que não demonstrou influência significativa entre história de TCE e presença de *Cava*.

5.10 O status socioeconômico na prevalência dos *Cava*

Constatou-se uma diferença socioeconômica entre as populações atendidas em cada local (itens 4.3.1 e 5.3), com os pacientes de menores condições econômicas em maior proporção na amostra do Hospital 1. A proporção de qualquer *Cava* e de quase todos os tipos separadamente (tabela 10) foi maior no Hospital 1 em relação ao Hospital 2, o que suscitou a possibilidade de que o status socioeconômico

pode interferir na prevalência desse achado, embora não se tenha encontrado citação sobre essa relação na literatura consultada.

Recordando os resultados dos estudos recentes que utilizaram TC para avaliação de *Cava* (CHEN *et al.*, 2014; AKINOLA; IDOWU; NELSON-PASEDA, 2014; SRIVASTAVA *et al.*, 2015; KHANRA *et al.*, 2016), notou-se que há grande diferença de condições sociais entre os países, com Taiwan (CHEN *et al.*, 2014), local de menor prevalência de *Cava* sendo considerado socialmente desenvolvido, diferente da Nigéria e Índia (AKINOLA; IDOWU; NELSON-PASEDA, 2014; SRIVASTAVA *et al.*, 2015; KHANRA *et al.*, 2016), onde as proporções de *Cava* foram bem mais elevadas, o que, em nosso entender, pode fortalecer a ideia insinuada por nossos resultados.

A possível relação entre status socioeconômico e *Cava* sugerida pelos resultados encontrados necessita de outros estudos, com delineamentos clínicos e especialmente socioeconômicos bem definidos, para confirmação e compreensão adequada. Assim, pensa-se que estudar a interferência da vertente socioeconômica na prevalência dos *Cava* poderá ser importante para entender como processos externos podem alterar, mesmo que de forma sutil, o desenvolvimento encefálico e desvendar o significado clínico dessas mudanças ao longo da vida.

5.11 Algumas considerações sobre calcificações e neurocisticercose

O desenvolvimento de calcificações intraparenquimatosas está associado a morte neuronal (GAYOSO *et al.*, 2003) e geralmente é decorrente de um processo reativo (KIROGLU *et al.*, 2009; SEDGHIZADEH; NGUYEN; ENCISO, 2012). As infecções e doenças parasitárias do SNC são importantes agentes causais do desenvolvimento dessas calcificações (SEDGHIZADEH; NGUYEN; ENCISO, 2012; CELZO *et al.*, 2013).

A NCC, enfermidade causada pela ingestão de ovos da *Taenia Solium*, é a doença parasitária mais comum do SNC (CARPIO *et al.*, 2016) e, em sua forma crônica, apresenta-se na TC como imagem nodular arredondada no parênquima encefálico, com alta densidade (calcificada) e geralmente sem sinais de edema adjacente ou realce pelo meio de contraste (COELI *et al.*, 2012; DEL BRUTTO, 2014). Entretanto, essas calcificações, detectadas acuradamente pela TC não

necessariamente são formas sequelares inativas (COELI *et al.*, 2012; CELZO *et al.*, 2013; CARPIO; ROMO, 2014; CARPIO *et al.*, 2018).

O quadro clínico da doença é heterogêneo (GARCÍA; NASH; DEL BRUTTO, 2014; MUNJAL; FERRANDO; FREYBERG, 2017; CARPIO *et al.*, 2018), o que inclui até mesmo pacientes assintomáticos e dificulta o diagnóstico. Por essa razão, sucessivos critérios têm sido propostos para diagnosticar NCC (DEL BRUTTO *et al.*, 1996; DEL BRUTTO, 2012; DEL BRUTTO, 2014; CARPIO *et al.*, 2016). Em todas as publicações relativas ao tema, os critérios recomendados envolvem repetidamente a combinação de outros achados (clínicos e laboratoriais) com cistos ou calcificações no SNC, que *in vivo* só podem ser obtidos por neuroimagem. Mesmo nos casos com diagnóstico de NCC recém-estabelecido, a avaliação por imagem do SNC é recomendada (WHITE *et al.*, 2018).

Baseando-se, então, na relevante participação da neuroimagem nos critérios aceitos para o diagnóstico de NCC (DEL BRUTTO, 2014; CARPIO *et al.*, 2016), e considerando a aplicabilidade clínica da TC (discutida anteriormente), foi proposta uma avaliação isolada dos achados de imagem (TC) nos pacientes da amostragem deste trabalho. Entende-se que o diagnóstico patológico é o padrão-ouro definitivo, mas, para efeito desta análise, acredita-se que o termo diagnóstico de certeza de NCC usado na tabela 12 pode ser aplicável devido ao reduzido número de diagnósticos diferenciais que se aplica ao critério adotado (mais de duas calcificações redondas intraparenquimatosas).

Apesar do risco inerente ao uso da radiação ionizante, a realização de TC na população geral, às vezes como forma de rastreio, parece justificado, em certas circunstâncias, pela necessidade de entender a doença, a forma como se manifesta e seu impacto na saúde das pessoas, além da relação com outras eventuais enfermidades (OLIVEIRA *et al.*, 2014; DEL BRUTTO *et al.*, 2015b). Esses dois estudos, realizados em áreas endêmicas (no Brasil e no Equador), aparentemente utilizaram critérios de interpretação semelhantes aos aplicados na montagem da tabela 12, apoiando a ideia de que o grande número de critérios diagnósticos, incluído testes enzimáticos, por exemplo, pode não ser facilmente aplicável, principalmente em locais mais pobres (WHITE *et al.*, 2018).

O estudo equatoriano (DEL BRUTTO *et al.*, 2015b) é um rastreio populacional e, em correspondência com as categorias aplicadas neste estudo,

encontrou proporções de NCC provável/definitiva semelhantes à amostra total (2,8% estudo de Del Brutto x 2,7% amostra total do estudo atual), mas menor do que no Hospital 1 (3,5%). No caso de avaliação isolada da categoria definitiva, o Hospital 2 (0,2%) teve menor percentual (0,8% Del Brutto x 1,2% no Hospital 1). O trabalho brasileiro (OLIVEIRA *et al.*, 2014) tem uma população já com diagnóstico de outras formas de epilepsia, primariamente não relacionadas a NCC. Naquele estudo, as taxas de NCC provável/ definitiva foram bem maiores do que as encontradas no estudo atual (10,9% x 3,5% no Hospital 1), razão pela qual os autores sugerem que esclerose hipocampal pode até fazer parte do espectro de manifestações da NCC. A proporção de casos de possível NCC foi próxima à encontrada neste trabalho (5,0% Oliveira *et al.* (2014) x 7,0% no Hospital 1 x 4,7% no Hospital 2 x 6,3% na amostra total). Ressalta-se que essa categoria (possível), provavelmente, é a de maior limitação pela extensa lista de diagnósticos diferenciais, que incluem outras doenças infecciosas e granulomatosas (OLIVEIRA *et al.*, 2014), e que a possibilidade de uma associação fortuita de NCC com outra doença neurológica nem sempre pode ser descartada.

No presente trabalho, a NCC ausente e improvável foi mais comum no Hospital 2, enquanto a provável e definitiva foi mais significativa no Hospital 1. Lesões sugestivas de NCC ativa foram encontradas em proporções semelhantes no Hospital 1 e no estudo de Del Brutto *et al.*, (2015b), 0,3% e 0,4%, respectivamente, e estavam ausentes no Hospital 2.

Apesar de não haver citação oficial do Ceará como área endêmica de NCC (MARTINS-MELO *et al.*, 2016), entretanto, os resultados indicam a possibilidade de que a população de classe média atendida no Hospital 1 tem prevalência de NCC possível ou provável/definitiva semelhante à encontrada em áreas endêmicas no Brasil e no exterior. A importância da NCC no Brasil e a forma como esse diagnóstico é negligenciado são demonstradas nos resultados de Martins-Melo *et al.* (2016), o que, em interpretação conjunta com estes dados, parece reforçar a ideia de que a prevalência de NCC pode ser desconhecida no Ceará, principalmente quando considerados casos oligo/assintomáticos.

Devido aos muitos diagnósticos diferenciais que se impõem às calcificações intraparenquimatosas, é necessário validar a classificação proposta antes de tentar aplicá-la em maior escala. Supõe-se que o emprego dessa

interpretação em exames de pacientes com diagnóstico confirmado de NCC pelos critérios atualmente aceitos seja uma maneira apropriada e que terá resultados semelhantes. Acredita-se, com essa proposta, que a simplificação dos critérios de possibilidade de NCC pode beneficiar a população, proporcionando diagnósticos insuspeitos por ocasião de TCs realizadas por outras causas, o que pode ajudar na elaboração de estratégias de prevenção e tratamento da doença, incluindo busca ativa de pacientes assintomáticos nas famílias de risco, além de permitir maior conhecimento sobre a situação epidemiológica da NCC.

Por se tratar a NCC de uma doença infecto-parasitária de transmissão fecal-oral, endêmica em países em desenvolvimento, parece razoável pensar que é mais comum em locais com menores rendas. Novamente interpreta-se que o achado, a maior proporção de NCC provável/definitiva no Hospital 1, favorece a impressão de que há diferença socioeconômica entre os dois hospitais avaliados neste estudo, e que tal diferença interfere de forma significativa nos resultados encontrados. Entretanto, salienta-se que a relevância clínica dessas diferenças precisa ser melhor entendida pela realização de estudos prospectivos, que pesquisem sintomas possivelmente associados à enfermidade e que definam melhor a diferença socioeconômica sugerida por estes resultados.

6 LIMITAÇÕES

A apreciação e a sistematização dos achados tentaram, tanto quanto foi factível, guardar similaridade com a forma com que os exames do Hospital 1 foram avaliados e catalogados em 2012. Entretanto, os dados referentes àqueles exames são baseados nas anotações realizadas na ocasião, não havendo possibilidade de reanálise das imagens ou de complementação de dados incompletos. Essa dificuldade não esteve presente atualmente, pois os exames permaneceram disponíveis para reanálises eventualmente necessárias. Pela ausência das imagens, não foi possível fazer medidas dos tamanhos dos *Cava* dos pacientes do Hospital 1 como as que foram feitas no Hospital 2.

Trata-se aqui de um estudo retrospectivo, sem a possibilidade de investigação ativa de sintomas ou sinais que poderiam estar relacionados à presença dos *Cava* ou de NCC.

A diferença socioeconômica entre as populações atendidas nos hospitais foi inferida por meio um padrão indireto e convencionado (plano de saúde de maior mensalidade). Idealmente, essa diferença deveria ser aferida por um questionário socioeconômico, em entrevista com os pacientes, de forma prospectiva. Entretanto, mesmo no caso de aplicação de perguntas diretas, entende-se que, muitas vezes, o status social das pessoas pode mudar ao longo da vida, o que torna essa informação limitada no que se refere às condições que os pacientes foram socialmente expostos, mesmo quando há pesquisa direcionada.

Diante dos achados, um estudo prospectivo e multidisciplinar com testes neurológicos e neuropsíquicos dos pacientes, além de um bom delineamento que defina faixas de renda familiar, poderia ser de grande relevância para entendimento de como alterações sutis do neurodesenvolvimento podem manifestar-se na vida adulta e como o status social relaciona-se com estes achados.

7 CONCLUSÕES GERAIS

O percentual de *Cava* encontrado no presente estudo pode ser representativo da prevalência desse achado na população de classe média de Fortaleza.

Apesar de a RM ser o método ideal para avaliação anatômica do encéfalo, a TC tem grande aplicabilidade e disponibilidade populacional e parece ser pouco explorada em alguns aspectos do estudo da anatomia do encéfalo. Os resultados sugerem que a TC tem acurácia semelhante à RM na detecção de *Cava* maiores, que, diferente de pequenos *Cava*, podem apresentar alguma repercussão clínica.

A possibilidade de haver participação do nível social da população na apresentação das pequenas anormalidades do SNC, como *Cava* cerebrais, merece investigação com maiores estudos populacionais realizados de forma prospectiva não apenas para confirmação como para verificação das possíveis implicações funcionais de tais anormalidades. Para essa compreensão, estudos comparativos com populações de outros países tanto mais pobres como mais ricos também podem ser de grande valia.

Há indícios de que a população de classe média atendida no Hospital 1 tenha prevalência de NCC possível e provável/definitiva semelhante à encontrada em áreas endêmicas no Brasil e no exterior, o que sugere que a prevalência de NCC oligo/assintomática pode ser subestimada no Ceará ou, pelo menos, em Fortaleza.

Os critérios usados neste trabalho para classificação de NCC são limitados, mas poderiam ter aplicabilidade clínica se validados através da comparação com exames de pacientes com NCC confirmada pelos critérios atualmente aceitos.

8 OUTRAS CONSIDERAÇÕES SOBRE ANATOMIA

Anatomia, tecnologia e ensino médico atual: uma perspectiva negligenciada

O avanço tecnológico nos métodos de diagnóstico e intervenção exige dos profissionais conhecimento cada vez mais preciso da anatomia de cada paciente (SAÑUDO; VAZQUEZ; PUERTA, 2003). Em consonância com essa visão, as publicações estimulam o conhecimento da anatomia e suas variantes e enfatizam a relação entre esse conhecimento e a obtenção de melhores resultados diagnósticos e terapêuticos (ASOUHIDOU *et al.*, 2008; CILLIERS; VORSTER; PAGE, 2017).

A introdução de bonecos de plástico produzidos em série para serem utilizados no ensino atual levam a redução das práticas de dissecação em cadáveres e tornam-se um novo desafio no ensino da anatomia, o que é reforçado pela publicação de Cahill e Leonard (1999), que atribui até 10% da taxa de negligência médica ao desconhecimento das variantes anatômicas (CAHILL; LEONARD, 1999). Neste cenário, a tarefa dos professores de incentivar o estudo das variações anatômicas, ensinando a interpretá-las de maneira crítica e proporcional a sua importância prática (MOORE, 1989; CAHILL; LEONARD, 1999) é indispensável para evitar que as futuras gerações profissionais sejam vítimas da tecnologia que lhes é disponível, desencadeando cascatas de investigações e procedimentos desnecessários e dispendiosos (DEYO, 2002), como no relato de Chen e Chen (2013), em que uma neurocirurgia chegou a ser proposta por se considerar o CSP et *Vergae* a causa da cefaleia apresentada pela paciente (CHEN; CHEN, 2013). Espera-se que os resultados deste trabalho incentivem mais pesquisadores a reconhecer e a confirmar o crescente valor da anatomia descritiva nos currículos médicos e na boa assistência à saúde.

REFERÊNCIAS

- ACHALIA, Rashmin *et al.* Late-onset schizophrenia with isolated cavum vergae: Case report and literature review. **Indian Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 56, n. 4, p.399-401, out. 2014.
- AKGÜN, Zehra *et al.* Abnormalities of the Midline Cavities of the Brain: A Computerized Tomography Study. **Turkish Journal of Medical Sciences**, [s.l.], v. 30, p.271-274, 2000.
- AKINOLA, Rachael A.; IDOWU, Olufemi e; NELSON-PASEDA, Adedolapo O. Caval variations in neurologically diseased patients. **Acta Radiologica Short Reports**, [s.l.], v. 3, n. 5, p.1-6, 13 jun. 2014. SAGE Publications.
- ALDUR, M M *et al.* Frequency of septum pellucidum anomalies in non-psychotic population: a magnetic resonance imaging s. **Surgical and Radiologic Anatomy**, [s.l.], v. 21, n. 2, p.119-123, 1999.
- ALDUR, M Mustafa *et al.* Frequency of Cavum Veli Interpositi in Non-psychotic Population: a Magnetic Resonance Imaging Study. **Journal of Neuroradiology**, [s.l.], v. 28, n. 2, p.92-96, jul. 2001.
- ALDUR, M Mustafa *et al.* Unreported anatomical variation of septum pellucidum. **Clinical Anatomy**, [s.l.], v. 10, n. 4, p.245-249, 1997.
- ALT, Callie *et al.* Clinical and Radiologic Spectrum of Septo-optic Dysplasia: Review of 17 Cases. **Journal of Child Neurology**, [s.l.], v. 32, n. 9, p.797-803, 8 maio 2017. SAGE Publications.
- ASOUHIDOU, I. *et al.* Anatomical variation of left internal jugular vein: clinical significance for an anaesthesiologist. **European Journal of Anaesthesiology**, [s.l.], v. 25, n. 4, p.314-318, abr. 2008. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
- AVIV, Richard I. *et al.* Cavum Septi Pellucidi in Boxers. **Canadian Association of Radiologists Journal**, [s.l.], v. 61, n. 1, p.29-32, fev. 2010. Elsevier BV.
- BARD, Jonathan. Generating anatomical variation through mutations in networks - implications for evolution. **Journal of Anatomy**, [s.l.], v. 225, p.123-131, 17 jun. 2014.
- BARRETT, Tyler W. *et al.* Prevalence of incidental findings in trauma patients detected by computed tomography imaging. **The American Journal of Emergency Medicine**, [s.l.], v. 27, n. 4, p.428-435, maio 2009. Elsevier BV.
- BERECZ, Hajnalka *et al.* Minor physical anomalies in bipolar I and bipolar II disorders – Results with the Méhes Scale. **Psychiatry Research**, [s.l.], v. 249, p.120-124, mar. 2017. Elsevier BV.

BODENSTEINER, John B.; SCHAEFER, G. Bradley. Wide cavum septum pellucidum: a marker of disturbed brain development. **Pediatric Neurology**, [s.l.], v. 6, n. 6, p.391-394, nov. 1990.

BODENSTEINER, John B.; SCHAEFER, G. Bradley; CRAFT, Jennifer M. *Cavum Septi Pellucidi and Cavum Vergae* in Normal and Developmentally Delayed Populations. **Journal of Child Neurology**, [s.l.], v. 13, n. 3, p.120-121, mar. 1998. SAGE Publications.

BORN, Christinem. *et al.* The septum pellucidum and its variants. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences**, [s.l.], v. 254, n. 5, p.295-302, out. 2004. Springer Nature.

BRASIL, Instituto brasileiro de geografia e estatística - IBGE. **Sinopse do Censo Demográfico 2010, - Ceará**, 2010 a. Disponível em: https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?dados=26&uf=23#topo_piramide. Acesso em 21/06/2018.

BRASIL, Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS. **Sistema de Informações de Beneficiários-SIB/ANS/MS**, 2018. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>. Acesso em 23/06/2018.

BRASIL, Instituto brasileiro de geografia e estatística - IBGE. **Sistema IBGE de Recuperação Automática – SIDRA**, 2010 b (Tabela 2094). Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/Tabela/2094>. Acesso em 21/06/2018.

BROWN, Alan S. *et al.* Prenatal infection and cavum septum pellucidum in adult schizophrenia. **Schizophrenia Research**, [s.l.], v. 108, n. 1-3, p.285-287, mar. 2009. Elsevier BV.

CAHILL, Donald R; LEONARD, Robert J. Missteps and Masquerade in American Medical Academe: Clinical Anatomists Call for Action. **Clinical Anatomy**, [s.l.], v. 12, p.120-122, 1999.

CARPIO, Arturo *et al.* Neurocysticercosis: the good, the bad, and the missing. **Expert Review of Neurotherapeutics**, [s.l.], v. 18, n. 4, p.289-301, 14 mar. 2018. Informa UK Limited.

CARPIO, Arturo *et al.* New diagnostic criteria for neurocysticercosis: Reliability and validity. **Annals of Neurology**, [s.l.], v. 80, n. 3, p.434-442, 13 ago. 2016. Wiley.

CARPIO, Arturo; ROMO, Matthew L. The relationship between neurocysticercosis and epilepsy: an endless debate. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, [s.l.], v. 72, n. 5, p.383-390, maio 2014. FapUNIFESP (SciELO).

CELZO, Froilan G. *et al.* Brain stones revisited—between a rock and a hard place. **Insights Into Imaging**, [s.l.], v. 4, n. 5, p.625-635, 11 set. 2013. Springer Nature.

CESARETTI, C. *et al.* Variability of Forebrain Commissures in Callosal Agenesis: A Prenatal MR Imaging Study. **American Journal of Neuroradiology**, [s.l.], v. 37, n. 3, p.521-527, 29 out. 2015. American Society of Neuroradiology (ASNR).

CHEN, J Jy; CHEN, D. L. Chronic daily headache in a patient with cavum septum pellucidum and cavum vergae. **Ghana Medical Journal**, [s.l.], v. 47, n. 1, p.46-49, mar. 2013.

CHEN, Jiann-jy *et al.* Prevalence of Cavum Septum Pellucidum and/or Cavum Vergae in Brain Computed Tomographies of Taiwanese. **Acta Neurologica Taiwanica**, Taiwan, v. 23, n. 2, p.29-54, jun. 2014.

CHOI, Jung-seok *et al.* Cavum septum pellucidum in subjects at ultra-high risk for psychosis: Compared with first-degree relatives of patients with schizophrenia and healthy volunteers. **Progress In Neuro-psychopharmacology And Biological Psychiatry**, [s.l.], v. 32, n. 5, p.1326-1330, jul. 2008. Elsevier BV.

CILLIERS, Karen; VORSTER, Willie; PAGE, Benedict John. The anatomical variation of the circulus arteriosus cerebri in a cadaver cohort representing the pop. **British Journal of Neurosurgery**, [s.l.], p.1-7, 5 set. 2017. Informa UK Limited.

COELI, Gustavo Nunes Medina *et al.* Neurocisticercose nodular calcificada com sinais de reativação. **Radiologia Brasileira**, [s.l.], v. 45, n. 5, p.291-293, 2012.

CRIPPA, J.A.S. *et al.* The size and prevalence of the cavum septum pellucidum are normal in subjects with panic disorder. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [s.l.], v. 37, n. 3, p.371-374, mar. 2004. FapUNIFESP (SciELO).

CROOKS, Dana *et al.* The relationship between cavum septum pellucidum and psychopathic traits in a large forensic sample. **Neuropsychologia**, [s.l.], v. 112, p.95-104, abr. 2018. Elsevier BV.

DANDY, Walter E. Congenital Cerebral Cysts Of The Cavum Septi Pellucidi (Fifth Ventricle) And Cavum Vergae (Sixth Ventricle): Diagnosis And Treatment. **Arch Neural Psychiatry**, Baltimore, v. 25, n. 1, p.44-66, jan. 1931.

DEGREEF, Gustav *et al.* Abnormalities of the septum pellucidum on MR scans in first-episode schizophrenic patients. **American Journal of Neuroradiology**, [s.l.], v. 13, n. 3, p.835-840, maio 1992a.

DEGREEF, Gustav *et al.* Increased prevalence of the cavum septum pellucidum in magnetic resonance scans and post-mortem brains of schizophrenic patients. **Psychiatry Research**, [s.l.], v. 45, n. 1, p.1-13, maio 1992b.

DEL BRUTTO, Oscar H *et al.* Proposal of diagnostic criteria for human cysticercosis and neurocysticercosis. **Journal of the Neurological Sciences**, [s.l.], v. 142, p.1-6, 1996.

DEL BRUTTO, Oscar H. Diagnostic criteria for neurocysticercosis, revisited. **Pathogens and Global Health**, [s.l.], v. 106, n. 5, p.299-304, set. 2012.

DEL BRUTTO, Oscar H. *et al.* Calcified Neurocysticercosis Associates with Hippocampal Atrophy: A Population-Based Study. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s.l.], v. 92, n. 1, p.64-68, 7 jan. 2015b. American Society of Tropical Medicine and Hygiene.

DEL BRUTTO, Oscar H. *et al.* Stroke and pineal gland calcification: Lack of association. Results from a population-based study (The Atahualpa Project). **Clinical Neurology and Neurosurgery**, [s.l.], v. 130, p.91-94, mar. 2015a. Elsevier BV.

DEL BRUTTO, Oscar H. Neurocysticercosis. **The Neurohospitalist**, [s.l.], v. 4, n. 4, p.205-212, 5 set. 2014. SAGE Publications.

DESILVA, Malini *et al.* Congenital anomalies: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safet. **Vaccine**, [s.l.], v. 34, n. 49, p.6015-6026, dez. 2016. Elsevier BV.

DEYO, Richard A.. Cascade Effects of Medical Technology. **Annual Review of Public Health**, [s.l.], v. 23, n. 1, p.23-44, maio 2002. Annual Reviews.

DONOVAN, Willian D; ZIMMERMAN, Robert D; DECK, Michael D F. MRI of cavum vergae without cavum septi pellucidi. **Journal of Computer Assisted Tomography**, [s.l.], v. 16, n. 6, p.1010-1011, nov. 1995.

DOUGLAS, Annette C. *et al.* ACR Appropriateness Criteria Headache. **Journal of the American College of Radiology**, [s.l.], v. 11, n. 7, p.657-667, jul. 2014. Elsevier BV.

DUQUE PARRA, Jorge Eduardo. Cavum Septum Pellucidum: Hallazgo Mediante Disección Neuroanatómica. **International Journal of Morphology**, [s.l.], v. 30, n. 4, p.1508-1511, dez. 2012. SciELO Comision Nacional de Investigacion Cientifica Y Tecnologica (CONICYT).

DUQUE PARRA, Jorge Eduardo. Hipóteses sobre a gênese do cavum septo pelucido em crianças pré-termo e durante a vida pós-natal. **Revista de Neurologia**, [s.l.], v. 38, n. 5, p.499-500, 2004.

ELKHESHIN, Sherif; ZOHD, Ahmed. Endoscopic anatomy of the velum interpositum: A sequential descriptive anatomical study. **Asian Journal of Neurosurgery**, [s.l.], v. 7, n. 1, p.12-16, 2012. Medknow.

ESKANDARY, Hossein *et al.* Incidental findings in brain computed tomography scans of 3000 head trauma patients. **Surgical Neurology**, [s.l.], v. 63, n. 6, p.550-553, jun. 2005. Elsevier BV.

FAROKHIAN, Farnaz *et al.* Age-Related Gray and White Matter Changes in Normal Adult Brains. **Aging and Disease**, [s.l.], v. 8, n. 6, p.899-909, 2017. Aging and Disease.

FILIPOVIC, Branislav R. *et al.* Morphological and clinical features of small cava septi pellucidi: a post mortem study. **Neuroanatomy**, [s.l.], v. 5, p.8-11, 2006.

FILIPOVIC, Branislav R; TEOFILOVSKI-PARAPID, Gordana. Linear parameters of normal and abnormal cava septi pellucidi: A post-mortem study. **Clinical Anatomy**, [s.l.], v. 17, n. 8, p.626-630, 2004. Wiley-Blackwell.

FLASHMAN, Laura A. *et al.* Cavum septum pellucidum in schizophrenia: Clinical and neuropsychological correlates. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, [s.l.], v. 154, n. 2, p.147-155, fev. 2007. Elsevier BV.

FRANCO, J G; VALERO, J; LABAD, A. Minor physical anomalies and schizophrenia: literature review. **Actas Espanholas de Psiquiatria**, [s.l.], v. 38, n. 6, p.365-371, 2010.

GARCIA, Hector H; NASH, Theodore e; DEL BRUTTO, Oscar H. Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. **The Lancet Neurology**, [s.l.], v. 13, n. 12, p.1202-1215, dez. 2014. Elsevier BV.

GARCÍA-ARREZA, Aida *et al.* Isolated Absence of Septum Pellucidum: Prenatal Diagnosis and Outcome. **Fetal Diagnosis And Therapy**, [s.l.], v. 33, n. 2, p.130-132, 2013. S. Karger AG.

GAYOSO, M J *et al.* Selective calcification of rat brain lesions caused by systemic administration of kainic acid. **Histology and Histopathology**, [s.l.], n. 18, p.855-869, 10 jul. 2003. Sercrisma International s.l.

GIUSSANI, Carlo *et al.* Cavum Veli Interpositi: Just an Anatomical Variant or a Potentially Symptomatic CSF Compartmentalization. **Pediatric Neurosurgery**, [s.l.], v. 47, n. 5, p.364-368, 2011. S. Karger AG.

GONDIM F de AA *et al.* Increased Prevalence of Lacunar Strokes and Severe White Matter Disease in Patients with Neurocysticercosis (NCC). In: **American Academy of Neurology 65th Annual Meeting**, 2013, San Diego. Neurology, 2013.

GRECH, R.; GRECH, S.; MIZZI, A.. Intracranial Calcifications: A Pictorial Review. **The Neuroradiology Journal**, [s.l.], v. 25, n. 4, p.427-451, ago. 2012. SAGE Publications.

GRIFFITHS, Paul D. *et al.* Imaging the corpus callosum, septum pellucidum and fornix in children: normal anatomy and variations of normality. **Neuroradiology**, [s.l.], v. 51, n. 5, p.337-345, 7 mar. 2009. Springer Nature.

HAGINO, Hirofumi *et al.* Magnetic Resonance Imaging Study of the Cavum Septi Pellucidi in Patients With Schizophrenia. **American Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 158, n. 10, p.1717-1719, out. 2001. American Psychiatric Publishing.

HO, Yoona K. *et al.* Enlarged Cavum Septi Pellucidi and Vergae in the Fetus: A Cause for Concern. **Journal of Ultrasound in Medicine**, [s.l.], v. 36, n. 8, p.1657-1668, 18 abr. 2017. Wiley-Blackwell.

HOLMES, Lewis B. Congenital malformations. **The New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 295, n. 4, p.204-207, 22 jul. 1976.

HWANG, Jaeuk *et al.* Enlarged Cavum Septum Pellucidum as a Neurodevelopmental Marker in Adolescent-Onset Opiate Dependenc. **Plos One**, [s.l.], v. 8, n. 10, p.1-8, 24 out. 2013. Public Library of Science (PLoS).

JURJUS, George J. *et al.* Cavum septum pellucidum in schizophrenia, affective disorder and healthy controls: a magnetic resonance imaging study. **Psychological Medicine**, [s.l.], v. 23, n. 2, p.319-322, maio 1993.

KARKI, Roshan *et al.* Defining “mutation” and “polymorphism” in the era of personal genomics. **BMC Medical Genomics**, [s.l.], v. 8, n. 1, p.1-7, 15 jul. 2015. Springer Nature.

KAUR, Charanjit; LING, Eng-ang. Transitory cystic cavities in the developing mammalian brain - normal or anomalous? **Journal of Anatomy**, [s.l.], v. 230, p.197-202, 20 out. 2016.

KHANRA, Sourav *et al.* Prevalence and characteristics of cavum septum pellucidum in schizophrenia: A 16 slice computed tomography study. **Indian Journal of Psychological Medicine**, [s.l.], v. 38, n. 5, p.455-459, 2016. Medknow.

KIER, Leon E. The evolutionary and embryologic basis for the development and anatomy of the cavum veli interpositi. **American Journal of Neuroradiology**, [s.l.], v. 21, n. 3, p.612-614, mar. 2000. CARTA.

KIM, Karen J; PETERSON, Bradley S. Cavum septi pellucidi in Tourette syndrome. **Biological Psychiatry**, [s.l.], v. 54, n. 1, p.76-85, 1 jul. 2003.

KIROGLU, Yilmaz *et al.* Intracranial calcifications on computed tomography: pictorial essay. **Diagnostic and Interventional Radiology**, [s.l.], v. 16, p.263-269, 2009. AVES Publishing Co.

KOERTE, Inga K. *et al.* Cavum Septi Pellucidi in Symptomatic Former Professional Football Players. **Journal of Neurotrauma**, [s.l.], v. 33, n. 4, p.346-353, 15 fev. 2016. Mary Ann Liebert Inc.

KOSTIC, Vladimir S.; PETROVIC, Igor N. Brain Calcification and Movement Disorders. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, [s.l.], v. 17, n. 1, p.1-10, jan. 2017. Springer Nature.

KWON, Jun Soo *et al.* MRI Study of Cavum Septi Pellucidi in Schizophrenia, Affective Disorder, and Schizotypal Personality. **American Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 155, n. 4, p.509-515, abr. 1998. American Psychiatric Publishing.

LANDIN-ROMERO, Ramón *et al.* Midline Brain Abnormalities Across Psychotic and Mood Disorders. **Schizophrenia Bulletin**, [s.l.], p.229-238, 17 jul. 2015a. Oxford University Press (OUP).

LANDIN-ROMERO, Ramón *et al.* Prevalence of cavum vergae in psychosis and mood spectrum disorders. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 186, p.53-57, nov. 2015b. Elsevier BV.

LEWIS, Shon W.; MENZEY, Gillian C. Clinical correlates of septum pellucidum cavities: an unusual association with psychosis. **Psychological Medicine**, [s.l.], v. 15, p.43-54, 1985.

LINN, J. *et al.* Noncontrast CT in Deep Cerebral Venous Thrombosis and Sinus Thrombosis: Comparison of its Diagnostic Value for Both Entities. **American Journal of Neuroradiology**, [s.l.], v. 30, n. 4, p.728-735, 12 fev. 2009. American Society of Neuroradiology (ASNR). <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.a1451>.

LIU, Hanwen *et al.* Cavum septum pellucidum and first-episode psychosis: A meta-analysis. *Plos One*, [s.l.], v. 12, n. 5, p.1-20, 17 maio 2017. **Public Library of Science (PLOS)**.

LIU, Tao *et al.* The effects of age and sex on cortical sulci in the elderly. **Neuroimage**, [s.l.], v. 51, n. 1, p.19-27, maio 2010. Elsevier BV.

LUMBRERAS, B; DONAT, L; HERNÁNDEZ-AGUADO, I. Incidental findings in imaging diagnostic tests: a systematic review. **The British Journal of Radiology**, [s.l.], v. 83, n. 988, p.276-289, abr. 2010. British Institute of Radiology.

MACHADO, Angelo B M; CAMPOS, Gilberto Belisário. Áreas Encefálicas Relacionadas com as Emoções: O Sistema Límbico. In: MACHADO, Angelo B M; CAMPOS, Gilberto Belisário. **Neuroanatomia Funcional**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2000. Cap. 28. p. 275-285. [Edição em Português].

MACPHERSON, P.; TEASDALE, E. CT demonstration of a 5th ventricle - a finding to KO boxers? **Neuroradiology**, [s.l.], v. 30, p.506-510, 1988.

MALINGER, G. *et al.* Differential diagnosis in fetuses with absent septum pellucidum. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, [s.l.], v. 25, n. 1, p.42-49, 8 dez. 2004. Wiley-Blackwell.

MALINGER, G. *et al.* Non-visualization of the cavum septi pellucidi is not synonymous with agenesis of the corpus callosum. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, [s.l.], v. 40, n. 2, p.165-170, 30 jul. 2012. Wiley-Blackwell.

MARDEN, Philip M.; SMITH, David W.; MCDONALD, Michael J. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations: A study of 4,412 babies by surface examination for anomalies and buccal smear for sex chromatin. **The Journal of Pediatrics**. [s.l.], p. 357-371. mar. 1964.

MARTINS-MELO, Francisco Rogerlândio *et al.* Neurocysticercosis-related mortality in Brazil, 2000–2011: Epidemiology of a neglected neurologic cause of death. **Acta Tropica**, [s.l.], v. 153, p.128-136, jan. 2016. Elsevier BV.

MENG, Hui *et al.* Neuroendoscopic Management of Symptomatic Septum Pellucidum Cysts. **Neurosurgery**, [s.l.], v. 59, n. 2, p.278-283, ago. 2006. Oxford University Press (OUP).

MOORE, Keith L. Meaning of “Normal”. **Clinical Anatomy**, Toronto, v. 2, n. 4, p.235-239, 1989.

MOURGELA, Sofia *et al.* Cavum veli interpositi: Why this anatomical variant exists?. **International Journal of Anatomical Variations**, [s.l.], v. 3, p.2-5, 2010.

MUNJAL, Sahil; FERRANDO, Stephen J.; FREYBERG, Zachary. Neuropsychiatric Aspects of Infectious Diseases. **Critical Care Clinics**, [s.l.], v. 33, n. 3, p.681-712, jul. 2017. Elsevier BV.

NAGARAJ, Usha D.; CALVO-GARCIA, Maria A.; KLINE-FATH, Beth M.. Abnormalities Associated With the Cavum Septi Pellucidi on Fetal MRI: What Radiologists Need to Know. **American Journal of Roentgenology**, [s.l.], v. 210, n. 5, p.989-997, maio 2018. American Roentgen Ray Society.

NAKANO, Shozo *et al.* Age related Incidence of Cavum Septi Pellucidi and Cavum Vergae on CT Scans of Pediatric Patients. **Journal of Computer Assisted Tomography**, [s.l.], v. 5, n. 3, p.348-349, jun. 1981.

NICOLAS, Gaël *et al.* Phenotypic spectrum of probable and genetically-confirmed idiopathic basal ganglia calcification. **Brain**, [s.l.], v. 136, n. 11, p.3395-3407, 21 set. 2013. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awt255>.

NOPOULOS, Peg C. *et al.* Frequency and Severity of Enlarged Cavum Septi Pellucidi in Childhood-Onset Schizophrenia. **American Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 155, n. 8, p.1074-1079, ago. 1998. American Psychiatric Publishing.

NOPOULOS, Peg *et al.* Cavum septi pellucidi in normals and patients with schizophrenia as detected by magnetic resonance imaging. **Biological Psychiatry**, [s.l.], v. 41, n. 11, p.1102-1108, jun. 1997. Elsevier BV.

NOPOULOS, Peg; KRIE, Amy; ANDREASEN, Nancy C. Enlarged Cavum Septi Pellucidi in Patients with Schizophrenia. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, [s.l.], v. 12, n. 3, p.344-349, ago. 2000. American Psychiatric Publishing.

OLIVEIRA, Marcos C. B. *et al.* Small calcified lesions suggestive of neurocysticercosis are associated with mesial temporal sclerosis. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, [s.l.], v. 72, n. 7, p.510-516, jul. 2014. FapUNIFESP (SciELO).

OLIVEIRA, Matheus Fernandes de; SILVA, Edison Barros e; OLIVEIRA, João Ricardo Mendes de. Prevalence of brain calcifications in a Brazilian cohort: A retrospective study in radiology services. **Dementia & Neuropsychologia**, [s.l.], v. 7, n. 2, p.210-215, jun. 2013. FapUNIFESP (SciELO).

OSBORN, Anne G. Hidrocefalia e doenças do líquido cefalorraquidiano. In: OSBORN, Anne G. **Encéfalo de Osborn: Imagem, patologia e anatomia**. Porto Alegre: Artmed, 2014. Cap. 34. p. 1018-1022. [Edição em Português].

PAUL, Lynn K. *et al.* Agenesis of the corpus callosum: genetic, developmental and functional aspects of connectivity. **Nature Reviews Neuroscience**, [s.l.], v. 8, n. 4, p.287-299, abr. 2007. Springer Nature.

PAULING, Kelli J. *et al.* Does Selection Bias Determine the Prevalence of the Cavum Septi Pellucidum? **Pediatric Neurology**, [s.l.], v. 19, n. 3, p.195-198, set. 1998.

PILLIOD, Rachel A. *et al.* Diagnostic accuracy and clinical outcomes associated with prenatal diagnosis of fetal absent cavum septi pellucidum. **Prenatal Diagnosis**, [s.l.], v. 38, n. 6, p.395-401, 15 abr. 2018. Wiley.

PITTELLA, José Eymard Homem; GUSMÃO, Sebastião. Cleft cavum of the septum pellucidum in victims of fatal road traffic accidents: a distinct type of cavum associated with severe diffuse axonal injury. **Surgical Neurology**, [s.l.], v. 63, p.30-35, jan. 2005. Elsevier BV.

RADAIDEH, Abdelrahman M; JARADAT, Duraid M; HADDAD, Fares H. Prevalence of incidental basal ganglia calcification on routine brain computed tomography. **Rawal Medical Journal**, [s.l.], v. 37, n. 1, p.1-9, jan. 2012.

RAJARETHINAM, Rajaprabhakaran *et al.* No difference in the prevalence of *cavum septum pellucidum* (CSP) between first-episode schizophrenia patients, offspring of schizophrenia patients and healthy controls. **Schizophrenia Research**, [s.l.], v. 103, n. 1-3, p.22-25, ago. 2008. Elsevier BV.

RAJARETHINAM, Rajaprabhakaran *et al.* Prevalence of cavum septum pellucidum in schizophrenia studied with MRI. **Schizophrenia Research**, [s.l.], v. 48, n. 2/3, p.201-205, 30 mar. 2001.

RAYBAUD, Charles. The corpus callosum, the other great forebrain commissures, and the septum pellucidum: anatomy, development, and malformation. **Neuroradiology**, [s.l.], v. 52, n. 6, p.447-477, 27 abr. 2010. Springer Nature.

SABA, Luca *et al.* MR and CT of Brain's Cava. **Journal of Neuroimaging**, [s.l.], v. 23, n. 3, p.326-335, 15 jan. 2013. Wiley-Blackwell.

SALIM, Ali *et al.* Whole Body Imaging in Blunt Multisystem Trauma Patients Without Obvious Signs of Injury. **Archives of Surgery**, [s.l.], v. 141, n. 5, p.468-475, 1 maio 2006. American Medical Association (AMA).

SANDU, Anca-Iarisa *et al.* Structural brain complexity and cognitive decline in late life — A longitudinal study in the Aberdeen 1936 Birth Cohort. **Neuroimage**, [s.l.], v. 100, p.558-563, out. 2014. Elsevier BV.

SAÑUDO, J R; VAZQUEZ, R; PUERTA, J. Meaning and clinical interest of the anatomical variations in the 21 st century. **European Journal of Anatomy**, Madrid, v. 7, n. 1, p.1-3, 2003. [Editorial].

SARTORI, Pablo *et al.* Variantes anatómicas del septum pellucidum. **Revista Argentina de Radiología**, [s.l.], v. 79, n. 2, p.80-85, 10 fev. 2015.

SARWAR, Mohammad. The Septum Pellucidum: Normal and Abnormal. **American Journal of Neuroradiology**. Chicago, p. 989-1005. set. 1989.

SCHAEFER, G Bradley; BODENSTEINER, John B; THOMPSON JUNIOR, James N. Subtle anomalies of the septum pellucidum and neurodevelopmental deficits. **Developmental Medicine and Child Neurology**, [s.l.], v. 36, p.554-559, 1994.

SCHRÖDER, Julian; THOMALLA, Götz. A Critical Review of Alberta Stroke Program Early CT Score for Evaluation of Acute Stroke Imaging. **Frontiers In Neurology**, [s.l.], v. 7, p.1-7, 12 jan. 2017. Frontiers Media SA.

SCHWIDDE, J. T. Incidence of cavum septi pellucidi and cavum Vergae in 1,032 human brains. **Archives of Neurology and Psychiatry**, [s.l.], v. 67, n. 5, p.625-632, maio 1952.

SCOTT, Thomas F *et al.* Midline cerebral malformations and schizophrenia. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, [s.l.], v. 5, n. 3, p.287-293, ago. 1993. American Psychiatric Publishing.

SEDGHIZADEH, P P; NGUYEN, M; ENCISO, R. Intracranial physiological calcifications evaluated with cone beam CT. **Dentomaxillofacial Radiology**, [s.l.], v. 41, n. 8, p.675-678, dez. 2012. British Institute of Radiology.

SHAH, Prakesh S. *et al.* Cavum veli interpositi: prenatal diagnosis and postnatal outcome. **Prenatal Diagnosis**, [s.l.], v. 25, n. 7, p.539-542, 2005. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/pd.1114>.

SHAPIRO, R; GALLOWAY, S; SHAPIRO, Md. Minimal asymmetry of the brain: a normal variant. **American Journal of Roentgenology**, [s.l.], v. 147, n. 4, p.753-756, out. 1986. American Roentgen Ray Society. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.147.4.753>.

SHETTY, Vilaas S. *et al.* ACR Appropriateness Criteria Head Trauma. **Journal of the American College of Radiology**, [s.l.], v. 13, n. 6, p.668-679, jun. 2016. Elsevier BV.

SIERINK, J.c. *et al.* Incidental findings on total-body CT scans in trauma patients. **Injury**, [s.l.], v. 45, n. 5, p.840-844, maio 2014. Elsevier BV.

SIKKA, Aprajita; JAIN, Anjali. Bilateral Variation in the Origin and Course of the Vertebral Artery. **Anatomy Research International**, [s.l.], v. 2012, p.1-4, 2012.

SILBERT, P L; GUBBAY, S S; VAUGHAN, R J. Cavum septum pellucidum and obstructive hydrocephalus. **Journal of Neurology, Neurosurgery, And Psychiatry**, [s.l.], v. 53, n. 7, p.820-822, jul. 1993.

SPRANGER, J *et al.* Errors of morphogenesis: Concepts and terms: Recommendations of an International Working Group. **The Journal of Pediatrics**, Mainz, v. 100, n. 1, p.160-165, jan. 1982.

SRIVASTAVA, Naveen Kumar *et al.* Clinical correlates of enlarged cavum septum pellucidum in schizophrenia: A revisit through computed tomography. **Asian Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 15, p.21-24, jun. 2015. Elsevier BV.

SUNDARAKUMAR, Dinesh K. *et al.* Absent cavum septum pellucidum: a review with emphasis on associated commissural abnormalities. **Pediatric Radiology**, [s.l.], v. 45, n. 7, p.950-964, 27 jun. 2015. Springer Nature.

SUPPRIAN, Tillmann *et al.* Cavum veli interpositi and psychotic disorder in a monozygotic twin. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, [s.l.], v. 250, n. 2, p.76-78, 2000.

TAKAHASHI, Tsutomu *et al.* Prevalence of large cavum septi pellucidi in ultra high-risk individuals and patients with psychotic disorders. **Schizophrenia Research**, [s.l.], v. 105, n. 1-3, p.236-244, out. 2008. Elsevier BV..

TEDRUS, Glória Maria A. S.; FONSECA, Lineu Corrêa; NOGUEIRA JUNIOR, Elizardo. Calcificação nos núcleos da base na tomografia computadorizada: correlação clínica em 25 pacientes consecutivos. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, [s.l.], v. 64, n. 1, p.104-107, mar. 2006. FapUNIFESP (SciELO).

TRZESNIAK, Clarissa *et al.* Adhesio interthalamica and cavum septum pellucidum in mesial temporal lobe epilepsy. **Brain Imaging And Behavior**, [s.l.], v. 10, n. 3, p.849-856, 24 out. 2015. Springer Nature.

TRZESNIAK, Clarissa *et al.* Are cavum septum pellucidum abnormalities more common in schizophrenia spectrum disorders? A systematic review and meta-analysis. **Schizophrenia Research**, [s.l.], v. 125, n. 1, p.1-12, jan. 2011. Elsevier BV.

TSUTSUMI, Satoshi *et al.* Visualization of the cavum septi pellucidi, cavum Vergae, and cavum veli interpositi using magnetic resonance imaging. **Surgical and Radiologic Anatomy**, [s.l.], v. 40, n. 2, p.159-164, 1 nov. 2017. Springer Nature.

TUBBS, R. Shane *et al.* The velum interpositum revisited and redefined. **Surgical and Radiologic Anatomy**, [s.l.], v. 30, n. 2, p.131-135, 20 dez. 2007. Springer Nature.

TURGUT, Ahmet Tuncay *et al.* Age-related changes in the incidence of pineal gland calcification in Turkey: A prospective multicenter CT study. **Pathophysiology**, [s.l.], v. 15, n. 1, p.41-48, jun. 2008. Elsevier BV.

VAN TASSEL, Pamela; CURÉ, Joel K. Nonneoplastic Intracranial Cysts and Cystic Lesions. **Seminars in Ultrasound CT and MRI**, [s.l.], v. 16, p.186-210, 1995.

VIEIRA, Carlos R A. *et al.* Agenesis and cavum of septum pellucidum. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, [s.l.], v. 29, n. 4, p.447-452, dez. 1971.

WAHLUND, Lars-olof *et al.* Imaging biomarkers of dementia: recommended visual rating scales with teaching cases. **Insights Into Imaging**, [s.l.], v. 8, n. 1, p.79-90, 21 dez. 2016. Springer Nature.

WANG, K-c *et al.* Headache Profiles in Patients with a Dilatated Cyst of the Cavum Septi Pellucidi. **Cephalalgia**, [s.l.], v. 24, n. 10, p.867-874, out. 2004. SAGE Publications.

WHITE, A Clinton *et al.* Diagnosis and Treatment of Neurocysticercosis: 2017 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH)¹. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 66, n. 8, p.1159-1163, 3 abr. 2018. Oxford University Press (OUP).

WHITEHEAD, M. T. *et al.* Physiologic Pineal Region, Choroid Plexus, and Dural Calcifications in the First Decade of Life. **American Journal Of Neuroradiology**, [s.l.], v. 36, n. 3, p.575-580, 29 out. 2014. American Society of Neuroradiology (ASNR).

WILDER, Josef. Hydrops des Cavum Septi Pellucidi. **Klinische Wochenschrift**, [s.l.], v. 17, n. 12, p.414-417, mar. 1938. [em alemão].

WILLAN, Peter L.t.; HUMPHERSON, John R.. Concepts of variation and normality in morphology: Important issues at risk of neglect in modern undergraduate medical courses. **Clinical Anatomy**, [s.l.], v. 12, n. 3, p.186-190, 1999. Wiley-Blackwell.

WINTER, Thomas C *et al.* The Cavum Septi Pellucidi: why is it important? **Journal Of Ultrasound In Medicine**, [s.l.], v. 29, n. 3, p.427-444, mar. 2010.

WINTERMARK, Max *et al.* Imaging Evidence and Recommendations for Traumatic Brain Injury: Conventional Neuroimaging Techniques. **Journal of the American College Of Radiology**, [s.l.], v. 12, n. 2, p.1-14, fev. 2015. Elsevier BV.

XU, Yuejuan *et al.* Copy Number Variants and Exome Sequencing Analysis in Six Pairs of Chinese Monozygotic Twins Discord. **Twin Research and Human Genetics**, [s.l.], v. 20, n. 6, p.521-532, dez. 2017.

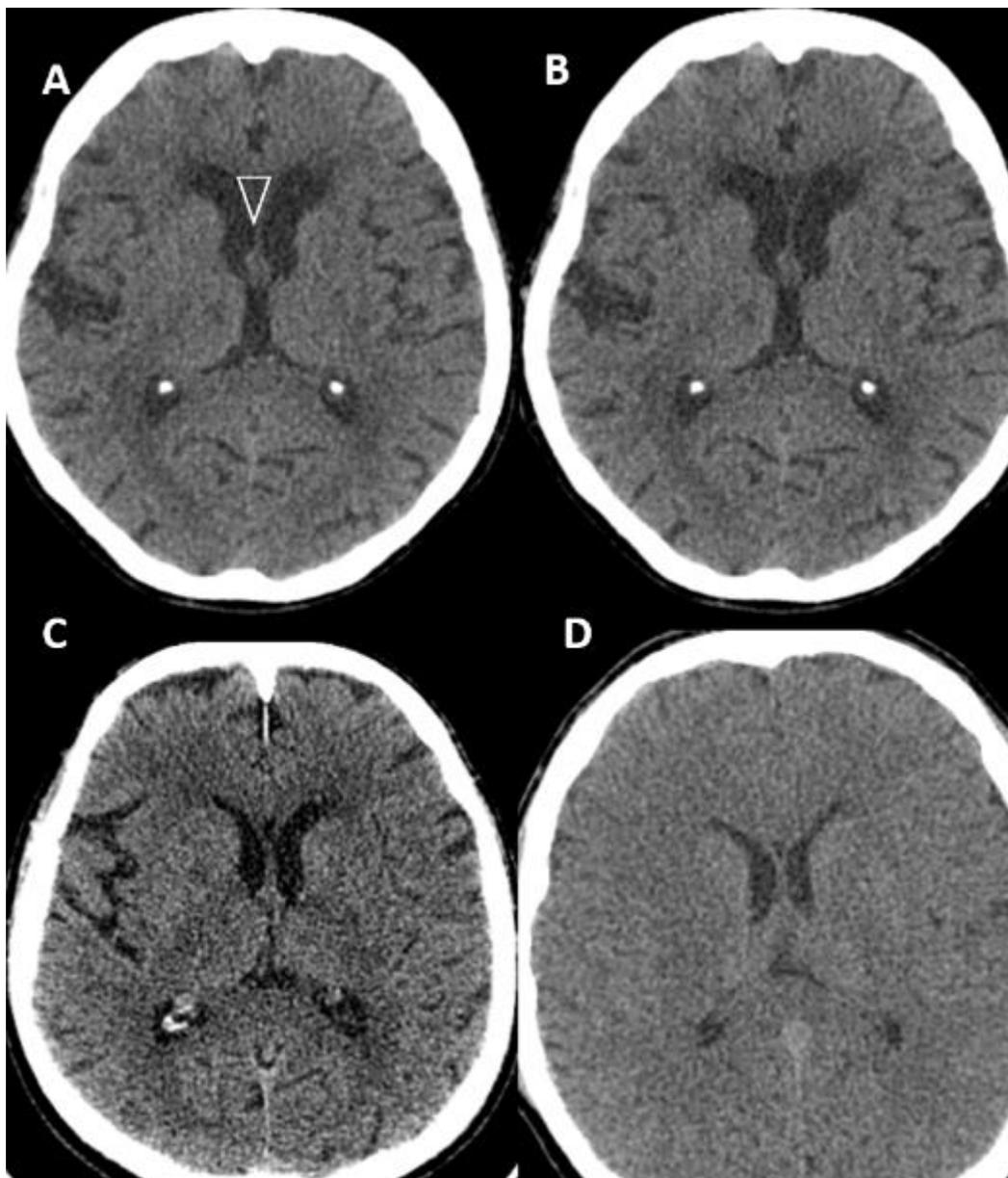
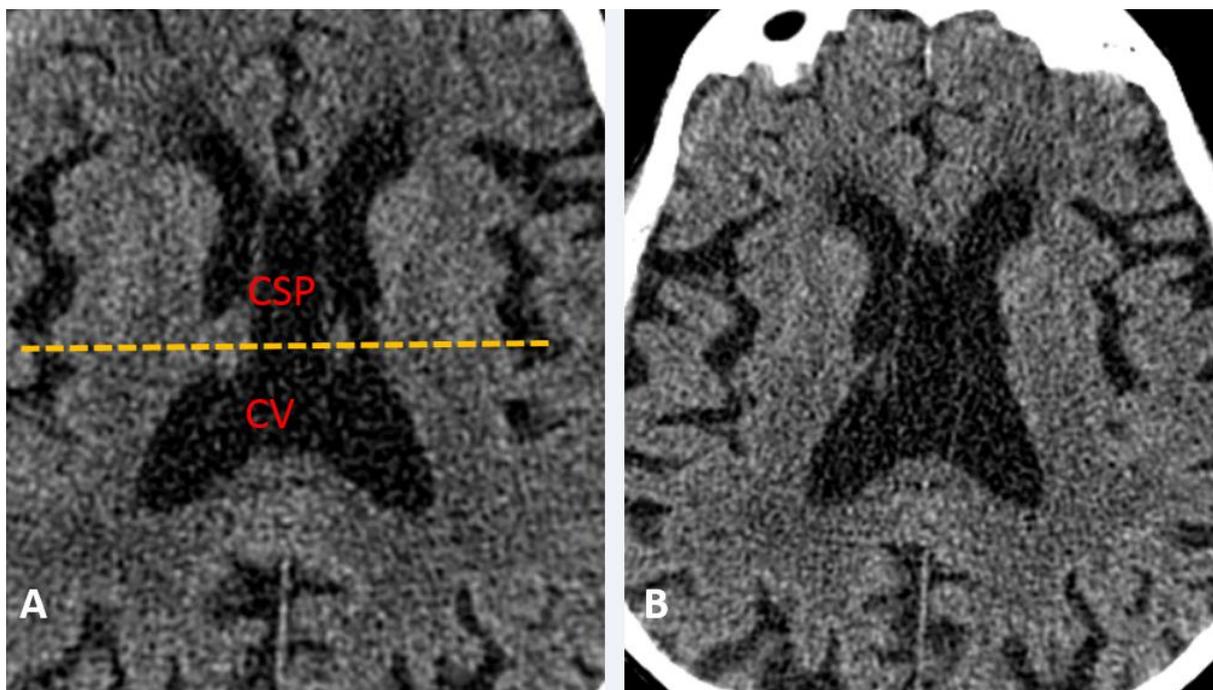
APÊNDICE A – ILUSTRAÇÕES ADICIONAIS (FIGURAS)**Figura Ap1:** *Cavum Septum Pellucidum* (CSP). Tomografia Computadorizada axial.**(A)** CSP demarcado com desenho, **(B E D)** CSP de tamanhos diferentes, **(C)** CSP vestigial.

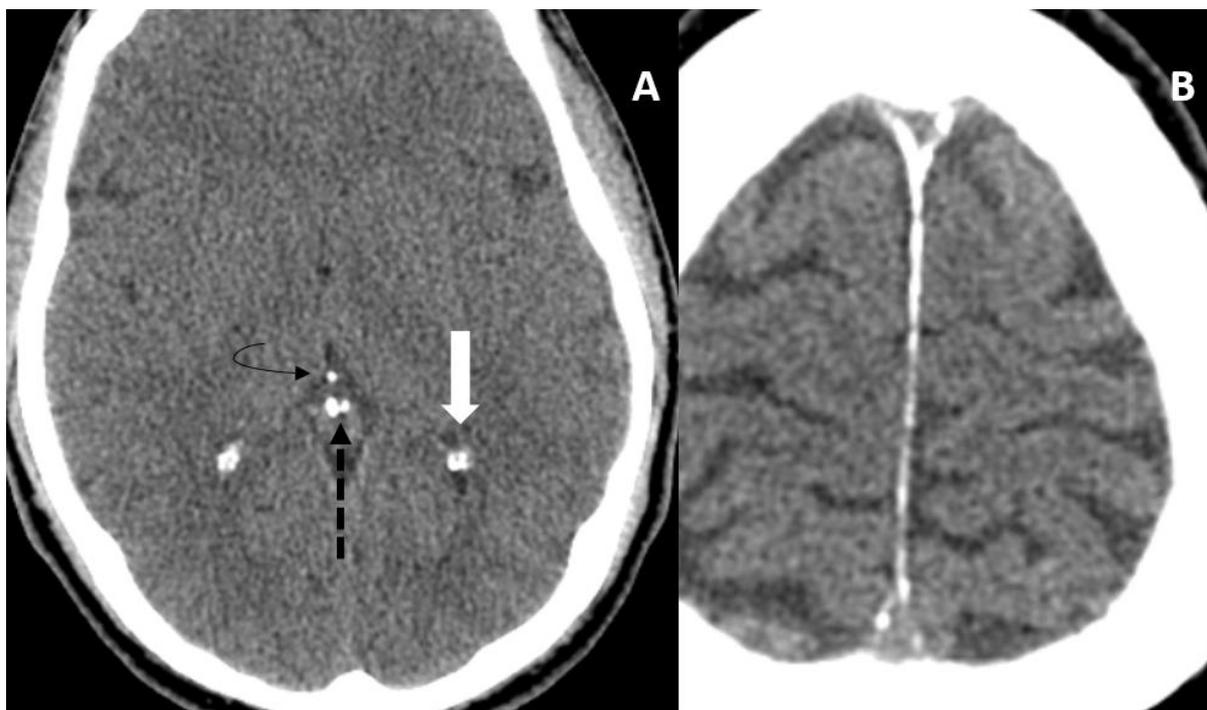
Figura Ap2: *Cavum Septum Pellucidum et Vergae.*



Tomografia Computadorizada axial.

- (A)** A linha pontilhada indica o nível do forame de Monro, determinando os limites entre o *Cavum Septum Pellucidum* (CSP) e *Cavum Vergae* (CV).
- (B)** Imagem em nível superior ao forame de Monro da mesma paciente, demonstra ampla comunicação entre o CSP e CV.

Figura Ap3: Calcificações consideradas fisiológicas.

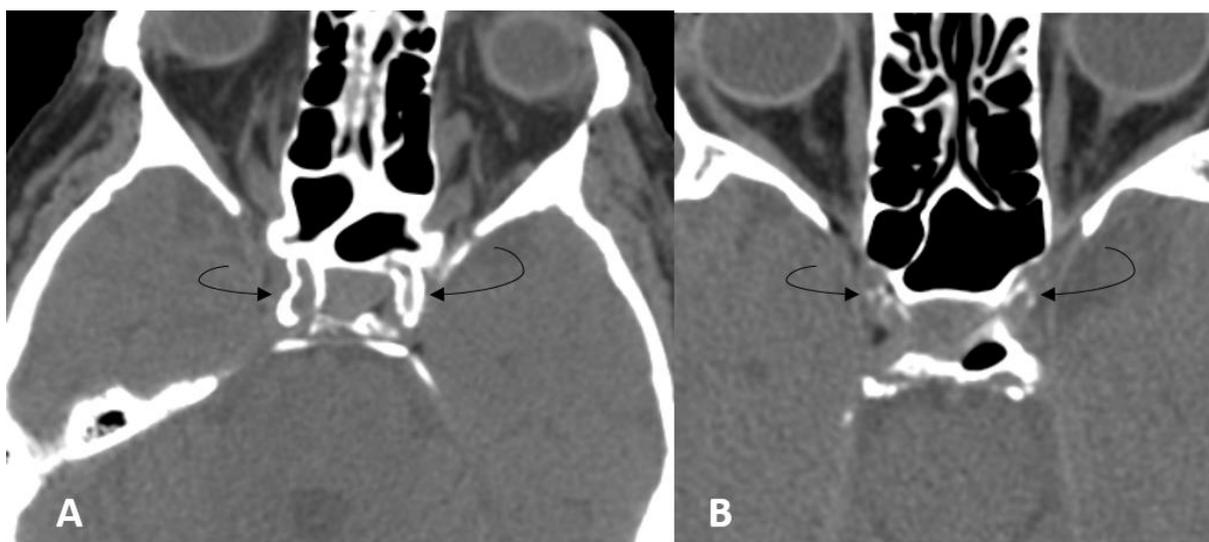


Tomografia computadorizada axial.

(A) Plexo coroide (seta branca grossa) e região pineal (seta tracejada) / habênula (seta curva), que foi avaliada de forma unificada, mas que podem ser anatomicamente diferenciadas.

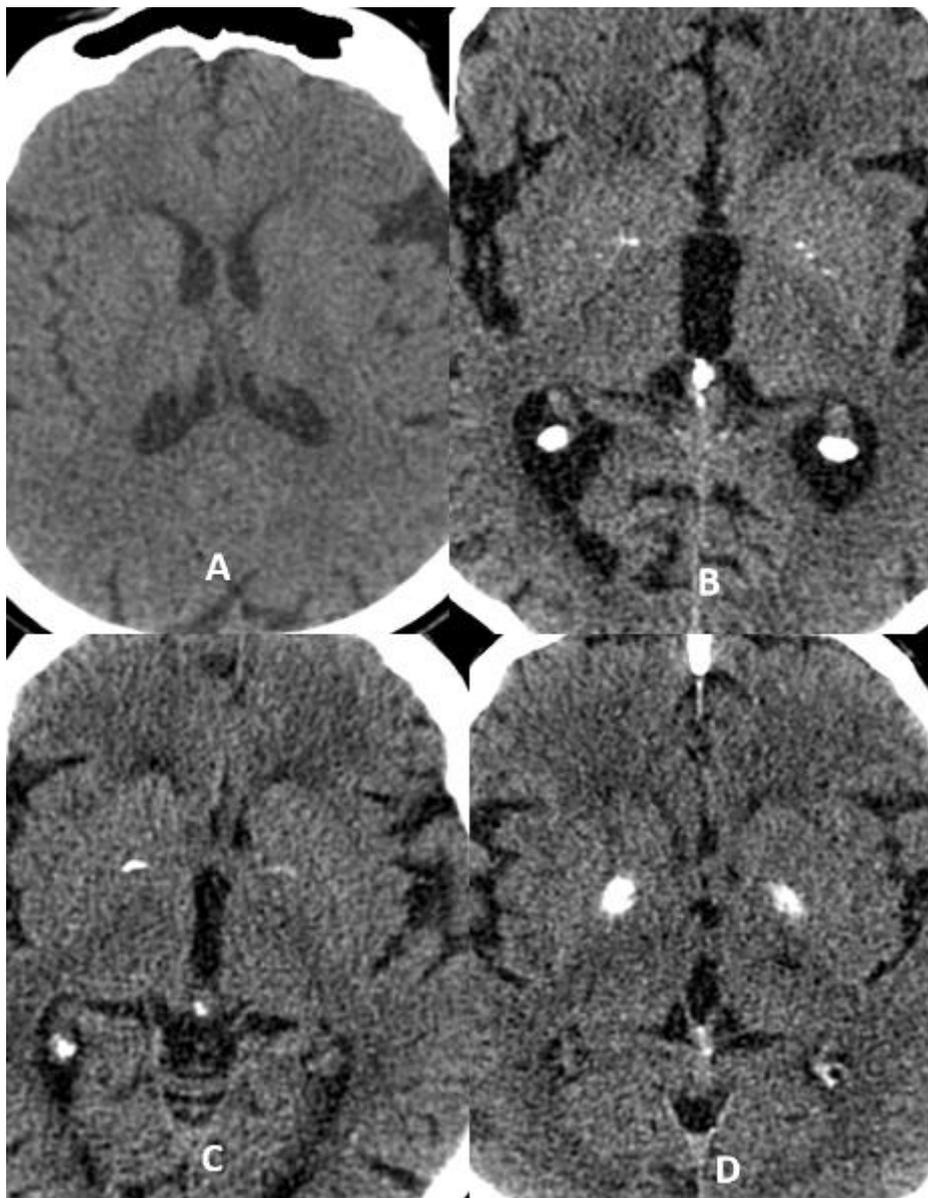
(B) Calcificações extensas na foixe inter-hemisférica.

Figura Ap4: Ateromatose carotídea.



Tomografia computadorizada axial. Ateromatose carotídea em diferentes graus (setas curvas), mais acentuada **(A)** e leve **(B)**.

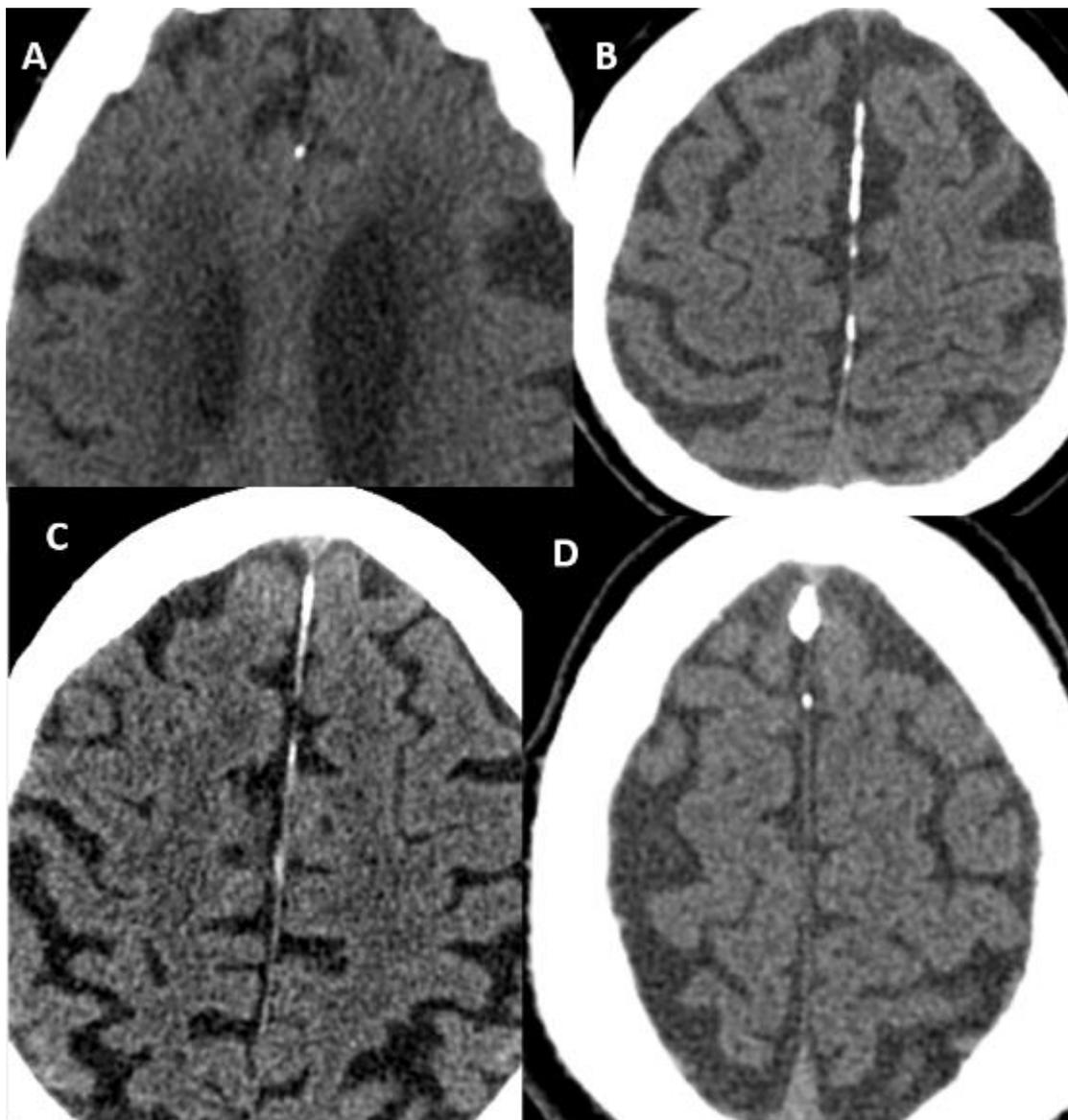
Figura Ap5: Núcleos da base: sem e com diferentes graus de calcificações



Tomografia computadorizada axial.

(A) Sem calcificações, **(B e C)** Calcificações presentes e **(D)** acentuadas.

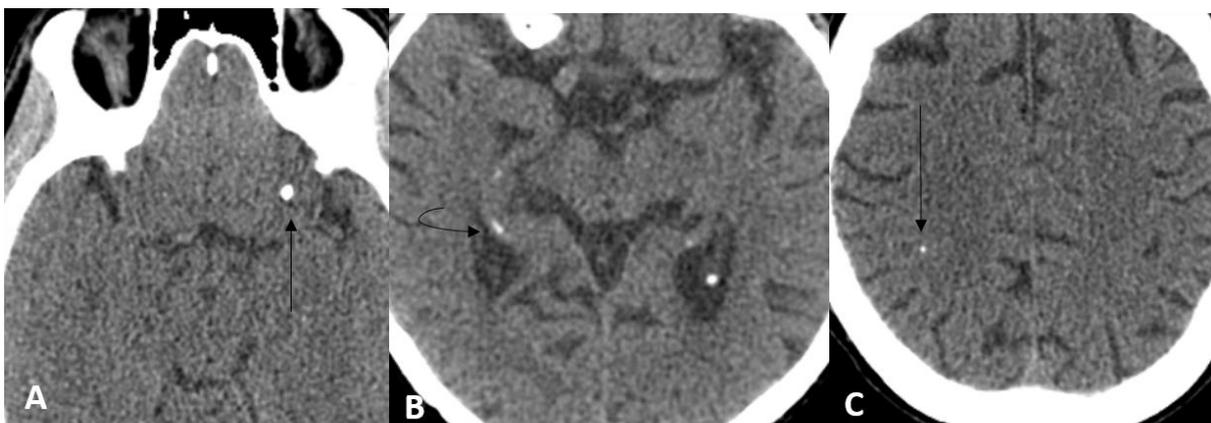
Figura Ap6: Morfologia das calcificações nas inter-hemisféricas.



Tomografia computadorizada axial.

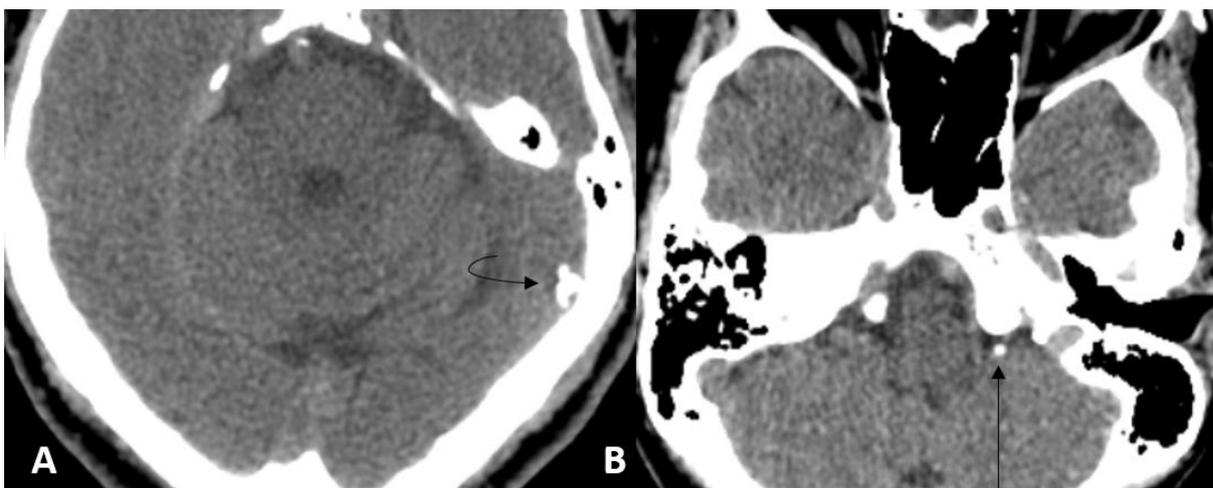
(A) Diminuta nodular (tipo mais comum), **(B)** Extensas, **(C)** Lineares e extensas **(D)** Grosseira e nodular pequena. Vide também **Figura Ap3-B**, calcificações extensas.

Figura Ap7: Outras calcificações: calcificações cerebrais intraparenquimatosas.



Tomografia computadorizada axial. Calcificações apontadas pelas setas: **(A)** Arredondada frontal basal esquerda, **(B)** Linear no hipocampo direito, **(C)** Diminuta arredondada parietal direita

Figura Ap8: Outras calcificações: seio venoso e cerebelo.



Tomografia computadorizada axial.

(A) Calcificação em granulação aracnoide no seio sagital direito (seta curva).

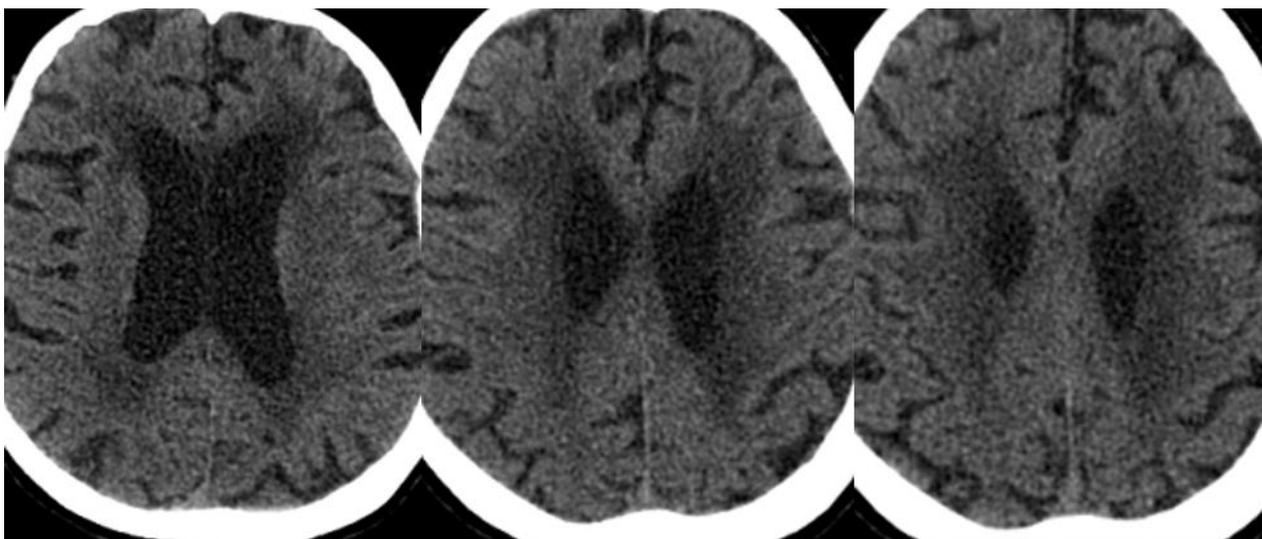
(B) Calcificação cerebelar à direita (seta reta).

Figura Ap9: Outras calcificações



Tomografia computadorizada axial. Calcificação no cerebelo (seta sólida) e parênquima cerebral-hipocampo (seta tracejada).

Figura Ap10: Leucoaraiose acentuada. Tomografia computadorizada axial.



Hipodensidade acentuada na região periventricular, confluenta, estendendo-se até a coroa radiada.

APÊNDICE B – MODELO DA FICHA USADA NA COLETA DE DADOS DOS EXAMES DO HOSPITAL 1 EM 2012

Nome:	
Data de Nascimento:	DAN / /
Naturalidade:	NAT
Procedência:	PROC
Razão para avaliação no hospital:	AVA
Doenças Neurológicas: SIM (DESCREVER) NÃO (0)	DON
Epilepsia: SIM (1) NÃO (0)	EPI
Uso de anticonvulsivantes: SIM (1) NÃO (0)	ACV
Resultado da tomografia: Anormal (DESCREVER) Normal (0)	TOM
Leucoaralose: SIM (1) NÃO (0)	LEU
Ateromatose das carótidas: SIM (1) NÃO (0)	CAR
AVE Isquêmico lacunar: SIM (1) NÃO (0)	AVL
AVEH: SIM (1) NÃO (0)	AVE
Hematoma subdural: SIM (1) NÃO (0)	HSD
HSA: SIM (1) NÃO (0)	HSA
Neurocisticercose: Cística (1) Crônica (2)	NCC
Descrição da topografia das lesões:	DTL
Descrição dos sintomas:	SIN
Descrição do tratamento:	TTM

APÊNDICE C – PUBLICAÇÕES EM ANDAMENTO

1. Resumo enviado para XXVIII Congresso Brasileiro de Neurologia que realizar-se-á em São Paulo (11-14/10/2018).

ON THE RELATIONSHIP BETWEEN THE PREVALENCE OF CEREBRAL CAVA AND SOCIOECONOMIC STATUS.

Lisboa Martins L.P.*; Gondim P.M.G.*; Gomes A.M+; Gondim FAA*+. * Clinical Neurophysiology Section, HUWC, Universidade Federal do Ceará; +Centro Universitário Unichristus

Introduction: Anatomical variants are not usually associated with pathological significance. Among the cerebral anatomical variants, the persistence of cerebral cava are controversial variants, frequently linked to neuropsychiatric conditions. Their prevalence is also variable among different countries and has not been adequately described in Brazil. **Objectives:** To evaluate the prevalence of *Cavum Septum Pellucidum* (CSP), *Cavum Vergae* (CV) and *Cavum Velum Interpositi* (CVI) in Head Computerized Tomographies (CTs) from 2 private hospitals in Brazil. **Methods:** We evaluated 1467 multislice Head CTs from 2 different private hospitals from Fortaleza, Ceará, Brazil, looking for the presence cerebral anatomical variants and pathological abnormalities. Descriptive statistics, Fisher exact test, Wilcoxon and regression analysis were used to evaluate our findings. **Results:** 1016 Head CTs from Hospital 1 and 451 from Hospital 2 were evaluated. Gender and age were similar in both institutions, with slight predominance of women. 39,8% of patients underwent imaging test to evaluate traumatic brain injury (TBI). Cerebral cava were twice more prevalent in hospital 1 (lower socioeconomic status) than hospital 2: 15,5 versus 7,1% ($P < 0.05$). Regression analysis revealed that Cava were more common in hospital 1, older patients and varied in hospital x according to gender ($P < 0.05$) but did not vary according to other demographic factors (including TBI). The overall prevalence of CSP, CSP-CV complex and CVI was: 8,7%, 2,2% and 3,5%, respectively. **Conclusions:** To our knowledge, this is the first study to describe a different prevalence of cerebral cava according to socioeconomic status (higher prevalence in patients with lower

socioeconomic status). The prevalence of cerebral cava observed from our study is probably representative of middle class from Northeast Brazil and is within the values reported in the literature. Further prospective studies are necessary to further understand the exact meaning of our findings.

Key words: *Cavum Septum Pellucidum, Cavum Vergae, Cavum Veli Interpositi*, Head CT, Northeast of Brazil, Prevalence.

XXVIII Congresso Brasileiro de NEUROLOGIA
XV Congreso Panamericano de NEUROLOGÍA
II International Tropical NEUROLOGY Congress

11 a 14 de outubro de 2018
 Transamerica Expo Center | São Paulo | SP

Prezado(a): LIA PONTES LISBOA MARTINS,

Gostaríamos de, inicialmente, agradecer pelo envio de trabalho(s) científico(s) para o XXVIII Congresso Brasileiro de Neurologia e comunicar que os resultados já estão disponíveis.

Título: ON THE RELATIONSHIP BETWEEN THE PREVALENCE OF CEREBRAL CAVA AND SOCIOECONOMIC STATUS

Situação do trabalho: APROVADO.

Clique no título do trabalho para visualizar/editar o conteúdo:

STATUS	CÓDIGO	TÍTULO	DATA DE ENVIO
APROVADO Aprovado para Pôster Impresso	73561	ON THE RELATIONSHIP BETWEEN THE PREVALENCE OF CEREBRAL CAVA AND SOCIOECONOMIC STATUS	04/06/2018 16:17:52

2. *Resumo do paper*⁴ enviado para “**Journal of Health & Biological Sciences**”.

CAVUM SEPTUM PELLUCIDUM: DA EMBRIOLOGIA À CLÍNICA

RESUMO

O septo pelúcido (SP) é formado por lâminas neurais separadas, que se fundem posteriormente. Quando não há fusão completa dessas lâminas, tem-se a persistência do Cavum embriológico, que pode ser chamado *Cavum Septum Pellucidum* (CSP), *Cavum Vergae* (CV) ou *Cavum Septum Pellucidum et Vergae* (CSP et Vergae) dependendo da extensão ântero-posterior. O SP faz parte do sistema límbico, por isso, há possibilidade de que alterações morfológicas (Cava persistentes) tenham repercussão nas funções neuropsíquicas. Embriologicamente, as lâminas do SP correspondem às porções laterais da lâmina *reuniens* (LR). O CSP se forma quando células neurais, serão guia para fibras precursoras do corpo caloso, criam uma nova área de comunicação entre os hemisférios cerebrais na fronteira córtico-septal, deixando uma pequena quantidade de líquido circunscrita entre elas e as partes da LR lateralmente. Em seguida, com o crescimento dos hemisférios cerebrais, o CSP inicialmente aumenta, tornando-se CV quando ultrapassa o forame de Monro. Depois disso, o próprio crescimento encefálico determina a obliteração dessas cavidades. Pequenos CSP são comuns e considerados como variantes da normalidade. Porém, vários estudos sugerem que sua persistência em adultos pode representar uma disgenesia cerebral na linha média, de consequência variada. Estudos tentam relacionar o CSP com múltiplos distúrbios neuropsiquiátricos, especialmente com esquizofrenia. Entretanto, os resultados obtidos são conflitantes. Há relativa constância na ideia de que CSP de grandes dimensões tem maior chance de representar significado patológico. Os estudos em população geral são escassos e com prevalências variadas. Estudos abrangentes são necessários para melhor entendimento do seu significado clínico.

Palavras-chave: Cavum Septum Pellucidum, Cavum Vergae, Cavum Septum Pellucidum et Vergae, Embriologia, Significado clínico.

⁴ Texto na íntegra, como enviado para revista, disponível a partir da página 120.

[JHBS] Agradecimento pela submissão

Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti <editor.jhbs@fchristus.edu.br>

Sáb 30/06/2018, 10:53

Você ↕



Senhora Lia Pontes Lisboa Martins,

Agradecemos a submissão do trabalho "CAVUM SEPTUM PELLUCIDUM: DA EMBRIOLOGIA À CLÍNICA" para o Journal of Health & Biological Sciences.

Acompanhe o progresso da sua submissão por meio da interface de administração do sistema, disponível em:

URL da submissão:

<http://periodicos.unichristus.edu.br/index.php/jhbs/author/submission/2200>

**ANEXO A – RESUMO PUBLICADO NO *AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY*
PELOS AUTORES RESPONSÁVEIS PELA COLETA INICIAL DOS DADOS DO
HOSPITAL 1**

The 65th Annual Meeting of the American Academy of Neurology

Abstract Number: 2967

Presenting Author: Francisco De Assis Gondim, MD, MSc, PhD, FAAN

Department/Institution:

Address: Rua Professor Costa Mendes, 1608, Departamento De Medicina Clínica

City/State/Zip/Country: Fortaleza, 60430-140, Brazil

Phone: 011-55-85-3366-8052

Fax: (314) 977-4876

E-mail: gondimfranc@gmail.com

Title: Increased Prevalence of Lacunar Strokes and Severe White Matter Disease in Patients with Neurocysticercosis (NCC).

Francisco De Assis Gondim, MD, MSc, PhD, FAAN, Paulo Marcelo Sales, Marlon S Silva, Adriana MG Gomes, José Wellington O Lima, MD PhD, Gabriela AM Bezerra, Maria R Costa and Norma SS Costa, MD.

Objective: To evaluate the prevalence of NCC and its neuroimaging correlates in a tertiary hospital from Northeast Brazil. **Background:** Human NCC is the main cause of epilepsy in developing countries. Small series and case reports have linked NCC and strokes but Azad et al. found that NCC was not linked to intracranial disease (JNNP 2003;74:359). **Design/Methods:** We evaluated all medical records from patients who 1. had a 64-channel multislice Head CT 2. seen at the Emergency Room, Hospital Regional Unimed from 3-7/2012 (largest private tertiary hospital, city of Fortaleza). Only patients ≥ 18 and inhabitants of the state of Ceará, Brazil were included. We compared the groups with descriptive statistics, Pearson Chi-square, Fischer exact test and logistic regression analysis. **Results:** 1016 patients were studied. Mean age was 55.7 ± 0.7 years, 56.7% were women, 3.1% lived outside the metropolitan area of Fortaleza, 98.9% had health insurance (42.6% had the most

expensive). Most Head CTs were ordered for evaluation of head trauma (35.6%), headache (24.9%) and strokes (17.2%). Definite NCC (at least 2 lesions) was evidenced in 2.7%(0.2% had active disease). In additional 13.8%, NCC could not be ruled out by imaging (single intracerebral or subarachnoid calcifications). Patients with NCC were more likely to have epilepsy (PR=4.8,CI=1.02-22.7). Intracerebral hemorrhage was present in 2.4%, large hemispheric in 3.1% and lacunar strokes in 16.3%. Lacunar strokes and severe white matter disease were more prevalent in patients with NCC [P<0.05, PR=2.3 (CI=1.01-8.94) and 2.79 (CI= 1.05-7.39), respectively]. After adjusting for age and sex (regression analysis), NCC was still associated with a higher percentage of lacunar strokes. Cava (septum pellucidum, vergae or interpositi) were not more prevalent in NCC patients. **Conclusions:** NCC (especially residual chronic forms) is not rare in high socioeconomic status patients from Fortaleza. This is the first large study to link NCC, lacunar strokes and severe white matter disease.

Study Supported by: Unichristus; UNIMED-Fortaleza; Universidade Federal do Ceará

ANEXO B – LISTA DE EQUIPAMENTOS DE IMAGEM NO MUNICÍPIO DE FORTALEZA

Informação enviada por e-mail pela Secretaria de Saúde Municipal, em outubro de 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

26/10/2017
DATASUS

CNES - CADASTRO NACIONAL DE ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

RELATÓRIO DE EQUIPAMENTOS

ESTADO: CEARA
MUNICÍPIO: FORTALEZA

Equipamento	Existentes Em Uso	
EQUIPAMENTOS DE AUDICLOGIA		
EMISSOES OTOACUSTICAS EVOCADAS TRANSIENTES	27	26
EMISSOES OTOACUSTICAS EVOCADAS POR PRODUTO DE DISTORCAO	18	17
POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DE TRONCO ENCEFALICO AUTOMATICO	10	9
POT EVOCADO AUD TRONCO ENCEF DE CURTA, MEDIA E LONGA LATENCIA	13	13
AUDIOMETRO DE UM CANAL	27	26
AUDIOMETRO DE DOIS CANAIS	32	31
IMITANCIOMETRO	26	24
IMITANCIOMETRO MULTIFREQUENCIAL	14	13
CABINE ACUSTICA	52	52
SISTEMA DE CAMPO LIVRE	16	16
SISTEMA OCOMPLETEO DE REFORÇO VISUAL(VRA)	13	13
GANHO DE INSERCAO	4	4
HI-PRO	11	11
TOTAL	263	255
EQUIPAMENTOS DE DIAGNOSTICO POR IMAGEM		
Gama Camara	24	23
Mamografo com Comando Simples	64	62
Mamografo com Estereotaxia	28	28
Raio X ate 100 mA	104	99
Raio X de 100 a 500 mA	165	162
Raio X mais de 500mA	68	68
Raio X Dentario	1262	1139
Raio X com Fluoroscopia	29	28
Raio X para Densitometria Ossea	43	42
Raio X para Hemodinamica	16	16
Tomógrafo Computadorizado	74	74
Ressonancia Magnetica	34	33
Ultrassom Doppler Colorido	289	284
Ultrassom Ecografo	193	190
Ultrassom Convencional	276	255
PROCESSADORA DE FILME EXCLUSIVA PARA MAMOGRAFIA	30	30
MAMOGRAFO COMPUTADORIZADO	1	1
TOTAL	2700	2534
EQUIPAMENTOS DE INFRA-ESTRUTURA		

Nota: Os números de tomógrafos e de aparelhos de ressonância magnética estão destacados.

⁵CAVUM SEPTUM PELLUCIDUM: DA EMBRIOLOGIA À CLÍNICA

CAVUM SEPTUM PELLUCIDUM: FROM EMBRYOLOGY TO CLINICS

¹ Lia Pontes Lisboa, Especialista em Radiologia e Diagnóstico por Imagem pela Associação Médica Brasileira (AMB), Especialista em Diagnóstico por Imagem em Medicina Interna pelo Centro Universitário Farias Brito. E-mail: liapontes@live.com.

² Antônio Miguel Furtado Leitão, Especialista em Anatomia pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Professor de Anatomia da Universidade Federal do Ceará e Centro Universitário Unichristus. E-mail: miguelleitao@unichristus.edu.br.

³ Jalles Dantas de Lucena, Mestre em Neurociência Cognitiva e Comportamento pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB). E-mail: jallesdantas@hotmail.com.

⁴ Francisco de Assis Aquino Gondim, Francisco de Assis Aquino Gondim, Doutor em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará (UFC) e Livre Docente em Neurologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. Departamento de Medicina Clínica, Serviço de Neurologia da Universidade Federal do Ceará e Centro Universitário Unichristus. E-mail: gondimfranc@gmail.com.

Autor correspondente:

Francisco de Assis Aquino Gondim, MD PhD FAAN (E-mail: gondimfranc@gmail.com)

Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Clínica.

Rua Professor Costa Mendes, 1608-Quarto Andar.

Rodolfo Teófilo – 60.430-140 - Fortaleza, CE – Brasil.

Telefone: (85) 3366-8052. Fax: (85) 3366-8054.

⁵ Texto completo referente ao resumo da página 115, enviado para *Journal of Health & Biological Sciences*, de acordo com as normas de formatação da revista.

Isenções de responsabilidade: Os autores declaram que as opiniões expressas no referido artigo são de autoria própria, e não uma posição oficial por parte das instituições que apoiaram esse estudo.

Fonte financiadora: Não se aplica.

Contagem de palavras: 1835 palavras, excluindo resumo, agradecimentos, tabelas, legendas de figuras e referências.

Número de figuras e tabelas: 5 figuras e 0 tabelas.

Conflito de interesse: Os autores declaram que participaram da concepção, análise de resultados e contribuíram efetivamente na realização do artigo: *CAVUM SEPTUM PELLUCIDUM: da embriologia à clínica*. Tornam pública a responsabilidade pelo seu conteúdo, que não foram omitidos quaisquer acordos de financiamento entre os autores e companhias que possam ter interesse na publicação deste artigo. Afirmam que não tem qualquer conflito de interesse com o tema abordado no artigo, nem com o citado. Declaramos que o artigo citado acima é original e que o trabalho, em parte ou na íntegra, ou qualquer outro trabalho com conteúdo substancialmente similar, não foi enviado a outro periódico científico e não o será, enquanto sua publicação estiver sendo considerada pelo “**Journal of Health & Biological Sciences**”.

RESUMO

O septo pelúcido (SP) é formado por lâminas neurais separadas, que se fundem posteriormente. Quando não há fusão completa dessas lâminas, tem-se a persistência do *Cavum* embriológico, que pode ser chamado *Cavum Septum Pellucidum* (CSP), *Cavum Vergae* (CV) ou *Cavum Septum Pellucidum et Vergae* (CSP et Vergae) dependendo da extensão ântero-posterior. O SP faz parte do sistema límbico, por isso, há possibilidade de que alterações morfológicas (*Cava* persistentes) tenham repercussão nas funções neuropsíquicas. Embriologicamente, as lâminas do SP correspondem às porções laterais da lâmina *reuniens* (LR). O CSP se forma quando células neurais, serão guia para fibras precursoras do corpo caloso, criam uma nova área de comunicação entre os hemisférios cerebrais na fronteira córtico-septal, deixando uma pequena quantidade de líquido circunscrita entre elas e as partes da LR lateralmente. Em seguida, com o crescimento dos hemisférios cerebrais, o CSP inicialmente aumenta, tornando-se CV quando ultrapassa o forame de Monro. Depois disso, o próprio crescimento encefálico determina a obliteração dessas cavidades. Pequenos CSP são comuns e considerados como variantes da normalidade. Porém, vários estudos sugerem que sua persistência em adultos pode representar uma disgenesia cerebral na linha média, de consequência variada. Estudos tentam relacionar o CSP com múltiplos distúrbios neuropsiquiátricos, especialmente com esquizofrenia. Entretanto, os resultados obtidos são conflitantes. Há relativa constância na ideia de que CSP de grandes dimensões tem maior chance de representar significado patológico. Os estudos em população geral são escassos e com prevalências variadas. Estudos abrangentes são necessários para melhor entendimento do seu significado clínico.

Palavras-chave: *Cavum Septum Pellucidum*, *Cavum Vergae*, *Cavum Septum Pellucidum et Vergae*, Embriologia, Significado clínico.

ABSTRACT

The *septum pellucidum* (SP) is formed by separated neural laminae, that subsequently merge. When there is no complete fusion of the laminae, there is persistence of the embryological *Cavum*, that can be named *Cavum Septum Pellucidum* (CSP), *Cavum Vergae* (CV) or *Cavum Septum Pellucidum et Vergae* (CSP et Vergae) according to its anterior-posterior length. The SP belongs to the limbic system, and thus, it is possible that morphological changes (persistence of *Cava*) may lead to neuropsychiatri dysfunction. Embriologically, those SP laminae are the lateral portions of the *lamina reuniens* (LR). The CSP is formed when neural cells, that guide the precursor fibers of the *corpus callosum*, create a new area of communication between the cerebral hemispheres in the septo-cortical border, leaving a small amount of fluid circumscribed between this area and parts of the LR laterally. Thereafter, with the growth of the cerebral hemispheres, the CSP initially enlarges, becoming CV when surpassing the foramen of Monro. After this, the own brain growth determines the closure of those cavities. Small CSP are common and considered to be normal variants. However, several studies suggest that their persistence in adults may represent a form of midline cerebral dysgenesis, of variable consequences. Studies attempted to link CSP to multiple neuropsychiatric disturbances, especially schizophrenia. However, the results are conflicting. There is relative agreement about the idea that large CSP are more likely to have pathological meaning. Studies in the general population are scarce and with variable prevalences. More well-designed studies are necessary to better understand their clinical meaning.

Keywords: *Cavum Septum Pellucidum*, *Cavum Vergae*, *Cavum Septum Pellucidum et Vergae*, Clinical Meaning, Embriology.

INTRODUÇÃO

O septo pelúcido é formado por duas lâminas de tecido neural inicialmente separadas, que se fundem no final do período fetal ou nos primeiros meses de vida¹, formando uma fina membrana interposta entre o corpo caloso (CC) e o fórnix, que separa os cornos anteriores dos ventrículos laterais cerebrais. Quando não há fusão completa, tem-se a persistência do *Cavum* embriológico, que pode ser chamado *Cavum Septum Pellucidum* (CSP), *Cavum Vergae* (CV) ou *Cavum Septum Pellucidum et Vergae* (CSP et Vergae) dependendo da localização e extensão ântero-posterior. A razão pela qual a fusão ocorre de maneira incompleta não é claramente conhecida, mas pode estar relacionada à malformação idiossincrásica das estruturas adjacentes ou mesmo destruição de estruturas já formadas por fatores externos, como infecção². Menos comumente, o CSP pode ser adquirido, nestes casos acredita-se que devido à ação de forças de cisalhamento em movimentos de desaceleração brusca da cabeça, como os que ocorrem em esportes de contato³.

Funcionalmente, o septo pelúcido faz parte do sistema límbico e parece estar envolvido na retransmissão de informações relativas ao comportamento para áreas no telencéfalo e no diencéfalo, participando de vários processos da vida cotidiana, como aprendizado, memória, aspectos motivacionais e emocionais⁴. Como essas características são de avaliação relativamente subjetiva, o funcionamento normal destas áreas e do próprio septo pelúcido não é facilmente documentado por exame clínico e o significado de suas anormalidades ainda não pode ser demonstrado por exames de imagem⁵.

Exames de ressonância magnética nuclear (RMN) têm demonstrado que pequenas alterações morfológicas no septo pelúcido (*Cava*), são muito comuns na população^{6,7,8}, constituindo uma variante anatômica. Por outro lado, outros estudos têm relacionado a

persistência do CSP a distúrbios neuropsíquicos e de comportamento, considerando-o, também, como um marcador de desenvolvimento cerebral anormal⁹⁻¹².

O desenvolvimento normal do septo pelúcido está embriologicamente ligado à formação de várias estruturas anatômicas adjacentes, especialmente o CC (ver tópico seguinte). Também estão envolvidos nesse processo o fórnix, o hipocampo, a área septal, as amígdalas e os próprios hemisférios cerebrais^{10,11}. Qualquer fator que interfira na formação destas estruturas pode manifestar-se como alguma anormalidade no septo pelúcido^{2,13}, de maneira que a persistência do CSP insinua que alguma região relacionada pode não ter se desenvolvido adequadamente. Algumas relações anatômicas do septo pelúcido no adulto são demonstradas nas figuras 1, 2 e 3.

FORMAÇÃO EMBRIOLÓGICA DO SEPTO PELÚCIDO E CORPO CALOSO

A separação das vesículas telencefálicas se inicia por volta da 6ª semana gestacional e a comunicação entre elas permanece apenas pela lâmina *terminalis*¹⁴ (Figura 4-A e 4-B). A porção posterior da lâmina *terminalis* é mais espessa, chama-se lâmina *reuniens* ou “plato juncional” e será o local de origem das três áreas comissurais, que são as comissuras anterior e posterior e o CC².

A comissura anterior se forma primeiro, na parte anterior da lâmina *reuniens*. Imediatamente após, fibras septo-hipocampais desenvolvem-se na margem medial dos hemisférios, formando o fórnix e em seguida a comissura posterior na parte dorsal da lâmina *reuniens* (Figura 4-C). As comissuras anterior e posterior estão na lâmina *terminalis*, área de continuidade pré-existente. Tais comissuras já são evidentes na 11ª semana de idade gestacional, tempo em que ainda não há sinal da existência de CC¹⁴.

Entre a 9ª e 10ª semana de gestação, um sulco na linha média (*sulcus medianus telencephali medii*), aprofunda-se na lâmina *reuniens* dividindo-a em duas partes, relacionadas

à margem medial dos hemisférios cerebrais em formação (Figuras 4-A e 4-D). As partes laterais formadas por esse sulco são as lâminas do futuro CSP² (Figura 4-D). Como este espaço se comunica com a fissura inter-hemisférica, fica também preenchido por líquido. Aproximadamente entre a 10^a - 12^a semanas, um processo de migração neural, composta por vários tipos de células neurais, algumas com atividade fagocitária, invade a meninge primitiva na margem de contato entre a lâmina *reuniens* e o córtex primitivo, formando uma nova área de comunicação entre os hemisférios^{14,15} (Figura 4-E). Estas células organizam-se de forma a servir de guia para migração de mais células neurais, que, por sua vez, formarão os primórdios do CC anterior^{14,15} (Figura 4-F). Simultaneamente, uma quantidade de fibras neocorticais do cérebro posterior se destacam da comissura posterior, para desenvolver o esplênio do CC² (Figura 4-G).

Quando as fibras nervosas que formarão o CC anterior cruzam a linha média e se estabelecem, a quantidade de líquido que estava entre as folhas da lâmina *reuniens* fica confinada, formando o CSP. Após a formação do CC anterior, acredita-se que, por ação de células fagocitárias, há reabsorção das áreas que serviram como guia, permanecendo as duas partes do CC entre os hemisférios^{14,15}, neste momento ainda separadas.

A partir daí, o grande crescimento dos lobos frontais em humanos favorece o acúmulo de fibras de comunicação no CC anterior (joelho, tronco e rostro), fazendo com que essa porção cresça até fundir-se ao esplênio, antes separado, formando o CC completo por volta da 14^a semana (Figura 4-H). Por causa desse crescimento pronunciado do CC anterior, acreditava-se que o esplênio se formasse apenas depois que o joelho e tronco do CC já estivessem desenvolvidos¹⁶.

O crescimento do CC anterior no período fetal é tão significativo que desloca o esplênio e a comissura posterior em direção dorsal, até projetá-los acima do terceiro ventrículo. Esse

processo distende as lâminas do CSP e aumenta esse espaço que, com aproximadamente 18 semanas de gestação, já pode ser visualizado em neurosonografias fetais¹⁷. Durante o período fetal, o aumento do CSP faz com que este ultrapasse o nível do forame interventricular¹⁸, ocasião em que muda de nome para CV, em homenagem ao anatomista que primeiro o observou em 1851¹⁹. A presença de CSP et Vergae no período fetal é, então, um achado fisiológico²⁰.

No final do período fetal e logo após o nascimento, o crescimento dos hemisférios cerebrais e das estruturas adjacentes, a maturação do tecido encefálico e a redução da ação de células fagocitárias^{14,15} determina, de maneira ainda não bem esclarecida, a reabsorção desse líquido com fusão das lâminas do CSP, formando o septo pelúcido do adulto. Embora uma explicação evidente não seja encontrada, aceita-se que essa fusão ocorre em sentido inverso à formação, isto é, de posterior para anterior^{2,16,21}.

PERSISTÊNCIA DO *CAVUM SEPTUM PELLUCIDUM*

O CSP é uma cavidade normal no período embrionário e deve ser visualizado em 100% dos fetos com encéfalo normal após 20 semanas de idade gestacional¹⁷. Sua oclusão para formação do septo pelúcido pode iniciar-se na no final da gestação, mas habitualmente, involui nos primeiros meses da vida extrauterina¹.

A persistência do CSP é definida como a separação entre as lâminas do septo pelúcido por mais de 1 mm²² ou 2 mm²¹. É visualizada tanto na tomografia computadorizada (TC) (Figura 5) como na RMN como imagem líquida entre os cornos anteriores dos ventrículos laterais, de forma triangular, com base anterior e ápice voltado para direção do forame interventricular, podendo estender-se até lá. Caso ultrapasse esse plano, muda de nome, passando a chamar-se CV. É limitado pelas lâminas do septo pelúcido lateralmente, CC superiormente e fórnix inferiormente.

SIGNIFICADO CLÍNICO DO CAVUM *SEPTUM PELLUCIDUM PERSISTENTE*

Pequenos CSP são encontrados com grande regularidade na população, e quando suas dimensões não ultrapassam 4 mm são bem aceitos como variante da anatomia, sem carregar significado patológico^{8,10,22}.

Entretanto, Lewis e Menzey (1985)²³ mencionaram uma possível associação entre as cavidades do septo pelúcido e psicose, sugerindo que anormalidades menores da linha média podiam ter participação na patogênese de doenças. Estudos posteriores sobre o CSP concluíram que sua persistência representaria uma alteração na organogênese, portanto uma forma de disgenesia cerebral, podendo associar-se a retardo mental, atraso de desenvolvimento, alterações do perímetro cefálico e outras anormalidades⁹. A teoria de que alterações no neurodesenvolvimento precoce podem influenciar na manifestação de distúrbios neuropsíquicos ganhou espaço para tentar explicar, pelo menos em parte, a etiopatogenia de algumas enfermidades²⁴, com grande destaque para esquizofrenia^{25,26}.

Trabalhos posteriores continuaram a avaliar a relação entre CSP e pacientes com esquizofrenia, embora os resultados nem sempre sejam concordantes. Alguns indicam uma maior prevalência de CSP em pacientes diagnosticados ou com alto risco para doença^{25,27,28,29}, sugerindo que seja um provável fator de risco. Outros não descrevem diferenças estatísticas significativas entre os grupos de pacientes e controles^{6,30,31,32}. Existem ainda trabalhos em que a significância da persistência do CSP está diretamente relacionada às suas dimensões, ou seja, pequenos CSP são de fato variantes da normalidade, igualmente comuns entre pacientes e controles, enquanto CSP grandes são mais significativos em pacientes com distúrbios neuropsíquicos ou com maior risco de manifestá-los³³⁻³⁵. Esta talvez seja a interpretação mais importante acerca do CSP, já que há uma tendência a se admitir que, na verdade, suas dimensões determinarão seu significado patológico, e não sua presença em si^{34,36}.

Os resultados envolvendo a prevalência e o significado da persistência do CSP são tão heterogêneos, especialmente no que se refere à forma de avaliação, que em sua metanálise Trzesniak et al. (2011)³⁷ concluíram que existem dúvidas acerca da real implicação do CSP na esquizofrenia. O mesmo estudo encontrou indícios de que algumas publicações podem ter um viés de seleção, que juntamente com os resultados de outra metanálise mais recente³⁸, levanta mais dúvidas sobre essa possível ligação causal.

Contudo, a ideia de que o CSP pode estar envolvido na gênese de doenças ligadas à cognição e ao comportamento não é restrita à esquizofrenia; ela é demonstrada também pela tentativa de estabelecer relação entre a persistência de CSP em adultos e o desenvolvimento de quadros variados como alterações de personalidade e psicoses^{32,39}, distúrbios do humor⁴⁰, predisposição ao vício¹¹, alcoolismo⁴¹, epilepsia do lobo temporal⁴², bem como outras alterações e síndromes^{9,17,20,21}.

Apesar de todos os estudos relacionados às enfermidades, como mencionado anteriormente, essa cavidade é uma variante anatômica e, sendo de pequenas dimensões, pode estar presente em mais de 80% dos pacientes nos grupos controles dos estudos⁷. Poucos trabalhos são dedicados a avaliar a prevalência do CSP na população sem alterações neurológicas^{8,16} e mesmo assim, alcançam números variados, que podem chegar a 70% da população avaliada por RMN⁸ e apenas 0,9% da população avaliada por TC¹⁶.

As variações de proporção do CSP de proporção do CSP tanto na população doente como na sadia são influenciadas pela metodologia empregada³⁷ e pela maneira de avaliação^{25,27}. A todas essas contradições, soma-se a dificuldade de avaliação clínica destes pacientes, que pode apresentar apenas sintomas sutis, nem sempre identificados de forma imediata na prática médica²². Isso parece ser parcialmente retratado na tentativa de se estabelecer associação significativa entre a presença do CSP e outras variáveis como sexo, idade, sintomas, QI, abuso

de drogas, entre outros^{10,12,26,29,30}, nem sempre bem-sucedida. Dessa maneira, existem ainda muitas dúvidas sobre o significado clínico da persistência do CSP em adultos, apesar do grande número de estudos direcionados. Entende-se que avaliação da população geral de forma prospectiva e com uma perspectiva de análise clínica bem definida seriam de grande valia nessa compreensão.

CONCLUSÕES

A persistência do CSP é uma variante anatômica, comum na população geral, ao mesmo tempo em que, segundo a literatura, é um marcador de disgenesia cerebral, podendo estar implicado da gênese de alterações neuropsíquicas. São necessários estudos mais abrangentes para conhecer suas reais implicações clínicas, inclusive nos pacientes com distúrbios psiquiátricos.

REFERÊNCIAS

- 1 Sartori P, Anaya V, Montenegro Y, Cayo M, Barba G. Variantes anatómicas del septum pellucidum. *Rev Argent Radiol.* 2015 Fev; 79(2):80-85.
- 2 Sundarakumar DK, Farley SA, Smith CM, Maravilla KR, Dighe MK, Nixon JN. Absent cavum septum pellucidum: a review with emphasis on associated commissural abnormalities. *Pediatr Radiol.* 2015 Jun; 45(7):950-964. DOI: 10.1007/s00247-015-3318-8.
- 3 Koerte IK, Hufschmidt J, Muehlmann M, Tripodis Y, Stamm JM, Pasternak O, et al. Cavum Septi Pellucidi in Symptomatic Former Professional Football Players. *J Neurotrauma.* 2016 Fev; 33(4):346-353. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2015.3880>.
- 4 Machado ABM, Campos GB. Áreas Encefálicas Relacionadas com as Emoções: O Sistema Límbico. In: Machado ABM, Campos GB. **Neuroanatomia Funcional**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2000. Cap. 28. p. 275-285. [Edição em Português].
- 5 Supprian T, Bengel D, Hofmann E, Fallgatter AJ, Franzek E. Cavum veli interpositi and psychotic disorder in a monozygotic twin. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2000; 250(2):76-78. PubMed PMID: 10853922.
- 6 Hagino H, Suzuki M, Kurokawa K, Mori K, Nohara S, Takahashi T, et al. Magnetic resonance imaging study of the cavum septi pellucidi in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2001 Out; 158(10):1717-1719. DOI: 10.1176/appi.ajp.158.10.1717.
- 7 Crippa JA, Uchida R, Busatto GF, Guimarães FS, Del-Ben CM, Zuardi AW, et al. The size and prevalence of the cavum septum pellucidum are normal in subjects with panic disorder. *Braz J Med Biol Res.* 2004 Mar; 37(3):371-374. DOI: 10.1590/s0100-879x2004000300013.
- 8 Born CM, Meisenzahl EM, Frodl T, Pfluger T, Reiser M, Möller HJ, et al. The septum pellucidum and its variants. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2004 Out; 254(5):295-302. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00406-004-0496-z>.

- 9 Bodensteiner JB, Schaefer GB, Craft JM. Cavum Septi Pellucidi and Cavum Vergae in Normal and Developmentally Delayed Populations. *J Child Neurol*. 1998 Mar; 13(3):120-121. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/088307389801300305>.
- 10 Nopoulos P, Krie A, Andreasen NC. Enlarged cavum septi pellucidi in patients with schizophrenia: clinical and cognitive correlates. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000 Ago; 12(3):344-349. DOI: <http://dx.doi.org/10.1176/jnp.12.3.344>.
- 11 Hwang J, Kim JE, Kaufman MJ, Renshaw PF, Yoon S, Yurgelun-Todd DA, et al. Enlarged cavum septum pellucidum as a neurodevelopmental marker in adolescent-onset opiate dependence. *PloS One*. 2013 Out; 8(10):1-8. DOI: 10.1371/journal.pone.0078590.
- 12 Crooks D, Anderson NE, Widdows M, Petseva N, Koenigs M, Pluto C, et al. The relationship between cavum septum pellucidum and psychopathic traits in a large forensic sample. *Neuropsychologia*. 2018 Abr; 112:95-104. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2018.03.015.
- 13 Brown AS, Deicken RF, Vinogradov S, Kremen WS, Poole JH, Penner JD, et al. Prenatal infection and cavum septum pellucidum in adult schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009 Mar; 108(1-3):285-287. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2008.11.018>.
- 14 Raybaud C. The corpus callosum, the other great forebrain commissures, and the septum pellucidum: anatomy, development, and malformation. *Neuroradiology*. 2010 Jun; 52(6):447-477. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-010-0696-3>.
- 15 Kaur C, Ling EA. Transitory cystic cavities in the developing mammalian brain - normal or anomalous?. *J Anat*. 2017 Feb; 230(2):197-202. DOI: 10.1111/joa.12556.
- 16 Chen JJ, Chen CJ, Chang HF, Chen DL, Hsu YC, Chang TP. Prevalence of cavum septum pellucidum and/or cavum Vergae in brain computed tomographies of Taiwanese. *Acta Neurol Taiwan*. 2014 Jun; 23(2):49-54. PubMed PMID: 26035920.

- 17 Ho YK, Turley M, Marc-Aurele KL, Jones MC, Housman E, Engelkemier D, et al. Enlarged Cavum Septi Pellucidi and Vergae in the Fetus: A Cause for Concern. *J Ultrasound Med.* 2017 Aug; 36(8):1657-1668. DOI: 10.7863/ultra.16.06081.
- 18 Zohdi A, Elkheshin S. Endoscopic anatomy of the velum interpositum: A sequential descriptive anatomical study. *Asian J Neurosurg.* 2012 Jan-Mar; 7(1):12–16. DOI: 10.4103/1793-5482.95689.
- 19 Dandy WE. Congenital cerebral cysts of the *Cavum Septi Pellucidi* (Fifth Ventricle) and *Cavum Vergae* (Sixth Ventricle) diagnosis and treatment. *Arch NeurPsych.* 1931; 25(1):44–66. DOI:10.1001/archneurpsyc.1931.02230010056003.
- 20 Winter TC, Kennedy AM, Byrne J, Woodward PJ. The Cavum Septi Pellucidi: why is it important?. *J Ultrasound Med.* 2010 Mar; 29(3):427-444. PubMed PMID: 20194938.
- 21 Saba L, Anzidei M, Raz E, Suri J, Piga M, Grassi R, et al. MR and CT of Brain's Cava. *J Neuroimaging.* 2013; 23:326-335. DOI: <https://doi.org/10.1111/jon.12004>.
- 22 Sarwar M. The Septum Pellucidum: Normal and Abnormal. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1989 Sep-Oct; 10(5):989-1005. PubMed PMID: 2505543.
- 23 Lewis SW, Mezey GC. Clinical correlates of septum pellucidum cavities: an unusual association with psychosis. *Psychol Med.* 1985 Feb;15(1):43-54. PubMed PMID: 2581281.
- 24 Berecz H, Csábi G, Jeges S, Herold R, Simon M, Halmai T, et al. Minor physical anomalies in bipolar I and bipolar II disorders – Results with the Méhes Scale. *Psychiatry Res.* 2017 Mar; 249:120-124. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2017.01.014>.
- 25 Degreeef G, Lantos G, Bogerts B, Ashtari M, Lieberman J. Abnormalities of the septum pellucidum on MR scans in first-episode schizophrenic patients. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1992a May-Jun; 13(3):835-840. PubMed PMID: 1590179.

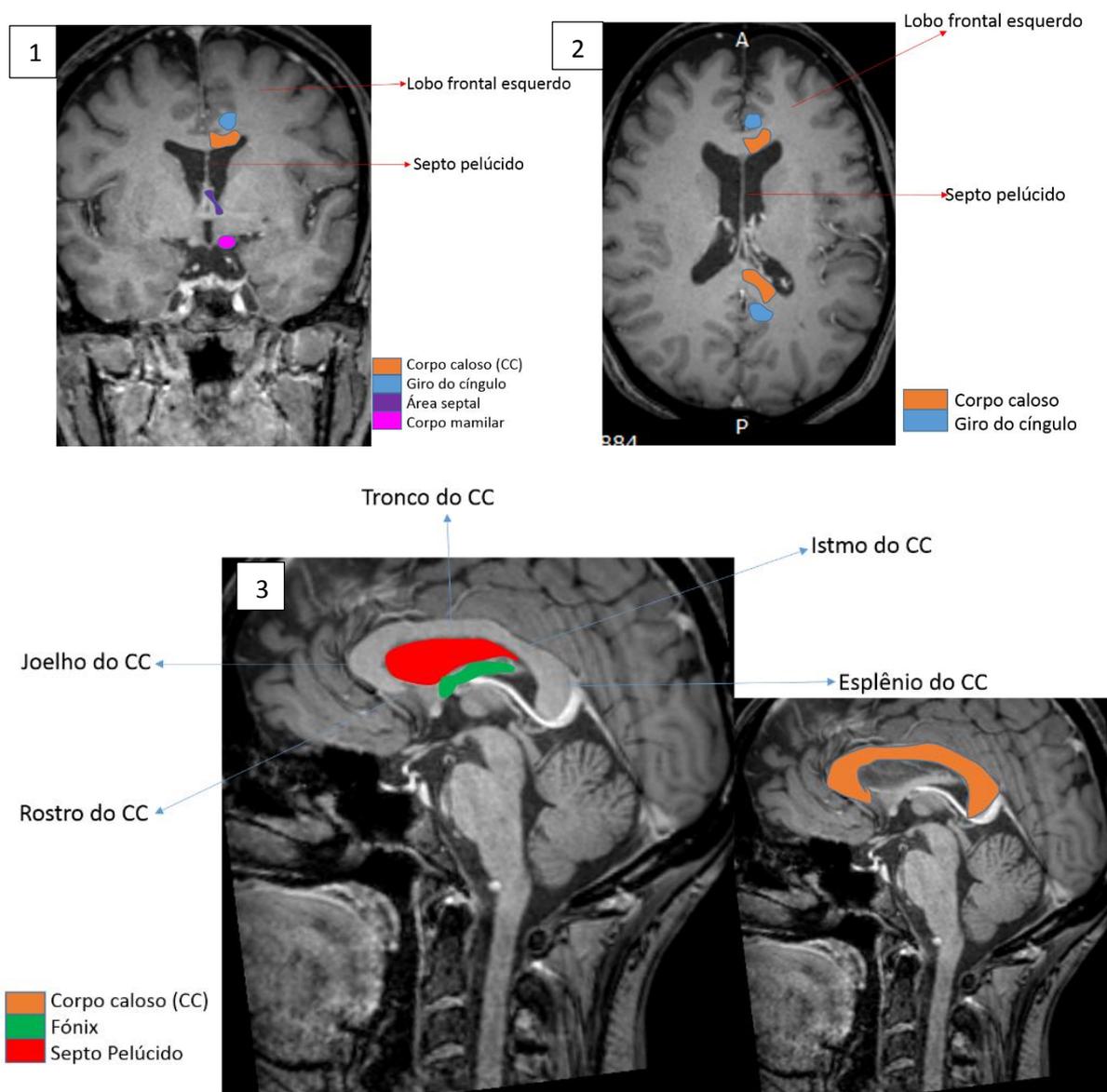
- 26 Srivastava NK, Khanra S, Chail V, Khess CR. Clinical correlates of enlarged cavum septum pellucidum in schizophrenia: A revisit through computed tomography. *Asian J Psychiatr*. 2015 Jun; 15:21-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajp.2015.04.008>.
- 27 Degreef G, Bogerts B, Falkai P, Greve B, Lantos G, Ashtari M, et al. Increased prevalence of the cavum septum pellucidum in magnetic resonance scans and post-mortem brain. *Psychiatry Res*. 1992b May; 45(1):1-13. PubMed PMID: 1410074.
- 28 Scott TF, Price TR, George MS, Brillman J, Rothfus W. Midline cerebral malformations and schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1993 Summer; 5(3):287-293. DOI: 10.1176/jnp.5.3.287.
- 29 Rajarethinam R, Miedler J, DeQuardo J, Smet CI, Brunberg J, Kirbat R, et al. Prevalence of cavum septum pellucidum in schizophrenia studied with MRI. *Schizophr Res*. 2001 Mar; 48(2-3):201-205. PubMed PMID: 11295373.
- 30 Flashman LA, Roth RM, Pixley HS, Cleavinger HB, McAllister TW, Vidaver R, et al. Cavum Septum Pellucidum in Schizophrenia: Clinical and Neuropsychological Correlates. *Psychiatry Res*. 2007 Feb; 154(2):147-155. DOI: 10.1016/j.psychres.2006.09.001
- 31 Rajarethinam R, Sohi J, Arfken C, Keshavan MS. No difference in the prevalence of cavum septum pellucidum (CSP) between first-episode schizophrenia patients, offspring of schizophrenia patients and healthy controls. *Schizophr Res*. 2008 Aug; 103(1-3):22-25. DOI: 10.1016/j.schres.2007.11.031.
- 32 Takahashi T, Yung AR, Yücel M, Wood SJ, Phillips LJ, Harding IH, et al. Prevalence of large cavum septi pellucidi in ultra high-risk individuals and patients with psychotic disorders. *Schizophr Res*. 2008 Oct; 105(1-3):236-244. DOI: 10.1016/j.schres.2008.06.021.

- 33 Nopoulos P, Swayze V, Flaum M, Ehrhardt JC, Yuh WT, Andreasen NC. Cavum septi pellucidi in normals and patients with schizophrenia as detected by magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry*. 1997 Jun; 41(11):1102-1108. DOI:10.1016/s0006-3223(96)00010-0.
- 34 Nopoulos PC, Giedd JN, Andreasen NC, Rapoport JL. Frequency and Severity of Enlarged Cavum Septi Pellucidi in Childhood-Onset Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1998 Aug; 155(8):1074-1079. DOI: <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.155.8.1074>.
- 35 Khanra S, Srivastava NK, Chail V, Khess CR. Prevalence and characteristics of cavum septum pellucidum in schizophrenia: A 16 slice computed tomography study. *Indian J Psychol Med*. 2016 Sep-Oct; 38(5):455-459. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0253-7176.191381>.
- 36 Filipović B, Teofilovski-Parapid G. Linear parameters of normal and abnormal cava septi pellucidi: A post-mortem study. *Clin Anat*. 2004; 17(8):626-630. DOI:10.1002/ca.20014.
- 37 Trzesniak C, Oliveira IR, Kempton MJ, Galvão-de Almeida A, Chagas MH, Ferrari MC, et al. Are cavum septum pellucidum abnormalities more common in schizophrenia spectrum disorders? A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2011 Jan; 125(1):1-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2010.09.016>.
- 38 Liu H, Li L, Shen L, Wang X, Hou Y, Zhao Z, et al. Cavum septum pellucidum and first-episode psychosis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017 May; 12(5):e0177715. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0177715>.
- 39 Kwon JS, Shenton ME, Hirayasu Y, Salisbury DF, Fischer IA, Dickey CC, et al. MRI study of cavum septi pellucidi in schizophrenia, affective disorder, and schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry*. 1998 Apr; 155(4):509-515. DOI: 10.1176/ajp.155.4.509.
- 40 Landin-Romero R, Amann BL, Sarró S, Guerrero-Pedraza A, Vicens V, Rodriguez-Cano E, et al. Midline Brain Abnormalities Across Psychotic and Mood Disorders. *Schizophr Bull*. 2016 Jan; 42(1):229-238. DOI: 10.1093/schbul/sbv097.

41 Filipović BR, Jović NJ, Filipović B, Ilanković AN, Ilanković NN. Morphological and clinical features of small cava septi pellucidi: a post mortem study. *Neuroanatomy*. 2006; 5:8-11.

42 Trzesniak C, Linares IM, Coimbra ÉR, Júnior AV, Velasco TR, Santos AC, et al. Adhesio interthalamica and cavum septum pellucidum in mesial temporal lobe epilepsy. *Brain Imaging Behav*. 2016 Sep; 10(3):849-856. DOI: 10.1007/s11682-015-9461-x.

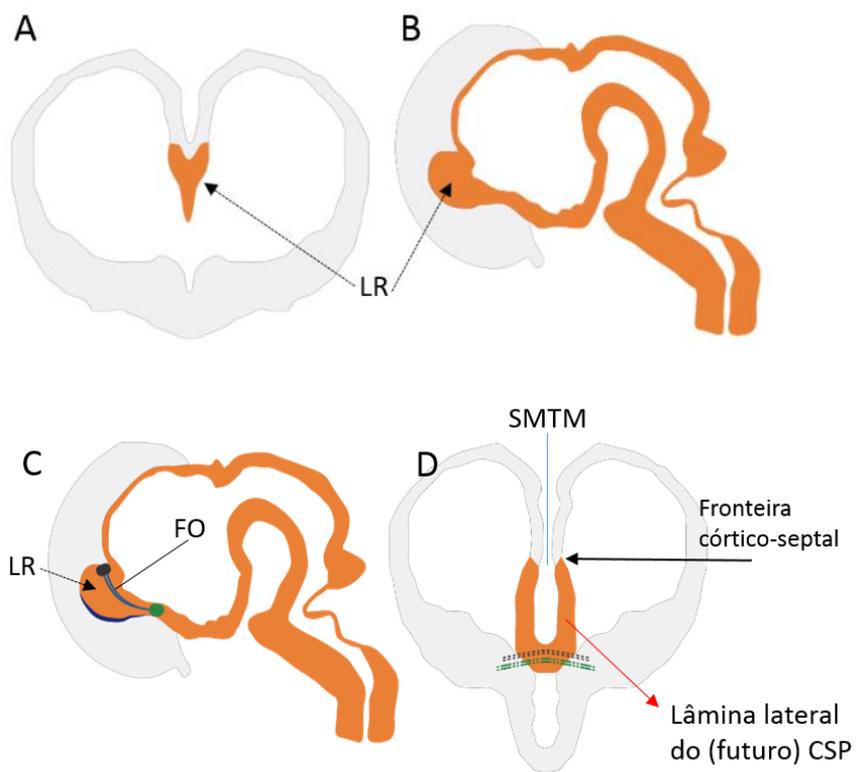
Figuras 1, 2 e 3. Anatomia do encéfalo em paciente adulto: algumas das relações embriológicas do *Cavum Septum Pellucidum*.

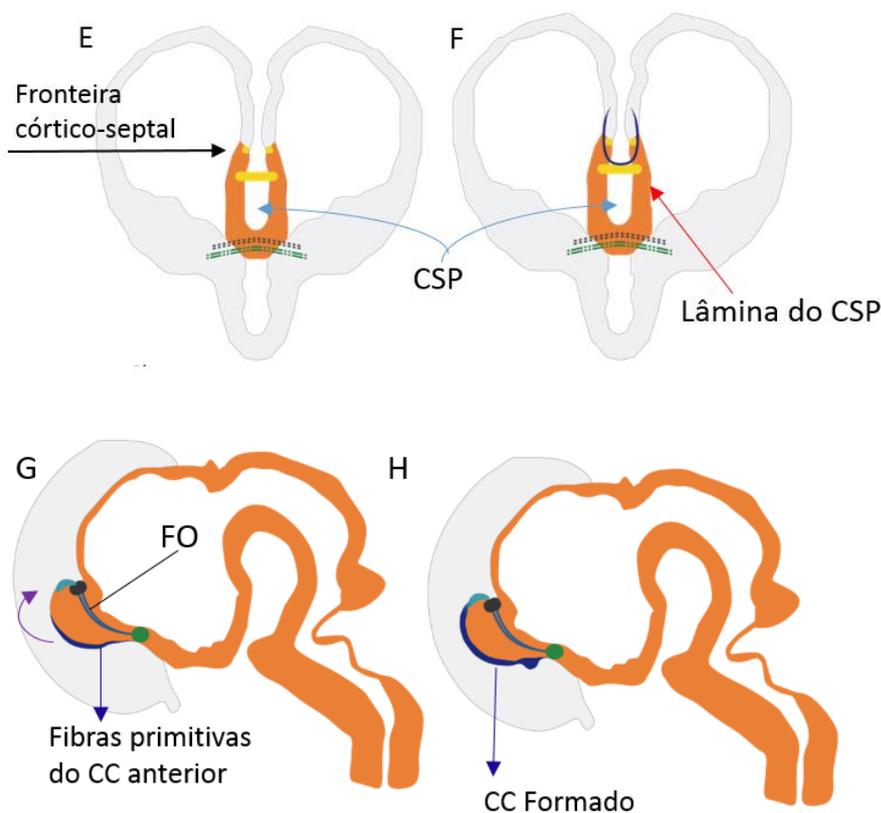


Legenda: Imagens de Ressonância magnética nuclear [1] coronal, [2] axial e [3] sagital. O septo pelúcido separa os cornos anteriores e a porção anterior da parte central dos ventrículos laterais. Em sentido anterossuperior liga o corpo caloso [laranja] ao fórnix [verde]. Todas as

estruturas anômicas assinaladas em cores possuem relação com septo pelúcido durante a embriogênese.

Figura 4. Fases da formação embriológica do corpo caloso e *Cavum Septum Pellucidum*.



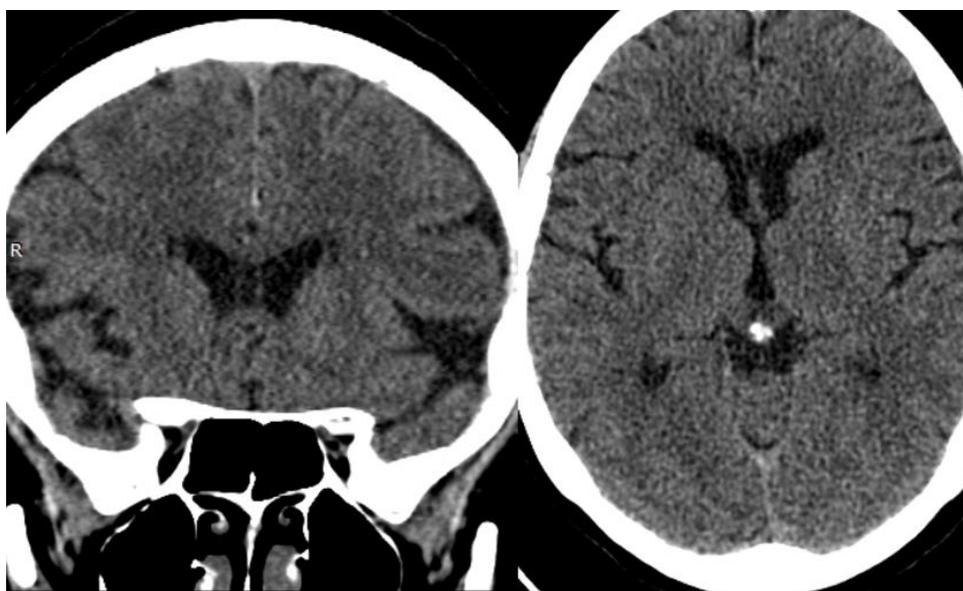


Fonte: Martins, 2018, com permissão [Dissertação de Mestrado].

Legenda de cores: [verde] Comissura anterior, [preto] Comissura posterior, [amarelo] células da correia glial, [azul escuro] corpo caloso anterior (precursor do rostro, joelho e corpo), [azul claro] esplênio. **Siglas:** FO: fórnix, LR (seta preta pontilhada): lâmina *reuniens*, SMTM: *Sulcus Medianus Telencephali Medii*, CC: corpo caloso, CSP: *Cavum Septum Pellucidum*. **Imagens B, C, G, H:** Perspectiva sagital na linha média. **Imagens A, D, E, F:** Perspectiva coronal, mostrando a comunicação entre os hemisférios. A clivagem vesículas telencefálicas se inicia com cerca de 8 semanas de gestação, persistindo uma comunicação entre elas pela lâmina *reuniens* (LR) (A e B). Entre 9 e 10 semanas as comissuras anterior e posterior e o fórnix (FO) já estão estabelecidos na linha média, entre os hemisférios cerebrais em formação (C). Nesta época, o *Sulcus Medianus Telencephali Medii* (SMTM), que separa os hemisférios, aprofunda-se (A>>D) e divide a lâmina *reuniens* em dois segmentos, que serão as lâminas laterais do CSP (seta vermelha). Células da glia migram por meio da fronteira córtico-septal e estabelecem uma

correia glial entre os hemisférios, formando o CSP primitivo (E). Estas células servirão de guia para as fibras neurais do futuro corpo caloso (CC) atravessarem a linha média (F). Ao mesmo tempo, fibras neurais dos hemisférios posteriores se destacam da comissura posterior, formando o esplênio (G). Em seguida há crescimento pronunciado da porção anterior (seta roxa em G), que se une com esplênio formando o CC (H).

Figura 5. *Cavum Septum Pellucidum* na Tomografia Computadorizada.



Legenda: Observa-se separação entre as lâminas do septo pelúcido, com persistência do conteúdo líquido entre elas, perceptível nos planos coronal (esquerda) e axial (direita).