

PROCESSOS NEUROLÓGICOS ENVOLVIDOS NA ESQUIZOFRENIA

LAMB, Eduard Meyer¹
NASCIMENTO, Juliano Farias²
MOREIRA, Thiago Vinicius Feliciano³

RESUMO

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico crônico caracterizado por alucinações, delírios, desorganização do discurso, comportamento desorganizado ou catatônico e sintomas negativos. Apesar de ser definida e diagnosticada por características psicológicas e comportamentais, sua patogenia e tratamento são comumente explicados por achados neuroquímicos. Uma integração dos achados de alterações de neurotransmissores com a fenomenologia da esquizofrenia poderia ocorrer através do estudo de processos neurofisiológicos comprometidos no transtorno. Este artigo buscou sintetizar as informações de cinco processos neurológicos propostos como fisiopatogênicos na esquizofrenia: a inibição pré-pulso, a descarga corolária, a anticorrelação entre redes modo-padrão e tarefa-positivas, a saliência motivacional e a teoria da ressonância adaptativa.

PALAVRAS-CHAVE: Esquizofrenia; Fisiopatologia; Psiquiatria;

NEUROLOGICAL PROCESSES INVOLVED IN SCHIZOPHRENIA

ABSTRACT

Schizophrenia is a chronic psychiatric disorder characterized by hallucinations, delusions, disorganization of speech, disorganized or catatonic behavior and negative symptoms. Despite being defined and diagnosed through psychological and behavioral characteristics, its pathogeny and treatment are commonly explained by neurochemical findings. An integration of the findings on neurotransmitters with the phenomenology of schizophrenia could occur through the study of neurophysiological processes implicated in the disorder. This article aims to sintetize informations on five neurological processes proposed as physiopathogenic in schizophrenia: prepulse inhibition, corollary discharge, anticorrelations of default-mode and task-positive networks, motivational salience and the theory of adaptive resonance.

KEYWORDS: Schizophrenia; Physiopathology; Psychiatry;

1. INTRODUÇÃO

Esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico crônico caracterizado por alucinações, delírios, desorganização do discurso, comportamento desorganizado ou catatônico e sintomas negativos que afeta 0,3 a 0,7% da população. Seu diagnóstico é clínico, não sendo reconhecido nenhum exame imagiológico, laboratorial ou psicométrico para o transtorno (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). O curso natural pode ser dividido entre pródromo, fase ativa (ou aguda) e fase residual. O pródromo é um conjunto heterogêneo de sintomas comportamentais, muitos dos quais podem ser agrupados como sintomas negativos, que precedem o episódio psicótico. A sintomatologia nesta fase incluem os sintomas negativos (anedonia, avolia, apatia, alogia, déficit no controle da atenção, embotamento afetivo e isolamento social), além de sintomas ansiosos e depressivos, alterações do sono e desconfiança (YUNG e MCGORRY, 1996). A fase ativa é demarcada pelo desenvolvimento dos sintomas positivos do transtorno, alucinações, delírios e discurso desorganizado. A fase residual procede o episódio psicótico e é composta pelos sintomas positivos atenuados e sintomas negativos (APA, 2013).

O desenvolvimento de medicações e a elaboração de teorias para a patogenia do transtorno se baseia em modelos de disfunção sináptica, em especial a hipótese dopaminérgica da esquizofrenia (KAPUR, 2013). O diagnóstico e o tratamento e a fisiopatologia da esquizofrenia, portanto, se baseiam em dois níveis diferentes de análise: o diagnóstico tem base em critérios de sintomas psicológicos e comportamentais, enquanto o tratamento e a fisiopatologia se sustentam no pressuposto de uma disfunção neurotransmissora. A dissociação entre estes dois níveis também afeta a aptidão da medicina em aplicar os achados científicos para explicar o transtorno ao paciente; como Kapur exemplificou: “Quando um paciente pergunta ‘Doutor, como meu desequilíbrio químico leva aos meus delírios?’, o doutor não tem um arcabouço simples para alçar uma resposta” (KAPUR, 2013, p. 13). Uma integração dos achados de alterações de neurotransmissores com a fenomenologia da esquizofrenia poderia ocorrer através do estudo de processos neurofisiológicos comprometidos no transtorno.

Este artigo buscou sintetizar as informações de cinco processos neurológicos propostos como fisiopatogênicos na esquizofrenia: a inibição pré-pulso, a descarga corolária, a anticorrelação entre redes modo-padrão e tarefa-positivas, a saliência motivacional e a teoria da ressonância adaptativa. Foi resumido também as hipóteses dopaminérgica e glutamatérgica.

¹ Acadêmico do Curso de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz – FAG, Cascavel, Paraná. E-mail: eduard_lamb@hotmail.com

² Docente orientador do Curso de Psicologia da Faculdade Assis Gurgacz – FAG, Cascavel, Paraná. E-mail: juliano@fag.edu.br

³ Docente co-orientador do Curso de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz – FAG, Cascavel, Paraná E-mail:

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. DISFUNÇÃO DOPAMINÉRGICA

A primeira vez que a dopamina foi identificada no cérebro foi por Montagu em 1957, em experimentos de cromatografia (MONTAGU, 1957), havendo controvérsias a respeito de sua função – se seria apenas um precursor para as outras catecolaminas ou seria um neurotransmissor. Carlsson (1957) provou a função como neurotransmissor e demonstrou que reserpina, um fármaco que causa depleção de catecolaminas, levava a uma perda do movimento semelhante à Doença de Parkison (CARLSSON *et al.*, 1957).

O primeiro antipsicótico, clorpromazina, foi descoberto antes mesmo da descoberta do sistema neurotransmissor que ele atuava, o sistema dopaminérgico. A clorpromazina foi sintetizada pela primeira vez em 1951, sendo utilizado como adjuvante na anestesia geral até que notou-se que sua capacidade de produzir um sentimento de indiferença sem perda da consciência poderia ter utilidade em pacientes psicóticos agitados (BAN, 2007). Em 1952, Hamon *et al.* (1952 *apud* BAN, 2007) publicaram um estudo de caso de um paciente maníaco agitado tratado com a clorpromazina (HAMON *et al.*, 1952 *apud* BAN, 2007), e no mesmo ano um ensaio clínico Delay e Deniker (1952 *apud* BAN 2007) realizaram um ensaio clínico com 38 pacientes comprovaram sua eficácia na redução da psicose (DELAY e DENIKER, 1952 *apud* BAN, 2007).

Inicialmente se levantou a hipótese de que o sistema neurotransmissor pelo qual o fármaco tinha sua ação terapêutica era o serotoninérgico, mas com a descoberta do sistema dopaminérgico, o interesse passou para o bloqueio dopaminérgico para explicar a esquizofrenia e para o desenvolvimento de novos medicamentos (BAN, 2007). Em um ensaio *in vitro*, Seeman *et al.* (1975) demonstraram que o haloperidol, o espiroperidol, a molindona e a clorpromazina tem afinidade pelo receptor D2. O estudo providenciou pela primeira vez evidência direta de que os antipsicóticos fazem bloqueio dopaminérgico (SEEMAN, 1975).

Também foi demonstrado que drogas estimulantes, que aumentam a transmissão da dopamina, pioram os sintomas psicóticos de pacientes esquizofrênicos (LIEBERMAN *et al.*, 1987) e que o tratamento do Parkinson com L-DOPA ou agonistas dopaminérgicos podem levar a psicose (PAPAPETROPOULOS e MASH, 2005). Estes dados sugerem que a hiperatividade dopaminérgica pode levar a psicose (NETO *et al.*, 2007).

Uma das deficiências do tratamento anti-dopaminérgico para a esquizofrenia é o manejo dos sintomas negativos. O bloqueio da dopamina, de acordo com a hipótese da anedonia, leva a uma atenuação do prazer associado aos reforços positivos (WISE, 2008). O tratamento da esquizofrenia com medicamentos com esta ação, portanto, piora estes sintomas. A hipótese da anedonia foi testada em um experimento com ratos treinados para pressionar uma alavanca para receber doses de cocaína endovenosa (a recompensa), recebendo previamente pimozida, fentolamina, fenoxybenzamina ou veículo. Apenas a pimozida, um bloqueador dopaminérgico, reduziu a resposta ao reforço positivo (DE WIT e WISE, 1977).

Todos os antipsicóticos utilizados atualmente tem algum grau de bloqueio dopaminérgico (KAPUR, 2003). Apesar do triunfo da hipótese dopaminérgica para embasar o desenvolvimento de fármacos eficazes contra os sintomas positivos, o insucesso para o tratamento dos sintomas negativos sugere que apenas a dopamina não é suficiente para explicar e sustentar tratamento de todos os sintomas da esquizofrenia (NETO *et al.*, 2007).

2.2. DISFUNÇÃO GLUTAMATÉRGICA

Limitações no modelo dopaminérgico da esquizofrenia levaram a necessidade de explorar modelos diferentes de neurotransmissores afetados. As evidências de que o sistema glutamatérgico estaria acometido se baseiam principalmente em efeitos de drogas psicomiméticas cujo mecanismo de ação é o bloqueio do receptor NMDA. Vale notar que o NMDA está envolvido em circuitos que regulam a liberação da dopamina, o que significa que o desenvolvimento de uma hipótese glutamatérgica para esquizofrenia não é incompatível com a hipótese dopaminérgica (JAVITT, 2010).

A função neurotransmissora do glutamato era uma controvérsia nas primeiras décadas após sua descoberta. Seu efeito era observado em todos os neurônios do sistema nervoso central em que era testado, o que contrastava com a especificidade que se esperava de um neurotransmissor. Sua presença em diversos ciclos metabólicos também era fator de confusão. Com o avanço de estudos eletrofisiológicos e a descoberta de antagonistas para os receptores glutamatérgicos, ficou firmada sua ação como neurotransmissor. A resposta ao agonista NMDA fundamentou a diferenciação entre 2 categorias de receptores, o receptor NMDA e os não NMDA, este último foi posteriormente subdividido em receptores de AMPA, cainato e os metabotrópicos (WATKINS, 2000).

O receptor NMDA tem função de auto-regulação na liberação do glutamato das células piramidais, por meio de sinapses recíprocas com os interneurônios GABAérgicos. Na ativação do NMDAR, ocorre despolarização dos interneurônios, que ao liberar GABA para hiperpolarizar as células piramidais. Em outras palavras, o NMDAR é o sensor da quantidade de glutamato no feedback negativo executado pelos interneurônios (BARTOS *et al.*, 2007 *apud*

LISMAN *et al.*, 2008). No bloqueio farmacológico ou na disfunção patológica do NMDAR, haveria, portanto, um excesso de glutamato. Experimentos em roedores confirmaram esta observação ao demonstrar que a quetamina aumenta a liberação de glutamato (MOGHADDAM *et al.*, 1997).

Antagonistas do receptor NMDA, como a quetamina (KEILHOFF *et al.*, 2004 *apud* VASCONCELOS *et al.*, 2005) e a fenciclidina (OLNEY, 1988 *apud* VASCONCELOS *et al.*, 2005), tem efeitos que mimetizam os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia.

Como as células piramidais também fazem sinapses com neurônios, a hipofunção NMDA também causaria uma hiperfunção dopamínérgeca (MURASE *et al.*, 1993 *apud* VASCONCELOS *et al.*, 2005), e, portanto unem-se as duas hipóteses neste circuito neuronal (VASCONCELOS *et al.*, 2005). Em roedores, a administração de quetamina provoca um aumento na dopamina (LINDEFORS, BARATI e O'CONNOR, 1997).

Com base na hipótese glutamatérgica, foram propostos fármacos com ação agonista no receptor NMDA. Glicina, D-serina (moduladores alostéricos endógenos do NMDA) e D-cicloserina (agonista do sítio da glicina) foram as primeiras moléculas propostas, com eficácia em modelos pré-clínicos. Inibidores da glicina tipo 1 entraram em teste mais recentemente. Apesar disso, existem discrepâncias entre os ensaios clínicos quanto a eficácia dos fármacos testados (JAVITT, 2010).

Lisman *et al.* (2008) citaram alguns genes possivelmente envolvidos na disfunção do receptor. O gene G72, responsável pela enzima DAAO, que degrada D-serina, pode estar hiperativo. O gene que produz a serina racemase, envolvido na síntese da D-serina, pode estar hipoativo (LISMAN *et al.*, 2008).

2.3. INIBIÇÃO PRÉ-PULSO

A inibição pré-pulso (PPI), definida como a inibição automática da magnitude de um reflexo por um pré-estímulo, foi inicialmente estudada por Hoffman e Fleshler (1963) em um experimento que realizou a atenuação do reflexo cócleo-palpebral (um componente do sobressalto acústico) em ratos (HOFFMAN e FLESHLER, 1963). O mesmo paradigma também foi testado em humanos, com resultados semelhantes (GRAHAM, 1975). Graham *et al.* (1975) verificaram, através da estimulação cerebral profunda de estruturas relacionadas ao sobressalto acústico em ratos não condicionados, que a PPI não poderia ser atribuída ao reflexo estapédio, ao aprendizado ou ao masqueamento sensorial. O uso de um flash de luz como pré-estímulo também causa uma redução no sobressalto acústico em ratos (BUCKLAND *et al.* *apud* GRAHAM, 1975). A inibição observada, portanto, não poderia ser explicada pelo condicionamento clássico ou mecanismos intrínsecos da via sensitiva da audição. Os achados sugerem a existência de um mecanismo de filtragem sensorial, cuja medida operacional é a PPI. Sua disfunção poderia ter relevância à esquizofrenia se o transtorno for entendido como uma sobrecarga sensorial (BRAFF *et al.*, 2007).

Braff *et al.* (2007) mostraram, ao comparar 12 esquizofrênicos com 20 controles no teste de sobressalto, que a PPI é diminuída na esquizofrenia. Uma pesquisa com 103 pacientes esquizofrênicos e 66 controles confirmou esta diferença e mostrou que havia pior estado funcional entre os pacientes que estavam no mais baixo quartil da PPI. O tratamento com antipsicóticos atenuava a diminuição, e que os antipsicóticos atípicos em específico normalizavam a PPI (SWERDLOW *et al.*, 2006).

Nguyen *et al.* (2014) buscaram especificar os neurônios envolvidos na PPI através de um experimento com engenharia genética em camundongos. A tecnologia utilizada é denominada DREADD (receptores desenvolvidos exclusivamente para serem ativadas por drogas desenvolvidas), em que plasmídios implantam em células alvo a produção de um receptor de proteína G específico, o hM4D, sendo que tal receptor só pode ser ativado por uma molécula sintética, o CNO, que provoca potencial de inibição. No estudo, o receptor foi inserido seletivamente nos interneurônios intercampais parvalbumina-positivos ou nos GAD65-positivos. Os camundongos em seguida foram postos em diversos testes, sob a condição do CNO ou de um veículo. Foi testado a resposta de sobressalto, aferida por acelerômetros piezoelétricos na gaiola, após estímulos auditivos, com ou sem pré-estímulo. Em seus resultados, os pesquisadores notaram que a PPI foi reduzida na administração do CNO nos ratos que receberam o hM4D para os interneurônios parvalbumina-positivos, mas não para os interneurônios GAD65-positivos. Ou seja, com os interneurônios parvalbumina-positivos bloqueados, a PPI era reduzida. A pesquisa pôde assim demonstrar a importância dos interneurônios hipocampais para a geração da PPI acústica, além da especificidade da subpopulação parvalbumina-positiva para esta tarefa (NGUYEN *et al.*, 2014). Apesar disso, a geração da PPI não ocorre exclusivamente pelos interneurônios intercampais, mas depende de vários níveis da integração do circuito córtico-estriado-pálido-talâmica e sua saída no tegumento pontino (SWERDLOW *et al.*, 2008).

A disfunção da PPI não é específica da esquizofrenia, também sendo observada no transtorno obsessivo compulsivo, síndrome de Tourette, blefarospasmo, psicose da epilepsia de lobo temporal, enurese e transtorno do estresse pós-traumático (BRAFF, GEYER e SWERDLOW, 2001). Como medida isolada, portanto, não pode servir de instrumento diagnóstico (SWERDLOW *et al.*, 2008). A PPI está sendo utilizada para identificar moléculas com potencial antipsicótico em modelos em camundongos (GEYER *et al.*, 2001).

2.4. DESCARGA COROLÁRIA

A descarga corolária, também conhecida como cópia de eferência, é um sinal paralelo a um comando motor. Foi proposto por Holst e Mittelstaed (1950) como solução para a questão de como o cérebro diferencia estímulos externos de estímulos gerados internamente, mas que reentraram (direta ou indiretamente) no sistema nervoso central. Os autores exemplificaram citando o reflexo optomotor em moscas, no qual uma mosca inserida em um cilindro oco buscará manter seu campo visual com movimentos reflexos quando o cilindro é deslocado pelo experimentador. O reflexo poderia indesejável no caso do movimento voluntário livre em um ambiente estacionário. Como impedir que o reflexo não imponha, no deslocamento voluntário, que a mosca mantenha a mesma posição? Constatando que tanto no deslocamento voluntário quanto no ambiente que se move ocorre mudança no campo visual, os autores propuseram que o estímulo para a motricidade deveria vir acompanhado de um estímulo paralelo, com a função de alertar o sistema nervoso central da natureza interna do estímulo (HOLST e MITTELSTAED, 1950).

Esta função torna a disfunção da descarga corolária possivelmente relevante para a patogenia da psicose, se este sintoma for compreendido como perda da distinção entre experiências geradas internamente das experiências externas (FORD *et al.*, 2012). Dificuldades em reconhecer seu próprio discurso interno ou seus comandos motores poderia levar a alucinações auditivas e delírio de influência, por exemplo. A diminuição da descarga corolária, tendo em vista em seu papel de filtragem sensorial, também poderia causar uma sobrecarga sensorial (Pynn e DeSouza, 2013).

Spering *et al.* (2013) realizaram um experimento testando a descarga corolária ocular através de sua aplicação na previsão de movimentos. A amostra era de 15 pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo medicados e 16 voluntários saudáveis para controle. Foi utilizado o "futebol de olho", um paradigma em que o observador verá, em uma tela de computador, um ponto em movimento linear (a "bola") e julgar se ele acertará um segmento de reta (o "gol"). O experimento começa com a revelação do ponto e do segmento de reta, e o movimento do ponto é iniciado depois que o observador aperta uma tecla. O movimento da "bola" dura 0,2 ou 0,5 segundos, desaparecendo antes de colidir com a linha "gol", e depois disso pede-se ao observador para julgar se o contato aconteceria ou não. Existem duas condições do experimento: uma em que o observador deve fixar o olho na linha correspondente ao "gol", e outra condição em que ele deve seguir o ponto correspondente à "bola"; em outras palavras, em um caso o observador pode mover o olho e se beneficiar da descarga corolária ocular para previsão de movimentos, e no outro não. No grupo controle, houve mais acertos ao seguir o ponto em comparação à condição estacionária e também mais acertos na apresentação de longa duração em comparação à curta, enquanto no grupo dos pacientes não teve benefício significativo da condição persecutória ou na longa duração. O estudo também verificou que o desempenho dos pacientes não tinha correlação significativa com a dose da medicação, quantificada através de equivalentes de clorpromazina. O experimento corroborou com a hipótese de uma disfunção da descarga corolária, e descartou a possibilidade de que esta disfunção seria justificada pelo tratamento farmacológico dos pacientes (SPERING *et al.*, 2013).

De forma mais direta, a descarga corolária pode também ser observada na supressão de potenciais de eventos relacionados no eletroencefalograma de um indivíduo que ouve a própria voz enquanto fala. O componente N1, um potencial de eventos relacionados que detectado nos córtex auditivos primário e secundário 100ms após um estímulo auditivo, foi utilizado por Ford *et al.* (2012) para avaliar pacientes com esquizofrenia (n= 30), com transtorno esquizoafetivo (n=23), bipolares com história de psicose (n=39), parentes não psicóticos de 1º grau de pacientes com esquizofrenia (n= 30), transtorno esquizoafetivo (n=23) e bipolares com história de psicose (n=50), além de um grupo controle de indivíduos saudáveis sem história familiar de transtornos psicóticos (n=43). A diferença entre o N1 ao ouvir e o N1 ao falar foi maior no grupo controle que nos esquizofrenicos, bipolares e sem diferença significativa com transtorno esquizoafetivo, o que poderia ser atribuído ao tamanho diminuto da amostra. Não houve significância na comparação de nenhum dos grupos de parentes entre si, com seus probandos e com o grupo controle, o que significa que não há evidência de que a disfunção da descarga corolária possa servir como marcador de risco para os transtornos psicóticos (FORD *et al.*, 2012).

2.5. DISFUNÇÃO NA ANTICORRELAÇÃO DAS REDES MODO-PADRÃO E TAREFA-POSITIVAS

Estudos de imagem funcional consistentemente demonstraram que certas áreas do cérebro aumentam a atividade enquanto outras diminuem durante diversas tarefas diferentes. Estes achados sugeriram a existência de dois sistemas de redes neurais, um responsável por funções intrínsecas do cérebro que fica ativado no repouso (a rede modo-padrão) e outro responsável por funções evocadas em tarefas que exigem atenção (RAICHLE e SNYDER, 2007). Os dois sistemas são anticorrelacionados entre si, isto é, quando um é ativado, o outro é inativado (FOX *et al.*, 2005).

A hiperatividade da rede de modo-padrão poderia levar o paciente a um foco exagerado em seus próprios pensamentos e sentimentos, obliterando assim a fronteira entre as computações neurais para a percepção interna da externa. Também poderia haver uma obstrução na cognição direcionada a objetivos e, portanto, interferir na motivação, o que é característico dos sintomas negativos (WHITFIELD-GABRIELI *et al.*, 2009).

Utilizando como base o modelo da quetamina para esquizofrenia, Anticevic *et al.* (2012) testaram a função de anticorrelação através da ressonância magnética de detecção do nível de oxigênio sanguíneo. 19 voluntários saudáveis

realizaram testes de memória de trabalho espacial, primeiro recebendo um placebo e depois a quetamina. Sob o efeito da quetamina, houve uma menor ativação das redes tarefa-positivas e menor desativação das redes modo-padrão em comparação com o placebo. O estudo corroborou com a hipótese de que haveria uma disfunção no balanço de ativação e desativação das redes modo-padrão e tarefa-positivas e que esta disfunção é mediada pela hipofunção NMDA (ANTICEVIC *et al.*, 2012).

Whitfield-Gabrieli *et al.* (2009) compararam a ativação das redes modo-padrão entre pacientes diagnosticados com esquizofrenia (n=13), parentes de 1º grau de esquizofrênicos (n=13) e controles hígidos (n=13) através de ressonância magnética funcional durante a execução de testes de memória de trabalho. Alta supressão da rede modo-padrão durante os testes foi correlacionado à melhor performance nos testes e menor psicopatologia (quantificado pela Escala de Avaliação de Sintomas Positivos). A conectividade entre as estruturas da rede modo-padrão era maior nos pacientes e seus parentes, tanto durante o teste quanto em descanso, e estava relacionada a maior psicopatologia. Os autores concluíram que a hiperatividade e hiperconectividade das redes modo-padrão poderiam contribuir para as perturbações do pensamento encontradas na esquizofrenia (WHITFIELD-GABRIELI *et al.*, 2009).

2.6. SALIÊNCIA MOTIVACIONAL

Saliência é o processo em que objetos externos e representações internas são incumbidos de atenção para orientar o pensamento e o comportamento (JENSEN e KAPUR, 2009). Uma disfunção neste processo levaria, portanto, a um foco exagerado em representações internas e memórias, dando origem a alucinações, e a atribuição exagerada de importância a determinadas ideias levaria ao delírio. Existem evidências de que a saliência motivacional estaria intimamente ligada a função dopaminérgica, e que o uso de antipsicóticos reduziria este processo neurológico (KAPUR, 2003).

Há muito tempo que existe uma concordância quase universal de que a dopamina regula a motivação, mas o mecanismo exato foi alvo de controvérsias até recentemente. De Wit e Wise (1977) propuseram que a dopamina age na sensação de prazer associado a reforços positivos e que seu bloqueio levava a anedonia, corroborando a hipótese em experimentos com camundongos (DE WIT e WISE, 1977). A dopamina seria o mediador da sensação de prazer, de acordo com os autores. Posteriormente, outros experimentos contrastaram esta opinião. Foi demonstrado que a transmissão dopaminérgica aumentava também nos estímulos aversivos (SALAMONE, COUSINS e SNYDER, 1997). A transmissão aumenta não só ao receber a recompensa, mas também na fase antecipatória (SCHULTZ *et al.*, 1992). Berridge e Robinson (1998) demonstraram, em um experimento com ratos que tiveram a dopamina depleta pelo uso da 6-hidroxidopamina, que este neurotransmissor não é necessário para as reações afetivas ou para o aprendizado de associações hedônicas, apesar de ter utilidade para a busca ativa da recompensa. Os pesquisadores propuseram que a dopamina não é simplesmente o mediador do prazer hedônico, mas é sim um mediador da atribuição de saliência. A dopamina não estaria envolvida na determinação do “gostar” ou “não gostar”, mas de transformar o desejo em ação (BERRIDGE e ROBINSON, 1998).

Kapur (2003) notou que algumas observações empíricas sobre a psicose da esquizofrenia poderiam ser explicadas por uma saliência aberrante. Muitos pacientes descrevem o pródromo como um estágio de perplexidade e ansiedade, como se algo estivesse mudando abruptamente, os deixando confusos e em busca de uma explicação. Na fase ativa da doença, os delírios se organizam, provendo uma alívio através de um *insight* psicótico. A saliência aberrante, através de transmissões dopaminérgicas sem sintonia com um contexto, poderia estar dando foco a estímulos irrelevantes no pródromo e propiciando erros de lógica inferencial e com eles a geração de delírios (KAPUR, 2003). Em uma coorte de 5 anos com 151 pacientes em 1º episódio psicótico, notou-se que altos níveis de perplexidade no pródromo eram preditores para o desenvolvimento de transtornos do espectro da esquizofrenia (PARNAS, 2011).

A experiência relatada dos pacientes com a convalescência da doença com antipsicóticos também ter características que corroboram com a hipótese da saliência aberrante. A recuperação é demorada, ultrapassando o tempo necessário para o antipsicótico alcançar o estado estacionário na sua ligação com os receptores dopaminérgicos. Em geral, a primeira melhora subjetiva reportada pelos pacientes é que a psicose já não “incomoda” tanto. A crença na veracidade do delírio pode persistir por muitos anos, mas perder antes disso seu impacto na funcionalidade e sua interferência no pensamento (MILLER, 1987). Considerando a psicose como uma hiperatividade na associação do pensamento, Miller (1987) sugeriu que o antipsicótico poderia agir diminuindo tal hiperatividade, remediando novas associações incorretas, mas não suprimindo a memória dos delírios já gerados. A hiperatividade na associação de ideias poderia ser mediada pela saliência motivacional, e o antipsicótico teria a tarefa de “amortecer” a saliência aberrante (KAPUR, 2003).

2.7. TEORIA DA RESSONÂNCIA ADAPTATIVA

Grossberg (2000) sugeriu que a alucinação poderia ser explicada pelos mesmos mecanismos que ele propôs para a percepção e aprendizado, conhecido como Teoria da Ressonância Adaptativa (ART). A ART é uma teoria de rede

neural em que a percepção não depende meramente das aferências sensitivas, mas e sim de um reconhecimento dessas aferências sensitivas em padrões (sinais “*bottom-up*”) e comparação destes padrões com protótipos de objetos internalizados na mente (sinais “*top-down*”). Existiria, segundo o modelo proposto, uma interação dinâmica entre as informações que chegam no cérebro e as expectativas perceptuais dos protótipos, com o objetivo de buscar a interpretação mais correta daquelas informações. O modelo busca possibilitar que a percepção seja estável mesmo tendo como base as informações de um mundo externo sempre em transformação (GROSSBERG, 1982). Os protótipos aprendidos teriam importância não só no processo da percepção e aprendizado, mas também para criar experiências internas como a imaginação e o discurso interno, ao serem estimulados por sinais volitivos. A hiperatividade tônica destes sinais poderia levar a estimulação dos protótipos na ausência de estímulos internos e controle volitivo, causando, portanto, as alucinações (GROSSBERG, 2000).

Na ART, sinais *top-down* tem o papel de amplificar sinais *bottom-up* consistentes e suprimir os inconsistentes. O sinal *bottom-up*, sozinho, pode ou não ser capaz de levar a uma ativação em seu neurônio alvo. Isto é consistente com dados de experimentos de restauração fonêmica (GROSSBERG, 2000). Warren *et al.* realizaram experimentos em que voluntários deveriam ouvir frases em que fonemas foram parcialmente substituídos por sons alheios, como tosse ou uma nota, demonstrando que a frase pode manter inteligibilidade sem que o voluntário notasse a ausência do trecho, através da percepção ilusória dos sons que faltavam (WARREN *et al.*, 1970). Posteriormente, foi demonstrado também que a restauração do fonema depende do contexto da frase (WARREN e SHERMAN, 1974). As expectativas *top-down* selecionam os sinais *bottom-up* de forma que se possa interpretá-los de forma consistente com a experiência anterior.

A teoria de Grossberg também pode explicar os achados de Margo *et al.*, em um experimento que testou os efeitos de estímulos auditivos na gravidade da alucinação de 7 pacientes esquizofrênicos (MARGO *et al.*, 1981); o experimento também foi replicado posteriormente em 7 pacientes esquizofrênicos com confirmação dos resultados (GALLAGHER *et al.*, 1994). O experimento demonstrou que as alucinações reduziam com a música ou uma gravação de uma conversa e aumentavam com o som branco, concluindo que não é a presença do estímulo auditivo por si que reduz a intensidade da alucinação, mas o fato dele ser estruturado. Grossberg hipotetiza que a natureza abrangente do som branco permite que ele alimente ainda mais com sinais *bottom-up* todo o protótipo já ativado pelo sinal volitivo da alucinação. O som estruturado, por sua vez, impõe uma representação mental *top-down* diferente para competir com os protótipos envolvidos na alucinação (GROSSBERG, 2000).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Teorias proeminentes da esquizofrenia conseguiram edificar a base do tratamento atual, mas em muitos casos se limitaram ao estudo de disfunções de neurotransmissores. A PPI, a descarga corolária, a anticorrelação entre redes modo-padrão e tarefa-positivas, a saliência motivacional e a ART foram propostas que poderiam avançar o entendimento do transtorno. A compreensão dos processos neurofisiológicos acometidos poderia estruturar e unificar diversas visões diferentes da esquizofrenia, como as alterações neuroquímicas, a psicofarmacologia, a experiência subjetiva do paciente em relação à doença e sua manifestação comportamental.

As hipóteses apresentadas aqui tem diversas implicações testáveis, como déficits quantificáveis em performances de testes, características conjecturadas da fenomenologia do transtorno e alterações imanológicas. Sendo assim, podem ser consideradas hipóteses científicas com possíveis aplicações práticas. A PPI, por exemplo, está sendo utilizada como parâmetro para testes de novas moléculas em animais. Também podem servir de arcabouço heurístico, como a ART, que permite o desenvolvimento de modelos de redes neurais.

A esquizofrenia é uma doença complexa, multifatorial e com sintomatologia heterogênea. Apesar das inovações nas pesquisas, ainda se trata de uma das doenças mais misteriosas. Uma série de questões ainda resta a ser respondida acerca da patofisiologia da esquizofrenia, mas uma prospectiva animadora é que a resposta pode se encontrar nas hipóteses levantadas recentemente pelos processos neurofisiológicos aqui descritos.

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5.** ManMag, 2003.

ANTICEVIC, A. *et al.* NMDA receptor function in large-scale anticorrelated neural systems with implications for cognition and schizophrenia. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 109, n. 41, p. 16720-16725, 2012.

BAN, T. A. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 3, n. 4, p. 495, 2007.

BERRIDGE, K. C.; ROBINSON, T. E. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience?. **Brain Research Reviews**, v. 28, n. 3, p. 309-369, 1998.

BRAFF, David et al. Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. **Psychophysiology**, v. 15, n. 4, p. 339-343, 1978.

BRAFF, D. L.; GEYER, M. A.; SWERDLOW, N. R. Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. **Psychopharmacology**, v. 156, n. 2-3, p. 234-258, 2001.

CARLSSON, A.; LINDQVIST, M.; MAGNUSSON, T. O. R. 3, 4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. **Nature**, v. 180, p. 1200, 1957.

DE WIT, H.; WISE, R. A. Blockade of cocaine reinforcement in rats with the dopamine receptor blocker pimozide, but not with the noradrenergic blockers phentolamine or phenoxybenzamine. **Canadian Journal of Psychology/Revue canadienne de psychologie**, v. 31, n. 4, p. 195, 1977.

FORD, J. M. et al. Neurophysiological evidence of corollary discharge function during vocalization in psychotic patients and their nonpsychotic first-degree relatives. **Schizophrenia bulletin**, p. sbs129, 2012.

FOX, M. D. et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 102, n. 27, p. 9673-9678, 2005.

GALLAGHER, A. G.; DINAN, T. G.; BAKER, L. J. V. The effects of varying auditory input on schizophrenic hallucinations: A replication. **British Journal of Medical Psychology**, v. 67, n. 1, p. 67-75, 1994.

GEYER, M. A. et al. Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. **Psychopharmacology**, v. 156, n. 2-3, p. 117-154, 2001.

GRAHAM, F. K. The more or less startling effects of weak prestimulation. **Psychophysiology**, v. 12, n. 3, p. 238-248, 1975.

GRAHAM, F. K.; PUTNAM, L. E.; LEAVITT, L. A. Lead-stimulation effects on human cardiac orienting and blink reflexes. **Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance**, v. 1, n. 2, p. 161, 1975.

GROSSBERG, S. How does a brain build a cognitive code?. In: **Studies of Mind and Brain**. Springer Netherlands, 1982. p. 1-52.

GROSSBERG, S. How hallucinations may arise from brain mechanisms of learning, attention, and volition. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 6, n. 05, p. 583-592, 2000.

HOFFMAN, H. S.; FLESHLER, M. Startle reaction: Modification by background acoustic stimulation. **Science**, v. 141, n. 3584, p. 928-930, 1963.

HOLST, E. von; MITTELSTAEDT, H. The principle of reafference: Interactions between the central nervous system and the peripheral organs. PC Dodwell (Ed. and Trans.), **Perceptual processing: Stimulusequivalence and pattern recognition**, p. 41-71, 1971.

JAVITT, D. C. Glutamatergic theories of schizophrenia. **Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences**, v. 47, n. 1, p. 4, 2010.

JENSEN, J.; KAPUR, S. Salience and psychosis: moving from theory to practise. **Psychological medicine**, v. 39, n. 02, p. 197-198, 2009.

LIEBERMAN, J. A.; KANE, J. M.; ALVIR, J. Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology*, v. 91, n. 4, p. 415-433, 1987.

LINDEFORS, N.; BARATI, S.; O'CONNOR, W. T. Differential effects of single and repeated ketamine administration on dopamine, serotonin and GABA transmission in rat medial prefrontal cortex. *Brain research*, v. 759, n. 2, p. 205-212, 1997.

LISMAN, J. E.; COYLE, J. T.; GREEN, R. W.; JAVITT, D. C.; BENES, F. M.; HECKERS, S.; GRACE, A. A. Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. *Trends in neurosciences*, v. 31, n. 5, p. 234-242, 2008.

MARGO, A.; HEMSLEY, D. R.; SLADE, P. D. The effects of varying auditory input on schizophrenic hallucinations. *The British Journal of Psychiatry*, v. 139, n. 2, p. 122-127, 1981.

MILLER, R. The time course of neuroleptic therapy for psychosis: role of learning processes and implications for concepts of psychotic illness. *Psychopharmacology*, v. 92, n. 4, p. 405-415, 1987.

MOGHADDAM, B.; ADAMS, B.; VERMA, A.; DALY, D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *The Journal of neuroscience*, v. 17, n. 8, p. 2921-2927, 1997.

MONTAGU, K. A. Catechol compounds in rat tissues and in brains of different animals. *Nature*, v. 180, p. 244-245, 1957.

NETO, A.; de ALENCAR, A. G.; BRESSAN, R. A.; BUSATTO FILHO, G. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. *Rev. psiquiatr. clín.*(São Paulo), p. 198-203, 2007.

NGUYEN, R. *et al.* Parvalbumin and GAD65 Interneuron Inhibition in the Ventral Hippocampus Induces Distinct Behavioral Deficits Relevant to Schizophrenia. *The Journal of Neuroscience*, v. 34, n. 45, p. 14948-14960, 2014.

PAPAPETROPOULOS, S.; MASH, D. C. Psychotic symptoms in Parkinson's disease. *Journal of neurology*, v. 252, n. 7, p. 753-764, 2005.

PARNAS, J.; RABALLO, A.; HANDEST, P.; JANSSON, L.; VOLLMER-LARSEN, A.; SABIE, D. Self-experience in the early phases of schizophrenia: 5-year follow-up of the Copenhagen Prodromal Study. *World psychiatry*, v. 10, n. 3, p. 200-204, 2011.

PYNN, L. K.; DESOUZA, J. F. X. The function of efference copy signals: implications for symptoms of schizophrenia. *Vision research*, v. 76, p. 124-133, 2013.

RAICHLE, M. E.; SNYDER, A. Z. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage*, v. 37, n. 4, p. 1083-1090, 2007.

SALAMONE, J. D.; COUSINS, M. S.; SNYDER, B. J. Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: empirical and conceptual problems with the anhedonia hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 21, n. 3, p. 341-359, 1997.

SCHULTZ, W.; APICELLA, P.; SCARNATI, E.; LJUNGBERG, T. Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. *The Journal of Neuroscience*, v. 12, n. 12, p. 4595-4610, 1992.

SEEMAN, P.; CHAU-WONG, M.; TEDESCO, J.; WONG, K. Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine: direct binding assays. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 72, n. 11, p. 4376-4380, 1975.

SPERING, M.; DIAS, E. C.; SANCHEZ, J. L.; SCHÜTZ, A. C.; JAVITT, D. C. Efference copy failure during smooth pursuit eye movements in schizophrenia. *The Journal of Neuroscience*, v. 33, n. 29, p. 11779-11787, 2013.

SWERDLOW, N. R.; LIGHT, G. A.; CADENHEAD, K. S.; SPROCK, J.; HSIEH, M. H.; BRAFF, D. L. Startle gating deficits in a large cohort of patients with schizophrenia: relationship to medications, symptoms, neurocognition, and level of function. **Archives of General Psychiatry**, v. 63, n. 12, p. 1325-1335, 2006.

SWERDLOW, N. R.; WEBER, M.; QU, Y.; LIGHT, G. A.; BRAFF, D. L. Realistic expectations of prepulse inhibition in translational models for schizophrenia research. **Psychopharmacology**, v. 199, n. 3, p. 331-388, 2008.

VASCONCELOS, S. M. M. *et al.* Cetamina: aspectos gerais e relação com a esquizofrenia. **Rev. Psiq. Clín.**, v. 32, n. 1, p. 10-16, 2005.

WARREN, R. M. *et al.* Perceptual restoration of missing speech sounds. **Science**, v. 167, n. 3917, p. 392-393, 1970.

WARREN, R. M.; SHERMAN, G. L. Phonemic restorations based on subsequent context. **Perception & Psychophysics**, v. 16, n. 1, p. 150-156, 1974.

WATKINS, J. C. L-Glutamate as a central neurotransmitter: looking back. **Biochemical Society Transactions**, v. 28, n. 4, p. 297-309, 1999.

WHITFIELD-GABRIELI, S. *et al.* Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 106, n. 4, p. 1279-1284, 2009.

WISE, R. A. Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis 30 years on. **Neurotoxicity research**, v. 14, n. 2-3, p. 169-183, 2008.

YUNG, A. R.; MCGORRY, P. D. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. **Schizophrenia bulletin**, v. 22, n. 2, p. 353-370, 1996.