

DISCIPLINA:
NEUROPSICOPATOLOGIAS E
NEUROCIÊNCIAS APLICADAS
À EDUCAÇÃO



Neurociência

Para
leigos

Tradução da
2ª Edição

Frank Amthor, Ph.D.



ALTA BOOKS
EDITORA
Rio de Janeiro, 2017



Neurociência Para Leigos

Por que a Neurociência é importante? A estrutura mais complexa do universo é a massa de 1,36kg de células dentro de nosso crânio chamada cérebro. O cérebro consiste de cerca de 100 bilhões de neurônios, o que é cerca da mesma quantidade de estrelas na Via Láctea e o número de galáxias no universo conhecido. Ele também contém cerca de um trilhão de células da glia, que contribuem para o funcionamento adequado dos neurônios. Como qualquer máquina complexa, o cérebro contém várias partes, cada qual com subpartes, que também têm subpartes, seguindo até seus “elementos mais básicos” — os neurônios e a glia. Nesta Folha de Cola você encontra informações sobre as partes-chave do cérebro e o papel e função das células que formam o sistema nervoso.

NEUROCIÊNCIA: OS TIPOS E FUNÇÕES DAS CÉLULAS NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

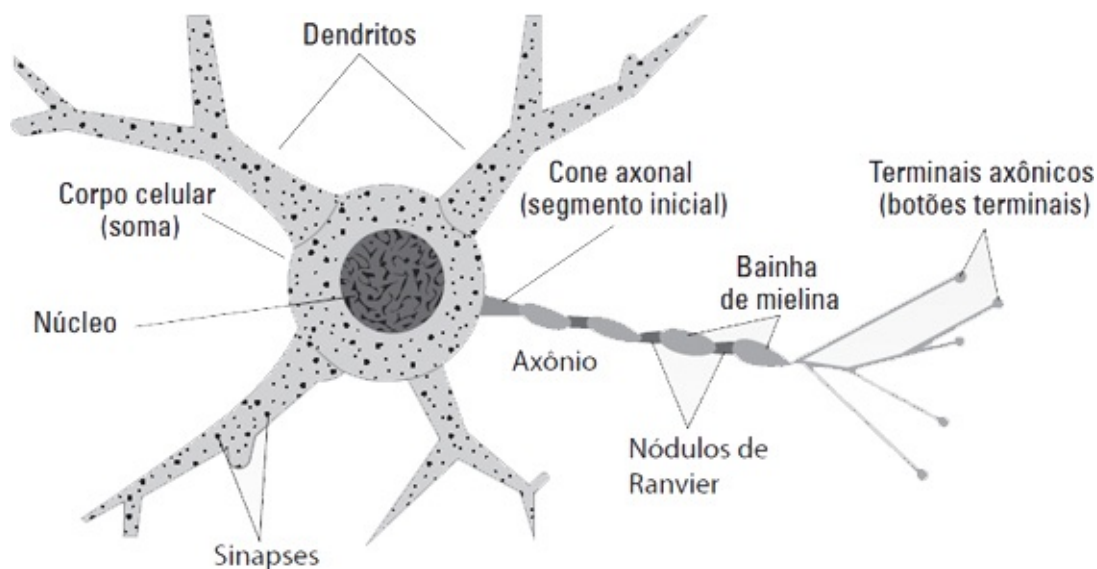
O sistema nervoso consiste do sistema nervoso central (cérebro e medula espinhal), do sistema nervoso periférico (neurônios sensoriais e motores) e do sistema nervoso autônomo (que regula os processos corporais como a digestão e a frequência cardíaca).

Todas as divisões do sistema nervoso são baseadas universalmente nas funções dos neurônios, células especializadas que processam informação. Neurônios geram impulsos nervosos que causam a liberação de substâncias químicas em junções especializadas chamadas sinapses, as quais permitem que neurônios diferentes falem uns com os outros. O funcionamento adequado dos neurônios depende de células especializadas da glia. Todos os sistemas nervosos em todas as espécies animais têm sete tipos básicos de células funcionais:

- **Neurônios sensoriais:** Estes neurônios informam ao resto do cérebro sobre o ambiente externo e interno.
- **Neurônios motores ou efetadores:** Neurônios motores contraem músculos e medeiam comportamentos, e neurônios de outras saídas estimulam glândulas e órgãos.
- **Neurônios de comunicação:** Neurônios de comunicação transmitem sinais de uma área do cérebro para a outra.
- **Interneurônios ou associativos:** A grande maioria dos neurônios em vertebrados é de neurônios de associação. Eles extraem e processam informações vindas dos sentidos, comparam-nas com o que está na memória e as utilizam para planejar e executar o comportamento. Cada uma das várias centenas de regiões do cérebro contém aproximadamente várias dúzias de tipos distintos de neurônios de associação, que medeiam a função dessa área do cérebro.
- **Mielina:** Muitos axônios estão envolvidos em processamentos da célula da glia que fornecem isolamento extra. Esse isolamento é composto de oligodendrócitos, que formam a mielina, dando origem a axônios mielinizados. As lacunas entre os envólucros de mielina são chamadas nódulos de Ranvier. É aqui que o potencial de ação (impulso nervoso elétrico) é repetido, permitindo, assim, que o sinal mantenha sua força por longas distâncias. Axônios mielinizados têm velocidades rápidas de condução em que os potenciais de ação viajam várias centenas de metros por segundo. Muitos axônios menores no sistema nervoso não são mielinizados e conduzem potenciais de ação mais lentamente.
- **Astrócitos:** Astrócitos são células em formato de estrela que fornecem suporte metabólico para neurônios, bem como formam a barreira hematoencefálica. Astrócitos contribuem significativamente com a função sináptica, mantendo a concentração adequada de substâncias químicas na sinapse, e também são conhecidos por liberar gliotransmissores que podem regular a transmissão sináptica. A habilidade dos astrócitos de integrar a atividade sináptica e sua localização física próxima a sinapses deu origem ao termo sinapse tripartite. A sinapse tripartite se refere a três entidades: o terminal pré-sináptico do neurônio, o terminal pós-sináptico do neurônio e o processo adjacente de um astrócito.
- **Micróglia:** Estas células são as únicas células imunes residentes no

cérebro. Elas agem como a primeira linha de defesa imunológica no cérebro. As micróglia são células de limpeza que removem células mortas e agentes infecciosos por um processo chamado fagocitose. Embora a micróglia possa ser ativada em estados de doença para liberar substâncias químicas nocivas que danificam neurônios, ela demonstrou fornecer suporte trófico para neurônios. Estudos mais recentes demonstraram que a micróglia suprime sinapses desnecessárias durante o desenvolvimento, o que é requerido para uma maturação adequada do sistema nervoso central.

Há diferenças estruturais óbvias entre os neurônios e a maioria das outras células. Enquanto a maior parte das células não neuronais lembra esferoides achatados, os neurônios normalmente têm uma “árvore dendrítica” de ramos (ou processos) surgindo do corpo celular (ou soma), além de um único processo, chamado de axônio, que também emana do corpo celular, mas que percorre grandes distâncias (às vezes até vários metros) antes de ramificar. Enquanto os dendritos recebem entradas sinápticas de outras células, o axônio envia o resultado da célula para outras células.



Neurociência ^{Para} **leigos**



Neurociência
Para
leigos

Tradução da
2ª Edição

Frank Amthor, Ph.D.



ALTA BOOKS

E D I T O R A

Rio de Janeiro, 2017

Neurociência Para Leigos® — Tradução da 2ª Edição

Copyright © 2017 da Starlin Alta Editora e Consultoria Eireli. ISBN: 978-85-508-0173-5

Translated from original Neuroscience For Dummies®, 2nd Edition. Copyright © 2016 by John Wiley & Sons, Inc. ISBN 978-1-119-22489-1. This translation is published and sold by permission of John Wiley & Sons, Inc., the owner of all rights to publish and sell the same. PORTUGUESE language edition published by Starlin Alta Editora e Consultoria Eireli, Copyright © 2017 by Starlin Alta Editora e Consultoria Eireli.

Todos os direitos estão reservados e protegidos por Lei. Nenhuma parte deste livro, sem autorização prévia por escrito da editora, poderá ser reproduzida ou transmitida. A violação dos Direitos Autorais é crime estabelecido na Lei nº 9.610/98 e com punição de acordo com o artigo 184 do Código Penal.

A editora não se responsabiliza pelo conteúdo da obra, formulada exclusivamente pelo(s) autor(es).

Marcas Registradas: Todos os termos mencionados e reconhecidos como Marca Registrada e/ou Comercial são de responsabilidade de seus proprietários. A editora informa não estar associada a nenhum produto e/ou fornecedor apresentado no livro.

Publique seu livro com a Alta Books. Para mais informações envie um e-mail para autoria@altabooks.com.br

Obra disponível para venda corporativa e/ou personalizada. Para mais informações, fale com projetos@altabooks.com.br

Produção Editorial Editora Alta Books	Gerência Editorial Anderson Vieira	Produtor Editorial (Design) Aurélio Corrêa	Marketing Editorial Silas Amaro marketing@altabooks.com.br	Vendas Atacado e Varejo Daniele Fonseca Viviane Paiva comercial@altabooks.com.br
Produtor Editorial Claudia Braga Thiê Alves	Supervisão de Qualidade Editorial Sergio de Souza	Editor de Aquisição José Rugeri j.rugeri@altabooks.com.br	Vendas Corporativas Sandro Souza sandro@altabooks.com.br	Ouvidoria ouvidoria@altabooks.com.br
Assistente Editorial Renan Castro				

Equipe Editorial	Bianca Teodoro Christian Dannel	Ian Verçosa Illysabelle Trajano	Juliana de Oliveira

Tradução Samantha Batista	Copidesque Vivian Sbravatti	Revisão Gramatical Alessandro Thomé Wendy Campos	Revisão Técnica Beatriz Dias Pereira Master Practitioner em programação neurolinguística pela Nova Conexão Treinamentos e Consultoria.	Diagramação Daniel Vargas

Erratas e arquivos de apoio: No site da editora relatamos, com a devida correção, qualquer erro encontrado em nossos livros, bem como disponibilizamos arquivos de apoio se aplicáveis à obra em questão.

Acesse o site www.altabooks.com.br e procure pelo título do livro desejado para ter acesso às erratas, aos arquivos de apoio e/ou a outros conteúdos aplicáveis à obra.

Suporte Técnico: A obra é comercializada na forma em que está, sem direito a suporte técnico ou orientação pessoal/exclusiva ao leitor.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Vagner Rodolfo CRB-8/9410

A528n

Amthor, Frank

Neurociência para leigos / Frank Amthor; traduzido por Samantha Batista. - Rio de Janeiro : Alta Books, 2017.
384 p. : il.; 17cm × 24cm.

Tradução de: Neuroscience for dummies

Inclui índice.

ISBN: 978-85-508-0173-5

1. Neurociências. I. Batista, Samantha. II. Título.

CDD 612.8

CDU 612.8



ALTA BOOKS
E D I T O R A

Rua Viúva Cláudio, 291 — Bairro Industrial do Jacaré

CEP: 20.970-031 — Rio de Janeiro (RJ)

Tels.: (21) 3278-8069 / 3278-8419

www.altabooks.com.br — altabooks@altabooks.com.br

www.facebook.com/altabooks — www.instagram.com/altabooks

Sobre o Autor

Frank Amthor é professor de psicologia na Universidade do Alabama, em Birmingham, onde também integra o UAB Medical School Department of Neurobiology, a School of Optometry e o Department of Biomedical Engineering. Ele é pesquisador apoiado pelo NIH há mais de 20 anos e também tem apoio do Escritório de Pesquisa Naval dos EUA, pela Fundação Sloan e pela Fundação Eyesight.. Sua pesquisa é focada em processamento visual retinal e central e próteses neurais. Publicou mais de 100 artigos em periódicos, capítulos de livros e resumos de conferências.

A carreira de Frank é dedicada à compreensão da computação neural, por si mesmo e para o desenvolvimento de próteses neurais que restaurem e aumentem a função humana. Sua pesquisa específica é investigar a computação neural complexa nas células ganglionares da retina, o primeiro locus no sistema visual de análises altamente específicas e não lineares, como o movimento e a seletividade direcional. As técnicas investigativas que ele usou incluem virtualmente todo o conjunto de técnicas neurofisiológicas unicelulares, incluindo registro extracelular unicelular, registro e marcação intracelular de eletrodo de agulha, registro *patch clamp*, imagiologia ótica com cálcio e corantes potenciométricos, registro de eletrodo duplo e, mais recentemente, registro de rede de microeletrodos. Seus interesses atuais de pesquisa envolvem traduzir ainda mais as pesquisas básicas sobre a retina para o desenvolvimento de próteses neurais para o sistema visual e outras deficiências.

Dedicatória

Para Becky, minha parceira de vida e a mãe de meus três filhos maravilhosos.

Para Philip, Rachel e Sarah, por serem os melhores filhos do mundo e, agora, a esperança do mundo para o futuro.

Para os meus pais, Agnes e Ryder, e meu padrasto, Jim, que me colocaram neste mundo e orientaram a como viver nele.

Para todos os meus professores que acharam que eu era alguém digno de que investissem seu tempo.

Agradecimentos do Autor

Este livro deve sua existência à minha primeira agente, Grace Freedson (The Publishing Network). Eu agradeço a Robert Hickey, editor de aquisições, por trabalhar comigo no desenvolvimento da estrutura para o livro, e ao Departamento Gráfico da Wiley, por seu trabalho nas ilustrações por todo este livro. Agradecimentos muito especiais a Tracy Barr, editora de projetos, que melhorou praticamente cada frase do livro. Eu não consigo agradecer-lá o suficiente por sua gentil diligência. Pela versão atual, agradeço à minha editora, Elizabeth Kuball, e à professora Tara DeSilva pela edição técnica.

Nenhum neurocientista profissional está completamente atualizado sobre o cérebro ou sistema nervoso inteiro, e o que sabemos e entendemos sobre ele está em constante mudança. Embora boa parte do tempo e esforço tenha sido usado para garantir que o material deste livro fosse preciso e atualizado, qualquer erro dentro dessas páginas é somente meu. Se você encontrar um erro ou quiser fazer qualquer outro comentário sobre este livro, sinta-se à vontade para entrar em contato comigo pelo e-mail amthorfr@gmail.com.

Sumário Resumido

Introdução

Parte 1: Apresentando o Sistema Nervoso

CAPÍTULO 1: Uma Rápida Viagem Através do Sistema Nervoso

CAPÍTULO 2: Tudo sobre o Cérebro e a Medula Espinhal

CAPÍTULO 3: Entendendo como os Neurônios Funcionam

Parte 2: Traduzindo o Mundo Interno e Externo Através dos Sentidos

CAPÍTULO 4: Sentindo do Seu Jeito: Os Sentidos da Pele

CAPÍTULO 5: Observando a Visão

CAPÍTULO 6: Falando Alto: O Sistema Auditivo

CAPÍTULO 7: Odores e Paladar

Parte 3: Seguindo em Frente: Sistemas Motores

CAPÍTULO 8: Os Fundamentos dos Movimentos

CAPÍTULO 9: Coordenando Mais as Coisas: A Medula Espinhal e as Vias Medulares

CAPÍTULO 10: Planejando e Executando Ações

CAPÍTULO 11: Ações Inconscientes com Grandes Implicações

Parte 4: Inteligência: O Cérebro Pensante e a Consciência

CAPÍTULO 12: Entendendo a Inteligência, a Consciência e as Emoções

CAPÍTULO 13: Como o Cérebro Processa os Pensamentos

CAPÍTULO 14: O Cérebro Executivo

CAPÍTULO 15: Aprendizado e Memória

CAPÍTULO 16: Desenvolvendo e Modificando Circuitos Cerebrais: Plasticidade

CAPÍTULO 17: Disfunções Neurais, Doenças Mentais e Drogas que Afetam o Cérebro

Parte 5: A Parte dos Dez

CAPÍTULO 18: Dez (Ou Mais) Estruturas Cerebrais Cruciais

CAPÍTULO 19: Dez Truques dos Neurônios que os Fazem Fazer o que Fazem

CAPÍTULO 20: Dez Fatos Incríveis sobre o Cérebro

CAPÍTULO 21: Dez Tratamentos Promissores para o Futuro

Sumário

INTRODUÇÃO

[Sobre Este Livro](#)
[Penso que...](#)
[Ícones Usados Neste Livro](#)
[Além Deste Livro](#)
[De Lá para Cá, Daqui para Lá](#)

PARTE 1: APRESENTANDO O SISTEMA NERVOSO

CAPÍTULO 1: Uma Rápida Viagem Através do Sistema Nervoso

[Entendendo a Evolução do Sistema Nervoso](#)
[Especializando e comunicando](#)
[Evoluindo para animais complexos](#)
[Entra o neocórtex](#)
[Observando como o Sistema Nervoso Funciona](#)
[O importante papel dos neurônios](#)
[Associando em circuitos, segmentos e módulos](#)
[Que carga: O papel da eletricidade](#)
[Entendendo a organização modular do sistema nervoso](#)
[Observando as Funções Básicas do Sistema Nervoso](#)
[Sentindo o mundo ao seu redor](#)
[Movendo-se com neurônios motores](#)
[Decidindo e fazendo](#)
[Processando pensamentos: Usando inteligência e memória](#)
[Quando as Coisas Dão Errado: Doenças Neurológicas e Mentais](#)
[Revolucionando o Futuro: Avanços em Vários Campos](#)
[Tratando disfunções](#)
[Aumentando funções: Mudando quem somos](#)

CAPÍTULO 2: Tudo sobre o Cérebro e a Medula Espinhal

Observando Dentro do Crânio: O Cérebro e suas Partes

O neocórtex: Controlando os controladores

Abaixo do neocórtex: O tálamo

O sistema límbico e outras áreas subcorticais importantes

Fazendo a transição entre o cérebro e a medula espinhal

Observando as diferenças: Tamanho, estrutura e outras variações

A Medula Espinhal: A Intermediária entre os Sistemas Nervosos

Observando o reflexo espinhal

Movendo seus músculos

Lutando ou Fugindo: O Sistema Nervoso Autônomo

Como Sabemos o que Sabemos sobre Atividade Neural

Examinando problemas causados por danos cerebrais

Usando tecnologia para visualizar o cérebro: Dos antigas EEGs até hoje

CAPÍTULO 3: Entendendo como os Neurônios Funcionam

Básico sobre Neurônios: Não é Só Mais Uma Célula no Corpo

Enviando e recebendo informação entre neurônios:

Receptores sinápticos

Recebendo dados do ambiente: Receptores especializados

Receptores ionotrópicos *versus* metabotrópicos

As três principais classes funcionais de neurotransmissores

Que Chocante! Neurônios como Dispositivos Elétricos de Sinalização

Caramba, pulsos — O potencial de ação

Fechando o ciclo: Do potencial de ação à liberação do neurotransmissor

Movendo-se com Neurônios Motores

Células Não Neuronais: Células da Glia

Astrócitos

[Oligodendróцитos e células de Schwann](#)
[Células da micróglia](#)
[Técnicas de Registro](#)
[Microeletrodos extracelulares individuais](#)
[Redes de microeletrodos](#)
[Eletrodos intracelulares de agulha](#)
[Eletrodos Patch-clamp](#)
[Dispositivos de imagem ótica](#)

PARTE 2: TRADUZINDO O MUNDO INTERNO E EXTERNO ATRAVÉS DOS SENTIDOS

CAPÍTULO 4: Sentindo do Seu Jeito: Os Sentidos da Pele

[Como Você Sente? A Verdade sobre a Pele e seus Neurônios Sensoriais](#)
[Propriedades gerais da pele](#)
[Sentindo o toque: Os mecanorreceptores](#)
[Como os mecanorreceptores funcionam](#)
[Sentindo temperatura e dor](#)
[Sentindo posição e movimento: Propriocepção e cinestesia](#)
[Receptores da Pele, Circuitos Espinhais Locais e Projeções para o Cérebro](#)
[Saídas do receptor somatossensorial](#)
[Localizando a sensação: Áreas sensoriais corticais especializadas](#)
[Entendendo os Aspectos Complexos da Dor](#)
[Reduzindo — ou ignorando — a dor](#)
[Livre de dor e odiando isso: Neuropatia periférica](#)
[Dor crônica e diferenças individuais em percepção de dor](#)

CAPÍTULO 5: Observando a Visão

[Os Olhos Vencem: Uma Olhada Rápida em seus Olhos](#)
[A retina: Convertendo fótons em sinais elétricos](#)
[Capturando fótons: Luz e fototransdução](#)
[Enviando a mensagem ao cérebro](#)

Processando sinais dos fotorreceptores: Células horizontais e bipolares
Enviando e formatando a mensagem: Células ganglionares e amácrinas
Dos Olhos aos Centros de Visão do Cérebro
Destino: Tálamo
Outros destinos
Do tálamo ao lobo occipital
Problemas de Visão e Ilusões Visuais
Parecem iguais para mim: Daltonismo
Entendendo a cegueira
Ilusões visuais

CAPÍTULO 6: Falando Alto: O Sistema Auditivo

A Orelha: Capturando e Decodificando Ondas Sonoras
Reunindo sons: A orelha externa
A orelha média
Tocando acordes para o cérebro: A orelha interna
Dando Sentido aos Sons: Projeções Auditivas Centrais
Pare antes do tálamo
Em direção ao tálamo: O núcleo geniculado medial
Processando sons no cérebro: O lóbulo temporal superior
Lidando com padrões auditivos complexos
Localizando Sons
Calculando o azimute (ângulo horizontal)
Detectando elevações
Eu Não Consigo Lhe Ouvir: Surdez e Zumbidos
Perda auditiva
Ah, aqueles mosquitos zzz zzz zzz zzz zzz zzz:
Zumbidos

CAPÍTULO 7: Odores e Paladar

Que Cheiro É Esse?
Classificando as coisas pelo bulbo olfatório
Projetando por caminhos diferentes
Especificando mais no córtex orbitofrontal

Tendo Bom Gosto

A língua discriminante: Os quatro gostos básicos

Enviando a mensagem do gosto ao cérebro:

Codificação do gosto

Identificando e lembrando dos gostos

O Papel do Aprendizado e da Memória no Paladar e no Olfato

Falta de Paladar e Problemas no Olfato

Pouco ou nenhum olfato

Saciedade

PARTE 3: SEGUINDO EM FRENTE: SISTEMAS MOTORES

CAPÍTULO 8: Os Fundamentos dos Movimentos

Identificando os Tipos de Movimento

Movimentos que regulam funções corporais internas

Movimentos reflexivos

Movimentos planejados e coordenados

Controlando o Movimento: Planejamento Central e Execução Hierárquica

Ativando movimentos musculares involuntários

Ativando o reflexo de retirada

Subindo na hierarquia: Locomoção

Usando seu cérebro para comportamento motor complexo

Puxando a Carga: Células Musculares e seus Potenciais de Ação

Distúrbios Musculares e do Neurônio Motor Muscular

Miastenia grave

Doenças virais do neurônio motor: Raiva e poliomelite

Lesão da medula espinhal

CAPÍTULO 9: Coordenando Mais as Coisas: A Medula Espinhal e as Vias Medulares

O Reflexo de Retirada: Uma Resposta de Ciclo Aberto

Mantenha sua Posição! Reflexos de Ciclo Fechado

Forças opostas: Pares musculares extensor-flexor

Determinando a taxa de disparo correta com o circuito neural comparador

Os Reflexos Moduladores: Equilíbrio e Locomoção

Mantendo o equilíbrio: O reflexo vestibulo-espinhal

Faça a locomoção

Corrigindo Erros sem Feedback: O Cerebelo

Observando os sistemas cerebelares

Prevendo a localização do membro durante o movimento

Focando em controle do movimento cortical e tronco encefálico

CAPÍTULO 10: Planejando e Executando Ações

Transformando o Movimento de Reflexos a Conscientes, ou Ação Gerada por Objetivo

Como os lóbulos frontais funcionam

Planejando, corrigindo, aprendendo: Córtex pré-frontal e processadores subcorticais

Memória operacional (ou de trabalho)

Iniciando ações: Gânglios basais

No meio das coisas: Áreas suplementares e pré-motoras

O cerebelo: Onde você coordena e aprende movimentos

Juntando tudo

Onde Estão os Neurônios de Vontade Própria?

O que vem primeiro: O pensamento ou a ação?

Contemplando os resultados do estudo

Você ainda é responsável!

Descobrimos Neurônios Novos (e Estranhos)

Neurônios-espelho

Neurônios von Economo

Quando Tiramos as Rodinhas: Distúrbios Motores

Miastenia grave

Danos à medula espinhal e ao cérebro

Degeneração dos gânglios basais

Doença de Huntington

CAPÍTULO 11: Ações Inconscientes com Grandes Implicações

Trabalhando nos Bastidores: O Sistema Nervoso

Autônomo

Entendendo as funções do sistema nervoso autônomo

Dividindo e conquistando: Subsistemas simpático e parassimpático

Controlando o sistema nervoso autônomo

Sinais de cruzamento: Quando o sistema nervoso autônomo erra

Bons Sonhos: O Sono e os Ritmos ou Ciclos Circadianos

Sincronizando o relógio biológico com exposição à luz

Observando os diferentes estágios do sono

Associações funcionais dos ritmos cerebrais

Controlando os ciclos do sono

Sonhos não tão bons: Combatendo os distúrbios do sono

PARTE 4: INTELIGÊNCIA: O CÉREBRO PENSANTE E A CONSCIÊNCIA

CAPÍTULO 12: Entendendo a Inteligência, a Consciência e as Emoções

Definindo Inteligência

Entendendo a natureza da inteligência: Geral ou especializada?

Componentes da inteligência

Observando os diferentes níveis de inteligência

Inteligência Emocional

Lidando com memórias de reações emocionais fortes

Emocionando-se com o sistema límbico

Entendendo a Consciência

Analisando suposições sobre a consciência

Tipos de consciência

Estudando a consciência

Dois campos e um meio-termo

Processamento inconsciente: Visão cega, negligência e outros fenômenos

CAPÍTULO 13: Como o Cérebro Processa os Pensamentos

O Cérebro: Assumindo o Comando em Vários Níveis

Tudo sobre o Neocórtex

Os quatro principais lobos do cérebro e suas funções

Substância cinzenta *versus* substância branca

Conectividade universal *versus* de pequeno mundo

Minicolumnas e os seis graus de separação

Definindo a estrutura de seis camadas do córtex

Viva o neocórtex!

Controlando o Conteúdo do Pensamento: Caminhos

Sensoriais e Hierarquias

Retransmissões sensoriais do tálamo ao córtex

O hipocampo: Especializando para memória

Dividindo e Conquistando: Linguagem, Visão e os

Hemisférios Cerebrais

Sistemas cerebrais especializados para linguagem

Vendo o todo e as partes: Assimetrias de
processamento visual

Onde Mora a Consciência

Linguagem e o dano do hemisfério esquerdo ou direito

Entendendo o “intérprete do lado esquerdo”

CAPÍTULO 14: O Cérebro Executivo

Obtendo o Cérebro que Você Tem Hoje: O Neocórtex
versus Seu Cérebro Reptiliano

Meu neocórtex é maior que o seu: Observando
tamanhos relativos

A relação entre o tamanho do córtex pré-frontal e a
habilidade de perseguir metas

Memória Operacional, Resolução de Problemas e o Córtex
Pré-frontal Lateral

Processos cerebrais gerindo memória operacional

Os limites da memória operacional

Perseverança: Ficando com o velho, mesmo quando
não funciona mais

Decidindo-se e Mudando de Ideia: O Córtex Orbitofrontal

Pressentindo: Reações emocionais aprendidas

[Apostando em acertar: Correr riscos, aversão e prazer](#)
[Raciocínio baseado em casos: Pensando sobre](#)
[consequências sociais](#)
[Já estamos chegando? O Córtex Cingulado Anterior](#)
[Registrando erros e mudando de táticas](#)
[Agindo sem pensar](#)
[Quem está cuidando da loja? Problemas no córtex](#)
[cingulado anterior](#)

CAPÍTULO 15: Aprendizado e Memória

[Aprendizado e Memória: Mais uma Maneira de se Adaptar](#)
[ao Ambiente](#)
[Adaptações de desenvolvimento](#)
[Aprendizado clássico](#)
[Enviando Mais ou Menos Sinais: Adaptação *versus*](#)
[Facilitação](#)
[Adaptação](#)
[Facilitação](#)
[Estudando habituação e sensibilização em lesmas do](#)
[mar](#)
[Explorando o que Acontece Durante o Aprendizado:](#)
[Mudando Sinapses](#)
[Cálculo neural: Portas neurais E e OU](#)
[O neurônio McCulloch-Pitts](#)
[Reconectando seu cérebro: O receptor NMDA](#)
[O Papel do Hipocampo no Aprendizado e na Memória](#)
[Passando da memória de curto para longo prazo](#)
[Uma matriz de detectores de coincidências](#)
[Lembrando-se de como saber: Mecanismos corticais](#)
[Saber *versus* saber que você sabe: Contexto e](#)
[memória episódica](#)
[Perdendo sua Memória: Esquecimento, Amnésia e Outros](#)
[Distúrbios](#)
[Ficando mais Crânio: Melhorando seu Aprendizado](#)
[Distribuindo o tempo de estudo por muitas sessões](#)
[curtas](#)
[Dormindo o suficiente](#)

Praticando em sua mente
Recompensando e punindo

CAPÍTULO 16: Desenvolvendo e Modificando Circuitos

Cerebrais: Plasticidade

Desenvolvendo desde a Concepção

Surgindo da ectoderme: O sistema nervoso
embrionário

Adicionando camadas: O desenvolvimento do córtex
cerebral

Conectando tudo: Como os axônios conectam várias
áreas do cérebro umas às outras

Aprendendo com a Experiência: Plasticidade e o
Desenvolvimento de Mapas Corticais

Mapeando tudo: Colocando-se em um mundo visual,
auditivo e de toque

Disparando e conectando: Observando a lei de Hebb

Efeitos ambientais: Inato *versus* adquirido

Genética: Especificando o procedimento de construção
cerebral

Escolhendo o Caminho Errado: Distúrbios do Sistema
Nervoso do Desenvolvimento

Buscando erros genéticos do desenvolvimento em
ratos mutantes

Efeitos ambientais no desenvolvimento do cérebro
humano

O Envelhecimento Cerebral

Vivendo muito e bem: Mudanças da expectativa de
vida em estratégia cerebral

Acumulando afrontas: Disfunções cerebrais específicas
da idade

Doenças autoimunes

Derrames

Tumores

CAPÍTULO 17: Disfunções Neurais, Doenças Mentais e Drogas **que Afetam o Cérebro**

[Observando as Causas e Tipos de Doenças Mentais](#)

[Avarias genéticas](#)

[Doenças mentais do desenvolvimento e do ambiente](#)

[Doenças mentais com componentes genéticos e do desenvolvimento misturados](#)

[A Promessa dos Produtos Farmacêuticos](#)

[Remédios que afetam os receptores GABA](#)

[Remédios que afetam a serotonina](#)

[Remédios que afetam a dopamina](#)

[Algumas substâncias psicoativas naturais](#)

PARTE 5: A PARTE DOS DEZ

CAPÍTULO 18: Dez (Ou Mais) Estruturas Cerebrais Cruciais..

[O Neocórtex](#)

[O Tálamo, Passagem para o Neocórtex](#)

[O Pulvinar](#)

[O Cerebelo](#)

[O Hipocampo](#)

[Áreas de Wernicke e de Broca](#)

[A Área Facial Fusiforme](#)

[A Amígdala](#)

[O Córtex Pré-frontal Lateral](#)

[A Substância Negra \(Gânglios Basais\)](#)

[O Córtex Cingulado Anterior](#)

CAPÍTULO 19: Dez Truques dos Neurônios que os Fazem Fazer o que Fazem

[Superando o Limite de Tamanho do Neurônio](#)

[Obtendo o Maior Retorno com Espinhas Dendríticas](#)

[Receptores Ionotrópicos: Permitindo que Neurônios se Comuniquem Quimicamente](#)

[Especializando-se para os Sentidos](#)

[Calculando com Correntes de Canais Iônicos](#)

[Mantendo o Sinal Forte por Longas Distâncias](#)

[O Axônio: Enviando Sinais da Cabeça aos Pés](#)

[Acelerando as Coisas com a Mielinização](#)

Homeostase Neural

Mudando os Pesos Sinápticos para se Adaptar e Aprender

CAPÍTULO 20: Dez Fatos Incríveis sobre o Cérebro

Ele Tem 100 Bilhões de Células e um Quadrilhão de Sinapses

A Consciência Não Reside em Nenhuma Área Específica do Cérebro

Ele Não Tem Receptores de Dor

Cortar o Maior Trato de Fibra no Cérebro Produz Menos Efeitos Colaterais

O Cérebro de Einstein Era Menor que a Média Adultos Perdem Várias Centenas de Milhares de Neurônios por Dia Sem Efeito Perceptível

Gramma por Gramma, Requer Bastante Energia

É um Mito que Usamos Apenas 10% de Nosso Cérebro

Danos Cerebrais Podem Resultar em Habilidades Prodígios

Cérebros Adultos Podem Desenvolver Novos Neurônios

CAPÍTULO 21: Dez Tratamentos Promissores para o Futuro

Corrigindo Distúrbios do Desenvolvimento pela Terapia Genética

Aumentando o Cérebro com Manipulação Genética

Corrigindo Danos Cerebrais com Células-Tronco

Usando Estimulação Profunda do Cérebro para Tratar Distúrbios Neurológicos

Estimulando o Cérebro Externamente Com EMT e ETCC

Usando Neuropróteses para Perdas Sensoriais

Lidando com a Paralisia com Neuropróteses

Construindo um Cérebro Melhor com Neuropróteses

Engajando-se em Aprendizado Controlado por Computadores

Tratando Doenças com Nanorrobôs

Introdução

O mistério central sobre o cérebro é simplesmente este: como várias células interconectadas podem tornar cada um de nós o que somos — não apenas nossos pensamentos, memórias e sentimentos, mas nossa *identidade*. No presente, ninguém consegue responder a esta pergunta. Alguns filósofos acham que, a princípio, não há resposta.

Eu acredito que *podemos* entender como o cérebro nos faz o que somos. Este livro, embora certamente não contenha a resposta completa, indica o caminho para o que talvez seja a resposta: resumindo, o cérebro é feito de neurônios, cada qual é um pequeno computador complexo. Partes do sistema nervoso fazem sugestões para o resto dele sobre o que você deve fazer em seguida. Outras partes processam as entradas sensoriais que você recebe e dizem ao sistema como as coisas estão até agora. Outras partes, ainda, particularmente aquelas associadas à linguagem, formam um diálogo corrente sobre tudo isso que está acontecendo; essa é a sua consciência.

Não é muito difícil compreender os conceitos, mas as pessoas acham que a neurociência é difícil. E por quê? Porque para que seu sistema nervoso realize essas funções, é preciso 100 bilhões de neurônios e um quadrilhão de conexões estruturadas ao longo de bilhões de anos de evolução e todos os anos de desenvolvimento e aprendizado humano que resultaram em quem você é e onde está agora.

Você precisa saber três coisas para entender como o sistema nervoso funciona. A primeira é como os próprios neurônios funcionam. A segunda é como os neurônios falam uns com os outros em circuitos neurais. A terceira é como os circuitos neurais formam um conjunto específico de módulos funcionais no cérebro. O conjunto específico de módulos que você tem o torna um humano. O conteúdo dos seus módulos específicos o torna único.

Nosso parente animal mais próximo, o chimpanzé, tem praticamente os mesmos neurônios e circuitos neurais que você e eu. Ele tem até a maioria dos mesmos módulos. Nós, humanos, temos alguns módulos extras que permitem a consciência. Entender isso é o objetivo deste livro.

Sobre Este Livro

Vamos encarar. A neurociência é um tópico complexo. E como poderia não ser, já que trata do cérebro, a estrutura mais complexa do universo conhecido? Neste livro eu explico algumas ideias e conexões muito complexas de uma maneira que tanto aqueles que frequentam cursos de introdução à neurociência quanto aqueles que são apenas interessados no tópico por diversão poderão entender.

Para usar e entender este livro, você não precisa saber nada sobre o cérebro, exceto que você tem um. Neste livro, eu trato o máximo possível do básico com linguagem simples e diagramas fáceis de entender, e quando você encontrar termos técnicos como *córtex cingulado anterior* ou *trato vestibulo-espinhal*, eu explico o que eles significam em linguagem clara.

Este livro é projetado para ser modular pela simples razão de que eu quero que você seja capaz de encontrar a informação de que precisa. Cada capítulo é dividido em seções, e cada seção contém informação sobre algum tópico relevante da neurociência, como:

- » Os componentes-chave do sistema nervoso: neurônios e glia
- » Como os neurônios funcionam e quais são os diferentes tipos de neurônios
- » Quais sistemas estão envolvidos em planejar e executar ações complexas
- » O papel do neocórtex em processar pensamentos

O melhor deste livro é que você decide onde começar e o que ler. É uma referência na qual você pode entrar e sair à vontade. Basta consultar o sumário ou o índice para encontrar a informação que quiser.

Nota: Você pode usar este livro como um texto suplementar em muitos cursos de graduação, porque eu discuto o funcionamento do neurônio e do cérebro como um sistema. Cursos de graduação de percepção típicos, por exemplo, dão introduções curtas (e não satisfatórias) a neurônios e processamento neural, e pouco, se algum, tratamento da cognição. Cursos de psicologia cognitiva e de neurociência normalmente tratam bem a cognição, mas frequentemente não ligam a cognição ao nível dos neurônios. Cursos de neurociência comportamental às vezes ignoram a cognição e a neurofisiologia praticamente

inteiras enquanto focam em explicar heurísticas e fenomenologia do comportamento e do aprendizado. Você também pode usar este livro como um auxiliar para cursos de pós-graduação ou de profissões da saúde nas quais o sistema nervoso ou doenças ou distúrbios mentais são mencionados, mas pouco tratamento explícito é dado ao sistema nervoso e ao cérebro.

Dentro deste livro você pode notar que alguns endereços da web se quebram em duas linhas de texto. Se quiser visitar uma dessas páginas, simplesmente digite o endereço exatamente como está no texto, fingindo que a quebra de linha não existe.

Penso que...

Ao escrever este livro, fiz algumas suposições sobre você. A saber:

- » Você não é um neurocientista ou neurocirurgião profissional, mas pode ser um estudante iniciante neste campo. (Se você notar que seu neurocirurgião está folheando uma cópia deste livro antes de remover partes do seu cérebro, você talvez deva buscar uma segunda opinião.)
- » Você está fazendo um curso que relaciona o funcionamento do cérebro, a cognição ou o comportamento e sente que se sairia melhor se tivesse uma compreensão sólida de como o sistema nervoso e seus componentes funcionam.
- » Você quer informações em pedaços, fáceis de acessar e fáceis de entender. E se tiver um pouquinho de humor, melhor ainda!

Se você se reconheceu nos pontos anteriores, então você está com o livro certo em mãos.

Ícones Usados Neste Livro

Os ícones neste livro lhe ajudam a encontrar informações específicas. Elas incluem:



DICA

Ver as coisas de modo um pouco diferente ou pensar nelas de um jeito novo pode facilitar o entendimento de conceitos potencialmente confusos. Busque este ícone para encontrar esses tipos de discussão “pense nisso desse jeito”.



LEMBRE-SE

Este ícone aparece próximo a conceitos-chave e princípios gerais dos quais você vai querer lembrar.



PAPO DE ESPECIALISTA

Em um assunto tão complicado quanto a neurociência, é inevitável que algumas discussões sejam bem técnicas. Felizmente para você, não é necessário saber as causas e razões detalhadas, mas eu incluo essa informação de qualquer maneira para aqueles que estão vorazmente curiosos ou adoram sofrer. Leia ou pule os parágrafos ao lado deste ícone à vontade.

Além Deste Livro

Além do material no livro impresso que está lendo agora, este produto também vem com alguns materiais online para acessar em qualquer lugar. A Folha de Cola traz informações sobre tipos e funções de células no sistema nervoso central, o papel do neocórtex, os hemisférios esquerdo e direito do cérebro, os quatro lóbulos do cérebro e mais. Para conseguir esta Folha de Cola, basta visitar www.altabooks.com.br e procurar pelo título do livro/ISBN.

De Lá para Cá, Daqui para Lá

Finalmente, o propósito deste livro é colocá-lo rapidamente no ritmo para entender os neurônios e o sistema nervoso, particularmente o cérebro, mas há muitos tópicos da neurociência que ficam muito além do escopo deste livro. Esta é uma amostra: metabolismo intraneuronal e cascatas de segundo mensageiro, associação de deficit neurológico com lesões em tratos e núcleos específicos, teoria do aprendizado tradicional, e genética moderna. Você pode achar discussões detalhadas da maioria desses assuntos em *Princípios de Neurociências*, 5ª edição, de Kandel, Schwartz e Jessel, a bíblia dos livros de neurociência.

1

Apresentando o Sistema Nervoso

Nesta parte...

Descubra o que são neurônios e o que eles fazem que permite que 100 milhões deles formem um cérebro humano.

Veja a estrutura geral do sistema nervoso central, do córtex ao tronco encefálico e medula espinhal.

Veja os detalhes dos neurônios como dispositivos elétricos de sinalização que processam entradas e, como resultado, secretam moléculas mensageiras.

Capítulo 1

Uma Rápida Viagem Através do Sistema Nervoso

NESTE CAPÍTULO

Seguindo a evolução do sistema nervoso

Entendendo como o sistema nervoso funciona

Listando as funções básicas do sistema nervoso

Vendo os tipos de disfunções neurais

Espiando as futuras contribuições da neurociência

Meu cérebro: é meu segundo órgão favorito.

— Woody Allen (*O Dorminhoco*, 1973)

O cérebro que você carrega em sua cabeça é, de longe, a estrutura mais complicada conhecida no universo, e tudo o que você é, foi e será surge da atividade dessa coleção de 1,36kg de 100 bilhões de neurônios.

Embora este livro seja sobre *neurociência*, o estudo do sistema nervoso, ele é principalmente sobre o cérebro, onde a maioria da ação do sistema nervoso acontece, em termos neurais. (O sistema nervoso central é formado por cérebro, retina e medula espinhal.) Se seu cérebro funciona bem, você pode ter uma vida longa, feliz e produtiva (salvo algumas circunstâncias infelizes, claro). Se você tem alguma disfunção cerebral, pode lutar para superar cada detalhe da vida, uma batalha que acontecerá dentro do seu cérebro. Então continue lendo para uma introdução ao sistema nervoso, como ele funciona, o que faz e o que pode dar errado.

Entendendo a Evolução do Sistema Nervoso

A Terra formou-se há 4,5 bilhões de anos. Biólogos evolucionistas acreditam que a vida unicelular *procariótica* (células sem um núcleo celular) apareceu na Terra menos de um bilhão de anos depois disso. O notável sobre essa data é que os geofísicos acreditam que esse é o ponto mais antigo em que o planeta esfriou o suficiente para sustentar a vida. Em outras palavras, a vida apareceu quase no mesmo instante (em tempo geológico) em que isso se tornou possível.

Por razões desconhecidas, levou mais de outro bilhão de anos para a vida *eucariótica* (células com núcleos) aparecer, outro bilhão de anos para a vida multicelular evoluir de células eucarióticas e *outro* bilhão de anos para os humanos surgirem — há menos de um milhão de anos. O processo que levou à vida multicelular ocorreu nos oceanos da Terra.

Especializando e comunicando



LEMBRE-SE

Em organismos multicelulares, o ambiente das células do lado de dentro do grupo celular é diferente do ambiente das células do lado de fora. Esses ambientes diferentes exigiam que as células nessas formas de vida multicelulares desenvolvessem um jeito de se especializar e se comunicar. Entender essa especialização é uma das chaves para entender como o sistema nervoso funciona.

Imagine uma bola de algumas dúzias de células em um oceano primitivo há bilhões de anos. Como as células de dentro da bola não estão expostas à água do mar, pode ser que elas consigam executar alguma função digestiva ou outra de forma mais eficaz, mas que não tenham como obter os nutrientes de que precisam da água do mar e nem tenham um jeito de se livrar do lixo. Para realizar essas tarefas, elas precisam da cooperação das células à sua volta.

Por isso, a vida multicelular permitiu — na verdade exigiu — que as células se

especializassem e se comunicassem. Células eucarióticas se especializaram regulando a expressão do DNA de maneira diferente para células dentro da bola de células *versus* aquelas do lado de fora. Enquanto isso, algumas das substâncias secretadas pelas células se tornaram sinais para que outras células respondessem.

Movendo para cá, para lá e para todo lugar — de maneira coordenada

Correntes, marés e ondas nos antigos oceanos da Terra moveram os organismos por aí, eles querendo ou não. Até organismos especializados para fotossíntese desenvolveram mecanismos de flutuação para se manterem na camada superior do oceano, onde fica a luz do sol. Outros mecanismos darwinianos de “sobrevivência do mais adaptado” causaram outras mudanças.

Alguns organismos multicelulares encontraram vantagem em se mover mais ativamente usando flagelos. Mas ter diferentes células em diferentes lados de um organismo multicelular movendo flagelos de modo descoordenado não é a melhor maneira de direcionar o movimento (imagine uma equipe de remo em que cada membro rema em uma direção diferente). Sem sincronização, o barco — o organismo, neste caso — não iria a lugar nenhum. O resultado? Redes de células especializadas com junções comunicantes entre elas evoluíram. Essas redes permitiram sinalização elétrica rápida por redes neurais parecidas com anéis que se tornaram especializadas em sincronizar flagelos do lado de fora do organismo.

Evoluindo para animais complexos

Bolas de células com sistemas nevosos se tornaram capazes de se mover de modo coordenado nos oceanos, evoluindo para animais complexos com neurônios sensoriais e outros neurônios especializados.

Cerca de meio bilhão de anos atrás, invertebrados, como os insetos, rastejaram para a terra firme para devorar as plantas que cresciam lá há milhões de anos. Mais tarde, alguns peixes pulmonados vertebrados se aventuraram na terra por breves períodos, quando poças de maré e outros corpos rasos de água secaram, forçando-os a se contorcerem para chegar a uma poça maior. Alguns gostaram tanto que acabaram ficando na terra quase o tempo todo e se tornaram anfíbios,

alguns dos quais se transformaram mais tarde em répteis. Alguns dos répteis deram origem aos mamíferos, cujos descendentes somos nós.

Entra o neocórtex

Quando você vê o cérebro humano de cima ou de lado, quase tudo o que vê é o neocórtex. É chamado “neo” porque é uma invenção relativamente recente dos mamíferos. Antes dos mamíferos, animais como répteis e pássaros tinham cérebro relativamente pequeno, com áreas muito especializadas para processar informação sensorial e controlar o comportamento.

O que aconteceu com a evolução dos mamíferos foi que um circuito específico do cérebro expandiu enormemente como uma camada adicional de processamento colocada no topo de todas as áreas cerebrais antigas para processamento sensorial e controle motor.

Neurocientistas não têm certeza de como e por que o neocórtex evoluiu. Pássaros e répteis (e dinossauros, aliás) se saíram muito bem com seus cérebros pequenos e especializados antes da expansão massiva do neocórtex que ocorreu nos mamíferos. De qualquer maneira, uma vez que os mamíferos chegaram, o neocórtex aumentou tremendamente, diminuindo o resto do cérebro que havia evoluído anteriormente. Isso ocorreu apesar do fato de cérebros grandes serem caros, metabolicamente. O cérebro humano consome cerca de 20% do metabolismo do corpo, apesar de representar apenas cerca de 5% do peso corporal.

Observando como o Sistema Nervoso Funciona

Observe praticamente qualquer foto do cérebro e verá imediatamente que ele consiste de várias regiões diferentes. O cérebro não parece ser uma massa amorfa de tecido neuronal que simplesmente preenche o interior do crânio.

Dada sua aparência, há duas perguntas muito importantes e relacionadas:

- » As diferentes regiões do cérebro que parecem diferentes realmente fazem coisas diferentes?

» As regiões que parecem iguais fazem a mesma coisa?

A resposta para ambas as perguntas? Mais ou menos. A próxima seção explica.

O importante papel dos neurônios

O sistema nervoso, explicado em detalhes no [Capítulo 2](#), consiste no sistema nervoso central (cérebro, retina e medula espinhal), e no sistema nervoso periférico (os axônios sensoriais e motor, que conectam o sistema nervoso central aos membros e órgãos). O sistema nervoso periférico também inclui o sistema nervoso autônomo (que regula processos corporais como digestão e frequência cardíaca) e o sistema nervoso entérico, que controla o sistema gastrointestinal.

CAMPOS E CAROÇOS: PRIMEIRAS TEORIAS SOBRE COMO O CÉREBRO FUNCIONA

O início da história da neurociência viu várias teorias do funcionamento do cérebro. Duas das mais interessantes são as teorias da *frenologia* e do *campo agregado*.

As teorias do campo agregado supunham que, para a maior parte, o cérebro é um grande circuito neuronal único cujas capacidades são relacionadas, em sua maioria, a seu tamanho total. Essas teorias supunham que a estrutura interna do cérebro é de pouca importância para entender seu funcionamento.

No outro extremo estão os frenologistas, que acreditavam que quase toda característica humana, incluindo atributos como cautela, coragem e esperança, está localizada em partes específicas do cérebro. Essas pessoas acreditavam que o desenvolvimento desses atributos podem ser determinados medindo a altura do crânio sobre essas áreas (caroços), presumindo que o cérebro abaixo cresce e empurra o crânio para cima para traços que são altamente desenvolvidos. Você pode ler mais sobre frenologia no [Capítulo 12](#).

Todas as divisões do sistema nervoso são baseadas universalmente nas funções dos neurônios. *Neurônios* são células especializadas que processam informação. Como todas as células, eles são inacreditavelmente complicados à sua própria

maneira. Todos os sistemas nervosos em todas as espécies animais têm quatro tipos básicos de células funcionais:

- » **Neurônios sensoriais:** Estes neurônios informam ao resto do cérebro sobre o ambiente externo e interno.
- » **Neurônios motores ou efetadores:** Neurônios motores contraem músculos e medeiam comportamentos, e neurônios de outras saídas estimulam glândulas e órgãos.
- » **Neurônios de comunicação:** Transmitem sinais de uma área do cérebro para outra.
- » **Neurônios de associação ou associativos:** A maioria dos neurônios em vertebrados é de interneurônios envolvidos em associações locais. Interneurônios de associação extraem e processam informações vindas dos sentidos, comparam-na com o que está na memória e a utilizam para planejar e executar o comportamento. Cada uma das várias centenas de regiões do cérebro contém várias dúzias de tipos distintos de interneurônios de associação que medeiam a função dessa área do cérebro.

O que realmente distingue o sistema nervoso de qualquer outro grupo de células funcionais é a complexidade das interconexões neurais. O cérebro humano tem cerca de 100 bilhões de neurônios, cada um com um conjunto único de cerca de 10 mil entradas sinápticas de outros neurônios, produzindo cerca de um quadrilhão de sinapses. O número de estados distintos possíveis desse sistema é praticamente incontável.

Você pode ler uma discussão detalhada sobre neurônios e como eles funcionam no [Capítulo 3](#).

Associando em circuitos, segmentos e módulos

A maior parte do cérebro, que é o que você realmente vê quando olha para um cérebro de cima ou de lado, é o neocórtex. O neocórtex é, na verdade, uma folha de células um pouco compactadas para caber dentro da cabeça. Os neurônios no neocórtex formam um circuito neural complexo, a *minicolumn* (minicoluna), que é repetido milhões de vezes pela superfície cortical.



LEMBRE-SE

O cérebro contém muitas áreas especializadas associadas com sentidos específicos (visão *versus* audição, por exemplo) e outras áreas mediando saídas motoras específicas (como mover a perna *versus* a língua). A função de diferentes áreas do cérebro não depende de uma estrutura específica de *minicolumns* dentro dela, mas de entradas e saídas.

Então, apesar de os tipos de células e circuitos no córtex auditivo serem similares àqueles nos córtices visual e motor, o córtex auditivo é o córtex auditivo porque recebe entradas da cóclea (uma parte da orelha) e porque envia saídas para áreas associadas com o processamento de informação auditiva e que a utilizam para guiar o comportamento.

Muitas outras partes do sistema nervoso também são feitas de circuitos repetidos ou módulos de circuitos, embora sejam diferentes em partes distintas do cérebro:

- » **A medula espinhal** consiste em segmentos muito similares (cervical, torácica, lombar, e assim por diante), cuja estrutura é repetida da borda da medula, no topo da medula espinhal, até os segmentos coccígeos no final.
- » **O cerebelo**, uma estrutura proeminente na parte de trás do cérebro abaixo do neocórtex, está envolvido em afinar sequências motoras e aprendizado motor. Dentro do cerebelo há circuitos neurais repetidos formando módulos que lidam com planejamento motor, execução motora e equilíbrio.



LEMBRE-SE

Todos os módulos do sistema nervoso central são extensivamente interconectados. Se fizer um corte em qualquer parte do cérebro, você verá que ele tem mais substância branca, ou *tratos de axônios* de aparência pálida (os “cabos” neurais que conectam neurônios uns aos outros), do que *substância cinza* mais escura (corpos celulares neurais e dendritos, que recebem entradas de outros neurônios e fazem as associações neurais). Eis o porquê: o cérebro usa

interconexões locais entre neurônios para fazer associações em circuitos neurais. Entretanto, cada neurônio contacta apenas uma fração dos outros neurônios no cérebro. Para chegar a outros módulos cerebrais para outras associações, os resultados dessas associações devem ser enviados por projeções de longa distância através de tratos de axônios de neurônios de comunicação.

Que carga: O papel da eletricidade

A maioria dos neurônios são células especializadas para associação e comunicação. Eles têm dois tipos de ramos: *dendritos* (que normalmente recebem entradas de outros neurônios) e *axônios* (que são as saídas dos neurônios para outros neurônios ou outros destinos, como os músculos) emanando de seus corpos celulares.

Dendritos neuronais podem ter centenas de micrômetros de comprimento, e axônios neurais podem atingir um metro (por exemplo, axônios correm de células únicas no córtex motor primário em seu cérebro até a base da sua medula espinhal). Como o neurônio é alongado pelos dendritos e axônios, se ele for processar sinais rapidamente, precisa de mecanismos para ajudar essa comunicação intracelular. Esse mecanismo? Eletricidade, cuja condução até o axônio é auxiliada pela bainha de mielina das células da glia.

Neurônios usam eletricidade para comunicar o que está acontecendo em suas diferentes partes. A ideia básica é a de que as entradas se espalhem pelos dendritos e provoquem o fluxo de corrente destes para o corpo celular. O corpo celular converte essa mudança de corrente elétrica em um conjunto de pulsos enviados pelo axônio a outros neurônios. Para descobrir mais sobre como os neurônios se comunicam em geral, veja o [Capítulo 3](#). Os capítulos na [Parte 2](#) explicam os detalhes específicos para cada sistema sensorial.

Entendendo a organização modular do sistema nervoso

O sistema nervoso tem uma organização modular geral. Os neurônios participam em circuitos locais consistindo em várias centenas de neurônios compostos de uma ou duas (ou três, às vezes quatro!) dúzias de tipos diferentes de neurônios. Esses circuitos locais realizam associações neurais em entradas para o circuito e enviam os resultados para outros circuitos como saídas através de projeções

neurais.

Circuitos locais formam módulos que realizam certas funções, como ver linhas verticais, ouvir tons de 10.000Hz, causar a contração de um músculo específico do dedo ou fazer o coração bater mais rápido. Grupos de módulos similares formam regiões importantes do cérebro, das quais há várias centenas. Módulos no cérebro, na medula espinhal, no sistema nervoso periférico e no sistema nervoso autônomo funcionam todos juntos para manter sua sobrevivência, regulando seu ambiente interno e gerindo sua interação com o ambiente externo. Claro, humanos fazem mais do que apenas sobreviver. Somos capazes da linguagem, da autorreflexão, da tecnologia e da curiosidade sobre nosso lugar no universo.

Observando as Funções Básicas do Sistema Nervoso

Animais têm sistemas nervosos, mas plantas não. A pergunta é: por que não? Ambos são multicelulares, e muitas plantas, como árvores, são muito maiores que os maiores animais.

COMA SEU CÉREBRO, SEU TOLO!

Ascídias são filtradoras (filtram nutrientes da água do oceano) que vivem no fundo do mar. O interessante sobre esses organismos, além das muitas formas e cores que podem ter, é que eles têm uma forma larval móvel com um gânglio cerebral que controla o nado, mas a forma adulta é *séssil* (ancorada, como uma planta).

Durante a metamorfose para a forma adulta, a ascídia digere seu gânglio central e, assim, “come o próprio cérebro”, porque, em forma de planta, não precisa mais dele.

A diferença-chave, claro, é o movimento. Todos os animais se movem, mas quase nenhuma planta o faz. Sistemas nervosos possibilitam o movimento, e isso é o que separa plantas e animais.

Sentindo o mundo ao seu redor

Neurônios sensoriais detectam energia e substâncias de dentro e de fora de nosso corpo. Detectores de energia incluem fotorreceptores no olho ([Capítulo 5](#)), células ciliadas auditivas na cóclea ([Capítulo 6](#)) e mecanorreceptores na pele, que detectam pressão e vibração ([Capítulo 4](#)). Células sensoriais que detectam moléculas incluem neurônios olfativos e papilas gustativas ([Capítulo 7](#)).

Nós também temos detectores dentro de nosso corpo que detectam a temperatura corporal, os níveis de CO₂, a pressão sanguínea e outras indicações de funções corporais. Os sistemas nervosos central e autônomo (discutidos no [Capítulo 11](#)) usam as saídas desses sensores internos para regular funções corporais e mantê-las em uma faixa aceitável (homeostase). Isso normalmente ocorre sem nos darmos conta.



LEMBRE-SE

Neurônios sensoriais são os mais especializados de todos os neurônios porque têm mecanismos únicos para responder a um tipo específico de energia ou detectar uma substância específica (como em receptores de cheiro e gosto). Por exemplo, alguns animais podem sentir diretamente o campo magnético da Terra. Eles fazem isso porque têm células que depositaram pequenos cristais de magnetita em seu citoplasma que reagem à força desse campo magnético para gerar um sinal elétrico na célula. Esse sinal elétrico é, então, comunicado a outras células no sistema nervoso do animal, para navegação.

Movendo-se com neurônios motores

A maioria dos neurônios são interneurônios de associação que recebem entradas de outros neurônios e têm saídas para outros. No entanto, alguns neurônios, como aqueles listados na seção anterior, são diferentes:

- » **Alguns neurônios são especializados para a sensação.** A entrada para esses neurônios vem do mundo, não de outros neurônios.
- » **Alguns neurônios enviam sua saída para músculos, glândulas ou órgãos, em vez de para outros neurônios.** Dessa maneira, eles estimulam a ação, que pode ser qualquer coisa, desde secretar um hormônio específico para regular um processo corporal até

correr atrás do carrinho de doces do outro lado da rua.



LEMBRE-SE

Nosso corpo executa dois tipos bem diferentes de movimento. O *movimento voluntário* é controlado pelo sistema nervoso central, cujos neurônios motores inervam *músculos estriados* (também envolvidos no reflexo). Nós também temos *músculos lisos* controlados por neurônios no sistema nervoso autônomo, como no sistema digestório ou aqueles que controlam a pupila do olho. O movimento é um tópico tão importante na neurociência que eu dedico toda a [Parte 3](#) a ele.

Decidindo e fazendo

Sistemas nervosos centrais são complexos em mamíferos porque grandes áreas do neocórtex conduzem o controle motor, o processamento sensorial e, por falta de um termo melhor, o que acontece no meio. Dedicar uma grande quantidade de tecido cerebral para controle motor permite padrões sofisticados e complexos de movimento. Grandes áreas cerebrais processando entradas sensoriais podem permitir que você reconheça padrões complexos nessas entradas.

Grandes partes do cérebro não dedicadas diretamente a controlar o movimento ou processar entrada sensorial são tradicionalmente chamadas de *córtex de associação*. Embora juntar todos os córtices não sensoriais e não motores sob um mesmo termo não seja muito preciso, é claro que o córtex de associação permite que contingências muito complexas existam entre o que é realmente recebido pelos sentidos e qual comportamento ocorre como um resultado. Ou seja, um neocórtex grande permite que muitas decisões aconteçam sobre o que você fará.

Entre os mamíferos, aqueles que tendemos a considerar os mais inteligentes, como primatas, cetáceos e, talvez, elefantes, têm os maiores neocórtices. Bem, não é só o neocórtex que tem impacto na inteligência; o tamanho do lobo frontal também. O mais inteligente entre os animais listados (os primatas) tem os maiores lobos frontais em relação ao resto do neocórtex.



LEMBRE-SE

A parte mais anterior (ou seja, da frente) do lobo frontal é chamada de *córtex pré-frontal*. Esta área é expandida em primatas e particularmente em humanos. O córtex pré-frontal controla o nível mais abstrato de planejamento de metas.

Se você não tem lobos frontais grandes, seu comportamento tende a ser dominado por necessidades atuais e o que acontece atualmente no mundo à sua volta. Se você é um lagarto, você tem fome, sono, calor, busca um companheiro ou corre perigo de ser pego por um predador. Você tem vários repertórios comportamentais, e seu cérebro seleciona entre eles. Por exemplo, você pode estar à procura de um companheiro. Nesse caso, está seguindo um programa motor em-busca-de-amor. Mas quando você percebe um falcão circulando, troca para o programa evitar-falcões e procura um esconderijo.

Mamíferos, com seus lobos frontais, têm a capacidade de planejar complexas sequências de ação com vários passos. Eles podem evitar falcões e ainda lembrar onde o companheiro em potencial estava e retornar à procura dele depois que o falcão for embora. Mamíferos podem interagir em grandes grupos sociais nos quais seu relacionamento com cada membro é individualizado, não apenas baseado em quem é maior ou menor ou mais ou menos receptivo a investidas sexuais no momento.

Processando pensamentos: Usando inteligência e memória

Quando pensamos em inteligência, normalmente pensamos sobre as diferenças entre humanos e animais, embora alguns comportamentos animais sejam certamente reconhecidos como inteligentes. Dois atributos — nossa capacidade de linguagem e nossa memória episódica — são associados à inteligência humana. As seções seguintes esboçam muito brevemente os pontos-chave relacionados à memória, linguagem e inteligência. Para uma discussão completa da hierarquia da inteligência — e das descobertas-chave e dilemas atuais —, veja os [capítulos 12 a 15](#).

Linguagem

Um atributo associado à inteligência humana é a linguagem, que, quando definida como o uso de sequências de sinais com uma gramática complexa, parece ser unicamente humana. O interessante — na perspectiva neurocientista — é que ela fica só de um lado do cérebro (o lado esquerdo na maioria dos destros).

O que a torna incompreensível é que os dois lados de um cérebro humano parecem quase idênticos, tanto em organização de grande quanto de pequena escala. Ou seja, parece não haver diferença física entre as duas metades. Neurocientistas não conhecem um circuito ou estrutura ou célula única do lado esquerdo do cérebro que explicaria sua capacidade de linguagem comparada à falta dela do lado direito. Ainda assim, como visto em pacientes cujas metades esquerda e direita do cérebro foram desconectadas por razões médicas, o lado esquerdo é capaz de conduzir uma conversa sobre experiências recentes, mas o direito não.

Memória episódica

Outra distinção menos apreciada entre inteligência humana e animal é a capacidade humana da memória episódica. *Memória episódica* é a memória de um evento específico e seu contexto no tempo. Ela pode ser contrastada com a *memória semântica*, um tipo de memória associativa envolvendo o conhecimento geral de fatos ou associações. É a diferença entre saber quando você aprendeu que a capital do Acre era Rio Branco (episódica) e saber o fato de que a capital do Acre é Rio Branco (semântica).

Até animais primitivos podem formar memórias associativas, como em condicionamento clássico ou operante (o nome Pavlov lembra alguma coisa?), mas quase não há evidências de que animais não humanos tenham memórias episódicas, o que depende da ação da memória operacional no córtex pré-frontal. O córtex pré-frontal é maior em humanos do que em outros primatas, mas se até mamíferos não primatas têm córtices pré-frontais, então a pergunta seria: a memória episódica depende da linguagem? O que os neurocientistas sabem é que o planejamento complexo do qual os humanos são capazes depende de funções executivas no córtex pré-frontal.

Quando as Coisas Dão Errado:

Doenças Neurológicas e Mentais

Dada a enorme complexidade do cérebro, não deveria ser surpresa ele falhar às vezes. Distúrbios mentais variam daqueles com uma base genética clara, como síndrome de Down e do X Frágil, a distúrbios com hereditariedade alta, mas não absoluta, como esquizofrenia e autismo, até condições que podem ser quase completamente atribuídas a eventos da vida, como alguns tipos de depressão.

Alguns distúrbios mentais também são associados com o envelhecimento, como Alzheimer e Parkinson. Essas doenças não têm base genética clara, embora cada vez mais evidências apontem a associações entre alguns componentes genéticos e o risco para essas doenças. A doença de Huntington é genética, mas seus sintomas em geral não aparecem até a idade adulta.

O que pode dar errado com o cérebro pode ocorrer em vários níveis. As seguintes são apenas uma amostra das doenças mentais e neurológicas possíveis:

- » **Erros de desenvolvimento na estrutura bruta:** Mutações genéticas ou toxinas ambientais podem levar a defeitos na estrutura cerebral bruta, os quais podem incluir áreas cerebrais ausentes ou anormalmente pequenas, como o cerebelo, ou falta de tratos axônicos conectando áreas cerebrais.
- » **Erros de desenvolvimento em circuitos locais específicos:** Algumas teorias sugerem que, em pessoas com autismo, o equilíbrio entre conexões neurais de curto e longo alcance é enviesado para o curto alcance. Ou seja, uma superatenção aos detalhes e incapacidade de responder bem ao todo.
- » **Vias neurais disfuncionais:** Mutações em genes que especificam receptores neurotransmissores podem levar a um déficit de processamento do cérebro. Algumas áreas cerebrais podem compensar com outros receptores neuronais, mas outras podem não fazê-lo. O equilíbrio do receptor excitatório/inibitório pode estar envolvido na epilepsia e em algumas formas de depressão.
- » **Disfunções orgânicas causadas pelo ambiente:** O cérebro pode ser danificado por lesão visível, como um golpe na cabeça, ou por toxinas como chumbo e mercúrio, que produzem atrasos de desenvolvimento e outras incapacidades mentais sem sinais

evidentes de dano cerebral.

- » **Disfunções psicológicas causadas pelo ambiente:** Às vezes, doenças mentais, como alguns tipos de depressão, ocorrem depois de disparadores ambientais em pessoas que não tinham indicações prévias de problemas mentais. Uma questão crucial em doenças como depressão é se causas não orgânicas, como a perda de um ente querido, produzem depressão primariamente por mudar a neuroquímica cerebral.

Para mais informações sobre esses tipos de doenças e distúrbios, veja o [Capítulo 17](#).

Revolucionando o Futuro: Avanços em Vários Campos

Revoluções na neurociência que terão ramificações significantes na humanidade ocorrerão dentro de 20 anos nestas duas áreas:

- » Tratamentos e curas de disfunções
- » Aumento do cérebro além de suas capacidades “normais” até agora

Discuto ambas nas próximas seções.

Tratando disfunções

Até o último quarto do século XX, tentativas de tratar problemas cerebrais eram como tentar consertar um computador com um martelo e uma serra. Não havia ferramentas adequadas e nem o conhecimento sobre como usá-las. Pesquisas sobre o cérebro começaram a mudar isso, e as mudanças estão aparecendo agora.

Terapias farmacológicas

A maioria dos distúrbios mentais, incluindo depressão, esquizofrenia, ansiedade e transtorno obsessivo-compulsivo, é atualmente tratada primariamente com remédios. A maioria desses remédios atinge sistemas neurotransmissores.

Terapias farmacológicas variam em sua eficácia e efeitos colaterais. Lições

aprendidas da primeira e segunda gerações de remédios estão sendo usadas para projetar e selecionar agentes de terceira geração — ou mais. Embora o custo de levar um novo grande remédio ao mercado esteja perto de um bilhão de dólares, há esforços de financiamento internacional, privado e público, extensivo para desenvolvê-los. Remédios eficazes contra a maioria das doenças mentais, o abuso de substâncias ou a sociopatia transformariam a humanidade.

Transplantes

Transplantes neurais são uma grande esperança para tratar distúrbios neurológicos como Parkinson, que é causado pela morte de um número pequeno de células em áreas específicas do cérebro (a *substância negra*, neste caso). Podem consistir de tecido do doador ou células-tronco que podem se diferenciar nos tipos de células necessárias quando transplantadas para a região afetada.

Muitos laboratórios trabalham para transplantar tecido com células secretoras “estranhas” protegidas do sistema imunológico do paciente por membranas que permitam que os produtos secretórios saiam, mas que as células imunológicas do hospedeiro não entrem. Se as células encapsuladas responderem a níveis circulantes de neurotransmissores no hospedeiro de maneira adequada, elas podem regular os níveis do que secretam mais eficazmente do que com pílulas.

Estimulação elétrica

A estimulação cerebral profunda (ECP) é uma técnica em que o equilíbrio da atividade em um circuito neural envolvendo várias áreas cerebrais é alterada por estimulação contínua dos neurônios em uma parte do circuito. Ela evoluiu parcialmente das tentativas de alcançar os mesmos fins ao remover cirurgicamente áreas do cérebro que se pensava serem superativadas no circuito dos gânglios basais no mal de Parkinson. A ECP tem tido sucesso ao tratar Parkinson e certos tipos de tremores, e também é promissora com certos tipos de depressão.

Outro tipo de estimulação elétrica é a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr), que usa um forte campo magnético pulsado gerado fora do crânio para produzir correntes localizadas dentro de áreas cerebrais abaixo da bobina. Essas correntes estimulam e depois desligam a atividade cerebral por um período de tempo. Apesar da curta duração dos efeitos diretos, observaram-se benefícios em longo prazo em casos como depressões intratáveis. Nisso a EMTr parece ter agido quase como uma “terapia de choque” (terapia eletroconvulsiva,

ou ECT), mas sem convulsões e outros efeitos colaterais.

Uma técnica de estimulação elétrica chamada de estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) também promete melhorar a aprendizagem, reduzir a depressão e aumentar o autocontrole. A ETCC injeta cerca de 2 miliampères de corrente entre os eletrodos ânodo (positivo) e cátodo (negativo) posicionados em diferentes áreas cerebrais, dependendo de qual será modulada. Estudos sugerem que a atividade cerebral sob o ânodo melhora, enquanto a atividade cerebral sob o cátodo enfraquece. Assim como na EMTr, os efeitos parecem durar muito mais do que o tratamento, que é de cerca de 20 minutos para a ETCC.

Próteses neurais

Paralisia da medula espinhal e danos cerebrais são quase impossíveis de tratar porque os neurônios motores que ativariam os músculos foram todos mortos na lesão original ou se degeneraram por falta de uso. Um sonho há muito acalentado para reabilitação desses pacientes é interceptar os sinais cerebrais comandando movimentos, retransmiti-los depois da interrupção e conduzir os músculos diretamente com estimulação elétrica.

Outro tipo de prótese neural é para a substituição sensorial. De longe a mais bem-sucedida delas é o implante coclear para surdez. Mais de 80 mil deles foram feitos no mundo até o momento em que esse livro foi escrito. Na maioria dos casos, essas próteses permitem que o receptor tenha conversas normais, até mesmo ao telefone.

Próteses para a visão têm tido menos sucesso, parcialmente porque o canal de informação é muito maior (1 milhão de axônios de células da glia *versus* 30 mil fibras do nervo auditivo), e parcialmente porque a cóclea tem um ambiente único adequado para a introdução de uma prótese estimuladora. Projetos de demonstração de próteses visuais as implantaram na retina e no córtex visual, mas sem eficácia relevante. No entanto, o trabalho continua.

Terapias genéticas

Muitos distúrbios psicológicos e neurológicos ocorrem porque alguns sistemas neurotransmissores estão hiperativos, hipoativos ou fora do equilíbrio. Dado que a neurotransmissão é regulada pela expressão genética, modificá-la é um alvo terapêutico óbvio. Recentemente, a inserção de novos genes em animais e humanos adultos foi feita com terapias de transfecção viral, como *adenovírus modificados* (que produzem a gripe comum), para inserir um gene desejado no

genoma de um paciente que será, então, expressado como o DNA nativo do próprio paciente, mas que corrigirá o desequilíbrio do neurotransmissor. Terapias genéticas revolucionarão a medicina e a neurociência nas próximas décadas.

Aumentando funções: Mudando quem somos

Nós, humanos, estamos agora começando a evoluir. Essa evolução irá além das vacinas, cirurgias e próteses que alteram nosso corpo. Envolverá nosso cérebro, diretamente conectado a circuitos elétricos e, através destes, ao universo.

Usando as prováveis extensões da tecnologia atual, imagine usar uma prótese neural para acessar a internet ao apenas pensar. Próteses similares poderiam traduzir línguas em nossa cabeça e nos permitir fazer cálculos matemáticos complexos, bem como permitir que nos comuniquemos com qualquer pessoa apenas pensando nela.

Soa improvável? Considere que neuropróteses feitas de centenas de eletrodos já foram experimentalmente implantadas em algumas pessoas paralisadas ou cegas. Os princípios envolvidos em gravar ou estimular neurônios individuais no cérebro estão consolidados. Resta alcançar uma melhor resolução e processamento de sinal e implantes que durem mais, o que, sem dúvida, acontecerá em 20 anos.

Capítulo 2

Tudo sobre o Cérebro e a Medula Espinhal

NESTE CAPÍTULO

Observando os hemisférios e os lóbulos no cérebro

Uma exclusiva sobre diferenças de processamento baseado em gênero

Entendendo a função da medula espinhal no sistema nervoso central

Entendendo o papel do sistema nervoso autônomo

Focando em tecnologia de imagem

Neste momento, enquanto você lê isto, seu cérebro está ocupado processando imagens visuais desta página em letras, palavras e frases. Você entende o que essas imagens significam por causa de suas memórias de palavras em português e da gramática e porque seu conhecimento geral do mundo é ativado por essas palavras. Mas seu cérebro está sempre fazendo muito mais do que isso, não importa o quanto você esteja se concentrando na leitura. Ele controla e monitora constantemente *todas* as funções corporais, permitindo que você espirre, mude de posição na cadeira, levante sua xícara de café para beber, engula e respire.

O cérebro é parte de nosso sistema nervoso, que é uma rede de subsistemas e partes inter-relacionadas. O cérebro e a medula espinhal, juntos (mais a retina no olho), constituem o *sistema nervoso central*. A medula espinhal conecta-se aos músculos, órgãos e receptores através do *sistema nervoso periférico*, que inclui o sistema nervoso autônomo, que regula movimentos involuntários (pense em frequência cardíaca, processos digestivos e regulação da temperatura interna, só

para citar alguns). O sistema nervoso consiste em *neurônios*, que fazem o trabalho de processar e comunicar sinais, e *células da glia*, que formam as estruturas nas quais os neurônios residem e fornecem um apoio importante para mantê-los funcionando e felizes.

Este capítulo apresenta a anatomia bruta do cérebro e da medula espinhal (não bruta de violento, mas bruta de grande) e esboça a tecnologia usada para entender como o cérebro funciona, além de examinar a hipótese controversa de que o cérebro masculino e o feminino processam informações de maneira diferente.

Observando Dentro do Crânio: O Cérebro e suas Partes

A estrutura mais complexa do universo (que conhecemos) é a massa de 1,36kg dentro do seu crânio chamada cérebro. Ele consiste de cerca de 100 bilhões de neurônios, que é mais ou menos a mesma quantidade de estrelas na nossa Via Láctea e o número de galáxias no universo conhecido.

Como qualquer máquina complexa, o cérebro contém várias partes, cada qual com subpartes, que por sua vez também têm subpartes, até chegar aos seus “elementos mais básicos” — os neurônios.

A [Figura 2-1](#) mostra o cérebro visto pelo lado esquerdo. Ela destaca os quatro lobos principais (frontal, parietal, temporal e occipital). Também são exibidas as áreas sensoriais primárias, que, com exceção do olfato, recebem entrada direta da periferia através do tálamo. A área motora primária projeta diretamente a neurônios motores inferiores que controlam os músculos. Você também pode ver as áreas subcorticais neste corte, a saber, o cerebelo na parte inferior traseira do cérebro, e o tronco cerebral (mesencéfalo, ponte e medula) conectando o cérebro à medula espinhal. Não exibidos na [Figura 2-1](#) estão os 12 nervos cranianos que conectam o cérebro aos olhos, às orelhas, ao nariz, aos músculos faciais, à pele e a algumas glândulas.

O neocórtex: Controlando os controladores

Quase todo o cérebro mostrado na [Figura 2-1](#) (exceto o cerebelo e o tronco cerebral embaixo) é o *neocórtex*. *Neo* significa “novo”, e *córtex* significa algo como “casca” ou “escudo exterior”.

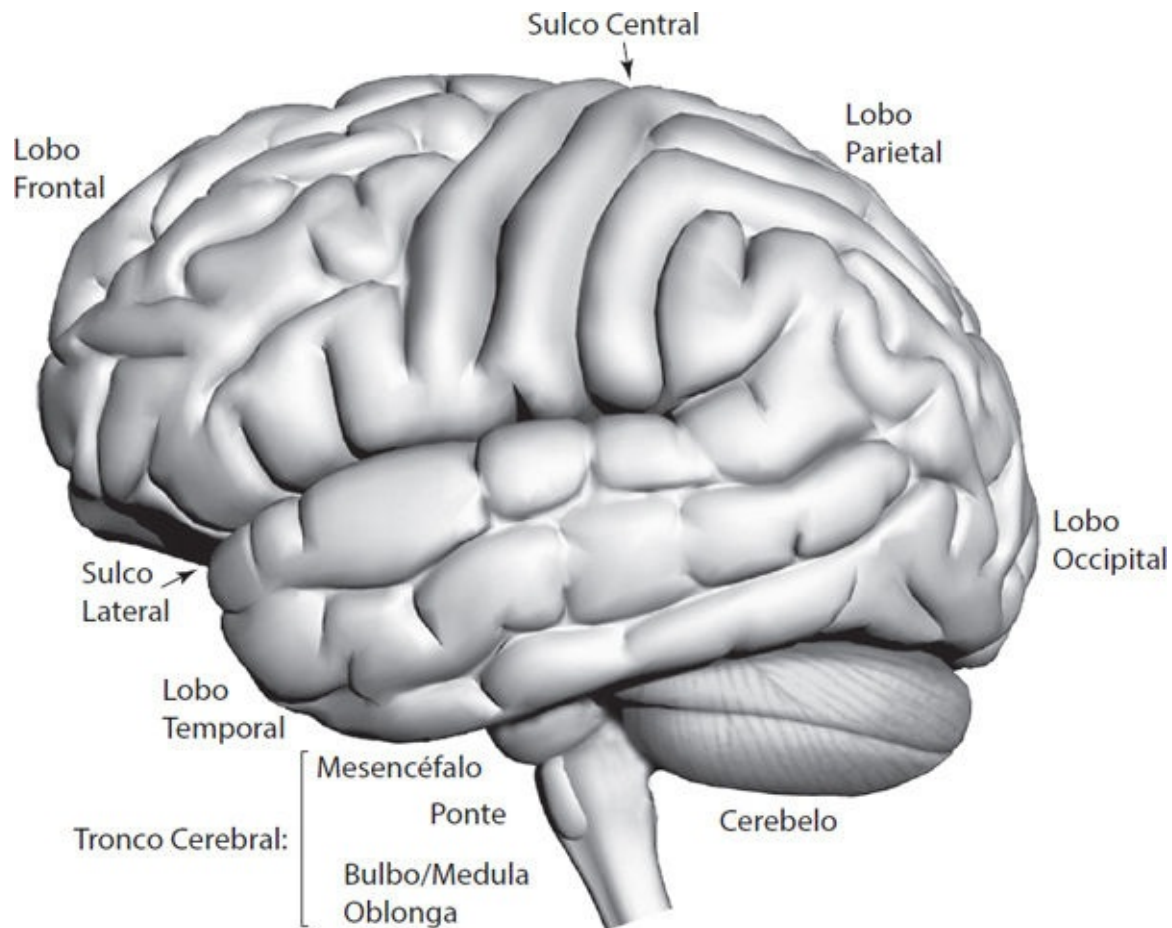


FIGURA 2-1: O neocórtex.

Ilustração por Frank Amthor

Embora o neocórtex pareça uma massa tridimensional com algumas ranhuras, ele na verdade é como uma grande folha de tecido fino que foi amassada para caber dentro do crânio. A área real, se o analisássemos, é de cerca de 0,140 metro quadrado, quase o equivalente a um azulejo e meio. Obviamente, uma superfície com essa grande área não caberia dentro de nosso crânio sem algumas dobras!

Um neocórtex grande distingue mamíferos de todos os outros animais. O neocórtex humano é tão grande que cobre completamente o restante do cérebro, exceto por um pedaço do *cerebelo* que sobressai da parte de trás. O neocórtex permite a maioria das atividades mentais complexas as quais associamos com o ser humano.



LEMBRE-SE

O relacionamento entre o neocórtex e o resto do cérebro é duplo:

- » **O neocórtex age como um conjunto de sub-rotinas complexas em um programa de computador que permite cálculos mais complexos, detalhados e especializados no processamento da entrada sensorial e responder a ela.** Espécies que existiram antes dos mamíferos podiam claramente se mover, sentir o ambiente e exibir o tipo de comportamento moderadamente complexo como aquele que vemos agora em pássaros e lagartos. Essas habilidades eram todas possibilitadas por estruturas cerebrais mais velhas que o neocórtex e que ainda existem em mamíferos e intermedeiam o controle primário do processamento cerebral. O que o neocórtex permitia era um novo nível de comportamento avançado — particularmente comportamento social —, culminando em humanos com a confecção de ferramentas e, por fim, a linguagem e o alto nível de consciência.
- » **Paradoxalmente, o lobo frontal do neocórtex age como o controlador dos controladores.** Isso é mediado pela complexa função de memória operacional de várias camadas de áreas corticais pré-frontais que nos permitem fazer planos complexos de vários passos. Para terminar um trabalho de conclusão de curso com data final na próxima semana, você deve planejar reunir e ler a literatura de base, reservar um tempo para digitar o trabalho, organizar refeições e transporte para outras atividades durante esse tempo e não ficar muito distraído pelas festas do final de semana. A busca de um objetivo em longo prazo é impossível sem uma função bem desenvolvida do lobo frontal.

As próximas seções introduzem e explicam as partes-chave do neocórtex: os quatro lóbulos principais (frontal, parietal, temporal e occipital), em que o neocórtex é dividido, e alguns dos sulcos e cumes no tecido do neocórtex. Também explicam a terminologia usada para referir às posições: dorsal, ventral, anterior, e assim por diante.

Encontrando seu caminho pelo neocórtex: Dorsal, ventral, anterior e posterior

Imagine um tubarão. A barbatana *dorsal* fica para fora da água, nas costas do tubarão, então *dorsal* se refere às costas do tubarão, que fica em cima. O oposto de *dorsal*, *ventral*, se refere à parte inferior. É o mesmo para animais de quatro patas, para os quais *dorsal* se refere à parte superior, e *ventral*, à parte inferior. As coisas ficam complicadas com humanos e outros primatas, porque somos bípedes. Quando nos referirmos à medula espinhal, *dorsal* se refere às costas, e *ventral*, à parte da frente, que, quando estamos em pé, não é superior *versus* inferior.

Então como nos referimos às direções no cérebro humano? Lá, *dorsal* se refere à parte superior, e *ventral*, à parte inferior. O termo *anterior* se refere à frente (testa), e *posterior* se refere à parte de trás (nuca). **Nota:** *Anterior* e *posterior* têm, mais ou menos, substituído (no cérebro) os termos antigos equivalentes, *rostral* e *caudal*, respectivamente, mas você ainda pode ouvir esses termos.

Se os termos *anterior* e *posterior* são usados para se referir a locais na frente e atrás do cérebro, os termos usados para os eixos cima–baixo são, normalmente, *superior* e *inferior*. Neurocientistas também usam os termos *medial* e *lateral* para designar regiões cerebrais próximas ao centro do cérebro *versus* aquelas próximas ao exterior do lado esquerdo ou direito.

Ranhas e cumes: Os sulcos e giros

As ranhas no neocórtex são chamadas de *sulcos*, e os cumes entre os sulcos são chamados de *giros*. Não há diferença real entre o tecido neocortical visível na superfície dos giros e o tecido dos sulcos (veja a [Figura 2-2](#)).

Em alguns casos, os sulcos separam os lobos corticais ou funções, mas em muitos casos, não. No cérebro, áreas que interagem muito umas com as outras ficam frequentemente perto, mas, por fim, qualquer área cerebral pode interagir com qualquer outra área, produzindo um problema teórico muito complexo de empacotamento além do escopo deste livro. Então não se preocupe, você não precisará explicar o sistema de giros e sulcos desde os princípios na primeira prova!

Você precisa saber isto: alguns dos sulcos separam partes do cérebro que fazem coisas diferentes (como o sulco central, que separa o lobo frontal do parietal), e alguns giros parecem ser associados com funções particulares (como processar

entrada auditiva no sulco temporal superior), mas a maioria dos sulcos e giros simplesmente representa como o cérebro está dobrado para caber na cabeça e não corresponde a qualquer função específica isolada. Além do mais, o padrão de giros e sulcos varia consideravelmente, não só entre cérebros humanos, mas até entre dois lados do mesmo cérebro. O neocórtex é a maior parte do que é chamado de *telencéfalo*, que significa algo como área cerebral “mais alta”.

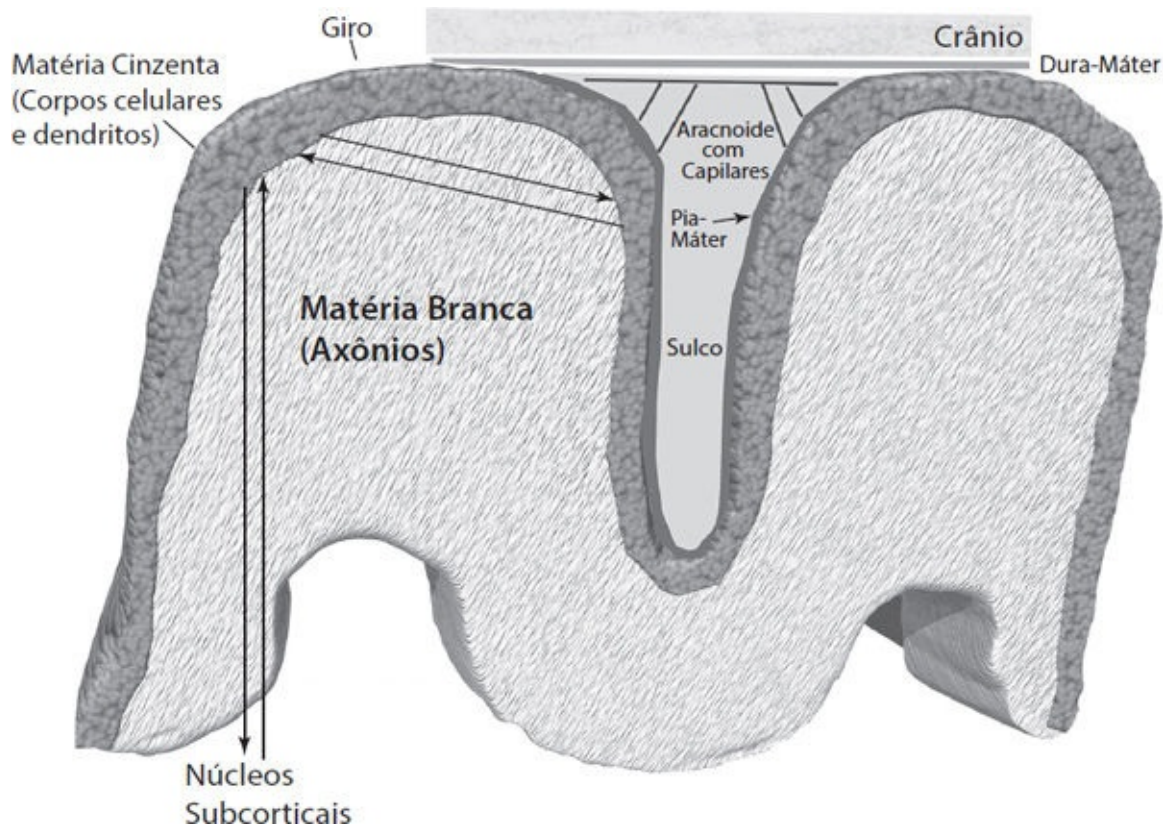


FIGURA 2-2: As ranhuras (sulcos) e os cumes (giros) no neocórtex.

Ilustração por Frank Amthor

A [Figura 2-2](#) também mostra algumas outras estruturas do neocórtex. Toda a superfície do neocórtex consiste de seis camadas de células, seus dendritos e axônios indo e voltando delas até estruturas subcortais e outras áreas corticais. Tem cerca de 2 a 4 milímetros de espessura. Essa lâmina de superfície contém as mesmas seis camadas com o mesmo tipo de células, não só ao longo de todo o neocórtex de uma determinada espécie, mas em todas as espécies de mamíferos. A estrutura e organização celular do córtex auditivo do rato é similar ao córtex motor do elefante.

Sob as camadas da superfície neocortical está a matéria branca, assim chamada por sua aparência mais clara no cérebro imaculado, comparada à superfície mais

escura das camadas celulares. A matéria branca consiste quase exclusivamente de axônios (e algumas células da glia, de suporte). Seus axônios surgem de neurônios no neocórtex indo para outras áreas corticais e subcorticais ou vindo delas. É quase sempre mais espessa que as camadas celulares acima. A maioria do volume cerebral é de conexão, não de células.

Há três camadas estruturais entre o neocórtex e o crânio: a pia-máter, o aracnoide e a dura-máter. A pia-máter é uma membrana fina que cobre a superfície de todo o neocórtex, incluindo os sulcos. O aracnoide é uma cavidade cheia de fluido acima da pia-máter que inclui vasos capilares que nutrem o cérebro. Acima do aracnoide está a dura-máter, uma membrana forte que não se estende aos sulcos. Acima da dura-máter está o crânio.

Os hemisférios esquerdo e direito

O aspecto mais óbvio do cérebro visível é que ele é composto de dois lobos quase idênticos chamados *hemisférios esquerdo e direito*. O hemisfério esquerdo recebe a maioria das entradas e controla principalmente o lado direito do corpo. Esse hemisfério em humanos também é especializado para a linguagem, o raciocínio baseado em regras e as habilidades analíticas. O hemisfério direito lida com o lado esquerdo do corpo e é melhor em reconhecimento de padrões visuais e tipos de percepção mais holística.

Na maioria das tarefas, os dois hemisférios usam uma estratégia de dividir e conquistar, na qual o hemisfério esquerdo processa os detalhes e o direito absorve o cenário geral. Os dois hemisférios estão conectados pelo maior trato de fibras do cérebro, o *corpo caloso*, que contém 200 milhões de fibras.

Como os cientistas sabem as diferenças nas habilidades do hemisfério esquerdo *versus* o direito? Uma fonte de evidência importante veio de pessoas com epilepsia intratável que tiveram seus corpos calosos cortados para parar a propagação de convulsões de um lado do cérebro para o outro. Por isso é possível aplicar estímulos a apenas um hemisfério desses pacientes. Quando aplicados ao hemisfério direito (não linguagem) desses pacientes, eles não conseguem relatá-los verbalmente, mas podem apontar com sua mão esquerda (controlada pelo hemisfério direito) para uma imagem do que foi apresentado.

Alguns anos atrás, uma onda de baboseiras psicológicas sugeriu que as pessoas deveriam evitar seu processamento hemisférico esquerdo analítico e dentro da caixa e aprender a usar seu hemisfério direito criativo e holístico. A verdade é que usamos ambos os hemisférios para praticamente todas as tarefas e que,

mesmo tarefas orientadas pelo hemisfério esquerdo, como escrever poesia, certamente envolvem criatividade.

Os quatro lobos principais

O neocórtex é dividido em quatro lobos principais: frontal, parietal, temporal e occipital (veja a [Figura 2-1](#)):

- » **O lobo frontal**, como seu nome sugere, inclui todo o neocórtex frontal, a maior parte anterior do cérebro até um sulco principal, chamado de *sulco central*, que vai de lado a lado até, mais ou menos, o meio do cérebro.
- » **O lobo parietal** vai desde a parte de trás do sulco central até quase a ponta posterior.
- » **O lobo occipital** é o lobo na ponta mais posterior. Não há borda contínua clara entre os lobos parietal e occipital na maioria dos cérebros.
- » **O lobo temporal** é uma extensão parecida com uma língua que sai da borda entre os lobos occipital e parietal e se estende na direção anterior.

As próximas seções explicam cada lobo em mais detalhes.

O LOBO FRONTAL

O lobo frontal (o cérebro tem um de cada lado, claro) do neocórtex está, como o nome sugere, na frente. Ele se estende da frente do crânio até um sulco que divide este lobo do parietal, mais ou menos na metade do caminho em direção à parte de trás do cérebro (o lobo occipital). Esse sulco é chamado de *sulco central* ou *fissura central* (originalmente conhecido como fissura de Rolando). O giro do lobo frontal imediatamente anterior (na frente) à fissura central é o *córtex motor primário*.

Células no córtex motor primário (neurônios motores superiores) enviam seus axônios (cabos de saída) até a medula espinhal e se conectam diretamente aos neurônios motores que ativam músculos (neurônios motores inferiores). Pesquisadores sabem disso porque, por exemplo, neurocirurgiões como Wilder Penfield descobriram que estimular eletricamente essa área durante uma cirurgia exploratória de epilepsia provocava movimentos musculares. Penfield e outros mostraram que há um mapeamento ordenado (embora distorcido) entre o ponto

estimulado no córtex motor primário e o local no corpo em que o músculo se contrairia.



PAPO DE
ESPECIALISTA

Este “mapa motor” (chamado de *homúnculo*) tem algumas propriedades interessantes. Uma é que a área do córtex motor primário dedicada a mover os músculos no rosto e nas mãos, por exemplo, é proporcionalmente muito maior do que o dedicado a mover músculos muito maiores, como na perna. Isso porque os músculos em áreas como o rosto são mais precisamente diferenciados para permitir padrões muito complexos e sutis de ativação (pense em toda a variedade de expressões faciais que usamos), enquanto muitos músculos grandes só variam na intensidade de contração do músculo inteiro. Outro aspecto interessante do mapeamento homúnculo é que a inervação motora de algumas áreas do corpo, como o rosto e as mãos, estão próximas no homúnculo, mas não estão muito próximas em termos de distância na pele. Você pode ler mais sobre este mapa nos [capítulos 4](#) e [10](#).

A [Figura 2-3](#) mostra a localização do córtex motor e algumas outras divisões proeminentes do lobo frontal.

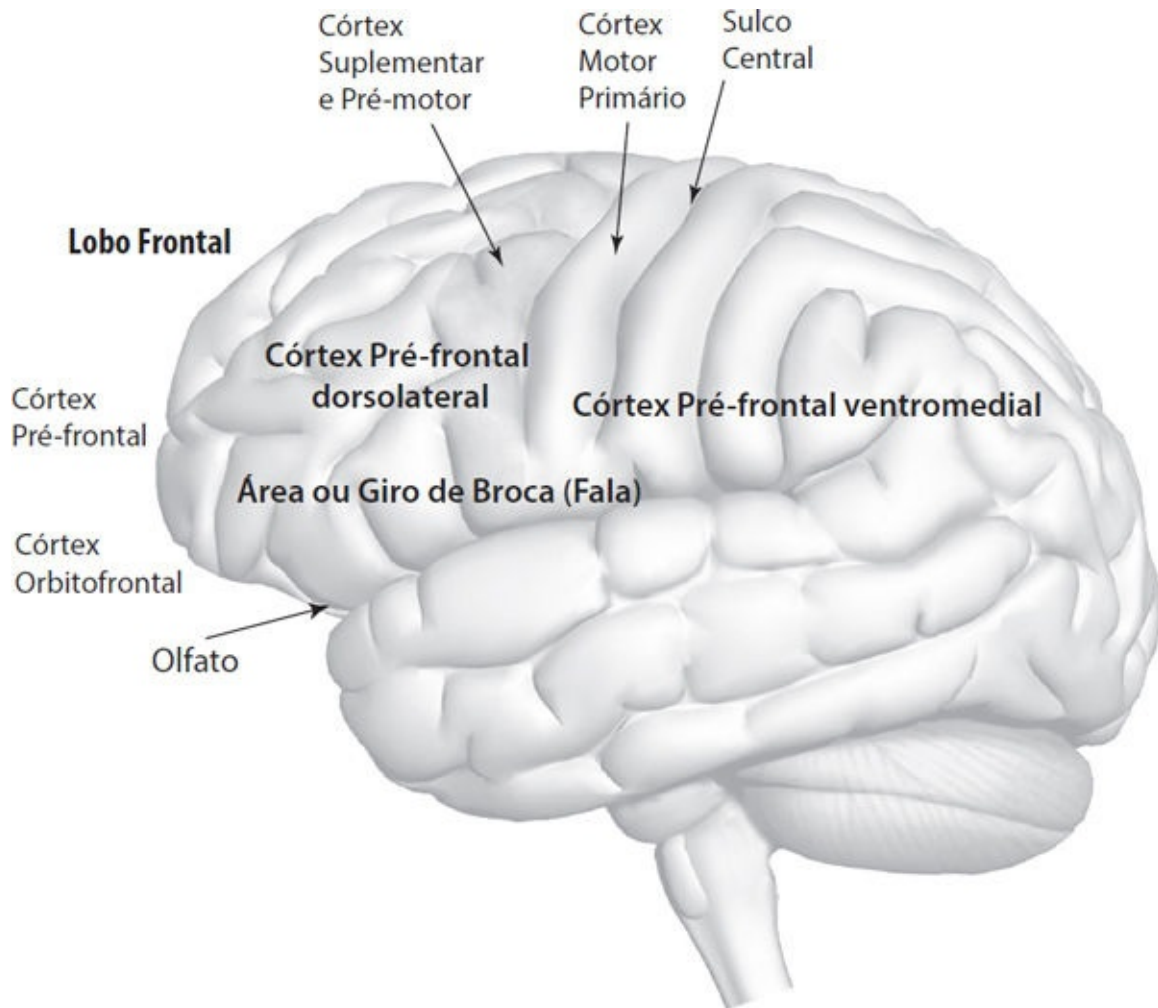


FIGURA 2-3: Divisões dentro do lobo frontal.

Ilustração por Frank Amthor

A porção mais anterior do lobo frontal é chamada de *córtex pré-frontal*. Em humanos, ele ocupa a maioria do lobo. O córtex motor primário é a porção mais posterior do lobo frontal, começando imediatamente antes do sulco central. Indo do córtex motor primário na direção anterior (para a frente, em direção à frente do crânio), há uma série de regiões que realizam funções motoras cada vez mais abstratas. As áreas do córtex suplementar e pré-motor são preocupadas com coordenação e sequenciamento de movimentos de vários músculos. Anterior a isso (não rotuladas) estão as regiões chamadas de campos oculares frontais, envolvidas em atenção visual.

Anterior ao córtex pré-motor, ao córtex motor suplementar e aos campos oculares frontais está o córtex pré-frontal, que, apesar do nome, faz parte do lobo frontal. Ele lida com a maioria dos aspectos abstratos de planejamento.

Considere jogar tênis: quando a bola vem na sua direção, você pode escolher (se tiver tempo) bater nela com um *forehand* ou um *backhand*, com *topspin* ou *slice*. Você pode escolher ficar parado e não bater na bola se achar que ela vai para fora. Esses tipos de decisões são feitas nas partes mais anteriores do córtex pré-frontal.



LEMBRE-SE

Pense no lobo frontal, que está relacionado com a execução de comportamentos, como “polarizado” do anterior para o posterior. Mais atrás, no sulco central, há cabos neurais indo quase diretamente aos músculos. Antes disso estão as áreas que organizam e sequenciam movimentos. E anterior a isso estão os níveis de planejamento abstrato. Neles, por exemplo, você seleciona entre uma variedade de estratégias diferentes que podem envolver músculos completamente diferentes, sequências musculares ou a decisão de não se mover.

O córtex pré-frontal tende a ser maior em primatas do que em outros mamíferos e é maior em humanos do que em outros primatas. Isso é correlacionado à quantidade de planejamento de alto nível feito pelos membros de diferentes espécies. A maioria dos mamíferos opera principalmente pelo instinto e não vive em grupos sociais complexamente diferenciados. Primatas, por outro lado, têm hierarquias masculinas e femininas complexas e podem conspirar uns contra os outros em planejamentos que podem levar anos. Humanos confeccionam ferramentas, modificam seus ambientes para benefício próprio e têm relacionamentos específicos com centenas de outros indivíduos (mesmo antes do Facebook).

Uma área do córtex pré-frontal chamada de córtex pré-frontal dorsolateral (porque fica na direção superior/dorsal e exterior/lateral) é crucial para o que é chamado de *memória operacional*, o conteúdo de seus pensamentos a qualquer momento. Ela é essencial para funções cognitivas de alto nível, incluindo tomada de decisão e resolução de problemas.

Abaixo e mais medial ao córtex pré-frontal dorsolateral há uma área chamada de córtex pré-frontal ventromedial. Essa área é essencial para a tomada de decisões sociais (inteligência social) e avaliação de riscos.

O LOBO PARIETAL

Imediatamente posterior ao sulco central está o lobo parietal, que se estende da parte de trás do sulco central até uma borda não muito bem definida estruturalmente com o lobo occipital (veja a [Figura 2-1](#)).

O lobo parietal contém neurônios que recebem informação sensorial da pele e da língua e processa informações sensoriais das orelhas e dos olhos que são recebidas de outros lobos. As principais entradas sensoriais da pele (toque, temperatura e receptores de dor) são retransmitidas pelo tálamo ao giro imediatamente posterior à fissura central, onde há um mapa da pele. Esse mapa é distorcido para que áreas da pele com alta sensibilidade, como o rosto e a ponta dos dedos, sejam desproporcionalmente maiores que as áreas com baixa sensibilidade, como as costas. Se isso o faz lembrar de algo acontecendo em áreas motoras primárias, logo do outro lado do sulco central, você tem razão. O mapa homúnculo de pele se assemelha ao mapa do córtex motor primário. Para executar uma tarefa motora complexa como fazer um nó, você precisa de alta sensibilidade ao toque para guiar o controle motor diferenciado. O [Capítulo 4](#) tem mais sobre o mapa de pele.

O LOBO OCCIPITAL

A parte de trás do cérebro é o lobo occipital. Essa área processa as entradas visuais que são enviadas ao cérebro pelas retinas por meio do tálamo. As retinas projetam de maneira *espacial* ordenada no polo posterior do lobo occipital, chamado V1 (área visual um), para que a atividade em áreas diferentes de V1 seja relacionada ao que estiver na imagem ao redor de seu ponto de visão atual. Ou seja, V1 é outro mapa.

O lobo occipital tem muitos outros mapas visuais derivados de V1 (V2, V3, V4, e assim por diante), quase todos dedicados a processar a visão. Outras subáreas além de V1 são especializadas em tarefas visuais como detecção de cor, percepção de profundidade e detecção de movimento. O sentido da visão é processado ainda mais através de projeções dessas áreas superiores do lobo occipital para outras áreas nos lobos parietal e temporal, mas esse processamento depende do processamento anterior feito pelo lobo occipital. Pesquisadores sabem disso porque o dano a V1 causa cegueira naquela parte do campo visual que projeta naquela região.



LEMBRE-SE

O fato de que o sistema visual tem um lobo inteiro para processamento enfatiza a importância da alta precisão visual e do processamento entre nossos sentidos.

O LOBO TEMPORAL

O lobo temporal combina informação auditiva e visual. O aspecto superior (de cima) e medial (central) do lobo temporal recebe entrada auditiva da parte do tálamo que transmite informações das orelhas. A parte inferior do lobo temporal faz processamento visual para reconhecimento de objetos e padrões. As partes medial e anterior dele estão envolvidas em reconhecimento visual de ordem alta (sendo capaz de reconhecer faces, por exemplo) bem como do reconhecimento dependente da memória.

Abaixo do neocórtex: O tálamo

Então o que há sob (e hierarquicamente abaixo) do neocórtex? O tálamo. O córtex interage com o resto do cérebro principalmente por meio de uma estrutura chamada *tálamo*, o qual você pode ver, junto a outras estruturas, na [Figura 2-4](#).

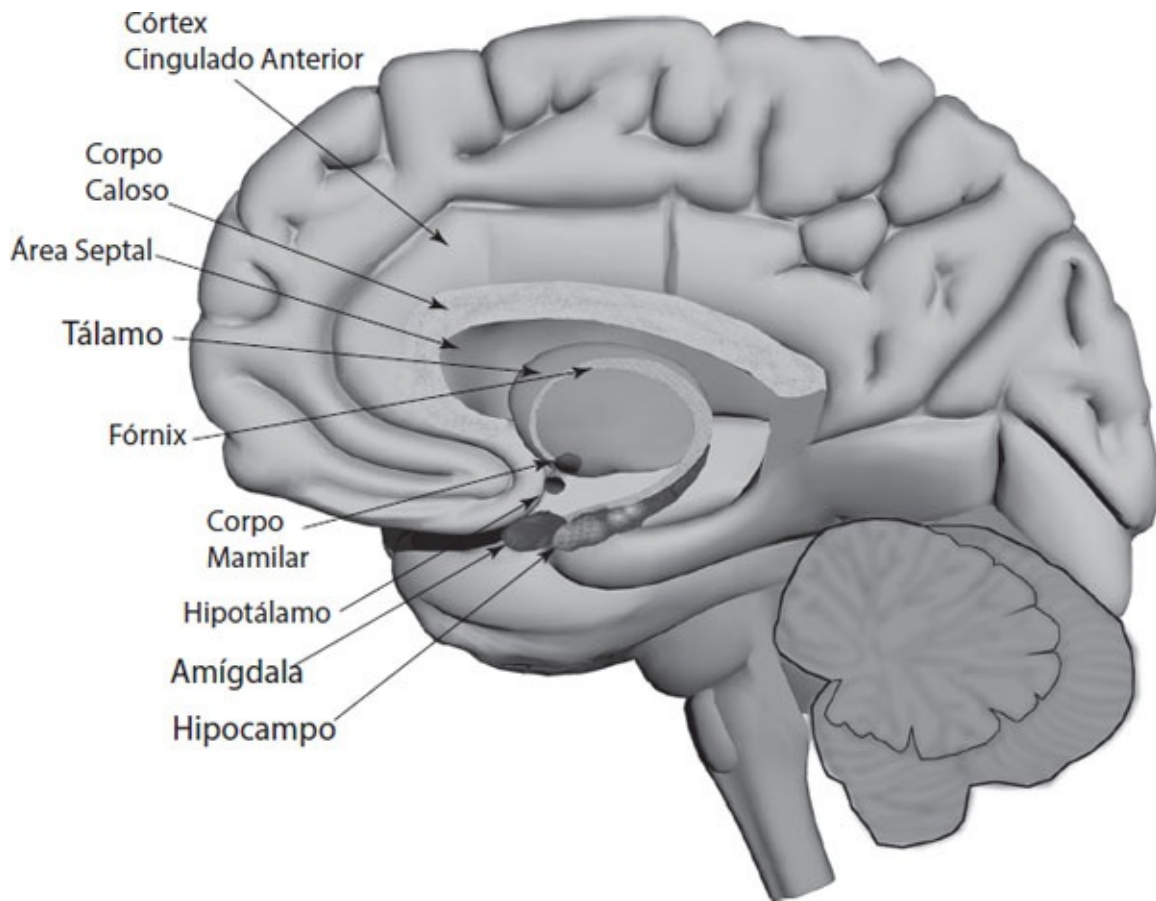


FIGURA 2-4: O tálamo e o sistema límbico.

Ilustração por Frank Amthor

O tálamo e outra estrutura chamada *hipotálamo* (que controla funções *homeostáticas* do corpo, como temperatura e ritmos ou ciclos circadianos) constituem o *diencéfalo*. Este é o nome dado ao tálamo e hipotálamo por sua posição logo abaixo do neocórtex e por sua inter-relação durante o desenvolvimento embrionário.



DICA

A raiz da palavra tálamo vem do grego (*tholos*) e está relacionada ao hall de entrada de uma construção, então você pode pensar no tálamo como a entrada para o córtex. Praticamente todos os sinais dos sentidos são transmitidos por meio do tálamo, assim como os sinais de outras áreas subcorticais. Muitas áreas do neocórtex também se comunicam umas com as outras por meio do tálamo.

Então o que exatamente o tálamo faz? Ele funciona como um centro de comando que controla quais informações passam por diferentes partes do neocórtex e do resto do cérebro. Enquanto o neocórtex pode fazer análises refinadas dos padrões que você está observando, o tálamo controla para onde você olha. Quando seu neocórtex é danificado, você perde habilidades específicas. Se seu tálamo for suficientemente danificado, você perde a consciência.

O sistema límbico e outras áreas subcorticais importantes

Abaixo do neocórtex há várias áreas cerebrais subcorticais importantes. Uma das mais importantes é a rede de núcleos filogeneticamente antigos e distintos chamada *sistema límbico*. (Dizer que esses núcleos do sistema límbico são filogeneticamente antigos quer dizer que eles existiam em espécies muito mais antigas que os mamíferos, como lagartos, pássaros e, provavelmente, dinossauros.) Várias estruturas importantes estão dentro do sistema límbico (veja a [Figura 2-4](#)).

O sistema límbico evoluiu para incorporar a memória no controle geral de comportamento pelo *hipocampo* e pela *amígdala*. Essas estruturas de memória interagem não só com o neocórtex, mas também com um tipo mais antigo de córtex chamado *córtex cingulado*, ou, às vezes, de *mesocórtex*, um tipo de córtex que evoluiu como um controlador de alto nível, antes do neocórtex, para controlar o comportamento.

Eis como muitos cientistas cerebrais acham que isso funciona. Animais como lagartos (que se parecem com animais existentes antes dos mamíferos) claramente têm a capacidade de memória, apesar de não ter um neocórtex. A memória modifica o comportamento em tais animais por meio do que pensamos ser as emoções. Quando um lagarto perde uma luta com outro lagarto, ele fica *com medo* desse lagarto quando o vê novamente. Quando um lagarto está em uma área onde se alimentou antes, ele fica *com fome* e pode começar a caçar insetos saborosos.

Padrões gerais de comportamento em animais podem ser pensados como organizados acerca de objetivos em particular: ou você está buscando comida, evitando predadores, buscando um companheiro ou evitando o frio, por exemplo. Muitos desses estados almejados são produzidos por instintos e mecanismos homeostáticos. Entretanto, áreas cerebrais dentro do sistema

límbico adicionam a memória de experiências passadas e circunstâncias para modificar o instinto puro: se você não come há algum tempo, provavelmente está com fome, mas deixará de estar caso um falcão esteja por perto. A principal área integradora para toda essa associação límbica pode ter sido, um dia, o córtex cingulado.

Mamíferos, como humanos, adicionam o tálamo e o sistema neocortical sobre todas as áreas subcorticais possuídas por nossos ancestrais vertebrados não mamíferos. Em vez de substituir esses antigos sistemas, nós adicionamos camadas que são capazes de mais sutileza de associação. Por exemplo, muitos mamíferos predadores caçam em bando ou em grupos familiares que revezam para conduzir presas em direção aos membros descansados do bando, usando estratégias cooperativas muito complexas e flexíveis. Você nunca vê lagartos fazendo isso. Embora tenham sistema límbico e áreas de memória como o hipocampo, eles não têm um grande neocórtex para fazer associações realmente complexas que dependam de memória.

As seções seguintes fornecem mais detalhes sobre os sistemas de memória principais do hipocampo e da amígdala, incluindo outras áreas cerebrais com as quais interagem.

O hipocampo

Pensava-se, originalmente, que o sistema límbico estava envolvido em gerar e processar emoções. Entretanto, sabe-se agora que uma estrutura cerebral dentro desse sistema, o hipocampo, tem uma função crucial na criação da memória. O hipocampo recebe entradas de praticamente todo o neocórtex. Por meio de receptores sinápticos ajustáveis especializados chamados receptores NMDA, pode associar praticamente qualquer constelação de propriedades que definam um objeto e seu contexto. Os tipos de memórias nas quais o hipocampo está envolvido em criar são memórias explícitas baseadas em conhecimento, como associar o lado oeste de um lago com o perigo de um predador. O aprendizado associado à melhora da habilidade motora, como melhorar o tempo ao correr em uma determinada pista de obstáculos, ocorre no cerebelo e no córtex motor.

A amígdala

Em frente ao hipocampo há outra estrutura de memória que está principalmente envolvida com o processamento emocional, a amígdala. Ela interage com uma área do córtex pré-frontal chamada orbitofrontal ou ventromedial para gerar e

processar as principais emoções da raiva, felicidade, nojo, surpresa, tristeza e, particularmente, medo. Pessoas que sofreram danos na amígdala têm habilidades reduzidas ao reagir e evitar situações que induzem ao medo.

Córtex orbitofrontal

A amígdala e outras estruturas do sistema límbico interagem com a parte do córtex pré-frontal chamada *córtex orbitofrontal*. Essa é a parte medial e inferior do córtex pré-frontal (excluindo as áreas laterais chamadas córtex pré-frontal lateral). Suponha que, em alguma sexta-feira à noite em particular, enquanto dirige para casa, você quase bata em outro carro em um cruzamento específico. É bem provável que, por muito tempo depois disso, ao aproximar-se desse cruzamento, principalmente às sextas-feiras, você sinta uma pontada de medo ou inquietação. Seu córtex orbitofrontal armazenou as circunstâncias, e a amígdala armazenou o medo.

O córtex cingulado anterior

A amígdala e outras estruturas do sistema límbico também interagem com uma área do mesocórtex chamada *córtex cingulado anterior*, que é a parte mais anterior do córtex cingulado (veja a [Figura 2-4](#)). Essa área do cérebro parece monitorar o progresso em direção a qualquer objetivo que você busque e gera um sinal de aviso quando as coisas não funcionam para indicar que uma mudança de estratégia pode ser necessária.

Os gânglios basais

Outro grupo de estruturas cerebrais subcorticais cruciais no planejamento, na organização e na execução de movimentos (com os lobos frontais) são os *gânglios basais*, que consistem de cinco núcleos principais: caudado, putâmen, globo pálido, substância negra e subtalâmico (veja a [Figura 2-5](#)).

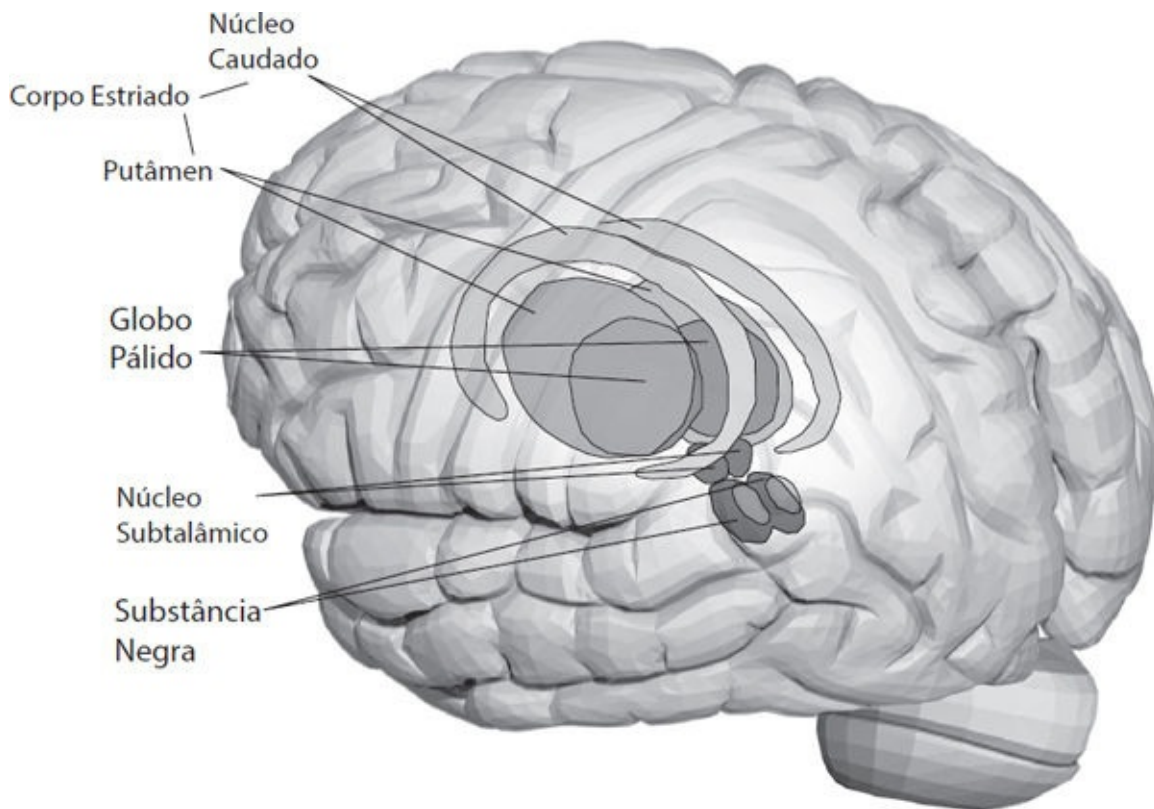


FIGURA 2-5: Os gânglios basais e o cerebelo.

Ilustração por Frank Amthor

Esses núcleos abrangem um sistema altamente interconectado que interage com o tálamo e o neocórtex para controlar o comportamento. A lista a seguir explica cada um:

- » **O caudado:** Entradas para os gânglios basais do neocórtex vêm, primariamente, pelo caudado e outro núcleo chamado putâmen. Na verdade, o complexo caudado-putâmen é normalmente chamado agora de *corpo estriado*. Anatomicamente, o caudado é um anel de células que cerca o complexo dos gânglios basais, exceto o lado ventral. A saída do caudado vai para o globo pálido.
- » **O putâmen:** É um grande núcleo dentro do complexo dos gânglios basais com conexões de entrada-saída similares aos do caudado.
- » **O globo pálido:** É o núcleo de saída primário dos gânglios basais via suas conexões inibitórias ao tálamo.
- » **A substância negra:** Envia conexões “ativadoras” para sinais passando pelo corpo estriado. Esse núcleo é bem conhecido por

seu envolvimento no mal de Parkinson, que é causado pela morte de neurônios dopaminérgicos nesse núcleo. Sem eles, iniciar movimentos voluntários fica difícil.

- » **O núcleo subtalâmico:** Também modula a saída do *globo pálido*. Esse núcleo é frequentemente o alvo de implantes cirúrgicos de estimulação cerebral profunda para aliviar os sintomas do mal de Parkinson.

Até mesmo especialistas em gânglios basais admitem que a arquitetura de funcionamento interno dos gânglios basais é pouco entendida atualmente. Esses núcleos são organizados de maneira similar ao cerebelo, um centro de coordenação motora filogeneticamente antigo com o qual interagem. Para saber mais sobre o cerebelo, veja a seção “Coordenando movimentos: O cerebelo”, mais adiante neste capítulo.

Fazendo a transição entre o cérebro e a medula espinhal

As três próximas áreas cerebrais sobre as quais falo — o mesencéfalo, a ponte e o bulbo (também chamado de medula oblonga) e o cerebelo — fazem a transição entre o cérebro e a medula espinhal. O mesencéfalo e a ponte e o bulbo constituem, juntos, o tronco cerebral/encefálico. Essas áreas são filogeneticamente *muito* antigas e encontradas em todos os vertebrados. Elas controlam comportamentos básicos como coordenação de locomoção, movimentos dos olhos, e a regulação da homeostase corporal, como respiração, frequência cardíaca e temperatura. As seções a seguir trazem os detalhes.

O mesencéfalo

A parte mais superficial dessas três áreas é chamada de *mesencéfalo*, que contém processadores em níveis inferiores que controlam o movimento dos olhos e ajudam a localizar sons.

A principal área visual no cérebro é o *colículo superior*, que controla os movimentos dos olhos, chamados de movimentos *sacádicos*. O colículo superior recebe projeções de cerca de um décimo de todas as células ganglionares da retina em humanos e uma porcentagem muito maior em outros mamíferos. Em vertebrados não mamíferos, como sapos, o colículo superior (chamado de *tectum*

em sapos e outros não mamíferos) é o principal alvo visual da retina e é a área de coordenação crucial para a maioria dos comportamentos guiados visualmente.

Uma pesquisa do MIT no final da década de 1950 mostrou que certas células ganglionares no olho do sapo respondiam apenas a pequenos objetos em movimento, do tamanho dos insetos de que os sapos se alimentam — agindo como detectores de insetos. A estimulação elétrica no tectum dos sapos fazia com que disparassem a língua em insetos imaginários no campo visual que projetava para a área tectal estimulada. Em mamíferos, como humanos, o colículo superior controla, primariamente, os movimentos dos olhos; ele deixa o controle de comportamento guiado visualmente, como rebater bolas de tênis, para o sistema neocortical do tálamo, particularmente no lobo parietal.

Fibras auditivas da orelha interna projetam para uma área de processamento logo abaixo do colículo superior, chamada, por uma razão bem óbvia, *colículo inferior*. Os neurônios nessa estrutura projetam para neurônios na parte auditiva do tálamo, que, por sua vez, projetam para a parte auditiva do neocórtex na parte superior do lobo temporal.

O mesencéfalo também inclui um dos gânglios basais, a *substância negra* (veja a [Figura 2-5](#)). Outros núcleos no mesencéfalo, como o cerúleo, Rafe e áreas tegmentais ventrais, fazem amplas projeções, mas modulações difusas, ao longo do neocórtex. Isso significa que fazem apenas algumas entre milhares de sinapses em células-alvo específicas, contribuindo, assim, com pequena excitação modulatória ou inibição de grandes números de neurônios em muitas áreas cerebrais, em vez de ser a principal causa do disparo nesses neurônios-alvo.

A formação reticular

Uma importante área cerebral que corre por grande parte do subcórtex, incluindo o mesencéfalo, é a *formação reticular*. A palavra *reticular* é derivada do latim “rede”. A formação reticular não é uma estrutura tão definida, mas é uma rede contínua que se estende e interage com várias áreas cerebrais. Ela se estende pelo mesencéfalo, ponte e bulbo e é contínua com “zonas” reticulares acima do mesencéfalo e abaixo do bulbo até a medula espinhal. A formação reticular controla todas as funções vitais, como frequência cardíaca, respiração, temperatura e até o estado de vigília. Danos a ela normalmente resultam em coma ou morte.

Processando o básico: Ponte e bulbo

A *ponte*, abaixo do mesencéfalo, contém núcleos que intermedeiam várias funções auditivas e de equilíbrio. As funções auditivas incluem comparações neurais de intensidade e tempo entre as duas orelhas para localização auditiva (em cooperação com o colículo inferior do mesencéfalo). Alguns núcleos da ponte recebem entradas do sistema vestibular na orelha interna (canais semicirculares) e se comunicam com o cerebelo para equilíbrio. Danos a esses núcleos da ponte ou ao sistema vestibular podem produzir não só tontura crônica, mas até incapacidade de ficar em pé. A ponte recebe entrada sensorial do rosto e envia neurônios motores para músculos faciais para controlar expressões faciais voluntárias e involuntárias.

Abaixo da ponte está a área mais ventral do cérebro, chamada *bulbo*. A borda inferior ao bulbo é o topo da medula espinhal. Grande parte do bulbo consiste de tratos fibrosos neurais (chamados *pirâmides*, por causa de sua forma em corte transversal) que contêm informação sensorial da pele, músculos e tendões sendo enviados ao cérebro e informação de comando motor do córtex motor primário no lobo frontal indo para a medula espinhal para controlar os músculos corporais. Duas áreas do bulbo, chamadas de *núcleos grácil* e *cuneiforme*, integram a informação ascendente e descendente. Como a ponte, algumas entradas sensoriais da boca (incluindo neurônios da língua contendo informação sobre gosto), face e garganta também fazem sinapse no bulbo.

Coordenando movimentos: O cerebelo

O cerebelo (“pequeno cérebro”) é uma estrutura de coordenação motora complexa que, segundo algumas estimativas, contém tantos neurônios quanto o resto do sistema nervoso. Como o neocórtex, o cerebelo é altamente torcido com giros e sulcos. É uma das partes filogeneticamente mais antigas do cérebro, então todos os vertebrados têm um cerebelo, incluindo peixes cartilaginosos, como tubarões. O cerebelo ajuda a aprender e a controlar o ritmo das sequências motoras. Danos ao cerebelo produzem movimentos lentos e desajeitados, parecidos com o de um robô.

O cerebelo se estende a partir da ponte (veja a [Figura 2-1](#)), apesar de a maioria de suas conexões serem para o córtex motor pelo tálamo. Estruturalmente, ele é organizado com um córtex externo, substância branca (tratos de axônios) e quatro pares de núcleos profundos. A maioria das entradas e saídas do cerebelo ocorre por meio dos núcleos profundos. Essa atividade é modulada pelas

conexões entre esses núcleos e áreas de processamento externo ou cortical. A maioria das saídas do cerebelo inibe o tálamo, onde são modificadas, via controle motor contínuo corticalmente gerado e feedback sensorial para alcançar movimentos suaves, refinados e ajustados ao feedback.

A estrutura do cerebelo é similar à estrutura e às interações entre o tálamo profundo e o neocórtex mais extenso e superficial na parte mais ampla do cérebro. Veja a seção anterior “O neocórtex: Controlando os controladores” para mais informações sobre o neocórtex.

Observando as diferenças: Tamanho, estrutura e outras variações

Até este ponto, falei sobre o cérebro humano como se todos eles fossem idênticos. Mas não são. Então a pergunta agora é: quanta variação existe entre as pessoas, e ela é importante? As seções a seguir mergulham em algumas das diferenças.

O meu é maior que o seu!

Uma diferença óbvia entre cérebros é o *tamanho*. Um cérebro de tamanho médio tem cerca de 1.300cm^3 . Entre adultos, uma variação de 10% dessa regra é comum, o que significa que o cérebro de muitas pessoas é até 10% maior ou menor que o padrão 1.300cm^3 .

O cérebro tende a crescer com o tamanho do corpo, e, assim, homens grandes tendem a ter cérebro maior que mulheres pequenas. Quão importante é essa variação? Não muito, aparentemente. Há muitos casos documentados de gênios com cérebro bem pequeno, e, claro, todos já encontramos vários idiotas com cérebro bem grande (ou, pelo menos, cabeça grande, que é o que conseguimos observar).

O interior é o que conta: Observando diferenças na organização estrutural

E a organização estrutural do cérebro? Todo mundo tem mais ou menos os mesmos giros e sulcos principais, mas há variações. Na verdade, se você observar cuidadosamente qualquer cérebro real, pode ver que os dois hemisférios raramente são imagens espelhadas exatas. (Isso não significa, no

entanto, que você pode dizer se a pessoa é destra ou canhota observando os dois hemisférios.)

Na verdade, essa quantidade de variação entre os hemisférios é comum entre cérebros também. Essa é uma das razões pela qual cirurgiões de epilepsia mapeiam funcionalmente áreas cerebrais ao redor da área que têm como alvo: eles precisam se certificar de que não removerão áreas cruciais, como aquelas que controlam a linguagem. (A outra razão para mapeamento funcional é que a própria patologia no cérebro epilético pode ter causado algum deslocamento de função das áreas normais.)

O que não é observável no nível de estrutura geral do cérebro é sua conexão interna.

Considerando diferenças cerebrais baseadas em gênero

Embora a estrutura geral e a conectividade detalhada dos cérebros masculino e feminino sejam quase idênticas, algumas pesquisas recentes revelaram diferenças entre masculino e feminino no que pode ser chamado de “estilos” de processamento, com homens preferindo o quadro geral, maneiras de organizar o conhecimento parecidas com mapas, e mulheres preferindo um sistema processual mais linear de conhecimento. Peça informações a um homem, por exemplo, e ele tende a lhe dar a descrição geral de onde você está em relação a onde quer ir, enquanto que uma mulher tende a lhe dizer a sequências de curvas que você precisa fazer para chegar lá. Sim, Virginia, nós realmente pensamos e falamos línguas diferentes, às vezes.

A próxima seção discute algumas dessas hipóteses controversas relacionadas às diferenças entre o cérebro masculino e o feminino.

QUAL PARTE DO SEU CÉREBRO VOCÊ USA? DIFERENÇAS DE LATERALIZAÇÃO

Uma diferença aparente (mas controversa) sugerida é a de que a quantidade de especialização entre os dois hemisférios (lateralização) é diferente entre o cérebro masculino e o feminino. Tomografias cerebrais tendem a mostrar que mulheres usam mais, e mais simetricamente, áreas do cérebro do que os homens para as mesmas tarefas. Elas tendem também a ter uma porcentagem mais alta de fibras conectoras no corpo caloso, o trato de fibras que liga os dois hemisférios.

A ideia geral é a de que o cérebro masculino é mais lateralizado que o feminino,

significando que as funções tendem a ser mais restritas a um hemisfério nos homens do que nas mulheres.

A correlação dessa hipótese é a de que o cérebro masculino é, portanto, mais especializado, particularmente em respeito ao processamento espacial no hemisfério direito. O lado positivo para os homens, de acordo com essa ideia, é a de que eles podem ser capazes de processar tarefas espaciais do hemisfério direito de modo mais aprofundado por causa da especialização lateral. O lado negativo é que eles tendem a ficar mais incapazes com derrames ou lesões que afetem apenas um lado do cérebro, porque há menos redundância na representação para essa habilidade na localização da imagem refletida no outro hemisfério.



PAPO DE
ESPECIALISTA

Também foi sugerido que o autismo não só é mais comum em homens, mas que pode ser considerado um tipo de configuração cerebral “ultramasculina”, com habilidades de Savant em certos tipos de processamento complexo acompanhadas de linguagem e desenvolvimento social pobres.

A teoria da lateralização explica a superioridade geral das mulheres em habilidades de linguagem, comparadas aos homens desta maneira: menos especialização permite que ambos os hemisférios no cérebro feminino processem a linguagem.

A questão está longe de ser resolvida. Alguns propõem que as diferenças masculinas/femininas observadas na ativação cerebral e em habilidades são completamente baseadas em cultura e não têm nada a ver com qualquer diferença intrínseca na estrutura cerebral da organização. Outros — normalmente aqueles que argumentam mais a favor das diferenças baseadas biologicamente — sugerem que cérebros masculinos *versus* femininos são diferencialmente *suscetíveis* durante o desenvolvimento à lateralização da linguagem *versus* habilidades espaciais.

COMO O DESENVOLVIMENTO CEREBRAL ENTRA NO DEBATE

Uma coisa que dificulta ainda mais a avaliação de qualquer dessas hipóteses é o fato de que a experiência claramente muda o desenvolvimento cerebral. Portanto, a experiência cultural diferenciada por gênero pode modificar o desenvolvimento e produzir diferenças biológicas verdadeiras entre masculino/feminino em cérebros adultos. Como você pode imaginar, essa pequena controvérsia gerou uma indústria de teses de doutorado e artigos de periódicos que mantêm muitos cientistas cognitivos de ambos os lados da questão bastante produtivos.

Quais mecanismos poderiam produzir diferenças de lateralização baseadas em gênero durante o desenvolvimento? Parece haver efeitos operacionais e no desenvolvimento do cérebro em razão dos hormônios testosterona, estrogênio e ocitocina. Injeções de testosterona artificial tendem a produzir comportamento e tendências parecidos com os masculinos em mulheres, enquanto o estrogênio faz o oposto em homens. Sugere-se que a ocitocina, um hormônio liberado durante o processo de parto em mulheres, seja capaz de criar um tipo de comportamento “mamãe urso”, com carinho alto em relação àqueles dentro do clã, mas agressão alta contra os fora dele.

A Medula Espinhal: A Intermediária entre os Sistemas Nervosos

A medula espinhal é a parte-chave do sistema nervoso central. Especificamente, dentro da medula espinhal estão as conexões entre o sistema nervoso central (como os neurônios motores do córtex motor primário) e o sistema nervoso periférico (receptores de pele, músculos e tendões, indo até a medula espinhal, e neurônios motores *alfa* transmitindo comandos motores da medula espinhal aos músculos). Os axônios dos neurônios sensoriais e dos neurônios motores alfa (inferiores) constituem o sistema nervoso periférico, que medeia o comportamento voluntário e as sensações.

A medula espinhal também tem funções de integração e coordenação, embora esteja próxima do nível mais baixo na hierarquia de controladores. Ela faz a intermediação entre o feedback entre os caminhos sensoriais e motores para cada membro e coordena movimentos dos membros para locomoção.



LEMBRE-SE

Cada nível da medula espinhal contém um módulo de processamento local para a área do corpo controlada desse segmento, mais as conexões para outros segmentos da medula espinhal indo e vindo do cérebro (através da medula até o neocórtex). O topo da medula espinhal lida com músculos e informações sensoriais do pescoço, enquanto os segmentos da parte inferior dela lidam com os dedos dos pés. Os segmentos da medula espinhal são designados como sendo 8 cervicais, 12 torácicos, 5 lombares, 5 sacrais e 3 coccígeos. Eles são numerados de cima para baixo, então o segmento espinhal cervical mais alto é o C1, enquanto o segmento sacral mais baixo é o S5.

ENCONTRANDO GERADORES DE PADRÕES CENTRAIS

Alguns dos primeiros experimentos neurológicos realizados por cientistas como o Sr. Charles Scott Sherrington demonstraram a existência dos chamados *geradores centrais de padrão* na medula espinhal de animais quadrúpedes, como gatos. O gerador de padrão central é um circuito neural totalmente dentro da medula espinhal que pode controlar o revezamento das pernas traseiras esquerda e direita ou dos membros dianteiros e a coordenação correta entre membros dianteiros e traseiros, embora esse circuito possa ser substituído ou controlado por mecanismos centrais.

A coordenação dos membros dianteiros/traseiros é diferente para andares diferentes. No caminhar normal em quatro patas, por exemplo, os dois membros dianteiros estão em antifase um com o outro, assim como os dois membros traseiros, e os membros dianteiros e traseiros de cada lado estão em antifase, para que enquanto o membro dianteiro esquerdo vá para trás, o membro traseiro esquerdo vá para a frente. Outros andares, como o trote, galope ou meio galope, têm diferentes relações de fase.

Ao separar as conexões entre o cérebro e a medula espinhal em animais experimentais, Sherrington mostrou que esses andares poderiam ser organizados pela própria medula espinhal na ausência

de qualquer controle cerebral, quando os animais eram colocados em uma esteira. O cérebro é necessário, claro, para decidir entre andar, trotar, correr, pular ou virar no comportamento normal.

Observando o reflexo espinhal

A unidade fundamental de ação coordenada mediada pela medula espinhal é o reflexo espinhal; você pode ver a anatomia desse reflexo na [Figura 2-6](#). Golpear a patela estica o músculo do quadríceps, como se a patela estivesse falhando. Receptores do fuso muscular no quadríceps projetam para a medula espinhal e, através dos interneurônios, ativam os neurônios motores alfa que contraem o músculo para manter a postura ereta.



LEMBRE-SE

Neurônios motores alfa são os que enervam as células musculares, que, por sua vez, movem os membros. Eles têm seus corpos celulares na parte ventral (em direção ao lado do corpo onde fica o estômago) da medula espinhal. Os axônios que conduzem os músculos saem da medula espinhal via um trato chamado *raiz ventral*.

No lado dorsal da medula espinhal estão os axônios das células sensoriais, como os receptores de estiramento, que entram via raiz dorsal.

Quando o médico bate logo abaixo da sua patela com um martelo de borracha, a batida estica levemente o tendão do seu joelho ao seu pé, esticando o músculo quadríceps e o fuso, o que faz sua perna esticar em compensação. Esse teste verifica a integridade do seu sistema nervoso periférico (nervos sensoriais e motores agindo por meio da medula espinhal).

O que a [Figura 2-6](#) não mostra? Ela não mostra vários caminhos conectando um segmento da medula espinhal a outros e ao cérebro:

- » **A mensagem original é enviada ao cérebro.** A entrada sensorial vinda das sinapses da raiz dorsal nos neurônios espinhais que transmitem a mensagem sensorial até o cérebro (córtex somatossensorial, imediatamente posterior ao sulco central).

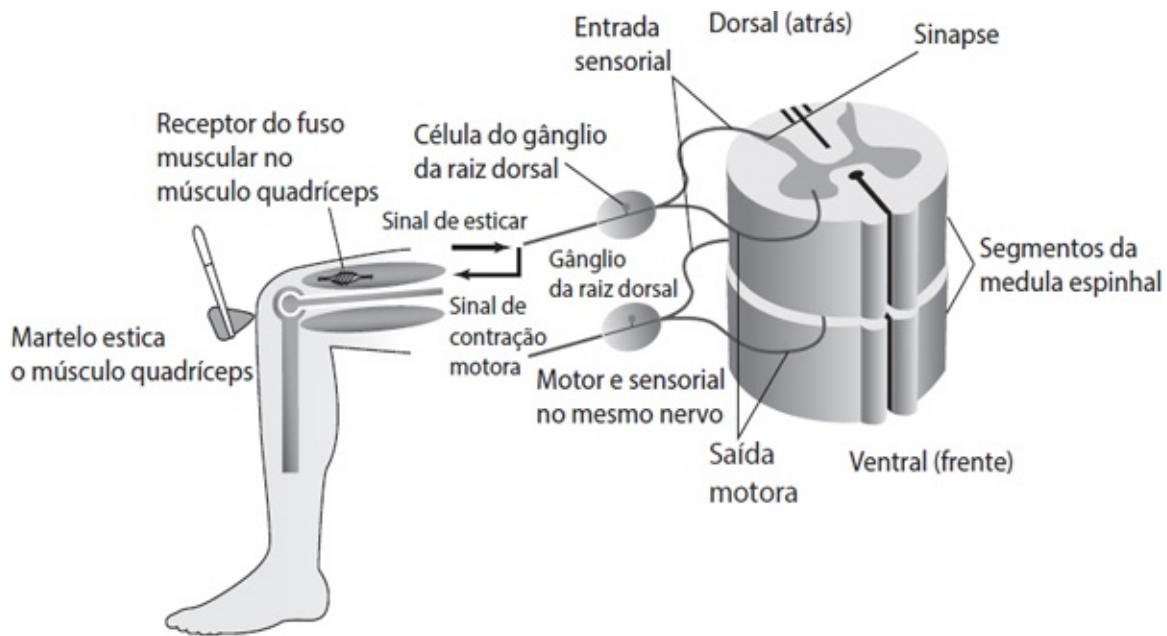


FIGURA 2-6: O reflexo espinhal.

© John Wiley & Sons, Inc.

- » **Mensagens de comando vêm do cérebro.** Neurônios corticais (motor superior) do córtex motor primário vêm até a medula espinhal e fazem sinapse nos mesmos neurônios motores alfa que enervam músculos para o reflexo de estiramento para permitir que você estique sua perna voluntariamente.
- » **Ocorre comunicação entre segmentos.** Eventos motores ocorrendo em um segmento enviam mensagens a outros segmentos para coordenar ações corporais. Se, por exemplo, você estiver em pé enquanto sua perna esquerda começa a falhar no joelho, sua perna direita provavelmente enrijecerá em compensação, e você provavelmente estenderá sua mão esquerda para cima, entre outras coisas. Essas conexões também estão envolvidas no controle de marcha do gerador de padrão central mencionado anteriormente.

Movendo seus músculos

Como os músculos funcionam? Músculos são grupos de células conectadas umas às outras em longas correntes paralelas cujos finais estão conectados aos ossos por tendões. As células musculares contêm correntes de proteínas chamadas

actina e *miosina*. Quando essas proteínas são estimuladas, elas deslizam umas sobre as outras, causando a contração da célula ao longo do seu comprimento.

Neurônios motores alfa fornecem o estímulo liberando o neurotransmissor neural motor acetilcolina. Quando recebida pelos receptores nas células musculares, ela causa um potencial de ação na célula muscular (um pulso elétrico na célula que o faz contrair momentaneamente) que faz a actina-miosina deslizar (pelo aumento da concentração de cálcio intracelular), o que, por sua vez, causa a contração.

Lutando ou Fugindo: O Sistema Nervoso Autônomo

As seções anteriores esboçaram os componentes-chave do sistema nervoso central (cérebro e medula espinhal) e explicaram como o sistema nervoso periférico (nervos motores e sensoriais) participa da ação. Mas quando se trata de sistemas nervosos, seu corpo tem mais do que só esses dois. Há outro sistema nervoso fora do sistema nervoso central que não controla músculos voluntários como o sistema nervoso periférico, mas o coração, glândulas e órgãos com músculos lisos (não sob controle voluntário), como os intestinos. É o sistema nervoso autônomo. Ele tem componentes sensoriais, motores e de estimulação de glândulas.

O sistema nervoso autônomo consiste de duas divisões, simpático e parassimpático, que frequentemente agem em oposição um ao outro. O sistema simpático prepara o corpo para a ação imediata (lutar ou fugir), ao custo de funções reguladoras do corpo, como a digestão. Esses dois ramos usam dois neurotransmissores diferentes — norepinefrina (noradrenalina) para o ramo simpático e acetilcolina para o ramo parassimpático — que tendem a ter efeitos opostos nos órgãos-alvo. Por exemplo, a norepinefrina acelera o coração, enquanto a acetilcolina o deixa mais lento.

A norepinefrina também dilata a pupila e os brônquios pulmonares, diminui as funções digestivas e inibe a contração da bexiga e o fluxo sanguíneo à genitália. Muitas dessas ações são mediadas pela medula da adrenal. Entretanto, a superestimulação do sistema simpático com estresse excessivo é difícil para o corpo e tende a ser associada a doenças do coração e outras doenças crônicas

relacionadas ao estresse. Como conflitos sociais também podem disparar o sistema simpático, o estresse crônico da vida moderna pode resultar em superestimulação simpática e é associado a efeitos em longo prazo.

Como Sabemos o que Sabemos sobre Atividade Neural

Como sabemos o que sabemos sobre como o cérebro funciona? Não é nada óbvio, olhando para o cérebro, que ele é o lugar do pensamento, consciência e controle corporal. Alguns cientistas antigos muito proeminentes pensavam que o propósito do cérebro era resfriar o corpo através do crânio, enquanto o *coração* era o lugar da inteligência! Bem, os cientistas evoluíram bastante desde então. As seções a seguir esboçam alguns dos métodos que foram — e continuam sendo — usados para revelar os segredos do cérebro e do sistema nervoso.

Examinando problemas causados por danos cerebrais

Provavelmente, as primeiras pistas sobre o funcionamento do cérebro vieram de disfunções associadas com danos à cabeça. No início do século XX, o estudo científico do cérebro começou a avançar significativamente com o estudo da *citoarquitetura* (usando manchas para avaliar a estrutura das células em comparação à estrutura do trato em várias partes do cérebro) e *rastreamento do trato*, determinando as conexões entre uma área do cérebro e outra traçando os processos axonais das células (eu explico axônios no [Capítulo 3](#)). Os primeiros processos de rastreamento do trato frequentemente envolviam ver onde ocorria a degeneração secundária depois do dano de uma área à qual a área secundária era conectada. Manchas prateadas, como a mancha Golgi, permitiam que os pesquisadores vissem a estrutura das células neurais individuais em grande detalhe.

Usando tecnologia para visualizar o cérebro: Dos antigas EEGs até hoje

Na frente psicológica, registros eletroencefalográficos (EEG) no início do século XX revelaram que o cérebro estava produzindo constantemente oscilações elétricas que poderiam ser registradas da superfície do crânio. Essas oscilações mudavam com a estimulação externa e quando diferentes padrões de pensamentos ocorriam dentro do cérebro. Entretanto, o EEG tem algumas deficiências, o que o torna menos que ideal para estudar o cérebro cuidadosamente.

- » O EEG faz médias de atividades sobre grandes áreas, então é difícil localizar a fonte da atividade registrada no cérebro. A média também tende a perder muito da complexidade da atividade cerebral.
- » A atividade corrente intrínseca no cérebro tende a ser maior que — e tende a sobrepujar — o sinal transiente, e menor, suscitado por um estímulo específico, como mostrar uma foto a alguém, o que torna o EEG um método ruim para estudar o efeito de estímulos na atividade cerebral.

Esse problema foi resolvido até certo ponto quando se repetiu o estímulo várias vezes e se registrou cada evento para que, depois de centenas de tentativas, as respostas aos estímulos fossem somadas para aumentar sua força. Tais registros são geralmente chamados de *PEs* (*Potenciais Evocados*). No sistema visual, são normalmente chamados de *PEVs* (*potenciais Evocados Visuais*).



PAPO DE
ESPECIALISTA

Do início ao meio do século XX, microeletrodos começaram a ser usados em experimentos com animais para revelar como neurônios únicos produziam potenciais de ação. No sistema visual, por exemplo, um pesquisador poderia seguir o sinal da resposta elétrica do fotorreceptor à luz através da retina e pelo tálamo e córtex visual. Similarmente, do lado motor, potenciais de ação musculares, picos de neurônios motor alfa e disparo do córtex motor eram registrados com microeletrodos. No entanto, como os registros de microeletrodos são invasivos (você precisa inserir agulhas de microeletrodos próximas aos neurônios para conseguir um registro), eles têm pouca ou nenhuma

aplicabilidade em humanos.

Depois da metade do século XX, novas técnicas de imagens, explicadas nas seções seguintes, começaram a ser usadas comumente.

PET-Scan e SPECT

PET-Scan significa *Tomografia por Emissão de Pósitrons*. Nesta técnica, oxigênio fracamente radioativo de curto prazo ou moléculas de açúcar são introduzidas nos pacientes (ou voluntários) enquanto realizam alguma tarefa cognitiva. Os neurônios mais ativos absorvem a substância radioativa por causa de seu metabolismo mais alto, e o loco da radioatividade no cérebro é verificado por um scanner complexo e um software sofisticado que detecta a emissão de pósitrons (antieletrons).

Normalmente, uma varredura é feita em “repouso” — antes de a tarefa cognitiva ser realizada — e então comparada com outra varredura feita enquanto os sujeitos estão realizando a tarefa. Dessa maneira, a diferença entre essas duas varreduras é associada à tarefa. A técnica PET tem uma resolução espacial de milímetros, mas como tira apenas uma foto da atividade cerebral, não pode determinar a atividade cerebral que muda no tempo.

SPECT (do inglês *Single Photon Emission Computed Tomography* — que tem como tradução *Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único*) é similar ao TEP, exceto que o emissor radioativo ingerido emite raios gama que são detectados pelo scanner.

fMRI

A *fMRI* (imagem por ressonância magnética funcional, do inglês *functional Magnetic Resonance Imaging*) é um derivado da ressonância magnética (MRI), que é usada para fazer imagens da estrutura cerebral em alta resolução. A técnica de imagem de MRI usa um alto campo magnético e radiofrequência para detectar transições no giro de prótons (normalmente em moléculas de água) no cérebro e era anteriormente referida como *ressonância magnética nuclear* (RMN).

Imagens reconstruídas têm bom contraste entre as áreas do cérebro com alta densidade de corpo celular neuronal (matéria cinzenta) *versus* áreas consistindo, em sua maioria, de tratos fibrosos (matéria branca), em resolução milimétrica. Na fMRI, o fluxo sanguíneo ou oxigenação/desoxigenação sanguínea é

detectado dinamicamente com uma resolução temporal de vários segundos (instrumentos futuros poderão ser capazes de fazer isso ainda mais rápido). Acredita-se que as mudanças do fluxo sanguíneo e a desoxigenação do sangue são medidas metabólicas que refletem a atividade neuronal real.

Embora a resolução espacial da fMRI seja de uma ordem de magnitude pior que a MRI no mesmo instrumento, normalmente uma varredura estrutural de MRI é feita antes, e então a varredura funcional de fMRI é sobreposta a ela para localizar áreas de atividade diferencial entre tarefa e repouso. Como não usa isótopos radioativos, a fMRI é considerada segura, e os protocolos podem ser repetidos muitas vezes em uma única sessão para melhorar a relação do sinal ao ruído.

MEG

MEG (magnetoencefalografia) é baseada na física dos campos elétrico e magnético. Neurônios ativos geram correntes elétricas que fluem dentro dos neurônios e em espaço extracelular ao redor. O EEG detecta essas correntes depois que se tornaram difusas pelo espaço extracelular, incluindo o crânio entre os eletrodos e o cérebro, levando a uma resolução espacial pobre.

Uma propriedade fundamental das correntes elétricas, no entanto, é que elas produzem campos magnéticos que não são desviados pela intervenção do volume do condutor elétrico. No entanto, os campos magnéticos neurais são extremamente pequenos, então a tecnologia MEG requer salas de registro altamente blindadas e detectores exóticos de campos magnéticos de força baixa chamados *SQUIDS (super-conducting quantum interference devices)*. Pesquisas atuais e instrumentos médicos usam muitos desses SQUIDS por todo o cérebro para registrar a imagem de uma grande região desse órgão simultaneamente. MEG tem resolução temporal quase tão rápida quanto EEGs e resolução espacial na ordem da fMRI.

MRI de difusão

MRI de difusão (do inglês DTI — *diffusion tensor imaging*) é uma variação da imagem por ressonância magnética. Ele mede o movimento (difusão) da água no cérebro. Como a água se move mais facilmente para baixo do citoplasma de axônios neurais cilíndricos longos, a MRI de difusão mede eficazmente os tratos de axônios. É um instrumento clínico importante porque tratos de axônios podem ser destruídos por derrames ou outros distúrbios cerebrais.

Imagiologia ótica

A imagiologia ótica é uma promissora tecnologia futura que envolve as mudanças na absorção ou a dispersão da luz por neurônios devido a suas atividades elétricas ou o uso de corantes reportadores (normalmente fluorescentes) que respondem às mudanças em concentração de certos íons (como cálcio) entrando no neurônio durante a atividade. Técnicas óticas têm sido muito usadas em experimentos em tecido isolado obtido de animais. Mudanças na dispersão ou absorção de luz infravermelha têm sido usadas em menor escala em humanos, em áreas onde há acesso ótico ao tecido, como a retina ou o córtex, durante uma cirurgia. Há também técnicas para usar luz infravermelha para obter registros parecidos com os do EEG oticamente através do crânio.

Mais recentemente, a neurociência explodiu com a optogenética, que usa modificação genética para produzir neurônios que ficam fluorescentes quando estão ativos ou podem ser ativados ou inibidos quando iluminados. A habilidade de fazer animais transgênicos com reportadores ou estimuladores optogenéticos expressados apenas em certos neurônios em determinadas áreas está revolucionando o estudo cerebral. Mais sobre isso em capítulos posteriores.

Capítulo 3

Entendendo como os Neurônios Funcionam

NESTE CAPÍTULO

Entendendo o que os neurônios fazem e como funcionam

Comunicação entre neurônios: o papel dos neurotransmissores

Observando o papel das células da glia

Examinando as várias técnicas usadas para estudar a atividade neural

Tudo o que você pensa, faz e, de fato, tudo o que você *é* é o resultado das ações de cerca de 100 bilhões de neurônios. Mas o que são neurônios e como eles ativam a mente?

Neurônios são células especializadas que processam informação. Alguns neurônios são receptores que convertem estímulos sensoriais em mensagens processadas pelo cérebro, enquanto outros estimulam músculos e glândulas. A maioria deles está conectada a outros neurônios e realiza associações que permitem que um organismo — você — se comporte de maneiras complexas, baseadas no que o corpo sente interna e externamente, agora, no passado experimentado e no futuro esperado. Este capítulo explica como os neurônios funcionam, como sabemos o que sabemos sobre como o sistema nervoso opera e quais novas técnicas estão aumentando nosso conhecimento sobre o funcionamento cerebral.

Básico sobre Neurônios: Não é

Só Mais Uma Célula no Corpo

Primeiro, neurônios são células e, como todas as outras, consistem de um saco de citoplasma com uma membrana separando-os do mundo externo. Dentro deles estão organelas, como a mitocôndria, que fornece energia para a célula, e estruturas, como o complexo de Golgi e o retículo endoplasmático, que produzem e distribuem proteína. O núcleo contém o DNA, que codifica a identidade do próprio organismo e da célula dentro dele.

Veja o que torna os neurônios diferentes das outras células (se você não estiver familiarizado com a estrutura geral da célula e seus componentes, pode encontrar informações na maioria dos livros de biologia, como *Biologia Para Leigos*, 1ª Edição [Editora Alta Books]):

- » Uma membrana com canais iônicos seletivos que podem ser abertos por eventos elétricos ou ligados por neurotransmissores
- » Dendritos, extensões ramificadas do corpo celular que recebem entradas de outros neurônios
- » Um axônio, uma única extensão do corpo celular que percorre longas distâncias (até vários centímetros) para contatar outros neurônios

A [Figura 3-1](#) mostra as principais partes de um neurônio comum. Há diferenças estruturais óbvias entre neurônios e a maioria das outras células. Enquanto a maioria das células não neuronais lembra esferoides amassados, neurônios normalmente têm uma “árvore dendritica” de ramos (ou processos) surgindo do corpo celular (ou soma), mais um único processo chamado *axônio*, que também emana do corpo celular, mas percorre longas distâncias (às vezes até muitos centímetros) antes de se ramificar. Não é tão evidente na [Figura 3-1](#) o fato de que a membrana que circunda o corpo celular do neurônio, o axônio e os dendritos é muito diferente da que circunda a maioria das outras células, por causa de seus vários tipos de canais iônicos.

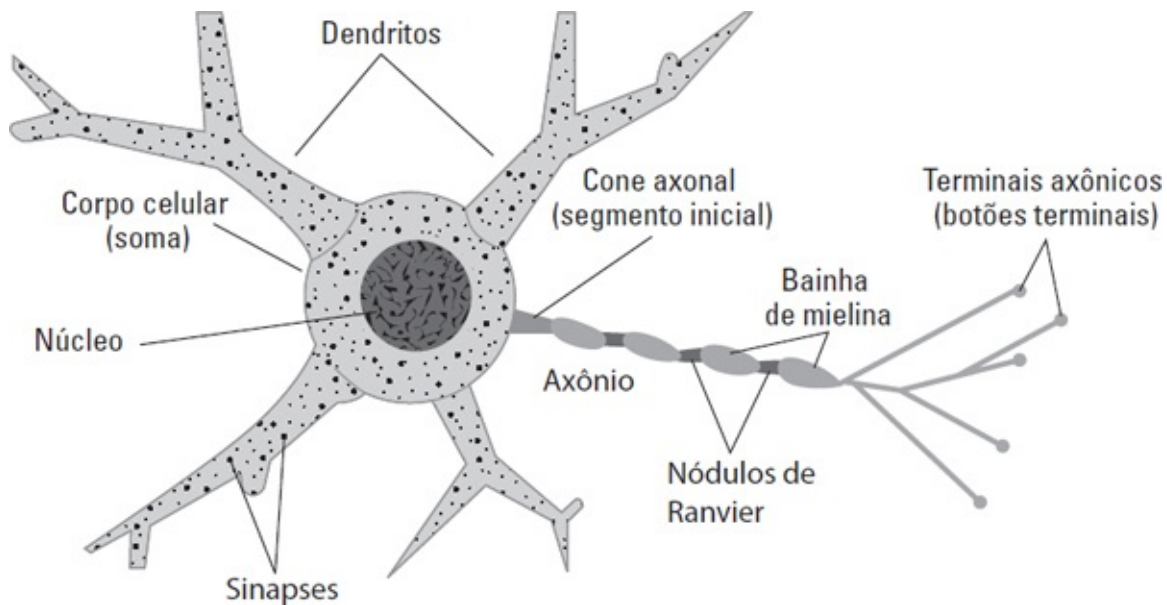


FIGURA 3-1: As principais partes estruturais de um neurônio.

© John Wiley & Sons, Inc.

Enviando e recebendo informação entre neurônios: Receptores sinápticos

Para que servem os dendritos e axônios? Vamos começar com os dendritos, ou a *árvore dendrítica*.



DICA

Pense em para que servem os ramos de uma árvore normal: são as estruturas que dão lugar às folhas, cujo propósito é absorver luz do sol para obter energia e formar os compostos orgânicos dos quais a árvore precisa. A árvore dendrítica de um neurônio faz mais ou menos a mesma coisa. É a estrutura que dá lugar a *receptores sinápticos*, que reúnem informações de outros neurônios, e assim como as árvores podem ter milhares de folhas, neurônios têm milhares desses receptores.

Enquanto os dendritos recebem entradas de outras células, o axônio envia a saída da célula *para* outras. O axônio parece outro dendrito qualquer, exceto que, normalmente, não se ramifica muito próximo do corpo celular como a maioria

deles.

Observando os receptores: Pré e pós-sinápticos

Para que servem os receptores? Bem, não para luz do sol. Receptores sinápticos neurais recebem informações por meio de pequenos jatos de neurotransmissores de outros neurônios. Cada pequeno jato do neurotransmissor envia ao *receptor pós-sináptico* (o receptor na árvore dendrítica do neurônio receptor) uma mensagem da célula *pré-sináptica* (a que emite os jatos).

Para o neurônio receptor, é como ouvir a centenas de corretores simultaneamente na pista da bolsa de valores. Alguns deles estão mandando jatos de mensagens felizes sobre alguma coisa ou outra e deixam o neurônio pós-sináptico feliz, ou *excitado*, enquanto outros enviam mensagens tranquilas que o deixam menos excitado ou inibido. Milissegundo por milissegundo, o nível de excitação do neurônio pós-sináptico é determinado por quais entradas, entre as milhares recebidas, estão ativas e quão ativas estão.



LEMBRE-SE

O significado da atividade (ou nível de excitação) de um neurônio é determinado por quem está falando com ele e com quem ele fala. Se nosso neurônio corretor específico, por exemplo, estivesse ouvindo a saída de outros neurônios falando sobre coisas como cabeamento elétrico, certas minas no Chile e a produção de moedas, nosso neurônio corretor poderia incorporar informações sobre o preço do cobre.



LEMBRE-SE

Essas conexões tornam-se significativas como resultado do *aprendizado*, que ocorre quando experiências modificam a força e a identidade da interconexão entre neurônios e, assim, criam memória. Suponha, por exemplo, que seu neurônio receba a entrada de alguns neurônios que indicam que você está vendo a cor cinza; outros indicam que é grande; outros, que tem uma tromba; e outros respondem à imagem de presas. Seu neurônio pós-sináptico será um detector de

elefantes. Os alvos pós-sinápticos desse neurônio podem receber outras mensagens neurais de que as orelhas são grandes e de que leões e girafas também estão por perto. Nesse caso, essa atividade significaria “Estamos na África e este é um elefante africano”.

Disparando pulsos para outros neurônios

Quando o neurônio pós-sináptico está excitado, ele dispara pulsos elétricos, ou *potenciais de ação*, que viajam de seu corpo celular até seu axônio, até que alcançam os lugares onde terminam os ramos do axônio e os ramos individuais, no que são chamados *terminais dos axônios* (também chamados de *botões terminais*), que ficam próximos de outros neurônios pós-sinápticos. Esses milhares de terminais dos axônios são os lugares onde seu neurônio pré-sináptico converte seu potencial de ação elétrico em jatos de neurotransmissor que transmitem uma mensagem a outros neurônios. E é assim, vezes 100 bilhões, é claro.



LEMBRE-SE

A junção entre o jato (ou impulso) neurotransmissor no axônio pré-sináptico e o dendrito recebedor do neurotransmissor *pós-sináptico* é chamada de *sinapse*, o elemento de associação mais fundamental no sistema nervoso. A lacuna entre os neurônios pré e pós-sinápticos é chamada de *fenda sináptica*. O pulso pré-sináptico provoca a difusão de um jato neurotransmissor através da fenda sináptica desde o local liberador pré-sináptico até os receptores do dendrito pós-sináptico, que têm receptores que ligam o neurotransmissor, fazendo os canais iônicos abrirem ou fecharem, produzindo um evento elétrico na célula pós-sináptica.



LEMBRE-SE

Muitos neurocientistas acreditam que se você for comparar cérebros a computadores digitais, a comparação do transistor deveria ser no nível da sinapse. Como cada neurônio tem cerca de 10 mil sinapses e há cerca de 100 bilhões de neurônios, as pessoas na Intel terão que passar muitas noites em claro

se quiserem que seus CPUs alcancem o poder de processamento do cérebro.

Recebendo dados do ambiente: Receptores especializados

Alguns neurônios recebem entradas não como jatos de neurotransmissores de outros neurônios, mas como energia do ambiente:

- » No olho, neurônios especializados chamados *fotorreceptores* capturam fótons de luz e os convertem em liberação de neurotransmissor.
- » Na orelha, células chamadas *células ciliadas auditivas* se dobram em resposta à pressão do som na orelha interna.
- » Na pele, *receptores somatossensoriais* respondem à pressão e à dor.
- » No nariz, neurônios olfatórios respondem a fragrâncias. Pense nas fragrâncias do mundo externo ao corpo como neurotransmissores, com diferentes receptores olfatórios respondendo a diferentes fragrâncias.
- » Na língua, moléculas doces, azedas, amargas e salgadas excitam diferentes receptores nas papilas gustativas.

O sistema nervoso também tem saídas como as do sistema motor. Neurônios motores enviam seu neurotransmissor (acetilcolina) para células musculares, que se contraem quando os receptores na célula muscular o recebem. O controle do músculo estriado voluntário geralmente ocorre depois que o cérebro fez muito planejamento, do qual você normalmente não está ciente sobre o que fará e quais músculos em quais padrões contrairão para você fazer isso.

Receptores ionotrópicos *versus* metabotrópicos

Assim como conselhos podem ser acatados ou ignorados, os efeitos de um neurotransmissor liberado pré-sinápticamente no neurônio pós-sináptico estão à mercê do *receptor de neurotransmissor* na célula pós-sináptica. Embora os receptores sejam altamente específicos para um único neurotransmissor, cada

neurotransmissor tem muitos tipos diferentes de receptores. Alguns agem mais rápido que os outros, outros duram mais ou menos tempo, e alguns têm vários locais de ligação que podem incluir um para um neurotransmissor rápido específico e mais locais adicionais que ligam e respondem a um ou mais neuromoduladores. Canais receptores pós-sinápticos ativados por neurotransmissores liberados por um neurônio pré-sináptico são geralmente referidos como *canais iônicos ou regulados por ligante (também conhecidos como receptores ionotrópicos)*.

Uma diferença importante entre tipos de receptores depende de uma diferença crucial entre suas estruturas. A imagem da esquerda na [Figura 3-2](#) mostra um receptor de neurotransmissor típico posicionado na membrana celular. A maioria dos receptores de neurotransmissor tem um local de ligação para o neurotransmissor do lado de fora da membrana, que, quando o neurotransmissor é ligado, faz a proteína do receptor redobrar de tal maneira que um poro é aberto no complexo do receptor que permite que um íon específico passe pela membrana celular, de outra forma, impermeável. Estes são chamados *receptores dependentes ou regulados por neurotransmissores* (também dependentes ou regulados por *ligantes*). O tipo de receptor com o poro de íon na mesma estrutura do receptor que o local de ligação é um receptor *ionotrópico*. A maioria dos receptores de excitação e inibição rápida é deste tipo.

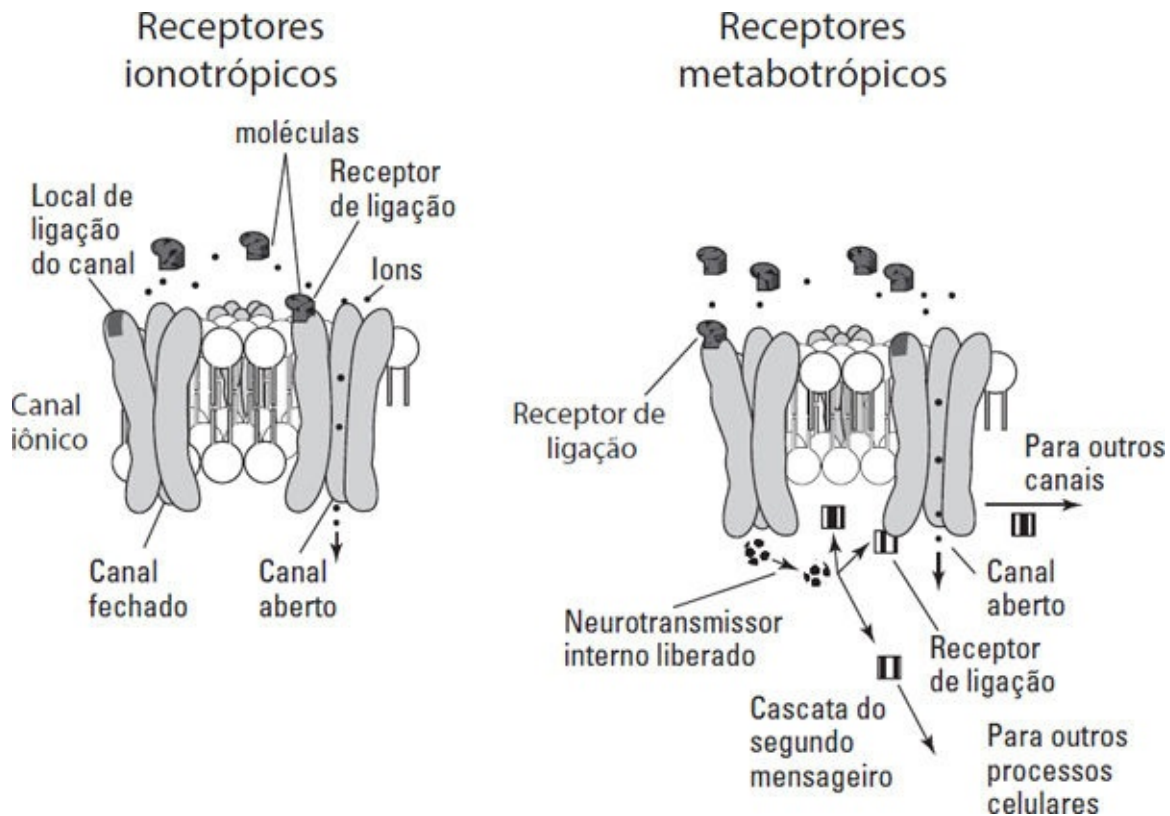


FIGURA 3-2: Tipos de receptores neurotransmissores ionotrópico e metabotrópico.

© John Wiley & Sons, Inc.

Há outro tipo de estrutura receptora, comum para neuromoduladores. Nela, o poro do canal iônico não está no mesmo lugar em que o local de ligação para o neurotransmissor (veja a imagem da direita na [Figura 3-2](#)). Em vez disso, o neurotransmissor ligando o exterior da membrana faz com que parte da proteína do canal mude de forma no interior da membrana, de modo a liberar alguns moduladores neurais intracelulares internos. Esses moduladores funcionam como mensageiros internos dentro da célula que frequentemente envolvem cascatas bioquímicas que amplificam suas ações.

A ligação do neurotransmissor a receptores metabotrópicos pode causar vários efeitos, desde abrir vários poros de canais próximos do interior até mudar a expressão do DNA no núcleo. Esses tipos de efeitos tendem a ser muito mais lentos, mas mais duradouros, quando comparados àqueles mediados por receptores ionotrópicos. Os tipos de receptores sem seus próprios canais iônicos que têm esses efeitos indiretos são chamados de receptores *metabotrópicos*.

As três principais classes funcionais de

neurotransmissores

O “suco” do jato de neurotransmissor do neurônio pré-sináptico para o pós-sináptico consiste de moléculas neurotransmissoras. Existe uma variedade de tipos diferentes de neurotransmissores, cada um variando em seu tipo de efeito e tempo de curso na célula pós-sináptica. Neurotransmissores são agrupados em três classes funcionais principais:

- » **Neurotransmissores excitatórios rápidos:** Os neurotransmissores mais importantes são os rápidos e excitatórios glutamato e acetilcolina. Eles comunicam excitação forte e imediata da célula pré-sináptica para a pós-sináptica. A maioria das projeções neurais de longa distância no cérebro é feita por axônios que liberam glutamato. Todas as contrações musculares voluntárias são causadas pela liberação da acetilcolina por neurônios motores nas células motoras.
- » **Neurotransmissores inibitórios rápidos:** Como grandes sistemas interconectados formados apenas por conexões excitatórias tendem a ser instáveis e sujeitos a *convulsões* (excitação recorrente forte, descontrolada e contínua), a sutileza e o equilíbrio no sistema nervoso são garantidos pelas conexões inibitórias, usando os neurotransmissores *inibitórios* ácido gama-aminobutírico (GABA) e glicina. Neurotransmissores inibitórios permitem associações do tipo tudo-ou-nada. Por exemplo, se a maioria dos neurônios vota que você está vendo um elefante, mas alguns aqui e ali dizem “se tem quatro pernas, também poderia ser um burro”, os neurotransmissores inibitórios suprimem a mensagem “poderia ser um burro”.
- » **Neuromoduladores lentos que incluem ambos, excitatório e inibitório:** A maioria dos neurotransmissores rápidos é de aminoácido (diferente da acetilcolina). Neurotransmissores moduladores incluem aminas biogênicas, como dopamina e serotonina, e pequenas proteínas, como *somatostatina*, *substância P*, *encefalinas*, ou produtos químicos orgânicos chamados *catecolaminas*, como a *epinefrina* e *norepinefrina*. As ações desses transmissores são mais parecidas com as hormonais, produzindo mudanças lentas, mas duradouras. Pense em sua ação de

estabelecer o “clima” dentro do cérebro como um cenário para o que os neurotransmissores rápidos estão fazendo em escalas de tempo menores. Por exemplo, você pode estar descansando quieto enquanto digere uma boa refeição (o que é uma boa ideia), quando cai uma tempestade de relâmpagos, disparando a liberação da norepinefrina, o neurotransmissor de lutar ou correr. A ação para a digestão e outros processos homeostáticos internos diminui em favor de aumentar seu pulso e pressão sanguínea e desviando o fluxo sanguíneo para os músculos em preparação para se mover rapidamente para um lugar seguro.



PAPO DE ESPECIALISTA

Acredita-se que alguns neurotransmissores se originaram evolutivamente como hormônios, que são normalmente secretados na corrente sanguínea, onde influenciam células que são receptivas a eles por todo o corpo. Neurotransmissores, liberados por axônios, parecem ter sido uma forma em que o sistema nervoso evoluiu para que uma célula pudesse falar especificamente com algumas outras poucas células — algo como sussurrar um segredo para alguns de seus melhores amigos, em vez de gritar a notícia para todo o auditório.

Que Chocante! Neurônios como Dispositivos Elétricos de Sinalização

Um aspecto crucial da função neuronal é seu uso único da eletricidade. Eles a usam para secretar seus neurotransmissores e para associações. A membrana do neurônio contém um tipo especial de canal iônico que é, na verdade, uma bomba ativa para íons. Íons são os átomos carregados que são dissolvidos em fluídos dentro e fora da célula. Os mais importantes são os sais de cloreto de sódio (NaCl), potássio (KCl), cálcio (CaCl₂) e magnésio (MgCl₂), que dissociam quando dissolvidos nos cátions Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺ e Mg⁺⁺, e no ânion Cl⁻. **Nota:**

um *cátion* é carregado positivamente (atraído por um cátodo negativo); um *ânion* é carregado negativamente (atraído por um ânodo positivo).

O fluído fora das células e em nosso sangue, na verdade, tem mais ou menos a mesma consistência iônica que a água do mar, ou seja, em sua maioria Na^+ , muito menos K^+ e ainda menos Ca^{++} e Mg^{++} , sendo Cl^- o principal ânion. Entretanto, as bombas iônicas nas membranas neurais, chamadas de *bombas Sódio-potássio* ou *Na^+/K^+ ATPase*, bombeiam ativamente o sódio para fora da célula e o potássio para dentro, nessa proporção: 3Na^+ fora para 2K^+ dentro (veja a [Figura 3-3](#)).

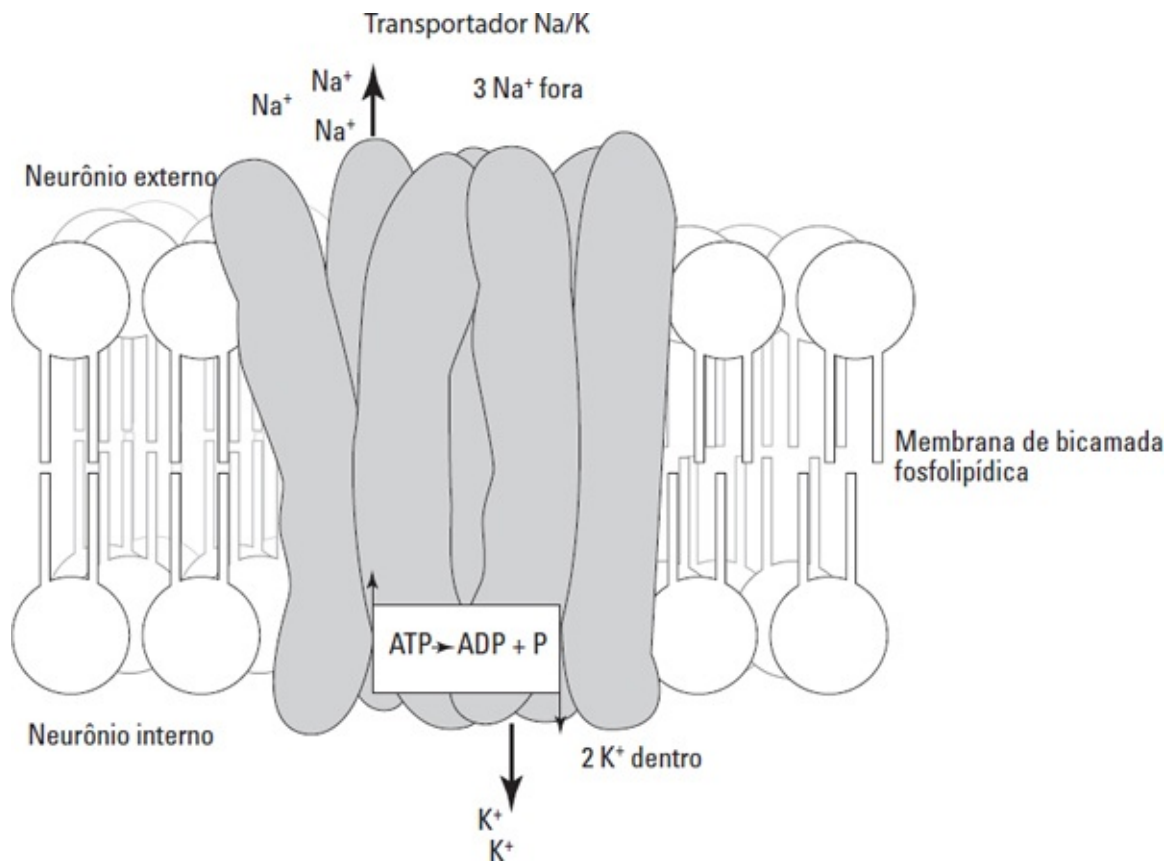


FIGURA 3-3: A bomba iônica de sódio-potássio Na^+/K^+ ATPase da membrana neuronal.

© John Wiley & Sons, Inc.

Essas bombas funcionam o tempo todo, criando uma situação na qual bem pouco sódio e um excedente de potássio existem dentro da célula. Entretanto, como nem tanto potássio sai quanto sódio entra, há uma *carga líquida negativa dentro da célula* devido à deficiência de íons positivos. A voltagem real que medimos com um eletrodo colocado dentro da célula (comparado com o exterior) é determinada pela condutância de dispersão de vários íons. O íon potássio tem

uma condutância de dispersão muito maior que o sódio, resultando em um potencial de membrana medindo cerca de -70 milivolts. Como essa voltagem é medida por toda a membrana neuronal (de dentro do neurônio para fora), é chamada de *potencial de membrana*.

O potencial de membrana de um neurônio pode ser mudado por canais iônicos em sua membrana, que é onde o desequilíbrio da concentração iônica importa, porque quando receptores de neurotransmissores abrem canais para íons específicos, os íons fluem através desses receptores para restaurar o desequilíbrio provocado pelas bombas de sódio-potássio. O fluxo de íons é uma *corrente* que faz a *voltagem* mudar adequadamente por toda a membrana (potencial de membrana). Os neurotransmissores excitatórios rápidos glutamato e acetilcolina, por exemplo, ligam-se a receptores que permitem que íons de sódio passem pelo poro do canal. Essa entrada de íons positivos pode reduzir localmente e até reverter a polaridade do potencial negativo dentro da célula. Essa mudança de polaridade transiente é chamada *despolarização*.

Receptores inibitórios ionotrópicos são aqueles que ligam-se à GABA ou glicina e abrem canais permeáveis para Cl^- (receptores GABA metabotrópicos abrem, através de segundos mensageiros dentro da célula, canais para K^+ que também inibem ou hiperpolarizam a célula). Se Cl^- , que é negativo, entra na célula, pode tornar o interior mais negativo, o que é chamado de *hiperpolarização*. Quando canais iônicos para K^+ são abertos, K^+ realmente sai da célula por causa de sua maior concentração dentro do que fora da célula, e esta também hiperpolariza.

Agora você pode ver por que um único neurônio pode ser tão complicado. Um 10 mil sinapses excitatórias e inibitórias estão abrindo e fechando constantemente em resposta a todas as várias entradas pré-sinápticas, levando a uma mudança constante de potencial líquido por toda a membrana celular, que é a soma de toda essa atividade.

Caramba, pulsos — O potencial de ação

Você pode pensar na associação feita pelo neurônio como a soma no corpo celular das entradas excitatórias e inibitórias contínuas e variantes interferindo por toda a árvore dendrítica (algumas entradas também podem estar no corpo celular). Essas entradas produzem um potencial de membrana líquido no corpo celular. O que o neurônio faz com essa associação representada por esse potencial? Como mencionado antes, neurônios comunicam suas associações a outros neurônios, enviando uma série de pulsos de voltagem pelo axônio. Esta

seção explica esses pulsos de voltagem e como eles se movem pelo axônio.

Os problemas em ir daqui até ali

Em seu córtex motor primário há neurônios que conduzem os músculos em seus dedos dos pés. Você pode supor que os axônios agem como cabos — ou seja, que o potencial de membrana dos dendritos neuronais se soma no corpo celular do neurônio motor e essa voltagem viaja ao final do axônio como se fosse um cabo. Mas a ideia não funciona. Membranas neuronais, incluindo as de axônios, não são totalmente impermeáveis ao fluxo iônico fora dos canais e estão, assim, continuamente vazando. Além disso, uma propriedade elétrica de uma membrana neuronal, *capacitância*, desvia (amortece e desacelera) rapidamente, mudando os sinais pelas distâncias que os axônios precisam comunicar.

Ajudando o sinal: Canais de sódio dependentes de voltagem

A resposta para esse problema é semelhante à solução usada para resolver um problema similar nos cabos de comunicação transatlântica, em que dispositivos chamados *repetidores* são instalados em intervalos para aumentar e limpar o sinal, que se torna reduzido à medida que viaja da costa para seu último repetidor. Neurônios usam um tipo particular de canal iônico para a mesma função, o *canal de sódio dependente de voltagem*, e sua ação é a base para toda a comunicação neural de longa distância por potenciais de ação, coloquialmente chamados de *pulsos* (porque representam uma mudança breve e repentina no potencial de membrana).

O canal de sódio dependente de voltagem não abre ao ligar um neurotransmissor, como os canais dependentes ou regulados por ligantes (discutidos na seção anterior “Receptores ionotrópicos *versus* metabotrópicos”). Mas esse canal abre quando a despolarização de membrana criada por outros canais cruza um limite.

Eis como funciona: existe um número particularmente grande desses canais no começo do axônio no corpo celular, chamado de *segmento inicial* (ou, às vezes, *cone axonal*); veja a [Figura 3-1](#). Quando a ação somada de todas as sinapses excitatórias e inibitórias em uma célula está suficientemente despolarizada, os canais de sódio dependentes de voltagem no segmento inicial (e frequentemente também no corpo celular) se abrem e permitem que ainda mais Na^+ flua através da membrana para dentro do neurônio. Essa ação despolariza ainda mais a membrana para que todos os canais de sódio dependentes de voltagem se abram

naquela região, os quais normalmente só ficam abertos por cerca de um milissegundo e então se fecham sozinhos por vários milissegundos. O término do potencial de ação é também quase sempre assistido por canais de potássio dependentes de voltagem que abrem e fecham mais lentamente que os de sódio. Esses canais de potássio retificadores atrasados são responsáveis pela última porção do período refratário do pulso no qual os potenciais de ação são mais difíceis de extrair rapidamente depois de um pulso anterior.

O pulso criado pelos canais de sódio dependentes de voltagem no segmento inicial é o potencial de ação. A flutuação de voltagem criada por esse pulso viaja pelo axônio mais um pouco, mas é reduzida pelos efeitos de manobra mencionados anteriormente. Entretanto, um pouco mais para baixo do axônio está outro conjunto desses canais de sódio dependentes de voltagem. Essa distância é tal que o pulso degradado ainda está acima do limite para esses canais, então eles produzem outro pulso completo nesse novo local, que viaja mais para baixo do axônio, é reduzido, alcança outro conjunto de canais dependentes de voltagem, recebe outro impulso necessário, desce um pouco mais pelo axônio, é reduzido e, bem, você entendeu.

Pulando de nódulo em nódulo

Muitos axônios são protegidos entre os conjuntos de canais de sódio dependentes de voltagem por processos das células da glia que fornecem isolamento extra, chamados de *axônios mielinizados* (veja a [Figura 3-1](#)). As lacunas entre as bainhas de mielina onde o pulso é repetido são chamadas *nódulos de Ranvier*, e o “pulo” do potencial de ação de um nódulo para o próximo é chamado de *condução saltatória*. Axônios mielinizados têm velocidades rápidas de condução nas quais os pulsos viajam a vários metros por segundo. Muitos axônios menores no sistema nervoso são desmielinizados e conduzem potenciais de ação mais lentamente. A mielina também protege o axônio de danos. (Uma manifestação da doença de esclerose múltipla é a degradação das bainhas de mielina axonais, resultando em condução de pulsos mais lentas, erráticas e, eventualmente, falhas pelos axônios.)

Fechando o ciclo: Do potencial de ação à liberação do neurotransmissor

Um último detalhe básico a considerar no quadro de comunicação neuronal é como ir de um potencial de ação à liberação do neurotransmissor. Isso acontece

quando o pulso alcança os milhares de terminais de axônio depois que ele se ramifica (veja a [Figura 3-4](#)).

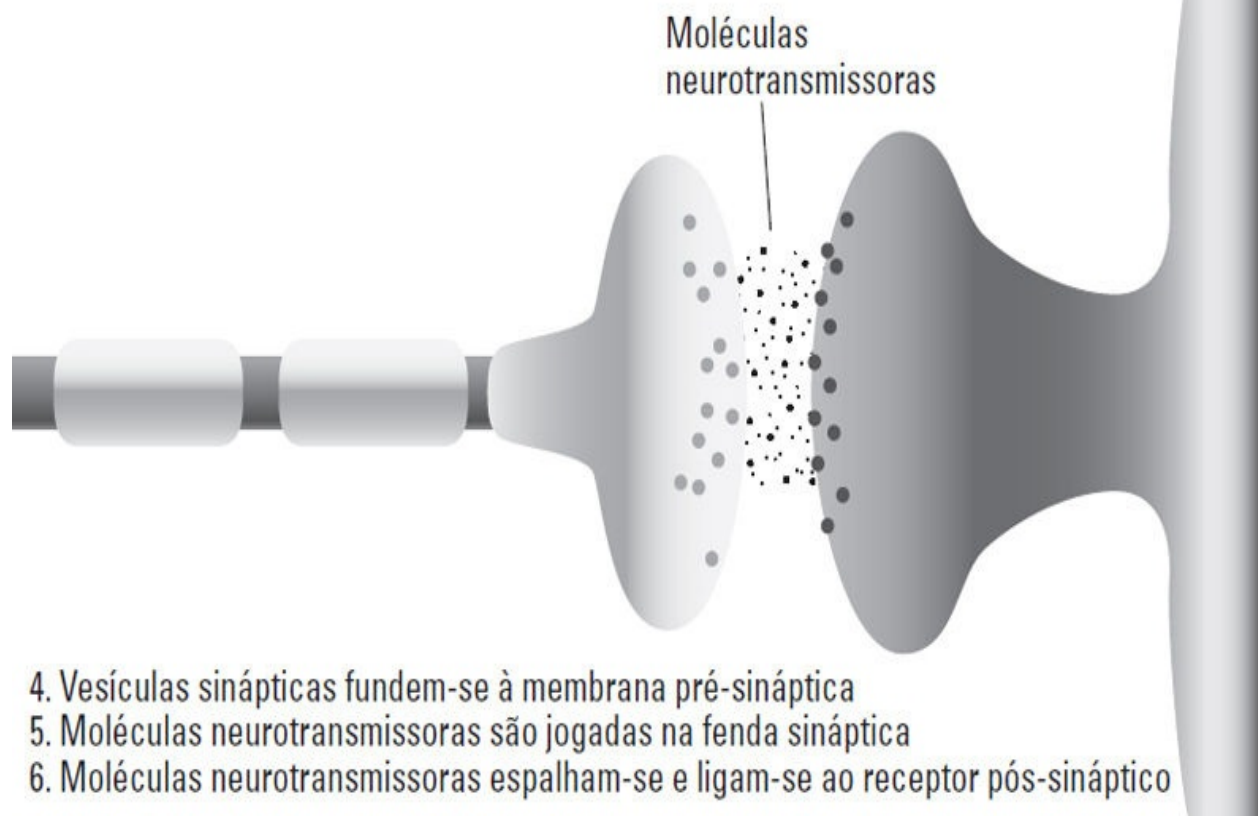
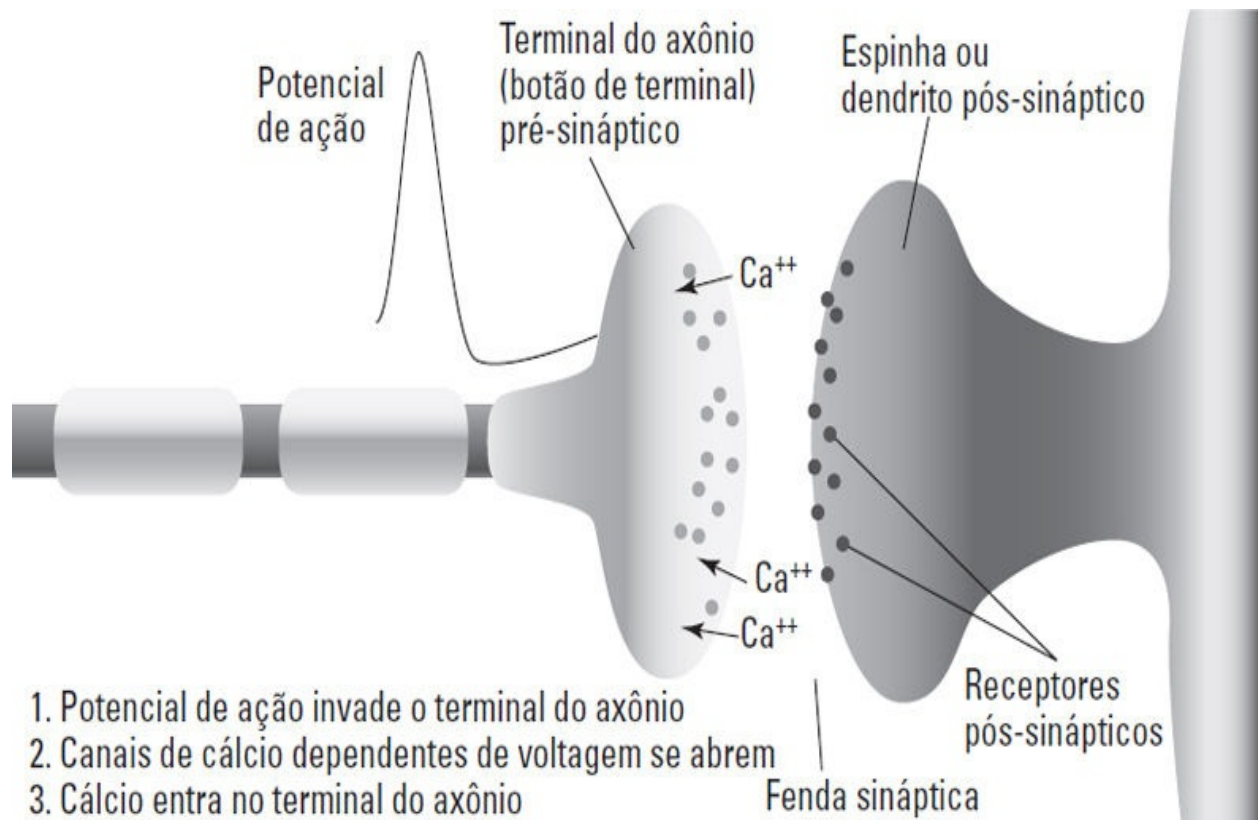


FIGURA 3-4: Transmissão sináptica do potencial de ação pré-sináptico ao receptor pós-sináptico.

© John Wiley & Sons, Inc.

Eis o que acontece (confira a [Figura 3-4](#) para um visual desses passos):

- » **Passos 1 a 3: O potencial de ação chega.** Dentro do terminal do axônio há outro tipo de canal dependente de voltagem, mas esse canal permite que cálcio (Ca^{++}), em vez de sódio, flua para dentro. A abertura induzida pelo pulso desses canais de cálcio dependentes de voltagem faz o cálcio entrar no terminal do axônio. Dentro dele, as moléculas neurotransmissoras são embaladas em pequenas *vesículas sinápticas* envolvidas por membrana, um pouco das quais está sempre próximo da membrana no lado pré-sináptico da sinapse.
- » **Passo 4: As vesículas ligam-se à membrana.** Quando o cálcio entra, faz a membrana de várias dessas vesículas se fundir com a membrana celular.
- » **Passo 5: O transmissor é liberado.** Quando as vesículas se fundem com a membrana celular, as moléculas neurotransmissoras são jogadas na fenda sináptica.
- » **Passo 6: O transmissor se liga aos receptores.** As moléculas neurotransmissoras que foram jogadas na fenda rapidamente (dentro de cerca de um milissegundo) dispersam pela fenda e se ligam aos receptores na célula pós-sináptica.



DICA

Eis um atalho que alguns neurocientistas usam quando pensam nesse circuito: ao redor de um dado neurônio, a concentração extracelular de vários neurotransmissores é convertida ao potencial de membrana, que é convertido à classe de potenciais de ação no axônio, que é convertida à concentração de cálcio no terminal do axônio, que é finalmente convertido à concentração de neurotransmissores na fenda sináptica próxima à célula pós-sináptica.

Movendo-se com Neurônios Motores

Os neurônios originalmente evoluíram para coordenar a atividade muscular. Animais multicelulares grandes só podem se mover de maneira eficaz se seus músculos se moverem coordenadamente. O movimento muscular coordenado é alcançado quando os neurônios, embutidos em um sistema que recebe entrada sensorial, podem ativar os músculos de tal maneira que produzam sequências de contrações musculares específicas — que é precisamente o que o sistema neuromuscular faz.

O sistema neuromuscular tem, como saída, terminais de axônios de neurônios motores fazendo sinapses em células musculares dentro de um músculo, um terminal de axônio por célula muscular (embora um neurônio motor possa ter centenas de terminais de axônio). Isso é chamado junção neuromuscular. O terminal do axônio do neurônio motor libera acetilcolina como o neurotransmissor (veja a seção anterior “As três principais classes funcionais de neurotransmissores” para saber mais sobre a acetilcolina). Células musculares têm um receptor excitatório ionotrópico para acetilcolina que abre canais de sódio na membrana da célula muscular. Nesses canais também flui uma pequena quantidade de potássio. (Para ler mais sobre receptores ionotrópicos, veja a seção anterior “Receptores ionotrópicos *versus* metabotrópicos”.)

Cada potencial de ação alcançando um determinado terminal de axônio de neurônio motor libera um pacote de acetilcolina que causa um potencial de ação na célula muscular, que tem um tempo de duração muito maior do que o um milissegundo de potencial de ação na maioria dos neurônios. Seu efeito é fazer com que os filamentos de actina e miosina na célula muscular deslizem um pelo outro (mediados pelo cálcio), unindo as extremidades da célula (contraíndo-a longitudinalmente).



LEMBRE-SE

Um músculo é um conjunto de cadeias dessas células musculares. Quanto mais cada célula muscular é contraída e quanto mais células musculares em uma

cadeia são contraídas, menor o músculo fica. Quanto mais cadeias são contraídas, mais força o músculo aplica. Esses parâmetros são controlados pelo número de neurônios motores ativados e pela taxa de disparo nesses neurônios.

Células Não Neuronais: Células da Glia

Embora o número de 100 bilhões de neurônios no cérebro seja realmente impressionante, dentro desse mesmo volume estão, pelo menos, dez vezes mais células não neuronais chamadas *glia*. As células da glia ocorrem em três tipos principais — astrócitos, oligodendrócitos e células de Schwann, e micróglia —, cada um com uma função, como explicado nas seções seguintes. Há também um tipo de célula da glia chamado de célula glial satélite, que junta a superfície de corpos celulares neurais em vários gânglios (concentrações de células nervosas) no sistema nervoso periférico.

Astrócitos

Astrócitos são células da glia que formam boa parte da estrutura do cérebro na qual os neurônios residem. Eles regulam o ambiente cerebral e formam a barreira hematoencefálica. Na maioria do corpo, os capilares do sistema sanguíneo são permeáveis a muitas substâncias para que o oxigênio, a glicose e os aminoácidos passem do sangue para o tecido, enquanto o dióxido de carbono e outras excreções vão por outro caminho. No cérebro, os astrócitos formam uma barreira adicional que é muito mais seletiva, criando um ambiente mais refinadamente controlado para as operações complexas que lá ocorrem. Os astrócitos fazem isso revestindo os vasos sanguíneos e só permitindo o tráfego de substâncias entre os capilares e o cérebro que eles próprios controlam.

No entanto, há várias desvantagens do isolamento químico relativo do cérebro criado por astrócitos. Um é que muitos remédios que poderiam ajudar potencialmente a tratar disfunções cerebrais não podem passar por essa barreira de astrócitos; portanto, não é possível realizar tratamentos injetando esses remédios na corrente sanguínea. Outra desvantagem é que o câncer de cérebro não é diretamente atacado pelo sistema imunológico porque células anticorpos também têm dificuldades de passar do sangue para os tumores cerebrais. A

maioria dos protocolos de tratamento de câncer envolvem usar produtos químicos tóxicos e radiação para varrer a grande maioria de células cancerígenas em divisão, esperando que o sistema imunológico consiga limpar a porcentagem restante. Mas como a operação de limpeza dos anticorpos no cérebro é tão ineficiente, o câncer cerebral normalmente tem um prognóstico muito ruim.

Outro tipo de célula da glia com uma função similar é a célula endotélica. Ela forma uma barreira na superfície interna dos ventrículos cheios de líquido cefalorraquidiano do cérebro e no canal central da medula espinhal.

Oligodendrócitos e células de Schwann

A segunda classe de células da glia é chamada de oligodendrócitos e células de Schwann. A função de ambas é fazer a bainha de mielina dos axônios, discutida na seção anterior “Pulando de nódulo em nódulo”, para condução saltatória, em que os nódulos de Ranvier com altos canais de sódio dependentes de voltagem formam “repetidores”, permitindo a propagação de pulsos em longas distâncias. Oligodendrócitos realizam essa função no sistema nervoso central, enquanto células de Schwann a realizam no sistema nervoso periférico.

Uma área de pesquisa intensa agora trata do fato de que nervos periféricos regeneram seus axônios, enquanto neurônios centrais normalmente não o fazem. Você pode, por exemplo, talhar seu dedo e cortar os nervos tão severamente que todas as funções de controle motor e sensorial sejam perdidas na ponta do dedo. Mas espere um ou dois meses e a função completa geralmente retorna. Entretanto, o mesmo dano na medula espinhal o paralisa para sempre. Algumas diferenças entre oligodendrócitos e células de Schwann em resposta a danos são consideradas importantes para regeneração.

Células da micróglia

A última classe de células da glia são as células da micróglia, que são de limpeza, migram pelo cérebro quando alguma área é danificada e removem (recolhem) detritos. Este é apenas um aspecto das muitas funções de limpeza que diferentes células da glia fazem, o que inclui manter constituintes iônicos adequados no espaço extracelular, interagindo com vasos sanguíneos durante danos cerebrais e fornecer um quadro estrutural no qual os neurônios crescem inicialmente durante o desenvolvimento.

Técnicas de Registro

Os primeiros registros cerebrais — eletroencefalogramas, ou EEGs — usavam eletrodos de superfície no couro cabeludo para registrar potenciais correntes cerebrais de grandes áreas do cérebro. A maior parte do que os pesquisadores sabem sobre função neural individual (neurofisiologia) começou por volta da metade do século XX com a invenção e o uso de microeletrodos, os quais podiam mostrar a atividade de neurônios únicos, e osciloscópios, os quais podiam exibir eventos com duração de milissegundos ou menos. Como as seções seguintes mostram, vários avanços ocorreram nos tipos de dispositivos usados para registrar o trabalho dos neurônios.

Microeletrodos extracelulares individuais

Microeletrodos extracelulares são cabos muito finos, parecidos com agulhas, isolados eletricamente, exceto em suas pontas, que são do tamanho do corpo celular de um neurônio (normalmente 20 micrômetros de lado a lado, dependendo do tipo neuronal). A ponta do eletrodo é inserida no tecido neural até que esteja próxima a uma célula específica, para que a voltagem que o microeletrodo detecte seja quase completamente consequência das correntes de potencial de ação dos canais iônicos se abrindo naquele corpo celular próximo. Esses eletrodos às vezes também registram potenciais de ação de axônios próximos. Microeletrodos extracelulares também foram usados para estimular neurônios a disparar, gerando pulsos de corrente através do eletrodo e dando choque no neurônio para disparar artificialmente.

Redes de microeletrodos

Redes de microeletrodos são conjuntos que pegam amostras de centenas de células simultaneamente. Algumas dessas foram implantadas em humanos paralisados para que, por exemplo, quando a pessoa pensar em fazer algum movimento em seu cérebro e ativar seus neurônios motores, o sinal eletronicamente detectado possa ser usado para contornar a medula espinhal danificada e ativar músculos diretamente, enviando pulsos de choque a eles. Esses registros também foram usados para controlar cursores de computador para comunicação.

Eletrodos intracelulares de agulha

Registros intracelulares em neurônios de mamíferos foram feitos primeiramente com microeletrodos intracelulares de agulha, também chamados de *micropipetas de vidro*, que são tubos de vidro aquecidos no meio e então puxados para que o tubo afine e quebre no meio. A ponta na quebra pode ter um diâmetro de menos de um micrômetro e ainda ser oca! Esses microeletrodos de vidro são suficientemente pequenos, se comparados à célula de 20 micrômetros à qual podem ser inseridos.

Eletrodos intracelulares inseridos através da membrana celular permitem que pesquisadores tirem amostras da atividade elétrica dentro da célula de suas entradas sinápticas. Eletrodos intracelulares de agulha são preenchidos com uma solução salina para fazer uma conexão elétrica entre sua ponta aberta dentro da célula e amplificadores eletrônicos e telas. Um cabo de cloreto de prata dentro da micropipeta conecta o interior da célula, pela solução salina na pipeta, a um amplificador eletrônico. Micropipetas produzem mais informação sobre o que acontece dentro da célula, mas como inevitavelmente danificam a célula com a penetração, não podem ser implantadas permanentemente como seria preciso para próteses neurais, que, por exemplo, registrariam os comandos do córtex motor para mover músculos artificialmente em pessoas paralisadas.

Eletrodos Patch-clamp

Microeletrodos patch-clamp são feitos como os de vidro, exceto que, em vez de serem inseridos na célula, eles são encostados na membrana celular para que o vidro faça uma ligação química, chamada *gigaseal*, com a membrana celular. No remendo intacto da membrana, o eletrodo pode monitorar correntes passando por canais iônicos na membrana dentro da área gigaseal. Em outra configuração, a membrana dentro da gigaseal é rompida por pressão negativa, mas a gigaseal ao longo do perímetro da abertura da pipeta continua intacta para que, com o microeletrodo intracelular de vidro, haja agora continuidade elétrica entre o interior da célula através da solução salina na pipeta para o aparato de registro.

Dispositivos de imagem ótica

Avanços de imagem ótica no final do século XX e o desenvolvimento de corantes reportadores levaram ao uso de técnicas de registro ótico para monitorar

a atividade neural. Aqui estão as três principais técnicas óticas:

- » **Monitoramento de mudanças na concentração iônica mediado por corante fluorescente:** Esta técnica usa corantes fluorescentes (corantes que absorvem e reemitem luz) que mudam sua fluorescência em resposta à presença de íons como cálcio, magnésio ou sódio. Os corantes mais comuns monitoram a concentração de cálcio, que é normalmente bem baixa dentro dos neurônios, mas comumente aumenta quando o neurônio está ativo devido ao fluxo de cálcio através dos canais cátion, que não são completamente seletivos para sódio, e através de canais de cálcio dependentes de voltagem, que às vezes são comuns em árvores dendríticas e no terminal do axônio. Isso significa que a atividade dentro das árvores dendríticas pode, às vezes, ser diretamente observada opticamente. A imagem ótica também permite que os pesquisadores vejam a atividade em várias células por um microscópio. Proteínas fluorescentes podem agora ser expressas em células neuronais em partes específicas do cérebro por técnicas transgênicas de alteração de DNA em animais experimentais.
- » **Monitoramento do potencial de membrana mediado por corante fluorescente:** *Corantes potenciométricos* são corantes que ligam membranas celulares neuronais e mudam ou sua fluorescência ou a absorção de luz em resposta ao nível de despolarização da membrana. A vantagem desses corantes é que eles dão uma leitura direta do potencial elétrico pela membrana para que as mudanças na membrana possam ser observadas para se saber se há ou não canais iônicos que fluem cálcio. Por outro lado, o sinal desses corantes é, normalmente, uma ordem de magnitude menor do que a dos corantes indicadores de cálcio, sendo mais difíceis de detectar.
- » **Mudanças óticas intrínsecas em tecido neural excitado, como dispersão de luz:** Mudanças óticas intrínsecas ocorrem em tecido neuronal quando as células estão eletricamente ativas. A origem dessas mudanças não é clara até o momento que este livro foi escrito, mas inclui mudanças em dispersão de luz devido a inchaço celular transiente ou rearranjo de estruturas de organelas intracelulares associadas com ativação elétrica. Uma vantagem das técnicas óticas intrínsecas é que não requerem corantes e são,

portanto, menos invasivas. Registros óticos intrínsecos, como eletroencefalogramas (EEGs), são executados rotineiramente em humanos usando luz infravermelha.

2

Traduzindo o Mundo Interno e Externo Através dos Sentidos

Nesta parte...

Veja como nossos sensores da pele trabalham para nos informar sobre toque e facilitar a manipulação de objetos através do toque ativo.

Descubra como o sistema visual constitui quase metade de todo o cérebro com múltiplos caminhos de processamento paralelo que tornam grande parte da visão um esforço ativo.

Descubra como nosso sentido da audição funciona, da recepção mecânica do som à sua análise no córtex auditivo.

Veja como os neurônios para os sentidos químicos, paladar e olfato, respondem a moléculas individuais que ingerimos e nos permitem experimentar o odor, o paladar e o sabor.

Capítulo 4

Sentindo do Seu Jeito: Os Sentidos da Pele

NESTE CAPÍTULO

Recebendo mensagens dos neurônios sensoriais

Enviando sinais ao cérebro

Observando a dor: suas causas, seus efeitos e as maneiras de diminuí-la

Descobrendo distúrbios relacionados ao sentido do toque

A pele é a fronteira entre nós e o que não somos nós. O sentido do toque é chamado, tecnicamente, *sistema somatossensorial*. A ativação de receptores do toque em nossa pele — sensação — leva à percepção de objetos entrando em contato conosco, como a batida da mão de alguém ou a picada de um mosquito. Nossa pele é sensível não só a uma variedade de tipos de toque (cócegas, pressão e movimento, por exemplo), ela também nos permite perceber outros tipos de sensação, como temperatura e dor. Esses diferentes tipos de percepção são realizados quando diferentes tipos de receptores na pele são ativados.

Este capítulo trata dos receptores que medeiam o toque e os processos cerebrais que permitem a percepção dele. Trata também de diferentes distúrbios relacionados ao sistema somatossensorial.

Como Você Sente? A Verdade sobre a Pele e seus Neurônios

Sensoriais

A pele é um órgão, um dos maiores no corpo em termos de área, e tem várias funções importantes. Ela forma uma barreira protetora entre você e o resto do mundo, mantendo dentro o que é você e fora o que não é você, incluindo bactérias, sujeira e parasitas. A pele é relativamente impermeável à água e também faz o isolamento, mantendo você mais quente por dentro do que por fora quando o exterior está frio, e mais frio por dentro do que por fora quando o exterior está mais quente que a temperatura corporal.

Propriedades gerais da pele

Para realizar todas essas funções, a pele tem várias camadas com propriedades diferentes.

A derme e a epiderme

A camada mais externa da pele é chamada de *epiderme* (*epi* significa “sobre” ou “acima”, e *derme* significa “pele”). A epiderme é, na verdade, composta de várias camadas de fantasmas de células mortas que fornecem proteção mecânica do exterior. Como essas células estão mortas e não têm receptores de dor, passar as unhas levemente por sua pele remove uma camada ou duas dessas células mortas, mas não machuca (muito). Células na parte inferior da epiderme, onde ela encontra a derme, estão constantemente se dividindo, migrando para fora e morrendo para substituir as camadas mortas enquanto elas desgastam.

Abaixo da epiderme fica a *derme*, a camada viva da pele que inclui a massa de receptores somatossensoriais.

Receptores somatossensoriais

Por toda a pele há uma variedade de receptores para o toque, temperatura e dor. Receptores de pele nos permitem ter sentidos do toque passivos e ativos:

- » **Sentido do toque passivo:** Ocorre quando algo toca nossa pele e registramos o toque antes de sabermos o que o provocou.
- » **Sentido do toque ativo:** É feito principalmente com nossas mãos e pontas dos dedos. Podemos segurar um ovo ou uma maçã ou um

abacaxi em nossas mãos e saber o que estamos segurando sem ver. Esses tipos diferentes de percepção ocorrem quando diferentes tipos de receptores na pele são ativados e o cérebro processa a informação e a compara com a memória.

O sentido do toque, ou *sistema somatossensorial*, para a maioria do corpo (abaixo da cabeça), é transmitido através da medula espinhal para o tálamo e, então, para uma faixa no lobo parietal imediatamente posterior ao sulco central onde existe um mapa do “toque” do corpo. Essa área do córtex é chamada de *córtex somatossensorial*.



LEMBRE-SE

A epiderme tem pouquíssimos receptores. A massa de receptores somatossensoriais está dentro da derme. As próximas seções explicam os diferentes tipos de receptores somatossensoriais.

Sentindo o toque: Os mecanorreceptores

Dentro da derme há quatro tipos distintos de receptores do toque, chamados *mecanorreceptores*, mostrados na [Figura 4-1](#). Nas próximas seções descrevo cada um deles.

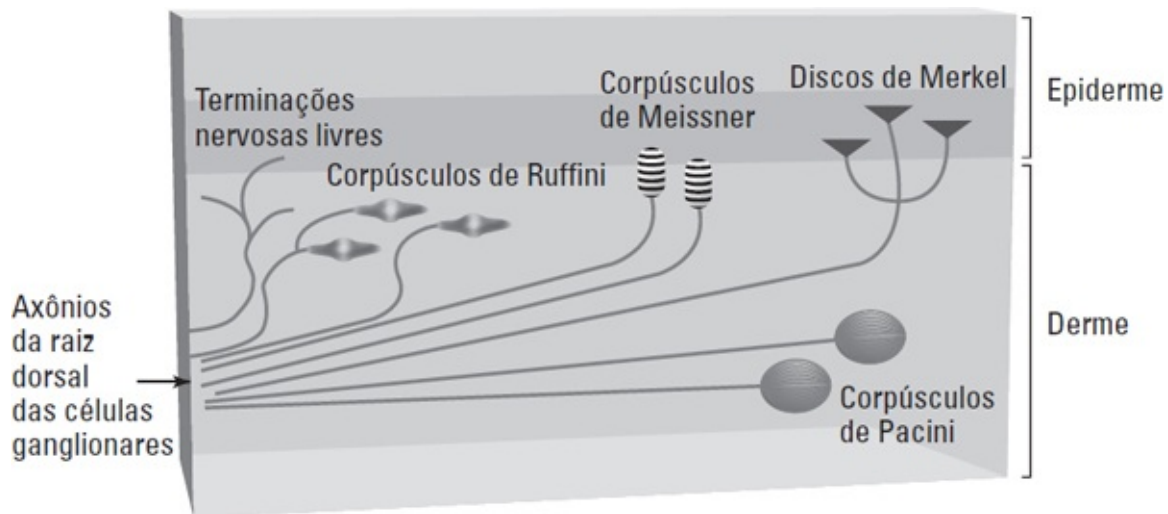


FIGURA 4-1: As camadas da pele e alguns de seus receptores.

© John Wiley & Sons, Inc.

Discos de Merkel

Receptores discos de Merkel, como o nome sugere, têm formato de disco e estão localizados perto da borda entre a derme e a epiderme, e às vezes se estendem à epiderme.

Discos de Merkel são receptores para pressão, significando que são ativados em áreas de sua pele que estão sendo pressionadas contra a cadeira em que está sentado, por exemplo. Se alguém sentasse em seu colo, os receptores da pele sobre os músculos de sua coxa seriam recrutados.

Esses receptores respondem à pressão relativamente constante sobre pequenas áreas da pele, dando a você a percepção da quantidade de força sendo exercida contra diferentes áreas da sua pele.

Corpúsculos de Meissner

Os corpúsculos de Meissner, como os discos de Merkel, também respondem à pressão, mas podem responder a mudanças mais rápidas de pressão do que os discos de Merkel, como aquelas geradas por forças de corte. A sensação evocada quando corpúsculos de Meissner são estimulados é normalmente chamada de *tremulação*.

Como os discos de Merkel, os corpúsculos de Meissner também têm pequenas áreas de sensibilidade, chamadas *campos receptivos*. Um campo receptivo de toque é a área da pele que, quando mecanicamente perturbada, ativa um receptor somatossensorial específico lá. Pequenos campos receptivos normalmente estão associados com receptores rasos (aqueles próximos ou na epiderme), enquanto receptores (profundos na derme) normalmente têm grandes campos receptivos. Pressionar qualquer ponto da pele a comprime mais profundamente do que superficialmente.

Corpúsculos de Ruffini

Os corpúsculos de Ruffini respondem ao estiramento da pele (pense na maneira como sua pele repuxa quando está sendo arrastada por uma superfície). Esses receptores, que têm uma função importante de proteger a pele de se partir, têm grandes campos receptivos.

Corpúsculos de Pacini

Os corpúsculos de Pacini, que também têm campos receptivos grandes e tendem a estar bem fundo na derme, são os que respondem mais rápido dentre todos os mecanorreceptores de toque. Eles têm uma bainha de mielina similar à bainha da glia em volta dos axônios (veja o [Capítulo 3](#)). Entretanto, em corpúsculos de Pacini, a função da bainha não é permitir que o potencial de ação pule de um nódulo para o outro, mas sim permitir que o receptor responda a mudanças rápidas na pressão. Através dos corpúsculos de Pacini, você é capaz de perceber vibrações. Se você arrastar as pontas dos dedos por uma superfície áspera como uma lixa, pode avaliar seu nível de aspereza graças aos corpúsculos de Pacini.

Como os mecanorreceptores funcionam

Neurônios somatossensoriais, cujas pontas formam os mecanorreceptores discutidos, têm uma morfologia, ou estrutura, incomum. Essa morfologia é crucial para sua função.

Sua classificação morfológica é chamada *pseudounipolar*. Embora esse nome complicado não seja particularmente esclarecedor sobre sua função, a compreensão de sua estrutura explica alguns aspectos sobre como esses receptores funcionam. A [Figura 4-2](#) mostra um diagrama de um neurônio mecanorreceptor comum.

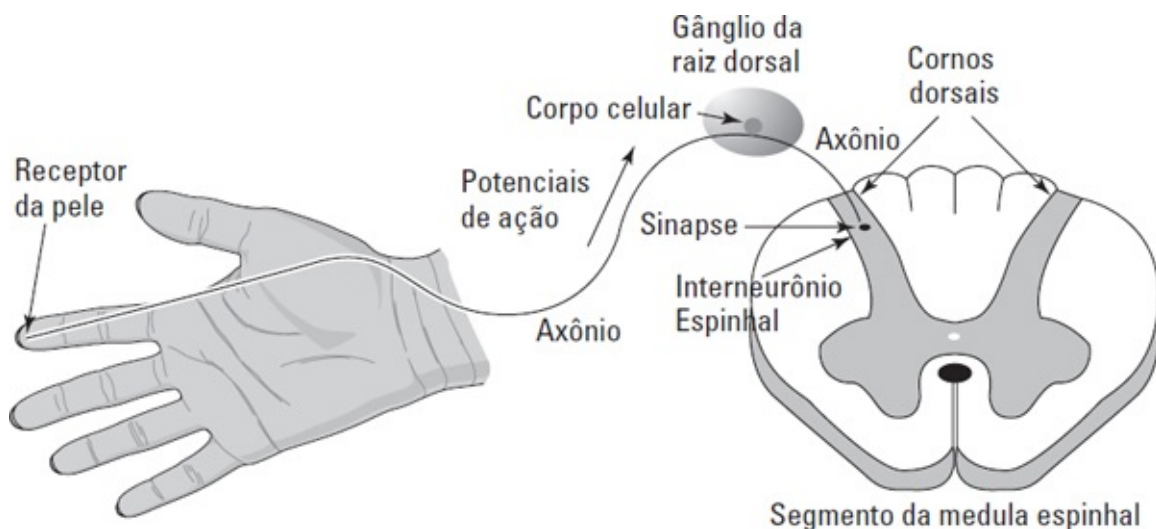


FIGURA 4-2: Um mecanorreceptor: da pele à medula espinhal.

© John Wiley & Sons, Inc.

Os corpos celulares de neurônios receptores somatossensoriais para a maioria da nossa pele (abaixo da cabeça e pescoço) estão localizados em uma série do que é chamado de *gânglios* (concentrações de corpos celulares neurais) imediatamente

fora da raiz dorsal da medula espinhal. Eles são então chamados de *gânglios da raiz dorsal*. Esses gânglios e os neurônios que eles contêm são parte do sistema nervoso periférico.

Os corpos celulares dos neurônios somatossensoriais não têm dendritos, mas sim um único axônio, que sai do corpo celular e então *bifurca*, ou separa em dois caminhos, a uma curta distância.

Um fim do axônio entra na medula espinhal na raiz dorsal e faz sinapses convencionais em interneurônios espinhais, permitindo o reflexo de estiramento e a retransmissão da informação somatossensorial para outros segmentos da medula espinhal, subindo por ela até o cérebro.

A parte interessante é que o outro final do axônio vai para longe do gânglio da raiz dorsal em um feixe com outros axônios e acaba na pele, onde forma um dos tipos de receptores discutidos na seção anterior: disco de Merkel, corpúsculo de Meissner, corpúsculo de Ruffini ou corpúsculo de Pacini. Os mecanorreceptores são ativados diretamente quando uma força mecânica estimula um terminal axonal de um desses neurônios. Essa ativação ocorre através de um canal iônico especial que responde ao esticar da membrana (em um receptor neurotransmissor comum, a ativação é desencadeada por voltagem ou ligação ao ligante). Eis o que acontece:

- 1. O esticar faz os potenciais de ação começarem no terminal axonal e então continuarem *em direção* ao corpo celular no gânglio da raiz dorsal (a maioria dos axônios conduz potenciais de ação *para longe* do corpo celular).**
- 2. O potencial de ação continua além do ponto de bifurcação axonal perto do corpo celular para a medula espinhal, onde alcança terminais do axônio e faz sinapses convencionais em interneurônios espinhais.**
- 3. Os interneurônios conectam o neurônio receptor aos neurônios motores para reflexos e também enviam mensagens sobre a ativação do receptor para outros segmentos da medula espinhal até o cérebro.**

Sentindo temperatura e dor

Tenho certeza de que você está ciente de que pode detectar mais do que apenas vários tipos de pressão em sua pele. Dois outros sentidos da pele são temperatura

e dor. Esses receptores têm estruturas similares, ou, na verdade, falta de estrutura. Todos os mecanorreceptores discutidos na seção anterior consistem de um terminal de axônio com receptores de canal iônico embutidos em algum tipo de estrutura, como um corpúsculo, disco ou bainha de mielina, que dão ao receptor sua capacidade de resposta específica para diferentes frequências de estimulação mecânica.

Receptores para temperatura e dor são parecidos com terminais de axônio sem qualquer outra estrutura em sua volta (veja a [Figura 4-3](#)). Eles são comumente chamados de *terminações nervosas livres*. As terminações nervosas livres para temperatura têm canais iônicos que respondem a temperaturas específicas, enquanto outras geram potenciais de ação em resposta à força extrema na pele ou outros estímulos potencialmente danosos que são sentidos como dor. Alguns receptores — aqueles tendo o que chamamos de *canais de receptores transientes de potencial (TRP)* — respondem a ambos.

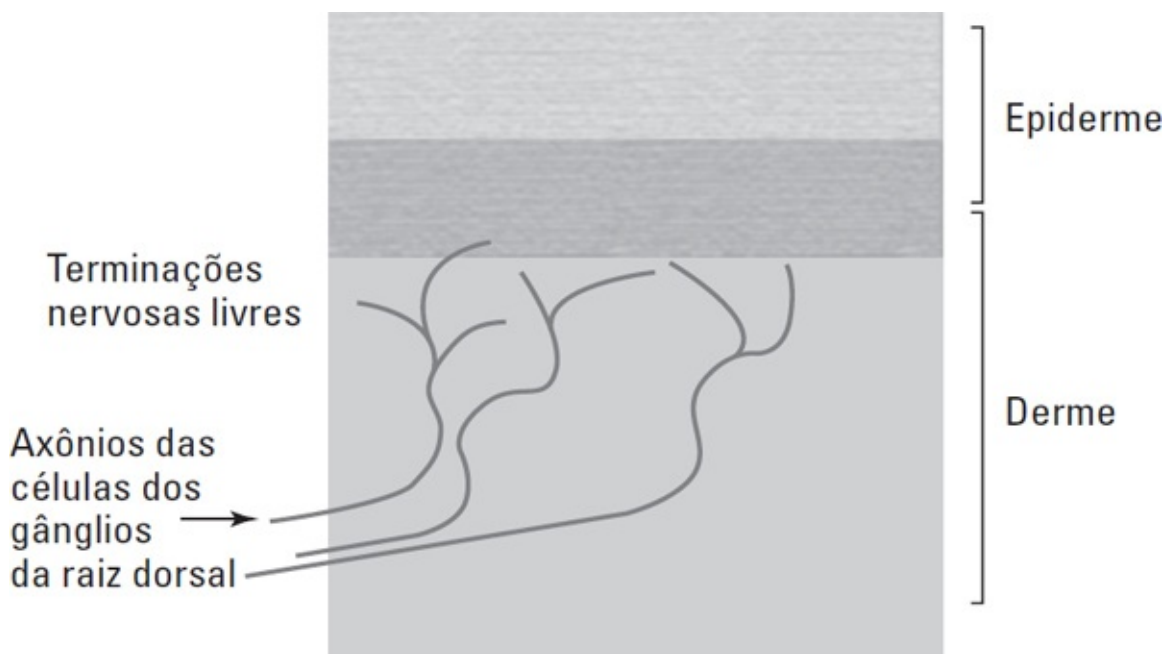


FIGURA 4-3: Receptores de terminações nervosas livres para temperatura e dor.

© John Wiley & Sons, Inc.

Diferentes receptores de temperatura respondem melhor a temperaturas específicas. Receptores de calor respondem melhor a temperaturas específicas acima da temperatura corporal (37 °C), enquanto receptores de frio respondem melhor a temperaturas abaixo da temperatura corporal. Você julga uma ampla gama de temperaturas (fresco, úmido, frio, gelado, morno, quente, e assim por diante) ao sentir a taxa única de ativação de diferentes receptores ativados a uma

temperatura específica.

Entretanto, calor e frio ou pressão na pele extremos ativam receptores que são interpretados como dor. Embora diferentes tipos de receptores de dor funcionem por mecanismos diferentes, o que eles têm em comum é que a sensação de dor sinaliza dano iminente à pele. Também existem receptores de dor que respondem a danos químicos de ácidos ou bases e outros tipos de danos, como os causados por um corte. Para mais informação sobre dor, veja a seção mais adiante “Entendendo os Aspectos Complexos da Dor”.

Sensações de dor e temperatura tendem a ser conduzidas por axônios de pequeno calibre em um trato de medula espinhal chamado *trato espinotalâmico lateral*. Um caminho mais medial chamado *trato lemniscal* carrega informações de toque refinado através de axônios de grande calibre com velocidades mais rápidas de condução.

Sentindo posição e movimento: Propriocepção e cinestesia

Embora não localizados na pele, receptores mediando *propriocepção* (sentido de posição) e *cinestesia* (sentido de movimento) são ou terminações nervosas livres ou estruturas similares aos mecanorreceptores como corpúsculos de Ruffini (veja a [Figura 4-1](#)) e têm disposições similares à dos corpos celulares nos gânglios da raiz dorsal (veja a [Figura 4-2](#)).

Esses receptores são embutidos nos músculos, tendões e ligamentos ao redor das articulações. Os receptores nos músculos e tendões que têm respostas relativamente contínuas chamados *proprioceptores* sinalizam a força muscular e a posição da articulação. Receptores similares com respostas de vida mais curta, ou *transiente*, sinalizam quando a articulação está se movendo, permitindo-nos ter o sentido de movimento da cinestesia. Por exemplo, proprioceptores permitem que você toque seu nariz com os olhos fechados. Receptores transientes cinestésicos permitem que você estique sua mão rapidamente e então pare no lugar certo para agarrar uma bola arremessada. Tipos diferentes de sentidos são às vezes referidos como modalidades sensoriais, seja em larga escala (como a visão *versus* o toque) ou dentro do toque (para sensação mecânica *versus* temperatura).

Receptores da Pele, Circuitos Espinhais Locais e Projeções para o Cérebro

Receptores da pele permitem que você responda a coisas que entram em contato com sua pele para que fique atento ao que elas são. As mensagens de toque, temperatura e dor que esses receptores codificam passam para outros neurônios dentro do mesmo segmento da medula espinhal, assim como para outros segmentos próximos e para o cérebro, onde a percepção ocorre.

Saídas do receptor somatossensorial

A saída da maioria dos receptores somatossensoriais participa de pelo menos três tipos diferentes de circuitos neurais:

- » **Reflexos locais** são aqueles que envolvem primariamente a contração de um único músculo, como um reflexo. Por exemplo, o bíceps se contrai quando você toca em algo quente. O circuito para essa ação consiste dos neurônios na ponta dos seus dedos que contêm o sensor de temperatura para o calor. Eles contactam os interneurônios da medula espinhal na área da raiz dorsal (veja a [Figura 4-2](#)), que ativam os neurônios motores nos mesmos segmentos espinhais, os quais causam a contração de músculos que afastam seus dedos.
- » **O movimento coordenado** envolve conexões de receptores por interneurônios a outros segmentos da medula espinhal. Quando você joga uma bola, mecanorreceptores na pele da mão trabalham com receptores proprioceptivos e cinestésicos associados aos músculos em seus dedos, mão, braço e ombro. Até os músculos da sua perna estão envolvidos. Atividades locomotoras como caminhar também exigem coordenação entre segmentos espinhais para que você, por exemplo, não tente mover um pé antes que o outro tenha tocado o chão. A saída do receptor de qualquer segmento na medula espinhal pode se projetar para outros segmentos para cima

ou para baixo visando a atividade coordenada de vários músculos.

» **Mensagens de receptores da pele** também são passadas ao cérebro para que você fique consciente delas. Há dois caminhos principais, o *lemniscal* e o *espinotalâmico*. Ambos levam ao núcleo posterior ventral do tálamo do lado oposto do corpo dos receptores de pele, seguindo o princípio quase universal de que o lado direito do cérebro lida principalmente com o lado esquerdo do corpo e vice-versa. (Para mais sobre a interação entre os lados direito e esquerdo do cérebro, veja o [Capítulo 2](#).)

Localizando a sensação: Áreas sensoriais corticais especializadas

Reflexos (como o reflexo espinal, sobre o qual você pode ler no box “Chutando tudo no consultório médico”) ocorrem em um circuito local mais rápido do que você consegue estar ciente dele. A consciência precisa esperar até que o sinal alcance o cérebro. Esta seção discute como os sinais da pele vão para o cérebro, para onde no cérebro vão e como a atividade cerebral está relacionada à sua consciência de sensação da pele. Nesta seção dou também detalhes sobre o processamento neural em caminhos somatossensoriais (para lembrar sobre a organização e o processamento do cérebro, vá ao [Capítulo 2](#)).

CHUTANDO TUDO NO CONSULTÓRIO MÉDICO

O reflexo espinal é a unidade mais elementar do comportamento pelo qual uma sensação causa uma ação. Em um exame neurológico padrão, enquanto você senta, o médico usa um pequeno martelo de borracha triangular para bater no seu tendão patelar logo abaixo da patela. Essa batida faz o tendão esticar. Esse esticar estimula o que aconteceria se você estivesse em pé e seus joelhos comessem a falhar. Você tem um mecanismo automático pelo qual a saída dos proprioceptores nesse tendão fazem os músculos do quadríceps contrair e estender o joelho. Quando você está sentado, essa ação resulta no movimento de chutar. O exame então testa a integridade de todo o circuito do receptor sensorial à contração muscular e tudo o que estiver envolvido.

A parte somatossensorial do tálamo (o núcleo ventral posterior) projeta a uma faixa estreita do córtex imediatamente posterior ao sulco central (chamado *córtex somatossensorial primário*), tornando-o a parte mais anterior do lobo parietal (veja a [Figura 4-4](#)).

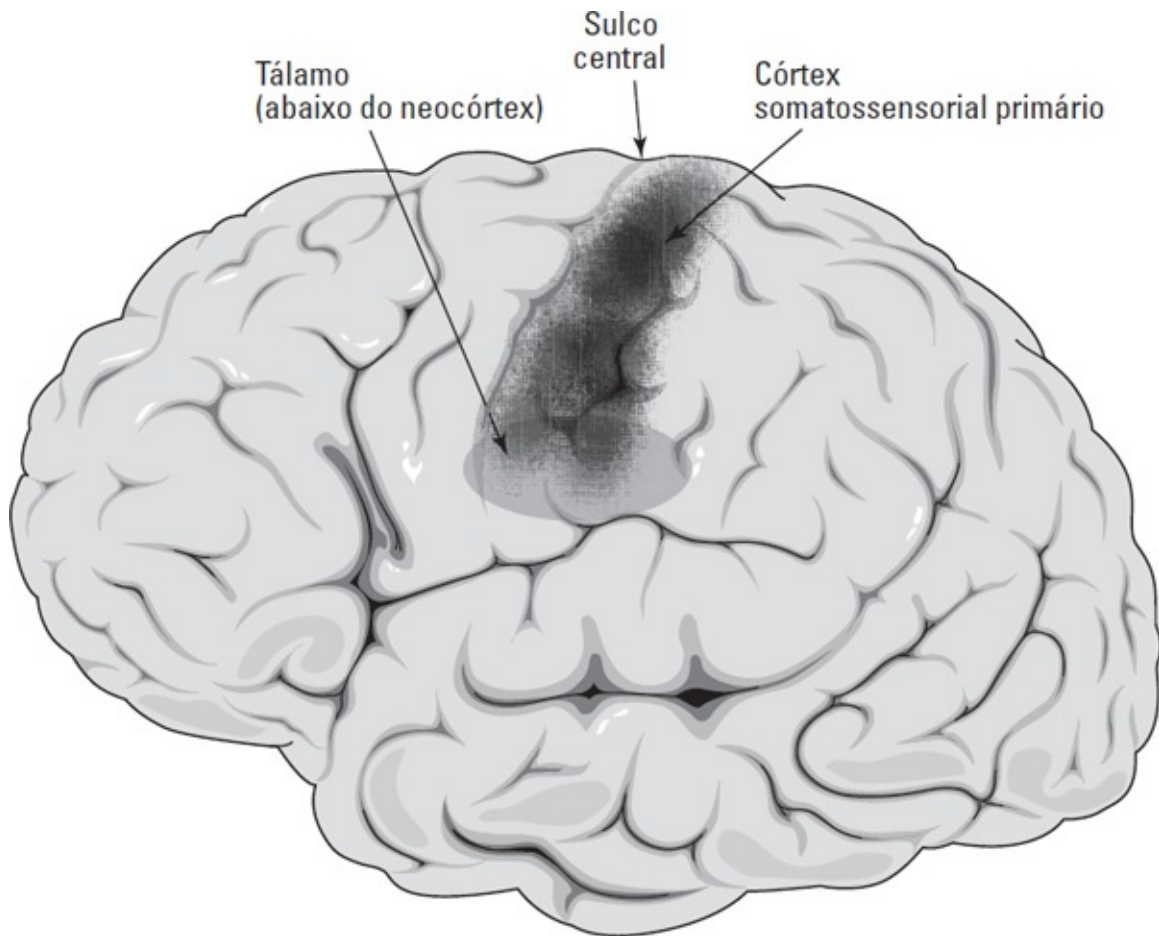


FIGURA 4-4: O lobo parietal: a área receptora somatossensorial.

© John Wiley & Sons, Inc.

Mapeando os receptores da pele em áreas cerebrais específicas: Mapas corticais



LEMBRE-SE

O mapeamento dos receptores da pele a uma área específica do neocórtex ilustra um dos princípios mais fundamentais da organização cerebral, os *mapas*

corticais. A projeção do tálamo é ordenada no sentido em que os receptores em partes próximas da pele projetam a neurônios corticais próximos. A [Figura 4-5](#) mostra uma representação do mapa da pele no córtex somatossensorial.

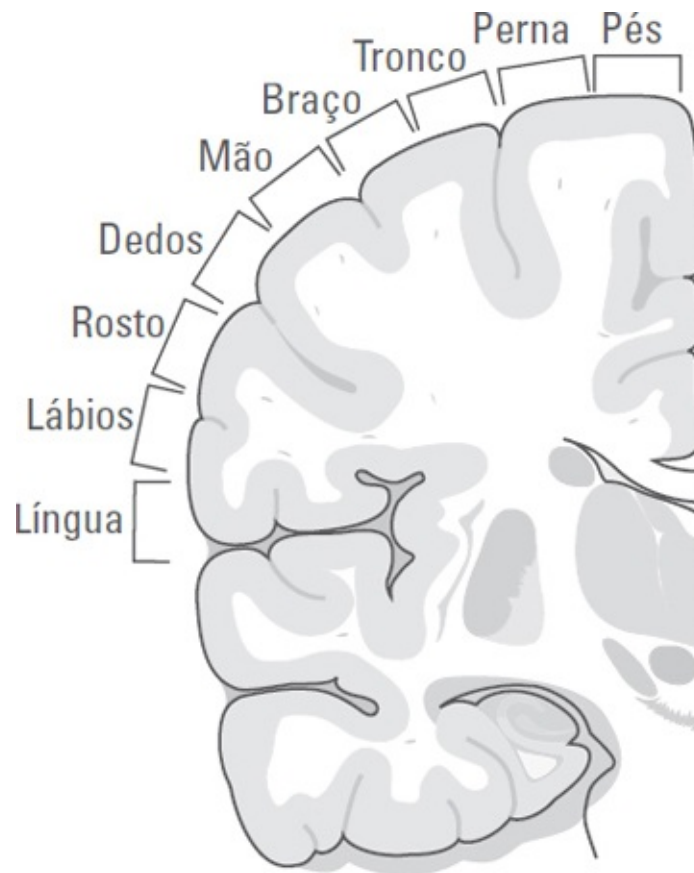


FIGURA 4-5: O mapa da pele no córtex somatossensorial.

© John Wiley & Sons, Inc.



LEMBRE-SE

A ideia fundamental sobre uma dada área do córtex ser dedicada a receptores em uma dada área da pele é a de que a atividade nessa área do córtex é necessária para a percepção do sentido da pele (junto a outras partes do cérebro). Nós percebemos atividade nessa parte da área do córtex como uma sensação na pele não porque essa área tem alguns neurônios especiais de percepção de pele, mas porque recebe entradas da pele e tem saídas que conectam a memórias de sensações de pele anteriores e outras sensações associadas. Ou seja, a percepção produzida pela atividade nessa e em outras áreas do córtex está relacionada a

qual entrada neural vai até lá e para onde as saídas dessa área do córtex vão.



LEMBRE-SE

O mapa da pele no córtex é chamado de *homúnculo*, que significa “pequeno homem”. No entanto, a área de superfície do córtex somatossensorial na qual os receptores de pele projetam não é realmente uma imagem em miniatura do corpo; é mais como uma faixa, como estabelecido em estudos do neurocirurgião canadense Wilder Penfield. Devido à dificuldade de mapear uma superfície tridimensional em uma folha bidimensional (pense em como mapas bidimensionais da terra se comparam aos globos tridimensionais), a imagem é distorcida, dependendo das escolhas que o “cartógrafo” faz sobre o que é relativamente mais importante representar com precisão *versus* o que é menos importante.

Note também que algumas áreas do corpo, como as mãos e os dedos, estão localizadas no mapa do córtex perto de áreas como o rosto, que são realmente bem distantes em termos de corpo. Alguns pesquisadores sugerem que a sensação de membro fantasma (incluindo dor) que às vezes ocorre depois de uma amputação pode ocorrer devido a projeções neurais do rosto que invadem a parte do córtex que estava sendo estimulada pelo membro e causam sensações percebidas como estando localizadas lá, mesmo que o membro já não esteja.

Densidades de receptores



LEMBRE-SE

Áreas iguais da pele não mapeiam áreas iguais do córtex porque áreas diferentes da pele têm diferentes densidades de receptores. A pele na ponta do dedo, por exemplo, tem muito mais receptores por área do que a mesma área na pele do abdômen ou das costas. A maior densidade de receptores na ponta do dedo permite *discriminação de dois pontos* refinada, que é a distância pela qual se pode distinguir um único ponto pressionando a pele em dois pontos próximos. A distância é de milímetros na ponta dos dedos, lábios e testa, por exemplo, mas de centímetros no estômago, nas costas e nas pernas. Você precisa de alta

discriminação de dois pontos na ponta dos dedos para manipular objetos com precisão e na pele do seu rosto para fazer expressões faciais precisas.

Uma dada área do córtex processa entradas de cerca do mesmo número absoluto de receptores, para que áreas da pele com alta densidade de receptores, como a ponta dos dedos, obtenham proporcionalmente mais área cortical comparada à área da pele do que áreas com baixa densidade de receptores. Você pode observar a [Figura 4-5](#) e ver onde a densidade de receptores de pele é relativamente alta ou baixa.

Receptores proprioceptivos e cinestésicos nos músculos e nas articulações também projetam ao cerebelo através do caminho cerebelar espinhal. Esse caminho é essencial para aprender e implementar operações motoras complexas como arremessar uma bola de beisebol.

Entendendo os Aspectos Complexos da Dor

Embora a dor, como outras sensações da pele, seja normalmente associada a algo acontecendo em alguma parte específica do seu corpo sobre a qual precisa fazer algo, também tem outras causas e efeitos. A dor pode produzir mudanças duradouras no humor e pode surgir de causas que não são percebidas e nem bem localizadas, incluindo depressão não associada a uma fonte física. Além do mais, diferente do mapa somatossensorial mecanorreceptor topográfico, mas distorcido no córtex parietal anterior (veja a [Figura 4-5](#)), não existe mapa parecido para a dor. Embora você possa localizar a dor em alguma parte de sua pele, a percepção da dor tem um efeito mais geral no humor, similar à dor que não pode ser localizada. Os caminhos da dor ao sistema nervoso central são difusos, têm múltiplas causas (*multimodal*) e impactam o humor geral frequentemente de maneiras bem duradouras.

A dor não só afeta o humor em geral, mas também vai para o outro lado: o humor pode afetar a sensação de dor. O estado mental e a atitude de uma pessoa podem fazê-la ignorar ou até nem sentir dor, enquanto a ansiedade pode intensificar a dor associada a qualquer estímulo físico específico.

Reduzindo — ou ignorando — a dor

Por milhares de anos as pessoas estiveram cientes de que é possível atenuar cognitivamente a sensação de dor. Pense nos soldados ignorando ferimentos significantes, *yogis* deitados em camas de pregos e sujeitos ignorando a dor depois da hipnose. Também foram descobertas drogas que especificamente reduzem a dor sem causar perda de consciência ou outras sensações. Muitos desses fenômenos surgem porque o sistema de dor no cérebro usa um conjunto específico de neurotransmissores.

Neurotransmissores que reduzem ou bloqueiam a dor

Eis um mistério que intrigou pesquisadores por muito tempo: por que uma substância produzida por uma planta de papoula (morfina) alivia a dor? A maioria das drogas psicoativas imita a ação de neurotransmissores conhecidos, mas até algumas décadas atrás não havia neurotransmissor conhecido que mediasse os efeitos gerais da dor.

Isso tudo mudou com a descoberta dos opioides endógenos (opioides desenvolvidos naturalmente dentro do corpo). Dessas substâncias parecidas com morfina, as mais comuns são as endorfinas (um termo que é uma abreviação de *morfina endógena*). Situações comuns em que as endorfinas são produzidas incluem o parto e correr os últimos quilômetros de uma maratona.

Opiáceos como a morfina e a heroína reduzem a sensação de dor porque imitam a ação de substâncias que o corpo produz sozinho para controlar a dor. Essas drogas cegam esses mesmos receptores e, em baixas doses, produzem efeitos similares. Entretanto, quando injetadas em doses altas, produzem o oposto da dor — uma “embriaguez” — e são viciantes. A droga naloxona antagoniza os efeitos desses opioides e é frequentemente dada a viciados para reverter os efeitos da heroína que eles injetaram.

A existência das endorfinas também explica outro mistério da gestão da dor, o *efeito placebo*, que ocorre quando pacientes recebem uma substância que não tem potencial bloqueador da dor, mas, como acreditam que receberam um remédio real que aliviará a dor, acham que a dor realmente foi aliviada.

Embora o efeito placebo seja robusto e comum, aqueles na comunidade médica tendem a rejeitá-lo como sendo “psicológico”, ou seja, não baseado em qualquer base fisiologicamente demonstrável ou quantificável. Entretanto, parece que a droga naloxona não só reduz os efeitos de opioides, mas também reduz o efeito placebo. Isso significa que o efeito placebo não é só psicológico; ele realmente tem um componente fisiológico, envolvendo a estimulação cognitiva, da crença,

da produção interna de endorfina do corpo, que, objetiva e mensuravelmente, reduz a dor ligando os receptores de endorfina.

Usando a distração para aliviar a dor: A teoria do portão

Outro mistério sobre a sensação da dor é que ela é frequentemente reduzida por distração cognitiva. Existem vários casos bem documentados de pessoas resistindo a alguma situação de sobrevivência apesar de estarem seriamente feridas e nem perceber. Uma hipótese apresentada para explicar esse efeito é chamada de *teoria do portão de Melzack e Wall*, ou teoria do portão da dor.

De acordo com a teoria do portão, mensagens de receptores de dor na pele misturam-se dentro do sistema nervoso central com mensagens de mecanorreceptores comuns. A operação do circuito neural é tal que, quando apenas receptores de dor são ativados, eles passam pelo portão na medula espinhal e alcançam o cérebro. Entretanto, se outros mecanorreceptores forem suficientemente ativados, até em outras partes do corpo, podem bloquear o portão neural e suprimir o sinal de dor ao cérebro. Ao que parece, até a atividade cognitiva pode ser suficientemente distrativa para fechar o portão de dor na espinha alta ou até em níveis cerebrais.

Livre de dor e odiando isso: Neuropatia periférica

Nas seções anteriores discuti várias maneiras pelas quais a sensação de dor pode ser reduzida, incluindo a produção de endorfinas do próprio corpo. Muitas pessoas questionam por que temos qualquer sensação de dor. Sentir dor é, bem, dolorido. Não seria melhor se pudéssemos eliminar a dor?

A resposta da pergunta se ficaríamos melhor sem a sensação de dor é um sonoro *não*. Sabemos disso porque essa situação ocorre em algumas pessoas. Uma delas é uma condição chamada *neuropatia periférica*, na qual muitos neurônios como receptores de dor no sistema nervoso periférico morrem ou ficam inativos devido, por exemplo, a problemas vasculares associados à diabetes. A perda da sensação de dor em partes do corpo também pode ser o resultado de certos derrames e tipos de danos cerebrais.

Pessoas com neuropatia periférica tendem a se machucar sem saber: elas se queimam cozinhando, quebram ossos durante atividades rotineiras e

desenvolvem lesões de pele assintomáticas que são ignoradas até que se tornem infecções sérias. A sensação de dor é necessária para prevenir danos ao corpo. A perda de sensação em um membro é tão debilitante que pessoas com neuropatia periférica sensorial ficam efetivamente paralisadas naquele membro, recusando-se a usá-lo mesmo se o circuito de neurônios motores estiver intacto.

Dor crônica e diferenças individuais em percepção de dor

Embora a dor seja uma função necessária para prevenir danos ao corpo, em alguns casos a própria dor se torna debilitante. A dor crônica pode ocorrer em doenças como o câncer, no qual a função da dor — que o força a descansar, proteger ou não usar alguma parte machucada do corpo até que seja curada — se torna simplesmente inadequada, uma vez que a destruição que ocorre nesses casos está por todo o corpo e não pode ser curada com descanso. A dor também pode surgir de fatores psicológicos ou de fatores que não podem ser medicamente identificados e são presumidos como sendo psicológicos. Exemplos incluem alguns tipos de dor crônica e depressão.

A dor de fontes medicamente identificadas e a dor psicológica (ou cognitiva) parecem ativar uma área do cérebro chamada *córtex cingulado anterior*, que é a porção anterior a uma área do mesocórtex, logo acima do corpo caloso. (Veja o [Capítulo 2](#) para uma discussão sobre as diferentes áreas do cérebro; para saber mais sobre o desenvolvimento e função do mesocórtex, veja o [Capítulo 12](#).)



LEMBRE-SE

O cingulado anterior parece ser um centro de monitoramento cortical de alto nível. Ele tende a ser ativado pela dor, antecipação de dor e fracasso em atividades de busca de metas. Sua função parece ser decidir entre realizar diferentes estratégias em resposta à experiência. Em menor escala, depois de colocar sua mão em uma boca de fogão quente, isso pode deixá-lo cauteloso quando estiver perto de um fogão. Em maior escala, ser repreendido no trabalho por enviar um e-mail hostil pode fazê-lo ficar cauteloso em fazer isso de novo.

Existem diferenças individuais consideráveis a respeito da tolerância à dor, assim como podem haver diferenças na tolerância a diferentes situações para

uma pessoa específica. Relata-se que homens são menos tolerantes à dor crônica do que mulheres, embora possam ser mais tolerantes à dor aguda. A tolerância da dor geralmente aumenta com a idade, baseado em testes de tolerância à dor como o tempo total que alguém consegue aguentar ao ficar com o braço imerso em água gelada. Não é claro se o aumento da tolerância com a idade é baseado em fatores psicológicos ou físicos. Treinamento atlético e forte motivação para obter algum objetivo pode reduzir significativamente os efeitos debilitantes da dor.

Sugestões de que diferentes culturas ou grupos étnicos têm limites intrinsecamente diferentes de dor — ou seja, há uma diferença fisiológica entre culturas sobre a tolerância à dor — quase sempre foram mostradas como sendo o efeito de em que ponto o estímulo percebido é relatado como doloroso ou insuportavelmente doloroso, não se a dor em si é percebida. Culturas que encorajam a expressão de emoções em geral tendem a ser associadas à tolerância mais baixa à dor.

Capítulo 5

Observando a Visão

NESTE CAPÍTULO

O papel que o olho e seus componentes têm na visão

Examinando os centros de visão do cérebro

Observando como vemos cor, profundidade e formas

Descobrendo as causas de deficiência visual e os segredos por trás das ilusões óticas

Como você vê? A maioria das pessoas acha que, quando olhamos para as coisas, a luz vinda delas entra nos olhos, que enviam uma imagem, parecida com a de uma câmera, do que estamos olhando para o cérebro. No entanto, a própria retina é uma extensão do cérebro e já modifica essa imagem que recebe, a qual será ainda mais modificada pelo restante do cérebro.

A visão ocorre quando fotorreceptores da retina capturam fótons e a retina e o cérebro realizam uma análise complexa dessa informação. A entrada visual que alcança a consciência é processada em caminhos paralelos através da retina, do tálamo e do lobo occipital do córtex. Cerca de outros 15 caminhos visuais processam entradas inconscientemente para fazer coisas como controlar o diâmetro da pupila e os ritmos circadianos. Classes específicas de células neurais na retina sentem diferentes aspectos da imagem visual, como as cores presentes, se a coisa está em movimento e a localização das bordas. Esses neurônios agem como pequenos agentes que “gritam” a presença dessas características para que você possa reconhecer objetos e determinar a distância deles de você.

Este capítulo trata dos agentes celulares envolvidos na visão. No início do sistema visual, esses agentes são bem simples e reagem a qualidades como cor e

intensidade. Mais alto no sistema eles se tornam muito sofisticados e seletivos, alguns respondendo apenas a certos rostos. Esta é a história deles. Ah — e depois de ter estudado todo esse circuito neural de processamento visual, pense no fato de que pessoas cegas, sem qualquer entrada dos olhos, ainda são capazes de visualizar.

Os Olhos Vencem: Uma Olhada Rápida em seus Olhos

Você pode ter ouvido que o olho é como uma câmera. Como mostra a [Figura 5-1](#), essa comparação vem do fato de que o olho evoluiu tecidos que agem como os elementos óticos de uma câmera, a saber, as lentes, que atuam como as lentes da câmera, e a pupila, a abertura pela qual a luz entra, que funciona como o obturador da câmera.

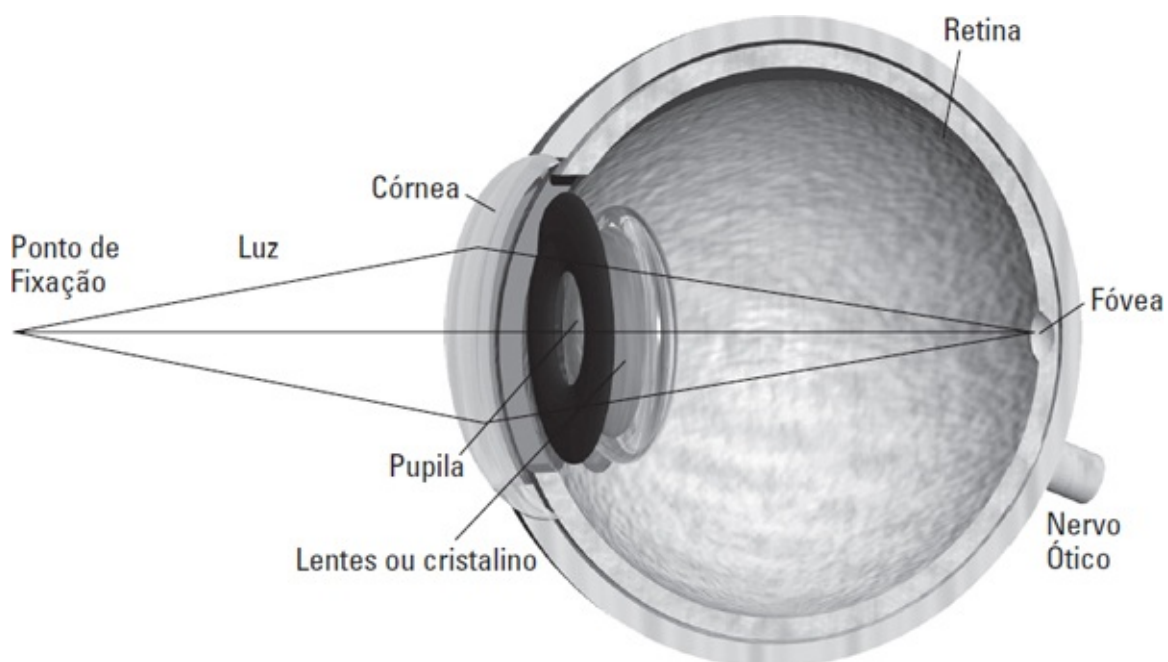


FIGURA 5-1: Luz entrando no olho.

Ilustração por Frank Amthor

Quando a luz entra no olho, a córnea, que é a camada clara mais externa na frente do olho, faz o primeiro foco, e então as lentes ou cristalino focam ainda mais, e a pupila, localizada entre a córnea e as lentes ou cristalino, abrem e fecham para deixar mais ou menos luz entrar, como o obturador de uma câmera.

A imagem formada pela córnea, cristalino e pupila é projetada na *retina*, o revestimento neural dentro do olho. É na retina que a ação real da visão acontece. As seções seguintes esboçam o que acontece a essa imagem uma vez que alcança a retina.



PAPO DE
ESPECIALISTA

Embora você possa achar que o cristalino do olho funcione como as lentes da câmera, não é bem assim. Na verdade, a córnea, que é a interface entre o ar e o tecido, é responsável por cerca de 70% do foco. As lentes ou cristalino do olho, sendo levemente mais densas do que o tecido ao redor, ficam com os 30% restantes. Elas mudam de forma para ajustar o foco para objetos próximos e distantes, um processo chamado *acomodação*.

A retina: Convertendo fótons em sinais elétricos

As menores unidades de luz são chamadas *fótons*. Quando eles alcançam a retina, são absorvidos pelos *fotorreceptores*, células neurais especializadas na retina que convertem luz em corrente elétrica que modula a liberação de um neurotransmissor (glutamato). Todo esse processo — de fótons para corrente elétrica à liberação de neurotransmissor — é chamado de *fototransdução*.

Existem dois tipos principais de fotorreceptores:

- » **Bastonetes**, que trabalham em luz muito fraca para visão noturna.
- » **Cones**, que funcionam apenas na luz do dia. Humanos têm três tipos diferentes de cones que nos permitem perceber cores.

À noite, quando apenas nossos bastonetes absorvem fótons suficientes para gerar sinais, você não tem visão de cor porque o sinal de um bastonete não contém informação sobre o comprimento de onda do fóton absorvido. Durante o dia, no entanto, três diferentes tipos de cones estão ativos (vermelho, verde e azul). Individualmente, os cones também não sinalizam comprimento de onda, mas o cérebro pode deduzi-lo da taxa de atividade dos diferentes cones. Em luz muito azul, por exemplo, os cones azuis são relativamente mais ativados do que os

verdes e vermelhos.



PAPO DE
ESPECIALISTA

Como você tem três tipos de cones, a simulação da cor na televisão e em telas de computadores requer três diferentes emissores de luz colorida: vermelho, verde e azul. Se você tivesse apenas dois cones, como muitos outros animais, as telas poderiam ter dois emissores diferentes. Se humanos, como os peixes, tivessem quatro cones, uma TV com apenas três emissores de luz colorida não conseguiria simular a cor precisamente, assim como uma impressora com um cartucho de tinta vazio não consegue reproduzir todas as cores.

Capturando fótons: Luz e fototransdução

Quando um fotorreceptor absorve um fóton de luz, ocorrem vários eventos que resultam em uma mensagem sendo enviada a outros neurônios na retina:

1. Ocorre uma reação química.

A molécula rodopsina (nos bastonetes; existem moléculas similares nos cones), que absorve fótons, começa de maneira dobrada, chamada *11-cis-retinal*. Quando absorve um fóton de luz, uma ligação molecular no meio do 11-cis-retinal passa de uma configuração dobrada para lisa, convertendo-a para o que é chamado de *trans-retinal*.



PAPO DE
ESPECIALISTA

O trans-retinal é um estereoisômero do 11-cis-retinal, que significa que tem a mesma composição química, mas uma estrutura diferente.

2. O trans-retinal reduz a concentração de GMP cíclico (GMPc).

GMPc é um mensageiro intracelular dentro do fotorreceptor que mantém

canais iônicos despolarizantes na membrana celular aberta.

Esses canais iônicos despolarizantes são como os canais de receptores metabotrópicos (veja o [Capítulo 3](#)), exceto pelo fato de que são ativados pela absorção da luz, em vez de por um neurotransmissor ligando-se a um receptor. Quando a luz reduz a concentração interna de GMPc no fotorreceptor, reduz o número desses canais que são abertos por meio de um segundo mensageiro em cascata, *hiperpolarizando* o receptor.



PAPO DE
ESPECIALISTA

Em todos os *vertebrados* (animais com espinha dorsal, como humanos), os fotorreceptores hiperpolarizam à luz por um mecanismo similar, usando fotoquímica similar. Alguns não vertebrados, como a cirripedia e as lulas, têm fotorreceptores que usam fotoquímica diferente para despolarizar à luz.

3. A hiperpolarização do fotorreceptor faz com que a estrutura em sua base, chamada pedículo, libere menos glutamato, o neurotransmissor fotorreceptor.

O pedículo do fotorreceptor é muito similar ao terminal axônio convencional, exceto que, em vez de potenciais de ação individuais liberando lufadas de neurotransmissor, a absorção da luz modula continuamente sua liberação.

4. A modulação da liberação do glutamato conduz outras células na retina.

As saídas dos fotorreceptores conduzem dois tipos principais de células chamadas bipolar e horizontal. Elas são discutidas na próxima seção.

Fotorreceptores não enviam uma imagem do mundo diretamente ao cérebro, mas se comunicam com outros neurônios retinais que extraem informações específicas sobre a imagem a ser enviada a centros cerebrais superiores. As seções seguintes exploram essa comunicação.

Enviando a mensagem ao cérebro

Por que o olho não envia o sinal elétrico de todos os fotorreceptores de

bastonetes e cones diretamente ao cérebro? A principal razão é que há bem mais de 100 milhões de bastonetes e cones, mas apenas um milhão de linhas de transmissão de axônios disponíveis para ir ao cérebro (veja o [Capítulo 3](#) para saber mais sobre axônios). E pior, essas linhas de transmissão funcionam enviando alguns potenciais de ação por segundo pelo axônio, limitando ainda mais qual informação cada linha pode enviar.

A retina contorna essas limitações de capacidade de transmissão de algumas maneiras interessantes, como mostro a seguir.

A ideia equivocada mais comum sobre a retina é a de que ela envia algum tipo de imagem bruta ao cérebro. Na verdade, a retina processa a imagem e envia informações extraídas dela a pelo menos 15 áreas cerebrais diferentes por pelo menos 20 caminhos paralelos.

Mais fotorreceptores no centro do olho

A retina tem mais fotorreceptores e outras células retinais no centro do olho (chamado fóvea; veja a [Figura 5-1](#)) do que na periferia. Você nota coisas acontecendo em sua periferia, mas para identificar algo claramente, precisa olhar diretamente para ela para colocar a imagem na fóvea de alta resolução.

Modulando respostas em torno do nível de luz média

A retina usa *adaptação* pela qual os fotorreceptores respondem brevemente sempre que o nível de luz muda, mas então se acomodam e reduzem sua saída depois de alguns segundos. A adaptação economiza energia e pulsos, e as células não precisam continuar dizendo ao cérebro: “Sim, o nível de luz continua o mesmo que há alguns segundos”. Os fotorreceptores mudam suas dinâmicas para que sua liberação de neurotransmissores basais module suas respostas em torno do nível de luz atual. Esse tipo de adaptação temporal ocorre em fotorreceptores e outros neurônios retinais.

Minimizando informações pelo espaço

A adaptação ocorre de outra maneira na retina (e no cérebro) via interações de circuitos neurais. Esse tipo de adaptação minimiza a informação pelo espaço. Um processo chamado *inibição lateral* reduz a quantidade de informação que é transmitida para o cérebro porque fotorreceptores e outros neurônios retinais comunicam a diferença entre a luz onde estão e a área ao redor, em vez do nível absoluto de luz que recebem. As próximas seções explicam os circuitos neurais

na retina que possibilitam a inibição lateral.

Processando sinais dos fotorreceptores: Células horizontais e bipolares

Depois da adaptação temporal, a inibição lateral é outra maneira que seu sistema nervoso tem de superar as limitações de quanta informação pode ser transmitida da retina para o cérebro. Na inibição lateral, os fotorreceptores não transmitem o nível absoluto de luz que recebem, mas comunicam a diferença entre a luz que recebem e a luz ao redor. Esta seção explica os circuitos neurais que possibilitam a inibição lateral.

Fotorreceptores se conectam a duas classes de células neurais retinais: horizontais e bipolares (veja a [Figura 5-2](#)). As células horizontais medeiam a inibição lateral, e as bipolares passam o sinal do fotorreceptor, que foi modificado pelas células horizontais, em direção à próxima camada retinal, que então projeta ao cérebro. As próximas seções explicam como esse processo funciona.

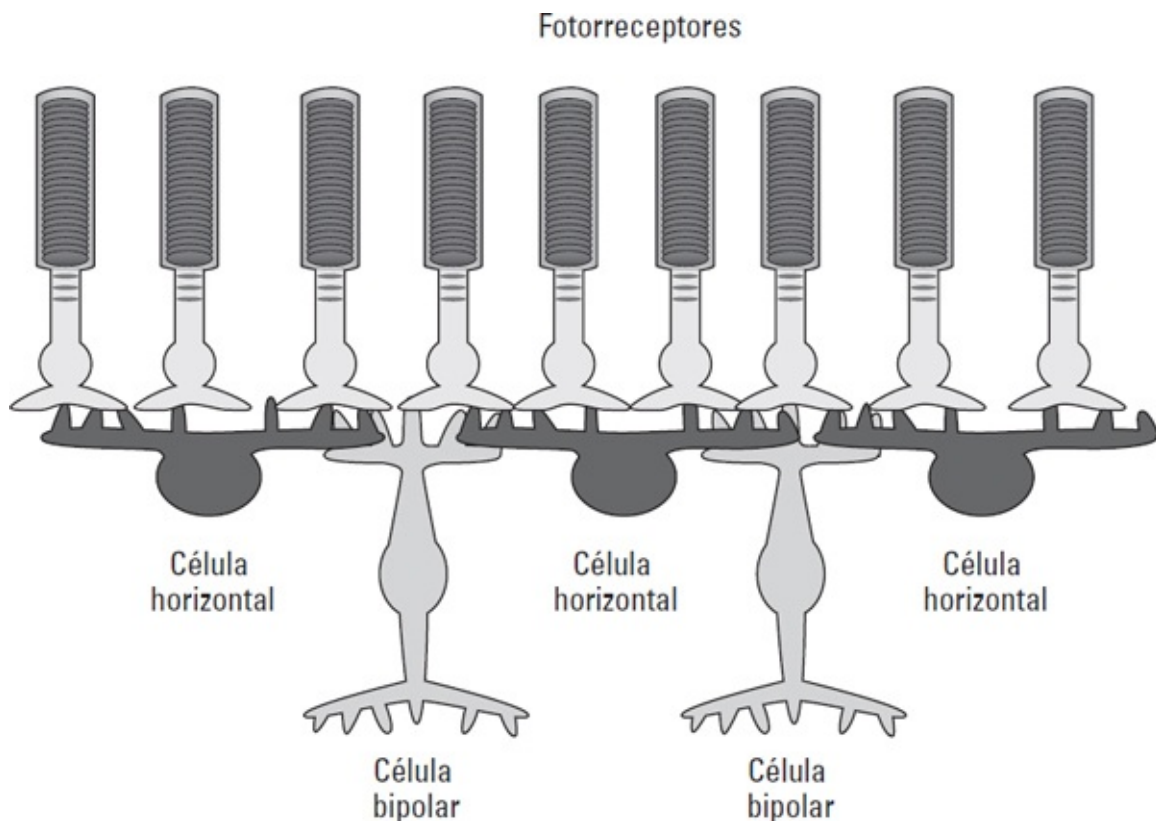


FIGURA 5-2: Fotorreceptores se conectam a células bipolares e horizontais.

Passo 1: Reduzindo sinais redundantes (células horizontais e inibição lateral)

Suponha que você esteja vendo uma placa de pare. Você não precisa que todas as células respondam a diferentes partes da placa para relatar com alta precisão que exatamente o mesmo tom de vermelho ocorre por toda a placa. A retina pode evitar enviar informação espacial redundante porque a *inibição lateral* usa células horizontais para permitir que fotorreceptores comuniquem a diferença entre a luz que recebem e a luz ao redor.

Eis como isso funciona: as células horizontais recebem excitação dos fotorreceptores ao redor e subtraem uma porcentagem dessa excitação da saída do fotorreceptor central. Isso permite que cada fotorreceptor relate a diferença entre a intensidade da luz e a cor que recebe e a intensidade média e a cor próxima. O fotorreceptor pode, então, sinalizar pequenas diferenças em intensidade ou cor dessas áreas próximas. Esses sinais altamente precisos vão para as próximas células, as bipolares.

Passo 2: Às células bipolares e às próximas camadas de processamento

Os sinais dos fotorreceptores modificados pelas células horizontais são então enviados às *células bipolares* (veja a [Figura 5-2](#)), que carregam esses sinais para a próxima camada de processamento retinal. As células bipolares vêm em duas variedades principais:

- » **Células bipolares despolarizantes**, que são excitadas por áreas de luz da imagem.
- » **Células bipolares hiperpolarizantes**, que são excitadas por áreas escuras.



PAPO DE
ESPECIALISTA

Como células bipolares despolarizantes e hiperpolarizantes têm respostas opostas à luz? Ambos os tipos recebem glutamato dos fotorreceptores, mas cada

uma tem um receptor diferente para o glutamato. O receptor de glutamato em células bipolares despolarizantes é um receptor metabotrópico excepcionalmente rápido que é inibitório. Como mencionado antes, fotorreceptores são hiperpolarizados pela luz para que, quando iluminados, liberem menos glutamato. Essa redução de glutamato é uma redução da inibição das células bipolares despolarizantes (ou seja, desinibição = mais excitação). Células bipolares hiperpolarizantes, por sua vez, têm receptores de glutamato que respondem de maneira convencional, ou seja, a redução do glutamato resulta em menos excitação. Células bipolares hiperpolarizantes são excitadas pelo escuro e inibidas pela luz.

Como mencionado, células bipolares carregam o sinal para a frente, em direção à próxima camada de processamento retinal antes do cérebro. Nessa segunda camada retinal sináptica, as células bipolares se conectam a (fazem sinapse em) dois tipos de células pós-sinápticas:

- » **Células ganglionares da retina:** Essas células enviam a saída final da retina para o cérebro.
- » **Células amácrinas:** Essas células medeiam interações laterais, semelhante ao que as células horizontais fazem com os fotorreceptores (veja a seção anterior).

Eu trato esses tipos de células em mais detalhes na próxima seção. (Continue comigo pela próxima seção: estamos quase no cérebro!)

Enviando e formatando a mensagem: Células ganglionares e amácrinas

A imagem visual que os fotorreceptores captam e que as células horizontais e bipolares modificam é recebida por outro grupo de neurônios, as *células ganglionares* retinais, onde ocorre outro conjunto de interações laterais, mediadas por células amácrinas.



DICA

Células ganglionares são a saída da retina. Pense nelas como terminais de trens: a informação do olho está finalmente a bordo e pronta para a viagem ao cérebro

com destino a pelo menos 15 zonas receptoras da retina no cérebro. Por que tantas zonas receptoras, e exatamente que tipo de informação cada uma dá ao cérebro? Veja a seguir.

Convertendo sinais analógicos para digitais para percorrer a distância

Como explico nas seções anteriores, as conexões dentro da retina são entre células a uma distância muito inferior a um milímetro umas das outras. Mas as mensagens indo do seu olho ao cérebro têm que viajar muitos centímetros. Alguns centímetros podem não parecer muito para você, mas para uma célula é uma maratona! Viajar essa distância exige axônios que conduzem potenciais de ação, pelos quais células ganglionares convertem sua célula bipolar analógica em código de pulso digital para transmissão para o cérebro. (Veja o [Capítulo 3](#) para uma discussão sobre potenciais de ação.)

Desmembrando em tipos e classes de células ganglionares

Células bipolares despolarizantes, que são excitadas pela luz, são conectadas a células ganglionares correspondentes chamadas *oncenter*. As células bipolares hiperpolarizantes, que são inibidas pela luz (mas excitadas pelo escuro), são conectadas a células ganglionares correspondentes chamadas *off-center*.

Além de realizar outras funções, células amácrinas modulam sinais de células bipolares para células ganglionares quase da mesma forma que células horizontais modulam sinais de fotorreceptores antes de enviá-los a células bipolares. Ou seja, células amácrinas conduzem sinais inibitórios de células bipolares ao redor para que células ganglionares respondam à diferença entre a iluminação nessa área e na área ao redor, em vez do nível absoluto de iluminação (como codificado por suas entradas de células bipolares). Essa ação reduz a quantidade de informação redundante que deve ser transmitida ao longo de números limitados de linhas de transmissão de axônios de células ganglionares.

Apesar dessa similaridade entre a função de células amácrinas e horizontais, as amácrinas vêm em mais variedades e são mais complicadas do que as horizontais. Como resultado, as mesmas entradas de células bipolares criam diferentes classes de células ganglionares. As duas classes mais importantes de células ganglionares são:

■ **» Parvocelular (células pequenas):** Seletivas para cor e detalhes.

» **Magnocelular (células grandes):** Seletivas para movimento e baixo contraste.

Células ganglionares parvocelulares são, de longe, as células ganglionares mais numerosas na retina. Ambas as classes têm variedades *oncenter* e *off-center*.

Outros tipos de células amácrinas produzem classes de células ganglionares que respondem apenas a características específicas da entrada visual e projetam a áreas específicas do cérebro. Por exemplo, algumas células ganglionares respondem apenas a movimentos em uma certa direção e ajudam você a rastrear objetos em movimento ou manter seu equilíbrio. Outras sentem apenas certas cores, ajudando-o a diferenciar frutas verdes de maduras ou sinais vermelhos de verdes. Outras ainda indicam a presença de bordas na cena.



LEMBRE-SE

Células ganglionares relatam características específicas das palavras visuais “rio acima” para que a retina não precise enviar uma quantidade enorme de informação de “pixels” milissegundo por milissegundo para seu cérebro.

Dos Olhos aos Centros de Visão do Cérebro

A seção anterior explora como a retina converte luz em pulsos de célula ganglionar, que sinaliza coisas diferentes sobre a imagem visual. Esses pulsos, chamados *potenciais de ação*, podem viajar as distâncias de centímetros ao cérebro pelos axônios de células ganglionares. Nesta seção finalmente chego ao centro da questão (substância cinza) e discuto para onde esses pulsos vão no cérebro e o que acontece depois que chegam lá.

Destino: Tálamo

A principal saída da retina é para uma área do cérebro chamada tálamo (veja o [Capítulo 2](#) para uma descrição geral). A sub-região visual do tálamo é chamada

de *núcleo geniculado lateral dorsal* (NGLd). Ambas as classes celulares ganglionares, a parvocelular e a magnocelular, projetam para o NGLd — veja a seção anterior “Desmembrando em tipos e classes de células ganglionares”.

A [Figura 5-3](#) mostra que um feixe de axônios sai de cada olho e que dois feixes se juntam alguns centímetros depois. Esses feixes de axônios são chamados de *nervos óticos* (o termo *nervo* é um termo geral para um feixe de axônios). O ponto de junção onde os nervos óticos se encontram é chamado de *quiasma ótico*, que significa “cruzamento ótico”.

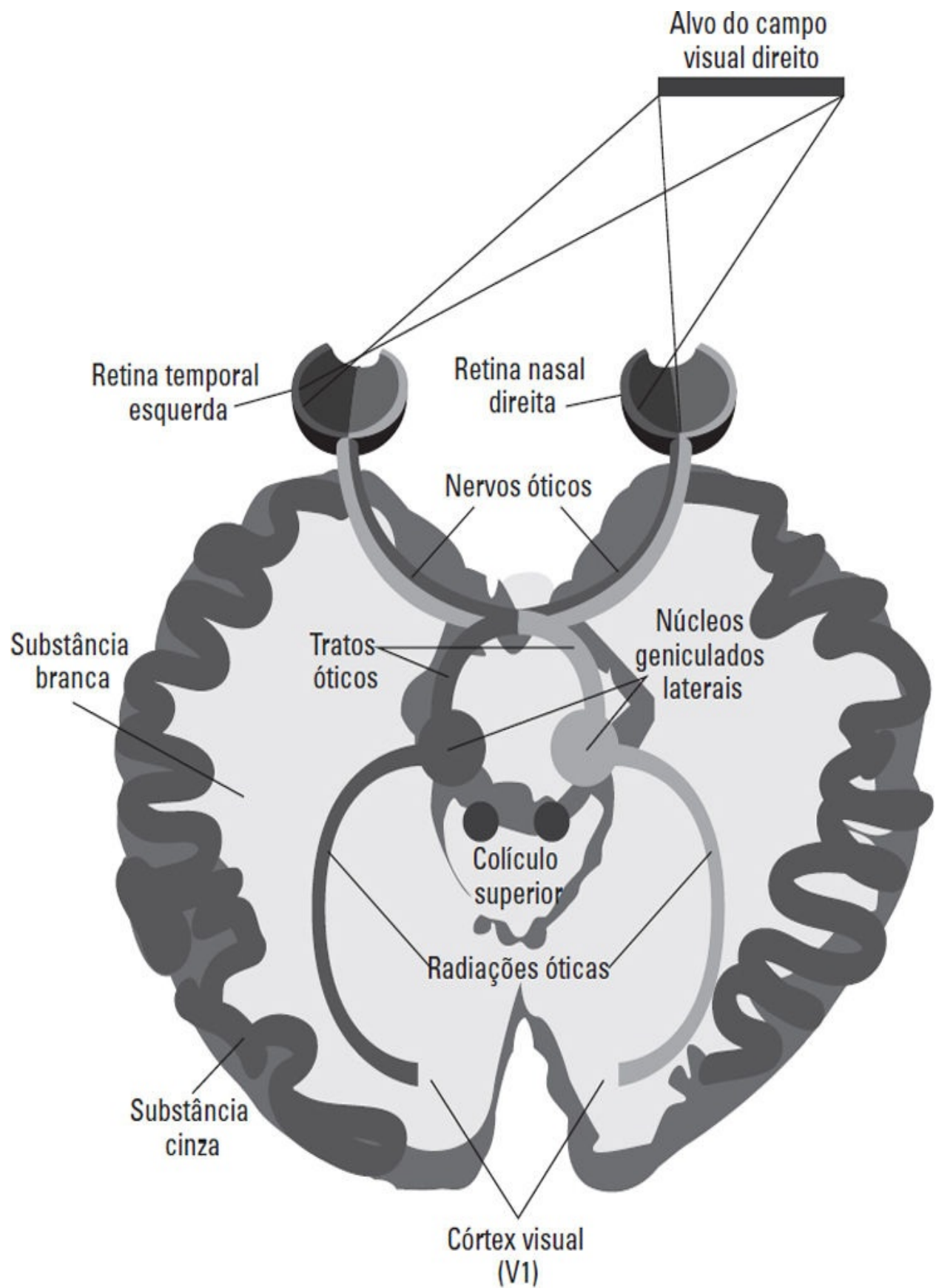


FIGURA 5-3: O tálamo e o neocórtex.

© John Wiley & Sons, Inc.

Cruzando para o outro lado: A classificação esquerda-direita de imagens

Algo muito interessante acontece no quiasma ótico. Alguns axônios de células ganglionares de cada olho cruzam no quiasma e vão para o outro lado do cérebro, e alguns não. Quais cruzam e quais não, você deve pensar, e por quê?

Observe atentamente o olho direito na [Figura 5-3](#). A parte da retina direita mais próxima do nariz (a retina *nasal*) recebe imagens do mundo do lado direito (campo visual direito), enquanto a parte da retina direita mais distante do nariz (a retina *temporal*) recebe entrada do lado esquerdo do mundo. No olho esquerdo, o campo visual direito fica na retina temporal. O que acontece no quiasma ótico é que os axônios se classificam para que a informação recebida do campo visual direito seja enviada ao lado esquerdo do cérebro, enquanto o lado direito do cérebro recebe entradas do lado esquerdo do espaço visual (que o lado esquerdo do cérebro lida com o lado direito deve ser um tema familiar agora).

Essa classificação esquerda-direita ocorre porque os axônios das células ganglionares retinais nasais (que veem o mundo visual do mesmo lado que o olho) cruzam no quiasma ótico e vão para o lado oposto do cérebro, enquanto os axônios de células ganglionares retinais temporais não.

Então os nervos depois do quiasma ótico têm axônios diferentes dos nervos óticos indo para o quiasma; eles também têm um nome diferente: *tratos óticos*. O trato ótico esquerdo tem axônios de ambos os olhos que veem o campo visual direito, enquanto o trato ótico direito tem axônios de ambos os olhos que veem o campo visual esquerdo. Isso significa que há células no córtex que são conduzidas pela mesma localização de campo visual nos dois olhos, além do córtex visual esquerdo lidando com o campo visual direito e vice-versa.

Observando o sinal visual no tálamo

O que acontece com o sinal visual no tálamo? Vinte anos atrás, a maioria dos pesquisadores responderia muito pouco porque os axônios de células ganglionares *fazem sinapse* em células no tálamo que têm propriedades de resposta muito similares a suas entradas de células ganglionares. Cada célula talâmica de retransmissão recebe entrada de uma ou algumas células

ganglionares similares e então projeta no córtex visual; por isso, neurônios NGL são também chamados de *células retransmissoras*. Por exemplo, algumas camadas do NGLd recebem entradas de quaisquer células ganglionares parvocelulares, e dentro dessas camadas, células ganglionares parvocelulares *oncenter* conduzem células de retransmissão do tipo parvocelulares *oncenter*. De maneira similar, células ganglionares parvocelulares *off-center* conduzem células de retransmissão parvocelulares *off-center*. Existe uma situação correspondente para células de retransmissão magnocelulares *off-center* em outras camadas NGL.

Por que as células ganglionares param essas retransmissões? É por que os axônios das células ganglionares simplesmente não conseguem crescer o suficiente? Essa explicação parece improvável, porque todos os mamíferos têm essa retransmissão através do tálamo, apesar das grandes diferenças em tamanhos cerebrais (considere as distâncias envolvidas no cérebro de um elefante e as de um rato). A explicação mais provável é a de que, embora as células de retransmissão no tálamo pareçam responder de forma muito similar às suas entradas de células ganglionares parvocelulares ou magnocelulares, outras entradas para o NGLd de outras partes do cérebro permitem funções de propagação associadas com a atenção. (Uma *função de ativação* é uma modulação da força das respostas de um neurônio a qualquer estímulo específico baseado em seu contexto de importância.)

Como a atenção usa uma função de propagação no tálamo? Imagine que você encontrará alguém que nunca viu antes e lhe falaram que essa pessoa usará uma blusa vermelha. Enquanto você procura na multidão, orienta-se e busca pessoas usando vermelho. Essa tarefa é realizada em vários lugares no seu sistema visual, incluindo seu tálamo, porque as células que respondem a coisas vermelhas em seu tálamo têm suas respostas melhoradas por sua atenção. Se você recebesse uma mensagem de que a pessoa tirou a blusa vermelha porque o avião estava muito quente e que está usando uma camiseta verde, poderia mudar sua atenção para verde, com saídas melhoradas de células respondendo para verde.

As células de retransmissão talâmicas, por sua vez, enviam seus axônios para a área visual do neocórtex na parte de trás da cabeça, chamada *lobo occipital* (veja o [Capítulo 2](#)). Esse trato de fibras de axônios é chamado de *radiação ótica* devido à aparência dos axônios “espalhando-se” a partir de um feixe. Eu discuto processamento cortical em seções posteriores começando com “Do tálamo ao lobo occipital”.

Outros destinos

Algumas células ganglionares projetam para zonas receptoras diferentes do tálamo. Essas zonas, explicadas nas seções seguintes, conduzem informações específicas extraídas de imagens por funções como o controle dos movimentos dos olhos, reflexos pupilares e ritmos circadianos.

Colículo superior: Controlando o movimento do olho

Essa região do mesencéfalo recebe axônios de quase todas as classes de células ganglionares, exceto as parvocelulares. O colículo superior controla os movimentos dos olhos. Nossos olhos quase nunca estão parados; eles pulam de um ponto a outro cerca de três a quatro vezes por segundo. Esses grandes movimentos rápidos dos olhos são chamados de *sacádicos*. Eles podem ser voluntários, como quando você busca por algo visualmente, ou involuntários, como quando algo aparece ou se move em sua visão periférica e chama a sua atenção (como blusas vermelhas ou camisetas verdes). Frequentemente, quando você faz um movimento sacádico, seus olhos se movem de modo bastante preciso para uma nova área de interesse cujos detalhes estão abaixo do seu nível de consciência, mas que foram processados pelas projeções das células ganglionares para o colículo superior.

O núcleo ótico acessório e o pré-tectal

Vários núcleos óticos acessórios e pré-tectas no tronco cerebral recebem entradas das células ganglionares que detectam automovimento. Esses núcleos visuais são essenciais para o equilíbrio e permitem que você mantenha a fixação em um objeto específico enquanto você ou sua cabeça se move. Eles projetam para áreas motoras do cérebro que controlam músculos oculares para que nenhum *sinal de erro* (ou movimento da imagem além da retina) ocorra, apesar do movimento seu ou do objeto de atenção.

Uma função importante desse caminho é para *acompanhamento visual*, a habilidade de seguir, por exemplo, o voo de um pássaro pelo céu enquanto mantém a imagem do pássaro centralizada em sua fóvea de alta acuidade. Você pode fazer esse tipo de acompanhamento não só quando está parado, mas também ao correr.

O núcleo supraquiasmático

Supraquiasmático significa “acima do quiasma ótico”. Essa área regula *ritmos circadianos*, o ciclo de dias e noites intrínseco do corpo, que inclui ficar acordado e dormir. Humanos são feitos para serem ativos durante as horas do dia e para dormir à noite.

Esse ciclo natural é ativado por uma classe de células ganglionares que são intrinsecamente sensíveis à luz; ou seja, têm suas próprias moléculas fotorreceptoras e respondem diretamente à luz, além de serem conduzidas pela sequência de células fotorreceptoras-bipolares (explicadas na seção anterior “Processando sinais dos fotorreceptores: Células horizontais e bipolares”). Essas células *intrinsecamente fotorreceptoras*, como são chamadas, enviam informações sobre níveis de luz do dia *versus* noite para a área do cérebro que controla seus ritmos circadianos. (Veja o [Capítulo 11](#) para saber mais sobre o que acontece durante o sono.)

O núcleo Edinger-Westphal

Como o núcleo supraquiasmático (veja a seção anterior), o Edinger-Westphal recebe entradas de células ganglionares intrinsecamente fotorreceptoras que informam o nível de luz geral no momento. Esse núcleo controla o nível de dilatação da sua pupila, que controla a quantidade de luz que entra no olho.

Do tálamo ao lobo occipital

As células NGLd do tálamo que recebem projeções da retina projetam para o lobo occipital do córtex cerebral na parte de trás do seu cérebro. Esse é o caminho que medeia quase toda a visão da qual você é consciente. (Compare isso com funções da visão, como contração e dilatação da pupila, sobre a qual você não tem controle nem consciência.) A área do lobo occipital que recebe essa entrada talâmica é chamada V1 (ou “área visual 1”) e está na parte inferior da seção cerebral horizontal na [Figura 5-3](#) (córtex visual).



PAPO DE
ESPECIALISTA

Além de ser chamada V1, essa área tem outros nomes, como *área 17* (de acordo com o sistema numérico geral de áreas corticais de Korbinian Brodmann, um anatomista alemão do século XIX que designou números para cada área do

neocórtex) e *córtex estriado* (referindo-se a uma densa faixa dessa área que aparece em manchas histológicas para corpos celulares únicos de V1). Para simplificar, ao longo deste livro me refiro a essa área como V1.

Neurônios na área V1 projetam para outras áreas do córtex, e elas, por sua vez, para outras áreas, para que praticamente todo o lobo occipital e a maior parte do lobo parietal e temporal inferior tenham células que respondam a certos tipos de entradas visuais. O que todas essas áreas visuais diferentes (mais de 30 na última contagem) fazem é responder e analisar diferentes características da imagem nas retinas, permitindo que você reconheça e interaja com objetos mundo afora. Essas áreas visuais realizam isso por meio de neurônios em diferentes áreas visuais que respondem a características discretas da entrada visual.

O que acontece em V1 e outras áreas visuais

Dê uma olhadinha nos números. Um pouco mais de um milhão de células ganglionares retinais projetam para cerca do mesmo número de neurônios retransmissores no NGLd do tálamo. Entretanto, cada neurônio retransmissor talâmico projeta para mais de 100 neurônios V1. Ou seja, a pequena área da imagem visual auxiliada por alguns gânglios retinais e células talâmicas conduzem centenas de neurônios V1.

O que centenas de neurônios V1 fazem com a saída de um número bem menor de células ganglionares é extrair características locais que existem em várias de suas entradas.

Como David Hubel e Torsten Weisel, da Universidade Harvard, mostraram, células V1 são quase todas sensíveis à orientação do estímulo que as excita. Isso significa que elas não disparam potenciais de ação a não ser que exista uma linha ou borda de uma orientação específica na imagem, que é representada por várias células ganglionares em uma linha em alguma direção sendo ativada.

Todas as orientações de estímulos (vertical, horizontal e tudo o que estiver no meio) são representadas em V1 para que algum pequeno grupo de células ganglionares que respondem à presença ou ausência de luz local em alguma área da imagem faça surgir um grupo bem maior de células corticais V1 que respondam apenas a uma orientação específica de uma borda passando por essa área.

Outros neurônios V1 só respondem a certas direções de movimento, como se uma sequência específica de células ganglionares tivesse que ser estimulada em

determinada ordem. Assim como com a orientação, todas as direções são codificadas, cada uma por uma célula específica ou um pequeno conjunto de células. Outras células V1 são sensíveis ao deslocamento relativo dos componentes de imagem entre os dois olhos devido à sua posição de visão levemente diferente (chamada *disparidade binocular*).



LEMBRE-SE

Células em V1 são específicas não só para posição no espaço como projetado na retina, mas também a *características especiais*, como orientação e direção do movimento. Qualquer padrão na retina estimula uma maioria de células ganglionares lá, mas apenas uma minoria de células V1 que recebe daquela área. O disparo das células V1 seletivas codifica informação visual mais específica que a localização do campo visual ou luz *versus* escuridão.

Como já mencionado, a área V1 está no polo posterior do lobo occipital. Imediatamente anterior a V1 está (você deve ter adivinhado) a área V2. Anterior a ela está V3. Neurônios nessas áreas tendem a ter propriedades de resposta relativamente similares. Por enquanto apenas pense em V1–V3 como um complexo de onde surgem projeções para outras áreas (sim, eu sei que isso é uma simplificação grosseira das diferenças indiscutivelmente importantes de suas funções que pesquisas adicionais deixarão claras).

Observando os fluxos dorsal e ventral

Entender a rede de processamento visual imensamente complexa que ocupa quase metade de todo o neocórtex é uma das áreas de pesquisa mais desafiadoras na neurociência atual. Um dos princípios organizadores fundamentais que temos hoje é a divisão estrutural e funcional na hierarquia de processamento visual. Isso está ilustrado na [Figura 5-4](#).

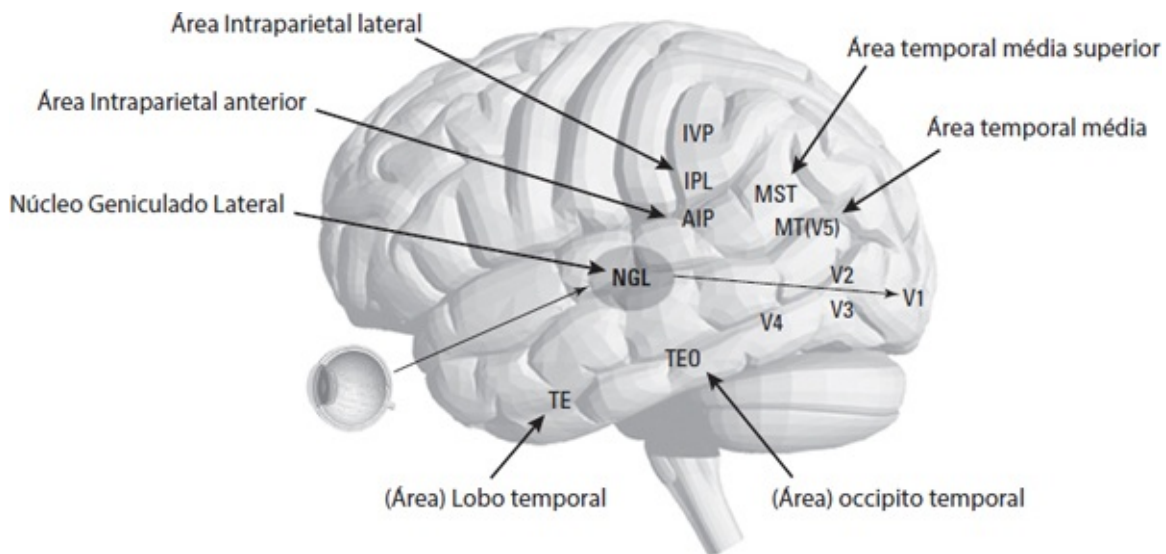


FIGURA 5-4: Áreas corticais visuais.

Ilustração por Frank Amthor



LEMBRE-SE

O complexo V1–3 dá início a dois caminhos importantes, mostrados na [Figura 5-4](#): o fluxo dorsal e o ventral. O fluxo dorsal emana do complexo V2/V3 e inclui as áreas MT e MST no lobo parietal. O fluxo ventral inclui V4 e áreas como TE e TEO no lobo temporal inferior. As propriedades de resposta dos neurônios e os deficits visuais depois de danos a esses dois fluxos apoiam a ideia de que essas áreas têm diferenças funcionais importantes.

O fluxo dorsal

O fluxo dorsal é a projeção no lobo parietal. Áreas corticais no fluxo dorsal, como áreas chamadas *MT* (temporal média) e *MST* (temporal média superior), são dominadas por células que respondem melhor a movimento de imagem. Em *MST*, particularmente, há células que respondem melhor aos tipos de imagens visuais que seriam produzidas por automovimento, como rotação de todo o campo visual, e *fluxo ótico* (o padrão de movimento gerado pela tradução da informação obtida do mundo, com baixas velocidades perto da direção para a qual você está indo e altas velocidades para as laterais). Além disso, a *paralaxe do movimento*, em que objetos próximos parecem mudar mais do que os distantes quando você move sua cabeça de um lado para o outro, é codificada

por células seletivas de movimento no caminho dorsal. Muitas áreas corticais do fluxo dorsal projetam para o lobo frontal por áreas como IVP (área intraparietal ventral), IPL (área intraparietal lateral) e AIP (área intraparietal anterior) (dos termos em inglês VIP, LIP e AIP).

VIDA EM UMA DANCETERIA VIRTUAL

Existe um caso clássico (mas infeliz) em literatura clínica de uma mulher que sofreu dano bilateral a suas áreas MT esquerda e direita. Embora a visão dessa mulher seja normal quando avaliada por cartazes e testes de reconhecimento de objetos, ela tem uma deficiência grave, porque não tem habilidade para julgar movimento. Por exemplo, ela não consegue atravessar a rua por não conseguir calcular quando os carros que se aproximam alcançarão sua posição. Ela normalmente enche demais uma xícara ao servir chá porque não sabe quando o líquido alcançará a borda. Essa mulher vive no que é essencialmente um disco estroboscópico, sem habilidade de avaliar ou lidar com movimento contínuo.



LEMBRE-SE

O fluxo dorsal é coloquialmente referido como o caminho “onde”, embora mais recentemente muitos neurocientistas tenham preferido a denominação caminho “como”. Estudos de lesão mostram que esse caminho é necessário para comportamentos visualmente guiados, como pegar uma bola, correr pela floresta sem bater em árvores e até colocar uma carta na caixa de correios. Danos a essa área resultam em deficit chamado apraxia, a inability de executar habilidosamente tarefas que requerem orientação visual.

O fluxo ventral

O fluxo ventral vai para áreas ao longo do aspecto inferior do lobo temporal (chamado *córtex inferotemporal*). Ele inclui áreas como TE e TEO (áreas temporal e occipitotemporal). Essas áreas projetam ao hipocampo e ao lobo frontal. O caminho ventral é frequentemente chamado de caminho “o quê”. Áreas corticais nesse fluxo têm neurônios que preferem padrões ou cores específicos (quase todos os neurônios na área V4 do fluxo ventral, por exemplo,

são seletivas de cor) e geralmente não são seletivas de movimento.

À medida que você move de posterior para anterior pelo lobo temporal inferior, encontra células que respondem apenas a padrões cada vez mais complexos, como a forma de uma mão. Perto do polo do lobo temporal em seu lado medial há uma área chamada *área facial fusiforme*, com células que respondem apenas a rostos. Danos a essa área resultaram em pacientes com precisão visual normal, mas que não conseguem reconhecer *nenhum* rosto, inclusive o próprio.

Interferência entre fluxos dorsal e ventral

Apesar da segregação clara entre os fluxos dorsal e ventral, eles claramente existem em uma rede na qual há interferência. Por exemplo, em experimentos de *estrutura pelo movimento*, pesquisadores colocaram pontos de refletores em várias partes do corpo de atores que usavam ternos pretos e filmaram seus movimentos em luz bem baixa, para que apenas os pontos ficassem visíveis no filme. Qualquer um que visse esses filmes poderia dizer, uma vez que fosse colocado em movimento, que os pontos estavam em corpos de pessoas, o que as pessoas estavam fazendo e até mesmo seu gênero. Nesse caso, neurônios detectores de movimento do caminho dorsal devem se comunicar com neurônios detectores de objetos no caminho ventral.

Outro exemplo de interferência de caminho dorsal-ventral é a percepção de profundidade. O sistema visual estima profundidade ou distância com vários objetos no ambiente de diversas maneiras. Algumas dicas, como *informações pictóricas de profundidade*, podem ser representadas em imagens e fotografias. Elas incluem objetos próximos se sobrepondo a objetos mais distantes e tamanho relativo (objetos mais próximos são maiores do que os mais distantes — um carro pequeno em uma imagem deve estar mais distante que uma pessoa grande). As dicas baseadas em padrão do caminho ventral devem funcionar com as dicas baseadas em movimento do caminho dorsal para dar um julgamento unificado de profundidade.

Problemas de Visão e Ilusões Visuais

Tendemos a acreditar que vemos “o que realmente está lá”, quando, na verdade,

o que “vemos” é uma construção de uma combinação de imagens atuais em nossas retinas e nossas experiências passadas. Se você tem um defeito de visão de cores, por exemplo, você pode aparecer no trabalho com um par de meias que você achava que combinavam, mas que seus colegas veem como diferentes (e a resposta do seu melhor amigo pode ser “Engraçado, mas eu tenho outro par em casa igualzinho!”). Também há coisas — como ilusões de ótica — que ninguém vê como realmente são. Deficit e ilusões visuais dizem muito a neurocientistas sobre como nosso sistema visual é construído e como funciona.

Parecem iguais para mim: Daltonismo

Como observo na seção anterior “A retina: Convertendo fótons em sinais elétricos”, os três tipos diferentes de cones (vermelho, verde e azul) permitem que você veja cores. Tire qualquer um desses tipos de cones e você terá daltonismo.

A forma mais comum (de longe) de daltonismo resulta da ausência de um tipo de cone na retina. Cerca de 1 em 20 homens e 1 em 400 mulheres não têm os cones vermelhos (uma condição chamada *protanopia*) ou cones verdes (*deuteranopia*). Pessoas assim não conseguem diferenciar vermelho de verde.



PAPO DE
ESPECIALISTA

Por que a diferença entre os gêneros? Os genes desses pigmentos estão no cromossomo X. Como homens, que têm um cromossomo X e um Y, só obtêm uma cópia do gene, são daltônicos de vermelho-verde se esse gene for defeituoso. Mulheres, em contrapartida, têm dois cromossomos X e, portanto, duas cópias dos genes verde e vermelho. Se tiverem uma cópia ruim do gene, ainda têm visão de cor vermelho-verde. Para mulheres serem daltônicas de vermelho-verde, ambos os genes em ambos os cromossomos X precisam ter defeito. O daltonismo de vermelho-verde é, então, muito mais raro em mulheres.

Ainda mais raro tanto em homens quanto em mulheres é a perda dos cones azuis, chamada *tritanopia*, que não permite distinguir azul de verde.

Um exemplo de forma adquirida de daltonismo envolve danos à área cortical V4 no fluxo ventral, resultando em *acromatopsia*, que se difere do daltonismo

retinal, no qual a pessoa não consegue distinguir entre certos tons. Na acromatopsia, por sua vez, as cores diferentes aparecem como tons de cinza diferentes, mas sem cor, permitindo que a pessoa as diferencie.

Entendendo a cegueira

O pavor das pessoas de perder a visão tem quase a mesma intensidade de seu pavor de ter câncer. Embora muitas pessoas cegas tenham vidas muito produtivas e satisfatórias, a perda da visão é considerada uma das mais debilitantes de todas as lesões. Nesta seção discuto algumas das causas mais comuns da cegueira.

A maioria das cegueiras, pelo menos no mundo desenvolvido, se origina na retina. As formas mais comuns de cegueira retinal são retinopatias, como retinite pigmentosa, degeneração macular e retinopatia diabética, que causa a morte dos fotorreceptores, mas há várias outras causas para a cegueira:

- » **Retinite pigmentosa:** Envolve uma degeneração hereditária dos bastonetes da retina. Essa condição progride de cegueira noturna a toda a visão periférica (visão em túnel, poupando a visão central até o fim porque não há bastonetes na fóvea), até a perda de toda a visão. Atualmente, infelizmente, não há tratamento para essa doença, e a cegueira resultante é irreversível.
- » **Distúrbios metabólicos hereditários:** Degeneração macular e retinopatia diabética envolvem morte de células retinais como resultado de um distúrbio metabólico hereditário, normalmente também começando com morte de fotorreceptores, seguida pela morte de outros neurônios retinais.
- » **Glaucoma:** Diferente das retinopatias anteriores, o glaucoma envolve a morte primária de células ganglionares retinais, mais comumente devido à pressão excessiva hereditária dentro do olho. Um subtipo de glaucoma, o *glaucoma de ângulo fechado*, é tratável com cirurgia a laser. A outra forma, o *de ângulo aberto*, pode ser frequentemente controlada com medicação.
- » **Cataratas:** Em países de terceiro mundo, cataratas de cristalino (ou lentes) e opacidades corneanas causam uma alta porcentagem de cegueira, mas a maioria dessas condições pode ser facilmente

tratada com tecnologia cirúrgica moderna.

- » **Lesões no olho e cabeça:** Lesões nos olhos que causam descolamento da retina podem levar à morte retinal. Danos severos podem causar a perda de um olho inteiro (ou ambos). Lesões na cabeça, tumores ou lesões vasculares podem impactar o nervo ótico ou qualquer área de processamento visual do córtex (explicado na seção anterior “Do tálamo ao lobo occipital”).



PAPO DE
ESPECIALISTA

Ambliopia, frequentemente chamado de “olho preguiçoso”, é uma deficiência visual que foi extremamente enigmática para pesquisadores e médicos — pelo menos até obterem um entendimento melhor dos mecanismos de plasticidade no córtex visual (o [Capítulo 16](#) traz mais sobre plasticidade). Acontece que, durante o desenvolvimento, os olhos competem por sinapses corticais. Se um olho é oticamente muito pior que o outro devido a uma catarata, miopia ou hipermetropia extrema, as células ganglionares naquele olho disparam muito menos vigorosamente que no outro, e o outro olho “assume” todas as sinapses disponíveis em V1. Essa condição é praticamente irreversível depois dos 6 anos, então mesmo se o problema ótico no olho afetado for remediado depois dessa idade, o olho desfavorecido ainda fica cego, mesmo que esteja normal. Por isso, crianças menores de 6 anos devem ter seus olhos examinados e qualquer defeito corrigido.

Ilusões visuais

Como é que às vezes vemos algo que não está lá? Algumas ilusões de ótica, como miragens e arco-íris, ocorrem devido a propriedades óticas da atmosfera e podem ser fotografadas.

Outras ilusões, no entanto, parecem ser construções de nosso cérebro, de forma que enxergamos algo que não pode ser fotografado. Exemplos típicos incluem a ilusão Ponzo (trilhos de trem), no qual duas linhas idênticas parecem ter diferentes tamanhos quando colocadas em linhas paralelas que convergem à distância, e o cubo de Necker, em que a face do cubo parece mudar, dependendo

de que lado é visto. Outra ilusão visual famosa é o triângulo de Kanizsa (veja a [Figura 5-5](#)), em que um triângulo branco sólido parece se sobrepor a um contorno preto de triângulo. A pegadinha? Não há um triângulo branco.

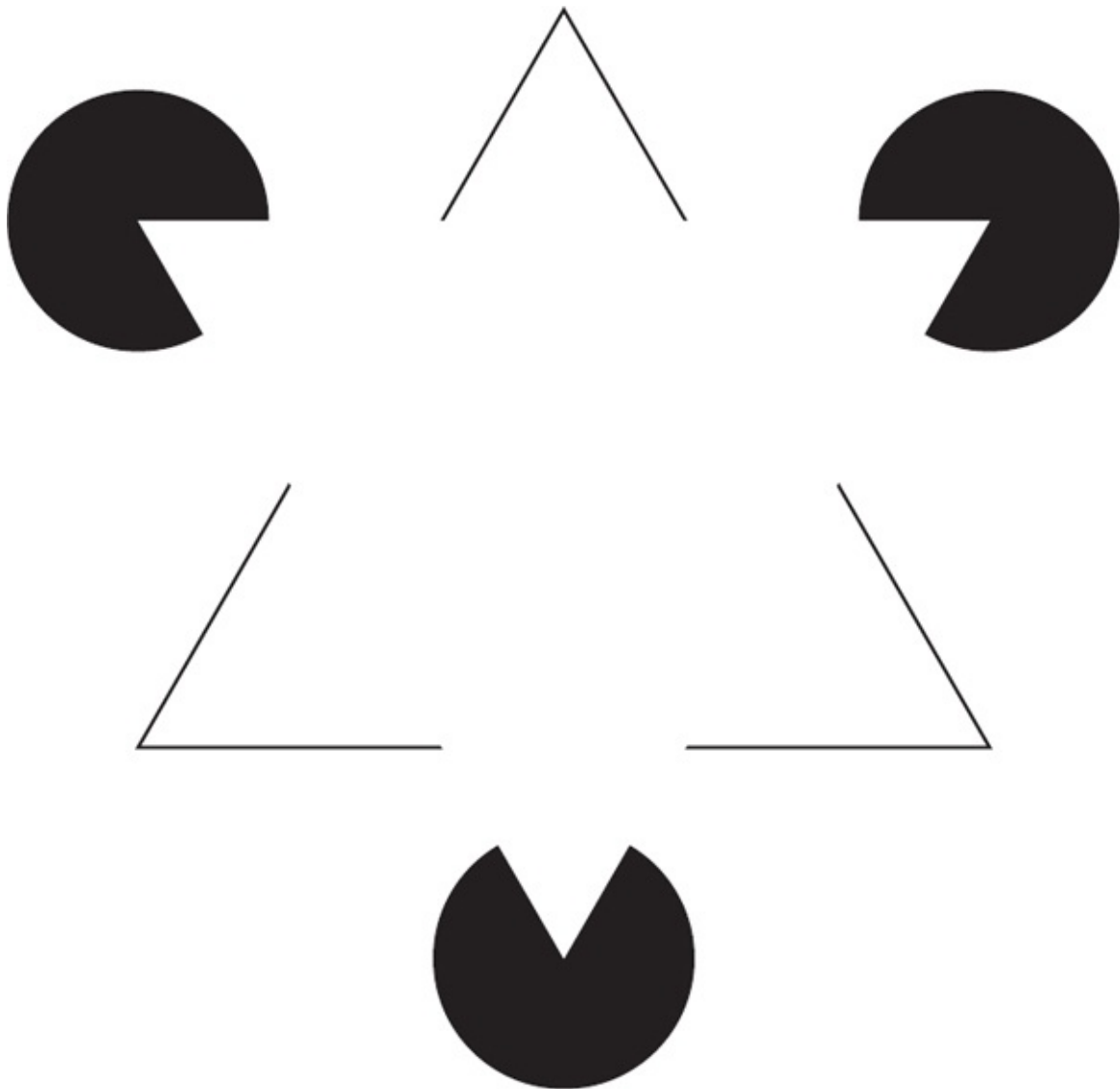


FIGURA 5-5: O triângulo de Kanizsa; não há um triângulo branco sólido.

© John Wiley & Sons, Inc.

Cada uma dessas ilusões pode ser explicada de maneira similar. Nosso sistema visual evoluiu para dar sentido a imagens projetadas em nossas retinas resultando de objetos tridimensionais reais do mundo real. Ou seja, nós vemos o que *esperamos* ver. A imagem ilusória do triângulo de Kanizsa, por exemplo, é uma imagem bidimensional muito complicada, com os três ângulos precisamente espaçados e os três segmentos de círculos precisamente arranjados. No mundo tridimensional, tal imagem é razoavelmente possível apenas quando um

triângulo branco sólido está presente. Por isso, é o que vemos.



LEMBRE-SE

O importante sobre ilusões como essas é que elas revelam coisas interessantes sobre como o sistema visual funciona. Como discuti anteriormente, o sistema visual não transmite a imagem na retina para algum lugar especial onde é observada por alguma entidade cerebral. O sistema visual extrai informações que nos permitem identificar objetos e interagir com eles. Para isso, o sistema “interpreta” a entrada visual de acordo com modelos internos que vêm de nossa própria experiência e da evolução de nossa espécie em lidar com o mundo real. Comparado a isso, temos pouco histórico evolucionário em lidar com marcações pretas em papel branco, algo que temos que aprender a produzir e interpretar.

Capítulo 6

Falando Alto: O Sistema Auditivo

NESTE CAPÍTULO

Entendendo os papéis que as orelhas externa, média e interna têm na audição

Aprendendo sobre o processamento de som no cérebro

Observando deficiências auditivas comuns

O sentido da audição, como a visão, captura energia do ambiente para nos informar sobre o que acontece lá fora. A audição detecta o som, que é nossa percepção de vibrações do ar, as quais são criadas pelas vibrações de objetos no mundo.



DICA

Pense sobre uma corda de guitarra ao ser tocada. A corda primeiro se dobra para uma direção, deixando as moléculas de ar daquele lado levemente mais densas por um momento. Essas moléculas então deixam o ar que está um pouco mais distante mais denso. O pulso continua viajando da corda e se espalhando no espaço. Quando a corda se dobra para a outra direção, deixa o ar da região imediatamente menos denso. Esse pulso de baixa pressão então se espalha. A série de pulsos de alta e baixa pressão forma uma onda cuja frequência é a frequência de vibrações da corda.

As ondas sonoras se espalhando da fonte de som formam esferas de ondas cada vez maiores, assim a energia sonora se espalha por uma área cada vez maior. Isso significa que a intensidade por unidade de área receptora diminui com a

distância. Por fim, o som não pode ser escutado de muito longe porque a energia sonora por área vinda da fonte está quase igual à energia dos movimentos aleatórios das moléculas de ar. A sensibilidade do sistema auditivo à pressão das ondas no ar é muito próxima desse limiar absoluto; ou seja, podemos ouvir (detectar) mudanças na densidade das moléculas de ar próximas àquelas que ocorrem aleatoriamente em decorrência do movimento do próprio ar. Não há como ser melhor que isso, mesmo na teoria. Nosso sentido da audição nos permite não só detectar que existe som, mas também o que o fez, o que significa e de onde veio.

Por uma série complexa de interações entre as diferentes partes do sistema auditivo — tópico deste capítulo — podemos não só reconhecer a existência de um som, sua origem e a direção de onde veio, mas também realizar funções superiores, como apreciar música e entender a linguagem.

A Orelha: Capturando e Decodificando Ondas Sonoras

Os primeiros estágios do processamento auditivo são mecânicos e não neurais. Assim como o olho tem o cristalino (ou lentes) e a pupila, que focam e regulam níveis de luz, como uma câmera, o sistema auditivo transforma fisicamente as ondas sonoras recebidas. A [Figura 6-1](#) mostra a anatomia da orelha.

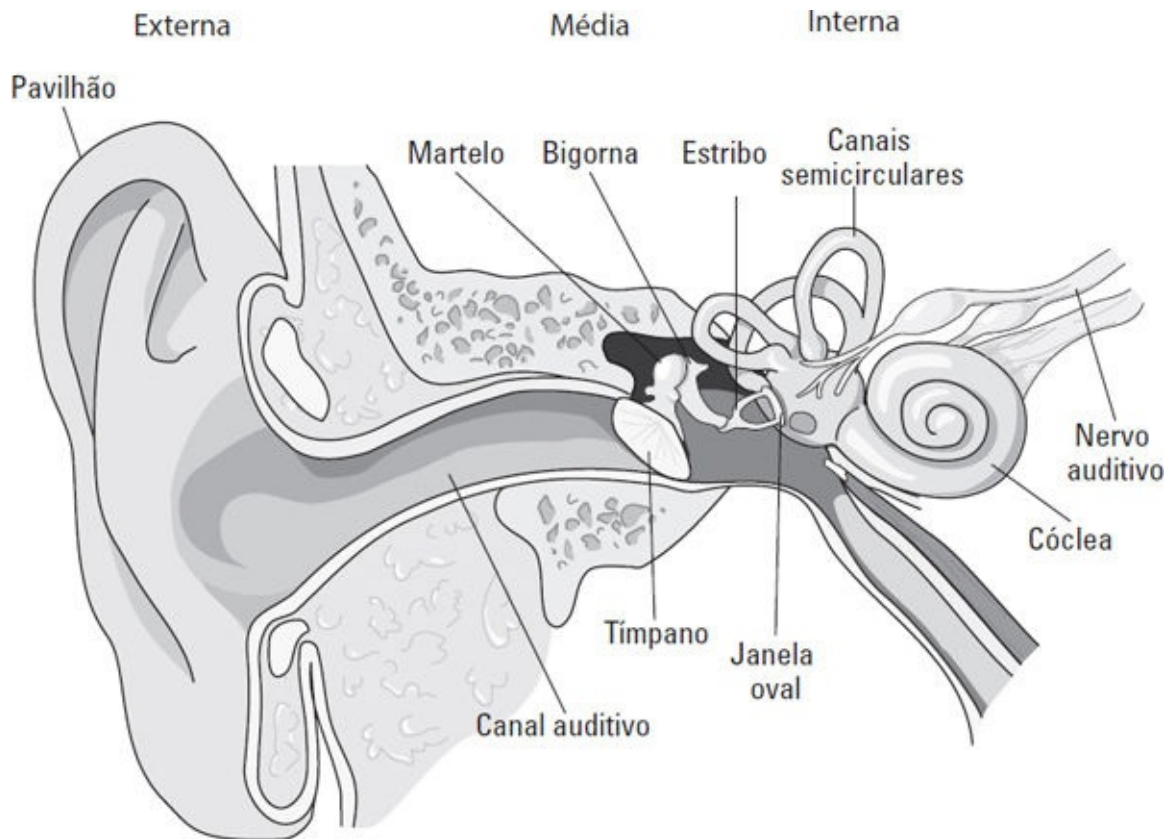


FIGURA 6-1: A anatomia da orelha (externa, média e interna).

© John Wiley & Sons, Inc.

A primeira dessas transformações é mecânica e envolve as orelhas externa, média e interna. Em geral, eis o que acontece a uma onda sonora e que lhe permite ouvir:

- » **A orelha externa:** Tem três partes: o pavilhão, o canal auditivo e o tímpano. O pavilhão “captura” e filtra as ondas sonoras e as direciona através do canal auditivo para o tímpano.
- » **A orelha média:** Três pequenos ossos na orelha média transformam vibrações em ondas de pressão e as enviam para a orelha interna.
- » **A orelha interna:** As ondas de pressão da orelha média vão para a janela oval da cóclea, onde receptores auditivos (células ciliadas) estão localizados. A estrutura mecânica da cóclea espiral faz as vibrações de alta frequência se concentrarem próximas da janela oval, enquanto vibrações de baixa frequência viajam ao fim da espiral. As ondas de pressão na cóclea curvam as células ciliadas

dentro dela, que geram potenciais de ação no nervo auditivo. Neste ponto, as transformações mecânicas estão completas e os neurônios assumem, e você pode ler sobre isso na seção posterior “Dando Sentido aos Sons: Projeções Auditivas Centrais”.

As seções seguintes detalham o papel de cada parte da orelha na audição.

Reunindo sons: A orelha externa

O pavilhão, o canal auditivo e o tímpano formam a orelha externa, que é a primeira estrutura envolvida no processamento do som.

O pavilhão, a primeira parte da orelha externa

A primeira parte da orelha externa que as ondas sonoras alcançam é o *pavilhão*. Apesar de seu nome técnico, você está bem familiarizado com o pavilhão: é a parte do sistema auditivo que podemos ver, colocar o cabelo atrás, furar e, se for particularmente habilidoso, balançar. Então por que não chamamos só de orelha? Porque, tecnicamente, a orelha é formada por vários componentes, o pavilhão é apenas um deles, e em neurociência — e várias outras disciplinas — você precisa ser capaz de distinguir essa estrutura de outras estruturas auditivas consideradas partes da orelha.

O pavilhão faz duas coisas com as ondas sonoras:

- » Concentra o som refletindo-o da área mais ampla do pavilhão para a abertura menor do canal auditivo.
- » Devido à sua forma complexa, o pavilhão muda o conteúdo da frequência do som com base na elevação da qual ele veio. Isso nos ajuda a *localizar*, ou dizer de onde o som veio (você pode ler mais sobre isso na seção posterior “Localizando Sons”).



LEMBRE-SE

O pavilhão de todo mundo é levemente diferente e muda à medida que a pessoa cresce. Isso significa que, durante o desenvolvimento, precisamos “aprender” a transformação de frequência direcional de nosso pavilhão. Esse aprendizado

quase certamente envolve plasticidade neural — ou seja, a habilidade de conexões neurais se reorganizarem — no córtex auditivo.

Navegando no canal auditivo

O pavilhão reflete as ondas sonoras para o canal auditivo, que as transmite para o tímpano. O canal auditivo é levemente ressoante em frequências médias (importantes para ouvir vozes humanas), para que elas sejam relativamente sustentadas com pouca atenuação em seu caminho ao tímpano.

Batendo no tímpano

O canal auditivo termina no tímpano. Quando as ondas sonoras refletidas pelo pavilhão e transmitidas ao longo do canal auditivo alcançam o tímpano, ele começa a vibrar, o que dispara respostas na orelha média.

ALTURA DO SOM, ENVELHECIMENTO, E ENGANAR PROFESSORES

A frequência dos sons é medida em ciclos por segundo. O termo usado é Hertz (abreviado como Hz), dado em homenagem ao cientista alemão que estudou os fenômenos elétricos alternados. (Quando músicos falam sobre *altura do som*, é sobre isso que estão falando.)

Humanos escutam frequências de cerca de 20 a 20.000 Hz, pelo menos quando são jovens. À medida que envelhecemos, tendemos a perder a sensibilidade para frequências altas, mesmo na ausência de qualquer doença ou dano na orelha. Na verdade, pessoas acima de 60 anos raramente escutam bem acima de cerca de 16.000 Hz. Essa perda tende a ser relativamente maior em homens do que em mulheres. Estudantes de Ensino Médio são conhecidos por tirar vantagem disso colocando o toque de seus celulares em frequências altas, que seus professores não conseguem ouvir.

A orelha média

Do outro lado do tímpano há três pequenos ossos chamados *martelo* (nome em latim: *malleus*), *bigorna* (*incus*) e *estribo* (*stapes*), que constituem a orelha

média.

Os três ossos da orelha média são os menores do corpo, mas têm uma função crucial: por meio deles as vibrações do tímpano ativam a janela oval (parte da orelha interna) na entrada para a cóclea.



DICA

Pense nesses três ossos como uma alavanca que, em termos físicos, é um objeto rígido que, quando usado com um fulcro (ou ponto de apoio), pode aumentar a força mecânica em outro ponto. Em termos de função dos três ossos da orelha interna, a ideia funciona da seguinte forma: o tímpano, que está anexado ao martelo, vibra em resposta ao som de acordo com a mudança de pressão no ar. No outro lado dos três ossos está o estribo, anexado à janela oval na cóclea, que é preenchida com fluído. A cabeça do martelo (em formato de bola), onde ele se conecta à bigorna, é como um fulcro desse sistema, de modo que um movimento maior, mas mais fraco, do tímpano provoca um movimento menor e mais forte do estribo. A alavanca dos ossos é necessária porque o fluído na cóclea é mais denso que o ar no tímpano.

O efeito da alavanca dos ossos da orelha média é na ordem de 100 para 1, o que significa que a força é muito amplificada. Uma segunda vantagem mecânica é que a área do tímpano é maior do que a área da janela oval, significando que a força é amplificada também nessa proporção.

Tocando acordes para o cérebro: A orelha interna

Depois que a janela oval da cóclea foi ativada pelos ossos da orelha média, a orelha interna entra em ação. Ela consiste da cóclea e seus conteúdos e conexões (veja a [Figura 6-2](#)). Quando o estribo vibra vigorosamente a janela oval na entrada para a cóclea, ondas de pressão são enviadas pelo fluído que preenche a cóclea. Essas ondas de pressão curvam os transdutores do som, os cílios das células ciliadas auditivas, localizadas no Órgão de Corti (também chamado de órgão espiral) dentro da cóclea. Essas células ciliadas são tão sensíveis a pequenos movimentos que podem responder a desvios dos cílios com larguras de nada mais que um átomo!



PAPO DE
ESPECIALISTA

Um fato interessante é que os cílios nas células ciliadas auditivas na cóclea não só se parecem com o tipo de cílio que outras células não neuronais têm para mover coisas no fluido extracelular; eles também são, aparentemente, derivados evolutivamente de cílios do tipo motor, como os usados por alguns organismos unicelulares para se movimentar.

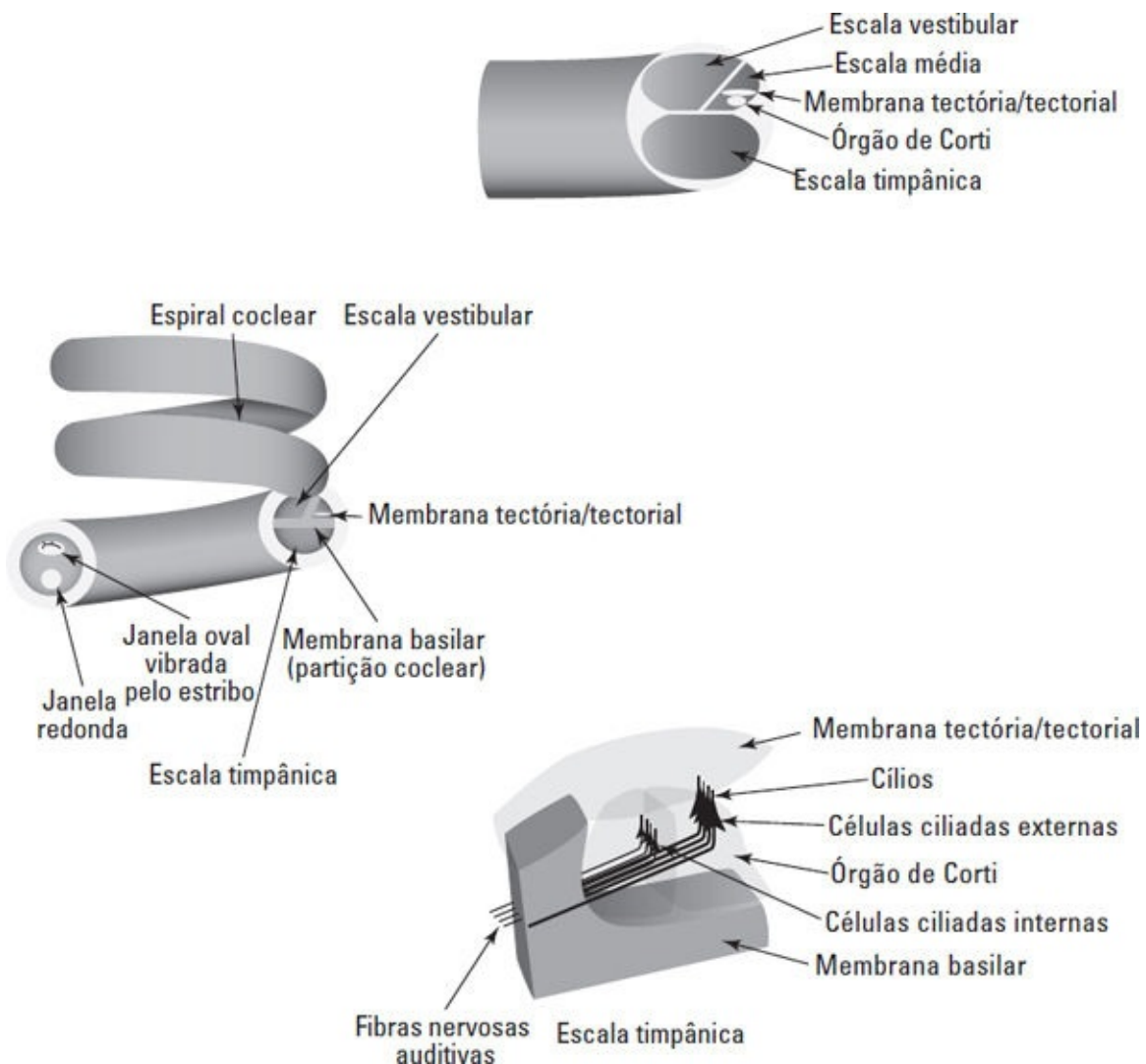


FIGURA 6-2 A cóclea e o Órgão de Corti.

© John Wiley & Sons, Inc.

Abrindo canais iônicos para disparar potenciais de ação

Na base dos cílios de células ciliadas auditivas há canais especializados que lembram mecanorreceptores (veja o [Capítulo 4](#)), de modo que, quando os cílios se curvam, eles esticam a membrana celular ciliada, que por sua vez abre canais iônicos que despolarizam a célula ciliada e fazem os terminais de axônios das fibras do nervo auditivo do outro lado da célula ciliada dispararem potenciais de ação. Esses potenciais de ação descem pelo nervo auditivo até o núcleo coclear.

O Órgão de Corti contém, na verdade, dois tipos de células ciliadas, as internas e as externas. Embora haja menos células ciliadas internas do que externas, as internas fazem mais conexões com o nervo auditivo do que as externas. Ainda assim, células ciliadas externas têm uma função importante: elas controlam a rigidez da membrana próxima dos cílios de células ciliadas. Essa função motora da célula ciliada externa aumenta a sua resposta a baixas amplitudes de sons, especialmente em altas frequências, mas a enfraquece para sons excessivamente altos para prevenir danos à célula ciliada.

Enviando informações sobre frequência e amplitude

Cerca de 30 mil fibras nervosas auditivas viajam da cóclea ao núcleo coclear (veja a [Figura 6-3](#)) no tronco cerebral. A estrutura desses neurônios é parecida com a dos mecanorreceptores nos gânglios da raiz dorsal (veja o [Capítulo 4](#)). No sistema auditivo, o corpo celular do neurônio sensorial está no gânglio espiral do núcleo coclear. Esses neurônios têm dois axônios. Um vai para a célula ciliada auditiva na cóclea, onde o curvar dos cílios induz potenciais de ação no axônio do neurônio coclear. O outro projeta para o núcleo olivar superior, carregando a mensagem auditiva.

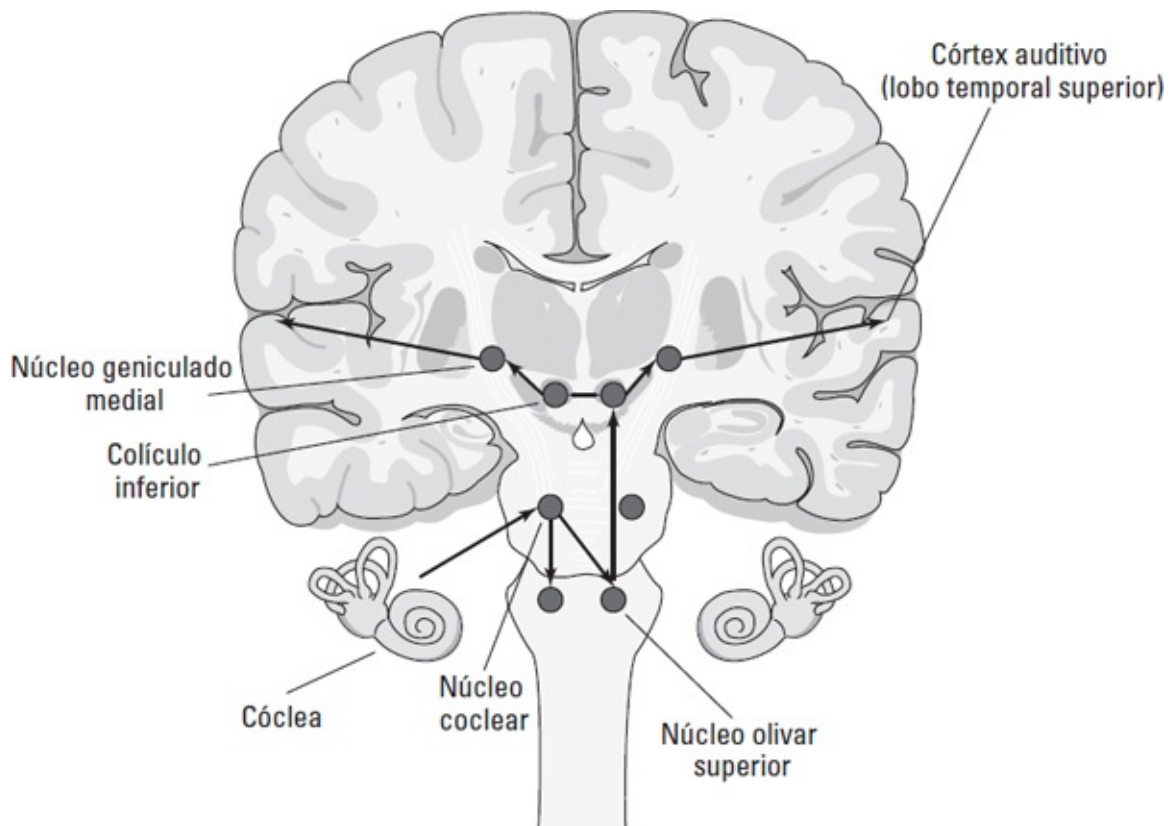


FIGURA 6-3 Como a mensagem de som chega no córtex auditivo.

© John Wiley & Sons, Inc.

A mensagem que as fibras auditivas enviam para o cérebro sobre o som no ambiente consiste de duas propriedades básicas do som — frequência e amplitude —, similar à maneira como a retina informa o cérebro sobre cor e intensidade da luz. Entretanto, enquanto a retina representa o espaço explicitamente em termos de localização na retina, não há ligação similar entre a localização do som e a posição na cóclea. Em vez disso, quando se trata do sentido da audição, o córtex calcula a localização do som no espaço (você pode ler mais sobre isso na seção mais adiante “Localizando Sons”). Ou seja, a saída do nervo auditivo não inclui explicitamente uma representação do espaço (que é uma das razões pelas quais a cóclea consegue mediar a audição, apesar de ter apenas 30 mil fibras auditivas — compare isso com os mais de um milhão de axônios de células ganglionares retinais que saem de cada olho!).

Embora a posição na cóclea não reflita a localização do som, a cóclea é estendida em uma dimensão, formando uma espiral consistindo de cerca de 2,5 voltas (veja a [Figura 6-2](#)). O que está representado nessa única dimensão é a frequência.

A estrutura mecânica da cóclea (resistência, tamanho) é tal que frequências altas só causam vibrações na porção da cóclea perto da janela oval, enquanto frequências baixas produzem amplitude de vibração maior em direção ao final da cóclea, mais distante da janela oval (o centro da espiral). A posição ao longo da cóclea onde a vibração ocorre codifica a frequência. Respostas de células ciliadas próximas da janela oval indicam altas frequências; aquelas mais distantes indicam baixas frequências. Se a posição ao longo da cóclea pode codificar frequência, então a taxa de disparo e o número de células disparando podem codificar a amplitude, gerando, assim, a representação neural da entrada de áudio. Bem simples, certo?

Infelizmente, não é simplesmente posicionar a codificação para frequência *versus* um código de taxa de disparo para amplitude. A razão tem a ver com a propriedade fundamental dos neurônios, ou seja, sua taxa de disparo máxima (veja o [Capítulo 3](#)). Como o próprio potencial de ação dura cerca de um milissegundo, neurônios não podem disparar mais de 1.000 potenciais de ação por segundo; em geral, taxas sustentadas são menores que 500 por segundo.

Por conta da localização do som (veja a seção mais adiante “Localizando Sons” para saber mais sobre isso), as fibras auditivas normalmente disparam apenas no pico da onda de pressão sonora. Veja o que isso significa para diferentes frequências:

- » **Para frequências abaixo de cerca de 500 Hz:** Fibras auditivas conseguem disparar a cada pico da onda de pressão sonora, para que sua taxa de disparo realmente codifique a frequência diretamente. Em outras palavras, em baixas frequências, as fibras disparam na frequência do som.
- » **Para frequências acima de 500 Hz:** Fibras auditivas não conseguem disparar na frequência do som, então disparam a cada dois picos, ou a cada cinco ou dez, ou... você entendeu. Nesse caso, a frequência é codificada pelo local na cóclea.

Amplitudes de frequência de som altas e baixas são codificadas tanto pelo número de pulsos que ocorrem em cada pico de pressão de pulso quanto pelo número de fibras ativas (sons altos recrutarão mais fibras para disparar do que sons mais fracos).

POR QUE APARELHOS AUDITIVOS

FUNCIONAM

A estrutura unidimensional de frequência da cóclea é o que torna as próteses auditivas tão bem-sucedidas. A maioria das perdas auditivas está associada à morte das células ciliadas auditivas. Próteses auditivas de sucesso consistem de redes de eletrodos lineares que são deslizados para dentro da cóclea. O processamento eletrônico divide o som em bandas de frequência e gera uma corrente estimulante no local adequado da prótese para conduzir diretamente as fibras nervosas auditivas. Na época em que escrevo este livro, bem mais de 50 mil próteses auditivas foram implantadas nos Estados Unidos, muitas permitindo que os beneficiários se comuniquem verbalmente com pouca dificuldade. Não há prótese de sucesso atualmente nem remotamente comparável para a perda de visão.

Dando Sentido aos Sons: Projeções Auditivas Centrais

As 30 mil fibras auditivas transmitem mensagens sobre som para o núcleo coclear, e além, em um código misturado. Cada fibra é sensível a uma banda de frequência específica, e fibras diferentes têm diferentes limites e taxas de disparo que codificam a magnitude do som.

Pare antes do tálamo

Fibras nervosas auditivas não projetam diretamente ao tálamo; elas retransmitem duas vezes antes disso. Como já mencionado, quando os cílios auditivos se curvam, a membrana das células ciliadas se estica e abre canais iônicos que despolarizam a célula ciliada e fazem os terminais de axônios das fibras nervosas auditivas dispararem potenciais de ação.

Os potenciais de ação do nervo auditivo vão para o núcleo coclear onde estão os corpos celulares dos neurônios para aqueles axônios e provocam um potencial de ação no corpo celular, que, por sua vez, provoca um potencial de ação em um segundo axônio que cruza o meio do corpo e projeta para um núcleo, chamado

de *núcleo olivar superior*, do lado oposto (veja a [Figura 6-3](#)). Em outras palavras, potenciais de ação do núcleo coclear direito cruzam para o núcleo olivar superior à esquerda e vice-versa. Os núcleos vivos superiores estão localizados na ponte (veja o [Capítulo 2](#) para informações gerais sobre as áreas do cérebro).

Células retransmissoras no núcleo olivar superior projetam para o *colículo inferior*, localizado, como você deve imaginar, logo abaixo do colículo superior no mesencéfalo. Finalmente, neurônios do colículo inferior projetam para o núcleo geniculado medial do tálamo, sobre o qual você pode ler na próxima seção.



LEMBRE-SE

Todas as projeções depois da projeção contralateral para o núcleo olivar superior são *ipsilaterais*, significando que ficam do mesmo lado. Portanto, o geniculado medial do lado direito do corpo recebe principalmente entrada da orelha esquerda e vice-versa.

Por que a mensagem auditiva passa por duas paradas de processamento antes de alcançar o tálamo? A resposta tem a ver com a localização do som. Tanto o núcleo olivar superior quanto o colículo inferior de cada lado do cérebro recebem não só projeções contralaterais, mas também ipsilaterais. Comparações neurais entre as saídas de cada orelha configuram a codificação neural para localizar o som. No sistema auditivo, a localização do som é mediada por um cálculo neural da diferença entre o volume do som e o tempo de sua chegada entre as duas orelhas. Esses cálculos requerem tempo neural preciso, o que significa que devem ocorrer bem no início do fluxo de processamento auditivo, o mais próximo possível dos dois núcleos cocleares. A seção mais adiante “Localizando Sons” entra nos detalhes do mecanismo para localização de som.

Em direção ao tálamo: O núcleo geniculado medial

O núcleo geniculado medial de cada lado do cérebro recebe entradas primariamente da orelha do lado oposto. As respostas dos neurônios geniculados mediais parecem ser similares àsquelas do nervo auditivo; ou seja, são códigos de

frequência para que cada célula retransmissora geniculada medial prefira uma banda específica de frequência, similar à sua entrada de axônio do núcleo coclear, e sons mais altos recrutem mais células disparando em taxas mais altas.

Além dessas similaridades, funções típicas de propagação de atenção talâmicas quase certamente também ocorrem aqui. Por exemplo, se você “acha” que escutou um barulho suspeito, pode se concentrar e tentar ouvir a ocorrência de outro evento desse barulho. A melhoria neural de *entrada auditiva assistida* — sons que você tenta ouvir *deliberadamente* — é mediada em várias áreas cerebrais, que normalmente incluem o tálamo.

Processando sons no cérebro: O lóbulo temporal superior

Como mostra a [Figura 6-3](#), o núcleo geniculado medial do tálamo transmite informação auditiva para o lobo temporal superior em uma área levemente posterior ao meio do sulco superior. Essa área do lobo temporal superior é chamada de *córtex auditivo primário*, ou *A1*. Também conhecida como *giro de Heschl*.

O que varia com a posição dentro de A1 é a frequência à qual os neurônios respondem. Tal mapa de frequência é chamado de *tonotópico*. Assim como imagens reais no sistema visual são feitas de *padrões* de linhas e bordas, entre outras coisas, reunidas como formas no córtex visual, o córtex auditivo representa padrões de frequências cuja combinação indica algum significado, como a palavra “oi” ou uma porta batendo.

Outros aspectos do som, especialmente a localização, também parecem ou serem processados por neurônios em A1 ou dependerem de projeções de A1, já que lesões em A1 impedem a habilidade de uma pessoa de localizar a direção de onde vem um som.

A [Figura 6-4](#) mostra o córtex auditivo primário e outras áreas importantes para diferenciar sons.

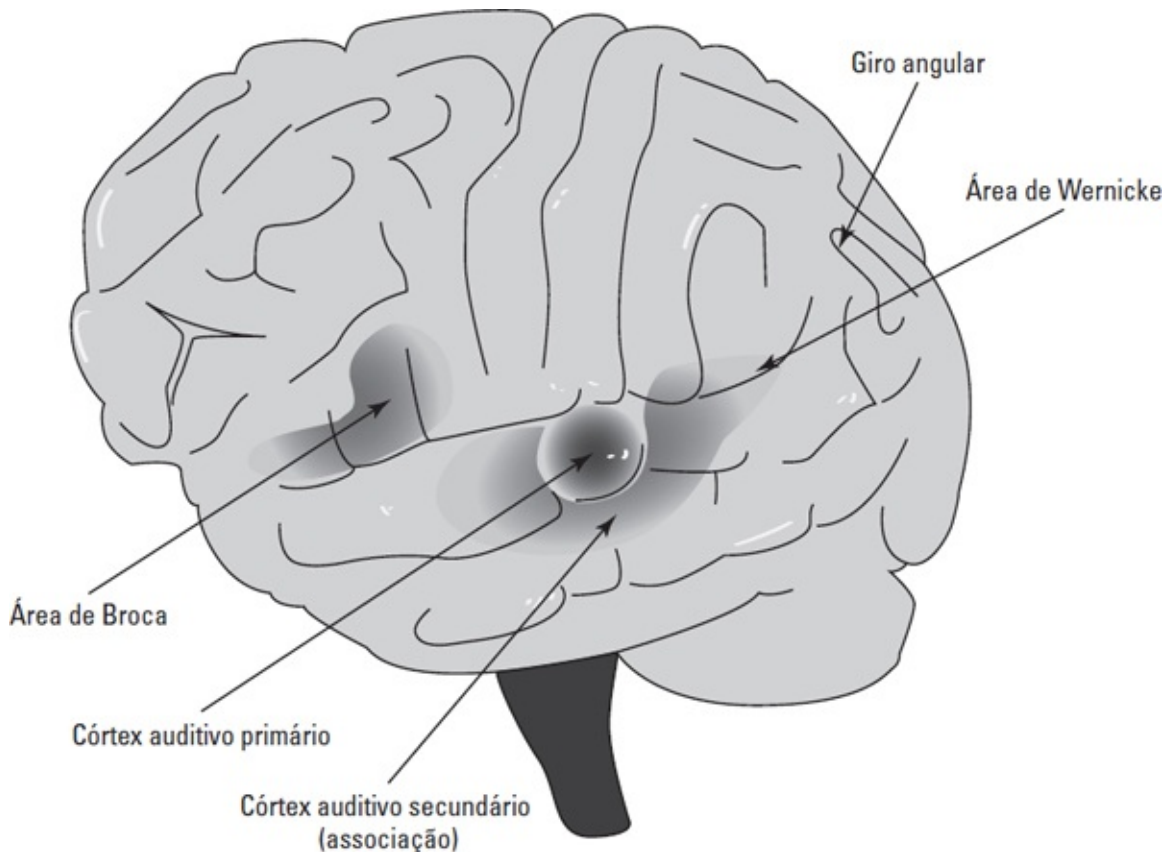


FIGURA 6-4 O córtex auditivo primário e outras áreas-chave.

© John Wiley & Sons, Inc.

Lidando com padrões auditivos complexos

Perto da área auditiva A1 há várias áreas de ordem mais altas que, por não terem convenção padrão de nomes, são normalmente chamadas de *áreas de associação auditiva*.

Muitos neurônios corticais fora de A1 respondem melhor a sons complexos ou ambientalmente relevantes do que a tons puros. Um exemplo de um som complexo é um trinado, no qual a frequência muda enquanto dura o som. Foram registrados neurônios que respondem bem a outros sons reais do ambiente, como chaves tilintando, portas fechando ou uma mesa sendo arrastada pelo chão, em vez de tons.

A preferência cortical para padrões de som de ordem mais alta é claramente um tema comum no processamento cortical. Em níveis mais baixos (aqueles

próximos da entrada) no sistema auditivo (e outros sistemas sensoriais também), a maioria dos neurônios responde à maioria dos estímulos, com a representação neural projetada por um número relativamente pequeno de linhas de transmissão de axônios. No córtex, neurônios ficam mais seletivos, preferindo padrões mais complexos de modo que, para um determinado som real, apenas uma minoria dos neurônios corticais responda. Mas como bilhões de neurônios corticais estão disponíveis, seu reconhecimento e sua memória de sons específicos estão ligados ao disparo de uma porcentagem relativamente pequena de neurônios específicos cuja atividade é própria àquele estímulo. Muita da especificidade nas respostas neurais é alcançada por aprendizado e experiência.

Ouvindo com significado: Especializações para linguagem

Embora a diferenciação funcional entre áreas de processamento auditivo de ordens superiores (depois de A1) continue incerta no presente, um fluxo de processamento auditivo é bem conhecido por sua importância no processamento da fala. Essa é a projeção da *área de Wernicke* (área 22), localizada na borda entre a parte posterior superior do lobo temporal e o lobo parietal. Pacientes com danos na área de Wernicke têm dificuldades em entender a linguagem. Quando falam, embora o discurso seja fluente, é normalmente sem sentido, normalmente chamado de “salada de palavras”.

A área de Wernicke tem muitas conexões com outra área de linguagem, a área de Broca, localizada no lobo frontal, imediatamente anterior às áreas motoras que controlam a língua, as cordas vocais e outros mecanismos da linguagem. Danos à área de Broca levam a dificuldades de discurso fluente, mas deficit na compreensão da fala só é realmente aparente para construções de sentenças complexas, como a voz passiva.

As áreas de Wernicke e Broca, mostradas na [Figura 6-4](#), estão localizadas no lado esquerdo do cérebro em praticamente todas as pessoas destros (quase 95%). A situação é mais complicada para canhotos. Uma pequena maioria de canhotos também tem a linguagem primariamente do lado esquerdo, mas o resto a tem do lado direito do cérebro.

Alguns pesquisadores sugerem que há dois tipos de pessoas canhotos: *canhotos fortes*, cujo cérebro realmente é invertido em relação a destros, e *canhotos misturados*, cuja lateralização cerebral é igual à de destros, mas que, por um acaso, são canhotos. Algumas evidências sugerem diferenças correlatas em alguns traços entre os dois tipos, com canhotos fortes escrevendo com a mão em

gancho “de ponta cabeça”, enquanto canhotos misturados tendem a escrever com a mão em uma posição espelhada simétrica à de escrita de destros.

A identificação de áreas da linguagem do lado esquerdo constituiu uma das primeiras instâncias da lateralização funcional conhecida no cérebro. Dado que danos à área de Wernicke do lado esquerdo causam distúrbios profundos no processamento da linguagem, a questão que surge é qual função é mediada pela área espelhada simétrica do lado direito do cérebro. Evidências recentes sugerem que danos à área 22 do lado direito resultam em incapacidade de processar *prosódia* na linguagem — mudanças de tonalidade e ritmo —, que transmite significado. Pacientes com esse dano, por exemplo, têm dificuldades em distinguir sarcasmo *versus* questionamento *versus* outros tons de voz e, em particular, não “entendem” piadas e outras formas de humor.

Percebendo música: Eu tenho ritmo

Música é outro estímulo complexo para o processamento de áudio que parece depender mais do lado direito do que do lado esquerdo do cérebro, indicado pelo fato de que a maioria das pessoas reconhece melodias melhor com sua orelha esquerda (lado direito do cérebro).

Um fato interessante é que há um caso clínico de dano bilateral em áreas auditivas de ordem superior que resultou em uma perda bem específica. Chamada *amusia*, é uma condição em que a pessoa é incapaz de reconhecer melodias. Apesar da *amusia*, a paciente tinha habilidade normal de compreender a fala e sons ambientais complexos, e sabia os nomes das músicas dos discos que possuía. Ela só não conseguia reconhecer as músicas quando eram tocadas.

Localizando Sons

A localização da fonte de um som é bem diferente de localizá-lo visualmente. A ótica do olho preserva a topografia entre direção no mundo externo e posição na retina, que é mantida em projeções para centros visuais superiores. Mas as orelhas não codificam a direção auditiva em nenhum mapa. Em vez disso, a localização do som é calculada neuralmente no sistema auditivo por comparações neurais entre as duas orelhas. Esse cálculo começa no núcleo olivar superior e no colículo inferior e é representado no disparo das células no córtex auditivo, que respondem melhor ao som emanando do alcance de uma elevação

e azimute (direção no plano horizontal) específicos.

Calculando o azimute (ângulo horizontal)

O sistema auditivo usa dois métodos diferentes para calcular o azimute: diferença interaural de intensidade e diferença interaural de tempo.

Esses dois métodos funcionam melhor em gamas de frequência complementares. O disparo de pulsos no pico de pressão sonora exato funciona melhor em frequências baixas porque os axônios podem disparar rápido o suficiente para seguir mais ciclos e ficar no que é chamado *bloqueio de fase*. Por outro lado, a diferença interaural de intensidade é maior para frequências mais altas do que mais baixas, porque a própria cabeça enfraquece mais frequências altas do que baixas.

Diferença interaural de intensidade

Uma fonte sonora que não está diretamente em frente ou atrás do ouvinte é mais alta na orelha mais próxima do que na mais distante. Alguns neurônios no núcleo olivar superior e no colículo inferior recebem entradas ipsilaterais e contralaterais. Esses neurônios são dispostos para que alguns respondam melhor quando as entradas são iguais entre as duas orelhas, enquanto outros preferem porcentagens de força diferentes da esquerda *versus* direita. Esses neurônios projetam de maneira ordenada para o córtex auditivo, onde a localização auditiva é, então, representada pela posição da superfície do córtex.

Diferença interaural de tempo

A posição da fonte de som também afeta o tempo relativo que este leva para alcançar as orelhas. A maioria de nós está familiarizado em contar os segundos entre o tempo que vemos o raio e ouvimos o trovão, com um atraso de cinco segundos para cada 1,6 km. Ou seja, a velocidade do som é de aproximadamente 304 metros por segundo, ou 0,3 metro por milissegundo. Se a cabeça humana tem (cerca de) 15 centímetros (0,15 metro) de largura, então a diferença no tempo de chegada entre as duas orelhas para uma fonte direta de um lado é de cerca de metade de um milissegundo.

Dado que potenciais de ação duram cerca de um milissegundo, você pode pensar que o sistema auditivo não seria capaz de resolver uma diferença de meio milissegundo. Mas consegue! O tempo de chegada do som é codificado por

fibras auditivas, porque disparam no pico exato da onda de pressão sonora, que, claro, tem atraso entre as duas orelhas.

O processo decodificador para a diferença interaural de tempo é requintado. Axônios dos dois núcleos cocleares fazem caminhos de comprimento diferentes da orelha esquerda *versus* a direita para o núcleo olivar superior e colículo. Os caminhos iguais para os neurônios de lá resultam em dois sinais chegando ao mesmo tempo quando a fonte sonora está diretamente à frente ou atrás. Neurônios que recebem entradas com um caminho levemente mais longo da orelha esquerda *versus* a direita respondem melhor se o som estiver proporcionalmente mais perto da orelha esquerda do que da direita, para que os pulsos cheguem ao mesmo tempo. Uma rede de neurônios com caminhos de diferentes comprimentos produz um mapa linear de neurônios, cada qual preferindo uma direção diferente. Esse mapa também é projetado ao córtex auditivo de maneira ordenada para que a posição represente a direção horizontal.

LOCALIZAÇÃO AUDITIVA EM CORUJAS

Corujas têm uma localização auditiva tão precisa que, com apenas o som do movimento de um rato para guiá-las, conseguem localizar e pegar as criaturas na escuridão total. Por causa dessa habilidade, corujas são usadas como modelo em vários laboratórios para estudo dos mecanismos neurais de localização do som. Pesquisadores descobriram que, entre outras coisas, as duas orelhas da coruja não são simétricas, mas são dispostas para que haja uma diferença de intensidade processada pelas orelhas em função de elevação e também de azimute.

Detectando elevações

Enquanto a cabeça estiver na vertical, não existe nenhuma diferença de sinal binaural útil entre as duas orelhas para permitir que você estime a elevação, pois isso depende das características de reflexão de frequência do pavilhão, ou orelha externa (veja a seção anterior “A Orelha: Capturando e Decodificando Ondas Sonoras” e a [Figura 6-1](#)).

A forma complexa do pavilhão funciona como filtro de frequência quando reflete o som dependente de elevação. Quase todos os sons no mundo natural consistem de várias frequências em taxas particulares com as quais você se

familiariza. O grau com que o pavilhão distorce o som diz ao seu córtex auditivo a elevação do som.

Eu Não Consigo lhe Ouvir: Surdez e Zumbidos

Como em qualquer sistema, as coisas podem dar errado. Falhas no sistema auditivo podem variar de profundas, como não ser capaz de ouvir nada, a meramente irritantes, como zumbido periódico nas orelhas. Esta seção entra em alguns detalhes em duas condições — perda auditiva e zumbido —, e ambas podem variar de suaves a severas.

Perda auditiva

A surdez ou surdez parcial pode ser congênita (desde o nascimento) ou o resultado de doença ou dano por sons altos. A surdez congênita é rara, se comparada à adquirida, ocorrendo em menos de 1 em 1.000 nascimentos. Cerca de um quarto dos casos de surdez congênita é devido a malformações da orelha interna; as outras causas são desconhecidas.

As causas da surdez adquirida são mais fáceis de apontar. Infecções severas da orelha interna podem causar surdez pela destruição ou comprometimento dos três ossos da orelha média. Chamada *perda auditiva condutiva*, nessa condição as vibrações do som não são mecanicamente transmitidas do tímpano para a cóclea. A otosclerose, crescimento de massas esponjosas nos ossos da orelha média, é uma perda auditiva condutiva hereditária que começa normalmente entre os 15 e 40 anos de idade. É mais comum em mulheres do que em homens. A rubéola materna pode causar o nascimento de filhos surdos devido a danos pelo vírus.

Algumas infecções, entre outras causas desconhecidas, podem resultar na *doença de Mènière*, uma perda parcial da função auditiva e vestibular (equilíbrio) devido a um mecanismo comum que afeta a cóclea e os canais semicirculares próximos dela que trabalham em equilíbrio.

Além do declínio relacionado à idade em sensibilidade de frequência alta (*presbiacusia*, que ocorre em quase todo mundo, especialmente homens), a

causa mais frequente de perda auditiva é o dano ao tímpano ou às células ciliadas auditivas. Os tímpanos podem ser danificados mecanicamente por itens entrando no canal auditivo ou por alta pressão, como no caso de mergulho em águas profundas. Barulhos altos podem danificar a audição permanentemente ao destruir células ciliadas auditivas. Quanto mais alto o barulho, menos tempo leva para ocorrer a perda auditiva. Danos de células ciliadas auditivas são permanentes, mas próteses auditivas podem ser inseridas na cóclea para estimular as fibras cocleares eletricamente para restaurar um pouco da audição.

Ah, aqueles mosquitos zzz zzz zzz zzz zzz zzz: Zumbidos

O zumbido é a percepção de um barulho nas orelhas e tem várias causas: infecções, alergias, reações a certos remédios e exposição a barulhos altos (muitos músicos têm zumbidos).

O chamado *zumbido objetivo*, que surge de espasmos musculares nas orelhas, pode ser detectado por médicos com instrumentos especiais que detectam o barulho em si. O *zumbido subjetivo* pode surgir de várias causas, mas é frequentemente associado à perda auditiva.

Há alguns tratamentos universalmente eficazes para zumbidos, mas, em casos extremos, alguns pacientes usam fones de ouvido que produzem barulho para mascarar o barulho do zumbido com ruído branco gerado eletronicamente, dando algum alívio. Em casos extremos, alguns pacientes optaram por tratamentos cirúrgicos, no qual o cirurgião lesiona (destrói) alguns nervos auditivos para alívio, mas que também reduz a audição normal. Às vezes o zumbido também pode aparecer de repente e então desaparecer dentro de alguns meses.

Capítulo 7

Odores e Paladar

NESTE CAPÍTULO

Entendendo o sentido do olfato

Observando os mecanismos para o processamento do paladar

Reconhecendo a conexão entre olfato e paladar

Aprendendo como as coisas dão errado com esses sentidos

Deixe um cachorro sair e você imediatamente observará que ele vive em um mundo de cheiros. Ele corre por aí em um padrão complexo, cheirando, movendo-se e cheirando novamente. Depois de um minuto, seu cachorro sabe quais outras criaturas estiveram em seu quintal, o que fizeram e provavelmente quando fizeram. Cachorros e outros mamíferos vivem em um mundo olfativo que é praticamente invisível para humanos. O nariz dos cachorros contém mais ou menos um bilhão de receptores olfativos, um número praticamente igual ao total de neurônios do cérebro desses animais. Humanos devem se virar com cerca de 10 milhões de receptores — um décimo do que os cães têm —, que se projetam em um cérebro sobrecarregado por outras informações, em sua maioria visuais.

Enquanto sentidos como visão e audição são detectados como energia (fótons de luz e ondas sonoras), o *olfato* envolve detectar substâncias reais do mundo. O outro sentido que envolve detecção de substâncias é o paladar, que funciona como um portal de prazer/dor para o corpo, encorajando-nos a ingerir substâncias que são doces e, às vezes, salgadas, que geralmente são necessárias para nutrição, e nos desencorajando a comer muitas substâncias amargas e azedas, que podem ser tóxicas ou estar estragadas. Receptores de paladar ocorrem em quatro tipos principais, principalmente na língua. Mas detectar gostos complexos, referidos como *sabores*, requer cheirar simultaneamente o

que estamos provando. (Se você tampar o nariz, por exemplo, achará difícil distinguir substâncias como cereja, chocolate ou café baseado apenas no gosto.)

O paladar, como outros sentidos, é transmitido do tálamo para o córtex, sendo o olfato o único sentido que projeta diretamente ao córtex, sem passar pelo tálamo. O sentido de odor não talâmico dá origem ao comportamento cuja causa não percebemos conscientemente, como alguns aspectos da atração sexual. Este capítulo explica como ambos esses sentidos funcionam.

Que Cheiro É Esse?

Seja de botão, arrebitado, grego ou aquilino, seu nariz tem um papel tanto na respiração quanto na captação de odores. Ele filtra, aquece e umedece o ar que você respira e o analisa para entender os odores.

Essa análise começa com os receptores olfativos no teto do seu nariz (veja a [Figura 7-1](#)). Os neurônios receptores olfativos têm cílios grudados no muco e que se alinham no teto do nariz. Essa camada de muco é chamada *mucosa olfativa*, que vem do latim para o que significa, mais ou menos, “muco do cheiro”. Os cílios têm receptores que respondem a odores diferentes.

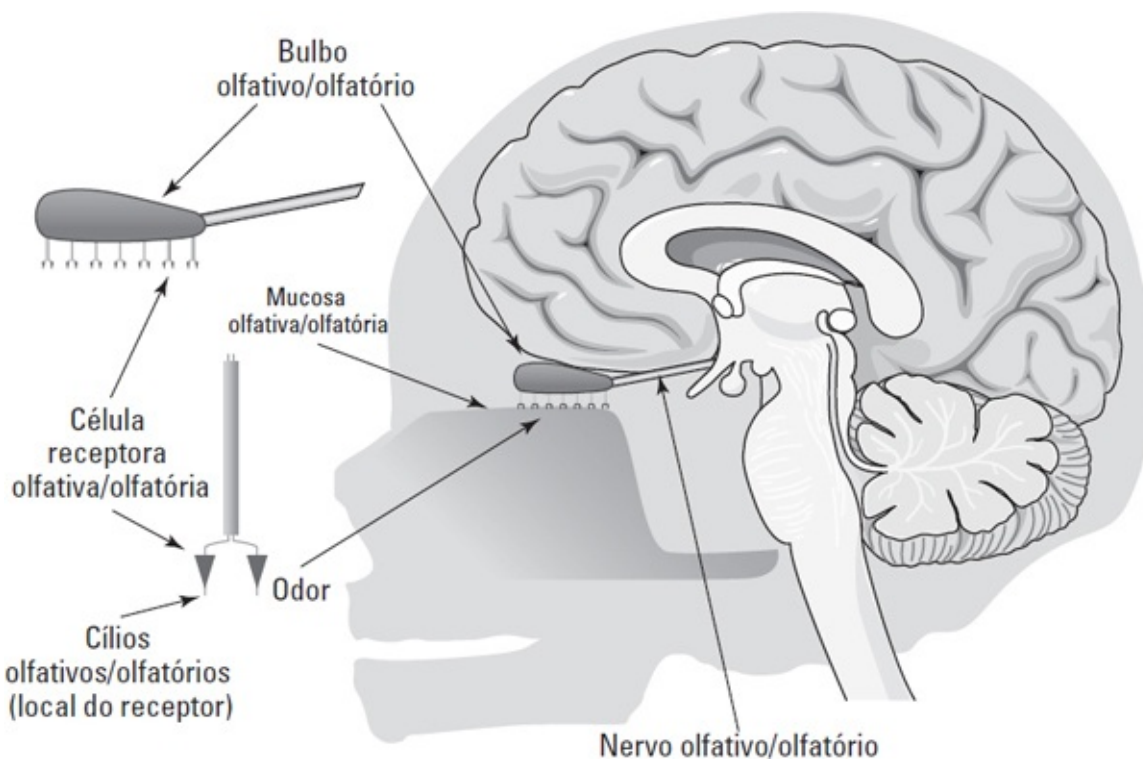


FIGURA 7-1: Receptores olfativos: o mundo como um ensopado de fragrâncias.

© John Wiley & Sons, Inc.

Os receptores olfativos funcionam de modo parecido com outros receptores metabotrópicos para neurotransmissores (veja o [Capítulo 3](#)), exceto que uma molécula do mundo se liga a um receptor e faz o restante do processo acontecer. A neurotransmissão no resto do cérebro envolve um neurônio pré-sináptico liberando um neurotransmissor que se encaixa geometricamente em uma porção de um receptor pós-sináptico. Em receptores metabotrópicos, essa ligação causa uma segunda cascata de mensageiros dentro da célula que resulta na liberação de mensageiros intracelulares que se ligam do lado de dentro de outros receptores e abrem outros canais. Com o sentido do olfato, há mais de 1.000 tipos de receptores olfativos que respondem a odores do mundo e ativam o sistema nervoso. A maioria dos receptores olfativos vive apenas algumas semanas ou meses e são constantemente substituídos. Eles são o primeiro exemplo conhecido de neurogênese adulta, a geração de novos neurônios no sistema nervoso adulto, que agora se sabe que também ocorre no hipocampo.



LEMBRE-SE

O olfato surge de moléculas do mundo ligando-se a tipos específicos de receptores, seguido pelo cérebro analisando o resultado. Cada um dos aproximadamente 1.000 receptores olfativos diferentes responde a muitos odores diferentes, e cada odor se liga a um subconjunto um tanto diferente desses receptores. Dessa maneira, cada odor tem uma única *assinatura de atividade do receptor*. O cérebro identifica o odor dessa assinatura. Em mamíferos menos dominados pela visão do que humanos, boa parte do cérebro é dedicada ao processamento olfativo.

Classificando as coisas pelo bulbo olfatório

Em humanos, cerca de 10 mil receptores olfativos ou olfatórios, consistindo de cerca de 1.000 tipos diferentes de receptores, projetam ao bulbo olfatório, onde há cerca de 1.000–2.000 zonas receptoras diferentes chamadas *glomérulos olfativos*. O fato de que o número de glomérulos é quase o mesmo que o número

de tipos de receptores olfativos não é só uma coincidência: a maioria dos glomérulos recebe entradas de principalmente um único tipo de receptor. Se você tirasse uma foto do que acontece no bulbo olfatório quando alguém está cheirando um odor específico, veria um padrão de atividade pelos glomérulos que constitui a assinatura para esse odor.

Entretanto, o processo é um pouco mais complicado que o receptor tipo A cheirando rosas, o receptor tipo B cheirando tortas e o receptor tipo C cheirando meias sujas. Cheiros reais no mundo são formados por uma mistura complexa de odores. O cheiro da sua xícara de café, por exemplo, contém pelo menos 100 tipos diferentes de moléculas produtoras de odor, o que significa que 100 assinaturas diferentes são sobrepostas pelos glomérulos olfativos. Ou seja, seu cérebro ainda precisa fazer um pouco de processamento antes que possa reconhecer o que está bebendo.

Projetando por caminhos diferentes

O bulbo olfativo tem várias projeções principais. Essas projeções são únicas entre os sistemas sensoriais, pois vão diretamente a várias áreas do córtex sem retransmitir pelo tálamo primeiro. A [Figura 7-2](#) mostra o esquema geral de projeção olfativa.

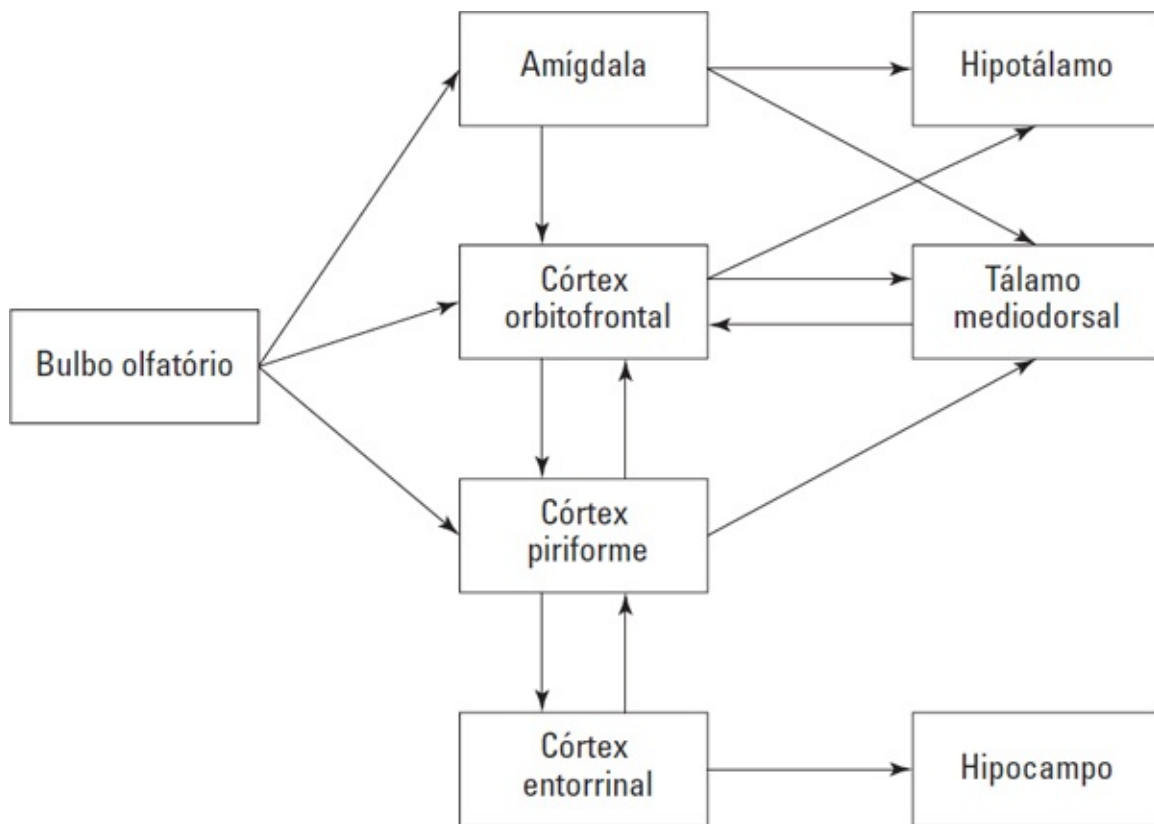


FIGURA 7-2: O sistema olfativo no cérebro.

© John Wiley & Sons, Inc.

O bulbo olfatório projeta para estas áreas do córtex:

- » **O córtex orbitofrontal:** A projeção orbitofrontal medeia a discriminação consciente de odores.

A área olfativa do tálamo (o *tálamo mediodorsal*) é alcançada por uma projeção retransmitida do córtex orbitofrontal, e não diretamente pelo bulbo. Como a atividade no tálamo é normalmente necessária para a consciência de qualquer entrada sensorial, esse ciclo direto deve ser evoluído para permitir a consciência e a atenção aos odores.

- » **O córtex piriforme:** A projeção para o córtex piriforme é um caminho antigo que possibilita a discriminação reativa e inconsciente de odores.
- » **O córtex entorrinal:** Projeções ao córtex entorrinal, amígdala e hipocampo permitem que você se lembre de odores que foram parte de uma experiência importante. A projeção da amígdala ao

hipotálamo medeia respostas hormonais a odores.

As próximas seções trazem os detalhes sobre alguns caminhos-chave que as projeções tomam e o que os cientistas pensam que eles significam.

Fazendo o ciclo entre o córtex orbitofrontal e o tálamo mediodorsal

O ciclo entre o tálamo mediodorsal e o córtex orbitofrontal medeia a atenção e outros aspectos conscientes da detecção de odores.

Muitos neurocientistas acreditam que o tálamo é um dos controladores centrais da função cerebral. Ele funciona como um policial de trânsito em uma cidade na qual todas as ruas se encontram no centro para que as mensagens mais urgentes possam apenas ir de uma parte do cérebro à outra sob ordem do policial. A consciência envolve o controle talâmico de quais áreas do cérebro se comunicam com outras áreas.

De acordo com essa ideia, animais mais primitivos que mamíferos tinham sistemas sensoriais que foram inicialmente separados e altamente especializados; circuitos visuais mediavam o comportamento visual, circuitos auditivos mediavam respostas a vários sons, e assim por diante. Mamíferos, por outro lado, parecem ter erguido um novo sistema sensorial unificado que sempre envolveu um ciclo entre o tálamo e alguma área do neocórtex. Nesse esquema, “áreas de associação” talâmicas controlam o tráfego por vários núcleos talâmicos específicos a cada sentido. Esse sistema talâmico-neocortical é semelhante a uma nova rodovia interestadual que conecta os principais centros em alta velocidade, desviando de velhas rotas e cidades menores.

A explicação para a diferença entre os outros sistemas sensoriais e o sistema olfativo tem a ver com o fato de que o sistema olfativo já era bem desenvolvido nos primeiros mamíferos. Para ampliar a metáfora da interestadual, imagine o que acontece quando uma interestadual precisa cruzar uma grande cidade. A estrutura da interestadual é limpa e regular fora da cidade onde é construída para uma especificação eficiente, mas dentro da cidade várias exceções e concessões fora do padrão precisam ser feitas. A era do sistema olfativo bem estabelecido forçou o cérebro a “hackear” um caminho talâmico, projetando do córtex olfativo para uma área de comutação no tálamo, que então projeta de volta ao córtex de maneira similar aos outros sentidos.

A comutação talâmica e mecanismos de integração significam que, quando você

encontra um incêndio, também vê chamas, ouve os estalos e cheira a fumaça como uma experiência única, a qual também inclui lembrar o gosto de algo queimando e a dor de tocar algo quente.

Projetando para o córtex piriforme e para a amígdala

Outras projeções significativas do bulbo olfatório são para o córtex piriforme e para a amígdala.

Um aspecto do olfato que o diferencia dos outros sentidos é que frequentemente ele gera intrinsecamente uma resposta emocional. Embora imagens perturbadoras e sons também gerem respostas emocionais, essa reação constitui uma minoria de nossa experiência normal visual e auditiva (eu espero!). Em contraste, uma grande porcentagem de cheiros evoca reações emocionais, sendo ou imediatamente repugnantes ou desagradáveis (como cheiros emitidos por insetos fedorentos e gambás) ou agradáveis (como o aroma de pêssegos frescos ou biscoitos de chocolate assando).

As projeções diretas do bulbo olfatório para o córtex piriforme e amígdala parecem ser parte de um circuito neural que medeia comportamentos de aproximação/recuo para cheiros. Alguns desses comportamentos são inatos (genéticos). Por exemplo, desde o nascimento, cheiros doces são agradáveis, enquanto cheiros ácidos e sulfurosos são rejeitados, como demonstrado em filmes de expressões faciais de recém-nascidos quando os bebês são expostos a tais cheiros.

Outros odores, como os de queijo, são aprendidos. Crianças normalmente se afastam do cheiro de queijo azedo inicialmente, mas aprendem a gostar mais tarde. O oposto ocorre quando comida estragada é ingerida. Até um pequeno incidente pode disparar uma aversão eterna àquela comida, mesmo quando não está estragada. A aversão aprendida ao cheiro envolve projeções para a amígdala e o hipocampo, que são as principais estruturas de organização de memória no cérebro (veja o [Capítulo 2](#) para saber mais sobre essas áreas cerebrais).

Projetando para o córtex entorrinal e hipocampo

Em todos os outros sistemas sensoriais além do sistema olfativo, os receptores periféricos projetam ao tálamo e uma sucessão de áreas corticais, que por sua vez projetam para estruturas de memória como o córtex entorrinal e hipocampo. O córtex entorrinal é um tipo de processador frontal “pré-classificador” para entradas do hipocampo, o qual possui a maioria das sinapses associativas.

O sistema olfativo tem, no entanto, mantido um velho padrão no qual o bulbo olfatório projeta diretamente a essas estruturas. Esse caminho se preocupa com associações de memória de cheiros bem universais, como algo apodrecendo, em vez de cheiros sofisticados, como café com avelã e chocolate amargo, os quais requerem uma ordem maior de processamento cortical para estabelecer sua identidade antes de serem armazenados na memória.

Projetando diretamente na amígdala

A amígdala fica logo em frente do hipocampo e tem função de memória similar, exceto por ser especializada em lidar com formação de memória emocionalmente saliente. Isso significa que (1) a amígdala recebe entradas de estruturas como o bulbo olfatório, porque certos cheiros têm aspectos emocionais intrinsecamente fortes, como dejetos humanos e comida estragada, do lado negativo, e odores sexuais, do lado positivo. Isso significa também que (2) a amígdala se comunica com áreas do lobo frontal, como o córtex orbitofrontal, que estão envolvidas no controle e na iniciação de comportamentos altamente emocionais e envolvem circuitos de recompensa no cérebro.

Especificando mais no córtex orbitofrontal

Como já mencionado, os neurônios do bulbo olfatório em cada glomérulo tendem a receber entradas do mesmo tipo de receptor entre 1.000 diferentes tipos de receptores, mas cada um deles responde a muitos odores. Os neurônios no córtex orbitofrontal, no entanto, são muito mais específicos: respondem bem a muito menos odores do que os receptores olfativos ou os neurônios glomérulos.

Essa característica do odor é similar à característica cortical encontrada em outros sistemas sensoriais. Por exemplo, no sistema visual, a maioria das células na retina e no tálamo respondem a praticamente qualquer aumento ou diminuição de luz em alguma área, mas células corticais respondem apenas a bordas com uma orientação específica e, às vezes, apenas quando se movem em uma direção específica. Pode-se dizer que o córtex visual detecta a coincidência de características lineares alinhadas. O córtex olfativo, por outro lado, detecta a coincidência de cheiros ocorrendo simultaneamente, como os mais de 100 cheiros distintos que formam o aroma de qualquer tipo específico de café.

O córtex orbitofrontal também tem um papel em suas percepções de sabor e no aprendizado:

- » **Gerando a percepção do sabor:** Os neurônios no córtex orbitofrontal combinam cheiros com gostos para gerar a percepção do sabor. Ao combinar esses dois sentidos, você pode distinguir mais facilmente entre coisas como chocolate e café. Sem o sentido do olfato, como quando sua mucosa olfativa está alterada porque se está resfriado, a comida fica sem gosto e menos palatável.
- » **Aprendendo quais comidas evitar:** O córtex orbitofrontal também tem um papel no aprendizado. Adultos consomem comidas diferentes que não são igualmente palatáveis para crianças, como todo mundo que já tentou fazer uma criança comer brócolis ou espinafre sabe. Durante o desenvolvimento, humanos aprendem pela experiência culinária a descobrir muitos alimentos bem palatáveis dos quais inicialmente não gostavam. Podemos também aprender, mesmo a partir de uma única experiência ruim, a evitar certos alimentos de que um dia gostamos. Isso funciona porque o córtex orbitofrontal codifica uma representação específica do alimento que inclui odor e sabor, e essa representação é combinada na amígdala com a experiência desagradável de dor de estômago ou pior. Encontros futuros com a comida que provocou o desconforto disparam a memória representativa do córtex amígdala-orbitofrontal, que programa uma resposta emocional negativa e a fuga.

FEROMÔNIOS HUMANOS: MITO OU EQUÍVOCO?

Sabe-se bem que o cheiro contribui muito para o comportamento sexual. O que não se sabe tanto é que muito da contribuição do olfato ocorre inconscientemente. Por exemplo, o olfato induz a uma orientação ao sexo oposto, mesmo que não estejamos geralmente conscientes de que o cheiro tem algum papel (embora usar perfume torne a conexão entre cheiro e atração mais óbvia). Há muito se sabe a partir de relatos, e mais recentemente foi provado por pesquisa controlada, que mulheres que vivem em proximidade física tendem a sincronizar seus ciclos menstruais inconscientemente pelo olfato.

O nariz contém outro órgão do cheiro próximo do osso vômer, o *órgão de Jacobson*. Esse órgão pode ter receptores para odores sexuais humanos que são inconscientemente processados em estruturas do sistema límbico como a amígdala e que influenciam em comportamentos sexuais como os já mencionados.

O termo biológico tradicional para um odor que influencia a comunicação interindividual específica de espécies e que afeta um comportamento é *feromônio*. Houve algumas controvérsias (embora estejam diminuindo) sobre usar esse termo para a comunicação de odor humano. O primeiro aspecto da controvérsia é biológico. Até recentemente, muitos pensavam que humanos não tinham um órgão vomeronasal (e nós temos). A segunda razão é mais filosófica ou política: deve-se usar um termo para se referir à mediação de comportamento em animais para humanos conscientes?

Independente do termo usado, a comunicação de odores ocorre entre humanos, usando odores similares àqueles usados em outros animais (e é por isso que perfumes são frequentemente feitos de extratos de glândulas olfativas sexuais de animais), e esses odores agem em receptores em uma estrutura similar, têm projeções centrais similares e resultam em efeitos comportamentais inconscientes.

Tendo Bom Gosto

Uma razão do sucesso evolucionário humano é que somos onívoros. Por toda a Terra encontram-se pessoas que comem qualquer coisa que tenha valor nutricional. Para isso, humanos devem ser capazes de discriminar entre plantas tóxicas ou não, frutas verdes e maduras e carne fresca ou estragada. Como você sente o gosto do que já está na sua boca e está prestes a engolir, você precisa fazer essa discriminação rápida e precisamente.

O paladar, como os outros sentidos, começa com um conjunto de receptores. Esses receptores residem na língua em estruturas chamadas *papilas* (veja a [Figura 7-3](#)). Elas aparecem como pequenas protuberâncias visíveis na língua (as quais você provavelmente passou algum tempo observando quando era menor!).

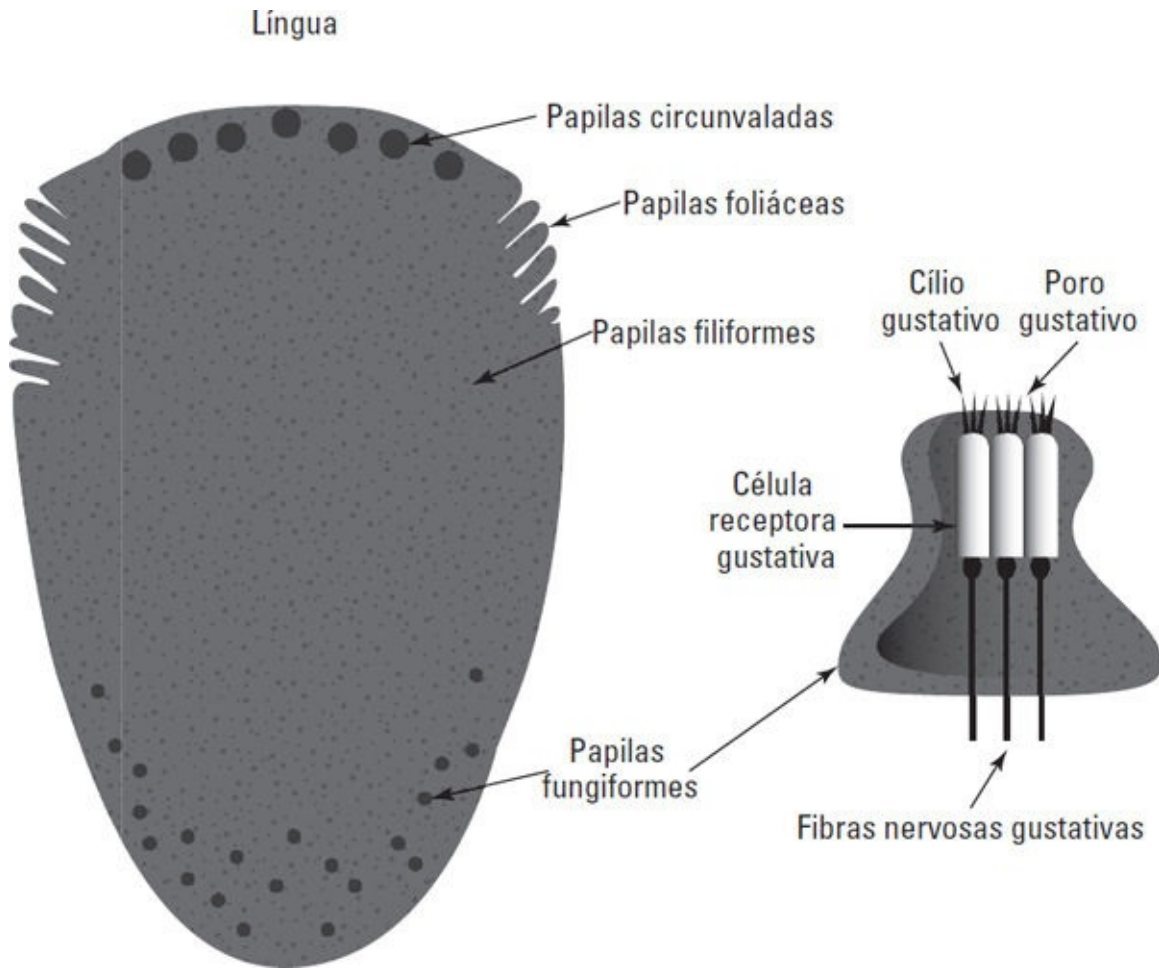


FIGURA 7-3: A língua e seus receptores de gosto.

© John Wiley & Sons, Inc.

Há quatro tipos de papilas: filiforme, fungiforme, foliácea e circunvalada. Com a exceção da filiforme, todas as outras (coletivamente chamadas de papilas gustativas) contêm as células receptoras gustativas. Você pode encontrar essas papilas na ponta, nas laterais e no fundo da língua. O gosto ocorre nessas áreas. A porção central da língua tem quase exclusivamente papilas filiformes; o gosto não ocorre lá (as papilas filiformes têm uma função mecânica em algumas espécies, que usam essa parte mais áspera da língua para empurrar o alimento ingerido).

A língua discriminante: Os quatro gostos básicos

Cada papila gustativa tem de cinco a dez células gustativas que elaboram cílios

que detectam substâncias de sabor. O total em todas as papilas gustativas é de cerca de 10 mil células gustativas, e a maioria das papilas tem receptores para vários sabores. As células gustativas vivem apenas algumas semanas e são constantemente substituídas. A sensação “básica” do gosto engloba esses sabores básicos: doce, salgado, amargo e azedo, mais um quinto gosto básico, *umami*, que foi recentemente adicionado por pesquisadores que localizaram um tipo de receptor específico para ele. Esse receptor responde particularmente bem ao aminoácido L-glutamato. (A palavra *umami* vem do termo japonês que significa “gosto saboroso e agradável”.) A experiência do umami é a de um gosto semelhante ao da carne, parecido com glutamato monossódico. Há receptores para umami, como os outros sabores “clássicos”, em toda a língua, e são representados em cada uma das três morfologias de papilas gustativas (fungiforme, foliácea e circunvalada). Também pode haver receptores de CO₂ que são ativados por líquidos carbonados.

A ideia difundida de forte especialização regional da língua para determinados gostos — ou seja, que você sente coisas doces em uma área da língua, coisas azedas em outra, coisas salgadas em outra, e assim por diante — veio de uma tradução errada de um artigo do famoso psicofísico alemão Edwin G. Boring na virada do século XX. Na verdade, como menciono, a maioria das papilas gustativas tem receptores para diversos sabores. Contudo, em uma escala mais sutil, algumas evidências permanecem para o gosto relativamente aumentado por doce na frente da língua e amargo no fundo, com variação individual considerável mesmo nesta tendência.

Doce

O gosto doce é mediado por receptores que respondem a açúcares, a fonte de energia do metabolismo. Na história evolucionária humana, obter energia suficiente era quase certamente a principal demanda de ingestão de alimentos, e humanos são geneticamente programados para gostar do sabor de sacarose e outros açúcares. Na verdade, muitos receptores gustativos humanos respondem exclusivamente ao açúcar. Infelizmente, enquanto comer o quanto quisesse de qualquer coisa doce que pudesse ser encontrada fosse adequado para nossos ancestrais distantes, o consumo excessivo de alimentos doces na era moderna forçou a maioria de nós a usar a disciplina e dietas, ou arriscar se tornar obeso.

Salgado

Outro recurso limitado no mundo natural é o sal (NaCl), que constitui o principal

íon no fluído por nossos corpos. Como os receptores de doces, um grande número de receptores gustativos responde quase que exclusivamente ao sal. No entanto, outros sais, como o cloreto de potássio (KCl), também ativam esses receptores. Como com os doces, o desejo inato de humanos por sal, combinado com sua disponibilidade imediata, hoje pode facilmente resultar em consumo excessivo, levando às vezes à hipertensão e outros problemas de saúde.

Azedo

O gosto azedo é resultado da habilidade de detectar a acidez, então receptores de azedo reagem a íons H^+ . Como a acidez pode ser uma característica de alimentos que são bem palatáveis (como chucrute e limões), assim como uma característica que indica deterioração (pense em leite azedo), a reação ao gosto azedo é bem complexa e depende do aprendizado.

Amargo

O amargor, assim como a acidez, é às vezes, mas não sempre, um sinal de toxicidade alimentar ou de estar verde. A substância que exemplifica melhor o gosto amargo é a quinina. Nós aprendemos pela experiência que alguns alimentos com gosto amargo devem ser evitados, enquanto outros alimentos podem ter um leve toque de amargor e não oferecer problema. Alguns aspectos do gosto picante podem ser mediados pela resposta levemente ardida transmitida pela ativação do nervo trigêmeo.

Enviando a mensagem do gosto ao cérebro: Codificação do gosto

Como explico anteriormente neste capítulo, há cerca de 1.000 tipos diferentes de receptores para o olfato, e os receptores olfativos projetam para regiões de tipos específicos de receptores no bulbo olfatório. A situação com o paladar é mais simples no sentido de que há apenas cinco gostos básicos. Por outro lado, a projeção para o cérebro por tipos de receptores de sabor diferentes não resulta em uma especialização espacial por tipo de receptor.

Projetando ao tronco cerebral através da corda do tímpano e do nervo glossofaríngeo

Como já descrito, cada papila gustativa tem múltiplas (de cinco a dez) células

receptoras de sabor, com a maioria das papilas tendo pelo menos um de cada dos cinco tipos básicos de receptores. As células receptoras de sabor projetam a uma área do tronco cerebral chamada *núcleo do trato solitário* na medula (veja a [Figura 7-4](#)) através de dois nervos diferentes:

- » **A corda do tímpano** carrega a mensagem do paladar da maior parte da frente da língua (principalmente papilas fungiformes).
- » **O nervo glossofaríngeo** carrega mensagens de papilas foliáceas e circunvaladas, e de algumas papilas fungiformes traseiras.

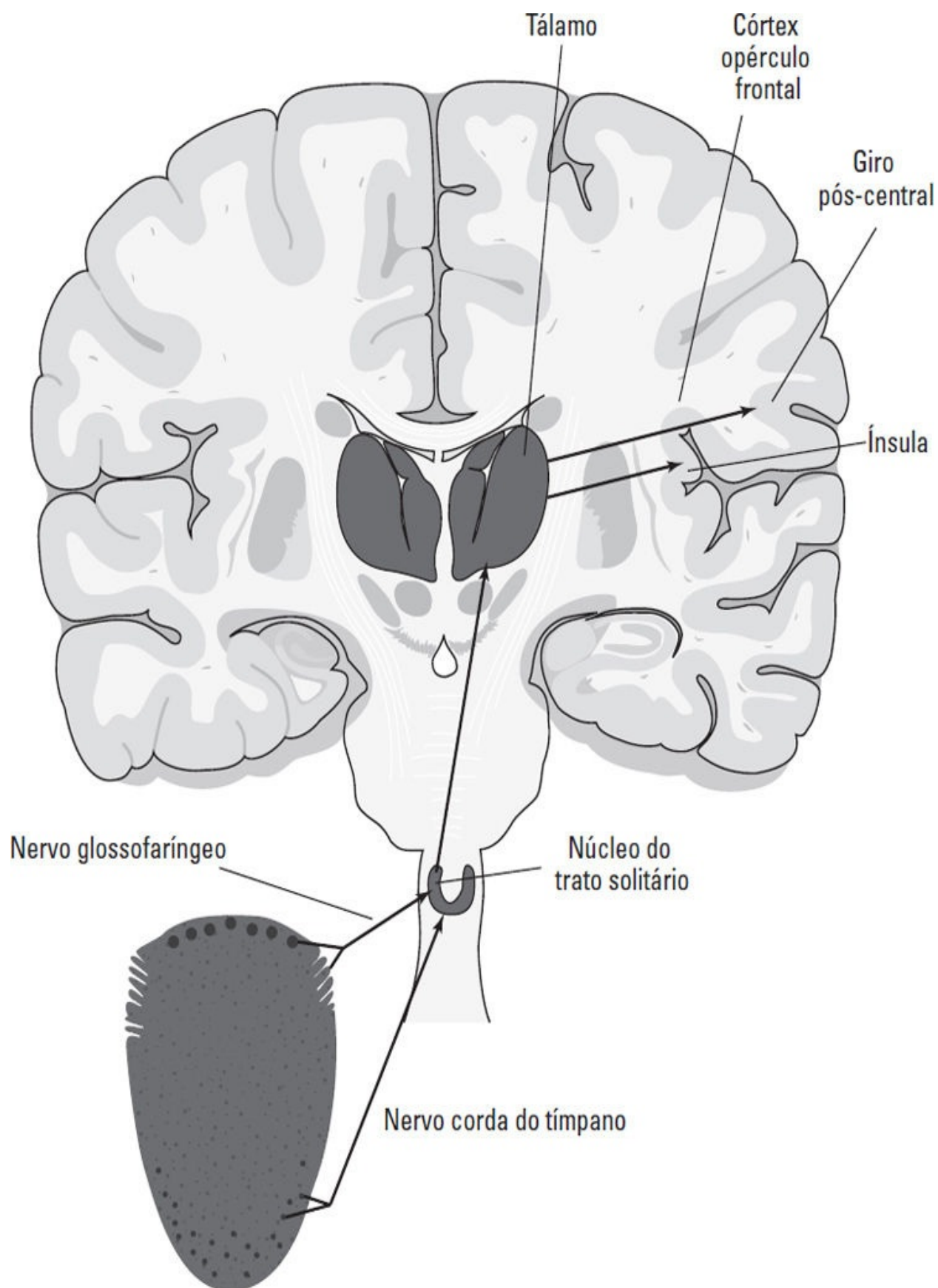


FIGURA 7-4: Projeções centrais no caminho do paladar.

© John Wiley & Sons, Inc.

Não há diferença clara nas funções desses dois caminhos. Receptores de sabor provavelmente evoluíram de receptores somatossensoriais mais gerais que projetavam por nervos diferentes da frente e de trás da língua.

Codificação distribuída versus rotulada em linha

Cada axônio do nervo corda do tímpano recebe entradas de várias células receptoras de sabor. As fibras nervosas muito seletivas, como algumas fibras de sal, recebem entradas quase exclusivamente de receptores de sal. Outras fibras da corda do tímpano recebem uma mistura de entradas de diferentes tipos de células receptoras para que representem outros gostos por um padrão de disparos pelas fibras.

Em outras palavras, as mensagens transmitidas por fibras da corda do tímpano podem ser consideradas como *rotuladas em linha* (respondem apenas a sal, por exemplo) ou *distribuídas* (respondem a vários sabores espalhados por várias fibras):

- » **Codificação distribuída:** Uma grande porcentagem de receptores de sabor respondem a algum grau por sabores doce, salgado, azedo e amargo, deixando para os centros superiores do cérebro a identificação do sabor da taxa de ativação do receptor distribuída por vários receptores.
- » **Codificação rotulada em linha:** Alguns receptores de sal e, em alguma medida, de doce parecem ser altamente específicos, então nosso cérebro pode considerar a ativação desses receptores rotulados em linha como para doce ou salgado.

A ideia de um código disparado por fibras gira em torno do que a célula no cérebro pode “saber” sobre o sabor disparando em qualquer fibra em particular. Algumas das fibras de sal, por exemplo, são exclusivas o suficiente em suas respostas a sal para que você possa interpretar a taxa do potencial de ação disparando como uma mensagem rotulada em linha da quantidade de NaCl (ou sais similares como KCl) presentes. Mas em um código distribuído, as fibras da corda do tímpano respondem amplamente, e você não pode interpretar os disparos como qualquer sabor específico sem comparar os disparos em uma fibra com os que ocorrem em outras fibras. Os neurônios a que essas fibras projetam

no córtex realizam essa comparação e permitem identificações de sabores sutis e complexos. Essa informação é combinada com o sentido do olfato para o sentido sofisticado do gosto chamado *sabor*.



LEMBRE-SE

Outros sistemas sensoriais usam ambas as estratégias de codificação. O que é único no paladar é que a combinação existe no mesmo nervo.

Identificando e lembrando dos gostos

Sinais de células do paladar vão ao cérebro por várias rotas diferentes (veja a [Figura 7-4](#)).

- » Receptores na frente e nas laterais da língua projetam via corda do tímpano.
- » Aquelas no fundo da língua (principalmente receptores circunvalados e foliáceos) projetam via nervo glossofaríngeo.
- » Alguns receptores de paladar na boca e na laringe viajam através do nervo vago. (**Nota:** Há tão poucos desses receptores de paladar comparados àqueles na língua que não os discuto em detalhe.)

Todos os três nervos projetam ao *núcleo do trato solitário* (NTS), localizado na medula. Neurônios do paladar no NTS recebem outras entradas que modulam seus disparos, associados com a saciedade. Por exemplo, comer substâncias doces reduzirá, depois de algum tempo, as respostas de neurônios NTS que respondem ao doce, o que, por sua vez, reduzirá quanto prazer você obtém se continuar comendo coisas doces. (Resumindo, é uma das razões de você poder comer uma certa quantidade de barras de chocolate antes do seu corpo dizer: “Chega!”) O NTS projeta para a porção do gosto do tálamo, o *tálamo ventral posteromedial* (VPM). As conexões recíprocas entre essa área talâmica e as áreas de processamento cortical para o gosto medeiam a consciência da sensação de sabor. Lesões no VPM causam ageusia, a perda do sentido do paladar, por exemplo.

O tálamo VPM projeta para duas áreas do neocórtex: a *ínsula* e o *córtex opérculo frontal* (veja a [Figura 7-4](#)). Essas são ambas consideradas áreas

“primárias” corticais de gosto. O lobo insular é um pequeno lobo cortical distinto na função dos lobos parietal, frontal e temporal. O córtex opercular (*opérculo* significa “tampa”) fica logo acima da ínsula. Essas duas áreas gustativas primárias são evolucionariamente antigas e embutidas em um complexo de circuitos corticais que também são afetados pelo olfato e pela visão, e parecem estar envolvidas em saciedade, dor e algumas funções de homeostase.

A ínsula e o córtex opercular projetam ao córtex orbitofrontal, onde também são combinados com sinais olfativos para determinar o *sabor*, o “gosto” complexo derivado de uma combinação de gosto e cheiro. Eles também projetam para a amígdala, que medeia a memória para experiências emocionalmente salientes. A amígdala projeta de volta ao córtex orbitofrontal.

O circuito cortical, junto da amígdala, permite que você associe a visão, o cheiro e o gosto de alimentos bem específicos com sua experiência antes e depois de ingeri-los. Suas experiências com alimentos programam, então, suas preferências e vários disparos para a fome ao ver ou cheirar alimentos.

O Papel do Aprendizado e da Memória no Paladar e no Olfato

Então como é que você aprende a gostar daquele chili apimentado que fez você quase engasgar quando comeu a primeira garfada? É improvável que a espécie humana tenha evoluído durante tanto tempo para ter uma predileção específica pelo *Five Alarm Chili* do Chef Pancho. Em vez disso, embora você possa ter achado o gosto muito forte inicialmente, depois de algumas mordidas seus receptores se adaptaram (ou morreram!), e você achou o sabor (combinação da experiência de gosto e cheiro) bem agradável.

O córtex é adepto da modificação da atividade neural a partir da experiência para melhorar a detecção e a discriminação. Se os cientistas registrassem neurônios em seu córtex orbitofrontal enquanto você comesse esse chili (algo que já foi feito com macacos — com algo diferente de chili, claro), eles veriam neurônios cujos disparos aumentaram as associações combinadas entre o gosto e o cheiro específicos do *Five Alarm* do Pancho. Enquanto um novato em chili não seria capaz de diferenciar o chili do Pancho do chili de outro cozinheiro, um cliente

regular do Pancho poderia perceber a diferença imediatamente.



PAPO DE
ESPECIALISTA

Comer não é só uma questão de cheirar e sentir o gosto. A textura da comida, que é percebida por mecanorreceptores durante a mastigação, é um componente importante do prazer de comer. Essa é uma das razões pela qual as pessoas que nascem sem a capacidade de sentir gosto ou cheiro ainda gostam de comer, e por que a atenção e a manipulação da textura é parte do tratamento de todos os restaurantes de alta qualidade (veja o [Capítulo 4](#) para informações sobre mecanorrecepção).

Falta de Paladar e Problemas no Olfato

Frequentemente tendemos a não perceber o valor do paladar e do olfato. Como já mencionado, quando temos um resfriado com congestão nasal, nosso sentido do olfato pode ser severamente comprometido, e, com ele, nossa sensação de sabor (a combinação de olfato e paladar). Entretanto, nossa falta de apetite quando estamos doentes não seria uma boa situação permanente, porque precisamos comer regularmente para permanecer vivos. De certo modo, somos todos “viciados” em comida, que é geralmente uma coisa boa e necessária (quando somos capazes de nos controlar na fila do self-service).

Pouco ou nenhum olfato

As pessoas variam em sua habilidade de detectar e discriminar odores. Mulheres tendem a ter um sentido de olfato melhor do que homens. Pessoas com esquizofrenia muitas vezes têm algumas deficiências no sentido do olfato (pesquisadores acham que isso está ligado a problemas neurais gerais no lobo frontal). Algumas pessoas, no entanto, não têm sentido do olfato, o que é chamado de *anosmia*. Alguns nascem sem o sentido do olfato, e outros podem perder um pouco ou todo ele devido a danos cerebrais ou danos à mucosa

olfativa. Exposição contínua a substâncias nocivas que danificam o tecido, por exemplo, pode ter esse efeito.

Há também pessoas que congenitalmente não têm o sentido do paladar (*ageusia*), embora a falta total do paladar seja muito rara. Mais comum é um sentido bem pobre do paladar (*hipogeusia*), que pode também ser associado ou até causado por danos na mucosa olfativa (neste caso a anosmia leva à hipogeusia devido ao envolvimento do olfato e paladar). A hipogeusia também é rara como condição congênita, mas pode ocorrer como o resultado de danos no nervo (como na corda do tímpano) devido à doença ou lesão. Hipogeusia temporária normalmente acompanha algumas quimioterapias. O envelhecimento, em geral, tende a reduzir a sensibilidade a gostos amargos. Isso dá às crianças uma justificativa para suas reclamações sobre alguns vegetais serem muito amargos para elas quando não o são para seus pais.

TRANSPLANTANDO NEURÔNIOS OLFATIVOS

Normalmente, receptores olfativos morrem e novos são gerados, em um ciclo contínuo, mesmo em sistemas nervosos adultos. Isso é incomum quando comparado a outros sistemas sensoriais. No sentido da visão, por exemplo, neurônios mortos na retina e na cóclea não são normalmente substituídos, e as perdas são permanentes.

Algumas pesquisas foram direcionadas para o transplante de neurônios da mucosa olfativa (principalmente as células olfativas embainhadas, um tipo de célula tronco no sistema olfativo) em áreas danificadas do cérebro ou da medula espinhal na esperança de que as células olfativas não só regenerem a área como também se convertam em tipos neuronais espinhais ou cerebrais e se integrem funcionalmente em circuitos neurais danificados. Uma patente para esse tratamento de transplante foi apresentada por Rhawn Joseph, Ph.D., do *Brain Research Laboratory* em San Jose, Califórnia. Testes com humanos foram conduzidos em Portugal e na China, mas a maioria dos esforços nos Estados Unidos permaneceu na fase básica da pesquisa.

Saciedade

O sentido do paladar é modulado por mecanismos de saciedade. Cientistas

conhecem pelo menos dois mecanismos de saciedade bem distintos. Um é um mecanismo cerebral central, e o outro ocorre nos próprios receptores do paladar.

No mecanismo central, enquanto você come e fica satisfeito, o item que você está comendo perde sua desejabilidade. Esse fenômeno é chamado *aliestesia* (“gosto alterado”) e é um mecanismo cerebral que indica que você está ficando satisfeito. Esse mecanismo pode ser visto no disparo reduzido dos neurônios orbitofrontal de paladar/olfato para o odor específico de uma substância depois que uma quantidade substancial dela foi consumida.

A chamada *saciedade sensorial específica* ocorre nos próprios receptores de paladar e olfato. Ela tende a suprimir seu apetite especificamente para o sabor que você está consumindo, agindo em uma escala de tempo mais rápida que a aliestesia.



PAPO DE
ESPECIALISTA

Vários hormônios gastrointestinais regulam o apetite por meio de suas ações no cérebro. Hormônios derivados do intestino, que incluem grelina, insulina, polipeptídeo pancreático (PP) e outros, estimulam áreas específicas do hipotálamo e do tronco cerebral. Eles também modificam as sensações que são transmitidas pelo nervo vago para o núcleo do trato solitário (NTS). O hipotálamo recebe entrada neural do tronco cerebral e tem receptores para hormônios circulantes. O hipotálamo e o tronco cerebral controlam o apetite por intermédio de interações com centros superiores, como a amígdala e o córtex.

3

Seguindo em Frente: Sistemas Motores

Nesta parte...

Entenda como os músculos movem nossos membros e nosso sangue e como o sistema nervoso os controla para fazer essas coisas.

Veja como a medula espinhal funciona como um “microprocessador” que cuida das funções de movimento como equilíbrio e até controle de marcha sem que você perceba.

Descubra como o controle motor funciona como uma hierarquia, do planejamento de alto nível no lobo frontal à saída do córtex motor primário ao tronco cerebral e medula espinhal.

Veja como a maioria de nossas atividades neurais é inconsciente, incluindo, particularmente, o sistema nervoso autônomo e seus efeitos no estado de vigília e excitação.

Capítulo 8

Os Fundamentos dos Movimentos

NESTE CAPÍTULO

Categorizando tipos de movimento

Observando como seu cérebro, sua medula espinhal e seus músculos trabalham juntos para controlar o movimento

Examinando distúrbios do sistema motor

Como a sobrevivência exige encontrar comida, abrigo e um companheiro e, ao mesmo tempo, evitar predadores e perigos, no fim, a função do sistema nervoso é controlar o movimento. A associação neural, até mesmo o pensamento abstrato, trata de planejar como buscar algo de que você precisa e evitar coisas perigosas ou desagradáveis.

Os sistemas nervosos quase certamente surgiram em organismos marinhos multicelulares para coordenar o ritmo de flagelos em células dispersas pelo exterior do organismo. Tradução: você não só precisa ter todos os seus remos na água como também precisa que eles se movam em uníssono. Em animais avançados, o movimento é realizado ao ter músculos que contraem, neurônios motores que comandam a contração dos músculos e um sistema nervoso que coordena a sequência e a quantidade de contração.

Músculos e células musculares são os efetivadores do sistema motor. Células musculares são parecidas com neurônios, pois têm receptores especializados e produzem potenciais de ação. Os neurônios que controlam os músculos diretamente são chamados *neurônios motores*. Eles emanam da medula espinhal para controlar os membros ou dos nervos cranianos para controlar músculos na

cabeça e no pescoço. A saída de neurônios motores é coordenada por interações neurais dentro e entre segmentos da medula espinhal e, no nível mais alto, pelo cérebro. Este capítulo apresenta essas interações para você.

Identificando os Tipos de Movimento

Diferentes tipos de movimento são controlados por diferentes tipos de circuitos neurais:

- » **Movimentos que regulam funções corporais internas**, como contrações estomacais e intestinais. Em geral você não está consciente desses movimentos nem pode controlá-los voluntariamente.
- » **Movimentos reflexivos**, como o de retirada provocado por estímulos dolorosos, são gerados por circuitos locais que agem mais rápido que sua consciência. No entanto, você fica consciente do reflexo e pode suprimi-lo, como quando segura na asa de uma xícara de café quente por alguns segundos, em vez de derrubar a xícara no chão e fazer uma bagunça.
- » **Movimentos voluntários totalmente conscientes**, como decidir se levantar de sua cadeira, são o resultado de seu “livre arbítrio”, no sentido de que essas decisões de fazer esses movimentos são o resultado da atividade que é produto da ação cerebral de alto nível.

As seções seguintes explicam esses tipos de movimentos em mais detalhes.

Movimentos que regulam funções corporais internas

O sistema nervoso autônomo (veja o [Capítulo 2](#)) geralmente controla movimentos que regulam funções corporais. A maioria desses movimentos, como contrações que movem alimentos e detritos pelo seu sistema digestivo ou o ritmo dos cílios que removem fragmentos inalados de seus pulmões, nunca alcança a consciência e não pode ser controlada conscientemente. Não importa o

quanto tente, embora seja intelectualmente consciente de que estão funcionando, você não pode, por exemplo, sentir fisicamente seus cílios se movendo, nem pode fazê-los se movimentar mais lenta ou rapidamente.

Outras funções, como sua frequência cardíaca, são funções das quais você geralmente não está consciente. Com um pouco de esforço, no entanto, pode ficar consciente de sua frequência cardíaca e, se for praticante avançado de ioga, controlá-la diretamente. A respiração é outro movimento geralmente não controlado. Você normalmente não controla a respiração e não está consciente dela, mas pode segurar a respiração debaixo d'água e controlá-la com bastante precisão para falar.

Movimentos reflexivos

Movimentos reflexivos, como o nome sugere, normalmente resultam como uma resposta a algum tipo de estimulação sensorial. O reflexo clássico envolve afastar-se de uma entrada dolorida. Outros reflexos simples incluem o reflexo de engasgo, que evita que você engula objetos inadequadamente grandes, e o reflexo de retenção da respiração, que ocorre quando seu rosto vai para debaixo d'água.

Entretanto, alguns reflexos são mais complicados. Por exemplo, a não ser que você esteja embriagado, não precisa fazer muito esforço consciente para manter seu equilíbrio enquanto está em pé (mesmo em uma perna só) ou ao andar em linha reta. Seu senso de equilíbrio vem dos seguintes:

- » **Entrada sensorial de seus receptores de estiramento:** Quando você anda, seus músculos da perna são principalmente controlados por circuitos da medula espinhal, cujo trabalho é contrair os músculos certos na quantidade certa para mantê-lo ereto ou se movendo em linha reta. Esses circuitos recebem entrada sensorial de receptores de estiramento em seus músculos, articulações e tendões sobre cargas, forças e movimento. Há dois tipos de sinais de feedback sensorial: propriocepção e cinestesia.
- *Propriocepção* significa sentido de posição, enquanto *cinestesia* significa sentido de movimento. Ambos são mediados por *receptores de estiramento*. Eles lembram mecanorreceptores como terminações de Ruffini (veja o [Capítulo 4](#)).

- Os receptores de estiramento em músculos são chamados de *receptores fusomusculares* e sinalizam o comprimento muscular (propriocepção) e a taxa de mudança do comprimento muscular (cinestesia). Receptores nos tendões (que conectam os músculos aos ossos) que relatam força muscular geral são chamados de *órgãos tendinosos de Golgi*, enquanto receptores em tecido conectivo como cápsulas articulares indicam a quantidade de flexão da articulação.
- » **Informação de movimento do sistema visual e vestibular:** As informações do sistema visual são produzidas por neurônios que respondem seletivamente a direções específicas de movimento. Seu sistema vestibular é baseado nos três canais semicirculares próximos da cóclea, e cada qual responde a uma direção específica da rotação da cabeça, o que lhe dá a sensação de equilíbrio. (Quando você bebe álcool demais, rompe essa entrada sensorial sobre seu estado de equilíbrio.) Veja os [capítulos 5](#) e [6](#) para mais informações sobre seus sistemas visual e auditivo.

Quando você caminha, seu cérebro se utiliza de todos esses reflexos de equilíbrio. Para andar você transfere seu peso principalmente para uma perna e se inclina, para que comece a cair para frente. Seu sistema de reflexo faz sua outra perna estender e apoiar seu peso para que você não caia. Você então transfere seu peso para essa perna e “cai” de novo. Para mais informações sobre como seu corpo coordena esse movimento complexo, vá para a seção mais adiante “Subindo na hierarquia: Locomoção”.

Movimentos planejados e coordenados

Humanos são capazes de fazer sequências de movimentos mais variadas e mais complexas do que qualquer outro animal, especialmente quando consideramos o fato de que a maioria das sequências complexas de movimento que os humanos executam são aprendidas.

Então por que os humanos têm uma habilidade melhorada para sequências complexas de movimentos? Comparar o cérebro de humanos e de outros animais dá algumas respostas. Quase todo mundo está ciente de que humanos têm cérebros grandes, especialmente em relação ao tamanho do corpo. Mas a expansão cerebral não foi uniforme. Se você comparar o cérebro de primatas

(bugios, macacos e humanos) ao de outros mamíferos, verá que, geralmente, o cérebro primata não só tem a razão cérebro-corpo normalmente mais alta do que outros mamíferos, mas a razão do lobo frontal ao resto do cérebro também é maior. Ao compararmos o cérebro humano ao cérebro de primatas não humanos, veremos a mesma coisa.

O que ter quantidade “extra” de lobo frontal pode realizar? Mais área de lobo frontal pode significar mais níveis na hierarquia de representação de movimento. Níveis adicionais de abstração fornecem uma vantagem qualitativa, e não só quantitativa, como discuto nas seções seguintes.



PAPO DE
ESPECIALISTA

Alguns pesquisadores argumentam que a própria linguagem, o separador máximo dos humanos de outros animais, evoluiu literalmente de mãos dadas com a destreza manual. Esse argumento sugere que a habilidade do lado esquerdo do cérebro permite o aprendizado da produção da complexidade da linguagem e também torna a maioria de nós destra.

Controlando o Movimento: Planejamento Central e Execução Hierárquica

As contrações musculares que produzem o movimento resultam de muitas exigências diferentes, como discuto nas seções anteriores. Os tipos de movimento variam de automáticos, que regulam funções corporais, a reflexivos e execuções conscientes e planejadas de tarefas complexas. Nas seções seguintes explico os sistemas de controle e os mecanismos neurais que fundamentam cada um desses tipos de movimento.

Ativando movimentos musculares

involuntários

Funções de movimento que não são controladas voluntariamente (como aquelas que regulam funções corporais) são normalmente realizadas por músculos lisos, em vez de estriados. Músculos lisos nas paredes dos vasos capilares, por exemplo, permitem que os vasos contraíam e dilatam para ajudar o coração a movimentar o sangue. O músculo ciliar do olho dilata a pupila. O trato urinário e o útero também têm músculos lisos.

Em alguns músculos lisos, as células musculares individuais têm junções comunicantes entre elas para que toda a unidade do músculo liso contraia de maneira simultânea e coordenada. *Junções comunicantes*, também chamadas de *funções gap* ou *nexos*, são conexões especializadas entre células que permitem que moléculas selecionadas se movam diretamente entre elas.

Junções comunicantes em células musculares fazem com que a despolarização elétrica em uma célula muscular (que é o que a faz contrair) se espalhe diretamente para células musculares vizinhas, fazendo com que contraíam em uníssono. Isso permite entradas de alguns neurônios motores ou hormônios para causar uma contração grande e sincronizada em todo o músculo. Músculos lisos que não têm ou têm menos junções comunicantes têm mais inervação de terminais de neurônios motores que controlam a contração de células individuais, produzindo padrões de contração mais precisos e diferenciados. Exemplos típicos de junção comunicante de músculos lisos são aquelas que revestem os vasos sanguíneos, enquanto os músculos lisos que controlam a íris do olho (para contrair ou dilatar a pupila) têm menos junções comunicantes e controle neuronal motor mais preciso.

Células musculares lisas contraem espontaneamente porque elas próprias produzem seus potenciais de ação pelo controle intracelular de seus canais iônicos de membrana. Esse tipo de mecanismo é normalmente encontrado onde há contrações musculares rítmicas, como nos intestinos, para o movimento que move comida e os detritos através de seu sistema digestivo. Você pode ler mais sobre esses sistemas no [Capítulo 2](#).

Ativando o reflexo de retirada

A unidade mais simples do comportamento que inclui um componente sensorial e um motor é o reflexo de retirada. Você toca algo que produz uma sensação

desagradável ou inesperada e se afasta mesmo antes de seu cérebro se engajar o suficiente para dizer “Mas o que...!?”. A [Figura 8-1](#) mostra como o reflexo de retirada funciona quando você fura seu dedo em uma tachinha afiada (veja o [Capítulo 2](#) para uma descrição de outro reflexo, o reflexo de estiramento).

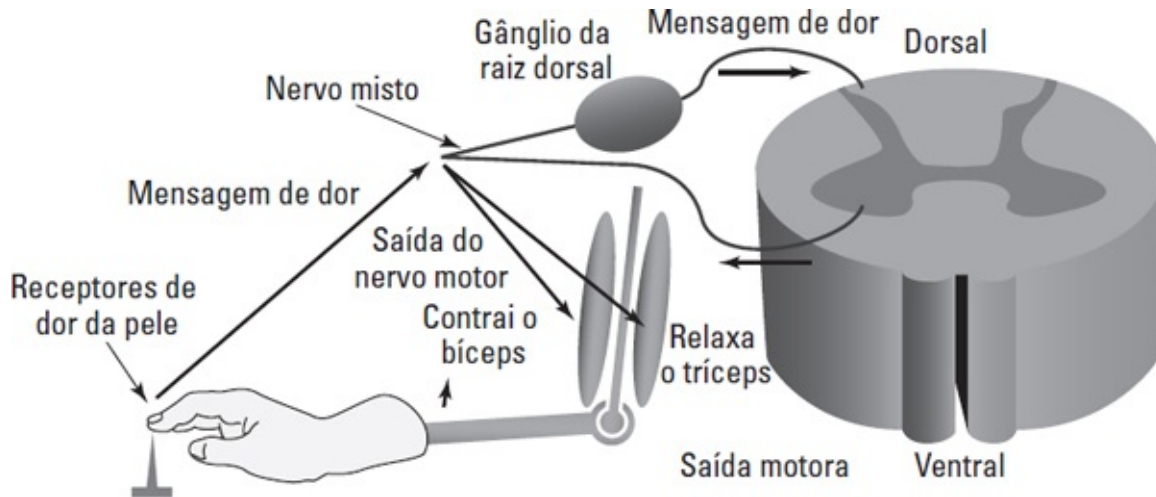


FIGURA 8-1: Receptores de terminais nervosos livres para temperatura e dor.

© John Wiley & Sons, Inc.

O reflexo de retirada começa com seu dedo encontrando a ponta afiada de uma tachinha, disparando esta sequência de eventos:

- 1. A ponta penetra a pele e ativa os receptores de terminações nervosas livres que permitem a sensação de dor.**

Veja o [Capítulo 4](#) para mais sobre receptores de dor.

- 2. Os receptores de dor enviam suas mensagens através de potenciais de ação por seus axônios, subindo do braço para o ombro e então para o gânglio da raiz dorsal que recebe a informação de toque do dedo.**

O gânglio da raiz dorsal que recebe a informação de toque do dedo está no segundo torácico: T2.

- 3. O axônio do receptor de dor libera o glutamato neurotransmissor na área cinzenta espinhal para interneurônios da medula espinhal.**

Interneurônios são neurônios cujas entradas e saídas estão inteiramente dentro de um segmento da medula espinhal.

4. Os interneurônios espinhais contactam neurônios motores para o bíceps e o tríceps.

Quase todo o movimento voluntário é controlado pelos chamados pares *flexor-extensor*, que são pares musculares como o bíceps e o tríceps que agem em oposição. Ao aumentar o disparo de seus neurônios motores, o reflexo aumenta a ativação do músculo flexor do bíceps, enquanto diminui o disparo dos neurônios motores extensores do tríceps, permitindo que o músculo relaxe. Esses eventos coordenados fazem o braço se mover.

5. Os axônios do neurônio motor deixam a parte ventral da medula espinhal e entram e viajam no mesmo nervo que a entrada sensorial em direção ao gânglio da raiz dorsal.

O lado distal do gânglio da raiz dorsal é um nervo misto que contém axônios nervosos sensoriais e motores. Os nervos sensoriais que vão em direção à medula espinhal são chamados *aférentes* (o nome para nervos indo em direção ao sistema nervoso central). Os nervos motores carregam sinais para longe na medula espinhal, em direção aos músculos, e são chamados *eferentes*.

6. O resultado final: O tríceps relaxa enquanto o bíceps flexiona, fazendo o braço se afastar da tachinha.

Na maioria dos casos, os interneurônios no segmento torácico afetado também comunicam o sinal de dor para outros segmentos espinhais, o que pode causar uma retirada coordenada envolvendo não só seu braço, mas também o dedo afetado e seu ombro. Se você ficou realmente assustado, pode até pular para longe, requerendo a ativação flexora-extensora de músculos em ambas as pernas. Você poderia também, é claro, com força de vontade suficiente, bloquear o reflexo e forçar seu dedo na tachinha afiada.



LEMBRE-SE

O reflexo de retirada é independente do cérebro e age antes que o sinal sensorial seja retransmitido para o cérebro por outros interneurônios. Ou seja, seu braço se move para longe da tachinha antes de você sentir e dizer “Ai!”

Subindo na hierarquia: Locomoção

Enquanto a resposta da picada no dedo é um exemplo de atividade coordenada mediada pela medula espinhal que ocorre principalmente dentro de um único segmento da medula espinhal, a locomoção é um exemplo de atividade coordenada de quatro membros controlada principalmente dentro da medula espinhal, mas distribuída por diversos segmentos.

No final do século XIX, Sir Charles Sherrington de Cambridge realizou experimentos de caminhada em esteiras em gatos cujo cérebro estava desconectado da medula espinhal. Esses experimentos mostraram que o feedback sensorial da esteira em movimento era o suficiente para induzir a caminhada competente e que até mesmo o andar que os gatos usavam mudava em função da velocidade da esteira. Ou seja, a medula espinhal é um computador ou processador periférico altamente competente para a locomoção. Circuitos neurais dentro da medula espinhal podem produzir um conjunto de oscilações coordenadas chamadas *gerador de padrão central* para alternar o controle dos quatro membros durante o caminhar.

Resumindo, você tem que decidir *andar*, não *como* andar. A locomoção é um processo que envolve um sistema de controle hierárquico multinível no qual a consciência controla o processo geral, mas não a minúcia dos passos. Há várias vantagens do controle motor hierárquico:

- » **Eficiência:** Com os níveis baixos cuidando da maioria dos detalhes, o cérebro não precisa calcular e controlar cada contração muscular individual para que você se mova.
- » **Velocidade:** A transmissão neural de seus receptores articulares até seu cérebro e de volta para os músculos leva tempo. Você pode se mover mais rapidamente se um circuito espinhal local mais curto cuidar da maioria dos detalhes do movimento e seu cérebro monitorar o progresso geral.
- » **Flexibilidade:** Uma sequência de contrações musculares pré-programadas pelo cérebro para andar pode ser simples, até lenta, em terreno plano, mas o que acontece se você pisar em um buraco ou tropeçar em uma raiz? Seus circuitos neurais de reflexo espinhal locais aprenderam a lidar rapidamente com tais contingências no período de alguns anos em que aprendia a andar.



LEMBRE-SE

Se o gerador de padrão central da medula espinhal pode produzir o caminhar alternando membros coordenadamente, para que precisamos do cérebro? A resposta simples é: para tomada de decisão. Nós normalmente não vivemos em esteiras, portanto, é o cérebro que deve decidir andar (ou não), que tipo de passo dar (caminhar ou correr) e para onde ir. Além do mais, podemos fazer coisas como dançar o foxtrot e pular amarelinha, o que envolve sequências complexas de passos diferentes para os quais não existe nenhum programa da medula espinhal.

A flexibilidade de pular, fugir e saltar, misturados em qualquer ordem, requer mais do que a medula espinhal é capaz. Além do mais, em alguns animais, como humanos e guaxinins, os membros anteriores são capazes de manipulações muito complexas bem diferentes do que é envolvido na locomoção. Essas manipulações complexas requerem observação, pensamento, feedback de erro e aprendizado. Em outras palavras, requerem um cérebro.

Usando seu cérebro para comportamento motor complexo

Na maior parte do tempo, grandes aviões comerciais voam no piloto automático. Um computador pega informações de sensores sobre o estado do avião, como sua altitude e curso, e as compara à altitude e curso desejados. O piloto automático então manipula as superfícies de controle do avião (ailerons, elevadores e leme) para levar o avião ao estado desejado, apesar do vento e de outras variáveis que tendem a tirá-lo do curso.

Depender do piloto automático funciona bem quando você está a várias centenas de metros da altitude desejada ou quando demorar minutos para executar uma correção não é um problema. Pilotos automáticos são muito mais raramente usados durante uma decolagem ou aterrissagem, porque decisões de fração de segundo e antecipatórias devem ser tomadas sobre fatores como ventos laterais e outros tráfegos aéreos. Durante a aterrissagem, um erro de nove a seis metros do chão não fará parte de uma margem de erro aceitável. Com o piloto automático desligado, o piloto tem controle direto dos ailerons, elevadores e do leme, e usa

o computador entre suas orelhas e um conjunto completamente diferente de algoritmos para controlar a aeronave.

De maneira similar, o cérebro pode assumir controle direto dos músculos da medula espinhal. Quando o faz, as ações que seguem são muito mais complexas e envolvem planejamento, conhecimento e a habilidade de se adaptar a circunstâncias em mudança. Neste ponto, você está além do reino do simples comportamento reflexivo. Para detalhes sobre ação consciente ou gerada por objetivos, veja ao [Capítulo 10](#).

Puxando a Carga: Células Musculares e seus Potenciais de Ação

Até aqui forneci um monte de informações sobre como o cérebro e a medula espinhal organizam o controle dos músculos, mas não falei muito sobre os músculos em si — um tópico que abordo agora. Músculos são grupos de células musculares. Eles contraem porque as células musculares contraem ao longo de seu comprimento paralelo até o eixo longo do músculo.



LEMBRE-SE

Seu corpo tem dois tipos principais de músculos: liso e estriado. Discuto músculos lisos, que são controlados pelo sistema nervoso autônomo, em detalhes na seção anterior “Ativando movimentos musculares involuntários”. Os músculos voluntários são chamados de *músculos estriados*. O sistema nervoso controla esses músculos.

Células musculares são células excitáveis, assim como neurônios, significando que podem produzir potenciais de ação. Em músculos voluntários, os potenciais de ação são produzidos quando terminais de neurônios motores pré-sinápticos liberam o neurotransmissor acetilcolina, que se liga a um receptor pós-sináptico na célula muscular. A região da fibra muscular onde os terminais de axônios de neurônios motores fazem sinapse é chamada *placa terminal* ou *placa motora*.

terminal. Praticamente toda neurotransmissão de músculo estriado em vertebrados é mediada pela acetilcolina. Os passos seguintes esboçam como esse processo funciona para controlar o movimento:

1. Depois que o terminal pré-sináptico do neurônio motor libera a acetilcolina, liga-se ao receptor pós-sináptico na célula muscular.

A acetilcolina liga um receptor chamado de *receptor nicotínico* em células musculares, que é um receptor ionotrópico excitatório (veja o [Capítulo 3](#)).



PAPO DE
ESPECIALISTA

Esse nome não significa que o receptor tem o hábito de fumar cigarros. Significa que a nicotina é um *agonista* particularmente eficaz para esse receptor. Ou seja, a nicotina, uma substância que não é normalmente liberada no receptor muscular, é muito eficaz em produzir os mesmos efeitos que o neurotransmissor (ligante) normal, a acetilcolina.

Há normalmente um terminal de axônio de neurônio motor por célula muscular, embora um único axônio de neurônio motor possa se ramificar e ativar muitas células musculares.

2. Ao ligar a acetilcolina, um canal seletivo para sódio e potássio se abre dentro do complexo proteico do receptor.

Isso produz o que é chamado de *potencial de placa terminal*, que é similar ao potencial pós-sináptico produzido por conexões excitatórias entre neurônios.



PAPO DE
ESPECIALISTA

A acetilcolina não fica permanentemente ligada ao receptor da célula muscular. Se ficasse, o músculo não mais relaxaria ou contrairia. (Algumas toxinas se ligam permanentemente ao receptor, causando a ativação ou

inativação permanente, ambas muito ruins.) O tempo comum de ligação da acetilcolina para o receptor é tecnicamente chamado pelo termo *afinidade*. Depois que a molécula de acetilcolina sai do receptor, moléculas de degradação (chamadas *colinesterases*) na fenda sináptica destroem a molécula de acetilcolina para que não possa se ligar novamente.

3. O potencial de despolarização da placa terminal abre canais de sódio dependentes de voltagem na célula muscular, causando um potencial de ação muscular.

Esse potencial de ação tem uma base iônica similar àquela do potencial de ação neural, exceto que dura muito mais, na ordem de 5 a 10 milissegundos.

4. O potencial de ação ativa canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo L na membrana da célula muscular, fazendo com que uma estrutura dentro da célula muscular libere cálcio.

Essa estrutura é chamada de retículo sarcoplasmático.

5. Esse aumento no cálcio interno das células musculares faz os miofilamentos de actina e miosina deslizarem uns sobre os outros (veja a [Figura 8-2](#)) para diminuir sua sobreposição, fazendo a célula contrair em seu comprimento.

Isso envolve uma interação do cálcio e uma proteína encontrada em músculos chamada troponina.

O processo da contração muscular usa ATP (trifosfato de adenosina) como fonte de energia. *ATP* é a “moeda” universal de energia dentro de células para conduzir atividades metabólicas que requerem energia.

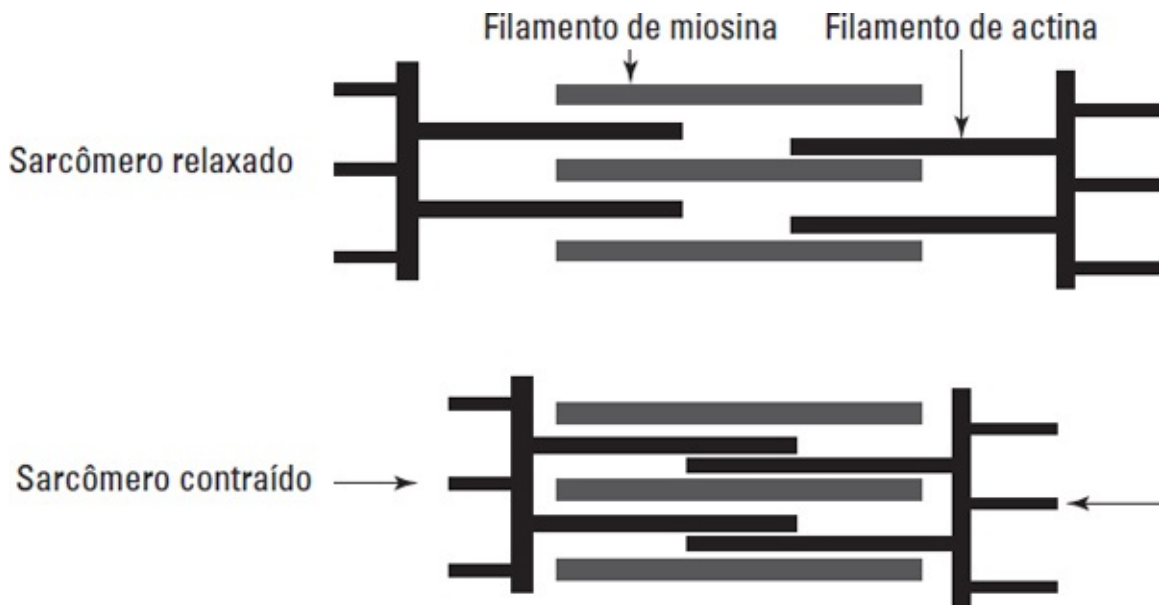


FIGURA 8-2: Contração muscular pelo deslizamento de miofilamentos.

© John Wiley & Sons, Inc.



LEMBRE-SE

Células musculares são estendidas, então são chamadas *fibras musculares*, e um músculo propriamente dito é composto de várias fibras. O número de células musculares contraídas ao longo de uma fibra determina seu encurtamento, que, por sua vez, é controlado pelo número de células musculares ativadas (número de sinapses ativas) e suas taxas de ativação (taxa de disparo do neurônio motor). A força da contração também é uma função do número de fibras musculares paralelas. Portanto, o número de neurônios motores ativados e suas taxas de ativação podem controlar muito precisamente a força muscular para produzir forças de contração precisamente graduadas.

Distúrbios Musculares e do Neurônio Motor Muscular

Distúrbios musculares podem ocorrer devido a danos em qualquer parte do complexo sistema de controle. Há também doenças que são específicas a

neurônios motores ou à junção neuromuscular.

Miastenia grave

Miastenia grave é uma doença na qual os receptores musculares para acetilcolina não funcionam adequadamente. Essa doença é caracterizada por fraqueza muscular, fadiga e, finalmente, paralisia. Parece haver formas congênitas e autoimunes da miastenia grave, sendo as formas autoimunes as mais comuns.

Embora não exista cura para essa doença, agentes anticolinesterásicos que inibem a habilidade da colinesterase de destruir a acetilcolina podem fortalecer contrações ao aumentar a ligação da acetilcolina a qualquer receptor. Esses tratamentos podem mitigar alguns sintomas da doença temporariamente, mas a doença é progressiva, e os remédios anticolinesterásicos não ajudam muito.

Doenças virais do neurônio motor: Raiva e poliomelite

Quando os terminais de axônios de neurônios motores reciclam suas membranas para formar vesículas sinápticas, ficam vulneráveis a vírus que pegam no processo de reciclagem. Dois exemplos notáveis de vírus que representam um perigo por esse processo são polio e raiva. Eles entram nos terminais de axônios de neurônios motores e viajam até o sistema nervoso central. O vírus da raiva ataca outros neurônios, e a doença é normalmente fatal, a não ser que a pessoa (ou animal) infectada receba uma vacina que possa estimular a produção de anticorpos.

A polio tende a causar a destruição dos próprios neurônios motores, normalmente resultando em paralisia. Dependendo da quantidade de destruição, a reabilitação pode ser capaz de mediar parte da paralisia. Um resultado de reabilitação motora é que o menor número de neurônios motores que sobram gera mais terminais de axônio e pode, portanto, inervar mais células musculares para maior força de contração. A desvantagem disso, no entanto, é que a morte aleatória de neurônios motores que a maioria dos idosos tolera razoavelmente bem é particularmente incapacitante para vítimas de polio, porque um número total muito menor de neurônios motores está fazendo todo o trabalho de contração muscular.

Lesão da medula espinhal

Danos a qualquer área de controle motor no sistema nervoso central podem produzir paralisia, *paresia* (fraqueza) ou *apraxia* (falta de habilidade ou destreza motora). No cérebro, tais disfunções normalmente ocorrem devido a derrames ou danos na cabeça. Na espinha, tais deficiências são comumente o resultado de quedas e outros ferimentos. Em casos de transecção da medula espinhal, o resultado é paralisia total das áreas do corpo inervadas abaixo do(s) segmento(s) espinhal(is) danificado(s). Várias abordagens para lidar com danos severos na medula espinhal foram testadas. Aqui estão algumas particularmente interessantes:

» **Axônios renováveis:** Muitas abordagens biológicas de células operaram na premissa de que transecções espinhais normalmente cortam axônios e o funcionamento poderia ser recuperado se os axônios ainda vivos pudessem ser incluídos para regenerar por áreas transeccionadas a seus alvos de saída de neurônio motor original.

Um mistério particularmente impressionante nessa pesquisa é que nervos periféricos transeccionados normalmente *crescem* de volta depois de serem cortados, mas neurônios centrais não, pelo menos não em mamíferos. Em vertebrados de sangue frio, como peixes e salamandras, até neurônios centrais regeneram axônios depois da transecção. Muitos laboratórios estão trabalhando atualmente nesse problema, e algum progresso tende a acontecer dentro de alguns anos. Um foco é baseado no fato de que a bainha de mielina em volta de nervos periféricos é de células chamadas *células de Schwann*, mas a bainha de mielina em volta de axônios do sistema nervoso central é de células chamadas *oligodendrócitos*.

» **Estimulando o movimento mecanicamente:** Esta abordagem para o problema é orientada por engenharia. Um esquema envolve implantar redes de eletrodos de registro no córtex motor primário para “interceptar” os comandos para mover músculos, retransmitindo esses sinais por cabos além da transecção da medula espinhal e conduzindo eletronicamente ou o próprio músculo direcionando o estímulo elétrico ou estimulando os neurônios motores alfa inferiores (veja o [Capítulo 2](#)), cujos axônios



deixam a medula espinhal e fazem sinapse nas células musculares. Pesquisas consideráveis e algum progresso estão acontecendo atualmente com essa abordagem.

Capítulo 9

Coordenando Mais as Coisas: A Medula Espinhal e as Vias Medulares

NESTE CAPÍTULO

Observando os diferentes tipos de movimentos reflexivos

Entendendo a hierarquia da coordenação motora

Examinando o papel do cerebelo na correção de erros motores

O reflexo motor ilustra a base da hierarquia do funcionamento do sistema nervoso central. No reflexo motor, a ativação de um receptor faz os músculos adequados se contraírem como uma resposta ao sinal do receptor. O reflexo de estiramento clássico que seu médico testa quando bate no seu tendão patelar com um pequeno martelo de borracha é um exemplo. Nesse reflexo, a batida ativa um receptor de estiramento cuja atividade normalmente indica que seu joelho está dobrado. A resposta da medula espinhal a esse sinal é ativar o músculo do quadríceps para restaurar a posição desejada do membro para que você não caia no chão.

Esse reflexo é a rota direta pela qual o cérebro traduz entradas sensoriais em saídas motoras. Nesse nível mais baixo, os reflexos são rápidos e estereotipados: o disparo de alguns *proprioceptores* (um receptor que sente o comprimento do músculo ou a posição da articulação) faz alguns músculos específicos se contraírem. Em níveis superiores, mais receptores ativam mais músculos em um padrão mais complexo, que é estendido pelo espaço e tempo. No nível mais alto, movimentos novos nunca feitos antes podem ser gerados por controle cortical.

Este capítulo explica os diferentes tipos de movimentos reflexivos, do nível reflexivo mais baixo ao mais alto (locomção — sim, andar envolve reflexos) e explica de que forma o cerebelo é parte essencial do sistema motor. Movimentos complexos de vários membros e de alto nível usam vias de controle de reflexo neural que existem em níveis mais baixos.

O Reflexo de Retirada: Uma Resposta de Ciclo Aberto

O reflexo de retirada é o que os engenheiros chamam de *ciclo aberto*, porque não é controlado para manter uma posição fixa. Seu propósito é uma saída rápida da posição atual sem um ponto final específico. Um reflexo de retirada clássico ocorre se a ponta do seu dedo toca uma superfície quente e seu braço é puxado para trás. Esse reflexo é feito inteiramente no ciclo da medula espinhal e, de fato, ocorre antes de você ficar consciente dele.

O início do reflexo de retirada também pode ser descrito como sendo *balístico*, no sentido de que, uma vez lançado, sua trajetória não é controlada (até o final, que discuto brevemente). Por exemplo, se você tocar em uma panela quente no fogão, seu cotovelo pode, sem querer, derrubar a vasilha da salada no balcão próximo a ele, porque todo o movimento de retirada é executado como uma unidade, sem modificação contínua (como parar quando seu cotovelo entra em contato com a vasilha).



LEMBRE-SE

Embora a porção inicial do reflexo de retirada seja balística, o final provavelmente não é. Todos aprendemos ao longo de uma vida derrubando vasilhas de salada e outras coisas a não reagir exageradamente a tais estímulos. Você pode observar facilmente que a “violência” da retirada é aproximadamente calibrada pelo quão dolorido é o estímulo. Lembrando do fato de que o reflexo ocorre mais rápido e, portanto, antes da consciência, fica claro que há algum nível baixo de controle sobre o ponto de parada. Esse controle de parada está primariamente na medula espinhal, mas pode envolver o tronco cerebral e o

cerebelo para um movimento suficientemente longo (um reflexo de retirada muito violento pode até envolver dar passos para trás). O final de um reflexo de retirada violento envolve então a coordenação de vários membros e padrões de movimentos aprendidos por meio de experiências anteriores.

Mantenha sua Posição! Reflexos de Ciclo Fechado

Uma forma comum do reflexo envolve manter um tipo de homeostase dinâmica, tal como quando você ajusta a força muscular para manter um membro em uma posição específica. Como os músculos só exercem força quando contraem, o movimento dos membros normalmente depende de ativação antagônica de pares musculares opostos chamados *pares extensor-flexor*.

Forças opostas: Pares musculares extensor-flexor

Um exemplo típico de um par de músculos extensor-flexor é o sistema bíceptríceps que move o antebraço no cotovelo (veja a [Figura 9-1](#)).

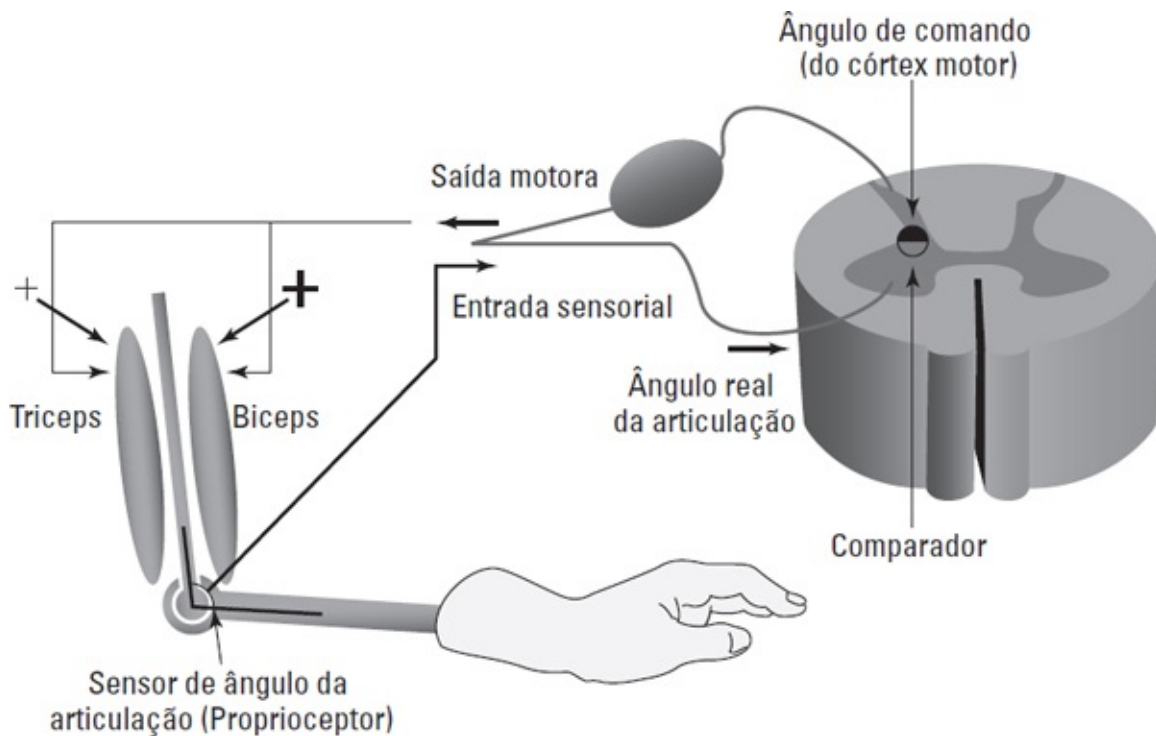


FIGURA 9-1: O reflexo de oscilação de membro.

© John Wiley & Sons, Inc.

Pense em flexionar seu braço para que fique quase em um ângulo reto com seu cotovelo. Quando seu braço está nessa posição, mas sem se mover, o ângulo do cotovelo é uma função das diferenças de forças exercidas pelo bíceps *versus* o tríceps (e a influência da gravidade, é claro). Quando o braço está se movendo, forças adicionais ocorrem a partir da aceleração.

Como você pode “comandar” seu cotovelo para ficar em qualquer ângulo, você pode se perguntar como manter seu braço em uma posição específica é um reflexo. Eis a resposta: a não ser que você esteja aprendendo a posicionar seu corpo de novas maneiras (aprendendo a quinta posição no balé, por exemplo, ou aprendendo a manter seus calcanhares para baixo ao andar a cavalo), você normalmente não emite comandos conscientes para seus membros sobre como manter sua posição.

Em vez disso, o comando de posição vem na forma do disparo dos neurônios do córtex motor primário (superior), cujos axônios descem a medula espinhal até que chegam ao segmento adequado. Lá, fazem sinapse nos *neurônios motores alfa* inferiores, os neurônios que realmente se conectam aos músculos. O disparo nos neurônios do córtex motor é, então, traduzido em disparo dos neurônios motores alfa, que é traduzido em força de contração no músculo. O feedback dos

proprioceptores ajusta o disparo do neurônio motor alfa para manter a posição real do membro na posição de comando. Esse feedback é o tópico da próxima seção.

Determinando a taxa de disparo correta com o circuito neural comparador

O problema para o cérebro é que ele tem que determinar qual taxa de disparo nos neurônios motores alfa inferiores é requerida para levar o membro a uma certa posição. Obter um cálculo preciso é complicado pelo fato de que você talvez esteja segurando algo, deixando seu membro mais pesado do que o normal, ou seus músculos podem estar cansados, o que significa que não produzem tanta contração por potencial de ação quanto o normal.

Esse problema é muito parecido com o problema enfrentado pela caldeira de calefação que aquece as casas no inverno (especialmente no hemisfério norte e em áreas muito frias). Se caldeiras fossem projetadas para funcionar constantemente para manter sua casa em uma temperatura específica, elas funcionariam bem apenas se a temperatura externa nunca variasse. Se a temperatura externa estivesse mais quente ou mais fria do que a temperatura ideal, o calor (ou frio) adicional àquele que a caldeira produzisse deixaria sua casa quente (ou fria) demais.

Em vez disso, caldeiras são controladas por termostatos, que são interruptores que fecham quando a temperatura cai abaixo da temperatura configurada, mas, caso contrário, permanecem abertos. Se você configurar o termostato para 22 graus, e sua casa estiver mais fria do que isso, a caldeira funcionará até que a temperatura de 22 graus seja alcançada, o interruptor do termostato se abre, e a caldeira desliga.

O que isso tem a ver com cérebros, braços e músculos? A saída do córtex motor, como a caldeira, precisa ser controlada para alcançar um ângulo de braço determinado, como a temperatura. O dispositivo parecido com o termostato no sistema motor é um *circuito neural comparador* na medula espinhal. Ele compara o comando do neurônio do córtex motor a um relatório da posição atual do membro dos proprioceptores na articulação do membro e age como um interruptor. Se o membro estiver em um ângulo menor que o desejado, o comparador age como um portão nos neurônios motores alfa para aumentar os disparos e colocar mais tensão no tríceps (extensor) e menos no bíceps (flexor).

Se o ângulo é maior que o desejado, o comparador envia mais saída ao flexor e menos ao extensor.



LEMBRE-SE

A razão pela qual o reflexo de posição de membro é em *ciclo fechado* é porque o circuito do comparador neural usa feedback sensorial do proprioceptor para manter o membro em uma posição específica. Esse mecanismo de feedback funciona estando seu braço quase reto, com o cotovelo para cima ou para baixo, ou se você estiver segurando uma xícara ou um peso de cinco quilos. Além do mais, se quiser fazer um movimento suave de braço, digamos, para arremessar uma bola de beisebol, seus neurônios do córtex motor precisam apenas enviar a sequência de posições desejadas, e o comparador da medula espinal faz o resto.

O circuito do comparador neural funciona ainda melhor que a caldeira de um termostato, porque termostatos não podem normalmente ser manipulados para produzir variações complexas de temperatura em uma casa (só parece que podem quando alguém pensa que está muito frio e outra pessoa pensa que está muito quente e ambas têm acesso ao termostato — o que pode ser um problema na minha casa).

Na maioria das casas, o termostato controla não só a caldeira, mas também o ar-condicionado, porque a caldeira em geral é usada para deixar a temperatura mais alta, e o ar-condicionado, para deixá-la mais baixa. Isso é como o sistema de ciclo fechado para o par extensor-flexor (tríceps-bíceps), que envolve modificar a condução para ambos os músculos. A ativação do extensor estende o membro, enquanto que o flexor reduz o ângulo da articulação.



PAPO DE ESPECIALISTA

Na verdade, ambos os músculos estão sempre parcialmente ativados ao mesmo tempo, mesmo sendo opostos. Uma razão para isso é que a articulação humana pode girar, além de rodar sobre seu eixo principal. A quantidade de giro que ocorre quando você gira sua articulação é controlada pela ativação de ambos os músculos opostos, com o músculo menos ativado controlando o giro, enquanto o

mais ativado controla a direção principal da rotação.

Outra razão igualmente importante para ativar ambos os músculos tem a ver com começar e parar com alta velocidade e precisão. Quando você move seu braço rapidamente, digamos, em extensão, o músculo flexor age como um freio no fim do movimento, então a ativação relativa vai toda do extensor no começo para alguma combinação em direção ao final do movimento, para todo o flexor no final, quando você para. No ponto de parada, o extensor é reativado para evitar que você volte para a direção original. Pacientes com tremor, como o mal de Parkinson, têm sistemas de controle de limite com defeito, então seus membros oscilam no que deveria ser o ponto final de um movimento planejado.

Os Reflexos Moduladores: Equilíbrio e Locomoção

Outro tipo de reflexo é o dinâmico. Reflexos dinâmicos são aqueles que modificam sistematicamente a posição de pontos estabelecidos do membro para realizar movimentos equilibrados e ordenados — locomoção. Isso envolve não só mudar o comando de posição do ponto estabelecido para um par flexor-extensor controlado por um segmento da medula espinhal, mas também coordenar vários pares de flexor-extensor em todos os quatro membros.

Pense nos reflexos em uma hierarquia. No nível inferior está o reflexo de retirada de ciclo aberto, onde disparar um receptor de dor causa uma retirada balística da fonte de dor sem posição final estabelecida. No próximo nível está o reflexo de feedback de ciclo fechado, em que o córtex envia o comando de posição para a medula espinhal e a sua rede neural modifica a ativação de neurônios motores alfa, que conduzem pares musculares para manter o membro na posição ordenada pelo córtex.

O próximo reflexo de nível mais alto é o reflexo postural. Nós normalmente não pensamos em ficar eretos como um reflexo, mas fazer isso realmente envolve a coordenação de ciclo fechado de vários reflexos. O objetivo, no entanto, ainda é estático. Para ficar em pé e ereto, você não só precisa manter suas pernas estendidas e exercendo força o suficiente para contrabalançar a gravidade, mas também precisa se certificar de não cair para os lados, para a frente ou para trás. Comparado à maioria dos vertebrados, nós, humanos, complicamos essa tarefa

consideravelmente ao insistir em ficar em duas pernas, em vez de nas quatro normais. Nas próximas seções discuto o reflexo postural e como um centro de controle superior usa esse reflexo para a locomoção.

Mantendo o equilíbrio: O reflexo vestibulo-espinhal

Imagine que você esteja parado em pé. Seu córtex motor está emitindo comandos para manter uma posição ereta. Mas o que realmente acontece é que você oscila levemente nessa posição à medida que este ou aquele músculo fica cansado, ou inclina levemente para um lado ou para o outro enquanto muda a direção do olhar. Você não só precisa manter articulações específicas em posições específicas, precisa também manter o equilíbrio da esquerda para a direita e da frente para trás, o que pode requerer a compensação em algumas articulações *longe* de suas posições normais ao ficar em pé para impedi-lo de cair. O feedback do equilíbrio vem do sistema visual, que detecta movimentos como o balanço, e do seu sistema vestibular.

O *sistema vestibular* é um conjunto de três canais semicirculares na orelha interna, próximo da cóclea. Essas cavidades cheias de fluidos têm células ciliadas, semelhantes às no Órgão de Corti na cóclea. Mas em vez de detectar sons, essas células ciliadas do canal semicircular detectam movimentos de fluidos produzidos pelo movimento da cabeça (veja o [Capítulo 6](#) para informações sobre a orelha interna; os canais semicirculares e a cóclea têm uma origem evolucionária comum). Os três canais semicirculares detectam a rotação sobre o eixo vertical, o eixo horizontal de trás para frente e o eixo horizontal de orelha a orelha, respectivamente. Os sinais dos canais semicirculares medeiam um reflexo de equilíbrio chamado *reflexo vestibulo-espinhal* que envolve retransmitir pelo córtex e cerebelo (discutido posteriormente neste capítulo). Sinais vestibulares são também combinados com sinais do gânglio retinal e de células corticais que detectam movimento na mesma direção que o canal semicircular detecta. Dessa maneira, os sistemas visual e do canal semicircular trabalham juntos para derivar sua orientação e movimento pelo espaço para controle do equilíbrio.

O sistema de controle do equilíbrio controla os músculos do seu tronco. Se você começa a cair para a direita, por exemplo, pode, além de ativar os músculos extensores da sua perna direita, levantar seu braço direito para gerar uma força contrária para restaurar o equilíbrio. Animais com cauda podem usá-la para

restaurar o equilíbrio mesmo enquanto estão no ar, por exemplo.

A coordenação do equilíbrio é realizada pelo processamento neural, que é distribuído através da medula espinhal e inclui estruturas do tronco cerebral como os núcleos vestibulares na medula e o vestibulo-cerebelar. O comando cortical “simples” no topo dessa hierarquia para “ficar em pé parado” é realizado por um sistema distribuído complexo e multinível que cuida dos detalhes e executa algumas respostas em circuitos locais rápidos.

Faça a locomoção

Claro, a maioria de nós quer fazer algo além de ficar em pé parados na vida. Para realmente se mover, no entanto, outro nível de hierarquia é necessário, para que possa gerar um ciclo de locomoção, ou marcha. Uma *maneira de andar* é uma repetição de uma sequência de movimentos de pernas e braços que realiza a locomoção. Caminhar, correr, pular e saltar são maneiras de andar diferentes — sequências de movimentos que são repetidos em um ciclo.

O básico da locomoção

Uma maneira de entender a locomoção é pensar nela como uma sucessão de reflexos, indo do nível mais baixo para o mais alto:

- » Reflexos de receptores de articulações que sentem sua posição (chamados *propriocepção*; veja o [Capítulo 8](#)) e controlam os músculos de suas pernas geram força suficiente para suportar seu peso corporal e mantê-lo ereto.
- » Quando você inicia um passo, inclina-se para a frente e começa a cair. Um reflexo espinhal move a perna que está apoiando menos peso para a frente para segurar sua queda, e você dá um passo.
- » Circuitos neurais na medula espinhal também controlam seus braços e pernas em coordenação para que suas pernas alternem uma com a outra e seus braços alternem em antifase com suas pernas, para que seu braço esquerdo se mova com sua perna direita, e seu braço direito, com sua perna esquerda. Outros circuitos espinhais permitem que você compense superfícies irregulares escorregadias.
- » Em níveis superiores você ainda pode escolher se mover em uma

variedade de maneiras. Pode também aprender novas maneiras, como o foxtrot e, com a prática, tornar-se um dançarino proficiente.

O ajuste do movimento envolve aprender a coordenação de toda a medula espinhal com estruturas cerebrais centrais, como o cerebelo e o córtex motor.

Alternando maneiras de andar dos membros: Geradores de padrão espinhais

Você pode realizar movimento cíclico em um sistema hierárquico de duas maneiras: você pode controlar centralmente a sequência pré-programada de ações que formam o ciclo do movimento ou pode pré-programar o ciclo inteiro. Para algumas sequências de movimento, você usa ambas as estratégias. Quando está aprendendo uma nova sequência de movimentos, como dançar o foxtrot, precisa planejar conscientemente cada passo. Se quiser dar um passo à frente com seu pé esquerdo, deve se inclinar para a direita e para a frente, levantar seu pé esquerdo e avançá-lo para a frente para evitar sua queda. Seu comando cortical motor primeiro momentaneamente substitui seu ponto de equilíbrio para realizar a inclinação e, então, restaura o equilíbrio ao avançar sua perna esquerda, sustentando seu corpo. Ao aprender a dançar, cada passo é executado de maneira similar, mas seu lobo frontal controla a sequência.

Algo muito diferente ocorre com maneiras de andar padrão que você realiza a vida inteira, enquanto caminha, corre ou até pula. Nesses casos, o padrão inteiro foi aprendido. O local dos padrões aprendidos para a maioria das maneiras de andar básicas, caminhar e correr, está na própria medula espinhal (talvez com uma pequena ajuda do tronco cerebral e do cerebelo), distribuído entre os segmentos do cervical ao torácico que controlam os braços e as pernas.

LOCOMOVENDO-SE COM MOVIMENTO ALTERNADO DE MEMBROS

O padrão de modo de caminhar aprendido na medula espinhal é baseado no que os pesquisadores chamam de *gerador de padrão central*, que alterna as duas pernas e os dois braços uns com os outros e as pernas e os braços em contrafase (perna esquerda e braço direito se movem em frente juntos, assim como a perna direita e o braço esquerdo), o que é comum tanto para caminhar quanto para correr. Como o “conhecimento” de como fazer isso está embutido na medula espinhal, o cérebro só precisa comandar qual modo de caminhar é desejado, e a medula espinhal toma conta dos detalhes. Isso permite que você faça coisas

como mastigar chiclete e caminhar ao mesmo tempo.

MUDANDO O RITMO: ANDANDO, CORRENDO, PULANDO E TROTANDO

Maneiras de andar são muito mais eficientes quando controladas por uma hierarquia na qual os níveis mais baixos cuidam dos detalhes de níveis mais baixos com ciclos de feedback rápido e os níveis mais altos cuidam de coisas como selecionar o modo de andar e a velocidade sem ter que programar cada contração muscular.

Essa divisão de trabalho funciona porque a maioria das contrações musculares necessárias para locomoção é relativamente comum entre os modos e, portanto, pode ser controlada por níveis mais baixos na hierarquia. Esse sistema também permite ajustes rápidos para erros, tais como quando você está correndo e pisa em um buraco. Pelos circuitos de locomoção da medula espinhal, seu corpo automaticamente compensa o choque súbito mais rápido do que você poderia pensar sobre o que fazer.

Corrigindo Erros sem Feedback: O Cerebelo

Todos nós ouvimos que a prática leva à perfeição. Isso não é estritamente verdade, mas a prática tende, sim, a melhorar a performance. Então a pergunta é: como a repetição nos torna melhores em fazer alguma coisa? O processo geral de melhoria de performance envolve dois passos:

- » Passo 1: Reconhecendo ou “marcando” erros
- » Passo 2: Mudando algum aspecto da sequência (como o tempo) em resposta ao erro

O processo de melhoria de performance baseado na repetição é normalmente chamado de *aprendizado motor* e depende do córtex motor no lobo frontal e da estrutura cerebral inferior chamada cerebelo (que significa “pequeno cérebro”).

O cerebelo é evolucionariamente antigo, existindo em vertebrados não mamíferos como peixes e anfíbios. É complexo, de acordo com alguns

pesquisadores contendo tantos neurônios quanto o resto do sistema nervoso central (algo como 100 bilhões). Embora os pesquisadores não entendam bem os detalhes de como o circuito neural medeia a correção de erro motor, está claro que o cerebelo é o centro do aprendizado e da coordenação motora. Lesões cerebelares resultam em diminuição do tônus muscular, movimentos desajeitados e anormais e perda do equilíbrio.

Observando os sistemas cerebelares

O cerebelo é um computador de erro de sequência que compara o estado desejado ou programado em qualquer ponto de uma sequência motora com o estado real do corpo na execução da sequência. Partes diferentes do cerebelo recebem informações somatossensoriais de todo o corpo, mais entradas vestibulares, visuais e até auditivas. As entradas são recebidas quase exclusivamente no manto externo do cerebelo, chamado de *córtex cerebelar*, que então projeta para os núcleos cerebelares profundos cujas projeções são organizadas em três sistemas principais, mostrados na [Figura 9-2](#):

- » **Neocerebelo:** Projeta (via tálamo ventrolateral) para áreas pré-motoras, como o córtex motor suplementar e o córtex pré-motor, para monitoramento de correção de erros de planos gerais. Ou seja, coordena o planejamento de movimentos que estão prestes a ocorrer à luz de aprendizados anteriores sobre sequências de movimentos similares. Por exemplo, se você está prestes a bater em uma bola de tênis, seu cerebelo tem informações de sucesso/fracasso armazenadas sobre a sequência inteira de movimentos necessários, da preparação da raquete para acompanhar.
- » **Espinocerebelo:** Projeta para o córtex motor primário e para baixo, descendo por caminhos motores para a medula espinhal para a correção de erro de detalhes precisos do movimento.
- » **Vestíbulo-cerebelo:** Projeta para o sistema oculomotor para controlar movimentos dos olhos e para zonas receptoras vestibulares para a correção de mecanismos de equilíbrio.



FIGURA 9-2: Anatomia e função das divisões do cerebelo (vista traseira).

© John Wiley & Sons, Inc.

A separação anatômica entre o neocerebelo e o espinocerebelo também reforça a ideia de uma hierarquia no controle motor. O neocerebelo (a parte evolucionária mais nova) interage com o planejamento e a organização de áreas do córtex pré-motor, enquanto o espinocerebelo mais antigo interage com áreas de coordenação do córtex motor primário e da medula espinhal para a correção de erros em um nível de controle mais baixo.



DICA

Pense desta maneira: ao ir a um destino que você frequenta, às vezes pega a estrada alta, e às vezes a estrada baixa. Seu caminho espinocerebelar faz você correr mais rápido e com mais segurança sobre os obstáculos em ambas as estradas, enquanto seu caminho neocerebelar lhe avisa que a estrada baixa, nesta

situação específica, pode levá-lo mais rápido.

Um fato interessante: estudos de imagem recentes mostram um relacionamento próximo entre o aprendizado motor no cerebelo e a atividade cognitiva que se pensava ser bem abstrata, como jogar xadrez. Quando jogadores experientes de xadrez estão contemplando jogadas específicas no jogo, seu cerebelo é ativado, sugerindo que parte do conhecimento abstrato de como as peças se movem é realmente representada como sequências de movimento no cerebelo.

Previendo a localização do membro durante o movimento

Para o cerebelo realizar suas funções refinadas de controle motor, ele deve manter “modelos” neurais de como os músculos do corpo movem os membros em tempo real. Isso significa que o cerebelo realiza uma associação neural na qual prevê onde os membros e outras partes do corpo estarão durante uma sequência de movimentos. Se você estiver correndo, por exemplo, e tropeçar em uma raiz, um erro é enviado ao cerebelo indicando a posição da sua perna, e não onde ela deveria estar, e mecanismos compensatórios multinível são disparados para manter seu equilíbrio e recuperar a passada.



LEMBRE-SE

Essa função de previsão é a chave de como o cerebelo permite que você melhore com a prática. Considere um jogador de basquete que consegue lançar uma bola através de um aro apenas levemente maior que a bola a mais de 6 metros de distância. A prática permite que o cerebelo do jogador “ calibre” a força muscular necessária. Em qualquer arremesso específico, embora o pulo não seja exatamente do mesmo lugar em qualquer arremesso feito antes, a distância medida pelo sistema visual é traduzida para o modelo cerebelar, que ajusta a saída do programa motor vindo do córtex para fazer os três pontos. Alguns de nós podem realizar façanhas como essa melhor que outros, claro. A pergunta é: isso é possível por causa da prática ou de um cerebelo melhor? Pesquisadores querem saber!

Focando em controle do movimento cortical e tronco encefálico

O córtex motor controla o movimento via caminhos diretos e indiretos, como mostrado na [Figura 9-3](#). No controle direto, os neurônios motores superiores no córtex motor primário projetam diretamente a neurônios motores inferiores na medula espinhal que conduzem o músculo adequado. Essa projeção controla movimentos voluntários complexos, como os requeridos para tocar um piano. Os axônios de neurônios nesse caminho cruzam (interceptam) para o outro lado do corpo na medula e passam para dentro da substância branca da medula espinhal. Eles tendem a se localizar em partes mais laterais dos tratos de substância branca externa na medula espinhal. O córtex motor primário recebe entradas proprioceptivas do homúnculo somatossensorial logo em frente do sulco central. Também recebe entradas significantes de áreas pré-motoras do lobo frontal, tálamo e cerebelo.

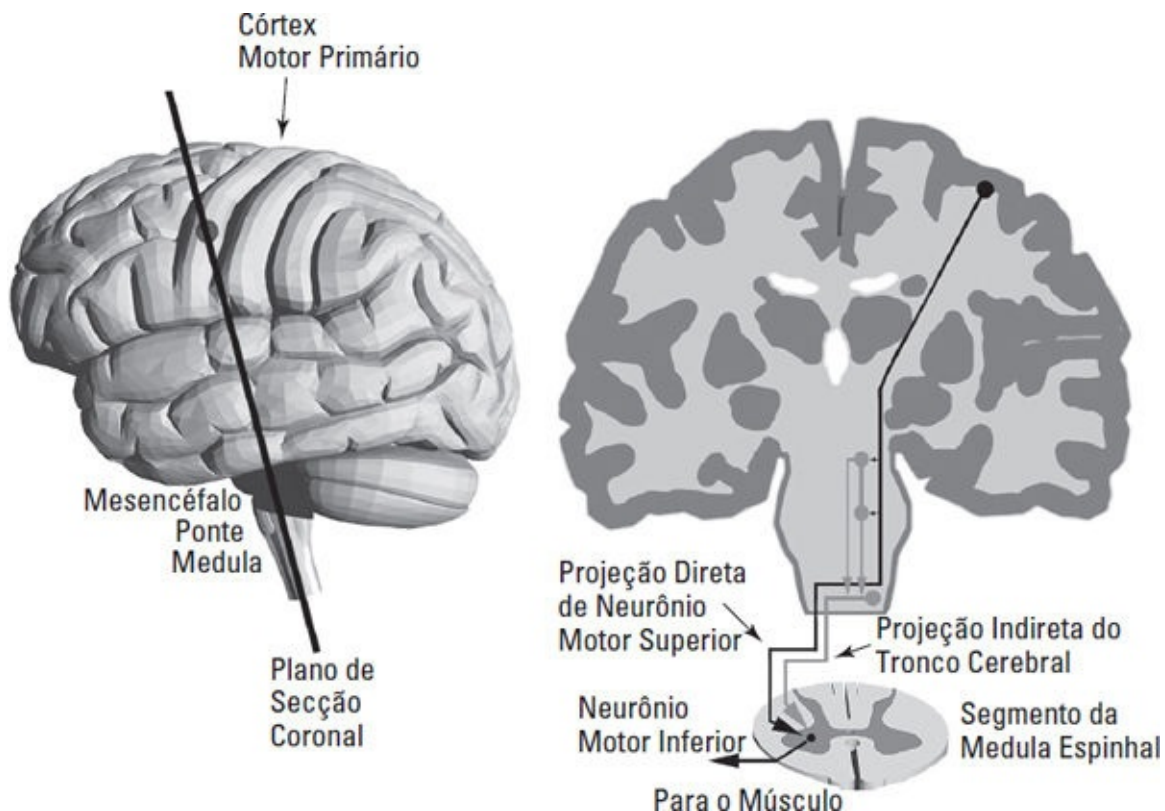


FIGURA 9-3: Projeções de neurônios motores superiores para a medula espinhal e tronco cerebral.

Ilustração por Frank Amthor

Neurônios motores superiores também projetam para os núcleos do tronco

cerebral, particularmente na medula, mas também no mesencéfalo e na ponte. Esses núcleos recebem entradas da medula espinhal e de outras áreas cerebrais, tais como os canais semicirculares no sistema vestibular e no sistema visual. Esses núcleos do tronco cerebral, por sua vez, projetam via partes mais mediais dos tratos de substância branca espinhal para neurônios motores inferiores para conduzir músculos, normalmente para movimentos controlados mais automaticamente, como andar e correr.

O tronco cerebral constitui então o próximo nível na hierarquia acima da medula espinhal, com o córtex motor primário e áreas pré-motoras do lobo frontal acima disso. O controle cortical de movimento, por sua vez, depende de interações do lobo frontal com os gânglios basais e o cerebelo.

Capítulo 10

Planejando e Executando Ações

NESTE CAPÍTULO

Entendendo a complexidade de ações geradas por metas

Observando as áreas cerebrais envolvidas no planejamento executivo

Examinando teorias sobre neurônios-espelho e von Economo

Explorando disfunções motoras relacionadas aos gânglios basais

Todos nós fazemos coisas por várias razões. De um lado, reflexos simples como puxar sua mão para longe de um fogão quente acontecem tão rapidamente que ocorrem antes da percepção consciente. No outro extremo, um ato — como dizer “Sim” — pode ser planejado com grande deliberação por anos. Todos nós também fazemos coisas que não queremos fazer e, às vezes, mais tarde desejamos não ter feito.

Descobertas de pesquisas de neurociência podem nos dizer muito sobre reflexos, porque praticamente todos os animais os têm e porque podemos estudar reflexos em animais que agem essencialmente da mesma maneira que em humanos. Mas sociedades humanas não operam exclusivamente por reflexo. Elas operam com base na habilidade humana de escolher cursos de ação baseados em pensamento e racionalidade. Então qual localização cerebral, sistema ou processo únicos existem em humanos que apoiam esse “livre arbítrio” e nos distinguem de outros animais?

Para ganhar um impulso nessa área nebulosa, considere que o comportamento é controlado por um sistema hierárquico. Pense em cada nível do sistema como um regulador que mantém um atributo — por exemplo, postura — em algum ponto determinado. O nível no sistema que controla esse ponto determinado tem

algum elemento de escolha com relação ao nível inferior, que não tem.

As questões então são estas: o que está no nível superior? E realmente há alguma escolha? Os humanos têm um nível neural único que outros animais não têm, alguma área cerebral especial ou um conjunto de “neurônios de consciência”, os hipotéticos (muitas vezes de forma satírica) neurônios especiais únicos de humanos cuja atividade cria ou apoia a consciência? A consciência emerge de apenas ter um cérebro grande o suficiente? Ou a consciência não é real, não é uma causa de nada, mas um resultado, uma ilusão que segue o fluxo com atividade cerebral complexa, o que alguns filósofos chamam de *epifenômeno*? Este capítulo considera alguns dos dados mais relevantes.

Transformando o Movimento de Reflexos a Conscientes, ou Ação Gerada por Objetivo

Como o [Capítulo 8](#) explica, tipos diferentes de movimentos são controlados por diferentes tipos de circuitos neurais. A analogia usada foi de aviões comerciais voando no piloto automático. O piloto automático tem um conjunto de objetivos, como curso e altitude, e um conjunto de entradas, como leituras de bússola e altímetro. O piloto automático ajusta sua saída de motor, as superfícies de controle de voo, como o leme e o elevador, para manter essas configurações. Esse controle lembra o tipo de reflexos que lhe permitem permanecer ereto ao andar até mesmo em terreno irregular.



LEMBRE-SE

Movimentos relativamente complexos como caminhar envolvem ações reflexivas de baixo nível, com os músculos sendo controlados pela medula espinhal. Você pode decidir se quer caminhar pela cozinha para pegar uma xícara de café, mas, além disso, quanto tempo você passa pensando sobre cada passo que dá ou até mesmo como segurar uma xícara de café? No movimento reflexivo, um programa motor é executado, no qual o estado atual do corpo

chama o próximo estado.

No entanto, nem todo movimento é reflexivo. O cérebro pode assumir controle direto dos músculos a partir da medula espinhal, e faz isso por meio de projeções do *córtex motor primário*, a porção mais posterior do lobo frontal imediatamente anterior ao sulco central (veja a [Figura 10-1](#)). Os axônios dos neurônios no córtex motor primário viajam pela medula espinhal e fazem sinapse nos mesmos neurônios motores que medeiam os reflexos discutidos no [Capítulo 8](#).

No entanto, esse controle direto permite muito mais flexibilidade e adaptabilidade do que pode ocorrer com reflexos. Voltando à analogia do piloto automático, quando o cérebro assume o controle muscular, é como desligar o piloto automático. Mas, depois de fazê-lo, você precisa saber conscientemente como pilotar o avião. Onde fica esse conhecimento e como ele chegou lá?

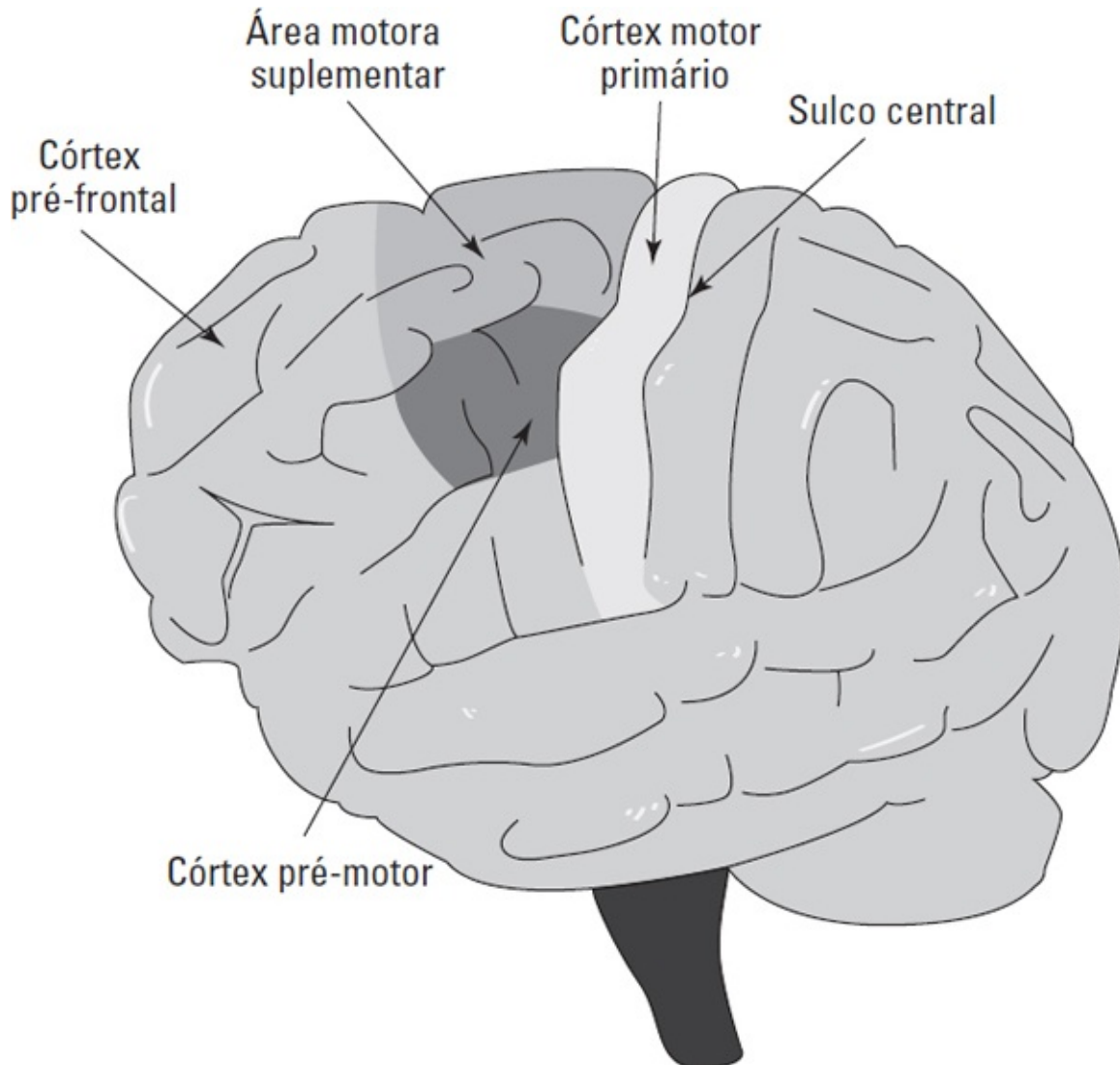


FIGURA 10-1: As áreas de controle motor do córtex pré-frontal.

© John Wiley & Sons, Inc.

Como os lóbulos frontais funcionam

O córtex motor primário, na área mais posterior do lobo frontal, é a saída do sistema de controle motor cortical. Neurônios motores no córtex motor primário (chamados *neurônios motores superiores*) enviam seus axônios pela medula espinhal e inervam neurônios motores alfa (inferiores), que conduzem os músculos do tronco. (Para controle dos músculos da cabeça, os axônios de neurônios motores primários deixam o cérebro via nervos cranianos.)

Enviando mensagens do córtex motor primário para os músculos

Pesquisadores sabem a partir de experimentos de estimulação, como aqueles feitos pelo neurocirurgião mundialmente famoso Wilder Penfiel, que estimulação elétrica de locais discretos no córtex motor primário causa contração de músculos discretos no corpo de acordo com um mapa ordenado, referido como *homúnculo motor* (muito similar ao da área somatossensorial primária do [Capítulo 4](#)).



LEMBRE-SE

Os mapas motor e somatossensorial são parecidos porque onde há densa inervação neural de músculos no corpo, como na ponta dos dedos e lábios, também há, normalmente, discriminação precisa de toque que permite feedback para aprendizado e monitoramento de performance. A representação sensorial do corpo fornece feedback para áreas de controle motor correspondentes para aquela parte do corpo por meio do sulco central.

O sistema de controle motor cortical permite flexibilidade e adaptabilidade no comportamento motor que seria impossível com apenas processadores de piloto automático da medula espinhal de baixo nível. Você não evoluiu com a capacidade de dançar o foxtrot ou de digitar em um teclado, mas pode aprender a fazer essas coisas de forma muito rápida e precisa. No lobo frontal há vários níveis de controle hierárquico. A hierarquia procede mais ou menos da parte

mais anterior do lobo frontal, no topo da hierarquia, para o córtex motor primário na extremidade posterior do lobo frontal, no nível mais baixo, o que forma a saída do lobo frontal.

Estabelecendo metas de atividade motora

Algo precisa dizer aos neurônios do córtex motor primário quando devem disparar e em qual ordem. Isso envolve estabelecer metas de atividade motora (aonde você quer ir?), determinar a estratégia (como quer chegar lá?) e, finalmente, executar o plano (pilotar o avião manipulando ailerons, elevadores e o leme).

A parte mais anterior do neocórtex é o córtex pré-frontal (um nome que choca a maioria dos estudantes porque o córtex pré-frontal engloba cerca de metade de todo o córtex frontal). Como a hierarquia motora do córtex frontal funciona? Suponha que você esteja em uma festa e decida perguntar a alguém do outro lado da sala se essa pessoa o encontraria no pátio para conversar sobre algo. Essa meta é abstrata, e você pode realizá-la de várias maneiras. Poderia gritar seu pedido para o outro lado da sala. Poderia andar até a pessoa e anunciar seu pedido em uma voz normal. Poderia enviar uma mensagem de texto. Poderia usar gestos para deixar seu pedido claro.

Agora, a maioria dessas abordagens é incompatível ou, no mínimo, tem componentes incompatíveis: você não pode fazer gestos amplos e mandar a mensagem de texto. Você provavelmente não quer andar até lá e então gritar com a pessoa. Dada a meta selecionada, você deve, então, selecionar uma maneira (*programa motor*) para alcançá-la. Cada método para alcançar a meta envolve diferentes músculos em uma sequência diferente. Depois de selecionar um método — digamos, andar até lá —, você deve, então, programar sua própria sequência muscular para realizar isso.

Mas se a pessoa se mover enquanto você escolhe seu caminho pela multidão para chegar lá, você pode ter que mudar seu plano, alterando o programa ou mudando para outro diferente. É aqui que ter um cérebro, principalmente um córtex frontal grande, é realmente útil. A próxima seção passa pelos detalhes.

Planejando, corrigindo, aprendendo: Córtex pré-frontal e processadores

subcorticais

De onde vêm as metas do programa motor? Organismos complexos, como você, têm metas que existem em uma hierarquia de submetas. Digamos que você goste de ouvir gravações de Beethoven e ouça uma nova versão da *Sinfonia n.º 9* que gostaria de ter. Você alcança essa meta indo a uma loja e comprando um CD. Buscar essa meta requer que você saiba onde há uma loja e que é provável que ela tenha a gravação que quer. A meta de ir até a loja poderia ser alcançada dirigindo seu carro ou pegando um ônibus. Quando chega na loja, precisa de um meio para pagar pelo CD e um jeito de voltar para casa.

Qualquer um poderia elaborar esse cenário por vários parágrafos. Embora fazê-lo provavelmente envolveria dezenas de passos com várias alternativas, nenhum humano normal teria problemas para compreender como executar esse plano descrito. Nenhum animal não humano possivelmente compreenderia ou executaria um plano tão complexo, a não ser que fosse treinado explicitamente de maneira rigorosa, flexível e passo a passo (eu falo sobre esse tipo de aprendizado sequencial na discussão do cerebelo no [Capítulo 9](#)).

Hierarquias de metas complexas e flexíveis vivem no córtex pré-frontal. Um córtex pré-frontal grande permite planos multinível e complexidade em cada nível. Planos complexos requerem memórias de longo prazo que possam acessar subplanos como a forma de encontrar uma loja, como dirigir um carro e como pagar por um CD de Beethoven. Eles também requerem memória operacional e de curto prazo (os sete itens, mais ou menos, que você pode manter na memória ao mesmo tempo) para formar o conjunto relevante de subplanos em uma estrutura que realize a meta geral.

Memória operacional (ou de trabalho)

A maioria de nós tende a pensar na memória como um local de armazenamento de dados. Entretanto, a memória operacional no cérebro é bem diferente disso. É mais como a manutenção temporária de um padrão dinâmico de disparos neurais. Cada ideia de meta, como obter a 9ª de Beethoven, é um conjunto de representações neurais relacionadas espalhadas pelo cérebro (Beethoven, música, n.º 9, gravação, CD player, e assim por diante). A memória operacional é a criação no lobo pré-frontal de um circuito temporário no qual todas as ideias relacionadas a essa gravação são ativadas em um ciclo recorrente, etiquetadas como um conceito. Enquanto todas as ideias relacionadas forem continuamente

ativadas, a ideia fica na memória.



DICA

Pense na memória operacional como um malabarista ou um time de malabaristas. Enquanto as bolas (os itens de memória discreta) permanecem no ar e são jogadas de mão em mão com sucesso, o show continua. Mas pare de fazer malabarismos e as bolas caem no chão (como o padrão dinâmico de ideias no cérebro). O show acaba.

A memória operacional pode guardar até sete conceitos, ou seja, humanos têm cerca de sete malabaristas à sua disposição. Enquanto o primeiro malabarista está com o conceito da 9ª de Beethoven, ele ocasionalmente joga uma das bolas, digamos, a bola “obter gravação”, para um segundo malabarista, que começa a construir o conceito da loja de CDs clássicos mais próxima e mantém essas bolas no ar. Quando esses dois “malabaristas” estão estabelecidos, podem trocar de bolas com um terceiro, que pega a mensagem “dirigir até a avenida São João, na loja de CDs”.

De modo interessante, humanos parecem não ter uma oferta muito maior de “malabaristas” da memória operacional do que vários outros animais. Corvos e pássaros, por exemplo, podem diferenciar entre conjuntos de cinco contra seis “itens”. No entanto, a complexidade dos itens que os humanos podem manter na memória (que os pesquisadores chamam de *pedaços*) é muito maior, de modo que um item de cada malabarista humano pode conter vários componentes, cada qual deixaria exaustos todos os malabaristas em um animal não humano.



LEMBRE-SE

O processo de malabarismo neural que mantém itens ou pedaços na memória operacional envolve interações de neurônios corticais pré-frontais e estruturas subcorticais, como o hipocampo e a amígdala. Em especial, a interação do córtex pré-frontal lateral e do hipocampo mantém a maioria das associações genéricas (Beethoven, nº9, CD, gravação, e assim por diante) que codifica e define itens relevantes à situação presente. O córtex orbitofrontal (a parte anterior dos lobos frontais sobre os olhos) interage com a amígdala para codificar os riscos e

benefícios dos pedaços de subplanos para a meta considerada, por exemplo, se a loja de CDs é em uma vizinhança perigosa e ir até lá depois de escurecer talvez não seja uma boa ideia.

Iniciando ações: Gânglios basais

Dado que existem riscos e recompensas para cada ação, incluindo as maneiras de usar e partir para a ação, onde a escolha é feita? O córtex pré-frontal também interage com outro conjunto de estruturas subcorticais chamadas *gânglios basais*. Essa interação é crucial para realmente iniciar ações adequadas para metas.

A interação dos gânglios basais com o lobo pré-frontal envolve dois aspectos diferentes de buscar metas: seleção e troca.

- » **Seleção:** Como os gânglios basais funcionam como um circuito é uma das áreas menos entendidas de neurociência do sistema, apesar de sua importância em doenças como Parkinson e Huntington (explicadas na seção posterior “Quando Tiramos as Rodinhas: Distúrbios Motores”). A maioria dos modelos sugere que executem uma função “ou tudo ou nada” entre metas e submetas alternativas corticais em competição, que são simultaneamente ativadas em qualquer dada situação. Você pode querer o CD do Beethoven, mas pode estar cansado ou com fome ou com medo de ir à loja à noite. Em cada nível da hierarquia da submeta, a interação entre a atividade pré-frontal e os gânglios basais fazem uma meta ser selecionada, e as outras, inibidas.
- » **Troca:** Se você, por um acaso, está no caminho para a loja para comprar o CD do Beethoven e encontra um bando de cães selvagens, suas metas imediatas provavelmente mudarão consideravelmente. A mudança em suas metas imediatas requer mudanças em todas as suas submetas, além de, neste caso, a ativação das respostas autônomas de lutar ou fugir. Os gânglios basais também controlam esse tipo de troca de meta. Pelo menos parte desse controle é realizado por meio da conexão dos gânglios basais ao tálamo.



PAPO DE ESPECIALISTA

Os gânglios basais são estruturas filogeneticamente antigas que existem em vertebrados não mamíferos. Animais como sapos e lagartos também escolhem entre metas, mas suas escolhas são muito mais contidas pelas oportunidades e perigos imediatos. Mamíferos em geral, e primatas e humanos em particular, podem se engajar em metas complexas de longo prazo, com muitos passos e decisões e ocorrendo por dias, meses ou até anos. Essa capacidade é permitida pelo córtex pré-frontal, que adiciona sutileza, complexidade, adaptabilidade e perseverança (em períodos de tempo maiores que dias) na busca de metas para o sistema de gânglios basais mais instintivo e filogeneticamente mais antigo.

Os gânglios basais são um sistema de núcleos embutidos em um sistema maior de áreas corticais e subcorticais que medeiam o controle motor (veja a [Figura 10-2](#)). Entradas de muitas áreas do neocórtex e do tálamo entram nos gânglios basais pela retransmissão por estruturas dos gânglios basais chamadas *caudado* e *putâmen*, que juntas são chamadas de *corpo estriado*, que projeta para três núcleos interconectados dentro do centro dos gânglios basais, chamados de *globo pálido*, *núcleo subtalâmico* e *substância negra* (no mesencéfalo). A saída desses três núcleos, particularmente do globo pálido, inibe áreas motoras por meio do tálamo.

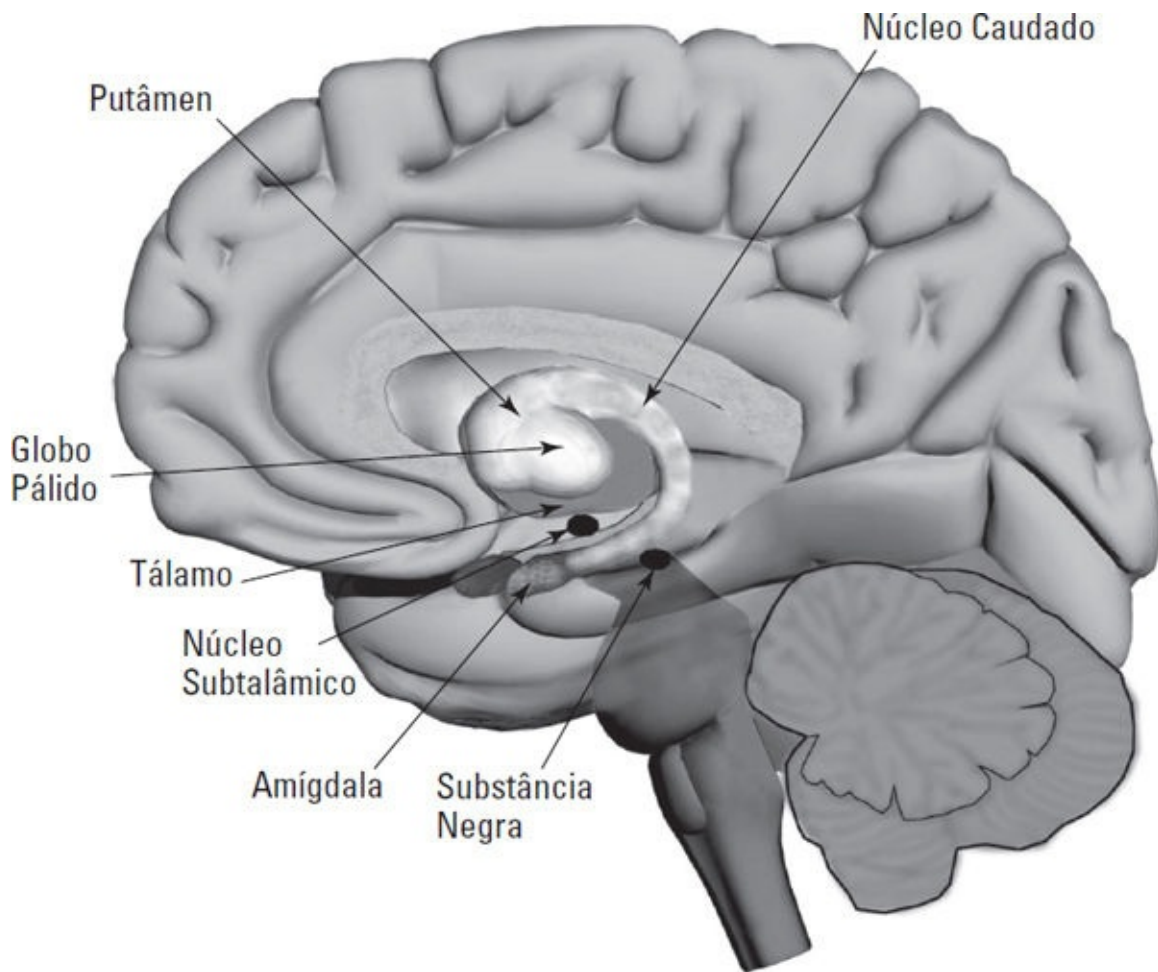


FIGURA 10-2: Os gânglios basais e estruturas cerebrais relacionadas.

Ilustração por Frank Amthor



LEMBRE-SE

A principal função do complexo dos gânglios basais é monitorar o status de muitos sistemas de planejamento motor cortical e inibir todos, exceto o principal a ser executado. Por exemplo, você normalmente não coçaria o nariz enquanto faz um forehand no tênis. Em geral, a maioria de nós só consegue fazer uma coisa de cada vez que requeira supervisão consciente contínua. A execução de tarefas duplas se deve ao fato de que uma ou ambas as tarefas são tão automáticas ou praticadas que podem ser feitas com pouco esforço consciente.

Em muitos casos, nossa habilidade de multitarefa aparente é realmente um caso de compartilhamento cíclico de tempo. Pense em dirigir e se envolver em uma

conversa complexa. Você ouve ou fala por alguns segundos, então presta atenção na estrada e volta à conversa. Você pode fazer isso automaticamente mudando de uma tarefa para a outra em um intervalo de tempo de alguns segundos ou pode fazer isso ao deixar uma tarefa dominar e interromper a outra por breves períodos de tempo. Os gânglios basais são um dos principais controladores desse tipo de atividade.

No meio das coisas: Áreas suplementares e pré-motoras

Entre o córtex motor primário e o córtex pré-frontal estão duas áreas corticais que medeiam o sequenciamento de movimentos. A mais medial é a *área motora suplementar* (AMS); lateral a ela está o *córtex pré-motor* (CPM); veja a [Figura 10-1](#) para visualizar essas áreas.

O córtex pré-motor: Aprendendo a fazer direito

O trabalho do córtex pré-motor é monitorar conscientemente sequências de movimento usando feedback sensorial. Depois que os gânglios basais e o córtex pré-frontal selecionaram a meta, o córtex pré-motor coordena os passos para alcançar essa meta. A atividade no córtex pré-motor lhe ajuda a aprender no que prestar atenção enquanto realiza uma sequência motora complicada e o que fazer quando ficar preso em um ponto específico.

Lembre-se de quando você aprendeu a escrever seu nome pela primeira vez quando criança. Cada letra era difícil, então você trabalhava arduamente para escrever cada letra, verificando sua forma enquanto seguia. Você também provavelmente tinha que verificar onde estava no nome, qual letra era a próxima e quanto espaço deixar entre as letras. Todo esse monitoramento requeria feedback sensorial considerável de seu sistema visual e até mesmo de sua mão e dedos. Embora seu cerebelo ajudasse um pouco enquanto praticava, no começo a escrita requeria concentração consciente e monitoramento considerável — e tudo isso ocorria no córtex pré-motor.

O córtex motor suplementar: Passando direto

Agora compare assinar um recibo de cartão de crédito hoje com aquela experiência de escrever seu nome na infância. Uma vez que você decide como escrever sua assinatura, realiza a tarefa quase inconscientemente e com rapidez.

Na verdade, se pensar sobre as letras individuais que está escrevendo enquanto assina, provavelmente parará ou cometerá um erro. Anos de prática fazendo a mesma assinatura fizeram com que a sequência inteira fosse armazenada como um único pedaço executável de movimentos. Esse pedaço é amplamente armazenado na área motora suplementar.

O cerebelo: Onde você coordena e aprende movimentos

Mais uma estrutura subcortical merece ser mencionada: o cerebelo. O cerebelo recebe entrada sensorial de receptores periféricos, assim como de áreas pré-frontais e outras associações corticais, e projeta para o córtex motor primário.

O cerebelo é uma área de aprendizado e coordenação motora de alto nível. Quando você tenta fazer algo difícil pela primeira vez, como andar de bicicleta, comete vários erros não só no que faz, mas também na velocidade com que o faz. Ao monitorar seus erros e compará-los com os objetivos que estabeleceu, o cerebelo permite que você melhore com a prática. Ele também permite que você integre o que vê (como a rota da bola de tênis) com o que faz (a mecânica de uma batida específica adequada para enviar a bola para onde você quer que ela vá).

Embora o cerebelo pareça como um único “órgão” cerebral, consiste, na verdade, de três áreas bem diferentes com conexões diferentes:

- » Na parte inferior, o *vestíbulo-cerebelo* executa correção de erros e aprendizado motor para equilíbrio, usando entradas dos canais semicirculares e do sistema visual.
- » O cerebelo medial intermediário, também chamado de *espinocerebelo*, coordena o tempo de locomoção e a atividade do tronco.
- » O *neocerebelo* lateral interage com a área pré-frontal e outras áreas corticais para aprender sequências gerais do plano.

Veja o [Capítulo 9](#) para mais detalhes sobre essa estrutura cerebral.

Juntando tudo

Se você colocar alguém em um aparelho de ressonância magnética e pedir que essa pessoa execute uma série de movimentos de dedos que não praticou muito, verá a ativação de várias áreas pré-frontais, do córtex pré-motor e do córtex motor primário. Se pedir que o sujeito mova seus dedos de uma maneira que já praticou (como um praticante de LIBRAS soletrando uma palavra comum), a área motor suplementar, e não o córtex pré-motor, seria ativada primariamente.

A [Figura 10-3](#) é um diagrama do sistema de controle motor do cérebro. Pense no subsistema gânglios basais/cerebelo intermediário/córtex motor primário como estando um nível hierárquico acima da espinha. A área motora suplementar e o córtex pré-motor são o próximo nível. Finalmente, o córtex pré-frontal e o circuito do cerebelo lateral formam mais um nível de controle. Lembre-se também de que o córtex pré-frontal é uma grande área com várias subdivisões, então a realidade é muito mais complicada que essa imagem.

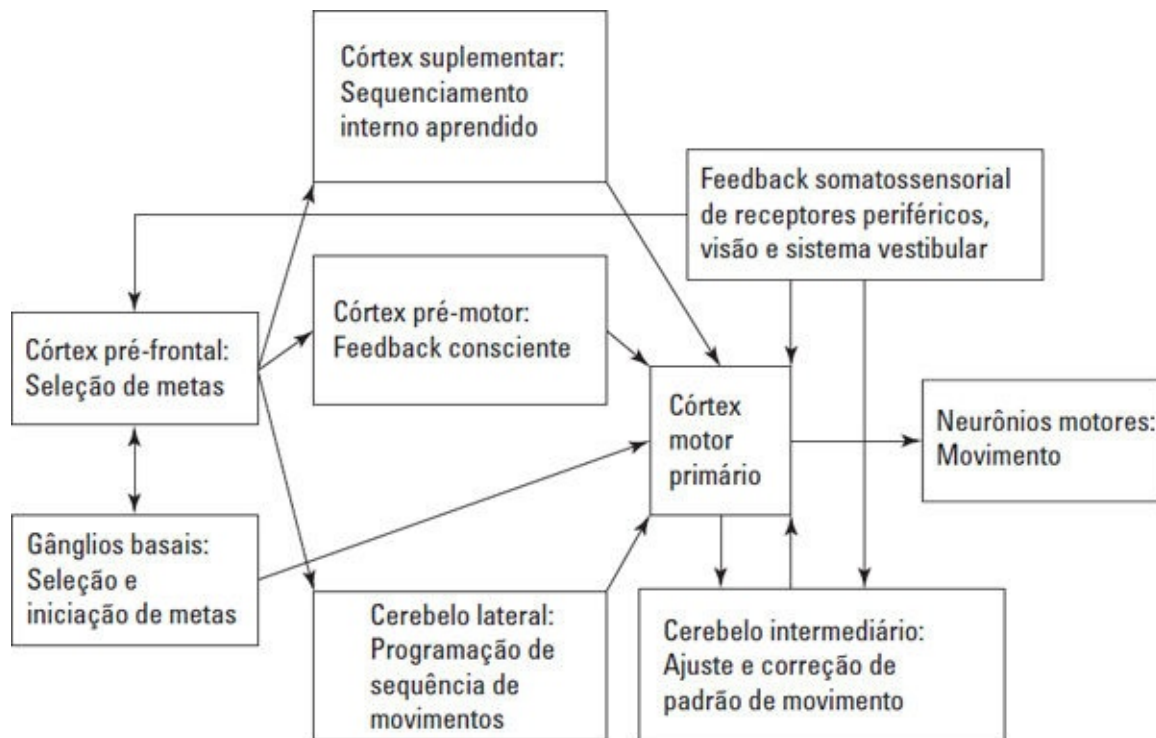


FIGURA 10-3: O sistema de controle motor do cérebro.

© John Wiley & Sons, Inc.

Onde Estão os Neurônios de Vontade Própria?

No começo deste capítulo eu menciono as diferenças entre ações reflexivas que normalmente não podemos controlar e ações mediadas por nosso livre arbítrio. Como todas as ações são, por fim, executadas pelo disparo de uma sequência de neurônios motores, muitas pessoas acham que qualquer entidade que estiver no nível mais alto da hierarquia deve ser a personificação da seleção consciente. A pergunta é: nós podemos identificar essa entidade?

O que vem primeiro: O pensamento ou a ação?

Dr. Benjamin Libet, um neurocientista na Universidade da Califórnia, em São Francisco (USCF), conduziu uma famosa série de experimentos sobre o assunto na década de 1980. Esses experimentos eram controversos na época, e ainda o são. Neles, Libet pedia que os sujeitos sentassem calmamente observando um relógio especial e, *sempre que eles próprios decidissem*, movessem um pouco a mão enquanto notavam a posição do ponteiro do relógio. Ou seja, os sujeitos deveriam registrar o tempo quando decidissem mover as mãos. Enquanto realizavam a tarefa, Libet fazia registros elétricos de suas atividades cerebrais (EEGs).

Libet analisou os dados sobrepondo a posição do relógio aos traços dos EEGs para que pudesse comparar os EEGs aos momentos exatos em que os participantes diziam que tinham tomado a decisão de mover suas mãos. Eis o que os dados nos mostraram com segurança: desvios dos traços do EEG ocorreram tipicamente meio segundo antes de os sujeitos indicarem que decidiram mover suas mãos (esse desvio é normalmente chamado de *potencial de prontidão* e é mais forte sobre a área motor suplementar).

Em outras palavras, ao observar o traço do EEG, Libet podia dizer meio segundo antes que seus sujeitos fizessem a decisão de mover suas mãos que eles “livremente” tomaram a decisão de mover sua mão.

Contemplando os resultados do estudo

Os dados de Libet mostraram que a atividade cerebral precedia a consciência dos sujeitos de sua decisão de mover. O que esse resultado significa?

O que não significa é que Libet estava controlando a mente dos sujeitos do

experimento. Ele estava apenas registrando sua atividade cerebral. Alguns sugeriram que o experimento mostra que o cérebro é meramente uma máquina e que o livre arbítrio é uma ilusão ou *epifenómeno* (um efeito colateral, como assumir que o barulho que um carro faz é na verdade o que o faz se mover).

O que o próprio Libet achou desse resultado? Sua interpretação citada com mais frequência é a de que o processo de decidir realizar uma ação, como mover sua mão, deve começar inconscientemente, mas um ponto de “veto” é alcançado, sobre o qual você tem controle consciente. Ou seja, uma mistura de ações em potencial borbulha em seu córtex até que, em um momento, os gânglios basais inibem todas as ações, exceto uma. Essa única ação recebe, então, todo o processamento cortical e, cerca de meio segundo depois, chega ao consciente.

Para os sujeitos no experimento, os potenciais de ação borbulhando em seus córtices incluíam uma variedade de ações possíveis, como mover suas mãos, levantar e ir embora, olhar pela janela, e assim por diante. Então os gânglios basais inibiam todas as ações, exceto mover a mão, que recebia todo o processamento cortical e chegava à consciência, momento em que tomavam a decisão de mover as mãos e marcar o tempo.

Ninguém acredita que esse experimento coloque a consciência nos gânglios basais ou no córtex motor suplementar (onde o potencial de prontidão é mais forte). O que a maioria dos neurocientistas acredita é que a percepção comum de uma hierarquia linear da decisão consciente de disparar neurônios motores não é convincente. Somos todos uma massa de impulsos e inibições que são produtos de nossas constituições e experiências.

Você ainda é responsável!

Se nenhum controlador central consciente controla o que fazemos, como podemos ter responsabilidade por nossas ações?

A responsabilidade decorre do fato de que o momento de decisão consciente antes da ação conjura memórias e processos de pensamento racionais que envolvem todo o cérebro e nos permitem fazer alguma previsão das consequências do que estamos prestes a fazer. Como essa racionalidade preditiva deriva de nosso cérebro como um sistema, é robusta e envolve nossos valores morais e culturais.

Mas então o processo de veto — quando os gânglios basais inibem todas as ações exceto a que tomaremos — é realmente consciente? Sem tentar definir a

própria consciência, o que os pesquisadores dizem é que o processo de veto ativa grandes áreas cerebrais e que você está consciente disso. Como essa atividade contínua alcança sua consciência, a “escolha” — ou seja, a ação não inibida — é informada pelo seu histórico, que inclui suas experiências, suas memórias e seus valores. Só isso não significa que qualquer decisão que você faça seja realmente “livre”, mas é uma escolha informada, em vez de subconsciente ou reflexiva, na qual você pesa alternativas e seus custos e benefícios.

Você ainda pode ignorar impulsivamente os custos de certas escolhas ou fazer más escolhas, apesar de estar totalmente consciente das consequências. Mas você pelo menos está geralmente consciente disso, e praticar a autodisciplina e a introspecção claramente melhora sua habilidade de fazer boas escolhas. De forma interessante, anormalidades no lobo frontal, particularmente no córtex orbitofrontal, parecem reduzir a capacidade de uma pessoa de fazer escolhas inteligentes sem reduzir a capacidade de fazer cálculos mentais dos custos e benefícios delas.

Descobrimos Neurônios Novos

Um dos princípios fundamentais da neurociência é a *doutrina neuronal*. Ela diz o seguinte:

- » Neurônios são as unidades estruturais do cérebro.
- » Neurônios, embora especializados em alguns casos, operam por princípios biofísicos comuns.
- » O poder do cérebro de pensar e controlar o comportamento é principalmente uma propriedade de circuito das interconexões dentro do sistema nervoso.

Uma verdade óbvia da doutrina neuronal é a de que você não deve esperar que os cérebros sejam primariamente distintos por ter tipos únicos de células, mas por ter diferentes circuitos. Em geral, isso é verdadeiro: os tipos neuronais básicos são bem antigos evolutivamente. Na retina, por exemplo, as mesmas cinco classes básicas de células existem em espécies vertebradas, de sapos a humanos.

No entanto, houve descobertas de neurônios que, embora não únicos a humanos, aparecem apenas em animais com cérebros grandes, como humanos, macacos e,

em alguns casos, baleias. As seções seguintes discutem dois tipos neuronais “estranhos”: neurônios-espelho e neurônios von Economo.

Neurônios-espelho

Uma das descobertas neurais mais animadoras das últimas duas décadas é a dos *neurônios-espelho*. Eles são neurônios visuais que disparam não só quando um macaco está realizando uma tarefa que requer feedback visual, mas também quando ele observa um humano ou outro macaco realizando a mesma tarefa.

Pesquisadores registraram neurônios-espelho em macacos na área motora suplementar (AMS) e no córtex pré-motor (CPM), assim como no lobo parietal anterior. Esses neurônios ficaram ativos quando os macacos realizaram manipulação manual de tarefas que exigiam feedback visual (a área motor suplementar e o córtex pré-motor estão claramente envolvidos em coordenação motora). O que chocou os pesquisadores foi que esses neurônios eram ativados não só quando os macacos realizavam a tarefa para a qual foram treinados, mas também quando assistiam ao pesquisador realizar a tarefa no treinamento (uma descoberta que foi feita acidentalmente por Rizzolatti e colegas na Universidade de Parma, na Itália).

As propriedades básicas de neurônios-espelho foram replicadas em muitos laboratórios e foram estendidas para o domínio do áudio (neurônios-espelho respondem ao som de tarefas específicas que fazem barulho, como operar uma manivela de moagem). Experimentos de imagem cerebral em humanos também mostraram padrões de ativação fazer-e-ver nas mesmas áreas que os registros de célula individual em macacos.

A função dos neurônios-espelho é incerta, mas estas são algumas hipóteses:

- » Eles podem auxiliar no aprendizado de tarefas, fornecendo um substrato com o qual um primata pode aprender pela imitação.
- » Podem participar em um circuito neural pelo qual um macaco (ou humano) pode entender o propósito da ação do outro. Essa sugestão é relacionada à ideia de uma *teoria da mente* pela qual humanos (e talvez primatas superiores) entendam as ações dos outros como sendo intencionais e com propósito, ou psicológicas, em vez de um resultado da física comum. Esta ideia levou a certa especulação de que alguma deficiência nesse sistema do neurônio-

espelho poderia estar associada com a tendência autística da falta de empatia, de tratar os outros como se fossem objetos inanimados, em vez de entidades similares à própria, cujos sentimentos podem ser feridos, e as metas, frustradas — uma ideia que ainda é controversa. Algumas tentativas foram feitas para “tratar” pessoas com autismo ao estimular áreas cerebrais onde residem os neurônios-espelho usando técnicas como a estimulação magnética transcraniana (EMT: uso de um campo magnético pulsado e focado gerado fora da cabeça para afetar a atividade cerebral em áreas específicas).

- » O sistema do neurônio-espelho pode estar envolvido no aprendizado da linguagem, durante o qual, ao longo dos anos, as crianças imitam constantemente a fala que ouvem ao seu redor. Alguns cientistas postulam que o sistema do neurônio-espelho permitiu a linguagem humana ao fornecer uma representação suficiente de comportamento complexo (linguagem) que poderia ser imitado e, então, dominado.



PAPO DE
ESPECIALISTA

Como os neurônios-espelho são encontrados em várias áreas cerebrais e, portanto, quase nunca são eliminados por uma única lesão, confirmar ou refutar quaisquer dessas funções sugeridas é muito difícil. (Se existissem em apenas uma área, os pesquisadores poderiam estudar mais facilmente se o dano àquela área afetou negativamente qualquer uma dessas capacidades.)

Neurônios von Economo

Os tipos neuronais básicos encontrados em cérebros de mamíferos são evolucionariamente antigos. Uma seção do córtex motor do rato parece muito com uma seção do córtex auditivo humano, por exemplo. Neuroanatomistas geralmente não encontraram diferenças em cérebros de mamíferos no nível de tipos celulares únicos.

Mas então há os neurônios *von Economo* (VENs).

Onde esses neurônios são encontrados

Esses neurônios, nomeados em homenagem ao neurologista romeno Constantin von Economo, também são chamados de *células fusó*. Eles parecem ser células piramidais corticais grandes demais que têm uma árvore dendrítica excepcionalmente escassa (ou seja, têm relativamente poucas ramificações), mas têm conexões axoniais extensas pelo cérebro. Eis a parte interessante:

- » Esses neurônios são encontrados apenas em humanos e grandes macacos (chimpanzés, gorilas e orangotangos), algumas baleias e golfinhos, e elefantes. São mais comuns em humanos do que em qualquer outra espécie.
- » São encontrados apenas em duas regiões do cérebro: no córtex cingulado anterior (acredita-se ser uma área de controle executivo em relação a outras áreas corticais) e no córtex insular frontal e pré-frontal dorsolateral, que são também áreas de controle executivo.

Especulação sobre o que esses neurônios fazem

Uma especulação considerável ocorreu sobre se os neurônios von Economo são simplesmente uma variante estrutural extrema das células piramidais normais (a principal classe celular cortical envolvida em conexões de longa distância; veja o [Capítulo 2](#)) necessitadas por cérebros de tamanho grande, ou se têm alguma função e fisiologia únicas. Sua função é desconhecida. Algumas evidências indiretas indicam que são particularmente comprometidos no Alzheimer e em outros tipos de demência, mas isso pode ser um efeito, e não uma causa.

Alguns pesquisadores especulam que, dadas projeções extensivas, neurônios von Economo ligam várias áreas corticais. A vantagem de fazer isso com algumas células especializadas, em vez de várias (como é normal), poderia ser a de que os potenciais de ação de alguns neurônios von Economo seriam sincronizados em diferentes áreas corticais porque surgiram de uma única célula. Disparo neural sincronizado foi implicado como um mecanismo de atenção, porque os potenciais de ação chegando em alvos pós-sinápticos são muito mais eficazes se ocorrerem ao mesmo tempo, em vez de quando estão fora de fase. A ideia básica é a de que, entre todo esse disparo de fundo no cérebro, aqueles neurônios conduzidos por neurônios von Economo disparando sincronizadamente formem um conjunto autorreforçador que surja acima do ruído e alcance a atenção.

Se a função e fisiologia de neurônios von Economo possibilitaram de alguma

forma única a autoconsciência, por exemplo, isso produziria uma revolução na neurociência. Também poderia mudar profundamente a maneira pela qual as pessoas veem outras espécies em que esse neurônio é encontrado. O júri ainda não tomou uma decisão sobre isso.

Quando Tiramos as Rodinhas: Distúrbios Motores

Nossa habilidade de nos mover pode ser comprometida por dano ou doença que afete qualquer neurônio na cadeia de controle do córtex pré-frontal até os neurônios-motor alfa que saem da raiz ventral da medula espinhal e estimulam músculos.

Miastenia grave

A miastenia grave (MG) é uma doença autoimune que ocorre quando anticorpos bloqueiam receptores de acetilcolina na extremidade da placa motora da junção neuromuscular, interferindo com a ligação da acetilcolina aos receptores e, eventualmente, os destruindo. Os sintomas iniciais de MG incluem fraqueza muscular e fadiga, e normalmente envolvem músculos que controlam o olho e o movimento de pálpebras, expressões faciais, mastigação, deglutição e geração de fala. Depois afeta músculos respiratórios e músculos que controlam movimentos dos membros e do pescoço.

Imunossupressores às vezes são usados para reduzir a resposta imune em MG. A remoção da glândula timo também alivia sintomas ao reduzir respostas imunes.

Danos à medula espinhal e ao cérebro

O tipo mais comum de paralisia deriva do dano na medula espinhal que serve os axônios dos neurônios motores superiores primários indo do córtex à sinapse nos neurônios motores alfa inferiores que conduzem os músculos. Neurônios sensoriais vindo dessas áreas do corpo ao cérebro também são similarmente afetados. Se o dano na medula espinhal é abaixo dos segmentos espinais cervicais, o resultado típico é a *paraplegia*, em que o controle das pernas é perdido, mas o controle dos braços e mãos permanece. Danos em níveis mais

altos podem produzir *tetraplegia*, perda do controle dos quatro membros. Quando esses axônios são rompidos por um dano, eles não crescem de volta, e um grande segmento de toda a pesquisa em neurociência hoje está tentando entender o porquê.

Dano central pode produzir efeitos mais sutis, mas igualmente debilitantes. Danos a áreas do lobo frontal que controlam o movimento podem resultar em paralisia parcial ou *paresia* (fraqueza, em vez de paralisia total). Dano ao lobo parietal pode resultar em *apraxia*, a incapacidade de executar movimentos especializados, enquanto alguns controles permanecem, embora desajeitados.

Degeneração dos gânglios basais

Deficiências motoras podem também resultar da degeneração nos gânglios basais. Duas degenerações relativamente comuns e bem conhecidas são o mal de Parkinson e de Huntington.

Mal de Parkinson

A degeneração (especificamente a perda das células dopaminérgicas) da substância negra causa o mal de Parkinson (veja a [Figura 10-2](#)). A substância negra é parte do sistema de gânglios basais (veja a seção anterior “Planejando, corrigindo, aprendendo: Córtex pré-frontal e processadores subcorticais” para saber mais sobre o papel dos gânglios basais no movimento). Essa doença é caracterizada por uma rigidez postural encurvada e dificuldade de iniciar movimentos ou mudar a maneira de andar.

Tentativas na metade do século XX foram feitas para tratar a doença injetando dopamina naqueles com o mal, mas essa opção de tratamento foi ineficaz porque a dopamina não cruza a barreira hematoencefálica. No entanto, o precursor metabólico na produção celular da dopamina, L-dopa, *cruza* essa barreira e fornece alívio considerável, mas apenas temporário, dos sintomas.

Tratamentos com L-dopa eventualmente param de funcionar porque as células que convertem L-dopa em dopamina param de funcionar ou morrem. Nas últimas duas décadas, sucesso considerável foi alcançado em aliviar os sintomas do mal de Parkinson com uma técnica chamada *estimulação cerebral profunda* (ECP). A ECP parece ser mais eficaz quando o eletrodo de estímulo é colocado no núcleo subtalâmico, em vez de na substância negra. Pesquisadores ainda não têm certeza do porquê de essa localização ser melhor, e essa incerteza enfatiza

uma falta da compreensão total do complexo do circuito dos gânglios basais e sua relação com suas conexões para o tálamo e neocórtex.

Doença de Huntington

A doença de Huntington envolve a degeneração de células no corpo estriado (caudado e putâmen, os núcleos de entrada para os gânglios basais). É hereditária, de início tardio e, de algumas maneiras, tem sintomas opostos aos do mal de Parkinson.

Enquanto o paciente com Parkinson tem problemas para iniciar movimentos ou sequências de movimentos, os pacientes de Huntington exibem movimentos incontroláveis, como contorções e giros. O termo *coreia* no nome original dessa doença (coreia de Huntington) é relacionado à palavra “dança”, descrevendo movimentos incontroláveis e contínuos parecidos com uma *dança* em pacientes com Huntington.

Capítulo 11

Ações Inconscientes com Grandes Implicações

NESTE CAPÍTULO

Entendendo o papel do sistema nervoso autônomo

Entrando nos detalhes dos subsistemas simpático e parassimpático

Examinando ritmos circadianos, ciclos de sono e os diferentes estágios do sono

Abordando distúrbios do sono e distúrbios do sistema nervoso autônomo

Embora todos estejamos familiarizados com nossos sentidos da visão, audição, tato, paladar e olfato, que nos contam sobre o mundo à nossa volta, também temos sentidos menos conhecidos que nos contam sobre o mundo dentro de nós. Esses sentidos detectam e regulam coisas como nossa temperatura corporal, batimento cardíaco, sede, fome e estado de vigília. Muitas dessas funções reguladas internamente são parte do que é chamado *homeostase*, a manutenção ativa de vários aspectos do estado interno de nosso corpo.

As funções homeostáticas do sistema nervoso surgiram antes de todas as habilidades cognitivas superiores que foram ativadas pelo cérebro. Até invertebrados, como moluscos, vermes e insetos, têm sistemas nervosos que regulam processos metabólicos como a digestão. Essas funções homeostáticas são necessárias para as células do corpo viverem. Até disfunções pequenas nesses mecanismos reguladores podem comprometer rapidamente a saúde e, se

qualquer um falhar, a morte normalmente vem rápido.

A maioria dessas funções é mediada pelo sistema nervoso autônomo, que em vertebrados é distinto dos sistemas nervosos central ou periférico. Este capítulo examina como o sistema nervoso autônomo funciona, incluindo seu envolvimento na regulação do sono, uma função homeostática altamente necessária, mas pouco compreendida.

Trabalhando nos Bastidores: O Sistema Nervoso Autônomo

Embora tendamos a pensar que o cérebro é um órgão que produz pensamento e inteligência, ele também controla vários aspectos do metabolismo corporal, como frequência cardíaca, respiração, temperatura e ritmos circadianos. Geralmente não estamos conscientes das ações desses processos regulatórios. Em animais primitivos, como invertebrados, essas funções regulatórias são mediadas por cooperação de coleções de neurônios chamados gânglios. Em animais muito cerebrais, como mamíferos, essas funções regulatórias são mediadas por partes inferiores (caudais) do cérebro, como o tronco cerebral e a medula espinhal.

Os componentes regulatórios do sistema nervoso central interagem com o que é essencialmente outro sistema nervoso, o *sistema nervoso autônomo*. Ele é, na verdade, um sistema duplo, porque tem dois componentes, chamados ramos *simpático* e *parassimpático*, que agem em oposição um ao outro. As seções seguintes explicam o que é o sistema nervoso autônomo, o que ele faz e como funciona.

Entendendo as funções do sistema nervoso autônomo

Seu corpo faz muitas coisas das quais você geralmente não está ciente. Eis aqui apenas alguns exemplos; há muitos processos mais, quase numerosos demais para mencionar:

- » Seu coração bombeia sangue por sua vasculatura (a vasta rede de

vasos sanguíneos correndo pelo seu corpo e órgãos), carregando oxigênio e nutrientes para lá e retirando detritos da vizinhança de cada célula viva em seu corpo.

- » Você transpira em um dia quente ou quando se exercita.
- » Seu sistema digestivo processa comida para extrair nutrientes e, então, para eliminar os detritos que não podem ser usados. Seus rins filtram outros detritos.

Combinando os níveis de atividade de órgãos diferentes

Por todo o corpo, vários órgãos produzem, filtram e circulam substâncias essenciais que, no fim, são consumidas ou liberadas por células para serem removidas. Para funcionar eficientemente, os órgãos devem funcionar cooperativamente. Por exemplo, quando você transpira para eliminar o excesso de calor, seus rins devem acompanhar a perda de água para manter seus fluidos corporais em equilíbrio. O volume de fluxo sanguíneo precisa ser suficiente para circular qualquer nutriente e detrito conforme a necessidade.

Assim, uma função do sistema nervoso autônomo é combinar os níveis de atividade de diferentes órgãos para equilibrar várias planilhas de balanço de entrada/saída para consumíveis e detritos de células. Essas demandas são complexas o suficiente, mas não são a única coisa que o sistema nervoso autônomo faz.

Deixando-nos mudar entre estados calmos e ativos

A vida consiste em mais do que a digestão. Precisamos nos mover, às vezes bem rapidamente. Com movimentos rápidos, o máximo de sangue possível precisa ir aos músculos, e a frequência cardíaca e a respiração precisam acelerar para combinar com as exigências de metabólitos dos músculos, não as do sistema digestivo.



DICA

Você pode pensar sobre a dualidade dentro do sistema autônomo como correspondendo ao nosso corpo estando em dois estados principais:

- » Um estado homeostático tranquilo no qual conservamos recursos energéticos e alocamos e distribuimos eficientemente energia, nutrientes e detritos.
- » Um estado competitivo ativo no qual suprimimos a homeostase e alocamos todos os recursos que pudermos para a atividade energética para ganhar ou evitar perder alguma competição, mesmo se ficarmos esgotados e tivermos que “compensar” a energia e o rompimento do mecanismo homeostático mais tarde.

Nosso corpo muda do estado de manutenção homeostática, que existe quando as coisas estão calmas, para o estado competitivo, ativo quando estamos sob ameaça ou buscando comida ou um companheiro.

Dividindo e conquistando: Subsistemas simpático e parassimpático

O sistema nervoso autônomo é dividido em subsistemas *simpático* e *parassimpático* (veja a [Figura 11-1](#)). Como você pode ver na [Figura 11-1](#), muitos efeitos do subsistema simpático parecem ser o oposto dos efeitos do parassimpático. Considere estes exemplos:

Subsistema parassimpático	Subsistema simpático
Contrai a pupila	Dilata a pupila
Estimula a salivação	Inibe a salivação
Estimula a digestão	Inibe a digestão
Contrai a bexiga	Relaxa a bexiga
E assim por diante...	E assim por diante...

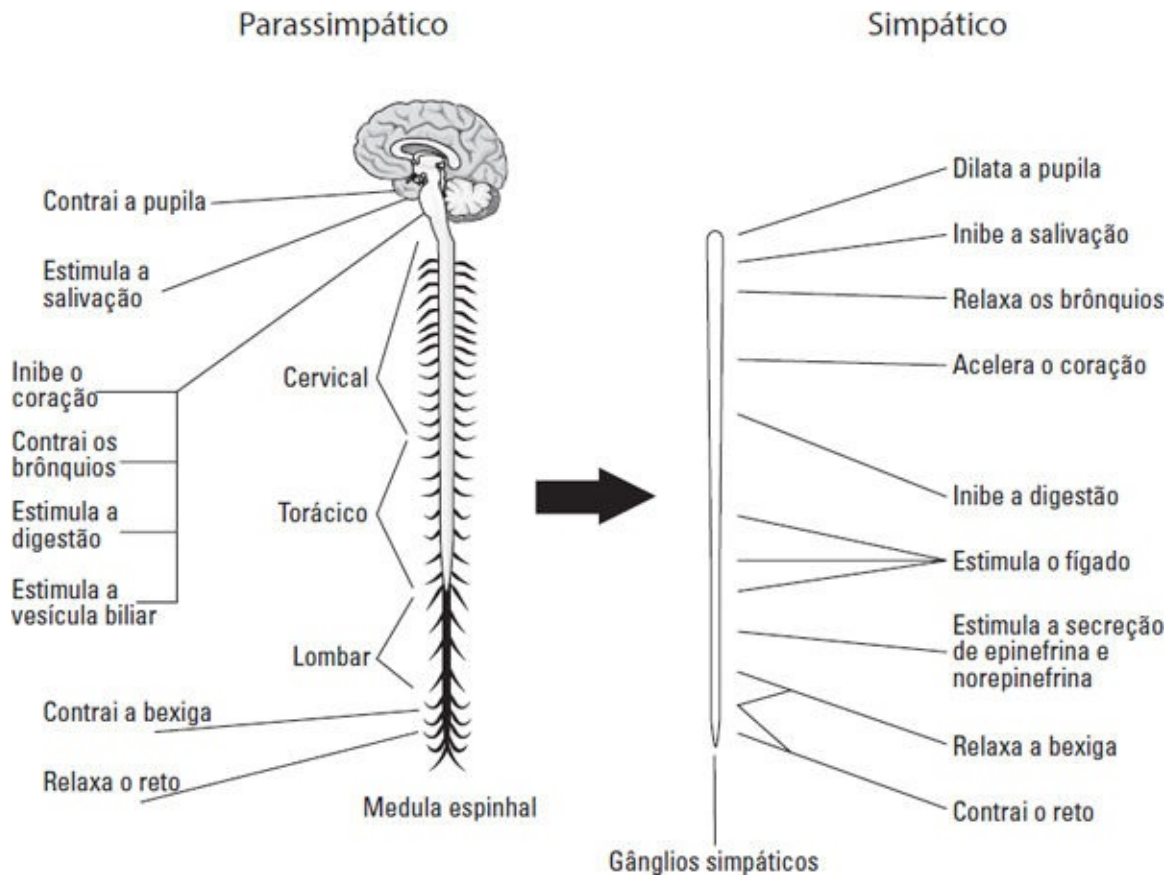


FIGURA 11-1: Os subsistemas simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo.

© John Wiley & Sons, Inc.



LEMBRE-SE

Por que o sistema nervoso autônomo tem essa estrutura de oposição dupla? Imagine que, como seus ancestrais, você tivesse que perseguir seu almoço antes de comê-lo. O sistema simpático “lutar ou correr” aumentaria a frequência cardíaca e a respiração (entre outras coisas) e desviaria o fluxo sanguíneo para longe do sistema digestivo para os músculos esqueléticos para permitir que você esteja muito ativo. Depois de pegar sua refeição, seria hora de se sentar e comê-la. O sistema parassimpático diminuiria seu metabolismo geral e direcionaria o fluxo sanguíneo para seu sistema digestivo, permitindo que extraia os nutrientes de que precisa da sua caça bem-sucedida. Todos os animais vertebrados têm uma versão similar desse sistema dual.

Ambos os subsistemas envolvem neurônios em segmentos espinhais específicos

ou em nervos cranianos que usam a acetilcolina como neurotransmissor.

O subsistema simpático: Lutar ou correr

Respostas de lutar ou correr são uma terminologia de abreviação para qualquer atividade que requeira atividade muscular voluntária de alto metabolismo. A necessidade percebida de se engajar em tal atividade, como ver um urso se aproximando, ativa a divisão simpática do sistema nervoso autônomo.

Essa divisão consiste de neurônios localizados nos segmentos torácico e lombar da medula espinhal (veja a [Figura 11-1](#)). Esses *neurônios colinérgicos* (neurônios que usam acetilcolina como neurotransmissor) fazem sinapse em neurônios nos gânglios simpáticos, um sistema de neurônios fora da medula espinhal correndo quase em paralelo a ela. Neurônios nos gânglios simpáticos fazem sinapse em órgãos-alvo, como o coração, pulmões, vasos sanguíneos e trato digestivo. Esses neurônios de segunda ordem usam a noradrenalina (norepinefrina) como neurotransmissor.

Um alvo simpático adicional é a medula adrenal. Neurônios pós-sinápticos de lá liberam uma pequena quantidade de epinefrina e norepinefrina na corrente sanguínea. A liberação de norepinefrina produz efeitos muito rápidos, de modo que apenas uma pequena quantidade de epinefrina precisar ser liberada para equilibrar o sistema.

O subsistema parassimpático: Está tudo bem!

A divisão parassimpática consiste de neurônios localizados no tronco cerebral e na medula espinhal sacral, que também usam acetilcolina como neurotransmissor. Esses neurônios fazem sinapse diretamente em neurônios em vários gânglios perto dos órgãos-alvo, como o coração. Esses neurônios ganglionares também usam acetilcolina como neurotransmissor. Os receptores do órgão-alvo para esses gânglios parassimpáticos têm receptores muscarínicos, um tipo de receptor metabotrópico para acetilcolina (veja o [Capítulo 3](#)).

Controlando o sistema nervoso autônomo

Ambas as divisões do sistema nervoso autônomo têm feedback sensorial dos órgãos-alvo. Esse feedback neural é usado em circuitos de controle da medula

espinhal local. O controle geral do sistema autônomo, particularmente o equilíbrio entre as divisões simpática e parassimpática, vem de níveis superiores que incluem o hipotálamo e a glândula pituitária, também chamada hipófise, assim como o tronco cerebral.

Obtendo feedback sensorial de órgãos-alvo

Assim como temos receptores para coisas fora do corpo, como detectores de luz (fotorreceptores) na retina, temos sensores dentro do corpo que detectam coisas como pressão sanguínea, temperatura e níveis de dióxido de carbono. Essa informação é usada para manter a homeostase.

A artéria carótida no pescoço, por exemplo, tem receptores (chamados *barorreceptores*, no seio carotídeo) que sentem a pressão sanguínea. Esses receptores enviam sinais de pressão alta através do nervo vago para o núcleo do trato solitário (NTS) na medula do tronco cerebral. O NTS projeta localmente ao núcleo ambíguo e ao núcleo vagal, que libera acetilcolina como parte do sistema parassimpático para desacelerar o coração.

Outro exemplo é a regulação de temperatura. Termorreceptores no hipotálamo respondem a temperaturas baixas ou altas do corpo enviando sinais para neurônios motores autônomos para produzir respostas como tremores ou suor. O hipotálamo também recebe entrada sensorial de temperatura de receptores de temperatura na pele, cuja atividade é retransmitida pela medula espinhal para o hipotálamo.

O hipotálamo: Controlando os subsistemas simpático e parassimpático

Um controlador importante do sistema nervoso autônomo é o hipotálamo. Ele é, na verdade, um conjunto de núcleos que ficam abaixo do tálamo. O hipotálamo está envolvido no controle de funções corporais, como fome, sede, temperatura corporal, fadiga e ritmos circadianos.

ATIVANDO O HIPOTÁLAMO

O hipotálamo é controlado ou ativado por projeções de áreas cerebrais abrangentes, incluindo as seguintes:

- » **Medula:** Entradas da medula ventrolateral carregam informações do estômago e do coração.

- » **Amígdala e hipocampo:** Entradas da amígdala são normalmente associadas a memórias de eventos aterrorizantes que ativam a divisão nervosa simpática do sistema autônomo via hipocampo. Há uma grande entrada do hipocampo para o corpo mamilar do hipotálamo, que permite que outros componentes da memória o modulem, incluindo lembranças de cheiros.
- » **Núcleo do trato solitário:** Comunica entradas viscerais e de paladar que controlam o comportamento alimentar.
- » **Lócus coeruleus, ou cerúleo:** É o produtor principal de norepinefrina no cérebro. O hipotálamo projeta para o lócus coeruleus, ou cerúleo, um local de liberação de norepinefrina, e recebe retorno de projeções do lócus coeruleus sobre o nível de secreção de norepinefrina (que também é modulada por outras entradas).
- » **Córtex orbitofrontal:** A entrada orbitofrontal é associada com reações fisiológicas para recompensa e punição.

Alguns desses sinais são subconscientes, mas você é consciente de outros. Por exemplo, se fica com medo ao assistir a um filme de terror, você está consciente da resposta de lutar ou correr sendo ativada: você fica tenso, seu coração acelera, e você pode começar a suar.



LEMBRE-SE

A ativação provavelmente ocorre em vários circuitos neurais de baixo nível, e é tão rápida, que a resposta de lutar ou correr entra em ação antes de você notá-la. Um grande psicólogo americano, William James (1842-1910), apontou que a ordem dos fatores não é ver um urso, ficar com medo e correr, mas, sim, ver um urso, correr e depois ficar com medo. No entanto, algumas hipóteses atuais defendem que as reações cognitiva e autônoma ocorrem simultaneamente.

LIBERANDO NEURO-HORMÔNIOS

Como já mencionado, para que o hipotálamo e, por sua vez, o sistema nervoso autônomo sejam ativados adequadamente, precisa ocorrer uma integração complexa de sinais do sistema nervoso central.

Por exemplo, ao ver um urso, o sistema simpático deve ser ativado com base em coisas como seu medo de urso, memória do abrigo mais próximo para o qual pode correr e armas em potencial que possa usar. O sistema simpático deve, então, aumentar os componentes interagentes associados com o fluxo sanguíneo, como frequência cardíaca e dilatação vascular, e combinar a saída do pulmão ao maior fluxo sanguíneo, aumentando a respiração e dilatando os brônquios. Enquanto isso, a maioria dos sistemas aumentados pelo sistema parassimpático deve ser inibida, como o digestivo, e funções do fígado e da vesícula biliar. Durante o tempo em que você está correndo, sua temperatura corporal aumenta, e isso é compensado pelo suor. Se correr por um longo período, consome a maioria da glicose disponível em sua corrente sanguínea e começa a metabolizar lactato.

Uma maneira pela qual os núcleos do hipotálamo exercitam esse controle é pela secreção de *neuro-hormônios* (liberação hipotalâmica de hormônios), que agem na glândula pituitária, ou hipófise, na base do cérebro, para liberar hormônios pituitários específicos. Alguns dos numerosos hormônios secretados pelo hipotálamo incluem os seguintes:

- » **Vasopressina:** Um hormônio peptídeo, a vasopressina controla a permeabilidade dos túbulos renais para ajudar a reabsorver e conservar substâncias necessárias no sangue, particularmente água, ao concentrar a urina. Também contrai a vasculatura periférica, aumentando a pressão sanguínea arterial.
- » **Somatostatina:** Há dois peptídeos da somatostatina, ambos agem no interior do lobo da pituitária. Esses peptídeos inibem a liberação de hormônios estimulantes da tireoide e de crescimento quando seus níveis estão muito altos. A somatostatina também reduz as contrações do músculo liso no intestino e suprime a liberação de hormônios pancreáticos.
- » **Oxitocina:** Foi conhecida primeiro por seu papel na reprodução feminina, disparando a distensão do cérvix e do útero e estimulando a amamentação. A oxitocina sintética (Pitocina) às vezes é administrada durante o parto para acelerar o processo de nascimento. Níveis circulantes de oxitocina também afetam comportamentos maternos como reconhecimento social, afinidades de pares e o orgasmo feminino. Dar Pitocina a homens também mostrou aumentar o comportamento socialmente cooperativo.

- » **Hormônios reguladores do crescimento:** O hipotálamo também controla a liberação de vários hormônios reguladores do crescimento, alguns dos quais também são controlados pela liberação da somatostatina. Hormônios do crescimento como a somatotropina têm efeitos diretos na redução da absorção de lipídios (gordura) por células e efeitos indiretos na promoção do crescimento de ossos.

Sinais de cruzamento: Quando o sistema nervoso autônomo erra

Respostas simpáticas de lutar ou correr desviam os recursos corporais de mecanismos homeostáticos necessários, como a digestão, para permitir esforço muscular voluntário rápido e prolongado. Entretanto, se esse desvio é constante e excessivo, há um preço a pagar. Estresse crônico é um nome normalmente dado à superativação contínua do sistema simpático. Os efeitos fisiológicos específicos da superativação do sistema nervoso simpático do estresse crônico incluem:

- » Supressão do sistema imunológico
- » Redução do crescimento (devido à supressão dos hormônios do crescimento)
- » Problemas para dormir
- » Disfunção de memória

Muitos desses sintomas estão associados com altos níveis circulantes de cortisol, liberado pela glândula adrenal.

A resposta ao estresse crônico, tanto em forma quanto em quantidade, pode diferenciar consideravelmente entre indivíduos. Em mulheres, o acúmulo de gordura em volta da cintura frequentemente acompanha o estresse crônico, enquanto que homens experimentam uma redução na libido e o risco de disfunção erétil. Ambos os sexos podem experimentar depressão, queda de cabelo, doença cardíaca, ganho de peso e úlceras. Até alcoolismo e fibromialgia foram ligados ao estresse crônico. Esses problemas podem ocorrer mesmo se nenhuma ameaça real estiver presente no ambiente. Luz ou barulho excessivo, sentimentos de aprisionamento e subordinação social podem induzir ao estresse.

Ele também pode adicionar problemas de sono e outros problemas de saúde.

A partir dos problemas causados pelo estresse crônico, não conclua que todo estresse é ruim. A baixa estimulação em um ambiente pobre e tedioso mostrou ter efeitos negativos no aprendizado e desenvolvimento, e alguns estudos recentes até sugeriram que ambientes intensos diminuem o ritmo de crescimento de tumores cancerígenos.



LEMBRE-SE

De muitas maneiras, o estresse psicológico é como o exercício. Exercício moderado ajuda os músculos a se adaptarem, ficando mais fortes. Quando o exercício é severo demais ou um tempo inadequado é reservado para a recuperação, podem ocorrer inflamação e danos duradouros para articulações, ligamentos e tendões. O estresse funciona do mesmo jeito. Humanos (e todos os animais) evoluíram para lidar e responder adequadamente a uma quantidade moderada de incerteza em seus ambientes.

Bons Sonhos: O Sono e os Ritmos ou Ciclos Circadianos

Todos os animais com cérebro avançado, como todos os vertebrados e até cordados como tubarões, dormem. Você pode pensar que dormir é um tempo de ficar confortável com seu travesseiro favorito e cobertor confortável, mas dormir é, na verdade, um estado do cérebro e do corpo em que a consciência fica ausente ou severamente reduzida, mas a atividade cerebral permanece. Não é o mesmo que a hibernação ou o coma.

Embora todos os mamíferos e a maioria dos peixes, répteis e anfíbios durmam, ninguém sabe realmente por quê. Hipóteses variam de uma necessidade de conservar energia a alguma vantagem em ficar escondido e parado à noite para evitar predadores. E nenhuma teoria para a *função* do sono que foi proposta está próxima do universalmente aceitável.

Apesar da falta de uma explicação clara para uma proposta primária para o sono,

é claro que coisas importantes acontecem durante este. Também é claro que há diferentes tipos de sono (estágios) e que a privação deste produz efeitos nocivos, como disfunção cognitiva. As seções a seguir têm os detalhes.

Sincronizando o relógio biológico com exposição à luz

Uma coisa sobre o sono que os cientistas entendem relativamente bem é como ele é controlado. O ciclo sono-vigília é um ritmo ou ciclo circadiano baseado na sincronização entre um “relógio” biológico intrínseco e a exposição à luz do dia.

O relógio consiste de um conjunto de células interconectadas em um núcleo do hipotálamo chamado *núcleo supraquiasmático* (NSQ), que significa “núcleo acima do quiasma”. Embora a atividade dessas células controle o ritmo ou ciclo circadiano geral em humanos e todos os outros vertebrados, essas células também existem em organismos primitivos e em entidades unicelulares, como as algas.



PAPO DE
ESPECIALISTA

Uma função de tais ritmos ou ciclos em organismos unicelulares é evitar a replicação de DNA durante alta exposição à luz ultravioleta durante o dia. Outra pode ser ganhar uma vantagem sobre outros organismos, tornando-se mais ativo logo antes do amanhecer, em vez de esperar pela luz em si.

Ciclos ou ritmos circadianos em células são controlados por uma rede genética. Um jogador crucial na rede é a proteína PER, cujos níveis variam em um ciclo de 24 horas. A expressão de PER e algumas outras proteínas do relógio, como CRY, é controlada por outra proteína, chamada CLOCK-BMAL. No ciclo ou ritmo circadiano, os níveis de PER sobem, e em seguida seu promotor CLOCK-BMAL é inibido, e então os níveis de PER diminuem. O tempo para o ciclo ou ritmo circadiano de concentração é de aproximadamente 24 horas, e ocorre em praticamente todas as células corporais em todas as formas de vida na Terra, incluindo organismos unicelulares.

Tempos de ciclo intrínseco versus real

O tempo do ciclo ou do ritmo circadiano na rede do núcleo supraquiasmático e em qualquer outro lugar do corpo é de aproximadamente 24 horas, mas raramente exato. Pessoas diferentes têm tempos de ciclo intrínseco diferentes, que pode ter uma variação de horas em relação ao ciclo estimado de 24 horas. Na verdade, a maioria das pessoas tem tempos de ciclo de cerca de 25 horas. Nossos ciclos intrínsecos são sincronizados com o ciclo de 24 do mundo real através da exposição à luz, especialmente a luz do sol no início do dia.

Cientistas descobriram o relacionamento entre os tempos de ciclo intrínseco e os do ciclo do mundo real por experimentos em que os voluntários viviam em salas fechadas sem dicas externas sobre o tempo real. Esses voluntários começaram a “funcionar livremente”, de acordo com seu próprio tempo de ciclo intrínseco, e se tornaram cada vez mais defasados do tempo real quanto mais ficavam em isolamento. Muitas pessoas cegas também funcionam livremente e têm dificuldade em lidar com planejamentos do tempo real porque tendem a ficar defasadas. (Evidências recentes indicam que a luz fraca constante mantida durante esses experimentos afetava o tempo de ciclo intrínseco aparente e que manter os sujeitos em escuridão total dá uma resposta mais próxima de 24 horas.)

O papel das células ganglionares da retina

O mecanismo para a sincronização do relógio intrínseco com a luz externa envolve as atividades de uma classe especial de células ganglionares da retina chamadas *células ganglionares intrinsecamente fotossensíveis*, que projetam para o núcleo supraquiasmático.

Essas células são únicas, pois têm seu próprio pigmento visual que as permite responder diretamente à luz. Em outras palavras, não são conduzidas por fotorreceptores da retina pela rede de processamento retinal normal da luz (veja o [Capítulo 5](#) para saber mais sobre a retina). Embora as células ganglionares intrinsecamente fotossensíveis também tenham essa entrada “normal” do fotorreceptor, essa não é a entrada que controla os ritmos circadianos.

Os cientistas sabem disso porque algumas doenças degenerativas de fotorreceptores retiniais em humanos e animais resultam na morte de todos os fotorreceptores, e ainda assim esses humanos e animais podem se sincronizar com a luz. Por outro lado, doenças (como o glaucoma) que matam todas as células ganglionares retiniais eliminam a habilidade de sincronização.



PAPO DE
ESPECIALISTA

Alguns vertebrados de sangue frio, como sapos e salamandras, têm o que é chamado de “terceiro olho” ou “olho parietal”, que emana da glândula pineal. Esse olho não “vê” no sentido tradicional, mas neurônios intrinsecamente fotossensíveis nesse olho recebem estímulos luminosos suficientes passando pelo fino crânio desses animais para sincronizar seus ritmos circadianos.

Observando os diferentes estágios do sono

Pouco é sabido sobre qualquer diferença na função das quatro fases do sono. O que os pesquisadores sabem é que o sono, que é induzido pelo ritmo ou ciclo circadiano, faz ciclos por vários estágios característicos, cada qual com suas propriedades únicas.

Se você observar alguém dormindo, uma das diferenças mais óbvias é se os olhos estão se movendo. Durante alguns estágios do sono, os olhos da pessoa se movem rápida e quase continuamente, enquanto em outros estágios os olhos parecem se mover muito pouco. Isso distingue o sono do *movimento rápido dos olhos* (REM, do inglês *rapid eye movement*) do sono *não REM* (NREM). O sono NREM é ainda mais dividido em fases distintas, denominadas N1, N2, N3 e N4 (algumas fontes não incluem um quarto estágio NREM). Os estágios NREM ocorrem em ordem ascendente ou descendente, com transições ocasionais de N2 para REM.

Sono NREM

As fases iniciais do sono consistem na transição da vigília para sono profundo através das fases NREM, chamadas N1, N2, N3 e, às vezes, N4.

A [Figura 11-2](#) mostra um registro das fases de sono de uma típica noite, chamado *hipnograma*. (Note que o sono REM está mais próximo da fase de vigília.) Normalmente a pessoa desce para N1, depois N2, N3, e assim por diante, em ordem (embora nem sempre alcance N4 no primeiro ciclo). A pessoa então oscila de volta pelas fases N até REM (cerca de 90 minutos depois de

dormir), e desce novamente. Mais tarde da noite, as fases são cada vez mais rasas, às vezes não alcançando N3 ou N4. Ocasionalmente há também breves transições de REM para vigília momentânea. (**Nota:** Essa figura ilustra uma média “típica” do conjunto de ciclos. Pessoas diferentes têm padrões diferentes, e o padrão da mesma pessoa pode variar consideravelmente de noite a noite.)

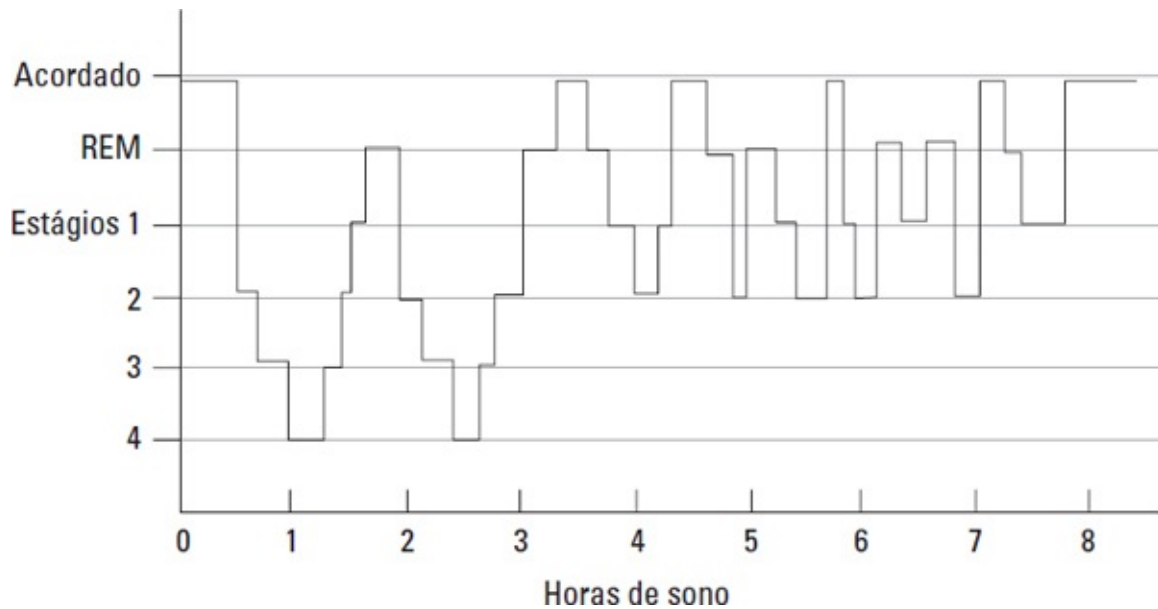


FIGURA 11-2: Hipnograma mostrando os estágios do sono.

© John Wiley & Sons, Inc.

As fases NREM são caracterizadas por mudanças distintas nos padrões EEG. A [Figura 11-3](#) mostra típicas formas de onda de EEG registradas durante estágios de sono REM e NREM.

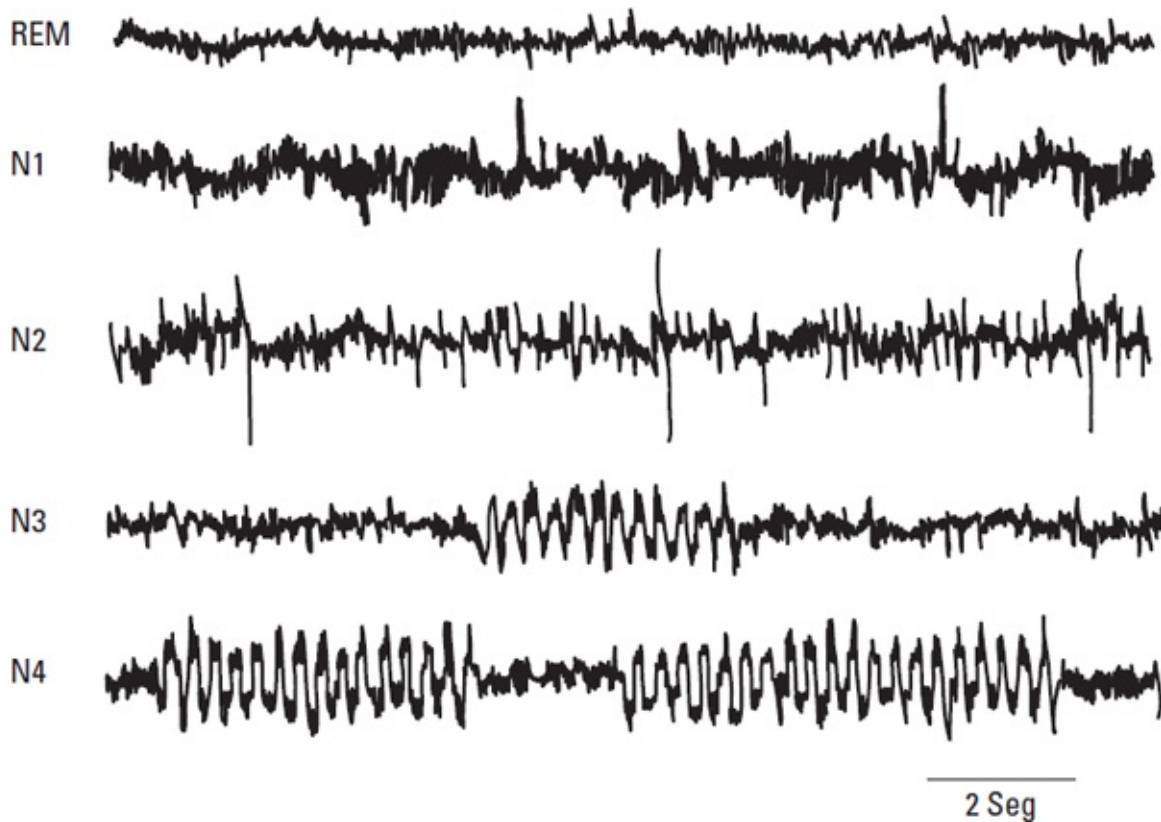


FIGURA 11-3: Padrões de EEG típicos em diferentes estágios do sono.

© John Wiley & Sons, Inc.

O estado de vigília normal é associado com uma predominância de ritmos beta no EEG, enquanto o relaxamento acordado, como durante a meditação, muda os ritmos do EEG de beta para alfa. No primeiro estágio do sono há lentos movimentos dos olhos característicos tecnicamente chamados de *movimentos lentos dos olhos* (SREMs, do inglês *slow rolling eye movements*). Nessa hora, ondas alfa quase desaparecem do EEG e ondas teta começam a predominar. O estágio N2 também é dominado por ondas teta, mas mudam para ondas delta em N3 e N4. N4 é o estágio mais profundo do sono, do qual é mais difícil acordar.

Sono REM

O sono REM é a fase em que a maioria dos sonhos ocorre. Esse estágio ocupa cerca de um quarto do tempo total de sono e é caracterizado por altas frequências no EEG. A atividade de alta frequência no EEG reflete o fato de que as atividades motoras que ocorrem nos sonhos, como correr, estão associadas às atividades no lobo frontal nas áreas de sequenciamento motor, mas sua saída é bloqueada na medula espinhal para que movimentos reais sejam inibidos, apesar da atividade nas áreas cerebrais de controle de movimento inicial.

SONO REM E O APRENDIZADO

Pesquisas recentes mostraram que o sono REM é importante para consolidar o aprendizado. Durante o sono REM, o que foi aprendido naquele dia é colocado na memória de curto prazo e transferido para a memória de longo prazo. Pesquisadores acreditam que a memória de curto prazo envolve sinapses no hipocampo que foram transitoriamente reforçadas pela experiência via potencialização em longo prazo. Essas são as sinapses que receberam entrada coincidente de várias áreas do córtex que eram parte da representação sensorial do que foi aprendido (cores e padrões, por exemplo). Durante o sono, essas sinapses hipocampais ativadas realimentam e ativam as áreas do córtex que as ativaram (veja o [Capítulo 15](#) para saber mais sobre memória e hipocampo). Isso causa a existência de um tipo de circuito cortical “ressonante” para aquela representação. Pesquisadores também postulam que sinapses que são potenciadas durante atividades em vigília são pareadas de volta para que o cérebro esteja pronto para crescimento sináptico renovado durante o aprendizado.

Eis um exemplo de como o hipocampo transfere memórias para o longo prazo durante o sono. Experimentos em que ratos eram treinados a navegar por labirintos mostraram que sequências de atividade nas células de local hipocampal, que codificam a localização em labirinto, “repassavam” a sequência de navegação do labirinto durante o sono do rato. A privação do sono, especificamente do sono REM, rompia essa reprodução e a habilidade dos ratos de reter o aprendizado que ocorria durante suas práticas durante o dia.



PAPO DE
ESPECIALISTA

O sono REM também parece ser importante sem nenhuma outra razão que não a privação do sono levar à compensação desproporcional do componente REM do sono. Pesquisas em humanos mostram que quando somos privados de nosso sono, passamos proporcionalmente mais tempo em sono REM do que em fases NREM. Crianças também não só dormem mais do que adultos, mas passam uma grande proporção do sono em REM.

UM MUNDO DE SONHADORES

Pesquisadores acreditam que todos os mamíferos e a maioria se não

As sequências de eventos que ocorrem no mamífero e a maioria, se não todos, dos vertebrados dormem. Embora não possamos saber diretamente se animais não humanos sonham durante o sono ou qual seria o conteúdo desses sonhos, é claro que muitos animais exibem características EEG de sono REM que são acompanhadas pelo sonho em humanos. Se animais são privados do sono, eles também, quando podem dormir, entram em REM mais rapidamente e passam mais tempo dormindo em REM.

Você pode notar facilmente o sono REM nos cães ao observar os movimentos dos olhos através das pálpebras fechadas e os movimentos suprimidos e as vocalizações que marcam esse período de outros estágios não REM mais profundas.

SONHE UM POUCO COMIGO

Sonhos normalmente ocorrem durante o sono REM e são lembrados de modo mais vívido se a pessoa acordar durante ou logo depois do estágio REM. Sonhos envolvem imagens e sequências de eventos, como voar, que são literalmente “fantásticas” — ou seja, desobedecem leis normais da física.

Em muitas tradições religiosas se acredita que os sonhos conectam a pessoa a uma realidade alternativa que pressagia o futuro ou informa a pessoa por meio de processos extranormais. Do ponto de vista da neurociência, no entanto, sonhos são um fenômeno cognitivo que acompanha o sono REM, e a neurociência tem pouco a dizer sobre o significado do conteúdo cognitivo dos sonhos. Como o aspecto fantástico dos sonhos se assemelha a pensamentos psicóticos, eles podem representar atividades cerebrais que talvez ocorram em todas as pessoas e que não são controladas por restrições racionais durante o processo do sonho.

Do ponto de vista evolucionário, a quase universalidade do sonhar em humanos e evidências de que sonhar também ocorre em outros mamíferos sugerem que os sonhos têm alguma função. O contra-argumento é o de que o sono REM tem uma função, mas os sonhos em si, que só acontecem no sono REM, por coincidência, são insignificantes. Atualmente não há consenso científico sobre o assunto.

Associações funcionais dos ritmos

cerebrais

O EEG é um registro feito por eletrodos colocados no couro cabeludo. Esses eletrodos mostram atividade cerebral constante, esteja o sujeito acordado ou dormindo. As frequências presentes no EEG refletem aspectos do estado cerebral, como a fase do sono ou o estado de alerta enquanto acordado. Os tipos de ondas presentes no EEG são frequentemente descritos como *ritmos* e recebem nomes do alfabeto grego, como *alfa*, *beta*, *gama*, *delta* e *teta*. A força de cada ritmo é a quantidade de amplitude na banda de frequência para aquele ritmo.

Tipo de Ritmo	Frequência
Alfa	8-13 Hz (ciclos por segundo)
Beta	13-30 Hz
Gama	30-100 Hz
Delta	0-4 Hz
Teta	4-8 Hz

A [Figura 11-4](#) mostra como ficaria um intervalo de 4 segundos dominado por cada um desses ritmos. (**Nota:** Na vida real, vários ritmos são ativados simultaneamente, e a frequência exata de cada ritmo muda ao longo do tempo, então traços de EEG reais teriam uma aparência muito mais turbulenta do que esses exemplos.)

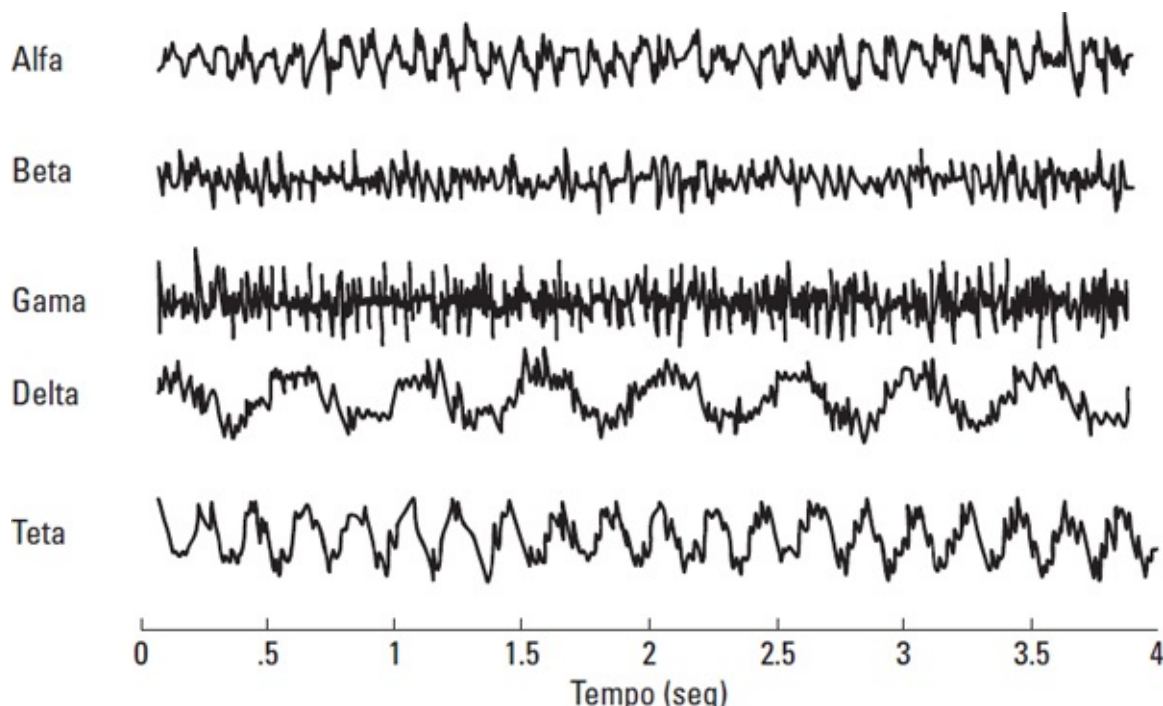


FIGURA 11-4: Ritmos EEG em um intervalo de 4 segundos.

© John Wiley & Sons, Inc.

Uma das principais funções de registros EEG é detectar as ondulações de *fuso* ou *ictais* que correm em EEGs de pacientes com epilepsia. Um pequeno número de tais fusos é normalmente produzido no sono N2, como os três picos bifásicos de amplitude alta na [Figura 11-3](#).

Ritmos alfa

Ritmos alfa são normalmente associados a estados cerebrais como a meditação e são mais fortes com os olhos fechados.



PAPO DE ESPECIALISTA

Um movimento popular nas décadas de 1960 e 1970 usou monitoramento eletrônico de ondas alfa em *biofeedback* para aumentar a atividade de ondas alfa como meio de aprofundar ou melhorar o estado meditativo. Pessoas, e até animais como gatos, podem realmente aumentar a produção de ondas alfa com *biofeedback*. Investigar se a produção aumentada de ondas alfa leva à função cognitiva em um plano superior é algo além do escopo desta discussão, mas é claro que a meditação (e a oração) podem reduzir a ansiedade.

Ondas beta

Associadas à vigília, e mais proeminentes em lobos frontais. Ocorrem durante o pensamento concentrado ou o pensamento associado com esforço mental.

Ondas gama

Ondas gama foram relacionadas ao processamento de informações no cérebro, particularmente em “ligar” diferentes regiões do cérebro por meio de disparos sincronizados (veja o [Capítulo 14](#) para uma discussão sobre a hipótese da memória de curto prazo como uma interação das ondas de EEG teta e gama embutidas). A atividade consciente de vigília é normalmente associada ao domínio de ondas beta e gama no EEG, embora haja variação considerável entre sujeitos e no mesmo sujeito, dependendo do humor, exigências da tarefa e outros fatores.

Ondas delta

Ondas delta são quase sempre características de sono profundo com baixa ondulação (N3 e N4, discutidos antes). Elas parecem se originar de maneira coordenada em interações do tálamo, do córtex e da formação reticular sob controle de mecanismos de sono hipotalâmicos.

Teta

Ondas teta são frequentemente associadas à inibição que ocorre no cérebro, como quando uma resposta normalmente automática a um estímulo é suprimida. Acredita-se que também são associadas com a memória de curto prazo.

Controlando os ciclos do sono

O controle do sono geral é a parte do ritmo ou ciclo circadiano mediado pelo núcleo supraquiasmático, que sincroniza todo o corpo a um único relógio. Esse relógio é “configurado” pela exposição à luz do início do dia devido às ações das células ganglionares retinais intrinsecamente fotossensíveis que projetam para o núcleo supraquiasmático via trato retino-hipotalâmico.

O controle de ciclos do sono específicos, como o REM, ocorre pela atividade dos neurônios no tronco cerebral, especialmente os que são chamados células *sleep-on* na área do tegmento pontino do sistema ativador reticular (uma “estrutura” difusa que se estende da medula espinhal pelo tronco cerebral e inclui áreas em várias estruturas subcorticais). REM também é associado com a liberação reduzida de neurotransmissores serotonina, norepinefrina e histamina, mas alta liberação de acetilcolina e dopamina.

Entre as fases não REM do sono, os estágios 3 e 4 são os de sono profundo. São chamados, às vezes, de *sono de baixa ondulação* devido à dominação do EEG por ondas delta (veja as [figuras 11-3](#) e [11-4](#)). O sono de baixa ondulação é conhecido por ser prolongado se a duração do estado de vigília que o antecede for maior que o normal. No entanto, paradoxalmente, alguns sonhos ocorrem durante o sono de baixa ondulação, embora muito menos do que durante REM. Isso foi verificado ao acordar sujeitos nesta fase (enquanto monitorados por registros EEG).

Embora os níveis de acetilcolina sejam elevados em outras fases do sono, se comparados com a vigília, eles diminuem no sono de baixa ondulação. Cientistas

supõem que níveis altos de acetilcolina em sono REM mantenham o fluxo de informações do neocórtex para o hipocampo, enquanto baixos níveis de acetilcolina no sono de baixa ondulação permitem a transferência de informações do hipocampo de volta para o neocórtex, como parte de consolidação da memória.

Sonhos não tão bons: Combatendo os distúrbios do sono

Em 2012, a OMS divulgou que 40% da população mundial apresenta algum tipo de distúrbio ou síndrome do sono. No Brasil, 43% da população não consegue dormir da maneira correta. Além disso, distúrbios do sono podem ser extremamente perigosos em profissões como a de motorista de caminhão e em empregos de alto risco em fábricas. Até sem qualquer problema subjacente de sono em circunstâncias normais, a falta de sono suficiente, como durante a criação dos filhos ou em turnos rotativos, pode causar sérios distúrbios. Muitos distúrbios do sono também podem causar uma gama de problemas até para pessoas que têm a oportunidade adequada e apropriada para dormir. Veja a seguir alguns exemplos comuns dos distúrbios do sono.

- » **Insônia primária:** A insônia (inabilidade de dormir) é primária quando há dificuldade crônica de dormir ou continuar dormindo, sem uma causa conhecida (como dor). Pode aparecer quando essa inabilidade induzida do estresse se torna crônica mesmo que o estresse seja removido. Ela também pode resultar de uma lesão ou dano nos centros de controle hipotalâmicos do sono, como o núcleo supraquiasmático ou uma diminuição na liberação de melatonina, como se pensa ocorrer com o envelhecimento.
- » **Narcolepsia:** A tendência de dormir durante o dia em horas inadequadas é chamada *narcolepsia*. Ela é às vezes acompanhada por *cataplexia*, fraqueza muscular repentina induzida por emoções fortes. Sabe-se que a narcolepsia é causada por mutações genéticas. Várias raças de labradores e dobermans com narcolepsia genética foram criadas para estudos científicos.
- » **Síndrome das pernas inquietas:** Quase todo movimento muscular voluntário é suprimido durante o sono. No entanto, pessoas com a síndrome da perna inquietas (SPI) experimentam movimentos de

membros durante o sono, incluindo puxões, principalmente nas pernas, mas muitas vezes nos braços e até no tronco. A SPI pode variar de casos muito leves a severos o suficiente para causar perda significativa de sono. Pode piorar progressivamente ou parar de repente. Algumas SPIs são genéticas e muitos casos são associados com deficiências de ferro e dopamina.

Existe uma associação entre o mal de Parkinson, a perda de células dopaminérgicas na substância negra (veja o [Capítulo 10](#) para saber mais sobre os gânglios basais) e a SPI. A gravidez e algumas medicações antipsicóticas aumentam os sintomas de SPI.

- » **Sonambulismo:** O sonambulismo envolve se engajar em atividades normalmente associadas à vigília durante o sono de baixa ondulação. Embora sua causa exata seja desconhecida, parece ter um componente genético devido ao agrupamento em famílias afetadas. O sonambulismo normalmente começa na infância, mas diminui com o tempo, o que reforça a teoria de estar associado a algum atraso na maturação. É às vezes aumentado por antidepressivos como benzodiazepinas.

As pessoas quase nunca têm consciência durante o sonambulismo e podem não só se machucar, mas cometer atos violentos. Esse fenômeno apresenta não só desafios a sistemas judiciais, que devem determinar a culpa por tais atos, mas também oportunidades para autores de novelas.

- » **Jet lag:** Ciclos circadianos se reduzem funcionalmente a ciclos de luz-escuridão ocorrendo em um ritmo contínuo de aproximadamente 24 horas de duração ao correr livremente. No entanto, se o ciclo de luz é modificado (“luz do dia” — seja natural ou artificial — aumentada ou reduzida), mudar o ritmo pode precisar de vários ciclos. Nossos ancestrais nunca experimentaram essa demanda no mundo natural, é claro, mas viagens de avião e mudanças de turno em trabalhos artificialmente iluminados podem, em um dia, mudar o ciclo de luz ao qual humanos são expostos. Tal mudança causa um problema de sono, conhecido como *jet lag* no caso de viagens, em que seu corpo permanece no ciclo circadiano

anterior, apesar de estar fisicamente em um diferente. Problemas do tipo jet lag são frequentemente experimentados por trabalhadores que mudam de turno com frequência.

Recentemente o tratamento do jet lag com melatonina tem obtido sucesso. A melatonina é um hormônio produzido pela glândula pituitária, ou hipófise, durante a escuridão e interrompida ao primeiro sinal de luz. Tomar melatonina na hora que você deveria dormir no novo horário, em alguns casos, ajuda a induzir o sono. A exposição à luz muito clara pela manhã no novo horário também é útil.

» **Apneia do sono:** É caracterizada por pausas anormais na respiração durante o sono, muitas vezes indicada pelo ronco. Na *apneia do sono central*, a respiração é interrompida por esforço respiratório insuficiente, enquanto a *apneia do sono obstrutiva* se deve ao bloqueio físico da passagem de ar, normalmente acompanhada pelo ronco. Essa última, em homens, é conhecida como uma causa significativa de perda do sono em mulheres.

4

Inteligência: O Cérebro Pensante e a Consciência

Nesta parte...

Descubra que a inteligência é multifacetada e, apesar do dr. Spock, inclui emoções como um componente essencial.

Veja como e onde os pensamentos são processados no cérebro da entrada sensorial à consciência.

Descubra qual parte do cérebro é responsável pelo resto dele, o nível executivo do funcionamento.

Veja o que realmente acontece no cérebro quando aprendemos e lembramos de coisas ou até esquecemos o que aprendemos.

Descubra como o cérebro muda sua estrutura durante o desenvolvimento e aprendizado.

Veja o que dá errado no cérebro em disfunções neurológicas, doenças psiquiátricas e anormalidades congênitas, assim como quando drogas são ingeridas.

Capítulo 12

Entendendo a Inteligência, a Consciência e as Emoções

NESTE CAPÍTULO

Observando os tipos e a natureza da inteligência

Entendendo o papel das emoções na cognição

Processando emoções por meio do sistema límbico

Ficando consciente dos detalhes sobre consciência

Como os humanos precisam fazer muitos tipos diferentes de coisas complexas, há muitos tipos diferentes de inteligência. A inteligência requerida para fazer e usar ferramentas, por exemplo, é muito diferente da daquela necessária para entender que suas ações estão irritando alguém que pode machucá-lo. Não só existem vários tipos de inteligência (habilidades de linguagem *versus* espaciais, para citar apenas duas), mas a inteligência também existe em vários níveis. Uma pessoa pode exibir inteligência excepcional em escolher vencedores prováveis em uma corrida de cavalos, mas não ter inteligência para saber que apostar em cavalos provavelmente não fornece uma fonte de renda segura e de longo prazo.

O tipo de inteligência que aprendemos na escola é principalmente baseado em regras (se essas circunstâncias existem, então isso acontece...) e exprimível em linguagem. Em contraste ao pensamento baseado em regras estão as emoções. Emoções são sentimentos, muitas vezes não exprimíveis em palavras, trazidas à tona por circunstâncias. Embora sejam pensadas como o oposto da razão, as emoções são uma parte útil e necessária da cognição. Elas não só medeiam

aspectos instintivamente controlados do comportamento, como evitar gafes sociais, mas também permitem o aprendizado e o comportamento adaptativo que não é baseado em regras. Danos a partes específicas do cérebro, como o córtex orbitofrontal, podem produzir indivíduos com QIs normais, mas processamento emocional defeituoso que é severamente disfuncional em situações reais.

Este capítulo mergulha na inteligência, emoção e *consciência*, a percepção explícita de nossos próprios pensamentos e experiências, que é a máxima manifestação da inteligência.

Definindo Inteligência

Inteligência é algo que a maioria de nós define referenciando exemplos, em vez de qualquer regra específica. A inteligência é exibida em comportamento adaptativo, ou seja, adequadamente responsivo a circunstâncias, especialmente quando elas são complexas e em mutação. Um aspecto importante da inteligência é a habilidade de fazer previsões. Essa habilidade é normalmente ativada pelo aprendizado e seu resultado, a memória. Ao notar nuvens no céu, por exemplo, pode ser inteligente levar um guarda-chuva ao cinema, porque poderá estar chovendo quando você sair, mesmo que não esteja chovendo agora.

Algum poder de previsão, sem dúvida, existe em nossos genes. A inteligência foi selecionada por mecanismos evolucionários porque produzia comportamento adaptativo, a habilidade de selecionar metas mais complexas e buscá-las em um ambiente mais complexo.

Entendendo a natureza da inteligência: Geral ou especializada?

O ambiente em que nós, humanos, estamos é mais complexo do que o de qualquer espécie, porque nós construímos muito dele. Humanos modificam seu ambiente físico e social até o ponto de criar vários microambientes que requerem habilidades bem diferentes: manipulação física de coisas como canetas e teclados, habilidades sociais para lidar com relacionamentos, habilidades de linguagem para comunicação, habilidades matemática e espacial para ler mapas e navegação, e muitas outras.

TIPOS DE INTELIGÊNCIA

Você pode delinear quais são os chamados *tipos de inteligência* de muitas maneiras. Exames padrão para entrar em uma faculdade normalmente têm seções de línguas e matemática (e, às vezes, analíticas), enquanto que o conhecido fator de análise da inteligência de J. P. Guilford tinha até 150 fatores em três dimensões (conteúdos, produtos e operações). Um critério relativamente recente aceito são os oito tipos de inteligência de Howard Gardner, mostrados aqui.

Inteligência	Aptidão para ou Competência em...
Linguística	Compreensão e uso da linguagem
Lógico-matemática	Raciocínio quantitativo e lógico
Espacial	Navegação, geometria e padrões
Interpessoal	Interações sociais
Intrapessoal	Seus próprios pontos fortes e fracos, sabedoria
Corporal-cinestésica	Esportes, dança, atletismo e controle motor refinado
Musical	Cantar, instrumentos musicais, composição
Naturalista	Entender padrões na natureza e sobreviver em um ambiente natural não feito pelo homem

Enquanto sistemas mais antigos para analisar inteligência concentravam em fatores correlacionados com sucesso na escola e a sociedade industrial ocidental em geral, os tipos de inteligência de Gardner incluem várias categorias não acadêmicas distintas.

Uma das controversas mais duradouras na psicologia e na ciência cognitiva é se a inteligência é unitária ou divisível em sub-habilidades distintas.

De um lado está a tradição da psicologia comportamental, que considera o cérebro como um dispositivo de propósito geral de aprendizado cuja estrutura interna não tem significância em entender o aprendizado ou o comportamento.

Do outro lado estavam os *frenólogos*, que acreditavam que o desenvolvimento de traços intelectuais específicos era associado com o crescimento do cérebro, que literalmente fazia o crânio crescer naquela parte específica. Ao examinar pessoas que acreditavam ter habilidade alta ou baixa em vários traços e associar essas habilidades (ou a falta delas) com a altura relativa de várias áreas em seu crânio, os frenologistas criaram mapas elaborados que identificavam o local de dúzias de traços, variando de habilidade matemática à cautela (veja a [Figura 12-1](#)).



FIGURA 12-1: Mapa frenológico do cérebro.

© John Wiley & Sons, Inc.

A premissa fundamental da frenologia é agora totalmente descreditada. Certas áreas do cérebro não mapeiam especificamente ou unicamente certos tipos de inteligência. Nem áreas locais do cérebro (neocórtex) crescem e formam protuberância para fora do cérebro de acordo com o desenvolvimento de traços específicos, como cautela ou secretividade.

Por outro lado, o cérebro também não é uma massa difusa não diferenciada de formação por associação, como as seções seguintes explicam.

Caminhos sensoriais para áreas específicas do cérebro

Entradas sensoriais e saídas motoras seguem caminhos específicos e são processadas principalmente em áreas específicas, embora a maioria das habilidades envolva várias áreas cerebrais. O córtex pré-frontal, por exemplo, é crucial para o desempenho de quase todas as habilidades que requerem inteligência.



LEMBRE-SE

Danos a algumas áreas específicas do cérebro podem diminuir muito certas habilidades, como a compreensão ou produção da linguagem, enquanto deixam outras habilidades relativamente intactas. Além da linguagem, habilidades como entender arranjos espaciais e como manipular ferramentas e objetos também parecem ser particularmente afetadas por lesões em áreas específicas do cérebro. Esses fatos parecem indicar que a inteligência é especializada.

A [Figura 12-2](#) mostra alguns casos nos quais traços específicos de inteligência parecem ser particularmente comprometidos por danos cerebrais locais. Os cientistas sabem, por exemplo, que habilidades espaciais como navegação e reconhecimento de padrão são altamente dependentes do córtex parietal direito (imagem superior na [Figura 12-2](#)), enquanto a linguagem depende de áreas de Broca e de Wernicke, do lado esquerdo do cérebro (explicadas no [Capítulo 13](#)), como mostrado na imagem inferior da [Figura 12-2](#).

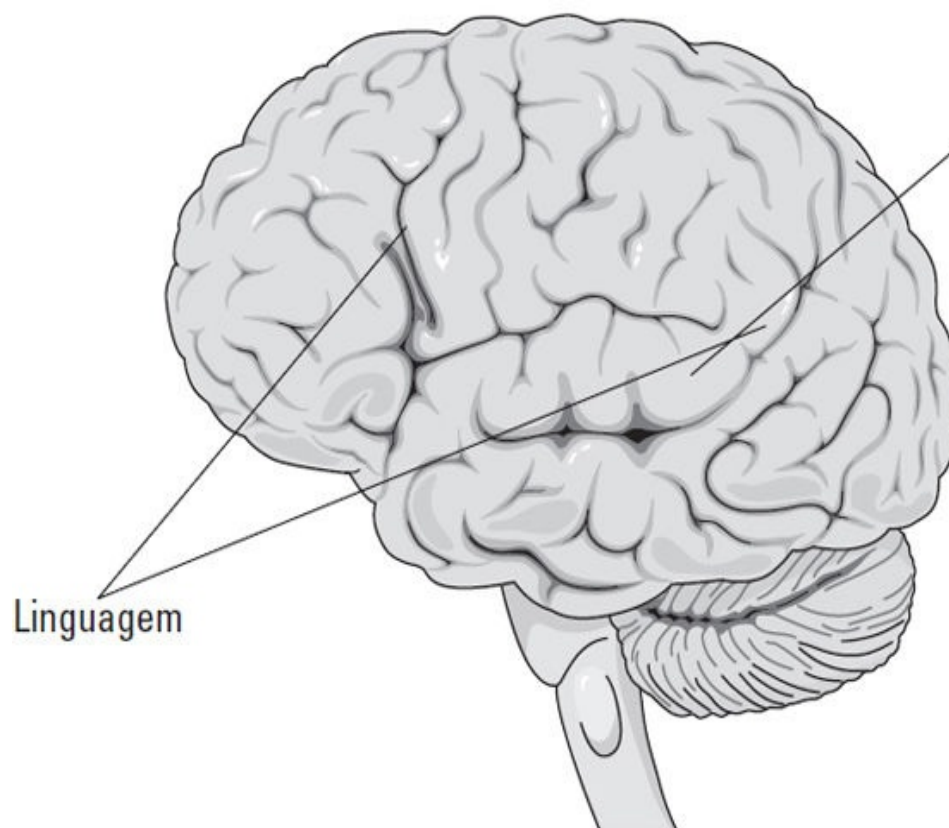
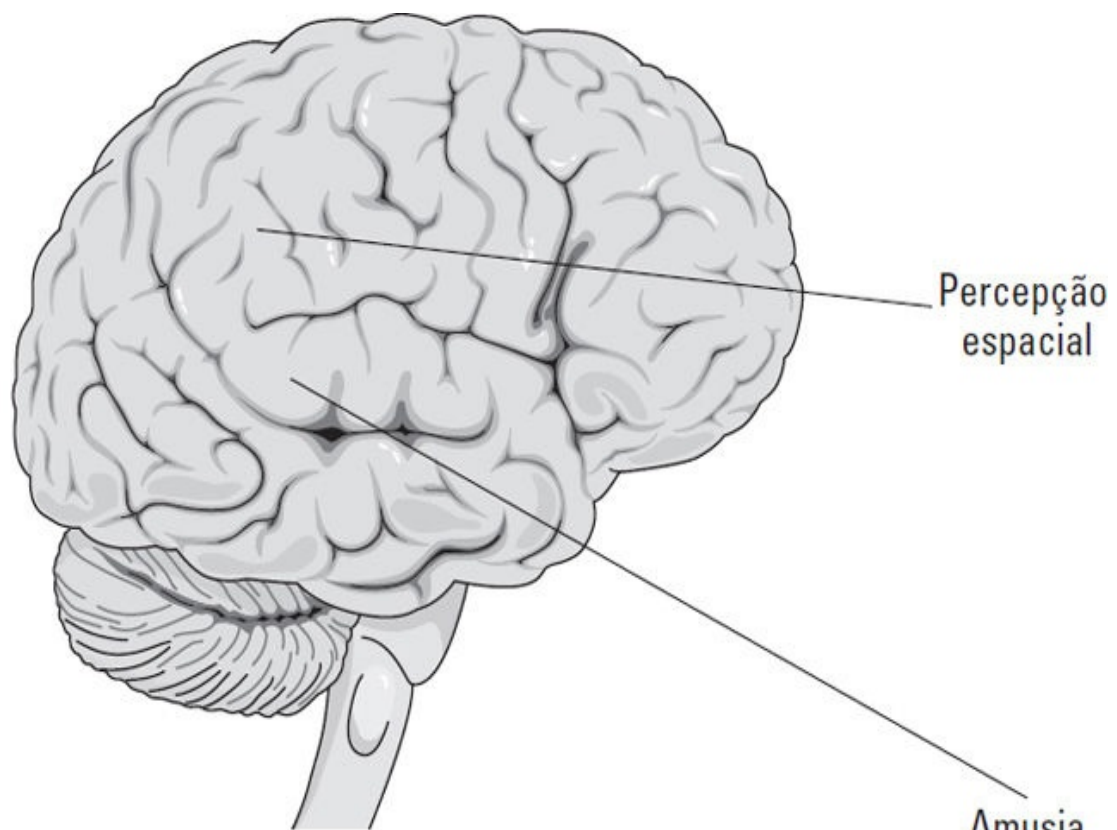


FIGURA 12-2: Algumas áreas do cérebro associadas à perda de habilidades específicas quando danificadas.

© John Wiley & Sons, Inc.

Uma síndrome interessante que parece ser relativamente localizada é a *amusia adquirida*, a perda da habilidade de reconhecer melodias musicais mesmo quando a linguagem e outras habilidades auditivas permanecem intactas. A amusia é associada com dano unilateral ou bilateral ao córtex auditivo de ordem superior no lobo temporal posterior. Pode resultar de dano em qualquer dos lados, mas é mais comumente vista com dano em ambos os lados causado por interrupção do fluxo sanguíneo nas artérias cerebrais centrais.

Localização, plasticidade e recuperação de dano cerebral

Pessoas podem se recuperar de danos cerebrais significativos como os causados por derrames. Essa recuperação é possível porque outras áreas cerebrais, local e globalmente, assumem a função das áreas cerebrais comprometidas:

- » **Recuperação local:** A área cerebral danificada e a área imediatamente ao seu redor se reorganizam para restaurar parte da função perdida.
- » **Recuperação global:** Esse tipo de recuperação é mais complicado porque pode envolver usar diferentes áreas do cérebro e caminhos para realizar a mesma tarefa da mesma maneira, ou aprender maneiras alternativas de fazer as coisas. Pessoas que sofreram danos no córtex motor que controla a mão e o braço direito, por exemplo, podem aprender a usar a mão esquerda de maneira diferente para pegar objetos ou podem usar mais a mão esquerda (não afetada).

Você pode ler mais sobre plasticidade no [Capítulo 16](#).

Componentes da inteligência

Apesar do resultado do debate sobre quantos fatores distintos de inteligência existem, na maioria das tarefas da vida real a inteligência depende de várias habilidades. Isso inclui a habilidade de prestar atenção, memória de curto e longo prazo, a habilidade de visualizar, a motivação e expectativas.

Uma tarefa que exige bastante da inteligência é a tomada de decisão, que

depende do conhecimento, visualização, planejamento e pensamento abstrato. Esses componentes normalmente cruzam fronteiras entre a linguística, a lógica e tipos de inteligência espaciais. A criatividade, especificamente, é auxiliada pela inteligência, mas não é necessariamente um produto direto dela. Algumas pessoas muito criativas pontuam pouco em testes de inteligência, e algumas pessoas muito inteligentes parecem ser incapazes de “pensar fora da caixa”, como costumamos dizer.

Uma das motivações para tentar identificar os fatores que dão suporte à inteligência geral é a esperança de que, com a melhoria desses fatores, você possa modificar a inteligência. Outra é a esperança de que identificar os fatores determinantes da inteligência ajudariam os cientistas a compreendê-la.

Variações biológicas

Ao tentar determinar o efeito que as variações biológicas têm na inteligência, os cientistas observam diferenças entre humanos e outros animais. Nesses estudos, se descobriu uma ligação entre a inteligência e a razão entre o tamanho cerebral e o tamanho corporal, e entre inteligência e a porcentagem relativa do córtex pré-frontal.

Diferenças entre humanos também foram estudadas, mas você não pode dizer muito sobre inteligência fazendo comparações entre humanos. Uma das dificuldades é que, embora exista uma ligação estatística entre inteligência e tamanho cerebral, um tamanho pequeno pode ser o resultado de uma patologia genética específica ou efeitos ambientais, como má nutrição pré-natal ou abuso de drogas materno. Como fatores como esses também afetam a inteligência, relacionar diretamente o tamanho do cérebro ao seu poder é impossível.

A inteligência parece estar correlacionada com o tamanho da memória operacional e com a complexidade das ondulações EEG e, em homens, mas não em mulheres, com a velocidade do processamento mental medido por tempos de reação específicos. No entanto, como outras correlações comportamentais, não é claro se esses fenômenos são a causa da inteligência ou o resultado dela.

Criação

Quanto a criação afeta a inteligência? Uma maneira de abordar essa pergunta é observar gêmeos idênticos criados separadamente para ver se sua formação genética fez sua inteligência ser quase a mesma, apesar da criação diferente. Se a genética fosse tudo, o QI de ambos os gêmeos seria exatamente igual. No

entanto, o estudo de gêmeos criados separadamente demonstrara uma correlação de apenas cerca de 70% estatisticamente, sugerindo uma influência ambiental considerável também.

No entanto, esse tipo de resultado pode e tem sido mal interpretado. As situações em que gêmeos foram criados separadamente não são exatamente experimentos controlados com seleção aleatória. Quando as famílias adotivas, por exemplo, se assemelham aos pais biológicos, essas similaridades de resultado aparentam ser genéticas. Além disso, 50% da determinação genética de inteligência deixa os outros 50% para o ambiente. Mais importante, mesmo que o componente ambiental em estudos típicos seja muito pequeno, não significa que alguma intervenção anormal, como um novo método de ensino, não possa ter o potencial de fazer uma diferença muito maior.



LEMBRE-SE

A maioria dos cientistas acredita que a maneira adequada de encarar o componente genético da inteligência é a capacidade. Há limites biológicos para o tamanho da memória operacional, a rapidez do processamento neural e a informação que pode ser transmitida por tratos de fibra axonal específicos. Essas capacidades não parecem variar muito entre indivíduos, mas a habilidade de usá-las eficazmente varia bastante. Pequenas diferenças em herança genética podem ser ampliadas pela experiência. Por exemplo, se uma criança lê bem, ela tenderá a ler mais, e seu vocabulário e conhecimento de mundo serão maiores, assim como seus poderes de concentração e paciência. Ela fará mais das coisas que resultam em maior inteligência e as fará melhor durante sua educação do que outra criança com apenas uma leve diminuição na capacidade bruta de leitura.

SAVANTS

Qualquer um que pense realmente entender a inteligência precisa ser humilhado pelos *savants*, pessoas com capacidades mentais inexplicavelmente extraordinárias normalmente em um domínio específico: multiplicar dois números de quatro dígitos mentalmente, calcular instantaneamente o dia da semana de uma data histórica específica ou exibir memórias quase fotográficas ou enciclopédicas, por exemplo.

Neurocientistas não têm explicação pronta para como os *savants* conseguem fazer essas coisas e por que o resto de nós não. Alguns deles têm estruturas cerebrais anormais (o irmão mais velho no filme *Rain Man*, de 1988, estrelado por Dustin Hoffman e Tom Cruise, por exemplo, não tinha corpo caloso conectando os dois hemisférios cerebrais), mas outros têm um cérebro que parece normal na arquitetura básica.

Pessoas com habilidades de *savant* não desfrutam de sucesso ou felicidade particularmente grande. Muitos são oprimidos por sua memória ou outras habilidades e são incapazes de desligá-las e se concentrar em problemas normais da vida. Frequentemente, as habilidades de *savant* parecem ser contrabalançadas por incompetência em muitas outras áreas necessárias para o sucesso na vida. Muitos, mas não todos, *savants* são autistas, por exemplo.

Se você pensar na dotação genética humana para a inteligência como uma capacidade, então *savants* parecem indicar que ou a maioria de nós não está nem perto de nossa capacidade real ou há algum mecanismo ou estrutura no cérebro, cuja identidade não é totalmente compreendida, que produz habilidades de *savant* em pouquíssimas pessoas.

A inteligência como um comportamento adaptativo

O centro da inteligência tem a ver com comportamento adaptativo amplo e flexível, bem como profundo. Embora *savants*, por exemplo, pontuem muito bem em alguns testes de QI, sua falta de sucesso geral na vida, e até em lidar com a vida normal, sugere que testes de QI não captam uma característica fundamental da inteligência. Considere os paralelos entre *savants* que, por exemplo, podem instantaneamente dizer que o Natal no ano de 1221 foi em uma quarta-feira, mas não conseguem se vestir apropriadamente, e pessoas com dano no lobo frontal, que normalmente pontuam mais alto que a média em testes de QI, mas não conseguem lidar com as demandas da vida normal, especialmente quando em situações mutáveis.

O que os testes de QI parecem medir é alguma combinação no nível de algumas habilidades intrínsecas e os resultados da aplicação dessas habilidades que se manifestam como habilidades específicas adquiridas em qualquer idade. Os

testes não medem coisas como julgamento, sabedoria e autocontrole, que também são necessários para o sucesso na vida. Habilidades são importantes e podem realizar coisas quase miraculosas, às vezes, mas não são tudo.

Observando os diferentes níveis de inteligência

Além de a inteligência ser incorporada em diferentes domínios, como linguagem *versus* manipulação espacial, parece também existir em diferentes níveis de competência. O nível mais baixo de competência associado à inteligência é aquele incorporado nas formas de vida inferiores, organismos unicelulares; o nível mais alto que conhecemos é a consciência humana.

- » **Homeostase nas formas de vida mais primitivas, como procariontes:** Organismos unicelulares são a primeira grande divisão entre a vida e a não vida. Procariontes (células sem núcleo distinto), como as bactérias, mantêm a homeostase regulando o movimento de substâncias através de suas paredes celulares. Sistemas internos de enzimas constroem estruturas intracelulares, regulam o consumo de energia e a liberação de detritos, e permitem a reprodução por divisão. Essas funções regulatórias poderiam ser consideradas a forma mais primitiva de inteligência.
- » **Especialização celular em eucariontes:** Eucariontes (células com núcleos distintos) têm organelas internas como núcleo e mitocôndria. Como tal, são organismos multicomponentes, até no nível celular. Organismos multicelulados abrangem células eucarióticas que se especializam individualmente para funcionar dentro de uma organização maior. Essa diferenciação celular interna e externa aumenta muito o poder de adaptação do organismo.
- » **Consciência em vertebrados e, possivelmente, cefalópodes:** Entre animais multicelulares, os vertebrados (e talvez polvos e lulas) parecem demonstrar consciência. A consciência envolve ter modelos internos que permitem estratégias de perseguição de metas de vários passos, mas não instintiva. Em mamíferos, muito dessa capacidade se deve ao sistema límbico e sua interação com

o neocórtex. Atualmente, cientistas não foram capazes de descobrir quais processos permitem que polvos exibam um comportamento adaptativo complexo com um cérebro pequeno e organizado, de forma completamente diferente daquela do cérebro humano.

- » **Consciência:** A manifestação máxima da inteligência está na *consciência*, a percepção explícita de nossos próprios pensamentos e experiências. A consciência em humanos tende a ser associada com a linguagem, que nos permite nomear e categorizar o que acontece no mundo. A consciência, derivada da linguagem, depende em parte do tamanho cerebral, da organização cerebral e de habilidades especiais como a linguagem única a humanos. A consciência existe em formas rudimentares de primatas, mas existe completamente somente em humanos.
- » **Metacognição:** A metacognição reflete o nível mais alto e mais abstrato da competência mental na consciência. É associada com a consciência dos efeitos das ações de alguém e da habilidade de manipular representações abstratas. A metacognição envolve monitorar alguém e suas ações como um observador quase imparcial e externo. Certos tipos de meditação e oração são exemplos de tentativas de entrar no estado metacognitivo.

Inteligência Emocional

Um aspecto comumente mal compreendido da inteligência é seu relacionamento com a emoção. O equívoco é expressado na dicotomia de que a inteligência é racional e baseada em regras, enquanto a emoção é instintiva, animalística e irracional.

No entanto, emoções podem ser vistas de duas maneiras que indicam que são intrinsecamente inferiores ao raciocínio baseado em regras:

- » **Emoções são cruciais para mediar interações sociais, que são um dos ambientes mais complexos em que os humanos existem.** Pela espécie animal, os animais mais inteligentes tendem a ser sociais ou descender de espécies sociais. A emoção é a moeda pela qual interações complicadas, como o papel em

hierarquias sociais, ocorre.

- » **A emoção é uma maneira pela qual o cérebro pode comunicar a saída de uma associação neural para controlar o comportamento que não é exprimível como uma regra.** Por exemplo, a maioria dos animais, incluindo humanos, tem medo inato de cobras. Quando encontramos algo parecido com uma cobra quando crianças, muito antes de saber o que é uma cobra ou a diferença entre tipos venenosos ou não, temos medo instintivamente e a evitamos.

Sistemas cognitivos superiores sequestram a aproximação/retração do sistema emocional para situações muito mais complexas que resultam do aprendizado. Depois que aprendemos a dirigir, por exemplo, passamos a entender que um carro vindo em nossa direção provavelmente está sendo dirigido por alguém que não está prestando atenção ou que está mentalmente comprometido de alguma maneira, e, sentindo medo, saímos do caminho mesmo antes de estarmos conscientes de fazê-lo.

Certos centros cerebrais impactam a emoção. As áreas de processamento de emoções do cérebro são filogeneticamente antigas, como as estruturas subcorticais incluídas do sistema límbico (como amígdala, septo, fórnix e núcleos talâmicos anteriores; veja a seção mais adiante “Emocionando-se com o sistema límbico” para detalhes sobre essas estruturas). Os mamíferos, e particularmente os primatas, adicionam interações corticais entre os sistemas emocionais antigos e áreas mais novas como o córtex orbitofrontal.

O córtex orbitofrontal dá alta resolução ao sistema de resposta emocional. Em vez de apenas ficar com medo dos perigos programados por instintos, como aranhas e cobras, podemos ficar com medo e aprender a evitar situações complexas perigosas, como insultar nosso chefe ou comprar um carro usado sem que alguém o tenha inspecionado primeiro.

Lidando com memórias de reações emocionais fortes

O sistema córtex orbitofrontal-amígdala é difícil de ser entendido como um tipo de inteligência porque sua saída é criar um sentimento apreensivo sobre uma

situação que não é exprimível em palavras. Essa ideia foi formalizada por Antonio Damasio, da Universidade do Sul da Califórnia, como a *hipótese dos marcadores somáticos*. Suponha, por exemplo, que seu carro fique sem gasolina em um local específico na estrada pela qual você sempre viaja. A inconveniência e o perigo em potencial da situação criam uma experiência emocional na hora. Dias depois, ao dirigir pela mesma área, você provavelmente terá um sentimento de inquietação que não entende racionalmente e que o faz verificar o medidor de gasolina.

Evidências indicam que as memórias criadas no sistema córtex orbitofrontal–amígdala são muito estáveis. Ou seja, praticamente qualquer situação que você tenha experimentado e que tenha tido consequências desagradáveis produzirá uma memória que é ativada em situações similares. A parte racional do seu cérebro substitui os sentimentos de inquietação quando necessário. Por exemplo, se você esteve em um acidente de carro, pode, pelo resto de sua vida, experimentar inquietação quando estiver em um carro, mas você passa por cima desse sentimento porque precisa dirigir. Continuar a dirigir pode *extinguir* parcialmente a força do sentimento, mas a inquietação pode nunca desaparecer completamente.

Emocionando-se com o sistema límbico

O sistema límbico é um conjunto de núcleos cerebrais subcorticais e suas interconexões que se pensou um dia serem um sistema evolucionário que mediava o comportamento instintivo primitivo.

Estruturas cerebrais tipicamente enumeradas no sistema límbico incluem amígdala, fórnix, hipotálamo, hipocampo, tálamo e giro cingulado (veja a [Figura 12-3](#)). Enquanto as três primeiras estruturas estão envolvidas no processamento de estímulos emocionalmente salientes, como pular para longe de uma cobra, o hipocampo e o tálamo estão envolvidos em muitos circuitos corticais, como memória e processamento sensorial, que não têm uma relação óbvia com respostas instintivas. O hipotálamo está envolvido em funções “reptilianas” inferiores, como regulação de temperatura e fluido.

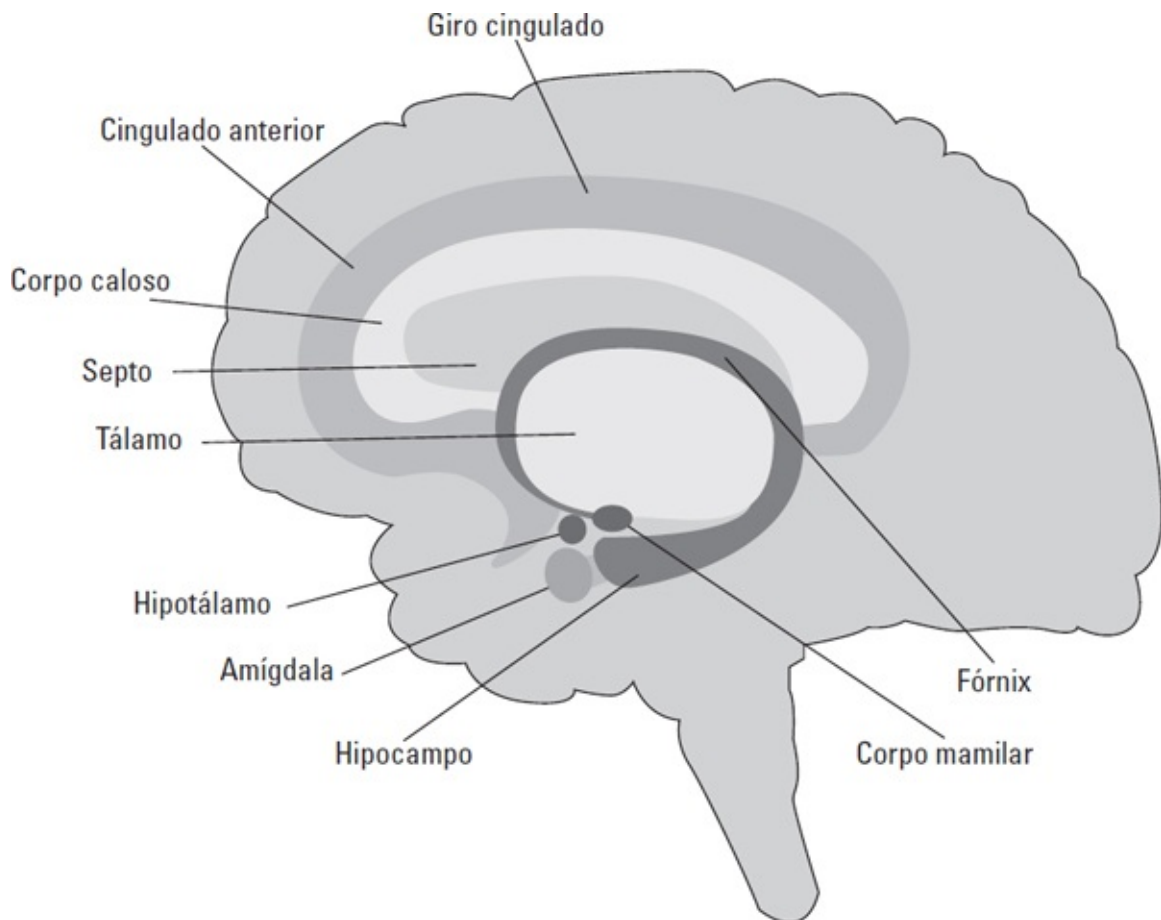


FIGURA 12-3: O sistema límbico.

© John Wiley & Sons, Inc.

O CÉREBRO TRIUNO DE MACLEAN

Um dos esquemas mais comumente conhecidos sobre a organização do cérebro é o *cérebro triuno*, postulado pelo neurocientista Paul MacLean na década de 1960 e popularizado no fim da década de 1970 pelo livro *Os Dragões do Éden: Especulações sobre a evolução da inteligência humana* (Gradiva), de Carl Sagan. A ideia básica do cérebro triuno é a de que o cérebro tem uma estrutura hierárquica de três níveis na qual os dois primeiros níveis se desenvolvem um depois do outro sobre o nível reptiliano inferior. De acordo com a teoria de MacLean:

- O nível inferior “reptiliano” (exibido por lagartos e cobras) tem os gânglios basais como o nível organizacional mais alto (acima do tronco cerebral e da medula espinhal vista na maioria dos

vertebrados primitivos e até em alguns invertebrados). Os gânglios basais medeiam comportamentos instintivos como respostas de lutar ou correr, fome, defesa de território e perseguição sexual.

- O próximo nível adicionado sobre o cérebro reptiliano é o sistema límbico, proposto para conter amígdala, hipotálamo, septo, hipocampo, complexo hipocampal e córtex cingulado. Essas estruturas surgiram nos primeiros mamíferos e permitiram sentimentos, que habilitaram comportamentos mais complexos, como cuidados parentais e participação em hierarquias de dominância social.
- O nível final é o complexo primário neomamífero associado com o grande neocórtex, que alcançou seu pico nos primatas, particularmente em humanos. Esse nível permite comportamento social complexo, inteligência, graus variados de percepção e, por fim, consciência.

A hipótese do cérebro triuno foi influente e continha muitas ideias valiosas. No entanto, tem sido difícil identificar o limite entre os níveis límbico e neomamífero.

O hipocampo

O *hipocampo* é a estrutura mais importante na mediação da transferência de informações da memória de curto prazo para a de longo prazo. Ele recebe conexões de praticamente todo o neocórtex; essas conexões são mapeadas em sinapses cuja força pode mudar se várias entradas estão ativadas simultaneamente. Por exemplo, se uma área detectora de cor do córtex sinalizar “cinza”, outra área sinalizar “grande” e outra área sinalizar “tem uma tromba”, o neurônio no hipocampo para o qual os três neurônios projetam poderia ser parte de um detector de elefantes. Neurônios no hipocampo projetam de volta ao neocórtex, ativando exatamente as mesmas áreas sensoriais que enviaram os sinais originais e fazendo isso de maneira que uma representação mental de um elefante é formada.

O hipocampo está envolvido em muitos aspectos diferentes da memória, não só aqueles que têm alta saliência emocional (que parece ser a função da amígdala, logo em frente ao hipocampo). Pesquisas extensivas sobre o hipocampo em ratos

feitas por John O’Keefe e colegas da Universidade do Arizona indicam que muito do hipocampo é dedicado à navegação nessa espécie. Pesquisadores conjecturam que a memória para navegação pode ter sido a função evolucionária original do hipocampo, depois da qual se envolveu em outros tipos de memória, incluindo especificamente a memória episódica (veja o [Capítulo 13](#) para informações sobre a diferença entre memória episódica e semântica).

A amígdala

A *amígdala* parece ser parte de um circuito de memória diferente. Tem algumas similaridades ao hipocampo, mas suas entradas e saídas são associadas com os estímulos que têm saliência emocional. Muitas das entradas para a amígdala alcançam por uma rota de resolução baixa e rápida, como diretamente do tálamo, bulbo olfatório ou outras estruturas subcorticais. A saída da amígdala vai para várias estruturas subcorticais, como o hipotálamo, bem como para o córtex orbitofrontal.

O circuito neural envolvendo a amígdala permite não só as respostas típicas e inatas de evitar, como para cobras, mas também a habilidade de aprender contextos associados com o perigo ou a dor. Esse é o mesmo circuito, na verdade, que funciona mal em cérebros de quase todo herói ou heroína de filmes de terror.

O córtex cingulado anterior

O giro cingulado é uma área mesocortical (mais antiga, não neocortical) logo acima do corpo caloso (o grande trato de fibras que conecta os dois hemisférios cerebrais). O mesocórtex é filogeneticamente mais antigo que o neocórtex.

Descobertas recentes sobre a porção anterior dessa área mesocortical sugerem que ela tem um papel de monitoramento importante no qual integra atividade em muitas outras áreas cerebrais. Especificamente, o córtex cingulado anterior é ativado em tarefas nas quais ocorrem a detecção de erro e o monitoramento de conflitos, como a tarefa de Stroop.

Na tarefa de Stroop, o participante deve relatar a cor das letras que formam os nomes das cores, com algumas dessas cores diferentes da tinta das letras. Ou seja, as letras que formam a palavra *azul* são de outra cor que não azul, e os sujeitos do teste devem relatar essa outra cor. Praticamente todos os sujeitos realizando essa tarefa têm problemas; eles leem a palavra, em vez de dizer a cor das letras, apesar da prática. A implicação é que o processo de ler palavras se

tornou tão automático em pessoas normais que ultrapassa até tentativas conscientes de relatar a cor das letras.

O córtex cingulado anterior também é ativado pela expectativa de receber dor e parece ocupar uma posição crucial em mecanismos neurais associados com contingente de recompensas e punição sobre o comportamento. Por exemplo, se você bate em uma bola de tênis inadequadamente e ela não passa a rede, seu córtex cingulado anterior é ativado desde o momento em que você bateu errado na bola até o momento em que a bola realmente bate na rede.

A ativação do córtex cingulado anterior também parece ser dependente do nível de percepção da qualidade da performance em várias tarefas. Se você se vir em uma posição difícil em um jogo de xadrez, por exemplo, seu cingulado anterior será ativado mesmo que você esteja inconsciente de qualquer movimento ruim específico. Em tal situação, age como um executivo para convocar recursos, como melhor concentração, para lidar com o fato de que você está tendo dificuldades com a tarefa.

O córtex orbitofrontal

O córtex orbitofrontal (também chamado de córtex pré-frontal ventromedial) é a parte anterior e medial do córtex pré-frontal. O córtex orbitofrontal é essencial para avaliação de risco e recompensa e para o que pode ser chamado de “julgamento moral”. Pacientes com danos nessa área podem ter inteligência normal ou superior avaliada em testes, mas têm falta de um conceito rudimentar de boas maneiras ou ações adequadas em contextos sociais; eles também perdem quase toda a aversão ao risco, apesar do conhecimento claro de consequências ruins.

O papel dessa área ficou famoso por um incidente no qual um dano extensivo a ela ocorreu em um trabalhador de ferrovia chamado Phineas Gage. Enquanto usava uma barra de ferro para colocar a carga explosiva, a carga disparou e lançou a barra de ferro, que atravessou o córtex orbitofrontal de Gage. Ele perdeu a consciência apenas brevemente e pareceu se recuperar quase imediatamente. Depois de vários dias de tratamento para lidar com uma possível infecção, ele voltou ao trabalho. Depois do acidente, Gage parecia ser tão inteligente quanto antes, mas não era o mesmo homem. Ele ficou impulsivo, abusivo e irresponsável, um contraste total com sua personalidade anterior. Ele também desperdiçava sua renda em vários investimentos insensatos e altamente especulativos, e, por fim, foi despedido.



LEMBRE-SE

O córtex orbitofrontal e a amígdala formam um sistema de aprendizado sobre comportamento adequado e evasivo com consequências ruins, em parte ao experimentar medo dessas consequências. Muitos incidentes similares ao de Gage, assim como estudos de imagens cerebrais, corroboram a importância do córtex orbitofrontal para o aprendizado e para ser capaz de exibir comportamento adequado.

Entendendo a Consciência

Os neurocientistas costumavam ser relutantes em discutir a consciência porque ninguém podia defini-la e porque não havia esperança em determinar uma base neural para a falta de consciência em um cachorro *versus* sua existência em humanos. Isso mudou consideravelmente por estas razões:

- » Estudos de imagens cerebrais mostram diferenças significativas em contingentes de padrões de ativação na consciência.
- » A neurociência cognitiva e a inteligência artificial entenderam o que é a percepção e como ela difere, mas apoia, a consciência. Uma das ideias-chave é a diferença entre estar consciente e estar consciente de que você está consciente.

Analizando suposições sobre a consciência

A seguir há algumas percepções interessantes que as pessoas têm sobre consciência e uma avaliação sobre se essas ideias são precisas:

- » Um dos sentimentos mais universalmente expressados sobre o fenômeno da consciência é sua unidade. Cada um de nós sente que é um ser consciente, único e indivisível que sempre sabe o que sabe e não sabe o que não sabe.

Ainda assim, ilusões perceptivas nos dizem que nossa visão da realidade pode estar distorcida. O esquecimento transitório que todos nós experimentamos indica que nosso cérebro não é um banco de dados no qual podemos sempre acessar confiavelmente uma memória específica. E às vezes nós mudamos de ideia na ausência de qualquer informação relevante.

- » Também tendemos a sentir que, embora impulsos e desejos possam surgir em nossa mente de vez em quando, uma consciência central essencial tem a escolha final ou poder de veto sobre nossas ações.

O poder de veto sobre impulsos é central para conceitos legais sobre culpa e o que constitui o pecado em muitas tradições religiosas. No entanto, atos impulsivos dos quais nos arrependemos racionalmente mais tarde desmentem o fato de que nossa consciência é sempre soberana. Todos já tivemos aqueles momentos “o que é que eu estava pensando”, que deveriam nos convencer de que nossa consciência não é sólida e invariável, mas dependente de forças invisíveis internas e externas, das quais não somos conscientes. Hábitos que o aproximam do perigo podem fazer você perder o controle, apesar de sua crença racional em seu próprio autocontrole.

- » A maioria de nós sente que, não importa o quão inteligente uma máquina possa parecer (pense em computadores que foram criados para jogar xadrez ou o Watson jogando *Jeopardy!*), ela não pode ter essa consciência central, mesmo em teoria.

Praticamente ninguém acredita que qualquer computador seja consciente ou mesmo próximo disso. Além disso, há dois campos amplos. Um diz que nenhuma máquina eletrônica *jamaiz* será consciente simplesmente porque não são feitas do material adequado. O outro considera a falta de consciência em máquinas como a diferença entre humanos conscientes e chimpanzés cientes, mas inconscientes: ou seja, é uma questão de poder cerebral suficiente que ainda não foi alcançado artificialmente. Quando computadores ficarem poderosos o suficiente para se equipararem ao cérebro humano em alguns sentidos de instruções executadas

por segundo, serão conscientes.



PAPO DE
ESPECIALISTA

O futurista e empreendedor Ray Kurzweil calculou que esse ponto de habilidade computacional (a “singularidade”) deve ser alcançado antes de 2030, então a maioria das pessoas vivas hoje verá se esse resultado realmente será o caso.

Tipos de consciência

A análise de consciência mais comumente aceita delinea entre a percepção pura e a consciência:

- » **Ciência:** Implica em um nível de percepção que pode determinar o comportamento e ser sentida como uma experiência. O que falta na ciência, em relação à consciência, é principalmente a linguagem, pela qual a experiência é interpretada no esquema racional. Algumas tradições meditativas, por exemplo, tentam alcançar na mente o estado de ciência sem qualquer camada de interpretação ou reação.
- » **Consciência:** É principalmente associada com a linguagem, na qual o mecanismo da língua cataloga e relaciona a experiência criada pela ciência em um esquema geral racional ligado à memória. Gerald Edelman, vencedor do Nobel que trocou sua pesquisa de biologia molecular pela neurociência, se referiu à consciência como “o presente lembrado”. Essa lembrança liga a experiência atual com conceitos anteriores que são incorporados na linguagem.

Estudando a consciência

Embora neurocientistas um dia tenham evitado discussões sobre a consciência como sendo um domínio da filosofia, agora tipos diferentes de consciência são considerados como estando, pelo menos parcialmente, associados a diferenças em atividades neurais que são mensuráveis, pelo menos em teoria. A questão é,

então, como pesquisar algo que é uma experiência intrinsecamente privada. Neurocientistas usam duas abordagens principais, que podem ser chamadas de “dividir e conquistar” e “esgueirar-se”:

- » **A abordagem “dividir e conquistar”:** Envolve distinguir entre algum estado cerebral em que uma pessoa está consciente do equivalente mais próximo no qual ela não está, como: dormir *versus* acordar, coma *versus* paralisia, e dano ao cérebro que não elimina a consciência *versus* dano que elimina.
- » **A abordagem “esgueirar-se”:** Nela, os pesquisadores normalmente comparam situações diferentes que resultam em grandes diferenças na consciência. Geralmente o que dá suporte a essa ideia é que há algum tipo de continuidade da não percepção para a percepção até a consciência total.

Há implicações profundas associadas com diferentes modelos para a natureza essencial da consciência. Se a consciência é um contínuo possibilitado pelo tamanho do cérebro, então animais com cérebro grande, como chimpanzés, têm alguma consciência, como presumivelmente terão os computadores em um futuro próximo. Se a consciência é o resultado da linguagem, então qual é o status de um humano que perdeu a função da linguagem (não só a habilidade de falar, mas a habilidade de ter pensamentos verbais)? Se um circuito neural específico ou até um tipo de célula neural é necessário para a consciência, então seria interessante saber se qualquer outro animal tem esse circuito ou neurônio, se algum humano não o tem ou se eles realmente poderiam ser simulados em máquinas.

Até agora, os melhores dados que os pesquisadores têm sobre humanos vêm da comparação entre estados cerebrais semelhantes a consciente e não consciente.

Dormir versus acordar

Estado de vigília e de sono são caracterizados por diferentes ritmos EEG. Na vigília, o cérebro faz ciclos por ritmos alfa, beta, gama e teta. No sono não REM, ondas delta e teta predominam (veja o [Capítulo 11](#) para mais sobre os estágios do sono).

Durante o sono REM (movimentos rápidos dos olhos), que é o sono em que ocorrem os sonhos, os ritmos EEG são muito mais semelhantes aos ritmos que ocorrem durante o estado de vigília. Então a pergunta é: o sonho tem mais a ver

com a consciência do que com o sono não REM?

A maioria dos neurocientistas provavelmente concordaria que sim, sugerindo que os ritmos EEG em sono REM e a vigília estão ligados por alguns aspectos da atividade cerebral em que a consciência está ou pode estar baseada. Afinal de contas, é possível lembrar do sonho no sono REM. Ele contém imagens, ações, enredos, diálogos e outros processos mentais que ocorrem durante a consciência em vigília. Se acordadas durante o sono REM, as pessoas podem dizer o que estava acontecendo em seu sonho, como se tivessem sido interrompidas na conduta de uma atividade consciente normal.

Então, no esquema de contraste de sono, o sono REM tem características experimentais parecidas com a consciência em vigília e similares aos ritmos EEG. O sono não REM não tem nenhuma.

Neurocientistas também descobriram que o sono REM exhibe mais padrões coerentes de atividade sincronizada que envolve interação entre os lobos frontal e outros corticais do que o sono não REM. A conclusão, que é apoiada por outros dados, é a de que a consciência é particularmente dependente de atividade interativa entre os lobos cerebrais frontal e outros.

Coma versus paralisia

Danos ao cérebro podem produzir uma gama de efeitos — da paralisia à perda total de consciência. A paralisia pode ocorrer com ou sem perda de consciência. Há muitos casos de paralisia, por exemplo, no qual o único movimento voluntário que pode ser feito pelo paciente é piscar. Embora superficialmente tais pacientes sejam frequentemente tratados como se estivessem inconscientes, tentativas de comunicação (“Pisque uma vez para sim, duas para não”, por exemplo), foram frequentemente bem-sucedidas. Pacientes com falta até da habilidade de piscar são quase sempre considerados em um estado vegetativo, mas as imagens cerebrais e outras técnicas mostraram que até alguns desses pacientes estão cientes do que acontece ao seu redor.

Uma hipótese duradoura sobre quais regiões do cérebro suportam a consciência é às vezes chamada de *hipótese do triângulo de Cotterill*. Ela sugere que a consciência de alto nível requer o envolvimento das áreas do córtex sensorial, tal como o lobo parietal ou occipital; os lobos frontais, particularmente as áreas pré-motoras; e o tálamo.

Um estudo recente envolvendo pacientes em estados vegetativos ou

aparentemente vegetativos parece apoiar essa ideia. No estudo, músicas familiares eram tocadas para pacientes sem resposta enquanto os pesquisadores faziam imagens do cérebro de cada um deles. As primeiras áreas sensoriais do cérebro em coma e de pessoas anestesiadas normalmente respondiam a entradas sensoriais. Essa entrada é normalmente também retransmitida pelo tálamo para os lobos frontais. No entanto, pesquisadores foram capazes de distinguir entre o coma verdadeiro e os pacientes “aprisionados” não responsivos, porque, no último, um sinal de feedback voltava dos lobos frontais para as áreas sensoriais do córtex; tal sinal não ocorreu em pacientes verdadeiramente vegetativos.

ANESTESIA E CONSCIÊNCIA

Embora pessoas normalmente descrevam estar anestesiadas como ser “colocada para dormir” ou “estar apagada”, estar anestesiado não é a mesma coisa que dormir. O propósito da anestesia é criar um estado artificial de inconsciência em que não só não haja resposta a estímulos de dor, como o corte cirúrgico, mas também não haja consciência ou memória subsequente dos estímulos. Anestésicos não suprimem todas as atividades cerebrais, apenas a atividade associada com a consciência.

Um dos grandes mistérios persistentes na neurociência é que ninguém sabe de verdade em detalhes como o anestésico realmente funciona. Alguns, como o isoflurano e o óxido nitroso, são gases relativamente inertes, enquanto outros, como a cetamina e barbitúricos, são agonistas para receptores de neurotransmissores específicos (receptores de glutamato NMDA, por exemplo), interferindo com sinais que, caso contrário, disparariam uma resposta.

Uma coisa que muitos agentes anestésicos têm em comum é a solubilidade lipídica (em gordura), sugerindo que esses anestésicos interferem com a transmissão neural por infusão na bainha de mielina que cerca vários axônios, ou na membrana neural em si. No entanto, o mecanismo para sua seletividade com relação à alteração da consciência é pouco compreendido. O mesmo vale para intoxicantes como o álcool.

O debate sobre os níveis de consciência e anestesia produziram algumas ramificações muito práticas para pais com filhos que

requerem algum tipo de cirurgia (como a circuncisão) logo depois do nascimento. Médicos costumavam rotineiramente negar a anestesia nessas situações porque argumentavam que (1) a anestesia é perigosa para recém-nascidos tanto pelo risco de morte quanto pelo potencial de danos ao sistema nervoso, e (2) bebês não são seres realmente conscientes de qualquer maneira e não teriam memória de nenhuma cirurgia com ou sem anestesia. A maré parece ter mudado em direção ao uso do anestésico, embora, aparentemente, essa mudança não tenha ocorrido devido a uma descoberta específica da neurociência.

Dano cerebral

Danos a áreas cerebrais superiores como o córtex podem resultar em perda de alguns aspectos específicos da consciência ou perda total dela. Enquanto danos sérios ao tronco cerebral tendem a ser rapidamente fatais (essa área cerebral controla mecanismos homeostáticos básicos, como pressão sanguínea, frequência cardíaca e respiração), danos ao córtex tendem a produzir perdas mais específicas. Considere estes exemplos:

- » Danos ao lobo temporal ou pré-frontal podem interromper a memória de curto prazo e funções de aprendizado sem afetar a memória de longo prazo.
- » A *isquemia* generalizada (perda do fluxo sanguíneo e, portanto, oxigenação) pode produzir amnésia temporária.
- » Dano à área de Wernicke na junção entre os lobos parietal e temporal (veja o [Capítulo 6](#)) produz uma incapacidade de entender a linguagem, sem uma perda geral de consciência. É claro, não entender a linguagem muda significativamente a qualidade dessa consciência.

Dois campos e um meio-termo

A ligação entre a linguagem e a consciência é uma das áreas mais fortemente debatidas da neurociência. As pessoas tendem a se enquadrar em dois campos: o daqueles que pensam que a linguagem é consciência, e o daqueles que pensam que formas não linguísticas de consciência são possíveis.

Alguns sugerem que, como humanos pensam em palavras, a linguagem do pensamento é a consciência. O fato de poucos de nós lembrarmos qualquer coisa de nossa vida antes dos 2 anos de idade pode ser resultado da reorganização profunda de nosso cérebro que ocorre depois que aprendemos a linguagem, que em si é pensada como sendo a fundação da consciência. Além disso, embora animais como chimpanzés possam aprender a usar a linguagem de sinais para objetos, eles não usam gramática e, assim, não têm linguagem; portanto, por definição, não são conscientes. Isso também implicaria, como mencionei anteriormente, que humanos que não possuem linguagem interna (não só a habilidade de falar) não seriam considerados conscientes.



PAPO DE
ESPECIALISTA

Um dos casos de teste acidental mais famoso de linguagem e consciência é o de Helen Keller, que era normal até cerca dos 19 meses, quando uma infecção desconhecida destruiu sua visão e audição. Ela viveu em uma existência quase animal, até que Ann Sullivan (recomendada por Alexander Graham Bell, um pesquisador da surdez e o inventor do telefone) foi ao Alabama para ensinar a língua dos sinais para Helen. Os escritos da própria srta. Keller sobre a transição sugerem que ela levava uma existência animal quase inconsciente, até que teve acesso à linguagem e à habilidade de se comunicar.

Outros apontam para o pensamento visioespacial e para as imagens como exemplos de formas não linguísticas de consciência. Um arquiteto pode projetar um prédio complicado em muitos detalhes usando imagens mentais, mas não falar consigo mesmo em palavras durante todo o processo. Será realmente possível projetar um prédio, usando conhecimento obtido na escola, sem consciência?

Um meio-termo que sugiro é o seguinte. A imagem mental sem linguagem pode ser consciente, mas não é sustentável mais do que por algumas horas. Quaisquer pensamentos que ocorram durante o estado de imagem não verbalizada devem ser traduzidos em palavras para que sejam lembrados em uma forma utilizável. Pode ser também que, durante o suposto estado de visualização de imagem não vocalizada, a subvocalização esteja ocorrendo, mas sua memória seja suprimida.



LEMBRE-SE

A consciência parece depender da habilidade de comunicação de diversas formas, de conversas entre pessoas a mensagens passadas do lobo frontal para outras partes do cérebro.

INTELIGÊNCIA DE MÁQUINA

O debate sobre se máquinas algum dia exibirão consciência continua. Mas o que constitui aprendizado, inteligência e consciência é um alvo móvel. Cinquenta anos atrás, computadores rudimentares podiam ser programados para jogar o jogo da velha. Mais tarde podiam jogar damas de maneira razoável e depois com perfeição, mas pessoas que refutavam essa ideia argumentaram que nunca poderiam dominar um jogo altamente criativo como o xadrez. Então o computador Deep Blue, da IBM, ganhou do campeão mundial de xadrez, Garry Kasparov, em 1997.

Computadores da Google agora dirigem carros, talvez melhor do que humanos. Mas quando um cientista da Google foi questionado como o computador do carro poderia decidir entre bater em uma mulher grávida ou em duas pessoas, sua resposta, resumida, foi a de que o computador só vê borrões. Se ele não puder desviar de todos os borrões, provavelmente baterá no menor. Ou seja, computadores são capazes de lidar com situações por código (seja programação aprendida ou explícita) no qual não há compreensão do mundo além da tarefa de classificação programada.

Uma tendência recente em psicologia cognitiva foi reconhecer que a inteligência está “situada” em alguma forma específica. Muito da inteligência humana e animal sobre o mundo e como as pessoas e objetos interagem vem de experiência direta no mundo. É quase inconcebível que qualquer sistema baseado em regras sem tal experiência poderia se aproximar da inteligência humana e da consciência que surge dela. Poderíamos criar um robô como um filho? Deveríamos? Quais direitos e deveres a máquina teria?

Processamento inconsciente: Visão cega, negligência e outros fenômenos

A maioria das pessoas tende a pensar que nossa consciência central está comandando o show e escolhe em qual aspecto das coisas acontecendo em nosso cérebro prestar atenção. Mas uma das realizações mais importantes das últimas várias décadas em neurociência foi a compreensão de que aquilo de que somos conscientes abrange apenas uma pequena fração do que acontece em nosso cérebro. A maioria do nosso processamento neural é feito inconscientemente ao fundo e só alcança a consciência em circunstâncias bem específicas.

Por exemplo, lembro bem distintamente do dia em que meu irmão mais novo me perguntou como fazer um nó de gravata, algo que eu fazia uma vez por dia, cinco dias por semana, por vários anos. Eu fiquei totalmente confuso tentando mostrar a ele como fazer, e nesse dia fui incapaz de fazer um meio windsor. Vários anos antes, eu tinha passado conscientemente pelos passos de aprender a fazer aquele nó específico. Aprender aquela sequência certamente exigiu esforço consciente e, para um chimpanzé, teria sido de difícil a impossível. Desde aquela época, no entanto, aquilo se tornou *automatizado* ou *processual* para mim. Minha única atenção consciente ao processo de tentar fazer o nó era a decisão de começar, depois que escolhia a gravata que queria usar.



LEMBRE-SE

Uma ideia comum sobre consciência é a de que nós vemos, ouvimos e cheiramos o que estamos prestando atenção (mas reconhecidamente a atenção pode ser desviada de uma coisa em razão de um estímulo novo ou saliente). A correlação comum dessa ideia é a de que o estímulo que ignoramos não chega à memória. Ou seja, para ver e lembrar de algo, devemos estar conscientes disso; o resto é ignorado e esquecido. Como os cenários nas seções seguintes mostram, este não é necessariamente o caso.

A situação do “coquetel”

Um exemplo clássico de processamento inconsciente ocorre na situação do “coquetel”. Você está em uma discussão com alguém, mas existem pessoas

próximas envolvidas em outras discussões. Em geral, você bloqueia as outras conversas, e, se questionado mais tarde, não seria capaz de lembrar de nada sobre elas. Mas se alguém naquelas conversas mencionar seu nome, você fica instantaneamente consciente e provavelmente poderia lembrar de toda a frase, anteriormente deixada de lado, na qual seu nome acabou de ocorrer.

Surpreendido pela visão cega

Uma descoberta clínica notável que mostra a dissociação entre a habilidade do cérebro de registrar um evento e a percepção consciente daquele evento está no fenômeno chamado *visão cega*. Nela, um sujeito é capaz de relatar alguns detalhes sobre um estímulo sem percepção consciente do estímulo apresentado.

ESTUDOS SOBRE VISÃO CEGA

A visão cega foi documentada extensivamente primeiro por Lawrence Weiskrantz, um psicólogo britânico, agora emérito professor de Psicologia em Oxford. Weiskrantz investigou as habilidades de visão de um paciente que tinha praticamente toda a área visual primária V1 destruída em um lado do cérebro (veja os [capítulos 2](#) e [5](#) para áreas cerebrais que medeiam a visão). Como o caminho principal para processamento da visão cortical passa por V1, tais pacientes são cegos no *hemicampo*, ou campo sensorial, oposto à lesão (o lado direito do cérebro processa o hemisfério esquerdo e vice-versa).

Eis a parte interessante: depois de apresentar objetos ao hemicampo cego do paciente, no que o paciente dizia não ter visto absolutamente nada, Weiskrantz pediu ao paciente que adivinhasse ou a localização aproximada do objeto ou quais dos vários objetos possíveis foram apresentados. Quando forçado a adivinhar, o paciente identificava corretamente o objeto em um nível muito maior do que a chance estatística de mero palpite. Ou seja, objetos eram apresentados e o paciente afirmava não vê-los, mas podia, com precisão estatística significativa, responder verbalmente a perguntas sobre esses objetos, mesmo não conseguindo vê-los.

HIPÓTESES SOBRE COMO FUNCIONA A VISÃO CEGA

Houve debates consideráveis sobre mecanismos neurais mediando tal visão cega. Uma hipótese sugere que estruturas subcorticais que recebem informação da retina, como o colículo superior, devem auxiliar esse tipo de processamento visual. Uma hipótese contrária sugere que alguma porção de V1 deve ter sido

poupada (praticamente nenhuma lesão acidental em humanos elimina 100% de qualquer área cerebral específica sem também danificar alguma parte de uma área vizinha) e que essas “ilhas de V1 poupadas” devem dar suporte à habilidade de responder a perguntas sobre os objetos apresentados.

Em qualquer caso, fica claro que, sem uma porção principal de V1, não há percepção consciente de itens apresentados à área do campo visual que era servida por essa parte de V1, mas o processamento visual ainda ocorre.

Percepção subliminar e pré-ativação

Uma razão pela qual neurocientistas se interessam pela visão cega é para determinar se ela está relacionada ao fenômeno de percepção subliminar. A história clássica sobre percepção subliminar envolveu inserir um quadro exibindo uma imagem de pipoca a cada x quadros de um filme. Os espectadores não podiam detectar conscientemente o quadro individual, mas relatos iniciais sugerem que mais pessoas iam para a fila da pipoca durante o intervalo em filmes que tinham esses quadros adicionados. Tais “publicidades subliminares” foram banidas por lei, embora estudos subsequentes controlados sugeriram que o fenômeno da compra influenciada subliminarmente não existia realmente.

Estudos mais recentes e sensíveis descobriram um pequeno efeito, e a percepção subliminar está agora agrupada com o fenômeno da *pré-ativação*, na qual a exposição inconsciente a estímulos afeta escolhas subsequentes. Por exemplo, se lhe mostrarem imagens de parques por um tempo, ao pedirem que você defina a palavra banco, sua primeira definição provavelmente envolverá bancos de praças, e não lugares para guardar dinheiro.

Sendo negligenciado

Lesões superiores no caminho visual, como as na parte visual do lobo parietal, tendem a produzir um fenômeno chamado *negligência*, que é a tendência de não notar estímulos visuais na área do campo visual servido pela área lesionada, embora com atenção focada objetos ainda podem, às vezes, serem vistos lá.

A negligência visual é mais comum para lesões no hemisfério direito, afetando o campo visual esquerdo, do que ao contrário (isso é consistente com uma tendência geral para processamento visual mais forte no hemisfério direito que no esquerdo).

Uma relação interessante entre a habilidade de imaginar conscientemente uma

cena visual e o dano a áreas parietais que processam a visão normal foi descoberta e relatada por Edoardo Bisiach e Claudio Luzzatti em 1978. Eles pediram a um paciente com dano no lobo parietal que imaginasse estar em uma extremidade de uma praça que lhe fosse familiar e que reportasse o que ele veria daquele ponto. O paciente descrevia todos os prédios do lado direito da praça e alguns no meio, mas nenhum à esquerda. Bisiach e Luzzatti então pediam a ele que imaginasse estar na extremidade oposta da praça, olhando para a direção anterior. Ele descrevia todos os prédios que não descreveu antes, que agora estavam do lado direito de sua imaginação, mas nenhum dos anteriores, que agora estavam do lado esquerdo.

Talvez não seja surpreendente que a habilidade de evocar conscientemente uma imagem de uma área familiar use áreas do cérebro que foram envolvidas ao vê-la. Quando uma área do cérebro que teria representado uma parte específica da imagem está faltando, essa parte da cena está ausente do imaginário consciente.

Capítulo 13

Como o Cérebro Processa os Pensamentos

NESTE CAPÍTULO

Entendendo a estrutura do neocórtex

Viajando por caminhos sensoriais entre o neocórtex, o tálamo e o hipocampo

Examinando a especialização dos hemisférios cerebrais esquerdo e direito

Observando as teorias relacionadas à consciência

O comportamento adaptativo inteligente em mamíferos é associado ao neocórtex, que fica no topo da hierarquia de processamento neural e consiste de módulos principais, que têm submódulos, até chegar aos neurônios e às sinapses. Além de funcionar de maneira hierárquica, o cérebro também opera com um alto grau de paralelismo, com muitas funções ocorrendo simultaneamente. Fora dessa atividade paralela, o processamento consciente que percebemos é baseado em uma rede vasta de processamento inconsciente, que geralmente não percebemos.

Este capítulo explora a estrutura, a função e os processos do neocórtex e dá uma olhada na ligação entre linguagem e consciência. Essas funções de alto nível dependem particularmente do neocórtex.



LEMBRE-SE

Para entender a função do neocórtex você deve entender as estruturas cerebrais inferiores com as quais ele interage. Essas estruturas cerebrais inferiores, como o tálamo e o hipocampo, são produtos da evolução. Animais que precederam humanos, como vertebrados de sangue frio que não têm um neocórtex extensivo, se saem muito bem com a maioria dos comportamentos. Então você pode olhar o neocórtex como uma adição de alto nível a um sistema que já pode processar estímulos sensoriais e executar comportamento adequado.

Um dos problemas mais significativamente desafiadores da neurociência em relação à evolução e função do neocórtex é se ele permite funções complexas como a linguagem e a consciência simplesmente porque cruzou alguns limites de tamanho ou se sua estrutura e organização é única de alguma forma.

O Cérebro: Assumindo o Comando em Vários Níveis

O reino animal pode ser dividido em mamíferos, vertebrados não mamíferos e invertebrados (animais sem espinha dorsal). Eis uma breve revisão dessas diferentes categorias:

- » **Invertebrados:** Os animais multicelulares evolutivamente mais antigos são invertebrados, como moluscos, vermes e insetos. Eles englobam a vasta maioria de todas as espécies animais. Invertebrados têm neurônios que compartilham algumas similaridades com os neurônios de vertebrados, mas seu sistema nervoso é altamente dissimilare dos vertebrados, e, por isso, um do outro. Poucos invertebrados têm cérebro grande ou exibem comportamento adaptativo complexo (pelo menos se comparados a mamíferos), com exceção dos moluscos, como polvos, que continuam a surpreender pesquisadores com sua habilidade de usar vários truques para pegar caranguejos em caixas de enigmas.

- » **Vertebrados não mamíferos:** Muito mais próximos de mamíferos estão os vertebrados não mamíferos, que incluem répteis, como a salamandra e os jacarés; anfíbios, como sapos; peixes; pássaros; e provavelmente os ancestrais dos pássaros, os dinossauros. Vertebrados não mamíferos tendem a ter cérebro relativamente centralizado, com muitas estruturas parecidas às presentes em mamíferos, como tronco cerebral, cerebelo e colículos inferior e superior. Essas estruturas são bem diferentes daquelas em invertebrados.
- » **Mamíferos:** Os mamíferos só surgiram durante a metade da era dos dinossauros e não se tornaram os animais dominantes em terra até a extinção daqueles, há cerca de 65 milhões de anos. Quanto a neurônios e organização neural, os mamíferos são mais parecidos uns com os outros do que os vertebrados não mamíferos são entre si. A grande diferença cerebral entre mamíferos e vertebrados não mamíferos é o neocórtex.

A estrutura celular e de rede do neocórtex é surpreendentemente uniforme, tanto dentro de um único cérebro quanto da área motora à sensorial e entre diferentes mamíferos. Esteja você olhando para o córtex motor de um rato ou o córtex auditivo de uma baleia, as camadas, os tipos celulares e os circuitos neurais são bem similares. Embora esse circuito neocortical não seja o processador neural mais eficaz para todas as funções superiores de mamíferos, parece ser uma estrutura unicamente poderosa que unifica o processamento de diferentes tipos de percepção e planejamento que, em humanos, por fim, levou à consciência.

Tudo sobre o Neocórtex

Como observado anteriormente, o neocórtex é a grande diferença cerebral entre mamíferos e vertebrados não mamíferos. Antes dos mamíferos, o cérebro tinha muitas áreas especializadas com diferentes tipos de neurônios e circuitos neurais que realizavam diferentes funções. Nos mamíferos, um circuito neocortical padrão construído em volta de colunas e minicolunas se expandiu para assumir o topo da hierarquia de processamento para quase todas as funções cerebrais no

sistema nervoso central. Primatas, especialmente humanos, levaram essa dominância neocortical ao extremo.

Os quatro principais lobos do cérebro e suas funções

Praticamente a primeira coisa que todo aluno de neuroanatomia mamífera aprende é que o cérebro tem quatro lobos neocorticais principais: frontal, parietal, occipital e temporal. A [Figura 13-1](#) mostra a estrutura geral do neocórtex vista da esquerda (veja o [Capítulo 12](#) para outras anatomias cerebrais brutas). Quase tudo o que você pode ver desse ponto de vista é o neocórtex (com exceção de um pouco de cerebelo saindo de debaixo do lobo occipital).

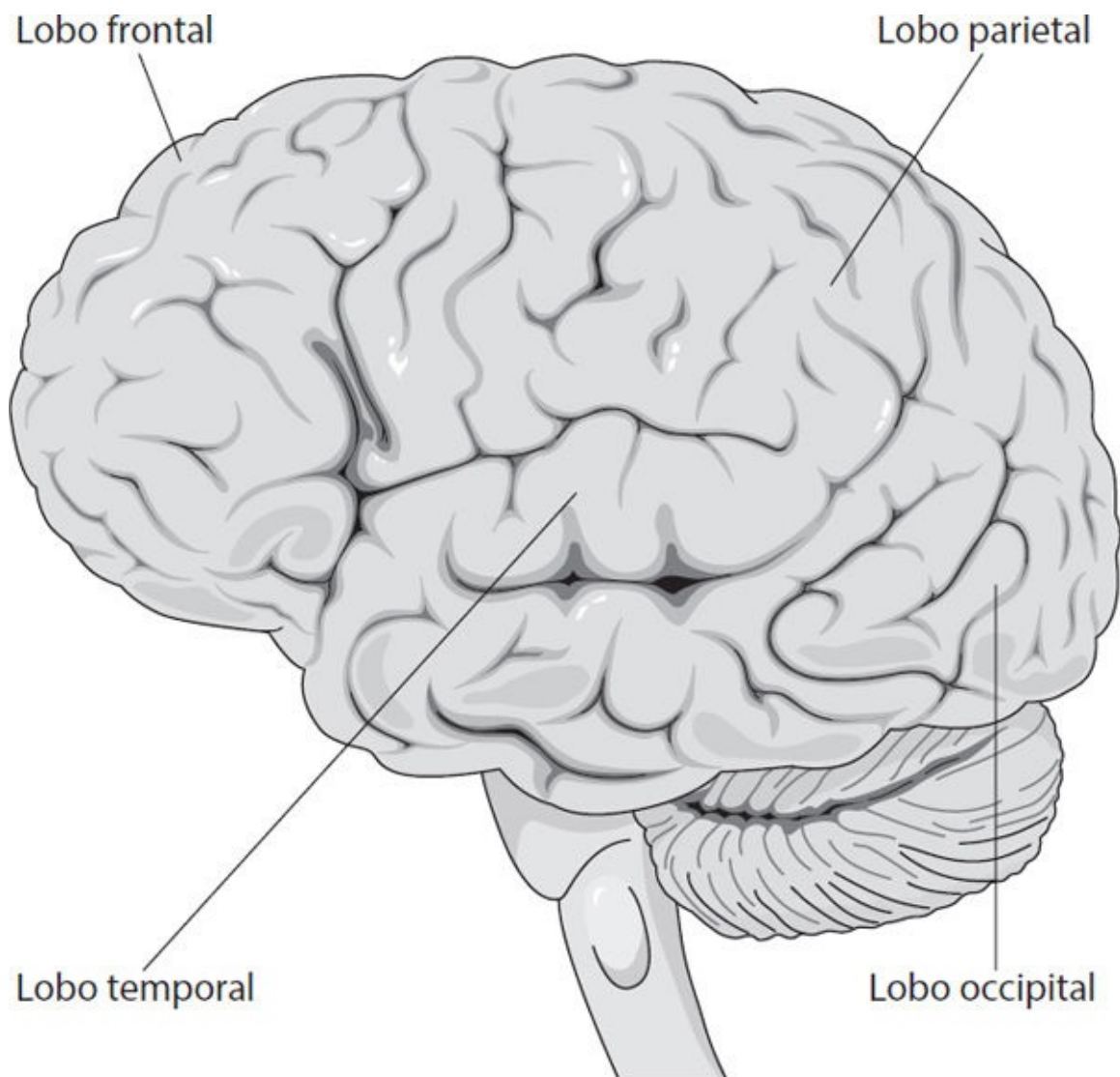


FIGURA 13-1: Os quatro principais lobos do cérebro.

© John Wiley & Sons, Inc.

Eis uma breve descrição da função dos quatro lobos:

- » **Frontal:** Todos os mamíferos têm um lobo frontal com planejamento geral e coordenação nas áreas mais anteriores e com a saída motora na parte mais posterior do lobo frontal, no córtex motor primário. O fato de que o sistema olfativo, considerado o sistema neocortical mais antigo em mamíferos, projeta diretamente para a parte do lobo frontal sem retransmitir pelo tálamo sugeriu a alguns neurocientistas que essa é a parte filogeneticamente mais antiga do neocórtex, da qual as áreas neocorticais se desenvolveram.
- » **Parietal:** O lobo parietal contém as áreas sensoriais primária e secundária para somatossensação e áreas sensoriais secundárias para processamento visual e auditivo, especialmente os processos associados à localização espacial e navegação espacial.
- » **Occipital:** O lobo occipital contém as áreas visuais primárias e algumas secundárias. É o único lobo cerebral dedicado a apenas um sentido.
- » **Temporal:** O lobo temporal contém a área auditiva primária e algumas secundárias em seu aspecto superior. Seu aspecto inferior é dedicado ao processamento visual associado à percepção de objetos. Seu aspecto medial contém algumas áreas visuais de ordem bem superior, como a área facial fusiforme, que tem células que respondem apenas a rostos, e misturas de outras estruturas associadas com o hipocampo.



LEMBRE-SE

A subdivisão do neocórtex nesses quatro lobos é comum a todos os mamíferos, embora a aparência e o tamanho relativo dos lobos variem consideravelmente entre as espécies de mamíferos. Alguns mamíferos pequenos, por exemplo, não parecem precisar de mais área neocortical do que a suficiente para cobrir o restante das áreas cerebrais subcorticais, então seus córtices são lisos, sem dobras. Como o aumento no tamanho neocortical é primariamente um aumento

em área, cérebros complexos grandes têm neocórtices que precisam ser “dobrados” para caber na cabeça (pense em uma folha de papel amassada), de maneira que as dobras se tornam *sulcos*, e as áreas da superfície se tornam *giros*.

Substância cinzenta *versus* substância branca

A estrutura funcional do neocórtex é aquela de uma folha amassada. A parte externa da folha, de 3 a 4 milímetros, forma o que é chamado de *substância cinzenta* (que alguns chamam de *massa cinzenta*). Essa camada externa contém muitos corpos celulares neurais que são mais escuros que seus axônios, por isso a cor cinzenta. Abaixo da substância cinzenta está o que é chamado de *substância branca*, que consiste quase exclusivamente dos axônios mielinizados de neurônios indo e voltando do neocórtex para estruturas subcorticais, e indo de uma área do neocórtex para outra. A [Figura 13-2](#) mostra as substâncias branca e cinzenta.

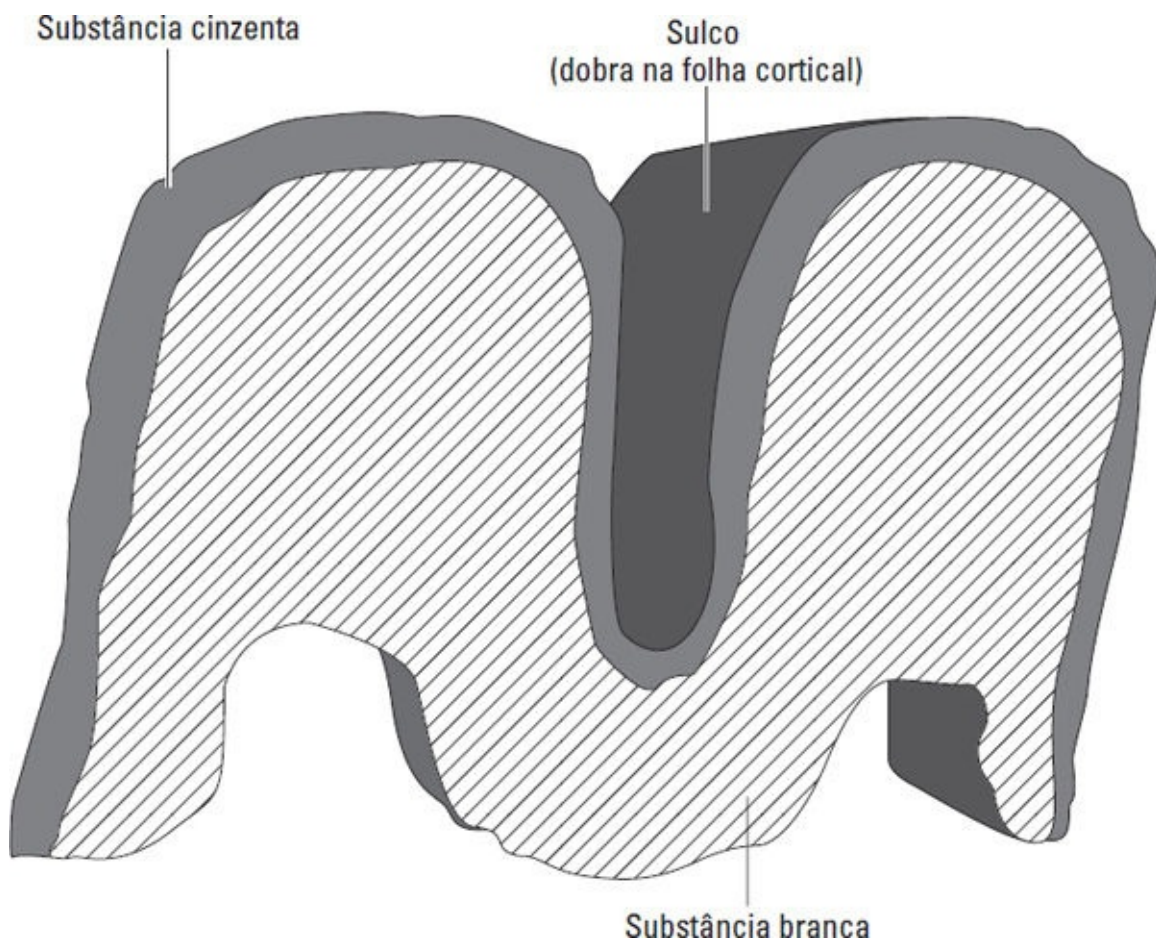


FIGURA 13-2: Substâncias cinzenta e branca do neocórtex.

© John Wiley & Sons, Inc.

Conectividade universal *versus* de pequeno mundo

A espessura da substância cinzenta em todos os neocórtices, do rato ao elefante, é de cerca de 3 a 4 milímetros, mas a quantidade de substância branca difere com o tamanho do cérebro. Quanto maior o cérebro, mais espessa é a substância branca. Além do mais, o volume de substância branca pré-frontal é maior em humanos do que em outros primatas. A substância branca pré-frontal mostra a maior diferença entre humanos e não humanos, enquanto a substância cinzenta não mostra diferença significativa. Isso pode ser devido à conectividade hierárquica ter um papel-chave na evolução da função do cérebro humano e, assim, no processamento de ordem superior.

Imagine que o cérebro fosse estruturado de tal forma que cada neurônio fosse diretamente conectado a todos os outros neurônios (*conectividade universal*). Como a [Figura 13-3](#) mostra, essa característica não é muito difícil de existir quando você tem um número pequeno de neurônios, mas à medida que o número cresce, o número de axônios (ligações) cresce como o número *quadrado* de neurônios. Para um exemplo concreto, digamos que você adicione mais um neurônio ao seu cérebro, que já tem cerca de 100 bilhões de neurônios (mais ou menos). Conectar esse novo neurônio a todos os outros neurônios que você já tem exigiria 100 bilhões de axônios a mais.

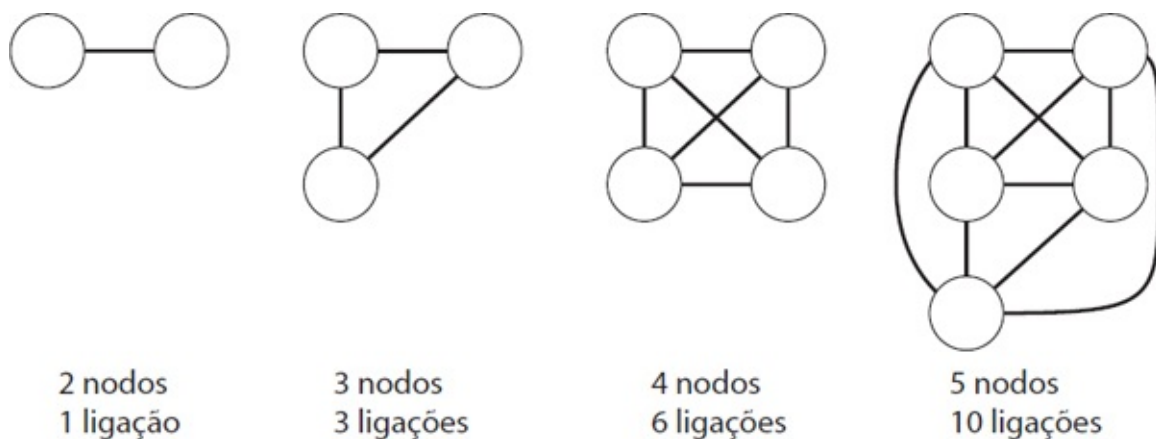


FIGURA 13-3: Aumento de axônios com mais neurônios.

© John Wiley & Sons, Inc.

Por essa razão, o cérebro simplesmente não pode ser construído sobre o princípio na conectividade universal. Se fosse — com cada neurônio conectado a cada outro neurônio —, o número de axônios, ou ligações, seria uma função do número de neurônios. Eis os cálculos, com n representando neurônios:

$$\text{Número de ligações} = n(n - 1)/2$$

O resultado? No momento em que o cérebro chegasse a alguns milhões de neurônios, a matéria branca seria do tamanho de uma casa. Um cérebro totalmente interconectado com 100 bilhões de neurônios exigiria cerca de 200 bilhões de ramos de axônios.

Ainda assim, é claramente desejável para a atividade de qualquer neurônio ser capaz de afetar qualquer outro neurônio específico, caso contrário a atividade em um neurônio isolado seria apenas isso: isolada e não muito útil.

O cérebro resolve esse problema usando o que é chamado de esquema de interconexão de *pequeno mundo*. Qualquer dado neurônio está conectado a alguns milhares de outros neurônios (em média), e as conexões mais densas estão próximas de neurônios, então os comprimentos axonais são curtos.

Minicolumnas e os seis graus de separação

Como já mencionado, cada neurônio é conectado a apenas alguns milhares de outros, e as conexões mais densas são as mais próximas. Esses neurônios próximos funcionam como um círculo de amigos e geralmente seguem o princípio de separação de seis graus, que diz que, em média, não mais que seis etapas são necessárias para ligar você a qualquer pessoa na Terra.



DICA

Eis como esse princípio funciona: alguém em seu círculo de amigos é ligado a alguém em uma comunidade um pouco próxima à pessoa-alvo, que é ligada a alguém ainda mais próximo, que é ligada... bem, você entendeu. O ponto-chave: por meio de uma série de conexões, você pode se associar a qualquer pessoa na Terra — até ao chanceler da Alemanha, se quiser. Seu neocórtex funciona com o mesmo princípio.

Pequenas “comunidades” no neocórtex são chamadas *minicolunas*, que consistem em cerca de 100 neurônios em uma coluna vertical cuja área de superfície é de cerca de 40 micrômetros quadrados. Existem cerca de 100 milhões de minicolunas por todo o neocórtex (os 100 bilhões de neurônios totais para o cérebro também incluem o cerebelo e as estruturas subcorticais).

É provável que a atividade em qualquer minicoluna possa influenciar a atividade em outra minicoluna passando por seis sinapses ou menos, os seis graus de separação. Isso permite que seu cérebro com 100 bilhões de neurônios reduza vastamente o número de axônios para que sua cabeça possa ser menor que a Grande Pirâmide de Quéops.

Definindo a estrutura de seis camadas do córtex

Uma marca distintiva do neocórtex é sua estrutura de seis camadas. A [Figura 13-4](#) mostra um diagrama das suas camadas e algumas das entradas e saídas. Note que as células reais são muito menores e mais numerosas do que no diagrama. As células mostradas são as *células piramidais*, nomeadas por sua forma quase triangular em seus corpos celulares. (Note que essa figura não mostra os muitos outros interneurônios locais que são principalmente inibitórios e participam de circuitos locais, e, claro, as células da glia.)

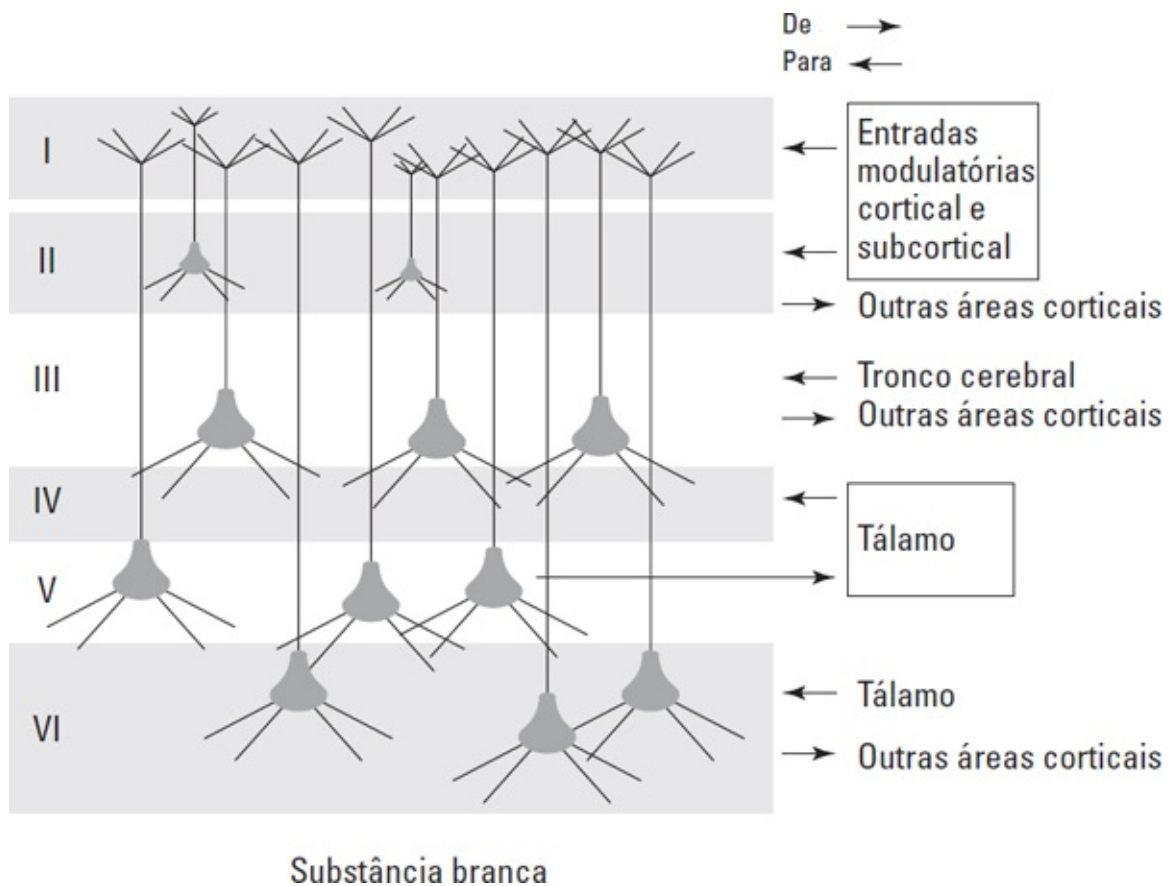


FIGURA 13-4: O neocórtex de seis camadas. (Nota: Tipos de células interneurônios não estão exibidos.)

© John Wiley & Sons, Inc.

O trabalho das células piramidais

Células piramidais recebem entradas e enviam saídas fora e dentro da minicoluna local. Elas normalmente têm uma ramificação dendrítica grosseiramente horizontal logo abaixo do corpo celular, mais um dendrito que surge do topo do corpo celular e se estende a uma camada superior antes de ramificar principalmente horizontalmente lá.

As seis camadas neocorticais, numeradas I a VI da superfície cortical para baixo, formam a substância cinzenta do córtex. Abaixo da substância cinzenta está a substância branca, que não tem quase nenhum corpo celular, mas consiste dos axônios dos neurônios indo e voltando da área do córtex acima para outras áreas corticais e para estruturas subcorticais. Abaixo da substância branca estão as estruturas subcorticais.



LEMBRE-SE

Essa estrutura neocortical básica de seis camadas, com os mesmos tipos celulares, localizações e interconexões, é relativamente constante do córtex motor do rato ao córtex somatossensorial do elefante — um fato que a maioria dos neurocientistas acha surpreendente. Dentro dessas seis camadas estão as células piramidais, que são a principal projeção de longo alcance de células no córtex, mais numerosos *interneurônios* (neurônios apenas participando de circuitos locais) que formam o que é chamado de *circuito canônico*, que pode ser repetido por todo o neocórtex.

Eis o esquema geral de camadas:

- » **Camada I:** A mais próxima da superfície do córtex, tende a receber entradas modulatórias que formam a resposta das entradas principais na camada IV. Essas entradas modulatórias vêm de sistemas de neurotransmissor de projeção difusa (como os sistemas de neurotransmissor de amina biogênica no tronco cerebral: dopamina, norepinefrina, histamina e serotonina), bem como de outras áreas corticais.
- » **Camada II:** Esta camada tem células piramidais pequenas espalhadas que recebem entradas da camada VI e projetam para regiões corticais próximas.
- » **Camada III:** Células piramidais nesta camada recebem entradas de áreas modulatórias do tronco cerebral (como a camada VI) e de outras áreas corticais. As entradas das células piramidais com corpos celulares nesta camada projetam para outras áreas corticais.
- » **Camada IV:** É o principal recipiente de entrada talâmica. Essa entrada chega nos dendritos de células piramidais na camada V e é muito eficaz em conduzi-las. Entradas talâmicas também fazem sinapse em interneurônios estrelados (não exibidos), que, então, fazem sinapse em células piramidais na camada V e em outras camadas. Células piramidais da camada IV projetam para outras camadas localmente, particularmente na camada V.

- » **Camada V:** Células piramidais da camada V recebem entrada da camada IV e fazem conexões de longa distância, como para a medula espinhal. Elas também realimentam para áreas integrativas anteriores do tálamo, como a *pulvinar*, que é envolvida no controle da atenção.
- » **Camada VI:** Células piramidais da camada VI também recebem algumas entradas do tálamo e projetam para outras camadas corticais. A principal saída da camada VI é para o tálamo.

Detalhes sobre as conexões de entrada-saída não são exatamente os mesmos em todas as áreas do neocórtex, no entanto, o padrão geral é notavelmente consistente.

O circuito canônico

Dada a estrutura “padrão” de conexões de entrada-saída do neocórtex, neurocientistas como Kevin Martin e Rodney Douglas se referiram a um circuito neocortical *canônico* envolvendo a maioria das conexões verticais entre interneurônios piramidais e locais em qualquer pequena área do neocórtex.



LEMBRE-SE

A ideia é a de que esse circuito básico realize o mesmo tipo de associação neural em qualquer entrada que obtiver e envie o resultado para alguma saída adequada. Assim, o que os faz ser córtex motor e córtex sensorial é de onde as entradas vêm e para onde as saídas vão, *não uma propriedade da região do próprio córtex*.

Por exemplo, quando entradas são alinhadas, o circuito canônico do neocórtex é bom em detectar se essa entrada é uma borda vista no sistema visual ou uma borda empurrando a pele no sistema somatossensorial. Esse circuito também é bom em detectar movimento suave, seja uma estimulação sequencial pela sua retina ou pele ou uma fonte de som em movimento chegando a suas orelhas. Uma área local do neocórtex envia essa associação para áreas superiores, que detectam a coincidência de várias bordas, como um “L” ou um “T”, ou o movimento de um objeto complexo como uma dançarina de balé.

David Hubel e Torsten Wiesel, na Escola de Medicina de Harvard,

estabeleceram que o córtex visual é dominado por neurônios que são seletivos quanto à orientação e outros que são seletivos para direção. Ou seja, algumas células, chamadas *simples*, respondem melhor a bordas de uma certa orientação, e outras, chamadas *complexas*, respondem melhor a estímulos se movendo em uma certa direção. Registros tardios no córtex somatossensorial (onde os receptores da pele projetam; veja o [Capítulo 4](#) para mais sobre isso) também mostraram muitas células que respondiam melhor a uma borda de uma orientação específica pressionando contra a pele, enquanto outras respondiam melhor a movimentos em uma direção específica pela pele. Registros no córtex motor revelaram células que respondem melhor a movimento de um membro em uma direção em particular.

Viva o neocórtex!

O neocórtex parece ser um dos saltos evolucionários mais importantes em direção aos mamíferos, porque torna os mamíferos tão adaptáveis a mudar de ambiente que chegaram a dominar animais terrestres não mamíferos.

Por exemplo, uma vantagem óbvia de ter uma representação comum para um hospedeiro de funções cerebrais é que a quantidade de neocórtex dedicada a uma função pode facilmente ser transferida a outra por competição.

Suponha, por exemplo, que algum mamífero seja primariamente visual, mas, devido à mudança de ambiente, vê que depende mais de dicas auditivas para sobreviver. As entradas talâmicas visual e auditiva para o córtex, que estão próximas uma da outra, realmente competem por sinapses corticais na base da atividade talâmica, atenção e outros fatores. Esse mecanismo de competição permite ao mamífero previamente visual mudar, em uma geração, alguns processamentos neocorticais de visuais para auditivos.

Controlando o Conteúdo do Pensamento: Caminhos Sensoriais

O pensamento, o conteúdo da consciência, surge de percepções passadas e

atuais. Estímulos passados deixaram seu traço na memória, não só como objetos e eventos memoráveis, mas também como caminhos no cérebro pelos quais os estímulos atuais são processados. Estímulos recebidos pelos sentidos são transformados em uma moeda neural universal de potenciais de ação bombardeando o tálamo. Núcleos talâmicos retransmitem as imagens neurais que recebem para diferentes áreas do córtex para cada sentido. Cada célula talâmica retransmissora é como o maestro de uma orquestra de centenas de neurônios corticais que tocam no padrão da batuta de pulsos de células retransmissoras. Neurônios corticais de segunda ordem escutam e respondem a seções de várias orquestras, conduzindo suas próprias composições improvisadas na hora. E assim acontece para bilhões de células cerebrais.



LEMBRE-SE

Quando você lembra, lembra não só que havia coisas, mas a cor e a forma dessas coisas, onde estava quando as encontrou e o que elas significam para você. As representações neurais de todos esses aspectos são construídas em várias regiões cerebrais. Para lembrar quais aspectos combinam com quais coisas, as ligações, assim como os aspectos, precisam ser classificados. Essas ligações são como as linhas em uma constelação estelar que indicam qual forma específica um grupo de estrelas deve evocar. Inicialmente, essa ligação é representada na memória de trabalho do córtex pré-frontal lateral, mas é processada na memória pela interação entre as áreas corticais sensoriais e o hipocampo.

Esta seção discute a organização de hierarquias de processamento sensorial, que residem em todos os quatro lobos cerebrais, e sua interação com o hipocampo para formar memórias. Áreas neocorticais processando diferentes aspectos de cada sentido para sentidos diferentes interagem umas com as outras e com estruturas subcorticais filogeneticamente mais antigas para produzir as representações ricas e com nuances do mundo e de nós mesmos às quais associamos com inteligência e consciência.

Retransmissões sensoriais do tálamo ao córtex

Neurocientistas conjecturam que o tálamo, que um dia foi um núcleo de

processamento sensorial, integração e controle de atenção, começou a enviar projeções ao neocórtex para processamento computacional adicional.

Os lobos parietal, temporal e occipital (discutidos na seção anterior “Os quatro principais lobos do cérebro e suas funções”) recebem informações sensoriais dos núcleos dentro do tálamo. Essas áreas neocorticais realizam associações neurais massivas, e seus resultados são projetados para outras áreas corticais, de volta ao tálamo e para estruturas subcorticais envolvendo memória, controle motor e coordenação, e seleção de metas.



DICA

Uma maneira de pensar sobre isso é o que um programa de computador chama de sub-rotina, quando um cálculo detalhado específico é necessário. A principal rotina envia os dados à sub-rotina, que faz alguns cálculos detalhados e retorna as respostas, e então o controle reverte à rotina principal, que modifica seu procedimento à luz dessas respostas.

Projetando do tálamo para cada córtex sensorial primário

No plano de processamento sensorial típico, uma área do tálamo específica a cada sentido, como a audição, visão ou somatossensação, projeta para uma área cortical chamada *córtex primário* para aquele sentido. Para a visão, o córtex primário é chamado V1 e está localizado no polo do lobo occipital no aspecto mais posterior do cérebro (veja o [Capítulo 5](#)). Similarmente, A1, o córtex auditivo primário, está localizado no meio do lobo temporal superior (veja o [Capítulo 6](#)). O mais externo é o olfato, com o bulbo olfatório projetando diretamente para o lobo frontal e então ao tálamo (veja o [Capítulo 7](#)).

Projetando de volta ao tálamo e outras regiões no córtex

Em cada um dos sistemas talâmico-cortical primário há normalmente uma grande projeção da área cortical primária de volta à mesma região do tálamo que projetou para o córtex primário. Mas áreas corticais primárias também projetam para áreas secundárias, terciárias e superiores dentro do córtex. Cada uma dessas áreas também projeta de volta à área que projetou para ela.

Neurônios em áreas “superiores” ao longo desses fluxos normalmente são muito

mais seletivos em estímulos que respondem do que os neurônios nas áreas “inferiores”. Por exemplo, no córtex visual primário, as células são seletivas para orientação e direção, mas o córtex inferotemporal tem neurônios que respondem apenas a rostos, mãos e outros padrões muito complexos.

A [Figura 13-5](#) dá um exemplo de parte do processamento que ocorre quando você lê a frase “used the ax to” (usei o machado para). Digamos que você esteja lendo a palavra “ax”. No início no córtex visual, os neurônios reconhecem as linhas (pinceladas) indo em várias direções (vertical, horizontal, inclinando para a esquerda e para a direita). No córtex inferotemporal, combinações de pinceladas (destacado na [Figura 13-5](#)) que formam as letras são detectadas. Detectores de palavras no próximo nível realimentam e ativam letras adequadas, dando a elas uma vantagem sobre outras combinações de letras.

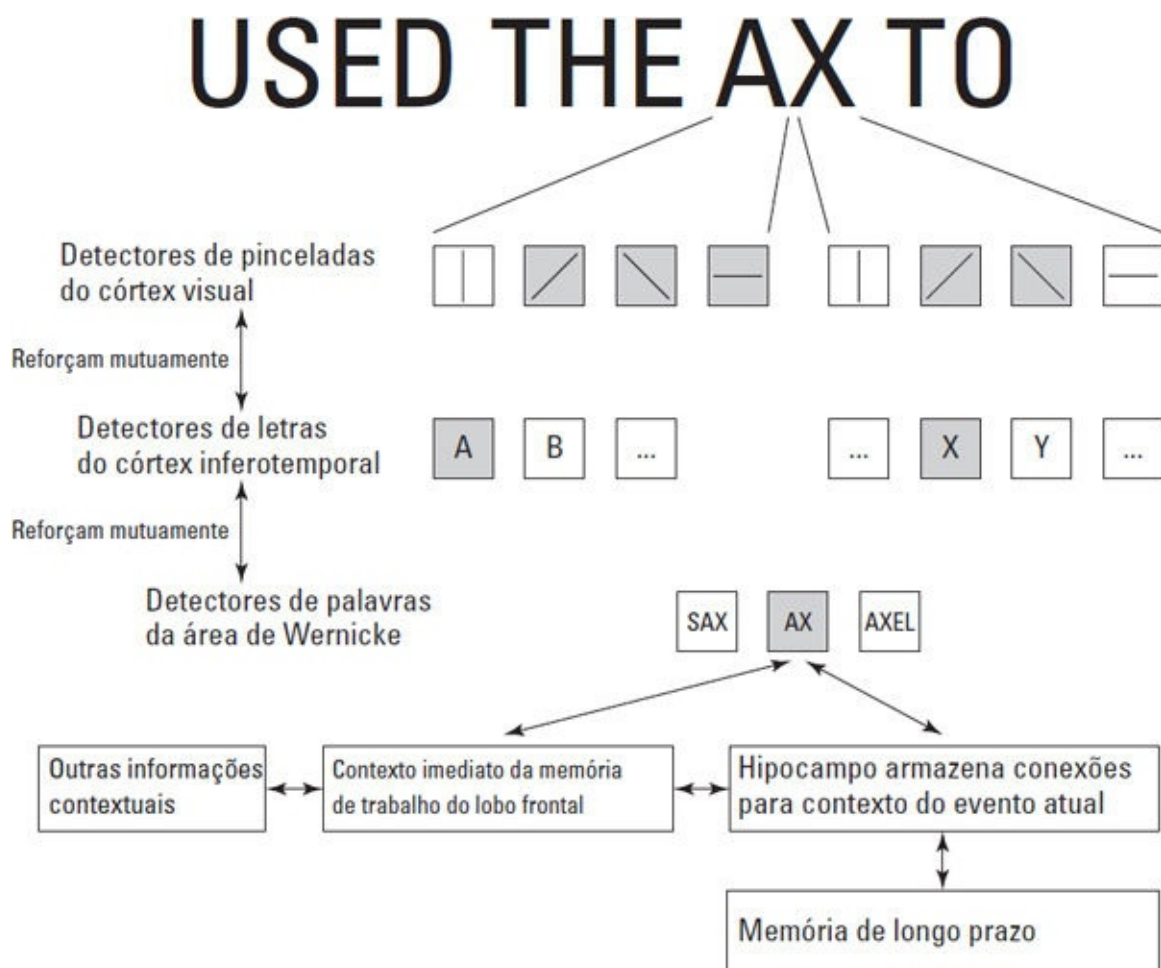


FIGURA 13-5: Processamento recíproco que ocorre quando você lê.

© John Wiley & Sons, Inc.

Embora o plano geral seja uma hierarquia na qual células de níveis inferiores

mais próximas do tálamo detectam características simples e células de níveis superiores depois de várias sinapses detectam as mais complexas, as conexões são de duas vias. Por quê? Porque os neurônios são ruidosos e a própria entrada pode estar parcialmente corrompida. Por exemplo, a ativação parcial do detector “A” realimenta e ativa detectores de pinceladas de nível inferior que compreendem as partes da letra “A”.

Essa atividade de alimentação e realimentação ocorre entre áreas logo acima e abaixo uma da outra na hierarquia. Mas também há conexões para a memória operacional no lobo frontal que mantêm informações sobre qual tarefa você está fazendo (lendo) e qual é o contexto (uma história sobre a floresta). Conexões com o hipocampo formam ligações do que você está lendo e outros contextos para que você possa lembrar que leu esta passagem hoje e detalhes sobre ela.

Integração talâmica e funções de ativação

Uma maneira de pensar sobre o tálamo é que ele é como o centro de uma roda de carroça cujos raios vão e voltam de várias áreas corticais. Além das projeções indo e voltando do neocórtex, o tálamo tem áreas internucleares parecidas com as áreas reticulares do tronco cerebral que permitem entradas subcorticais para modular a transferência de informações de vários núcleos talâmicos para o córtex. Por exemplo, se, enquanto você lê um livro (no qual está concentrado na entrada visual associada com a leitura), ouvir uma janela quebrar em sua casa, seu foco de atenção muda para o domínio auditivo bem rapidamente.

Além dessas áreas reticulares há um núcleo de processamento executivo central dentro do próprio tálamo chamado *pulvinar*. Estudos de imagens cerebrais mostram que o pulvinar é ativado em quase todas as tarefas de mudança de atenção.

Uma pergunta que muitos alunos fazem quando aprendem pela primeira vez sobre as hierarquias corticais é: onde isso termina? Parte da resposta para essa pergunta é “isso” não termina em lugar nenhum; o neocórtex é uma rede distribuída conduzindo processamento tanto serial quanto paralelo. Mas essa é apenas uma parte da história. Hierarquias de processamento sensorial que têm a ver com entrada sensorial para guiar ações tendem a projetar em áreas do lobo frontal que controlam o comportamento motor, e hierarquias de processamento sensorial envolvidas em discriminação e identificação de objetos tendem a projetar para estruturas de memória como o hipocampo.

O hipocampo: Especializando para memória

Lembre-se de algo que fez recentemente, como dirigir até sua casa ontem à noite. Você pode lembrar da sequência de eventos de entrar no carro até chegar em casa, e muitas das visões, sons e, talvez, até cheiros encontrados durante a viagem. Se questionado, você poderia desenhar alguns dos lugares pelos quais passou ou descrever os sons que escutou como de pássaros, trânsito, aviões ou outras coisas.



LEMBRE-SE

Para invocar a memória aludida no parágrafo anterior você deve formar representações mentais tanto das coisas que encontrou quanto da sequência no tempo da viagem para casa ontem à noite em comparação a qualquer outra noite. Esse tipo de memória é chamada *memória episódica*, que contém não só conteúdo (coisas de que você lembrou), mas também contexto (as circunstâncias específicas de uma série particular de eventos).

Uma das questões mais fundamentais perguntadas pela neurociência do século XX foi como as pessoas se lembram. Agora, no início do século XXI, os neurocientistas têm uma boa ideia da estrutura geral da resposta. Lembrar envolve a ativação de muitas das mesmas estruturas cerebrais (córtices visual, auditivo e somatossensorial) que processaram a entrada sensorial *original*, organizadas ou ativadas pelo hipocampo e representadas no disparo de neurônios da memória de trabalho no córtex pré-frontal lateral.

O hipocampo está localizado no centro da parede medial do lobo temporal e lateral e inferior ao tálamo. Ele *não faz* parte do neocórtex; é uma estrutura filogeneticamente mais antiga que foi incluída no sistema límbico original. No entanto, o hipocampo recebe entradas e projeta de volta para praticamente todo o neocórtex, áreas particularmente “superiores” frequentemente referidas genericamente como *córtex de associação*.

Essas entradas e saídas são parcialmente processadas e remapeadas por várias estruturas em seu caminho indo e voltando do hipocampo (essas estruturas incluem o subículo, o giro parahipocampal e o córtex entorrinal, mas você não

precisa saber sobre eles para esta discussão).

Para uma análise detalhada do papel que o hipocampo tem na formação da memória, veja o [Capítulo 15](#).

Dividindo e Conquistando: Linguagem, Visão e os Hemisférios Cerebrais

Os lados esquerdo e direito do cérebro são quase idênticos em estrutura bruta e micro. O lado esquerdo do cérebro geralmente recebe entradas e controla o lado direito do corpo, e o lado direito do cérebro interage com o lado esquerdo. Além desse esquema de inervação cruzada, os dois lados parecem ter diferentes estilos de processamento, que são particularmente evidentes em algumas tarefas cognitivas de alto nível. Elas incluem especialização do lado esquerdo para aspectos gramaticais da linguagem e uma especialização do lado direito para aspectos holísticos de processamento visio-espacial.



LEMBRE-SE

O fato de que o lado direito do cérebro lida com o lado esquerdo do corpo e estímulos vindos do lado esquerdo, enquanto o lado esquerdo do cérebro lida com o lado direito do corpo e estímulos vindos do lado direito é um dos princípios mais importantes da organização cerebral geral. Uma implicação desse princípio é a de que os dois lados do cérebro deveriam ser imagens espelhadas funcionalmente equivalentes uma da outra, como é nosso corpo. Entretanto, esse não é o caso para algumas funções cognitivas superiores, como a linguagem.

Sistemas cerebrais especializados para linguagem



LEMBRE-SE

A linguagem não é meramente um tipo mais elaborado de comunicação similar ao que os animais usam quando fazem chamadas verbais. Enquanto os animais claramente se comunicam com enunciados verbais, essa comunicação não é linguagem porque não tem uma gramática estruturada.

Regras gramaticais que criam substantivos, verbos, adjetivos e frases formam a variedade de mensagens que podem ser transmitidas praticamente ao infinito, comparadas com o número de palavras individuais no vocabulário. Por exemplo, mesmo em casos nos quais os primatas, como chimpanzés, aprenderam centenas de símbolos de palavras avulsas e até combinaram alguns em pares, suas expressões são normalmente aleatórias em relação a uma palavra com a outra. Assim, eles não obedecem a uma gramática. Eles só podem expressar uma palavra que aprenderam ou, no máximo, um par de palavras novas.

Em praticamente todos os destros e em cerca de metade dos canhotos, a linguagem depende muito mais de estruturas no hemisfério esquerdo do que no direito (as áreas homólogas no hemisfério direito têm papéis muito menores nas mesmas funções). Pesquisadores não entendem a razão disso, embora alguns conjecturarem que a velocidade do processamento neural necessário para produzir e decodificar a linguagem requer que o processamento seja feito localmente, com tratos de axônios de curta distância e, portanto, apenas de um lado do cérebro.

Não é claro se é apenas uma coincidência o fato de que o lado esquerdo do cérebro processa a maioria da linguagem e também controla o lado direito dominante do corpo em destros. Se não for, uma explicação possível seria a de que existe uma ligação entre processar sequências de sons na linguagem e produzir sequências de movimentos coordenados em destreza manual. Alguns também sugeriram que a especialização do hemisfério cerebral esquerdo *versus* o direito geralmente segue por linhas de estruturas lineares detalhadas *versus* estrutura geral. Embora a psicologia popular tenha feito uma verdadeira bagunça sobre essa questão na década de 1980, muitos estudos mostram resultados consistentes com as maneiras *estilísticas* diferentes de processamento pelos dois hemisférios: o lado esquerdo tende a ser sequencial e baseado em regras, enquanto que o direito tende a combinar padrões.



PAPO DE
ESPECIALISTA

Humanos são únicos não só no uso da linguagem, mas também na assimetria de mais de três quartos de nós sermos destros. Chimpanzés mostram preferência por uma das mãos, por exemplo, mas parece ser uma divisão aleatória de 50%.

Duas áreas do cérebro são particularmente importantes no processamento e na produção da linguagem: as áreas de Wernicke e de Broca. Danos a essas áreas podem resultar em disfunções específicas de linguagem, como as próximas seções explicam.

Área de Wernicke

A área de Wernicke, localizada na junção dos lobos temporal e parietal, é necessária para o entendimento do significado de expressões linguísticas e para a produção de expressões significantes.

Danos à área de Wernicke produzem pacientes com dificuldades de compreender a linguagem. Dependendo da localização e extensão exata do dano, a perda funcional pode variar de incapacidade total de entender a linguagem à perda apenas da habilidade de usar e entender partes bem específicas da fala, como substantivos ou até tipos específicos de substantivos, como nomes de vegetais.

Quando falam, os afásicos de Wernicke (*afásico* significa ter algum comprometimento da linguagem) parecem ser fluentes, mas a expressão em si é cheia de não palavras aleatórias (cl clinicamente referidas como “salada de palavras”). Se você ouvir afásicos de Wernicke falando em uma língua que você não conhece, pode ter dificuldades em identificar que existe um problema.



PAPO DE
ESPECIALISTA

A especialização do lado esquerdo para linguagem nas áreas de Wernicke e Broca levou neurocientistas a se perguntarem o que essas áreas homólogas no lado direito do cérebro fazem. Uma descoberta clínica que é bem interessante é a de que o dano à área homóloga à de Wernicke do lado direito do cérebro tende a

produzir disfunção na compreensão da prosódia ou tom de voz. Tais pacientes não conseguem distinguir uma afirmação como “Eu concordo com isso” dita em um tom de voz direto ou sarcástico. Eles também não entendem piadas.

Área de Broca

A área de Broca, no lobo frontal próximo das áreas motoras primárias que controlam a língua, lábios e outros aparatos de linguagem, é crucial para a produção de qualquer linguagem fluente ou complexa. Ela também parece ser necessária para a compreensão de algumas expressões complexas.

Com afásicos de Broca, sua produção de linguagem consiste de expressões curtas, normalmente frases de duas ou três palavras ou até verbos individuais. O paciente original descrito pelo dr. Broca só conseguia expressar uma única palavra, “tan”.

Já foi considerado que, como a área de Broca fica no lobo frontal, danos a ela só produziriam um problema motor na produção da linguagem, enquanto a compreensão permaneceria normal. Entretanto, além de sua dificuldade em produzir frases completas, afásicos de Broca têm problema em compreender construções gramaticais complexas, como a voz passiva.

Vendo o todo e as partes: Assimetrias de processamento visual

Muitas habilidades de manipulação espacial dependem mais do hemisfério direito do que do esquerdo. Por exemplo, a heminegligência visual (não conseguir perceber coisas em um hemisfério visual) é muito mais comum depois de danos aos lobos parietais direitos do que esquerdos. A área facial fusiforme direita, uma parte muito anterior e medial do fluxo de processamento de identidade visual no córtex inferotemporal, é mais importante para reconhecimento de rostos do que a área equivalente do lado esquerdo.

A hipótese estilística de detalhe *versus* estrutura geral para a diferença entre os hemisférios esquerdo e direito argumenta que o lado esquerdo processa detalhes, enquanto o lado direito processa a estrutura geral. Eis um exemplo pessoal. Eu tive um bigode por muitos anos e então o raspei. Nas semanas seguintes, ninguém que me conhecesse deixou de me reconhecer, mas muitos me olharam intrigados e expressaram coisas como: “Você está diferente; perdeu peso ou

cortou o cabelo?”. Se o reconhecimento da minha identidade era uma função cerebral direita, estava obtendo o padrão geral (eles sabiam que era eu) e ignorando os detalhes (a diferença era um lábio superior barbeado).

Detalhes são, é claro, importantes em muitos tipos de análises visuais, mas seu uso normalmente envolve atenção. Um espectador comum pode ser capaz de dizer se pensou que o edifício era bonito ou não, mas um arquiteto poderia comentar que as janelas eram deste e daquele estilo, o telhado era feito de acordo com esta ou aquela escola, e assim por diante.

Onde Mora a Consciência

Uma das questões mais profundas em filosofia, psicologia e neurociência trata do quão intrinsecamente ligadas são a consciência e a linguagem. Embora eu tenha tocado nessa controvérsia em outro ponto deste livro, os dados dos lados esquerdo e direito do cérebro fazem outra aposta nesse alvo.



LEMBRE-SE

A linguagem diferencia os humanos de todos os outros animais. A linguagem é mais do que uma comunicação; é um sistema simbólico dependente de uma gramática baseada em regras. Regiões especializadas do cérebro, especialmente o lado esquerdo, na maioria das pessoas, medeiam a compreensão e a produção da linguagem. Danos a essas áreas podem resultar em disfunções específicas da linguagem (veja a seção anterior “Sistemas cerebrais especializados para linguagem”), bem como uma redução na habilidade do paciente de exercitar a consciência.

Linguagem e o dano do hemisfério esquerdo ou direito

O cérebro humano tem cerca de duas vezes o tamanho do cérebro de um chimpanzé, o que significa que cada lado do cérebro humano é quase igual ao tamanho de um cérebro de chimpanzé. Humanos que tiveram a maioria de seu

hemisfério esquerdo destruído depois da infância geralmente parecem ser profundamente retardados, incapazes de se comunicar ou responder coerentemente a estímulos sensoriais diferente de atração e evitação básica.

De maneira similar, quando Roger Sperry e Michael Gazzaniga (e outros colegas) apresentaram estímulos ao lado direito de pacientes com cérebro dividido que não tinham corpo caloso para transferir a informação para o lado esquerdo, da linguagem, as capacidades de linguagem do lado direito pareceram um pouco melhores do que as de um chimpanzé.

SIMULANDO A INTELIGÊNCIA ARTIFICIALMENTE: O QUE EXATAMENTE É SIMULADO?

Os andróides sonham com ovelhas elétricas? Por que não temos robôs que limpam nossas casas, dirigem nossos carros e traduzem do português para o espanhol? O problema com a ideia da inteligência artificial é que ela acumula ideias de campos, metas e metodologias muito diferentes em uma bagunça exagerada e contraditória.

Se o termo *inteligência artificial* se refere a se uma máquina pode fazer algo que para humanos parece exigir inteligência, então, claramente, as máquinas demonstram inteligência. Por exemplo, no início dos computadores digitais, não demorou muito para que as pessoas os programassem para jogar perfeitamente um jogo da velha. Na época, muitos disseram: “Claro, computadores podem jogar um jogo simples e baseado em regras como o jogo da velha, mas nunca serão capazes de jogar um jogo complexo como damas”. Alguns anos depois, jogadores de damas perfeitos foram programados, e as pessoas disseram: “Bem, damas, claro, mas nunca xadrez”. Então veio o Deep Blue. Isso é chamado de fenômeno do *alvo em movimento* por muitos no campo.

Outro caso interessante é a tradução de linguagem. Artigos na década de 1950 afirmam que tradutores de linguagem computadorizados estavam chegando. Ainda assim, há apenas alguns anos, eram comuns histórias de manuais técnicos traduzidos por computador com frases como “as asas foram carregadas com

por computadores com regras como as asas foram carregadas com cilindros hidráulicos” traduzidas em algo como “as asas foram carregadas com ovelhas machos molhadas”. Por que a dificuldade? Porque uma boa tradução de linguagem não é possível a não ser que o tradutor saiba algo sobre o mundo real. Como computadores que foram programados até agora para traduzir linguagem não têm esse conhecimento, eles precisam depender de regras que às vezes funcionam, mas falham de maneiras estúpidas muitas outras vezes.

Metodologias também são um problema. O computador jogador de xadrez da IBM Deep Blue não joga xadrez como um humano. Ele não tem neurônios nem simulações de neurônios. Nós não sabemos quais aspectos da inteligência humana se devem ao hardware neural porque não podemos simular o cérebro com seus 100 bilhões de neurônios. Quando um computador faz algo usando um conjunto de regras que um cérebro humano faz com 100 bilhões de neurônios, se torna uma questão de definição se o computador está simulando o humano. Um carro simula uma pessoa andando?

Por outro lado, pacientes com dano cerebral extensivo do lado direito ou com cérebro dividido que tiveram estímulos apresentados ao lado esquerdo do cérebro pareceram bem normais em funções cognitivas, exceto por demonstrarem um baixo desempenho em tarefas de processamento visual (é claro, dano ao lado direito do cérebro produzirá paralisia do lado esquerdo, assim como dano ao lado esquerdo do cérebro produzirá paralisia do lado direito)

Em outras palavras, se você está lidando só com o lado esquerdo do cérebro humano, claramente está lidando com alguém que não é muito bom em resolver tarefas espaciais. Se lida com uma pessoa em que o lado direito do cérebro é isolado, o prejuízo é profundo.

Entendendo o “intérprete do lado esquerdo”



LEMBRE-SE

Gazzaniga, entre outros, adota uma teoria às vezes chamada de *intérprete do lado esquerdo*. De acordo com essa ideia, humanos são únicos porque têm um sistema sequencial baseado em regras do lado esquerdo do cérebro que tenta constantemente dar sentido ao mundo usando a linguagem. Esse intérprete do lado esquerdo está constantemente formando histórias verbais sobre a realidade que incluem eventos salientes e o papel da pessoa e suas ações nesses eventos.

Nessa teoria do intérprete do lado esquerdo, a maioria da consciência humana está ligada na história criada pelo intérprete. Sem o intérprete, a consciência poderia existir, mas seria como a de animais, em que é semântica e não episódica. Ou seja, todos os animais aprendem por associação que algumas coisas são boas e algumas não são, mas eles não têm memória para exemplos específicos em que coisas boas ou ruins ocorreram, e essa consciência do bem *versus* o mal não tem contexto. Sua única percepção é o resultado — recompensa ou punição —, que faz deles mais ou menos inclinados a seguir em frente ou evitar a coisa (ou pessoa ou evento) em questão.



LEMBRE-SE

O intérprete do lado esquerdo não nega exatamente a consciência para o lado direito, mas afirma que o lado esquerdo sozinho sustenta a consciência (em vez da mera percepção) e a memória do contexto. Essa ideia sugere que a consciência não é só o “presente lembrado”; é o “presente lembrado em palavras”.

Capítulo 14

O Cérebro Executivo

NESTE CAPÍTULO

Observando como o neocórtex se desenvolveu

Entendendo a memória operacional: Como ela funciona e suas limitações

Identificando o papel do córtex pré-frontal na tomada de decisão

Monitorando seu progresso: O córtex cingulado anterior

Reconhecendo ações complexas que não requerem percepção consciente

Uma diferença-chave entre o cérebro de mamíferos e o de vertebrados não mamíferos é o tamanho do neocórtex. Todos os mamíferos têm um neocórtex grande, mas muitos vertebrados não mamíferos, como lagartos e tartarugas, quase não o têm. Entre os mamíferos, os primatas têm um neocórtex particularmente grande em relação ao peso corporal, e os humanos têm um neocórtex proporcionalmente maior que outros primatas. Muito do aumento cortical em humanos ocorre nos lobos frontais.

Por causa de nossos grandes lobos frontais, nós, humanos, podemos fazer planos que dependem de aspectos complexos da situação atual e que podem requerer longas durações. Se um humano, por exemplo, quiser mover uma pedra no chão, ele pode fazê-lo com seu pé esquerdo ou direito, com sua mão esquerda ou direita, com um graveto na mão, ou pode pedir para alguém próximo da pedra para movê-la para ele. Ele pode escolher fazer agora, daqui a dez minutos, durante a manhã, quando está geralmente mais fresco, ou quando um grande grupo de pessoas que possam ajudar passar por ele, mesmo que esperar ajudantes possa levar vários dias. Essas buscas por metas de nível abstrato

superiores são representadas no córtex pré-frontal, a parte mais anterior dos lobos frontais, e são traduzidas em sequências específicas de contrações musculares na saída do lobo frontal, o córtex motor primário que compartilhamos com todos os mamíferos.

Este capítulo explica como o neocórtex se desenvolveu. Ele foca no processamento em duas áreas pré-frontais principais, o córtex pré-frontal lateral e o córtex orbitofrontal. Trato também do córtex cingulado, uma área não neocortical que interage com o neocórtex e tem um papel crucial em nos tornar conscientes do que e como fazemos algo.

Obtendo o Cérebro que Você Tem Hoje: O Neocórtex versus Seu Cérebro Reptiliano

À medida que os mamíferos se desenvolveram evolutivamente, o neocórtex expandiu significativamente. Muitos neurocientistas acreditavam que a expansão do neocórtex começou com uma expansão de capacidades de processamento olfativo no que se tornaria o lobo frontal. Considera-se que a especialização nas capacidades de processamento olfativo nos primeiros mamíferos se deve ao fato de que os primeiros mamíferos eram pequenos, e a visão é menos útil do que o olfato quando você é uma criatura muito pequena em grama alta.

Os outros lobos corticais (parietal, temporal e occipital) então expandiram, usando o mesmo projeto de seis camadas que foi tão bem-sucedido no lobo frontal (veja o [Capítulo 13](#) para saber mais sobre a estrutura de seis camadas). Os neurocientistas não têm certeza do porquê de esse circuito neural neocortical de seis camadas ter sido tão bem-sucedido a ponto de formar a maioria da massa cerebral, nem é claro como as seis camadas do neocórtex evoluíram.

A ideia mais popular, embora de maneira alguma comprovada, sobre a dominância do neocórtex é a de que ter um esquema de representação neural similar para todos os sentidos e para controle motor possibilita integrar atividades por todo o cérebro com mais eficácia. Além disso, os tipos de associações que podem ser feitas pelo neocórtex funcionam bem em vários sentidos. Por exemplo, os córtices visual, auditivo e somatossensorial têm

células neocorticais sensíveis ao movimento em várias direções. Durante o desenvolvimento, a competição pelas sinapses neocorticais ocorre não só dentro de cada sistema sensorial, mas também entre os sistemas sensoriais. Exatamente como o neocórtex permite o processamento complexo em todos os sentidos e no controle motor é considerado por muitos neurocientistas como sendo a questão mais importante do campo.

Meu neocórtex é maior que o seu: Observando tamanhos relativos

A [Figura 14-1](#) mostra visões laterais da estrutura bruta do cérebro de um sapo, gato, macaco rhesus e chimpanzé, comparada com uma visão lateral similar de um cérebro humano (os tamanhos não estão em escala).

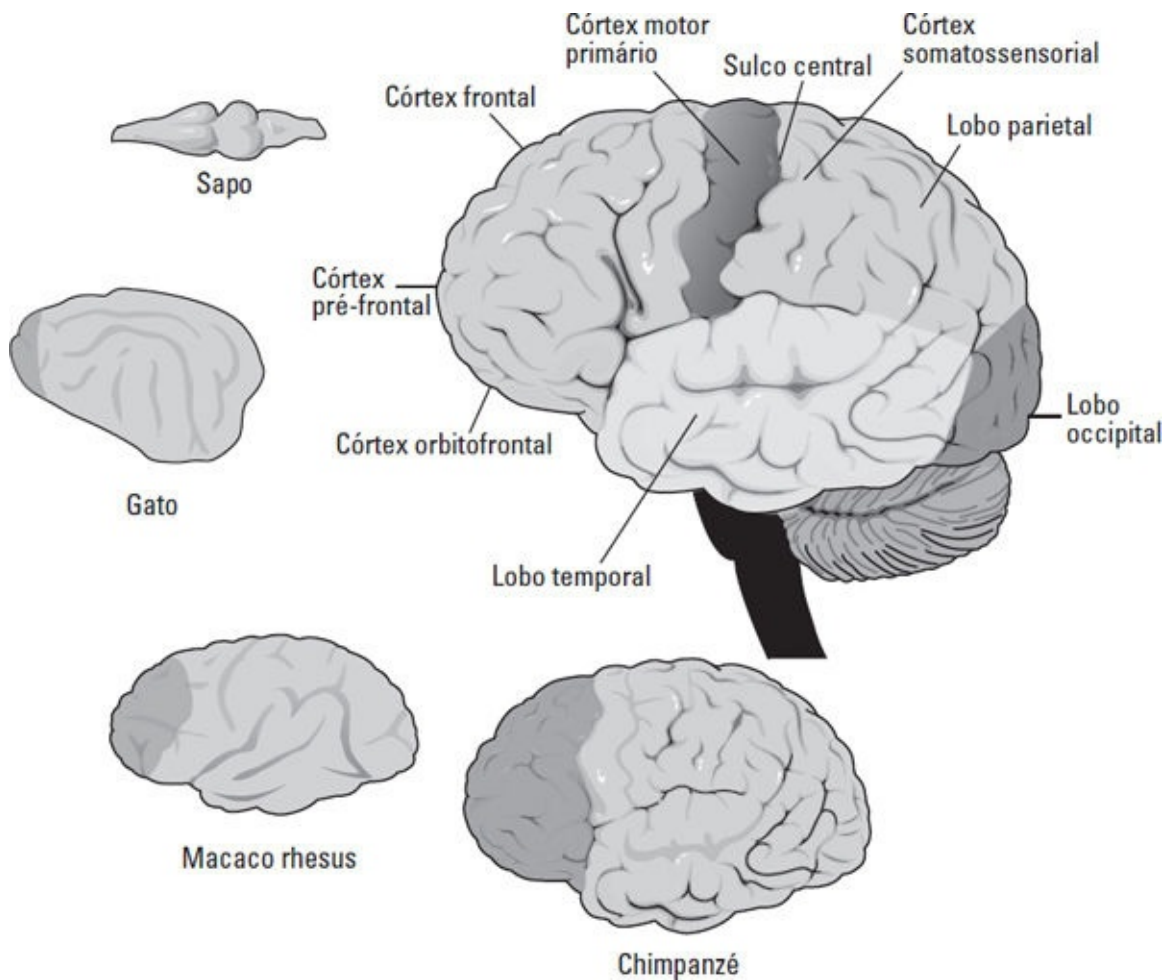


FIGURA 14-1: Comparando tamanhos de neocórtices.

© John Wiley & Sons, Inc.

Eis um rápido resumo das informações-chave sobre o tamanho do neocórtex em diferentes espécies:

- » **Sapo:** No sapo e em outros vertebrados de sangue frio, o cérebro parece ser um pouco mais do que uma extensão da medula espinhal, com algumas protuberâncias para processamento extra, como o tectum ótico para a visão. Sapos têm uma área cerebral chamada *telencéfalo* anterior ao tectum ótico, mas ele não é um neocórtex verdadeiro. O comportamento de um sapo é quase totalmente conduzido por estímulos. Ele se alimenta arremessando a língua e capturando insetos voadores, mas morrerá de fome se cercado pelos mesmos insetos se estiverem mortos e não se moverem.
- » **Gato:** No gato, praticamente todas as estruturas cerebrais subcorticais que você vê no cérebro do sapo são cobertas pelo neocórtex. Entretanto, pouco do neocórtex do gato é pré-frontal. Gatos são razoavelmente inteligentes entre os mamíferos, mas obviamente não usam ferramentas, e seu repertório de comunicação é limitado a rosnados, miados e ronronados.
- » **Macaco e chimpanzé:** As áreas pré-frontais aumentam em macacos e símios (note o tamanho das áreas pré-frontais exibidas no macaco rhesus e no chimpanzé). Muitos (mas não todos) macacos e símios vivem em grupos sociais complexos. Esses grupos estenderam hierarquias masculinas e femininas que requerem comportamentos hierarquicamente adequados cujos enredos podem se desdobrar por dias ou semanas. Macacos e símios também demonstram algum uso rudimentar de ferramentas e variedade na vocalização e em expressões faciais.
- » **Humano:** Em humanos, cerca de metade do córtex é frontal, e quase metade disso é pré-frontal (áreas anteriores à área motor suplementar e córtex pré-motor).

Uma visão sagital do cérebro humano (como se fosse cortado bem no meio da frente até atrás), como mostrada na [Figura 14-2](#), ilustra como o neocórtex domina as estruturas subcorticais. Elas são similares em anatomia e função para vertebrados não mamíferos, como lagartos, que são ancestrais dos mamíferos.

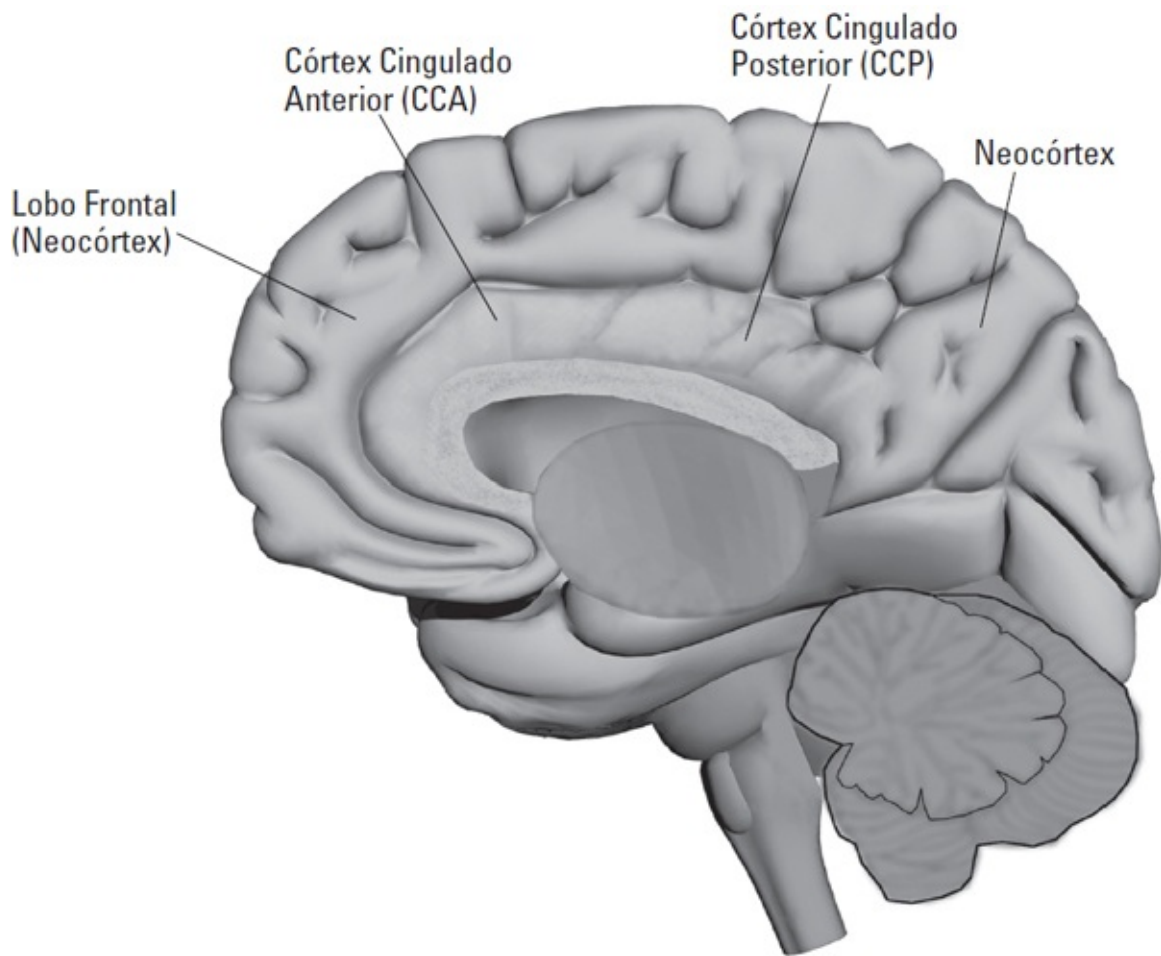


FIGURA 14-2: O neocórtex evoluído sobre as primeiras estruturas.

Ilustração por Frank Amthor

A evolução ocorreu no cérebro mamífero principalmente pela adição do neocórtex às estruturas antigas. Isso é algo como a adição de vários microcomputadores e controladores a um motor de carro moderno. Os cilindros, pistões e velas de ignição básicos ainda estão lá, mas agora estão sob um controle mais matizado.

A [Figura 14-2](#) mostra também os córtices cingulados anterior e posterior. Note que essas áreas não são parte do neocórtex; elas são parte do mesocórtex. O cingulado anterior é uma estrutura de monitoramento importante no cérebro. Para mais informações, veja a seção mais adiante “Já estamos chegando? O Córtex Cingulado Anterior”.

A relação entre o tamanho do córtex pré-

frontal e a habilidade de perseguir metas

O alargamento do córtex pré-frontal aumentou muito a flexibilidade com a qual os animais como os primatas buscam suas metas. Animais com córtex pré-frontal menor do que o dos humanos, e humanos com lobos pré-frontais danificados exibem comportamentos muito mais conduzidos por estímulos.

Humanos com dano pré-frontal, por exemplo, podem exibir o que é chamado de *comportamento de utilização*, no qual sua resposta à presença de um objeto é usá-lo, mesmo quando fazê-lo não é adequado. Ao ver um martelo e pregos em uma mesa, um paciente de lobo frontal pode passar a martelar os pregos em uma parede próxima. A falta de consideração do contexto socialmente adequado para esse ato é similar a como animais respondem a dicas como comida ou à presença de um parceiro em potencial com comportamento estereotipado.

O neocórtex “extra” nos lobos pré-frontais de mamíferos superiores como primatas permite que metas sejam estabelecidas com mais consideração ao contexto atual. Ações como bater pregos em uma parede podem ser adequadas em certas circunstâncias, mas não em outras. Sociedades e situações sociais criam contextos complexos nos quais pequenas diferenças situacionais fazem diferenças enormes em se o comportamento é adequado, como se você deveria rir, pelo menos um pouco, de uma piada velha, se for contada pelo seu chefe.



LEMBRE-SE

Para responder a aspectos complexos e sutis de circunstâncias atuais, o contexto dessa informação deve, de alguma maneira, ser representado nos lobos pré-frontais do cérebro. Isso significa que o cérebro deve formar e manter uma imagem ou modelo do que está acontecendo no mundo que seja relevante na situação atual e deve manter essa imagem mesmo enquanto processa outros estímulos. Manter a imagem de itens relevantes no cérebro é chamado de memória de *curto prazo* ou *operacional*, e é a função do córtex pré-frontal lateral, sobre a qual discuto na próxima seção.

Memória Operacional, Resolução

de Problemas e o Córtex Pré-frontal Lateral

Pense na última vez em que se envolveu em um grupo de pessoas escolhendo um restaurante para o jantar. Provavelmente foi algo assim: a pessoa A disse que gosta de comida chinesa e italiana. A pessoa B lembrou a todos que é vegetariana. A pessoa C expressou uma preferência por churrasco e comida italiana, mas comeu italiana na noite passada. A pessoa D não se importava com o tipo de comida, mas não queria esperar muito por uma mesa se o restaurante fosse muito popular ou estivesse lotado.

Resolver esse tipo de problema comum requer memória de curto prazo, ou operacional. Esse tipo de memória mantém vários fatos relevantes ou itens na consciência tempo suficiente para resolver o problema. É chamada de memória de curto prazo, ou operacional, porque seu conteúdo pode não ser mantido na memória depois da solução do problema específico. Em vez disso, depois que o problema é resolvido, a memória é, então, “liberada” para ser usada para o próximo problema.

As próximas seções explicam como a memória operacional funciona e quais são suas limitações.

Processos cerebrais gerindo memória operacional

Neurônios no córtex pré-frontal lateral permitem que o cérebro crie uma ligação ativa temporária entre as várias áreas do cérebro que respondem ou codificam para um item a ser lembrado de modo que os neurônios que dispararam para esse estímulo continuem o fazendo na sua ausência.

A ideia é a de que qualquer pensamento existe como o resultado da ativação de um conjunto único de neurônios em várias áreas do neocórtex. Projeções de praticamente todo o neocórtex são transmitidas para o lobo pré-frontal. Mesmo se essas projeções de outras áreas forem aleatórias, alguns conjuntos esparsos de neurônios no córtex pré-frontal serão especificamente ativados por essa combinação específica de entradas. A [Figura 14-3](#) mostra uma maneira altamente esquemática de como isso é feito. (O córtex pré-frontal é a área

sombreada.)

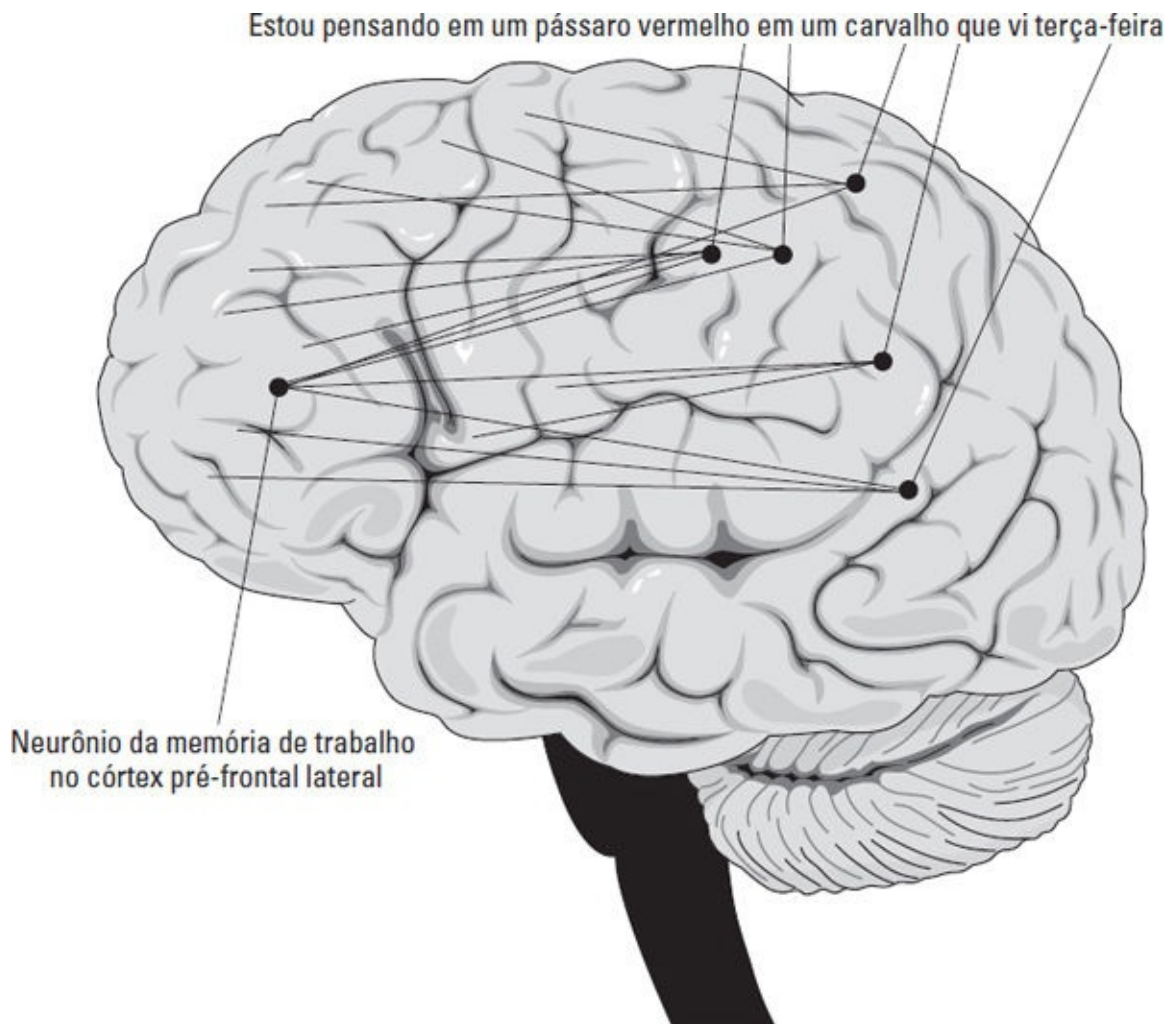


FIGURA 14-3: Neurônios da memória operacional no córtex pré-frontal lateral.

© John Wiley & Sons, Inc.

As conexões entre os neurônios da memória operacional pré-frontal e o resto do neocórtex são recíprocas. Por exemplo, um estímulo visual ativa o córtex visual. Algumas áreas do córtex visual projetam para o córtex pré-frontal e ativam lá os neurônios de memória operacional. As áreas da memória operacional pré-frontal projetam de volta para o córtex visual e ativam os neurônios do córtex visual para que uma representação similar do estímulo visual exista, conduzida pelo córtex pré-frontal, em vez de pelo olho. Dessa maneira, a atividade nos neurônios pré-frontais pode manter a atividade das outras áreas corticais que são suas entradas.

A atividade neural mantida pelos neurônios pré-frontais cria um estado cerebral similar ao evocado pelo estímulo original, exceto que essa ativação pode ser

mantida por algum tempo depois que o estímulo desaparece. Isso significa que uma meta pode ser buscada sem que esteja continuamente à vista (ou em cheiro!).

O professor de psiquiatria e ciência comportamental da UCLA Joaquin Fuster conduziu uma experiência de laboratório que monitorava o disparo de um neurônio do córtex pré-frontal lateral em um macaco enquanto ele realizava uma tarefa de memória. Nessa tarefa, o macaco recebia um estímulo que lhe dizia qual alavanca pressionar para uma recompensa, mas ele tinha que esperar para pressioná-la até que um sinal fosse dado. Enquanto esperava pelo sinal, ele tinha que lembrar do estímulo para pressionar a alavanca correta. A [Figura 14-4](#) mostra os resultados do experimento: o neurônio registrado no córtex pré-frontal começava a disparar assim que o breve estímulo era dado e continuava disparando pela duração do intervalo depois que o estímulo era desligado, independente da duração dele. Quando o sinal de permissão era finalmente dado e o macaco pressionava a alavanca, o neurônio parava de disparar. Assim, os neurônios pré-frontais começam a disparar com o estímulo e continuam disparando para manter a memória depois que o estímulo desaparece, e então param de disparar quando a memória não é mais necessária.

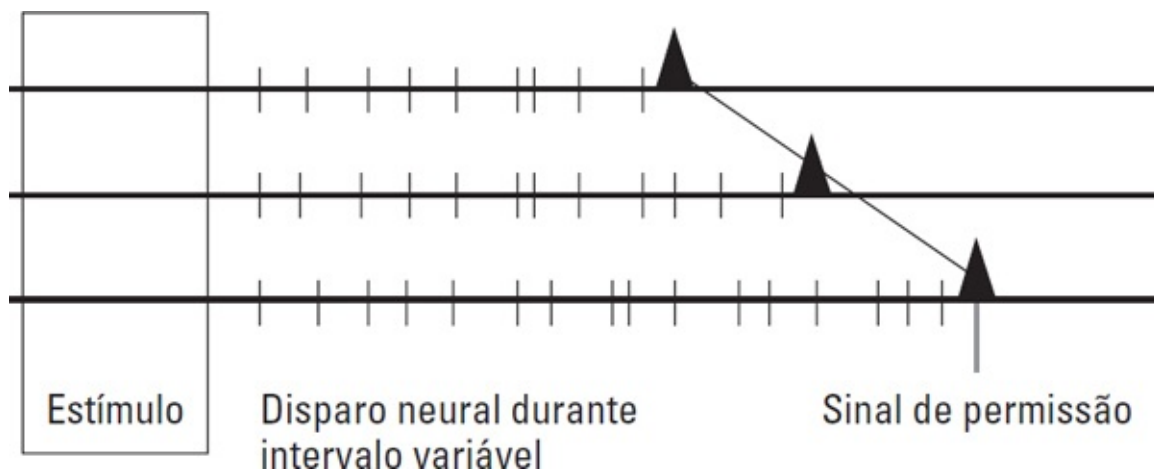


FIGURA 14-4: Neurônios da memória operacional disparam pelo tempo que o estímulo precisa ser lembrado; e então desligam.

© John Wiley & Sons, Inc.

Para voltar ao exemplo de fazer planos para o jantar, os neurônios começam a disparar assim que A, B, C e D começam a explicar suas preferências, continuam disparando durante a discussão e param depois que todos vocês já estão indo para o Applebee's. O córtex pré-frontal lateral contém milhões de neurônios codificando para memória de curto prazo dessa maneira.

Os limites da memória operacional

Além do fato de a memória operacional ter curta duração, ela é também limitada em capacidade. Nós só podemos fazer malabarismo com alguns itens de cada vez. Uma pessoa média pode armazenar um limite de apenas sete itens de memória na memória operacional.

A base neural para um limite de sete itens de memória é um mistério para neurocientistas por várias razões. As seções seguintes observam mais de perto dois aspectos desse mistério.



PAPO DE
ESPECIALISTA

Como os cientistas sabem que o cérebro humano pode armazenar sete partes de informações na memória de trabalho está ligado ao porquê de os números de telefones locais nos Estados Unidos terem sete dígitos. Essa quantidade de dígitos veio de estudos agora famosos de um psicólogo chamado George Miller que foi financiado pela companhia telefônica para determinar de quantos dígitos uma pessoa normal conseguiria se lembrar por tempo suficiente depois de vê-los em uma lista ou de ouvir a telefonista falando, para discar o número de telefone completo. A resposta que ele achou foi cerca de sete.

Apesar do fato de os humanos terem um cérebro muito maior do que muitos outros animais, a capacidade de sete itens de memória de curto prazo não parece ser muito maior do que aquela de muitos outros animais, como corvos!

Vários testes foram feitos sobre as habilidades de animais de distinguir entre diferentes quantidades de objetos. Muitos animais podem distinguir quatro de cinco objetos, por exemplo, e alguns animais, como chimpanzés e até corvos, parecem ser capazes de contar e se lembrar de cerca de seis itens. Parece estranho que humanos só possam lidar com sete itens, já que o cérebro humano tem bilhões de neurônios a mais do que o de corvos.

O que constitui um item de memória em si é bem difícil de especificar. Em testes de memória padrão, por exemplo, os sujeitos podem se lembrar de cerca de sete letras aleatórias (em média). Por outro lado, sujeitos também podem se lembrar de cerca de sete palavras aleatórias, cada uma das quais, é claro, é formada por

várias letras. Além disso, se frases curtas são usadas, os sujeitos podem se lembrar de cerca de sete delas!

A razão de esse enigma específico ser considerado tão importante é que os cientistas têm uma ideia muito boa de como a memória trabalha em detalhes, e a maioria dos neurocientistas acha que esses fatos contraintuitivos (que itens de memória discreta podem conter várias partes) revelam algo importante sobre o mecanismo.

Uma ideia interessante sobre o limite de memória foi desenvolvida durante a última década por John Lisman e colegas da Universidade Brandeis. Seu esquema hipotético tem três características principais:

- » As ligações transientes que constituem a memória de curto prazo existem durante um único ciclo de uma oscilação cerebral chamada *oscilação gama*.
- » A sequência de oscilações gama são embutidas em outra oscilação mais lenta chamada *ritmo teta*. Há cerca de sete oscilações gama dentro de uma oscilação teta, e cada oscilação gama controla a representação de um conjunto de itens que são mantidos na memória de curto prazo.
- » Os ciclos gama constituem o que cientistas da computação chamam de *ponteiros*, que podem evocar qualquer memória que tenha força de conexão reforçada mutuamente. Isso significa que o número de itens lembrados é relativamente independente da complexidade dos itens, contanto que os itens sejam familiares o bastante ou aprendidos bem o bastante para serem evocados como um pedaço. Uma letra avulsa do alfabeto é um bloco, mas uma palavra familiar também é, enquanto uma série de letras sem sentido não é um bloco, porque você tem que se lembrar de cada letra individualmente.

Esse esquema é mostrado na [Figura 14-5](#). Note que as oscilações gama contínuas (digamos, 42 por segundo) estão presas a uma oscilação teta principal (digamos, 6 por segundo)., então há exatamente 7 ciclos gama por ciclo teta.

Cada ciclo gama ativa um neurônio ou grupo neural, o próximo gama ativa o próximo grupo, até que o ciclo esteja completo e o novo pico teta o recomece. Cada grupo neural ativado por gama aponta para um conjunto de neurônios

autorreforçadores que constituem o que deve ser lembrado.

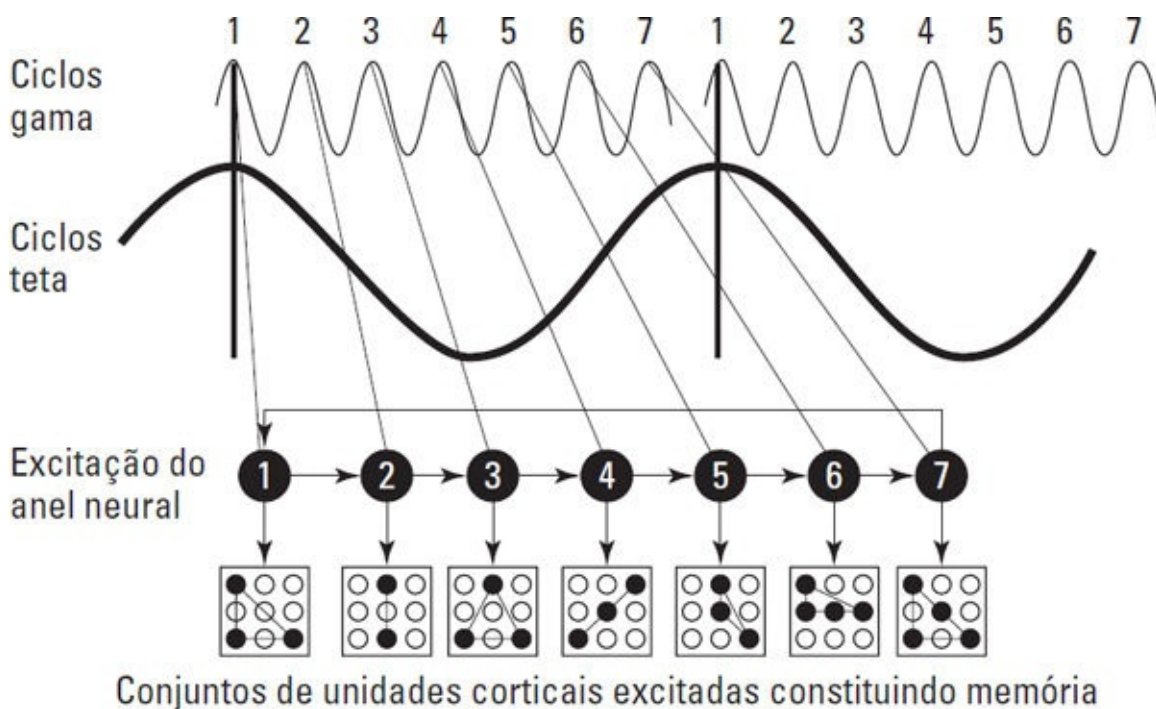


FIGURA 14-5: Oscilações gama e o limite de sete itens da memória operacional.

© John Wiley & Sons, Inc.

A oscilação teta principal é importante porque dispara o ciclo que retorna para o item 1 depois do item 7. Contudo que cada uma das sete memórias gama não decaia completamente durante uma oscilação teta, elas podem ser mantidas indefinitivamente. Na verdade, se esse processo for mantido durante vários minutos, o hipocampo é ativado, e o processo pelo qual a memória pode, eventualmente, se tornar permanente é iniciado.



LEMBRE-SE

Uma implicação interessante dessa ideia é a de que, embora o nível de abstração para que uma memória em um cérebro humano possa ser muito maior do que em outros animais, o número de “itens” que podem ser lembrados pode não ser tão diferente. Essa é uma função de alguns sistemas de oscilação em larga escala no cérebro que, por outras razões físicas, pode não mudar muito com o tamanho do cérebro. O que muda com o tamanho do cérebro é a complexidade dos itens, ou blocos, que podem existir como estados cerebrais autorreforçadores. Isso é

consistente com a ideia de que a expansão do neocórtex, particularmente no lobo frontal, acarreta a adição de níveis de processamento mais abstratos e superiores em uma sequência de representação de característica de nível baixo para descrições semânticas de nível alto de conceitos abstratos.

Isso não quer dizer que a capacidade de sete da memória de curto prazo humana não seja maior que na maioria dos mamíferos. Ela é. Além do mais, pontuações de inteligência entre humanos são moderadamente bem correlacionadas com a capacidade de memória operacional, que mostra alguma variação entre as pessoas.

Perseverança: Ficando com o velho, mesmo quando não funciona mais

O dano pré-frontal lateral é associado com um fenômeno chamado *perseverança*. O teste clássico para tal dano é o Teste Wisconsin de Classificação de Carta, mostrado na [Figura 14-6](#).

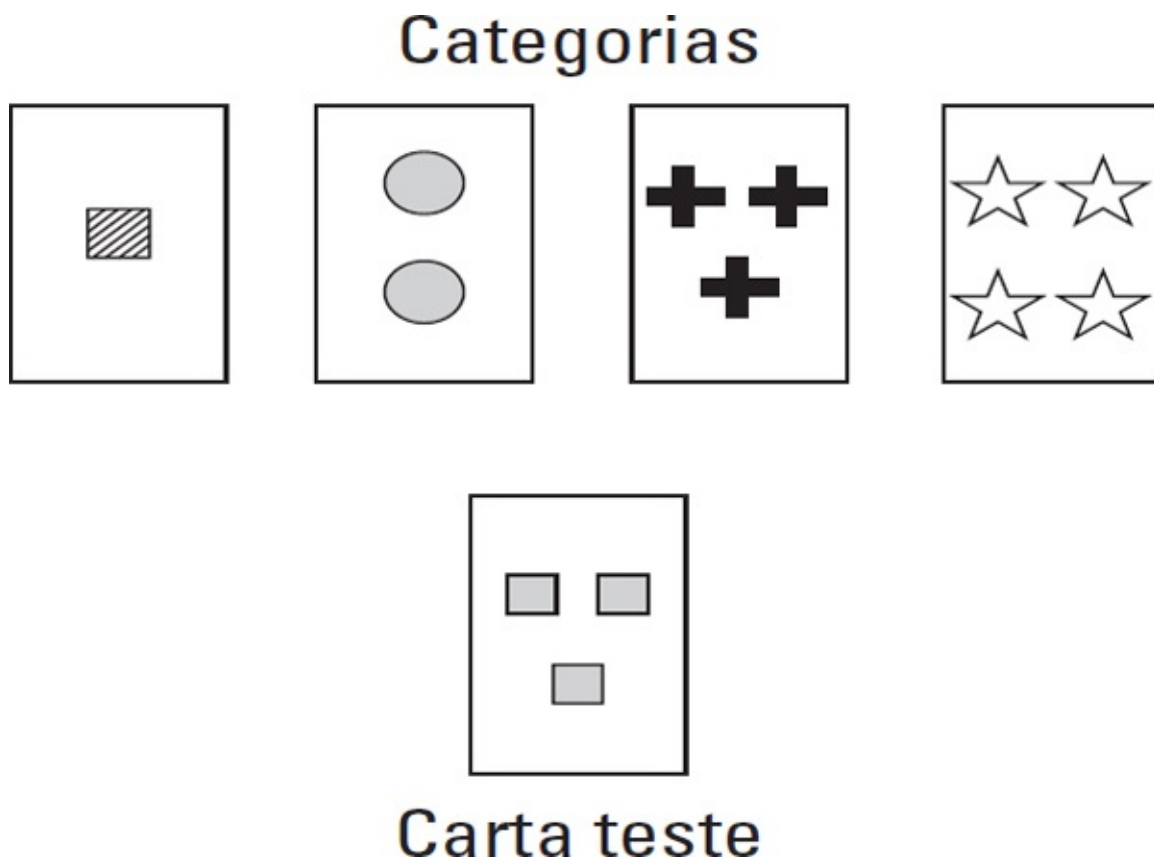


FIGURA 14-6: O Teste Wisconsin de Classificação de Carta.

No teste Wisconsin de Classificação de Carta, a carta teste é combinada a outras cartas por forma, número de itens ou cor de preenchimento. O paciente recebe uma carta teste, e pede-se para que ele coloque a carta teste na categoria correta de acordo com uma regra “secreta”, que pode ser “Combine o *número* de itens na carta teste à categoria e ignore as outras características”. O sujeito simplesmente adivinha na primeira vez e é informado se adivinhou corretamente ou não. Pacientes com lobo frontal normal, como as pessoas sem dano no lobo frontal, não têm problemas em descobrir a regra depois de algumas tentativas. O problema, no entanto, é que, depois de cerca de dez acertos, o examinador muda secretamente a regra para, por exemplo, combinar por cor. As pessoas sem deficiência no lobo frontal se ajustam depois de alguns erros à nova regra, mas pacientes sem lobo frontal normal têm grande dificuldade em mudar para uma nova regra e perseveram na antiga.



LEMBRE-SE

Esse tipo de função do lobo frontal é essencial para sabedoria e flexibilidade. Você pode estar dirigindo para um compromisso e com pressa porque está atrasado, e, porque está com pressa, quase bate em outro carro. Sua função do lobo frontal deveria aparecer e mudar a regra de direção para que estar seguro supere estar atrasado. Pessoas sábias com lobos frontais intactos fazem essa mudança de prioridade; adolescentes e pessoas com função do lobo frontal comprometido podem não fazê-la.

Decidindo-se e Mudando de Ideia: O Córtex Orbitofrontal

O córtex pré-frontal lateral lhe dá a habilidade de considerar o contexto da situação em suas escolhas. Mas todas as escolhas da vida, como com quem você se casará, não podem ser feitas racionalizando apenas nos fatos, mesmo que incluam adequadamente o peso das circunstâncias atuais. Outras coisas — como ideias de certo e errado, instintos ou intuições — guiam suas escolhas.

Pressentindo: Reações emocionais aprendidas

A parte medial do córtex pré-frontal, chamada de *córtex orbitofrontal*, está envolvida na tomada de decisão que não resulta de aplicar regras a fatos. Sua função é processar a experiência de vida e relatar se sua situação atual ou escolha pendente pode ser inadequada ou perigosa.

O córtex orbitofrontal realiza essa função de aviso em parte por suas conexões à amígdala. A amígdala é uma estrutura de memória lobo medial imediatamente anterior (e remetendo) ao hipocampo (veja a [Figura 2-4](#)). Ela é especializada em aprender e produzir memórias de situações com alto conteúdo emocional. Suponha, por exemplo, que no início dos seus dias de direção você tenha sido jogado para fora da pista por uma pickup vermelha. Provavelmente, anos depois desse evento, você fique nervoso ao encontrar pickups vermelhas na estrada, *mesmo que você não note explicitamente a pickup ou se lembre do incidente anterior*.

Independente de se pickups vermelhas são realmente perigosas, você tem milhões de partes de memória como essa de suas experiências de vida que lhe dão o que as pessoas chamam de *intuição*. Há coisas boas e ruins sobre a intuição. Ela é boa à medida que certos aspectos de situações podem gerar avisos úteis sem que você precise se lembrar conscientemente da circunstância. Isso é particularmente útil quando o aviso é gerado por uma constelação de circunstâncias não facilmente exprimíveis em palavras ou como regras. Você pode, por exemplo, ter a sensação de que vai chover sem saber exatamente qual aspecto da pressão barométrica ou vento ou formação de nuvens você associa como um precursor de chuva.

Por outro lado, a intuição pode levar a estereótipos e rigidez no comportamento. Você pode então ter que usar a razão para superar estereótipos ou correr riscos razoáveis para realizar coisas, mesmo que elas impliquem em situações que ofereçam algum perigo. O sistema amígdala-córtex orbitofrontal comunica sua memória de experiências salientes anteriores com sua consciência através dos sentimentos. Esses sentimentos significam relações já vivenciadas, mas podem confundir a causa e o efeito ou ser o resultado de correlações espúrias.

Apostando em acertar: Correr riscos,

aversão e prazer

Pessoas com função pobre do córtex orbitofrontal ou dano a essa área são propensas a comportamentos como apostar em excesso. Embora muitas pessoas gostem de apostar pequenas quantias de dinheiro em esportes ou corridas de cavalos, a maioria das pessoas limita esses valores, especialmente se perdem mais do que uma quantia financeiramente viável em um curto período de tempo. Nesse caso, a perspectiva de apostar mais causa um sentimento de inquietação que chega a ser doloroso. Esse sentimento é enfraquecido naqueles com o sistema amígdala-córtex orbitofrontal comprometido.

Um teste razoável para a função do lobo orbitofrontal pode ser visto no comportamento de tarefa de pseudoaposta. Nessa tarefa, o sujeito recebe dois maços de cartas para jogar um jogo hipotético de penalidade/recompensa. Em um maço, tanto a penalidade quanto a recompensa são altas, com as penalidades, em média, acumulando mais do que as recompensas. Um segundo maço tem penalidades e recompensas menores, com um pequeno acúmulo de lucro ao longo do tempo. O sujeito pode escolher as cartas de qualquer maço e receber a penalidade ou recompensa de acordo com a carta escolhida aleatoriamente. Pessoas com funcionamento normal do lobo orbitofrontal com o tempo aprendem a evitar o maço com penalidade/recompensa mais alta, mesmo que não possam articular a razão para isso. Pacientes do orbitofrontal, por outro lado, não aprendem a evitar aquele maço. Em vez disso, a tentação da recompensa ocasional supera uma falta de medo inadequada das cartas de penalidade que produzem um resultado líquido de prejuízo ao longo do tempo.

Raciocínio baseado em casos: Pensando sobre consequências sociais

A boa inteligência social é necessária para a sobrevivência em sociedades complexas. Mas esse tipo de inteligência não é baseada em regras; é mais *baseada em casos*, dependente de precedentes e experiências. O córtex orbitofrontal nos informa quando contemplamos ações socialmente embaraçosas por meio da ação do sistema nervoso autônomo. A inquietação que o faz hesitar dizer à sua chefe que ela está errada ocorre antes de sua percepção consciente de sua causa. Os dados de inteligência social não são facilmente capturados com regras e raciocínio, mas consistem de palpites sobre as intenções das outras pessoas e vagas recordações de seus comportamentos anteriores. Mas o

comportamento de inteligência social é crucial para manter seu emprego, seus amigos e até seu casamento.



LEMBRE-SE

Muitas coisas sobre a maneira como o córtex orbitofrontal e a amígdala processam e comunicam estímulos têm o estilo de processamento do lado direito do cérebro, que é baseado em casos, e não é linguístico. É interessante contemplar a ideia de que, dentro desse sistema, como geralmente no hemisfério direito, existem uma memória grande e um processador poderoso de similaridade, aos quais você não tem acesso direto pela maneira normal de pensar a linguagem. Em vez disso, essas áreas cerebrais, apesar de suas capacidades de processamento potencialmente poderosas, se comunicam via manipulação de sentimentos. Dentro de todos nós há um lado (direito) intuitivo *versus* o lado (esquerdo) baseado em regras que quer saber “Por quê?”.

Já estamos chegando? O Córtex Cingulado Anterior

Todo mundo tem um plano... até tomar um soco na cara. — Mike Tyson

Nós fazemos muitas coisas bem praticadas, como andar de bicicleta, durante as quais não estamos conscientes de ações individuais, apenas do progresso geral. Sequências motoras bem ensaiadas são autorreforçadoras porque cada item na sequência dispara o próximo. Interações da área motor suplementar, do córtex pré-motor e do cerebelo permitem que sequências praticadas e aprendidas sejam executadas com maior precisão e velocidade do que é possível sob controle explicitamente consciente. Como tais sequências são executadas mais rápido do que podem ser conscientemente controladas, elas são executadas apenas com a percepção de alto nível de seu progresso, sem conhecimento dos detalhes motores.

Mas o mundo real é inerentemente imprevisível. Todos sabemos que até as metas mais cuidadosamente consideradas usando os planos mais adequados não garantem sucesso. O fato de circunstâncias poderem mudar significa que, no

mínimo, temos que ser capazes de avaliar nosso progresso e mudar ou até abandonar planos quando necessário.

O lugar no cérebro que parece comparar o desenrolar de planos com a realidade é o córtex cingulado anterior (CCA; veja a [Figura 14-2](#)). Estudos de imagens do cérebro mostram que essa área é ativada durante a performance de tarefas difíceis, particularmente quando erros são cometidos. Ela também é ativada pela dor e pela antecipação da dor. O CCA é parte do córtex cingulado, uma região medial do córtex, logo acima do corpo caloso e abaixo do neocórtex. Ela é dividida em duas regiões:

- » **O córtex cingulado anterior:** É implicado no monitoramento do progresso em direção a metas, identificação e correção de erros e alocação de recursos do cérebro em outras áreas em direção à satisfação de metas.
- » **O córtex cingulado posterior:** As funções e conexões são similares às do CCA. Comparada ao CCA, a atividade no cingulado posterior é mais reflexiva no contexto social e de monitoramento de estímulos emocionais *versus* metas internas.

Como as funções do córtex cingulado são associadas com a consciência, o progresso em compreender sua atividade tem sido particularmente dependente de técnicas recentes de imageamento, especialmente fMRI.

Registrando erros e mudando de táticas

Técnicas modernas de imageamento cerebral como o fMRI permitem que os pesquisadores monitorem a atividade de regiões cerebrais do tamanho de bolas de gude em 3D (chamadas *voxels*) em humanos que estão realizando tarefas complexas. Quando essas tarefas são difíceis — especialmente quando erros são cometidos —, o córtex cingulado anterior é ativado. Essa área cerebral monitora o progresso em direção às metas, e à medida que elas são modificadas ou trocadas, controla a alocação de recursos cerebrais, como a memória operacional.

Digamos que você esteja dirigindo por uma estrada rural calma em direção a um restaurante onde imagina que terá um bom jantar. Você está pensando sobre suas escolhas favoritas do cardápio e o vinho adequado para acompanhá-las, que é o que ocupa sua memória de curto prazo. Olhando no seu painel, você nota que a

luz de combustível está ligada e que está quase sem gasolina. Seu cingulado anterior entra em ação, mudando os conteúdos de sua memória operacional de vinhos antigos para cálculos de milhagem de gasolina e locais de postos de combustível.



LEMBRE-SE

O cingulado anterior é ativado quando você faz coisas difíceis ou novas, quando comete erros ou quando deve superar padrões de comportamento habituais. Ele está no centro de um sistema de controle de supervisão que medeia seleção e estratégias de metas e aloca o processamento cerebral de acordo. É particularmente fortemente conectado com o córtex pré-frontal lateral, permitindo que ele controle os conteúdos da memória de trabalho de acordo com o progresso atual e das demandas da tarefa. (Veja a seção anterior “Memória Operacional, Resolução de Problemas e o Córtex Pré-frontal Lateral” para saber mais sobre essa região cerebral.)

Agindo sem pensar

O fato de que você pode realizar sequências motoras complexas, como bater em uma bola de tênis, sem percepção consciente dos detalhes da ação não significa que não esteja processando entrada sensorial. Apenas uma porcentagem muito pequena de toda a atividade cerebral alcança a consciência. Considere, por exemplo, as atividades complexas que seu cão Totó pode realizar sem nenhuma consciência. Claramente, estruturas de controle de supervisão como o cingulado anterior podem operar sem consciência, embora, em humanos, a atividade no cingulado anterior tenda a produzir consciência sobre o progresso da atividade atual.

Um exemplo válido de como o cérebro humano pode processar estímulos sem uma pessoa estar consciente deles é o fenômeno da visão cega (área V1; veja o [Capítulo 5](#)).

Existem debates consideráveis sobre se o processamento residual inconsciente é feito por estruturas visuais subcorticais como o colículo superior ou por pedaços de tecido cortical que sobraram nas áreas altamente danificadas. Independente do mecanismo, o fenômeno aponta para o fato de que o processamento

inconsciente de estímulos sensoriais como entradas visuais ocorre sem a percepção consciente da visão.

Quem está cuidando da loja? Problemas no córtex cingulado anterior

Alguns pacientes com depressão exibem baixa atividade no CCA. Em alguns deles, sintomas depressivos são aliviados pela estimulação elétrica do CCA. Alguns estudos mostraram evidências de baixa atividade do CCA em esquizofrenia e TOC (transtorno obsessivo-compulsivo). Como muito do resto do cérebro, há algumas diferenças nas funções dos córtices cingulado anterior esquerdo e direito. Por exemplo, danos ao CCA direito foram correlacionados com o início de distúrbios de ansiedade.

No desenvolvimento humano normal, os lobos frontais amadurecem por último. Por exemplo, a mielinização dos axônios não é completa nos lobos frontais até o final da adolescência. Essa é a época típica do início dos sintomas da esquizofrenia ou exibição do transtorno obsessivo-compulsivo.

A adolescência é um período de desenvolvimento notoriamente caracterizado por alta inteligência bruta, mas julgamento ruim típico da função inadequada do lobo frontal. Uma das metas frequentemente declaradas da educação é instigar bons hábitos e capacidades de pensamento racional o suficiente para que os adolescentes passem pela adolescência sem causarem danos a si mesmo ou aos outros.

Parte do processo de amadurecimento humano é resolver os conflitos entre o impulso inato de desafiar a autoridade e a convenção e sabedoria de perceber que pelo menos parte das convenções da sociedade serve a um propósito útil. Como disse Mark Twain: “Quando eu tinha 14 anos, meu pai era tão ignorante que eu mal conseguia aguentar o velho por perto. Mas quando fiz 21, fiquei estupefato com o quanto o velho tinha aprendido em sete anos”.

Capítulo 15

Aprendizado e Memória

NESTE CAPÍTULO

Entendendo como o aprendizado e a memória ajudam os organismos a se adaptarem ao mundo

Observando a área e os processos cerebrais que facilitam o aprendizado e a memória de longo prazo

Examinando a amnésia e outros distúrbios da memória (e do aprendizado)

Estudando maneiras de melhorar seu aprendizado

O aprendizado é realizado no cérebro principalmente pela alteração da força (ou *peso*) das sinapses. Mudar a força das sinapses muda a arquitetura funcional do cérebro para melhorar as respostas futuras do organismo a situações similares à que disparou o aprendizado.

Alguns aprendizados ocorrem durante o desenvolvimento. Durante o crescimento embrionário e os primeiros anos de vida, o cérebro humano se desenvolve, crescendo e mudando sua organização de larga escala. Começando no início do desenvolvimento, mas continuando ao longo de toda a vida, a atividade do sistema nervoso causa mudanças nos pesos sinápticos que medeiam mudanças no comportamento. Estímulos do ambiente externo e fontes internas como o feedback sensorial disparam essas mudanças de atividade.

Por meio de um processo ativo de reconstrução, os humanos — e talvez até alguns outros animais — podem usar seus processos de aprendizado para armazenar, recuperar e visualizar itens da memória abstrata. Humanos têm a capacidade de usar a memória para reativar processos neurais que ocorreram em

resposta a estímulos originais anteriores. Essa recuperação permite o pensamento abstrato em que eventos, experiências e imagens passados podem ser manipulados na memória operacional. Neste capítulo discuto os mecanismos pelos quais o aprendizado e a memória operam no cérebro e suas estruturas mais importantes que medeiam esses processos.

Aprendizado e Memória: Mais uma Maneira de se Adaptar ao Ambiente

O aprendizado e a memória permitem que o sistema nervoso se adapte ao ambiente para otimizar o comportamento. Observando o quadro geral, pelo menos três tipos de adaptação ao ambiente são possíveis: adaptação evolucionária, adaptação de desenvolvimento e aprendizado clássico. As próximas duas seções discutirão as duas últimas em detalhe. Para informações detalhadas de como o sistema nervoso evoluiu, veja o [Capítulo 1](#) (ou, se preferir a versão resumida, veja a box “Adaptações evolucionárias” a seguir).

ADAPTAÇÕES EVOLUCIONÁRIAS

O sistema nervoso humano evoluiu do de outros animais e de organismos anteriores que não tinham sistema nervoso completo. Embora pensemos no sistema nervoso como se permitisse a habilidade de sentir o ambiente interno e externo para manter a homeostase, até organismos unicelulares têm processos de feedback em caminhos bioquímicos que regulam a produção de várias proteínas.

À medida que os organismos se tornaram multicelulares, as células em partes diferentes do organismo se comunicavam liberando certas substâncias nos espaços entre as células. Algumas dessas substâncias se tornaram as precursoras dos hormônios e neurotransmissores. Organismos que podiam agir coerentemente pela comunicação química, como mover flagelos em uníssono, deixaram mais descendentes do que aqueles que não podiam.

À medida que organismos multicelulares ficaram maiores e mais sofisticados, os neurônios assumiram o controle do trabalho de comunicação de uma parte do organismo para a outra (embora hormônios circulantes que agem mais vagarosamente ainda existam, é claro). Redes neurais foram selecionadas por mecanismos evolucionários como maneiras rápidas de otimizar a comunicação e a ação multicelular coordenada dentro de um organismo. Resumindo, mutações aleatórias desses sistemas que deram ao organismo uma vantagem de sobrevivência acabaram sendo passadas de uma geração para a outra, até que esses traços se tornaram “estabelecidos” em uma espécie.

Adaptações de desenvolvimento

Todos os animais multicelulares passam por uma sequência de desenvolvimento de uma única célula fertilizada (zigoto) para a forma adulta multicelular. Durante esse processo, o sistema nervoso, assim como todos os órgãos e estruturas corporais, crescem e se diferenciam em tipos distintos de células que formam estruturas complexas, como o cérebro e a medula espinhal. Em formas de vida multicelulares superiores como os vertebrados, processos de seleção dentro do sistema nervoso em desenvolvimento também afetam sua estrutura final.



LEMBRE-SE

Considere que todo o genoma humano contém cerca de 20 mil *genes funcionais* (genes que são lidos para formar proteínas), ainda assim o sistema nervoso tem 100 bilhões de neurônios, cada um com mais de 1.000 sinapses. O sistema nervoso humano é complexo demais para ser especificado por qualquer “mapa” do genoma. Em vez disso, o sistema nervoso se desenvolve usando crescimento geral e mecanismos de migração, seguido por poda e estabilização, que dependem da atividade no próprio sistema nervoso.

Depois do nascimento, mudanças no tamanho e na estrutura geral do sistema nervoso continuam até a adolescência. Depois dela, a maioria das mudanças parece não ocorrer em escala de células adicionadas, mas no nível de sinapses, principalmente envolvendo mudanças em sua força, ou peso.

À medida que envelhecemos, os neurônios inevitavelmente morrem devido a danos aleatórios, bem como a qualquer doença relacionada à idade, como o Alzheimer. O sistema nervoso compensa muitos desses danos modificando as sinapses entre os neurônios restantes em nível local e alterando estratégias de resolução de problemas em níveis superiores, como ao usar conhecimento acumulado (sabedoria), em vez de processamento rápido.



PAPO DE
ESPECIALISTA

Até muito recentemente, os cientistas pensavam que nenhum neurônio novo era adicionado ao cérebro adulto, mas nas últimas décadas várias descobertas mostraram o nascimento de novos neurônios no cérebro adulto, particularmente em áreas associadas ao aprendizado, como o hipocampo.

Aprendizado clássico

Mesmo no cérebro adulto relativamente estável, o aprendizado e a memória ocorrem em várias escalas de tempo em vários circuitos neurais. Memórias de curto prazo *versus* de longo prazo podem claramente ser distinguidas pelas diferenças em seus intervalos de tempo efetivos (dez segundos *versus* a vida toda). Memórias de curto prazo são convertidas a de longo prazo via *ensaio* (a seção “Passando da memória de curto para longo prazo” fala mais sobre isso).

Uma área crucial do cérebro para consolidar o aprendizado de memória de curto para longo prazo é o hipocampo no lobo temporal medial. Receptores de neurotransmissores especializados no hipocampo e no neocórtex chamados receptores NMDA são instrumentais na mediação de mudanças sinápticas que dão suporte ao aprendizado e à memória. O restante deste capítulo é dedicado a explicar as regiões e os processos do cérebro envolvidos no aprendizado e na memória.

Enviando Mais ou Menos Sinais: Adaptação *versus* Facilitação

No nível mais fundamental, o aprendizado é um processo pelo qual a experiência muda as respostas de um organismo. Há dois mecanismos de ordem inferior pelos quais as respostas neurais mudam: *adaptação* (ou *habituação*, no caso de estímulos repetidos) e *facilitação* (sensibilização, no caso de estímulos repetidos):

- » **Adaptação** é a redução do disparo de um neurônio ao longo do tempo, apesar de uma entrada constante ou, no caso da habituação, quando estímulos são repetidos. A adaptação ocorre por todo o sistema nervoso. Você pode identificar facilmente a adaptação em sistemas sensoriais quando algo que você escuta, vê ou sente é bem notável inicialmente, mas se torna imperceptível com o tempo.
- » **Facilitação** é o oposto da adaptação. Ela ocorre quando uma resposta neural aumenta com o passar do tempo ou depois de repetições. A facilitação é frequentemente associada com estímulos que são levemente nocivos (em que é muitas vezes chamada de *sensibilização*).

A adaptação e a facilitação ocorrem em sistemas nervosos simples como aqueles em invertebrados, como moluscos e insetos.



LEMBRE-SE

Entender mecanismos muito primitivos como a adaptação e a facilitação é importante porque ajuda os pesquisadores a entenderem a neurofisiologia de um processo dinâmico mais complexo como o aprendizado, que quase sempre ocorre enfraquecendo ou fortalecendo alguma resposta neural, normalmente em uma sinapse entre neurônios. As seções seguintes entram em mais detalhes.

Adaptação

A adaptação, que ocorre em todos os organismos multicelulares, até invertebrados, é uma das formas mais básicas de mudança dependente de experiência.

Ela ocorre frequentemente nos receptores sensoriais, mas também pode ocorrer

acima dos receptores. Esse processo é tão básico que nós normalmente nem consideramos no contexto de “aprendizado”.

Quando você se sentou pela primeira vez na cadeira em que lê esta passagem, sem dúvidas estava consciente do contato do seu traseiro com a cadeira e de suas costas com o encosto da cadeira. Agora, a não ser que você tenha se mexido recentemente, você quase não percebe seu contato com a cadeira.

Você pode supor que sua falta de percepção se deve somente ao fato de que não está prestando atenção ao seu contato com a cadeira. Essa ideia tende a ser associada com o conceito de psicologia popular de que a consciência está localizada em um recesso profundo no cérebro e sua consciência decidiu não prestar mais atenção à sua ação de sentar na cadeira. Mas, na verdade, os mecanorreceptores em sua pele (veja o [Capítulo 4](#) para saber mais sobre mecanorreceptores) não estão mais disparando tanto quanto quando você se sentou pela primeira vez. Grande parte da razão de você prestar menos atenção ao seu contato com a cadeira é que há menos sinais sobre o fato alcançando seu cérebro.

A *habituação* é similar à adaptação em que as respostas neurais diminuem com o tempo, mas, no caso da habituação, a diminuição se deve explicitamente à repetição dos estímulos. Ela normalmente envolve mudanças em respostas de neurônios conduzidos pelos receptores, em vez de no próprio receptor. Essa mudança é normalmente mediada por uma mudança na força sináptica para que a ativação igualitária de um receptor depois de várias ativações produza uma resposta mais fraca nos neurônios pós-sinápticos conectados a ele do que antes da série de sinapses habituais.

Facilitação

O oposto da adaptação é a *facilitação*. A facilitação ocorre quando a ativação repetida de um receptor causa mais atividade. Ela quase sempre ocorre em neurônios pós-sinápticos para o receptor.

Embora o circuito neural que medeia a facilitação possa ser bem complexo, a experiência básica é universal. Eis um exemplo. Você está gostando de ficar do lado de fora em uma noite quente de verão, notando, ocasionalmente, um leve formigamento na pele. De repente, um formigamento fica forte o suficiente para que você perceba que foi picado por mosquitos. Desse ponto em diante, cada formigamento, mesmo de lufadas de vento, faz sua mão se mover e bater ou

coçar a área. Isso é facilitação.



PAPO DE
ESPECIALISTA

O termo *facilitação* também é usado em um paradigma clássico de condicionamento, quando, por exemplo, um estímulo neural, como tocar uma campainha, é combinado (e, portanto, associado) com um estímulo nocivo, como um choque elétrico, de modo que a reação de evitação ocorra também quando só a campainha é tocada. O outro tipo famoso de condicionamento, o *condicionamento operante*, normalmente envolve combinar um comportamento normal com uma recompensa para que um comportamento ou uma sequência de comportamentos seja aprendida e disparada naquele contexto.

Estudando habituação e sensibilização em lesmas do mar

A habituação e a sensibilização foram muito estudadas no nível sináptico por Eric Kandel e seus colegas da Universidade de Columbia (Kandel ganhou o Prêmio Nobel por seu trabalho). Kandel buscou um sistema simples que poderia estudar em detalhes no nível sináptico e escolheu a *Aplysia* ou lesma-do-mar. Esse animal mostra habituação de seus reflexos de retirada de guelras quando a guelra é tocada repetidamente, mas de forma gentil. No entanto, o animal mostra sensibilização a toque na guelra se o toque for combinado com um choque ou outro estímulo nocivo.

Kandel e seus colegas trabalharam no nível sináptico exatamente como os circuitos neurais na *Aplysia* mediavam essas mudanças de força sináptica. Mecanismos similares ao que Kandel encontrou na *Aplysia* também operam em vertebrados mediando mudanças sinápticas subjacentes ao aprendizado e memória.

JULGANDO UM ESTUDO PELO NOME

Alguns membros do congresso tendem a implicar com projetos de pesquisa com títulos engraçados como exemplos de desperdício do governo. Não há dúvida de que haja desperdício em pesquisas financiadas pelo governo. Por outro lado, decisões sobre títulos das

financiadas pelo governo. Por outro lado, decidir isso pelos títulos dos projetos de pesquisa não é uma boa maneira de determinar quais estudos merecem financiamento. Pode-se imaginar os primeiros dias da pesquisa do Dr. Kandel sobre o reflexo de retirada de guelras em *Aplysia* sendo criticado como “brincando de fazer lesmas-do-mar se contorcerem” ou algo assim. Mas essa pesquisa forneceu a primeira base para o entendimento da plasticidade sináptica e foi feita nessa espécie por razões técnicas importantes (neurônios grandes e de fácil acesso). O mesmo vale para brincar com mutações em moscas-da-fruta comuns, que deu aos pesquisadores o conhecimento para entender genética, doenças geneticamente causadas e pistas para sua cura.

Explorando o que Acontece Durante o Aprendizado: Mudando Sinapses

Como já mencionado, o aprendizado se resume a mudar como o sistema nervoso trabalha por um mecanismo que altera sua resposta funcional como um resultado de experiência (de uma maneira adequada, é claro).

No decorrer da maior parte do século XX, um dos problemas mais importantes em neurociência foi frequentemente referido como a “busca pelo *engrama*”, o traço de memória que era o resultado do processo de aprendizado. A ideia era a de que o aprendizado e a memória deixam traços no cérebro que poderiam ser descobertos e, eventualmente, entendidos. Teorias para traços de memória variavam de mudanças na síntese proteica e de DNA para campos elétricos holográficos no cérebro.

Parece um pouco com ficção científica, mas acontece que algumas dessas ideias estavam certas. Aprender muda o cérebro. O que muda principalmente é a força das sinapses que permitem que associações neurais sejam feitas, em vez dos números e conexões de neurônios, como no desenvolvimento. Mudar as forças sinápticas, em vez de adicionar neurônios e conexões, permite que o aprendizado ocorra rapidamente. (Novos neurônios às vezes são adicionados em resposta ao

aprendizado, mas o processo é mais lento do que as mudanças sinápticas feitas rapidamente.)

Cálculo neural: Portas neurais E e OU

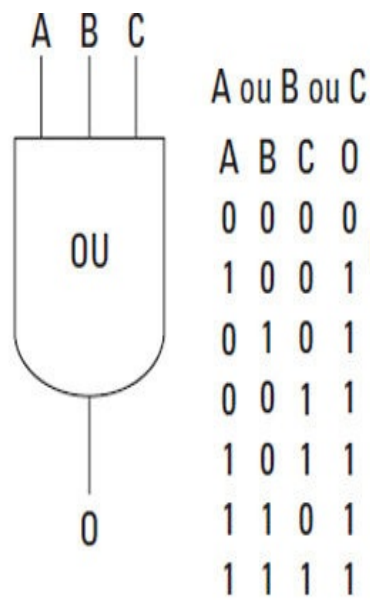
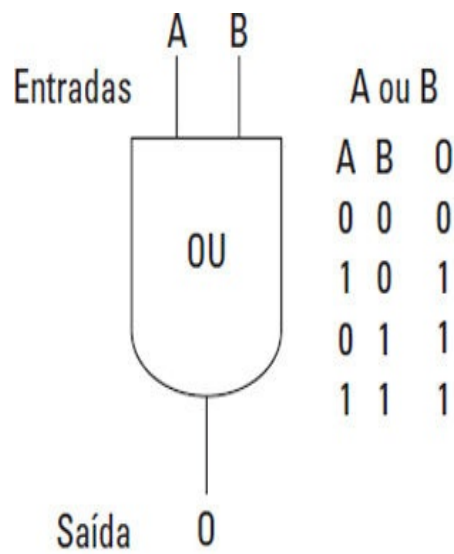
Uma contribuição vital para entender o mecanismo de formação de memória veio não da neurociência tradicional, mas de pesquisas em campos de inteligência artificial e do que é chamado agora de *neurociência computacional*, um campo que tenta entender como os sistemas nervosos fazem associações como o reconhecimento de padrões.

Para abordar o problema do entendimento de sistemas nervosos como dispositivos de associações, os neurocientistas computacionais tiveram que fazer modelos de neurônios que abstraíssem suas operações para que as redes neurais do modelo pudessem ser simuladas matematicamente e, em muitos casos, construir hardwares eletrônicos que poderiam realizar os tipos de cálculos que neurônios pareciam ser capazes de realizar.

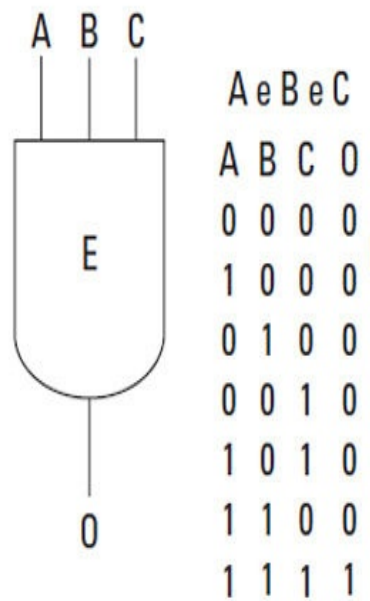
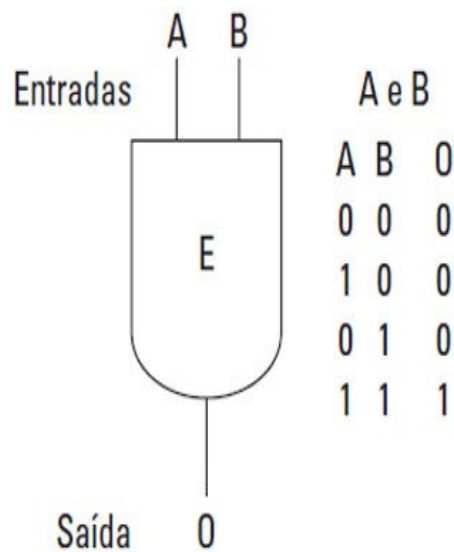
Esse trabalho estava sendo feito no início da era da computação, e o modelo de computação neuronal mais óbvio era o computador. Computadores trabalham com portas lógicas, como portas E e OU. Se neurônios pudessem ser exibidos realizando cálculos E e OU, então os cientistas poderiam estudar a operação de circuitos lógicos eletrônicos para aprender como os circuitos neurais processavam informações.

Eis como a operação de portas lógicas clássicas (OU e E) funcionam (veja a [Figura 15-1](#)):

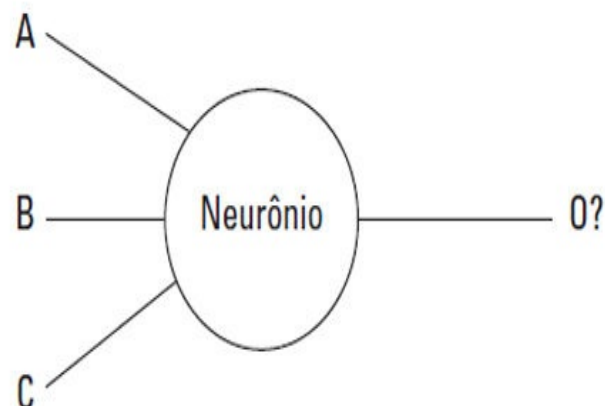
- » **Portas OU** podem ter qualquer número de entradas (A, B, e assim por diante), e a saída (O) da porta OU será “verdadeira” se *qualquer uma* das entradas for verdadeira. O número 1 representa uma entrada verdadeira; 0 representa uma entrada não verdadeira.
- » **Portas E** também podem ter qualquer número de entradas. Sua saída é verdadeira se, e apenas se, *todas* (cada uma) as suas entradas forem verdadeiras (1).



Duas e três entradas de portas OU



Duas e três entradas de portas E



O que o neurônio calcula?

FIGURA 15-1: Portas lógicas de computador *versus* um neurônio.

© John Wiley & Sons, Inc.

Na parte inferior da [Figura 15-1](#) há a imagem de um neurônio com três entradas. A questão é, o que tal neurônio calcula e como ele faz isso?



LEMBRE-SE

Lembre-se da diferença entre memória nos sistemas nervosos e em computadores. Em computadores, as memórias são pedaços de informação representados por uma sequência de bits que são armazenados em um local de memória especificado por outra sequência de bits que age como o ponteiro para aquele local. Em sistemas nervosos, as memórias são mudanças em pesos sinápticos (normalmente) que mudam a maneira pela qual o circuito opera. Portanto, memórias em sistemas nervosos não são necessariamente coisas (ou itens ou símbolos) que podem ser recuperados como tal. Por exemplo, quando você pratica e melhora seu forehand no tênis, a memória que permite isso consiste de mudanças sinápticas pequenas amplamente distribuídas de seu sistema visual que está vendo a bola para seus neurônios motores que estão controlando todos os músculos no corpo para permitir que você bata nela.

O neurônio McCulloch-Pitts

Um avanço gigantesco em tratar neurônios como dispositivos computacionais foi feito por Warren McCulloch e Walter Pitts, que propuseram um formato de neurônio artificial, agora clássico, referido como neurônio McCulloch-Pitts. A [Figura 15-2](#) mostra uma versão desse neurônio artificial.

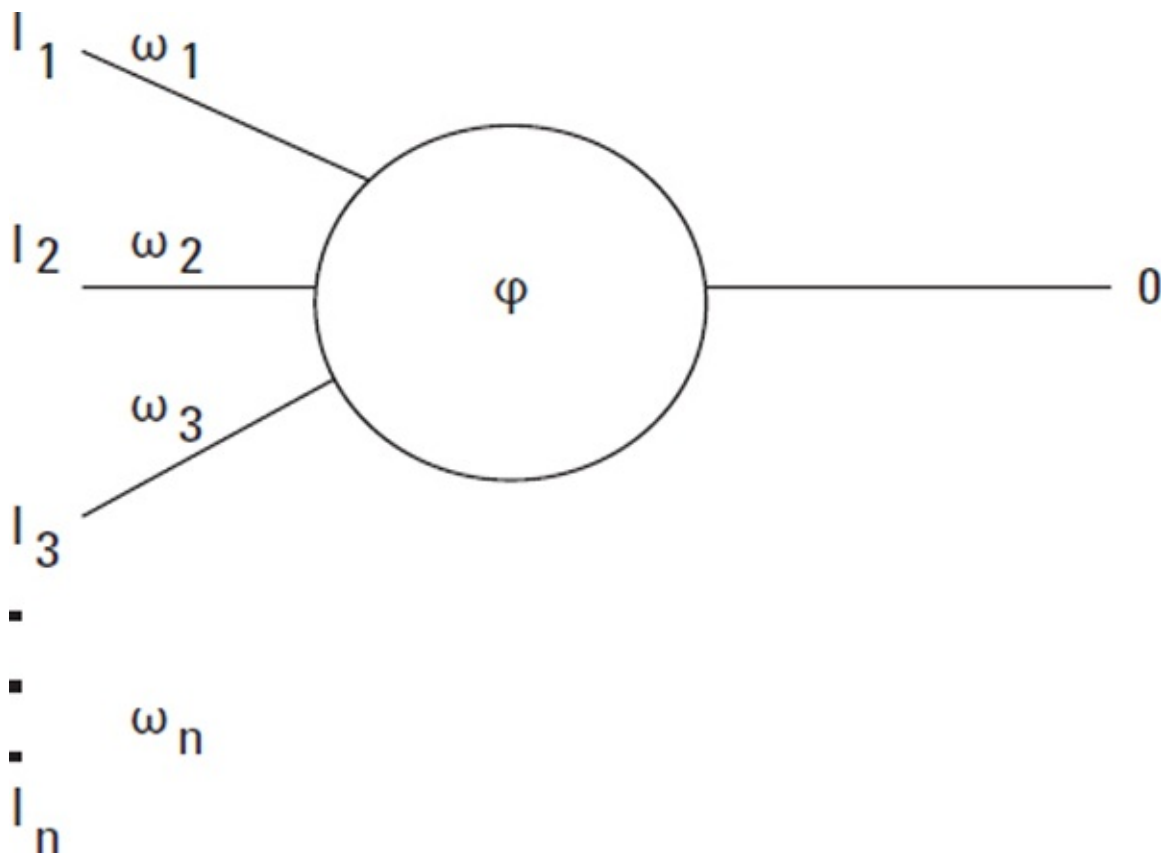


FIGURA 15-2: A operação do neurônio McCulloch–Pitts.

© John Wiley & Sons, Inc.

O que McCulloch e Pitts mostraram foi que o modelo de neurônios desse tipo (descrito em breve) poderia emular portões lógicos padrão, como OU e E, se os pesos sinápticos fossem adequados. Eles também mostraram que um sistema desses neurônios, se adequadamente conectados, poderia realizar qualquer função que um computador realizaria.

Veja dois exemplos, as funções E e OU. Imagine um neurônio McCulloch-Pitts como o da [Figura 15-2](#) com três entradas (I_1 , I_2 e I_3). Cada entrada (que pode ser um “1” ou “0”) é associada com um peso sináptico, indicado pelo símbolo ω_i . O que o neurônio McCulloch-Pitts faz primeiro é uma soma (nos corpos celulares) de cada entrada I_i vezes seu peso sináptico, ω_i . Essa soma é algum número, como 0,4 ou 2,1.

O número de soma é então passado para o que é chamado de *função fi* (ϕ). Uma função fi é um limite (modelado pelo fato de que neurônios têm limites pelos quais um nível mínimo de excitação é necessário para produzir o disparo). No neurônio da [Figura 15-2](#), digamos que esse limite seja igual a 1. Ou seja, se a

soma das entradas multiplicada pelo peso sináptico de cada entrada for maior ou igual a 1, a saída do neurônio é igual a 1; caso contrário, é zero.

Você pode transformar o neurônio McCulloch-Pitts em uma porta E se fizer todos os pesos (w_i) adequadamente menores para que *todas* as entradas tenham que estar ativas para que a soma dessas entradas vezes seus pesos seja maior ou igual ao limite. Você pode transformar o neurônio McCulloch-Pitts em uma porta OU se os pesos forem tão altos que qualquer entrada vezes seu peso exceda o limite.

Circuitos neurais usando neurônios McCulloch-Pitts podem realizar os mesmos cálculos lógicos que circuitos lógicos digitais com a adição de mais um tipo de porta, a porta NÃO, que em termos neurais é simplesmente uma sinapse inibitória. Assim, o cérebro, ou pelo menos alguns circuitos no cérebro, pode agir (calcular) como um computador digital (parece que alguns circuitos neurais também operam como computadores analógicos, então o cérebro é uma mistura de ambos).



LEMBRE-SE

Por meio do modelo de neurônio McCulloch-Pitts, pesquisadores vieram a entender que os pesos sinápticos são a chave na associação neural. Outros cientistas, seguindo a liderança de McCulloch e Pitts, mostraram como os sistemas desses modelos de neurônios poderiam aprender a fazer coisas como reconhecer padrões mudando o peso de acordo com certas regras matemáticas. A questão em relação ao aprendizado e à memória em organismos então se tornou: como os pesos sinápticos são estabelecidos no cérebro?

Reconectando seu cérebro: O receptor NMDA

Computadores são capazes de fazer cálculos com portas E, OU e NÃO porque engenheiros projetaram com muito cuidado os circuitos especificando o local de cada porta individual. A maioria dos computadores falhará se uma única porta lógica falhar. Mas, como apontado, os 20 mil genes do genoma não podem especificar as trilhões de sinapses no cérebro. Além disso, mesmo se as sinapses

pudessem ser especificadas por algum mapa genético, ela não especificaria como os neurônios aprendem (ou como o cérebro se adapta quando os neurônios morrem aleatoriamente).

Estabelecer pesos sinápticos adequadamente significa mudar suas forças enquanto o processo fundamental de aprendizagem ocorre. Pesquisadores começaram a pensar que deveria haver *alguma* sinapse *em algum lugar* no cérebro cuja força sináptica pudesse ser mudada para realizar novas associações neurais (aprendidas). Essa percepção levou a três perguntas cruciais:

- » Como uma sinapse muda sua força?
- » O que são e onde estão essas sinapses?
- » Qual sinal controla essa mudança que é associada com o aprendizado?

Começando lá pela década de 1960, iniciou-se a caçada pelo receptor de memória que mudaria seu peso sináptico para permitir o aprendizado. Embora o trabalho de Kandel sobre a facilitação em *Aplysia* (a lesma do mar, um invertebrado marinho com neurônios grandes e de fácil acesso) tenha mostrado elegantemente os mecanismos sinápticos que medeiam os processos de habituação e facilitação, a maioria dos neurocientistas consideravam esse fenômeno unidimensional demais para explicar os mecanismos neurais de aprendizado geral, particularmente em sistemas nervosos complicados como o humano.

Apresentando o receptor NMDA

Uma indústria caseira de laboratórios se espalhou nas décadas de 1970 e 1980 buscando modificações na força sináptica no cérebro de mamíferos como ratos de laboratório. A preparação típica envolvia pegar uma fatia do cérebro de um animal experimental morto e mantê-la viva imergindo-a em fluido cefalorraquidiano artificial (como o fluido extracelular normal no cérebro e na medula espinhal). Eletrodos eram inseridos em células individuais, e alterações sinápticas sutis eram monitoradas quando as células que tinham sinapses na célula monitorada eram estimuladas.

Os tecidos neurais mais comumente usados eram o neocórtex e o hipocampo. Embora muitos pesquisadores fossem a favor do neocórtex como o local de funções cognitivas superiores, a fatia cerebral do hipocampo começou a dominar por causa de seu papel claro na formação da memória. Várias mudanças

relacionadas ao aprendizado em pesos sinápticos foram observadas por muitos laboratórios. Elas frequentemente envolviam um tipo de receptor incomum para glutamato que tinha propriedades que tinham sido previstas por sinapses modificáveis. Era o receptor NMDA. (NMDA significa *N-metil D-aspartato*, o nome de um agonista químico que imita a ação do glutamato nesse receptor.)



LEMBRE-SE

Existem receptores NMDA por todo o sistema nervoso central, mas eles são particularmente abundantes no hipocampo, que tem um papel central na formação da memória e interage com o córtex por meio de potenciação de longo prazo e sinapses recíprocas.

O receptor NMDA em ação

O receptor NMDA, que é abundante no hipocampo, é um receptor *ionotrópico* (contém canais iônicos) para o neurotransmissor glutamato. Entretanto, diferente de receptores ativados por ligantes (ligação de neurotransmissor), o receptor NMDA é bloqueado por um íon de magnésio na boca do poro quando o neurônio está em seu potencial de descanso normal com a parte de dentro em cerca de -56 milivolts em relação ao fluido extracelular de fora. Nesse caso, ligar glutamato de um terminal pré-sináptico não é suficiente para abrir o canal iônico NMDA. O íon de magnésio é removido, no entanto, se um canal iônico de glutamato não NMDA adjacente (normalmente aqueles chamados AMPA e canais de cainato) também for ativado e despolarizar a membrana neural. A coincidência de ligar o glutamato e estar em uma seção de membrana neural despolarizada por outra entrada abre o canal NMDA. Ou seja, a ativação do receptor NMDA requer que ambos os seus terminais pré-sinápticos liberem glutamato para um receptor adjacente. Esse receptor implementa uma função de porta E neural (veja a [Figura 15-3](#)).



Tabela Verdade		
A	B	FORA
0	0	0
1	0	0
0	1	0
1	1	1

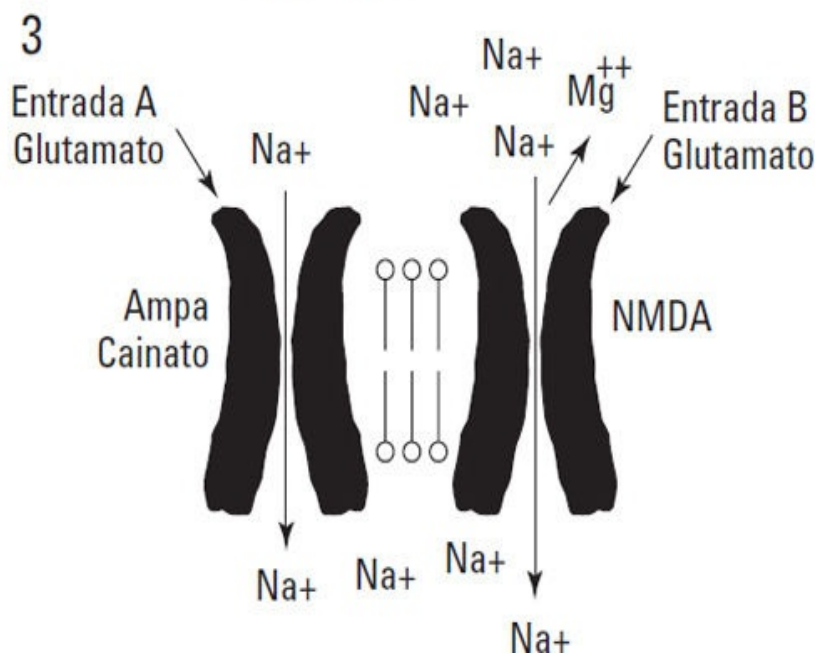
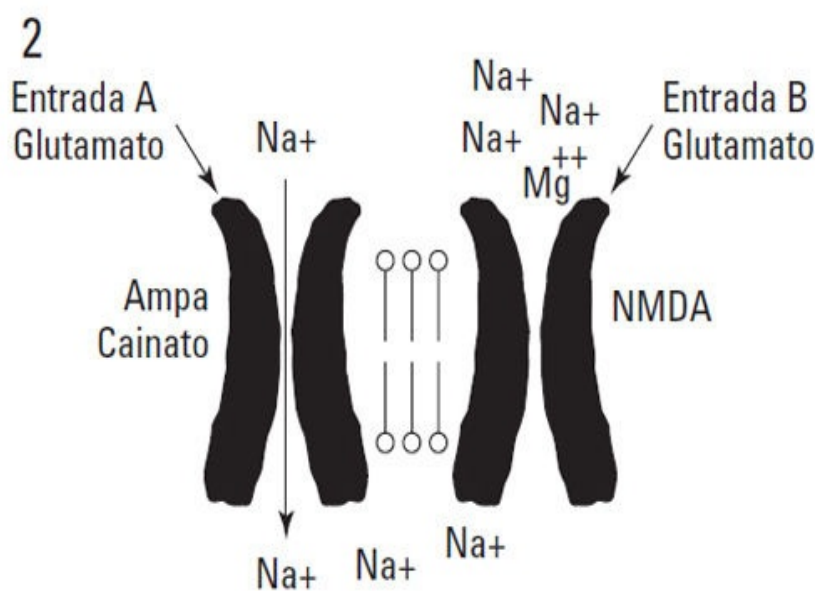
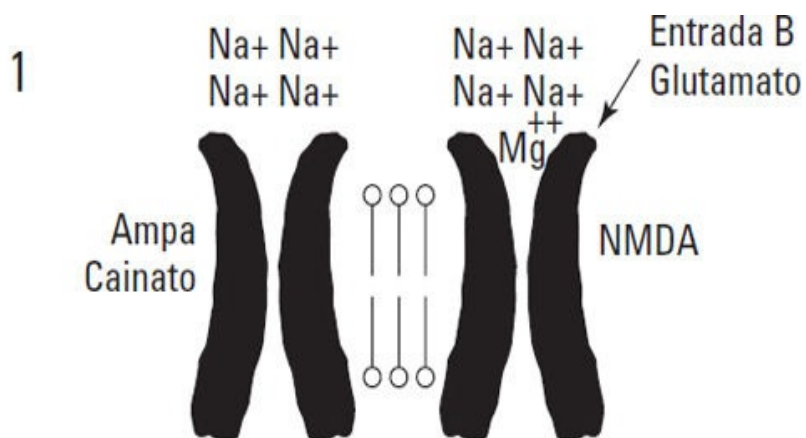


FIGURA 15-3: Detecção de coincidência e receptores NMDA.

© John Wiley & Sons, Inc.

Mas isso é só metade da história. A outra metade é que o receptor NMDA é capaz de mudar sua força em função de entradas coincidentes. Uma vez aberto, o canal do receptor NMDA tem uma propriedade incomum (para um canal dependente de ligante excitatório típico) de permitir que uma quantidade considerável de cálcio passe pelo canal tanto quanto sódio. A entrada de cálcio nos neurônios normalmente tem muitos efeitos secundários, que frequentemente são chamados de *efeitos do segundo mensageiro*. Um desses efeitos parece ser aumentar, sob algumas circunstâncias, a potência da sinapse. Essa modificação sináptica depende de mecanismos pré-sinápticos e pós-sinápticos, sobre os quais o estudo é fonte de muitos artigos de neurociência atualmente.

O lado esquerdo da [Figura 15-3](#) mostra o diagrama e a tabela verdade para a porta de lógica padrão (como na [Figura 15-1](#)), a porta E. Para que a saída dessa porta seja verdade (1), ambas as entradas devem ser iguais a 1.

Do lado direito da [Figura 15-3](#) há um diagrama de dois receptores de glutamato frequentemente encontrados juntos (na mesma ramificação dendrítica, bem próxima uma da outra). À esquerda há o tipo de receptor comum AMPA/cainato, que é um receptor ionotrópico típico para glutamato que tem um canal que abre quando o glutamato se liga ao local de ligação do ligante. À direita há um receptor NMDA, que também é ionotrópico, mas um pouco diferente.

No começo da sequência (imagem 1), um terminal pré-sináptico significando o que quer que signifique (a cor vermelha, por exemplo) liberou glutamato, que foi ligado ao receptor NMDA à direita. Esse receptor NMDA não só requer a ligação do ligante glutamato, como muitos receptores ionotrópicos, mas, em seu estado normal, também tem um íon de magnésio (Mg^{++}) preso na entrada do receptor que o bloqueia. O íon de magnésio é atraído por cargas negativas nos aminoácidos localizados naquela parte do receptor, assim como pela rede de carga negativa dentro de um neurônio em seu estado de *descanso* não despolarizado. Então, se apenas a entrada de glutamato para o receptor estiver ativa, o canal não é aberto.

No entanto, próximo do receptor NMDA há outro tipo diferente de receptor de glutamato, o tipo AMPA/cainato (chamado por agentes exógenos que ligam esse tipo de receptor). Se esse receptor recebe glutamato de sua entrada pré-sináptica, significando pássaro, por exemplo, ele abre (imagem 2) e permite que íons de

sódio (Na^+) positivos passem pelo canal. Esses íons de sódio positivos despolarizam o interior do neurônio ou parte de um neurônio, como uma espinha dendrítica, e repelem o íon positivo de magnésio no receptor NMDA, abrindo esse canal se já tiver glutamato ligado a ele (imagem 3).

Assim, o canal NMDA é uma porta E neural, requerendo que ambas as suas entradas pré-sinápticas estejam ativas (ligadas a glutamato) e um canal AMPA/cainato próximo que esteja ativo *ao mesmo tempo*. Nesse caso hipotético, esse complexo de dois receptores está detectando um pássaro vermelho, talvez um cardeal.

Fortalecendo a sinapse: Potenciação de longo prazo

O que acontece depois é ainda mais interessante e não exibido no diagrama. Quando os receptores NMDA são repetidamente ativados por qualquer coincidência específica, as sinapses ficam mais fortes; ou seja, fica mais fácil para a entrada pré-sináptica se combinar para fazer o canal NMDA abrir. Isso acontece por um mecanismo chamado *potenciação de longo prazo*. (Há também a *depressão de longo prazo*, que equilibra as coisas para que todas as sinapses não fiquem apenas mais fortes.)

No hipocampo, um fenômeno neural chamado *potenciação de pulso combinado* é considerado como subjacente ao aprendizado. A configuração experimental envolve a estimulação de axônios que projetam no hipocampo de um trato de fibras chamado via perfurante em uma fatia do cérebro (veja a [Figura 15-4](#)), uma seção do hipocampo removida de um animal sacrificado. Respostas normais de potencial pós-sináptico excitatório (EPSP) são registradas para cada pulso de entrada induzida dos neurônios no alvo dessas fibras em outra área do hipocampo chamada *giro dentado*. No entanto, se for feito um breve período de estimulação de alta frequência dessas fibras, a resposta pós-sináptica no giro dentado passa para pulsos simples e, então, pode ser melhorada por horas, que é o tempo que a fatia experimental dura. Dado que esse potencial dura tanto quanto a fatia cerebral, alguns investigadores acham que no cérebro vivo pode durar indefinidamente.

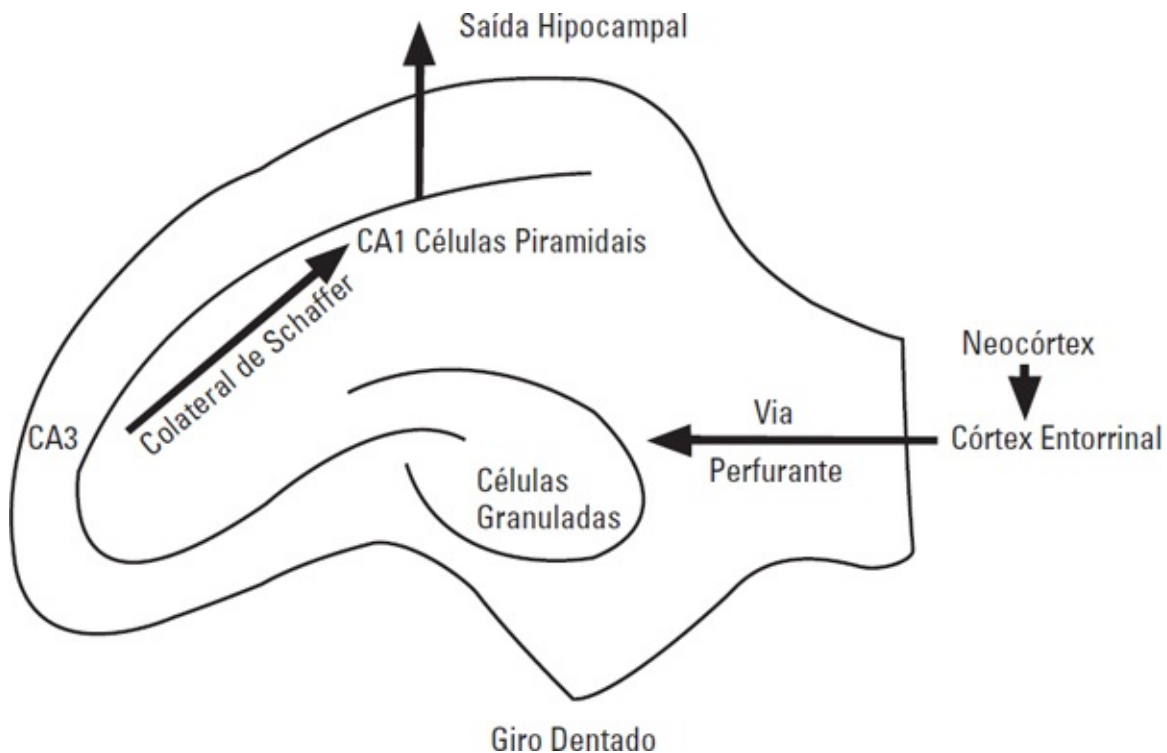


FIGURA 15-4: Áreas do hipocampo.

© John Wiley & Sons, Inc.

O Papel do Hipocampo no Aprendizado e na Memória

Você pode lembrar do número de telefone da oficina onde seu carro está por não muito mais do que o tempo que você leva para digitá-lo, mas não se esquece do nome da sua irmã por décadas da sua vida. Um dos tópicos mais intensamente estudados em psicologia cognitiva é a natureza desses dois tipos diferentes de memória, chamadas de memória de curto e longo prazo. A neurociência cognitiva busca localizar onde no cérebro essas memórias existem e quais processos usam. O hipocampo, como parece, é crucial para mover a memória de curto prazo para a de longo prazo.

Passando da memória de curto para longo prazo

Quando você está dirigindo seu carro, está consciente da posição dos carros à sua volta para que saiba o tempo todo se mudar de faixa é seguro ou não. Mas essa situação muda constantemente. Você conhece (e lembra) cada situação enquanto precisa lidar com ela, mas não se lembra no fim da ação de cada padrão individual dos carros à sua volta que ocorreu durante a direção.

A maior parte da memória de curto prazo desse tipo é *descartável*, usada enquanto é necessária e então descartada. Apenas uma fração da informação que passa pela sua memória de curto prazo alcança a memória de longo prazo, e isso normalmente requer que a informação seja importante o suficiente para que você a *ensaie* (repassando-a repetidamente) ou tão saliente que você não consiga parar de pensar nela (outra maneira de ensaiar).

A memória de curto prazo existe em dois locais, no córtex pré-frontal lateral e no hipocampo. Neurônios no córtex pré-frontal lateral mantêm sua atividade, representando uma entrada depois da entrada que passou para que você possa usar a memória para realizar uma tarefa relevante, como digitar um número de telefone. (Veja o [Capítulo 13](#) para saber mais sobre o córtex pré-frontal.)

O processo de transferência de informação da memória de curto para a de longo prazo requer a ação do hipocampo.

O que o hipocampo faz é fornecer um conjunto de portas neurais modificáveis para a atividade neural. Essas portas E hipocampais recebem entrada de todo o córtex, já que representam o que está acontecendo na situação atual. Essas sinapses NMDA ativadas (possivelmente durante o disparo de alta frequência) fortalecem, então, as sinapses que representam toda a atividade cortical associada com qualquer evento específico. Por exemplo, você estava *neste* parque e sentado *neste* banco, e *este* pássaro passou, e *nesta* hora...

O CASO DE HM

A importância do hipocampo no aprendizado foi dramaticamente demonstrada por um caso clínico famoso, o do paciente HM. HM era epilético com convulsões intratáveis. O foco (local de origem) de suas convulsões foi determinado como sendo no hipocampo. (Isso não é incomum; o lobo temporal onde o hipocampo está localizado é comumente implicado como o iniciador de convulsões por razões que são pouco compreendidas.)

Embora a remoção de tecido cerebral seja claramente uma medida

desesperada de tratar uma condição neurológica, alguns casos de epilepsia são tão severos que esse procedimento é justificado. Alguns epiléticos têm convulsões quase a cada hora e são essencialmente totalmente deficientes, incapazes de manter um emprego ou de se envolver em relacionamentos sociais significativos. Apenas uma minoria desses casos responde a tratamentos farmacológicos. Mas se o local de origem das convulsões for bem localizado no cérebro, remover esse tecido pode eliminar completamente, ou quase, as convulsões. Além disso, o tecido de cérebro doente removido frequentemente não tem função normal, e o tecido ao redor assumiu sua função.

O problema de HM foi que os cirurgiões removeram o hipocampo de ambos os lados de seu cérebro. O resultado, estudado extensamente durante muitos anos por Brenda Milner entre outros, foi que, embora as convulsões de HM tenham sido enormemente reduzidas, ele não tinha habilidade de transferir informações da memória de curto para a de longo prazo, embora sua memória de longo prazo anterior estivesse intacta.

HM seguiu pensando que a data era a do dia que fez a cirurgia. Ele podia conversar com a equipe do hospital sobre eventos de seu próprio passado antes da cirurgia, mas se a pessoa saísse por alguns minutos e retornasse, HM não tinha lembrança alguma da conversa. Sua vida estava congelada no presente, e ele nunca recuperou nenhuma habilidade de lembrar de nada que aconteceu depois do dia da cirurgia. Ele permaneceu um paciente no hospital até sua morte, em 2008. Um fato interessante é que ele começou a jogar xadrez com membros da equipe do hospital depois da cirurgia, e apesar de melhorar como jogador, não lembrava de jogar nenhum jogo anterior. O caso de HM foi uma ilustração dramática da diferença nos substratos neurais de memória de curto e longo prazo.

Uma matriz de detectores de coincidências

Várias áreas do neocórtex projetam para o hipocampo em uma forma matriz para habilitar lá detectores de coincidência (veja a [Figura 15-5](#)). A ideia básica (altamente supersimplificada) é a de que as cores das coisas podem ser representadas em um local no cérebro, e o tipo de animal, no outro. Se você vir um sapo verde, uma interseção ocorrerá na matriz do hipocampo para verde e sapo em um neurônio que será o detector de coincidência para essa coisa. Então ver um sapo verde ativa as áreas corticais para verde e sapo, que ativam a célula hipocampal de sapo verde cujas sinapses são fortalecidas.

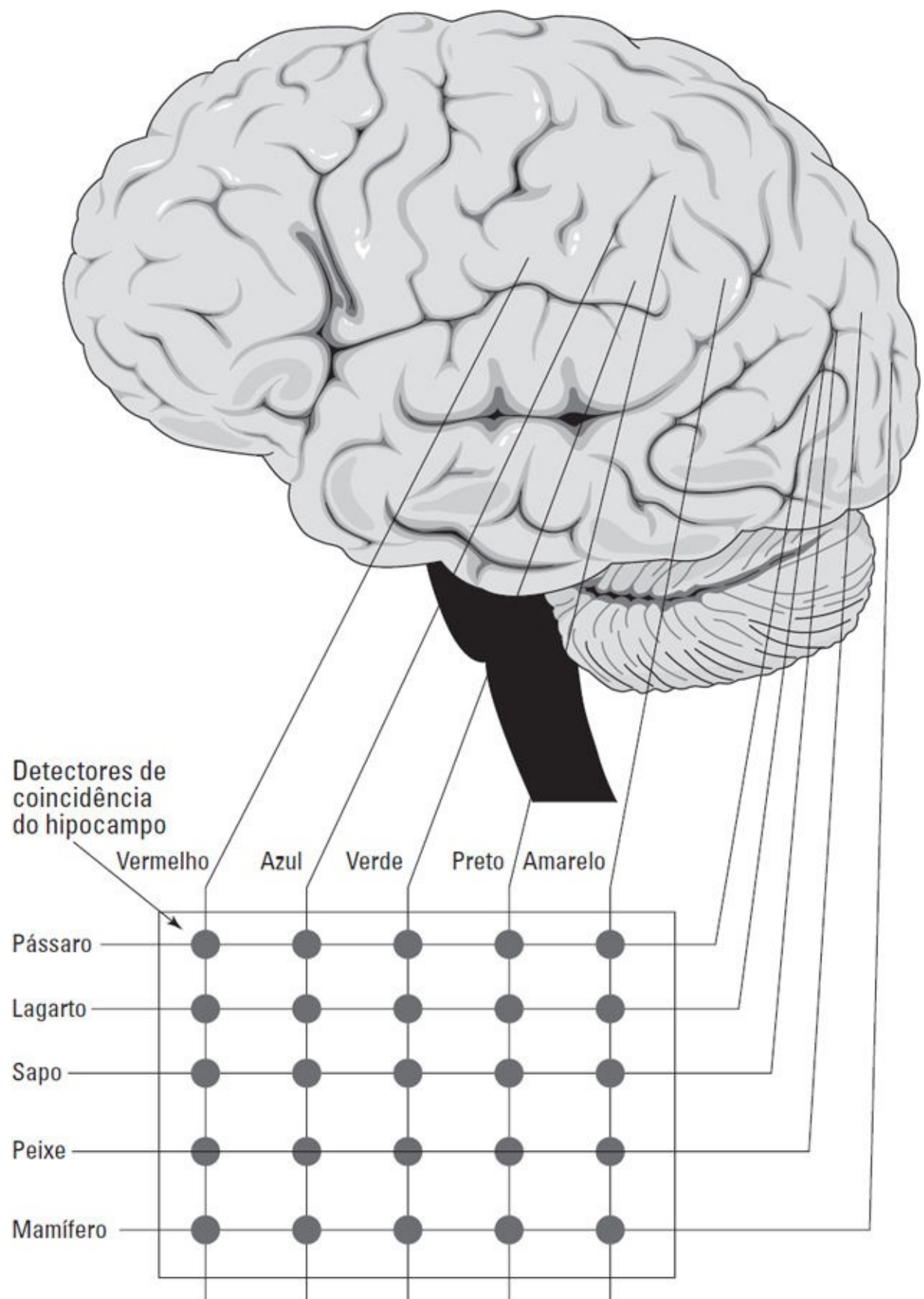


FIGURA 15-5: A matriz de memória do hipocampo.

© John Wiley & Sons, Inc.

Imagine que algumas áreas do córtex visual codificam para diferentes cores de coisas, e esses detectores de cores projetam para uma linha de detectores de coincidência hipocampais. Algumas outras áreas do córtex podem ter neurônios respondendo a tipos de sons ou gostos de animais (pássaros, lagartos, e assim por diante). Haverá um detector de coincidência hipocampal que responde para sapos amarelos, um para mamíferos verdes, e assim por diante. É claro, o hipocampo real tem muitas células similares de cada preferência.

O fortalecimento de sinapses hipocampais funciona por um processo chamado *potenciação de longo prazo*, descrita anteriormente, em que as sinapses são fortalecidas quando várias entradas são simultânea e altamente ativas, produzindo uma breve descarga de alta frequência. Um processo espelhado chamado *depressão de longo prazo* também ocorre, reduzindo a força sináptica quando as sinapses não estão simultaneamente ativas.

Ao replicar essa estrutura de matriz, você pode obter os detectores de coincidência hipocampais, que respondem seletivamente a qualquer lista de atributos condicionais. Se esses atributos são apresentados muitas vezes (vários sapos amarelos), então, pela potenciação de longo prazo, alguns grupos de detectores de coincidência serão muito ativados para a aparição daqueles atributos que significam um sapo amarelo — coisas como tamanho pequeno, encontrado próximo de lagos, come insetos, e assim por diante. Agora aqueles neurônios codificam para um conceito abstrato de ordem superior depois de aprender, produzindo essas células de conteúdo.



LEMBRE-SE

O hipocampo não é tão importante para a memória de curtíssimo prazo sobre as coisas à sua volta, isso parece ser o trabalho do córtex pré-frontal lateral. Em vez disso, o hipocampo é responsável por transferir memória de curto para a de longo prazo, que é, na verdade, armazenada no próprio neocórtex. Os neurocientistas sabem disso por causa do famoso paciente HM.

Lembrando-se de como saber:

Mecanismos corticais

O aspecto crucial do sistema hipocampo-córtex quando se trata de formar memórias é que o córtex não só projeta para o hipocampo e causa fortalecimento sináptico, mas os neurônios hipocampais cujas sinapses foram ativadas também projetam a atividade de volta para o córtex e podem ativá-las do hipocampo, em vez de da entrada sensorial.

Isso significa que você pode recriar no seu córtex uma versão do padrão de atividade que ocorreu quando você realmente experienciou alguma coisa. Quando você continua a pensar, ou *ensaiar*, na memória de alguma experiência, a atividade reverbera entre o hipocampo e o córtex. Se você ensaia o suficiente (o que acontece durante o sono REM, particularmente), sinapses modificáveis no córtex são mudadas para que o próprio córtex possa reproduzir a atividade neural associada com uma experiência.



LEMBRE-SE

A memória de longo prazo existe nas mesmas áreas corticais que representam a experiência inicial. O hipocampo é um rascunho para manter o ensaio para formar a memória de longo prazo. O hipocampo interage também com o córtex pré-frontal lateral que contém a memória operacional, que mantém uma memória tempo o suficiente para permitir que você realize uma tarefa que depende daquela memória, como se lembrar se há alguém em seu ponto cego antes de mudar de faixa.

Um dos modelos mais interessantes para entender o funcionamento hipocampal veio de registros multieletródos feitos no hipocampo de ratos se comportando livremente ao correr (você adivinhou) em labirintos. Pesquisadores descobriram que células no hipocampo do rato, chamadas *células de lugar*, respondiam quando os ratos estavam em um lugar específico do labirinto. Ou seja, células diferentes eram ativadas por lugares diferentes do labirinto. Depois que os pesquisadores descobriram que o lugar e as células de grade estavam ligadas a lugares específicos do labirinto, podiam realmente dizer onde o rato estava no labirinto só olhando que lugar e quais células de grade estavam ativas. Nos experimentos, os ratos estavam aprendendo esses labirintos para ganhar recompensas (provavelmente queijo).

Uma das coisas fascinantes sobre esses experimentos foi que quando os ratos dormiam depois das sessões de treinamento e entravam em sono REM, seus hipocampus repetiam a sequência transversal correta do labirinto, ativando, em sequência, o local e as células de grade e as áreas corticais estimuladas pela visão, audição, olfato e qualquer aspecto codificado para aquela localização do labirinto. Essa repetição ocorria com cerca de sete vezes a velocidade que os ratos faziam os labirintos. Se os ratos fossem impedidos de entrar em sono REM, eles não consolidavam bem o dia de treinamento e também não aprendiam os labirintos.

Os neurocientistas se surpreenderam com o fato de a memória de longo termo residir nas mesmas áreas do córtex que processam a entrada sensorial durante a experiência original, e os cientistas realmente não entendem esse fenômeno muito bem. Entretanto, há receptores NMDA por todo o córtex, e experiências durante o desenvolvimento claramente podem modificar o neocórtex. Alguns mecanismos que medeiam essa plasticidade de desenvolvimento também podem ser a base para o aprendizado. Trabalho considerável deve ser feito no século XXI para compreender as especificidades disso.

Saber *versus* saber que você sabe: Contexto e memória episódica

A imagem das entradas para o hipocampo dadas na [Figura 15-5](#) não tem um componente crucial: o papel dos lobos frontais, que também projetam para o hipocampo. Essa projeção fornece algo diferente do que só a identidade do objeto de atenção, como está representada nos lobos parietal, occipital e temporal. A entrada do lobo frontal contribui com contexto.

Contexto é a informação sobre um evento específico envolvendo um objeto, e não apenas a informação sobre o objeto em si. Contexto é saber onde você aprendeu que a capital do Acre é Rio Branco, em vez de só conhecer o fato. O nome para a memória contextual é memória episódica, ou seja, memória associada com um evento ou episódio. A memória geral sobre fatos é chamada memória semântica.

Memória episódica rica é aquela associada aos marcos da consciência humana. Animais claramente aprendem muitas associações que são equivalentes a memórias semânticas, como meu cachorro sabendo quando a comida cai na tigela de manhã bem cedo e que a chuva vem depois do trovão. No entanto, não

é claro se animais têm alguma memória episódica, porque ela envolve a consciência de si em seus arredores e em tempo específicos. Essa consciência, por sua vez, depende do que está na memória operacional, que é vastamente mais complexa em humanos do que em outros animais devido a nossos lobos frontais maiores.



LEMBRE-SE

A memória episódica consiste de conteúdo *e* contexto. Contexto inclui todas as coisas associadas com uma experiência específica no tempo. Por exemplo, você pode ter visto um sapo amarelo ontem, em um dia de sol, no lago da escola e com sua amiga Suzie. Áreas corticais que representam todos esses aspectos experienciais também projetam no hipocampo e podem se ligar uma com a outra e com a visão do sapo amarelo. Agora você tem neurônios hipocampais respondendo para um sapo amarelo bem específico visto ontem com Suzie, um sapo amarelo visto anos atrás no lago da escola, e assim por diante. Lembre-se também de que as projeções do neocórtex para o hipocampo incluem níveis associados de significância baixos (realista, detalhado) e altos (abstrato), dessa forma, o contexto de qualquer memória pode ser bem elaborado e específico.

Uma vez que a memória é codificada, como a atividade nas células hipocampais produzem a experiência da memória? Como já mencionei, não só praticamente todo o neocórtex projeta para o hipocampo, mas o hipocampo projeta de volta para todo o neocórtex.

Agora suponha que você veja algo amarelo. Isso ativa os detectores de amarelo em seu córtex e, então, a rede de células amarelas no hipocampo (na [Figura 15-5](#)). Entre as células hipocampais nessa linha está o detector amarelo-sapo-ontem, que teve suas sinapses fortalecidas. Por um mecanismo de controle que os cientistas ainda não entendem muito bem, essa ativação pode fazer a célula hipocampal sapo amarelo ser ativada, que projeta de volta e ativa todas as áreas corticais ativadas na experiência de ontem, que projeta de volta ao hipocampo, que fortalece a imagem. Se todas as áreas cerebrais ativadas são as que foram ativadas quando você experienciou o sapo amarelo ontem, você, com certeza, experienciará o evento em sua mente agora.

Perdendo sua Memória: Esquecimento, Amnésia e Outros Distúrbios

Na vida real, nossa inabilidade de lembrar das coisas pode ocorrer se a memória em si for muito fraca (as sinapses não são suficientemente fortalecidas) ou se, apesar de a memória estar lá, não pudermos recuperá-la. No último caso, com algumas dicas, podemos lembrar, mas se a memória for muito fraca, não seremos capazes de lembrar, independente de quantas dicas forem dadas.

A inabilidade de recuperar memórias pode acontecer temporariamente ou permanentemente. Todos nós experimentamos perda de memória temporária chamada experiência na-ponta-da-língua, em que temos certeza de que sabemos alguma coisa, mas não conseguimos recuperar o fato no momento. Essa inabilidade pode ser devido à ansiedade e fatores distrativos que dificultam a concentração. Também pode acontecer devido ao contexto. Lembrar de algo no contexto em que foi primeiramente aprendido é mais fácil do que lembrar em um contexto diferente. Experimentos foram feitos, por exemplo, com mergulhadores que aprenderam uma lista de palavras embaixo d'água e então foram questionados a lembrarem dos termos mais tarde, na superfície e embaixo d'água. Os resultados? O desempenho debaixo d'água foi melhor.

A memória também pode ser perdida por lesões na cabeça e convulsões epiléticas que interrompem a atividade cerebral. Como o processo de consolidação da memória entre o hipocampo e o córtex pode levar semanas, a interrupção da atividade cerebral tende a afetar mais severamente as memórias mais recentes.



PAPO DE
ESPECIALISTA

A terapia de eletrochoque (e, recentemente, algumas formas de estimulação magnética transcraniana, ou EMT) é um tratamento que produz deliberadamente esse efeito para tratar a depressão. A ideia por trás disso é a de que, durante a

depressão, pessoas deprimidas interpretam e lembram de tudo com uma sensação negativa. Essas memórias negativas criam desesperança e ainda mais efeitos negativos para experiências atuais. Ao eliminar as memórias negativas recentes, essa terapia reinicia a sensação do paciente em um ponto distante do estabelecido como criticamente negativo.

As pessoas também podem sofrer com a síndrome de perda de memória temporária, conhecida clinicamente como *amnésia global transitória* (AGT). A AGT pode ocorrer sem causas fisiológicas óbvias como derrames ou outro dano cerebral, mas às vezes surge após um intenso esforço físico, particularmente em homens. Cientistas fizeram uma hipótese de que a AGT às vezes resulta da *isquemia transitória*, uma perda de fluxo sanguíneo adequado a alguma parte do cérebro, como os lobos temporais. A AGT, se não for associada com dano cerebral significativo, pode se resolver em alguns dias, e a pessoa volta a se lembrar que realmente é casado com a Jennifer, apesar de seu comportamento nos últimos dois dias.

Outro tipo de perda de memória envolve a incapacidade de experienciar sentimentos adequados de imagens ou experiências emocionalmente salientes. Essa condição não é frequentemente pensada diretamente como um problema de memória; entretanto, o comprometimento do sistema amígdala-córtex orbitofrontal (veja o [Capítulo 14](#) para mais detalhes sobre ele) constitui um tipo de perda de memória em que pacientes não têm reações de medo adequadas a situações perigosas, similares àquelas que experienciaram anteriormente e que deveriam evocar reações de medo.

MEMÓRIAS FALSAS E REPRIMIDAS

Memórias reprimidas, por definição, envolvem alguma supressão do mecanismo de recuperação de uma memória existente e deveria ser recuperável. Uma memória pode ser reprimida, por exemplo, se você treinou a si mesmo para pensar em alguma outra coisa no primeiro reconhecimento de que o contexto para uma memória específica (digamos, dolorosa) está começando a se formar. Esse treinamento poderia se tornar tão automático que a memória se tornaria efetivamente irrecuperável.

Vários psicólogos clínicos ficaram bem conhecidos na década de 1980, e depois, por usar a hipnose para “recuperar” memórias reprimidas de abuso sexual na infância. Vários desses casos

acabaram em condenações judiciais dos abusadores acusados. Entretanto, esse movimento perdeu sua credibilidade quando evidências factuais mostraram que alguns dos abusadores condenados não poderiam realmente ter cometido o abuso porque, por exemplo, não estavam na cidade no mesmo dia que o suposto abuso ocorreu.

Estudos cuidadosamente controlados pela psicóloga Elizabeth Loftus também mostraram que a sugestionabilidade extrema que ocorre durante a hipnose e em certas técnicas de interrogatório podem criar memórias falsas para eventos implantados que claramente nunca ocorreram, especialmente em crianças. Essa pesquisa não significa que não existe essa coisa de memória reprimida de abuso sexual na infância, apenas que a hipnose e as técnicas de interrogatório sugestivas não são métodos confiáveis para recuperar casos reais de memórias reprimidas.

O famoso caso neurológico do trabalhador da ferrovia Phineas Gage mostrou que o dano ao lobo frontal poderia deixar a inteligência normal relativamente intacta, mas comprometer severamente as inteligências emocional e social. Depois que Gage perdeu muito da função do seu córtex orbitofrontal em um acidente, ele voltou ao trabalho, mas se tornou irresponsável, errático e apostava continuamente seu salário em esquemas duvidosos, nos quais ele anteriormente não tinha nenhum interesse, para ficar rico. Você pode ler mais sobre essa história no [Capítulo 12](#).

Ficando mais Crânio: Melhorando seu Aprendizado

O aprendizado tem uma trajetória de vida útil. É compulsivamente fácil quando você é muito jovem, difícil depois da adolescência e muito difícil para a maioria dos idosos. Não conseguimos fazer muito sobre o processo de envelhecimento além de cuidar de nós mesmos, mas podemos manter e até aumentar a habilidade de aprender com o envolvimento em atividades intelectualmente desafiadoras. Nesse sentido, o cérebro é muito como um músculo, que você pode usar ou perder.

O aprendizado ocorre mais rapidamente, e geralmente ficamos mais felizes, quando encaramos desafios moderadamente difíceis que podemos superar. Parece ser particularmente importante exercitar e ter experiências reais estimulantes, porque o aprendizado não é uma atividade puramente intelectual, mas algo embutido em nossa habilidade de realizar tarefas como descobrir como chegar a novos lugares e lidar com novas pessoas.

Razões importantes para neurocientistas estudarem os mecanismos de aprendizado incluem melhorar a habilidade de aprendizado de pessoas normais e diagnosticar e tratar as chamadas dificuldades de aprendizagem. Embora nenhuma pílula tenha sido descoberta para permitir que você memorize a Wikipédia em uma noite, existe agora uma base científica sólida para usar práticas específicas de aprendizado para melhores resultados, como a próxima seção explica.



PAPO DE
ESPECIALISTA

O termo *distúrbio da aprendizagem* é inadequado para a maioria dos casos em que é aplicado. Disfunções cognitivas como a dislexia e a disgrafia não são consideradas pela maioria dos cientistas como baseadas em qualquer disfunção específica em mecanismos de aprendizagem. Em vez disso, são quase certamente o resultado de uma disfunção em algum aspecto da representação da entrada sensorial relevante, que fica evidente durante o aprendizado. Uma razão para os cientistas saberem isso é que crianças que exibem esses deficits específicos aprendem várias outras coisas perfeitamente bem.

Distribuindo o tempo de estudo por muitas sessões curtas

Em muitas situações reais, as pessoas precisam aprender algo, mas podem dedicar apenas algumas horas, no total, para aprendê-la. Como se vê, a maneira como essas horas são distribuídas faz uma grande diferença. O aprendizado funciona melhor quando o tempo dedicado a ele é distribuído por várias sessões mais curtas, em vez de ser feito em apenas uma sessão longa. Desculpe, Virgínia, estudar na véspera pode ser melhor do que nada para passar em uma

prova, mas produz pouca retenção de longo prazo. A razão? Você não está dando tempo o suficiente para o sistema de reverberação hipocampo-córtex consolidar o aprendizado por várias noites de sono.

Dormindo o suficiente

A maioria da reverberação hipocampo-córtex ocorre durante o sono REM, e ratos experimentais privados do sono REM não retêm bem o aprendizado do labirinto (veja a seção anterior “Lembrando como saber: Mecanismos corticais” para detalhes sobre o estudo). O papel-chave do sono REM no aprendizado também é má notícia para aqueles que ficam a noite inteira estudando para uma prova, porque fazer isso realmente só sobrecarrega a memória operacional, sem um engajamento adequado do processo de consolidação requerido para mover a informação para a memória de longo prazo.

Praticando em sua mente

Durante os sonhos sobre movimentos e ao imaginar o movimento, a atividade motora do lobo frontal é muito similar àquela que ocorre quando uma pessoa está realmente em movimento. A implicação disso, que foi verificada experimentalmente, é que, apenas por praticar mentalmente uma atividade como bater em uma bola de tênis, você pode ficar melhor nela. Psicólogos esportivos e treinadores agora ensinam atletas rotineiramente a imaginar as sequências que executarão em seu esporte e a incorporar essa prática em seus regimes de treinamento, assim como praticam no campo.

Recompensando e punindo

Um dos resultados de décadas de redes neurais artificiais de simulações de aprendizado é que o sucesso e o fracasso podem ser instrutivos. O fracasso é um sinal para mudar pesos sinápticos, enquanto o sucesso significa que algum subconjunto deveria ser melhorado. Em ambos os casos, a melhor mudança é muito moderada para que o fracasso não induza a uma destruição em massa do que a rede já aprendeu e o sucesso não produza um vício pela busca de um único resultado.



PAPO DE ESPECIALISTA

Uma das funções do sistema de dopamina no cérebro é fornecer feedback de recompensa/punição por adaptar o cérebro a atividades nas quais você está envolvido. Infelizmente, diversas drogas podem sequestrar direta ou indiretamente esse sistema e levar ao vício, incluindo vício às configurações e comportamentos associados ao seu uso, assim como a própria droga. Entender a farmacologia do cérebro permitiu o desenvolvimento de drogas mais poderosas e novas maneiras de combater seus efeitos colaterais. Como o uso de drogas existe há mais tempo do que a compreensão sobre o cérebro, pode-se certamente esperar que o conhecimento sobre o cérebro e as moléculas que ele usa tenha um efeito positivo e habilitador sobre a humanidade, em vez de contribuir com ainda mais problemas com o vício.

Capítulo 16

Desenvolvendo e Modificando Circuitos Cerebrais: Plasticidade

NESTE CAPÍTULO

Entendendo o desenvolvimento do neocórtex

Classificando os detalhes de conexão de trilhões de sinapses individuais

Examinando disfunções do desenvolvimento do sistema nervoso

Observando o envelhecimento do cérebro

O computador mais poderoso que conhecemos, o qual consiste de cerca de 100 bilhões de células e um quadrilhão de sinapses, constrói a si mesmo. É o cérebro, claro. O cérebro constrói a si mesmo sem um projeto explícito para a estrutura final. O DNA no genoma humano especifica um conjunto de regras básicas pelo qual as células dividem e migram para formar a estrutura geral do sistema nervoso. Os detalhes surgem de interações dos próprios neurônios, com apoio das células da glia, que podem ser até dez vezes mais numerosas que os neurônios.



DICA

Considere um ninho de cupim ou um formigueiro. Essas estruturas podem conter centenas de centímetros de túneis e dúzias de câmaras precisamente sintonizadas para circular ar e regular o fluxo da água da chuva. Mas nenhum cupim mestre especifica a estrutura. Cupins correm por aí e respondem a características do

ambiente em que estão e ao que os cupins vizinhos estão fazendo. Há muitos inícios falsos. Mas, por tentativa e erro, essas respostas são suficientes para construir arcos, escavar câmaras e ligar toda a colônia com um sistema de túneis eficaz.

Também é assim com o cérebro. O genoma codifica regras pelas quais várias centenas de áreas cerebrais surgirão. Algumas outras regras especificam o local aproximado dessas áreas, o seu tamanho e os tipos de conexões que terão. Isso constitui um programa geral do *desenvolvimento*. Dicas químicas do ambiente local e interações de neurônios, como aquelas dos cupins, determinam a *arquitetura funcional* final. A manobra de tentativa e erro acerca dos neurônios e suas forças sinápticas até que as coisas funcionem de maneira mutualmente satisfatória (para os neurônios) são chamadas de plasticidade, o tópico deste capítulo.

Desenvolvendo desde a Concepção

Um organismo novo se forma quando um espermatozoide e um óvulo se unem para formar um *zigoto*. Antes de se juntarem, o espermatozoide e o óvulo surgiram por um processo de divisão celular chamado *meiose*, no qual cada célula-filha obtém apenas um filamento do cromossomo de DNA duplo que os adultos têm. Quando o espermatozoide e o óvulo se unem, os cromossomos do espermatozoide se juntam aos do óvulo para formar um novo conjunto de cromossomos duplos, metade da mãe e metade do pai. Essa mistura de DNA é sempre um ser único, diferente de todos os outros humanos, exceto no caso de gêmeos idênticos.



PAPO DE
ESPECIALISTA

TODA A SUA MITOCÔNDRIA VEM DA SUA MÃE

Dentro do citoplasma do óvulo fertilizado está a mitocôndria, que

todas as células de mamíferos possuem para fazer moléculas de energia ATP. A mitocôndria converte açúcar em ATP, a moeda de energia universal para atividades celulares. Ela tem seu próprio DNA e se divide independentemente das divisões da célula em que reside, de acordo com as necessidades de energia da célula. A única contribuição do espermatozoide para o óvulo para formar o zigoto, por outro lado, é o DNA nuclear.

Cientistas trabalhando em linhagens humanas usaram esse fator para traçar linhas maternas puras de descendentes analisando mutações do DNA mitocondrial. Como o DNA mitocondrial é passado sem mistura de mãe para filhos de ambos os sexos, sua análise é uma das ferramentas mais poderosas para traçar linhagens.

Dessa única célula, um organismo de muitos trilhões de células se desenvolverá. Praticamente todos os milhares de tipos de células especializadas terão o mesmo DNA, mas quais genes são expressados determina quais células se diferenciam em vasos sanguíneos, rins, pulmões ou neurônios de vários tipos.

Surgindo da ectoderme: O sistema nervoso embrionário

Depois da fertilização, o zigoto começa a se dividir e formar uma esfera de células chamada *blástula*. Em cerca de dez dias, a blástula para de ser esférica, mas se diferencia em uma *gástrula*, que consiste de três camadas de tecido principais:

- » **A endoderme** forma órgãos associados com o sistema digestório, como o fígado e o pâncreas, o epitélio do sistema digestório e o sistema respiratório.
- » **A mesoderme** produz músculos, ossos, tecido conjuntivo, sangue e vasos sanguíneos, entre outras estruturas.
- » **A ectoderme** dá origem à epiderme da pele, ao cérebro e ao sistema nervoso, que é meu foco nesta seção.



LEMBRE-SE

A formação do sistema nervoso começa quando a camada germinativa da ectoderme começa a formar a placa neural. Ela eventualmente se dobra para dentro, formando o sulco neural. Finalmente, o sulco se fecha no topo, formando o tubo neural. O sistema nervoso se desenvolve dessa estrutura tubular, retendo a cavidade central no interior, o que dá origem aos ventrículos do cérebro e ao canal central da medula espinhal.

O cérebro posterior, o mesencéfalo e o prosencéfalo: As divisões da ectoderme

Divisões celulares adicionais na ectoderme particionam o desenvolvimento do sistema nervoso em *rombencéfalo*, que forma o cérebro posterior; o *mesencéfalo*, que se torna o meio do cérebro; e o *prosencefalo*, que se desenvolve no cérebro anterior.

Uma mudança estrutural notável durante o desenvolvimento é a dobra do embrião de sua forma inicial de linha reta. Essas dobras são chamadas *flexões* e incluem a cefálica, pontina e cervical.

As imagens da [Figura 16-1](#) mostram o sistema nervoso embrionário em vários estágios-chave. No início do desenvolvimento (antes da terceira semana de gestação), o embrião tem uma forma linear parecida com a de um girino, como mostrado na [Figura 16-1A](#). Entre o final da terceira semana e a quinta semana, ocorre a flexão cefálica ([Figura 16-1B](#)). Dentro de outras duas semanas ocorrem as outras flexões (pontina e cervical, mostradas na [Figura 16-1C](#)).

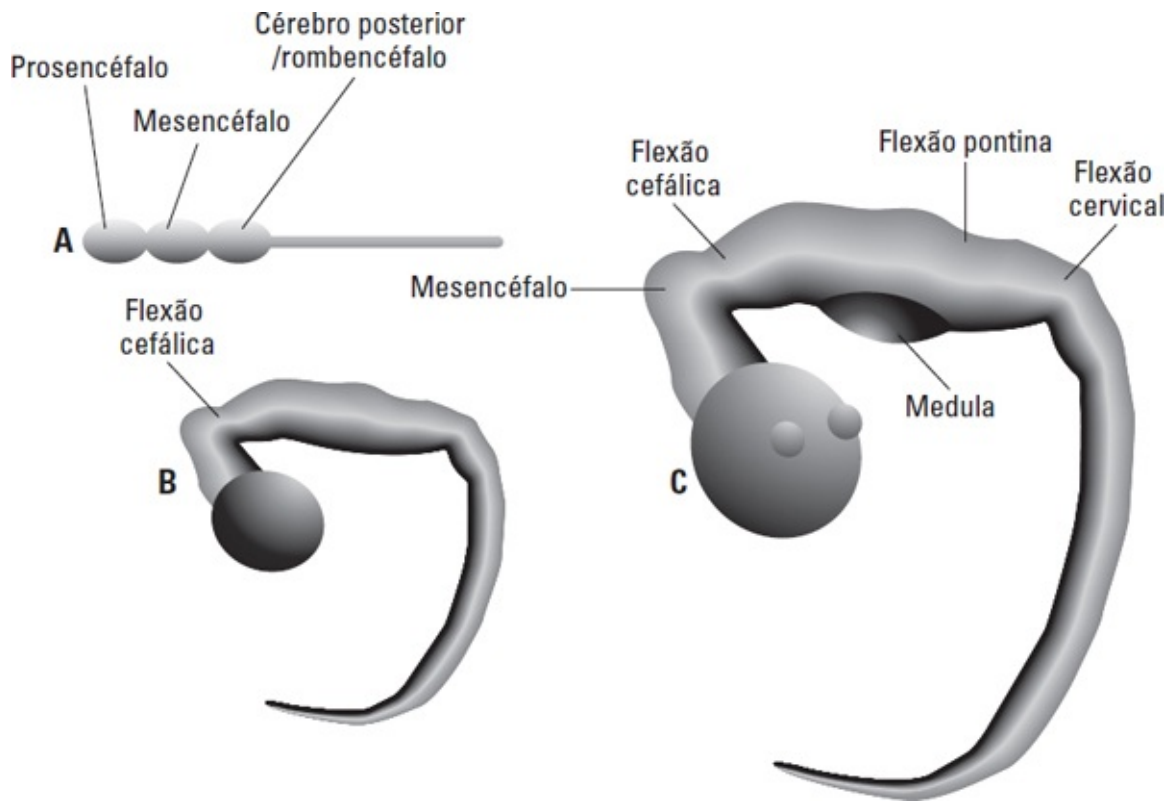


FIGURA 16-1: Desenvolvimento embrionário do rombencéfalo, mesencéfalo e prosencéfalo.

© John Wiley & Sons, Inc.



LEMBRE-SE

Enquanto observa a progressão de A para B para C, note que essas três regiões cerebrais começam com tamanhos quase iguais (e, em vertebrados inferiores como lagartos, eles tendem a permanecer do mesmo tamanho). No entanto, mais tarde, em mamíferos, e especialmente no desenvolvimento humano, o cérebro anterior se torna muito maior do que o mesencéfalo e o rombencéfalo. O cérebro anterior consiste do *diencéfalo*, que incluirá o tálamo, o hipotálamo e a glândula pituitária, e o *telencéfalo*, que incluirá o neocórtex e os gânglios basais.

A ontogenia não recapitula a filogenia, mas parece que sim

O embrião humano, nos primeiros estágios do desenvolvimento embrionário (chamado *ontogenia*), como na [Figura 16-1A](#), lembra muito os estágios similares em nossos ancestrais evolucionários, como lagartos. Depois de um mês ou dois, o embrião humano é parecido com o da maioria dos outros mamíferos.

Ernst Haeckel (um biólogo alemão do século XIX) cunhou a frase “a ontogenia recapitula a filogenia”. Tradução: o desenvolvimento embrionário de um indivíduo (*ontogenia*) segue os mesmos estágios que a evolução das espécies como um todo (*filogenia*). Essa ideia não é literalmente verdadeira, porque (1) há estágios e formas no embrião humano (ou qualquer outro) que não estão presentes em nenhuma espécie ancestral, e (2) há formas de espécies ancestrais que não estão presentes no embrião humano.

Ainda assim, como os mamíferos evoluíram de vertebrados de sangue frio, mas tiveram uma longa gestação embrionária, grande parte de suas primeiras formas gestacionais é similar às de seus ancestrais de sangue frio, porque compartilham o mesmo plano corporal geral, que foi determinado antes na evolução. Pela mesma razão, embriões primatas lembram embriões de outros mamíferos dos quais evoluíram, porque a maioria da diferenciação entre primatas e outros mamíferos ocorre mais tarde no desenvolvimento.

Portanto, embora o embrião em desenvolvimento não retrate literalmente o caminho evolucionário do organismo, você pode encontrar algumas estruturas embrionárias similares às daquelas de ancestrais evolucionários na ordem em que os ancestrais evoluíram. Eis um exemplo: baleias evoluíram de animais terrestres. Durante o desenvolvimento embrionário da baleia, estruturas de broto de membro aparecem e, então, desaparecem antes do nascimento. Os membros frontais da baleia (suas nadadeiras) são derivadas principalmente de patas dianteiras de seus ancestrais, enquanto seus brotos de membros traseiros aparecem brevemente durante o desenvolvimento embrionário e, então, simplesmente desaparecem (com exceção de alguns pequenos ossos vestigiais).

Adicionando camadas: O desenvolvimento do córtex cerebral

Por quase meio século, os neurocientistas focaram uma grande parte de seu tempo em compreender o desenvolvimento do neocórtex, a maior e mais dominante estrutura no cérebro humano.

O neocórtex tem uma organização de circuito celular de seis camadas por sua extensão, sugerindo que todas as suas áreas se desenvolvem, inicialmente, usando regras gerais de disposição. A razão? Os 20 mil genes codificadores que especificam todo o organismo humano possivelmente não podem englobar uma planta detalhada para os 100 bilhões de neurônios do cérebro e um quadrilhão de

sinapses interconectantes, bem como as células da glia interagentes. Para que essa estrutura universal de circuito neural processe entradas de todos os cinco sentidos, bem como execute programas para controle motor, as conexões sinápticas devem ser bem sintonizadas durante o desenvolvimento de acordo com padrões de atividade e experiência impostos em cada região neocortical. Essa sintonização do desenvolvimento, que é estabilizada depois em circuitos neurais permanentes, é chamada de *plasticidade*.

Células-tronco neurais e células precursoras migratórias

O neocórtex se desenvolve de uma camada especializada de células-tronco neurais no que é chamado de *zona ventricular*. Essa zona está localizada abaixo do que se torna a substância branca do neocórtex. Células-tronco neurais residindo nessa zona dividem-se assimetricamente: uma filha da divisão permanece uma célula-tronco neural, mas a outra filha se torna uma célula migratória que migra para uma camada neocortical específica e se diferencia em um tipo de célula específica, como uma célula piramidal. Essas células são chamadas *células precursoras migratórias*.

CÉLULAS-TRONCO

As células-tronco prometem muito para o tratamento de muitas condições humanas degenerativas, porque, se inseridas em uma área danificada, respondem como teriam respondido durante o desenvolvimento para reparar danos pela diferenciação em tipos celulares e estruturas adequados. No entanto, células-tronco são difíceis de encontrar e identificar. As primeiras células-tronco vieram de embriões porque uma alta porcentagem de todas as células embrionárias são células-tronco pluripotentes.

Além dos muitos problemas éticos sobre transplantar células-tronco embrionárias, há também questões práticas como rejeição de tecido (porque as células-tronco embrionárias vêm de um doador). Uma maneira de resolver este e outros problemas é usando células-tronco adultas que vêm do paciente com a condição degenerativa. O problema é encontrar essas células e identificar seu caminho de desenvolvimento e o quanto diferenciaram-se nesse caminho. Alguns cientistas fizeram progresso recentemente em converter algumas células, como células da pele, em células-tronco modificando diretamente a expressão do DNA.



LEMBRE-SE

Todas as células no organismo em desenvolvimento têm o mesmo DNA. Células se diferenciam em tecidos e tipos celulares diferentes de acordo com o que parte do DNA é realmente *expressada*, ou lida, pelo RNA mensageiro para ser convertida em proteínas. Isso é controlado, em parte, por seções do DNA que não fazem proteína, mas regulam a expressão de outros segmentos do DNA. Essas sequências regulatórias de DNA são afetadas pelo ambiente passado e presente da célula. No início do desenvolvimento, todas as células são *células-tronco pluripotentes*, significando que podem se diferenciar em qualquer tipo de célula. À medida que o desenvolvimento acontece, elas se tornam comprometidas em ser tipos celulares endoderme, mesoderme ou ectoderme, depois em tipos especializados dentro dessas divisões, e assim por diante, até que se diferenciem em um tipo celular final e permaneçam assim durante a vida do organismo, nunca se dividindo novamente.

Colando as coisas: Células da glia e desenvolvimento

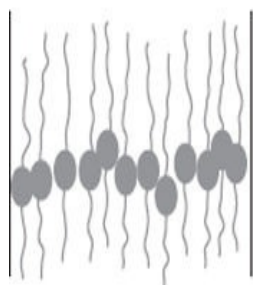
Como já mencionei, o neocórtex é uma estrutura de seis camadas (a substância cinzenta) que fica sobre axônios mielinizados (a substância branca). Essas seis camadas constroem de baixo para cima, com a ajuda de células especiais da glia chamadas *glia radial*.

Antes de a migração neural começar, a glia radial estende processos da zona ventricular (a área logo abaixo da substância branca) para a superfície do córtex. As células precursoras neurais migram para esses processos.

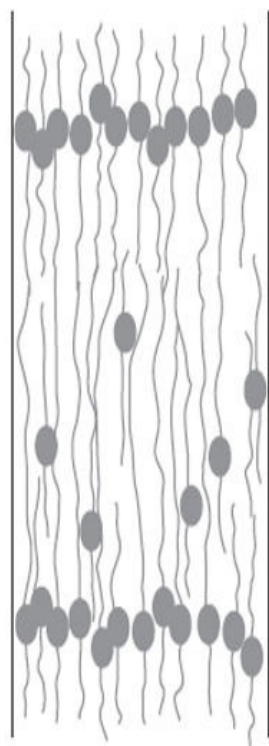


LEMBRE-SE

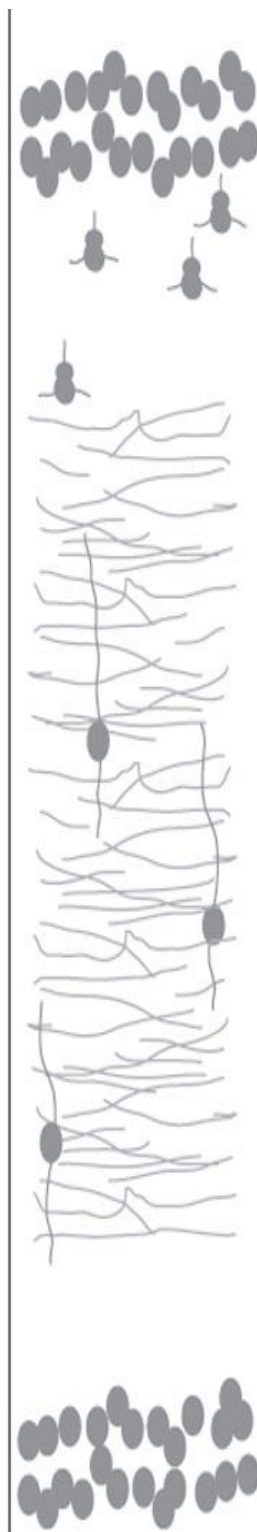
Alguns neurocientistas acreditam que cada célula da glia radial e os neurônios precursores que migram por ela formam uma unidade fundamental de organização cortical chamada *minicoluna* (veja a [Figura 16-2](#)). Uma minicoluna consiste de cerca de 100 células dispersas verticalmente pelas seis camadas corticais.



Começo da
neurogênese
e migração



Desenvolvimento
médio



Córtex de
seis camadas

Substância branca

Zona ventricular

Estrutura do
córtex adulto

FIGURA 16-2: As células da glia radial formam o andaime para desenvolvimento do neocórtex.

© John Wiley & Sons, Inc.

Esse grupo de células pode ter surgido de células precursoras migratórias que usavam o mesmo processo da glia radial para migrar, em que são interconectadas de uma maneira padrão que constitui o neocórtex em humanos. No córtex sensorial, por exemplo, todas as células em uma dada minicolumna têm o mesmo local do campo receptivo (embora difiram em como respondem a estímulos nesse local). Alguns pesquisadores acreditam que erros sutis em estabelecer essas minicolumnas padrão adequadamente podem subjazer alguns distúrbios mentais, como o autismo.

Migrando por células da glia radial e diferenciando

Eis como o neocórtex de seis camadas é construído (a [Figura 16-3](#) ilustra essa sequência):

- 1. As primeiras células deixam a zona ventricular — as células precursoras neurais da divisão assimétrica descritas anteriormente — e viajam pelos processos gliais radiais para uma camada logo acima, de onde a substância branca acabará. Lá, elas param e começam a se diferenciar.**
- 2. Células precursoras nascidas mais tarde nas células da zona ventricular migram através das células já diferenciando para formar outra camada acima das camadas já presentes.**
- 3. Este processo continua até que a última camada seja formada. Essa camada é a camada celular mais superficial do córtex.**

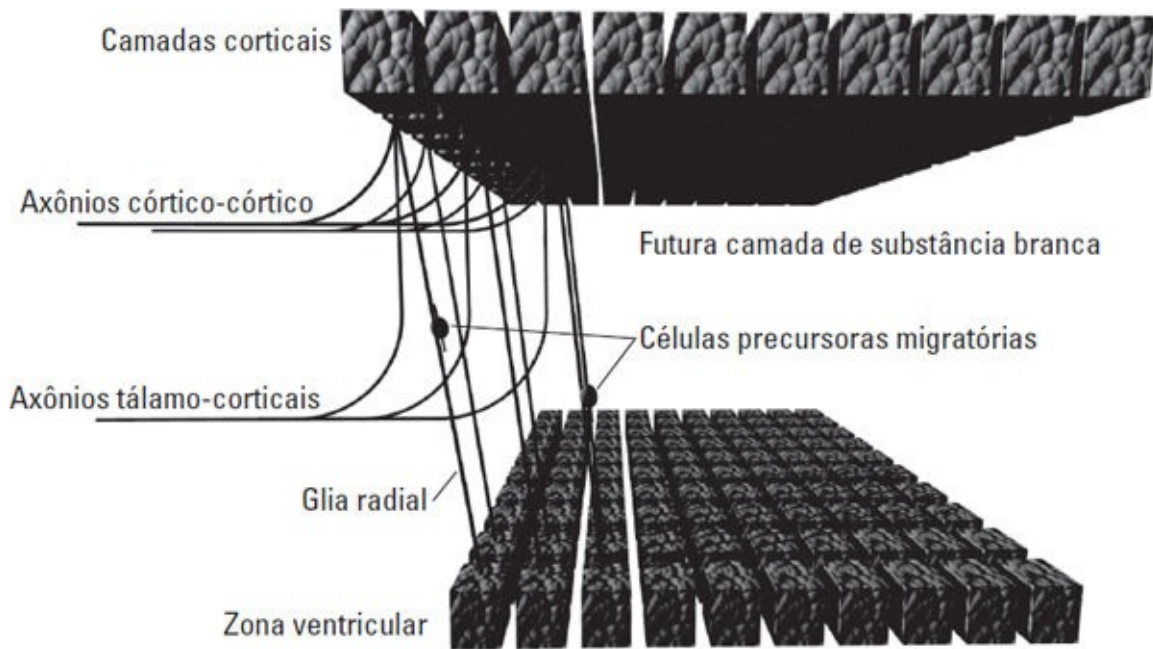


FIGURA 16-3: Como as seis camadas do neocórtex se constroem uma sobre a outra.

© John Wiley & Sons, Inc.

Conectando tudo: Como os axônios conectam várias áreas do cérebro umas às outras

Depois que a estrutura de seis camadas do neocórtex é formada, ocorre a ligação axonal. Neurônios em todas as áreas corticais enviam seus axônios para outras áreas corticais. Projeções axonais também vão do tálamo ao córtex e do córtex ao tálamo. Todos esses axônios (e mais alguns) formam a substância branca.

Uma grande questão na neurociência considera como os axônios sabem para onde ir e ao que se conectar quando alcançam suas áreas-alvo.

Afinidades químicas e marcadores da superfície celular



LEMBRE-SE

A frase frequentemente mencionada “mapa genético” dá a falsa impressão de

que o código genético contém algum tipo de planta para a estrutura do organismo. O que o código genético realmente codifica é um conjunto de respostas celulares que abrangem regras ou procedimentos que as células seguem ao responder a seus ambientes, o que fazem por meio da fabricação de proteínas.

Durante o desenvolvimento, as respostas relevantes incluem a fabricação de marcadores da superfície celular e saber quando (e se) se mover ou se diferenciar em contato com outros marcadores de superfície das células.

Durante o desenvolvimento embrionário, até antes de o sistema nervoso ser formado, as células nos polos dorsal e ventral do embrião, bem como em outros locais, liberam mensageiros químicos. Eis o que você precisa saber:

- » **A concentração dos mensageiros químicos estabelece gradientes pelo embrião.** Células em desenvolvimento sentem os vários gradientes químicos e usam essa informação para determinar onde devem estar e que tipo de tecido devem formar.
- » **Células também expressam marcadores de superfície que agem como substâncias tróficas.** Essas são moléculas organizadas por receptores em células migrantes que atraem e guiam o crescimento axonal. Quando os axônios em crescimento entram em contato com marcadores de superfície celulares nos caminhos que os axônios viajam, os marcadores de superfície estabilizam o crescimento dos axônios. O genoma codifica a produção de um conjunto de gradientes químicos que especificam respostas específicas em células em desenvolvimento, tais como que as células no núcleo A deveriam enviar seus axônios para o núcleo B e, quando chegarem lá, fazer sinapse em dendritos com marcador de superfície celular C.

Juntando a estrutura cerebral básica

A afinidade química e os sistemas de marcadores de superfície celular completam a maioria da estrutura cerebral básica e a conectividade em uma sequência de estágios, que, bem amplamente, são:

1. Selecionar desenvolvimento de áreas.

2. Essas áreas liberam produtos químicos de afinidade.
3. Neurônios que projetam para esse alvo enviam axônios em direção a esse alvo de afinidade, frequentemente usando processos da célula da glia como caminhos de migração.



LEMBRE-SE

Essa orquestração complexa pelo genoma só estabelece a estrutura básica do cérebro. Detalhes de conexão são resumidos por vários mecanismos. Uma importante é a competição entre neurônios projetores por sinapses-alvo. Esse processo é controlado por atividade nos próprios neurônios que ocorre durante e depois do desenvolvimento embrionário. A próxima seção tem os detalhes.

Aprendendo com a Experiência: Plasticidade e o Desenvolvimento de Mapas Corticais

A afinidade química e os sistemas de marcação de superfície celular especificados pelo genoma são o suficiente para obter tratos de axônios principais aproximadamente no núcleo-alvo certo. Mas os detalhes da conexão no nível de trilhões de sinapses individuais vão muito além do que conseguem orquestrar. As conexões finais são feitas depois de um processo competitivo em que uma superabundância de conexões iniciais é podada para um subconjunto de conexões final mais funcional. Esse processo é chamado de *plasticidade* e funciona via atividade no sistema nervoso em desenvolvimento.

O embrião não se desenvolve em um vácuo. O feto obtém tato do seu próprio movimento e da sua mãe. O som penetra o útero e ativa o sistema auditivo. Onde não há estimulação direta de porções do sistema nervoso em desenvolvimento (como a visão), disparos espontâneos ocorrem. Isso faz as células da glia na retina dispararem mesmo antes de existirem fotorreceptores. A atividade espontânea na medula espinhal faz os músculos contraírem. Os disparos

espontâneos são muitas vezes organizados em ondas que ajudam a formar as conexões sinápticas corretas.

A plasticidade funciona por um tipo de intercâmbio de sinais entre neurônios pré e pós-sinápticos. Da aleatoriedade inicial na conectividade neural inicial superabundante, alguns grupos de neurônios de entrada serão mais eficazes do que outros em conduzir neurônios pós-sinápticos. Essas conexões serão estabilizadas, e as outras, removidas. Neurônios tão azarados que não recebem sinapses suficientes eventualmente morrem. Isso é chamado de poda neural, e as células da glia têm um papel importante nesse processo.



LEMBRE-SE

A plasticidade permite que o organismo em desenvolvimento compense por desvios imprevisíveis do plano geral de desenvolvimento devido a mutações ou danos. Suponha, por exemplo, que qualquer mutação aleatória ou uma toxina ingerida pela mãe destrua a retina. A competição mediada pela plasticidade durante o desenvolvimento removerá muitas sinapses do caminho visual de áreas do neocórtex próximas de entradas auditivas e somatossensoriais, que assumirão esses caminhos. Isso pode ajudar o indivíduo em particular a compensar a falta de visão com uma superior precisão auditiva e de toque. A plasticidade também funciona dentro dos sentidos para compensar por defeitos menos severos.

As seções seguintes observam como a plasticidade molda a conectividade programada geneticamente inicial para gerar arranjos de processamento neocortical organizado, como os mapas sensorial e motor.

Mapeando tudo: Colocando-se em um mundo visual, auditivo e de toque

Um padrão de conectividade que ocorre pelas áreas sensoriais do neocórtex é a formação de mapas. Considere estes exemplos:

- » O córtex visual primário contém um mapa *retinotópico* no qual células ganglionares retiniais adjacentes projetam (depois de retransmitir através do núcleo geniculado lateral do tálamo) para células corticais adjacentes. Como a ótica do olho garante que

locais retinais adjacentes correspondam a locais do campo visual adjacentes, o resultado é que o campo visual é mapeado de maneira ordenada na superfície do córtex visual. (O [Capítulo 5](#) tem mais sobre o sistema visual).

- » No sistema somatossensorial (tratado no [Capítulo 4](#)), o mapa do córtex somatossensorial primário é um mapa ordenado, embora distorcido, da pele.
- » No córtex auditivo ([Capítulo 6](#)), o mapa da periferia é codificado em frequência (ou *tonotópico*), correspondendo à organização primária entre fibras nervosas auditivas deixando a cóclea em diferentes bandas de frequência.

Mapas precisos são formados no córtex de duas maneiras principais, resultando em um relacionamento topográfico bem ordenado entre o local da superfície cortical e o local dos receptores sensoriais na periferia.

Primeiro, por meio do processo de adesão, os axônios das células que estavam próximos uns dos outros na área de projeção tendem a ficar juntos quando alcançam sua área-alvo do córtex. Isso produz, automaticamente, alguma topografia entre a periferia e o neocórtex. Então esse mapa é mais refinado por outros mecanismos dependentes de atividade. Isso envolve um ajuste de conexões de células de entrada para as de saída, para que células de entrada próximas conduzam células de saída próximas. Um aspecto importante desse processo é chamado de Lei de Hebb, discutida na próxima seção.

Disparando e conectando: Observando a lei de Hebb

Por todo o sistema nervoso em desenvolvimento há competição por espaço sináptico. Na retina, por exemplo, árvores dendríticas de células ganglionares competem por entrada sináptica de células precursoras (bipolar e amácrina), ao mesmo tempo em que células ganglionares enviam seus axônios ao tálamo. Como o tálamo, e o córtex depois dele, não podem saber antes quais células ganglionares ganharão a competição, deve haver um mecanismo que permita que as células corticais mantenham sinapses conduzidas por células ganglionares retiniais “vencedoras” e descartem as das perdedoras.

Em 1949, Donald O Hebb, um psicólogo canadense, postulou que deveria haver

um princípio pelo qual as sinapses poderiam ser modificadas de acordo com atividades locais à sinapse, ou seja, não dependente de nenhuma informação ou processo não associado diretamente com a sinapse em si.

Entendendo a lei de Hebb

Hebb começou sua ideia assim: “Quando um axônio da célula A está próximo o suficiente para excitar a célula B e repetidamente, ou persistentemente, participa do seu disparo, algum processo de crescimento ou mudança metabólica ocorre em uma ou ambas as células, de modo que a eficácia de A, como uma das células disparando B, é aumentada”. Isso é coloquialmente parafraseado como “neurônios que disparam juntos, conectam-se juntos”. Claro, como a citação indica, nem Hebb nem ninguém tinha ideia na época exatamente como esse mecanismo de modificação sináptica local funcionaria.

Apesar de não saber exatamente quais mecanismos poderiam mediar esse princípio de modificação sináptica, a ideia tinha um apelo tremendo, porque o mecanismo sugerido era inteiramente local e era possível imaginar muitos esquemas que fariam o trabalho. Por exemplo, quando os lados pré e pós-sináptico da sinapse eram frequentemente ativados juntos, cada lado liberaria uma substância metabólica complementar, que, juntas, fortaleceriam a sinapse.

A lei de Hebb, como ficou conhecida, gerou muitos programas de pesquisa em neurociência computacional e inteligência artificial que supunham duas coisas:

- » A plasticidade e o aprendizado ocorrem pela modificação da força das sinapses (a modificação de peso sináptico é discutida no [Capítulo 15](#)).
- » Essa modificação ocorre de acordo com atividade correlacionada nos elementos pré e pós-sinápticos das sinapses.

Aplicando a lei de Hebb em mapas corticais

Então, o que isso tem a ver com mapas corticais? Considere duas células ganglionares adjacentes na retina. Cada uma delas tem um campo receptivo que é a área do mundo visual projetada naquela parte da retina que faz a célula disparar. Células ganglionares retiniais adjacentes terão campos receptivos que ou se sobrepõem em algum grau ou se encostam um no outro. Como resultado, texturas e objetos no mundo tenderão a afetar ambas as células ganglionares próximas e produzirão distribuições similares de luz em seus campos receptivos.

Em outras palavras, o disparo das células ganglionares retiniais adjacentes tende a se correlacionar. Quando os axônios dessas células ganglionares alcançam o núcleo geniculado lateral (NGL) do tálamo, eles inicialmente se ramificam muito e tentam inervar muitos alvos, que é quando a lei de Hebb assume. Eis o que acontece:

- » Os axônios indo para alvos NGL de células ganglionares longe da retina não dispararão juntas com frequência porque sua atividade não é tão correlacionada quanto células ganglionares adjacentes.
- » Células ganglionares adjacentes serão correlacionadas não só umas com as outras, mas também com células-alvo que inervam juntas, porque, quando essas células ganglionares disparam ao mesmo tempo, criam um sinal de entrada forte para a célula-alvo NGL.

Assim, os axônios de células ganglionares adjacentes acabam com pesos altos nos mesmos alvos, enquanto células ganglionares distantes não recebem aumentos de peso quando inervam o mesmo alvo.

Contanto que a projeção inicial da retina para o NGL seja aproximadamente ordenada (por gradientes químicos, por exemplo), a lei de Hebb garante que a ligação final formará um bom mapa. Esse mecanismo de poda e refinamento é tão importante no sistema visual que, durante o desenvolvimento, antes mesmo de existirem fotorreceptores na retina, ondas de disparos espontâneos organizados e autoinduzidos se movem constantemente pela retina para produzir um disparo correlacionado gerado internamente.

Quando o tálamo projeta para o córtex, um processo similar ocorre. Mecanismos de quimioafinidade colocam os axônios talâmicos dentro da região neocortical adequada, onde competem por espaço sináptico em dendritos pós-sinápticos dos neurônios corticais. A lei de Hebb estabiliza as sinapses de células talâmicas adjacentes enquanto remove entradas não correlacionadas.

Efeitos ambientais: Inato *versus* adquirido

Depois que a estrutura geral do cérebro está estabelecida sob controle genético, como explicado em seções anteriores deste capítulo, seus detalhes são estabelecidos por atividade dentro do sistema nervoso. Durante o desenvolvimento embrionário, a modificação dependente de atividade de

sinapses é embutida em um processo altamente competitivo em que neurônios são, primeiro, produzidos em excesso, e então, mais tarde, os perdedores morrem. Depois da gestação, processos competitivos similares ocorrem para o aprendizado, mas em vez de matar os neurônios em larga escala, os efeitos são, principalmente, mudar pesos sinápticos relativos em um sistema estabelecido.

Um aspecto único do desenvolvimento humano comparado a outros mamíferos é que a produção de neurônios em humanos continua por meses depois do nascimento, seguida de podas que duram até um ano. Nesse ponto, uma contagem de neurônios relativamente estável é alcançada, embora a neurogênese adulta continue no bulbo olfativo e no hipocampo.

A maioria das pessoas não pensa na “experiência” como algo que ocorre durante o desenvolvimento embrionário. Ainda assim, o sistema nervoso está ativo, mesmo usando mecanismos únicos de autoestimulação para produzir atividade na ausência de estimulação sensorial direta. Toda mãe também sabe que o feto chuta e gera outras respostas motoras. Testes mostraram que, no nascimento, crianças já são familiarizadas com a voz da mãe por escutá-la no útero, por exemplo. Isso é possível porque os neurônios em córtices auditivos de recém-nascidos já respondem melhor a sons da fala da mãe em sua língua do que a outras vozes na mesma língua ou da fala da mãe em uma língua diferente que ela não usou enquanto ele estava no útero.

Genética: Especificando o procedimento de construção cerebral

Durante a divisão celular, o DNA é *replicado* (copiado). A molécula de DNA de cadeia dupla se separa, e cada filamento produz um novo complemento para si, criando duas cópias idênticas da sequência de DNA de cadeia dupla. Essa replicação é possível porque os pares base que formam o DNA são complementares. Isso significa que os nucleotídeos citosina se ligam à guanina e os nucleotídeos adenina se ligam à timina via ligações de hidrogênio.

A enzima DNA polimerase é responsável por esse processo, adicionando nucleotídeos complementares aos nucleotídeos do filamento original para criar novos filamentos.

Outro processo de replicação envolvendo DNA é necessário para fazer proteínas. O primeiro passo é o processo chamado *transcrição*, que é a criação de RNA

mensageiro (mRNA) do DNA. O RNA é quimicamente similar ao DNA, exceto que

- » O RNA contém o açúcar ribose, em vez da desoxirribose do DNA.
- » A base complementar para adenina no RNA é uracilo, e não timina, como no DNA.
- » RNA é de cadeia única enquanto o DNA é de cadeia dupla.

O próximo passo é transformar proteínas em *translação*, que é a reunião de proteínas por ribossomos usando o modelo mRNA. Há vários passos antes da sequência de mRNA ser traduzida em uma sequência de aminoácidos que formam uma proteína. Em *células eucarióticas* (células com núcleos, como no seu corpo), o mRNA (chamado de *transcrição primária*) passa por modificação pós-transcricional, pela qual os *íntrons* (partes não codificadoras do gene) são removidos para formar o mRNA final, que é composto apenas de éxons codificantes.

A sequência final do RNA mensageiro tem um códon “inicial” que codifica para metionina em eucariontes que especifica o local de início para a construção de uma proteína. Ribossomos usam o RNA mensageiro para anexar aminoácidos específicos ao comprimento da proteína. Isso é realizado com moléculas chamadas RNA transportador (tRNA). Cada tRNA é uma pequena molécula ligada a um único tipo de aminoácido, que ela liga. Outra parte da molécula tRNA é complementar e liga um códon de três nucleotídeos específico no mRNA. O ribossomo se liga ao fim de uma molécula mRNA e, então, se move por ela anexando aminoácidos entregues pelos tRNAs correspondentes. Depois que o tRNA dá seus aminoácidos para a proteína, ele é liberado, e o processo continua para o próximo códon mRNA, ligação tRNA, transferência de aminoácido e liberação de tRNA. Três códons especiais de parada (TAA, TGA e TAG) no mRNA fazem o processo terminar e a proteína ser liberada.

EPIGENETICA

Depois que os biólogos moleculares James Watson e Francis Crick descobriram a estrutura do DNA (com os dados de Rosalind Franklin), incluindo a maneira óbvia que uma estrutura complementar de dupla hélice poderia se reproduzir, Crick elaborou o chamado dogma central da biologia molecular. De acordo com esse dogma, o DNA faz o RNA, e o RNA faz proteínas. As informações só seguem uma via, de DNA para proteínas, nunca o contrário. No entanto, esse não é sempre o

caso.

A expressão do próprio DNA é altamente regulada, o que permite que o mesmo conjunto de cromossomos produza centenas de tipos celulares diferentes em um organismo. Muito do DNA serve a essa função regulatória, em vez de produzir, via RNA, proteínas usadas para alguma estrutura dentro da célula.

O processo de mudar qual porção do DNA de uma célula é expressado envolve fatores ambientais (de dentro ou de fora do corpo) que afetam o núcleo. Essa mudança na expressão do DNA é chamada de *epigenética*. Ela funciona pela alteração da expressão genética do DNA sem alterar a sequência do DNA. Mudanças epigenéticas são normalmente retidas por divisões celulares, representando a especialização cada vez maior de células em várias partes do corpo durante o desenvolvimento normal. Foi descoberto recentemente que mudanças epigenéticas podem ocorrer em células reprodutivas e, assim, serem passadas para futuras gerações. Mães deprimidas podem dar à luz crianças afetadas epigeneticamente pelo estado mental de suas mães.

Dentro dos cromossomos, as *proteínas cromatina*, como histonas, compactam e organizam a estrutura do DNA para controlar sua expressão. A presença de histonas bloqueia a expressão do DNA. Em um processo chamado *acetilação de histona*, enzimas histona acetiltransferase (HATs) dissociam o complexo de histona de uma seção do DNA, permitindo que a transcrição para o mRNA continue. A expressão do DNA também é regulada por metilação via enzimas metiltransferase, que adicionam grupos de metil para nucleotídeos adenina ou citosina no DNA. Alguns DNAs que foram um dia chamados de “lixo” porque não codificavam proteínas fora do núcleo produzem mRNA que controlam esses processos regulatórios.

Substâncias externas que são levadas por uma célula também podem regular a produção de proteína por meio de mecanismos de histona e metilação. Outro processo, chamado *transcrição reversa* ou *retrotranscrição*, usa RNA de um vírus que entrou na célula para fazer DNA em seu núcleo. A transcrição reversa ocorre em retrovírus como o HIV e é uma característica comum do ciclo de replicação para muitos vírus, pelo qual eles sequestram o maquinário de transcrição da célula para fazer cópias de si mesmos.

Escolhendo o Caminho Errado: Distúrbios do Sistema Nervoso do Desenvolvimento

O fato de que todo genoma humano é uma combinação nova e única de genes derivados de dois pais significa que cada concepção é um experimento. A primeira parte do experimento é se esse novo genoma pode controlar o desenvolvimento de um feto viável que progredirá completamente e nascerá.

A concepção errada sobre genética é a de que genes individuais especificam traços individuais independentemente. Mas essa ideia contradiz a complexidade do processo de controle que gera organismos multicelulares viáveis. Uma porção considerável do genoma consiste de genes que regulam o tempo e o nível da expressão de outros genes. Uma mutação que rompe apenas um dos muitos gradientes especificando local ou tempo no desenvolvimento embrionário pode levar à malformação de órgãos vitais ou estruturas de tecido e morte prematura, resultando em aborto.

Há distúrbios genéticos de genes individuais bem conhecidos, é claro. Eles incluem anemia falciforme, fibrose cística, doença de Tay-Sachs e hemofilia. Todas elas são *autossômicas recessivas*, significando que o herdeiro deve receber um gene defeituoso de ambos os pais para ter o distúrbio. Há também distúrbios genéticos *autossômicos dominantes*, como a doença de Huntington, em que um único gene dominante herdado de qualquer um dos pais produz o distúrbio.

Além dos distúrbios que podem ser traçados a genes específicos, há muito distúrbios genéticos para os quais nenhum gene individual foi identificado ou em que não é nem sabido que o distúrbio é genético. Muitos distúrbios têm várias causas genéticas com diferentes níveis de severidade e suscetibilidade a efeitos ambientais. Por exemplo, o autismo e a esquizofrenia mostram herança alta, ou seja, tendência de ocorrer em famílias e, particularmente, em crianças cujos pais sofram da doença. No entanto, ambos parecem ter várias causas genéticas devido a genes em cromossomos diferentes.



PAPO DE
ESPECIALISTA

DNA “LIXO”

Muitos biólogos moleculares ficaram chocados quando foi originalmente relatado que uma porcentagem considerável do DNA — estimativas atuais colocam essa quantidade em 98% do genoma humano — nunca é traduzida em nenhuma proteína. O termo *DNA lixo* começou a ser aplicado a tais sequências, implicando que esse DNA era, de alguma maneira, vestigial, tendo um dia tido uma função que agora não era mais necessária. A situação se mostrou ser mais complicada. Muito do genoma é regulatório, fazendo codificação para regulação translacional e transcricional de sequências de codificação de proteínas, em vez de codificar diretamente para proteína. Alguns dos DNAs um dia chamados de “lixo” podem estar realizando essa função.

Outra situação comum é a existência de *íntrons* e *éxons*. O gene para uma proteína específica pode ter várias regiões de codificação (éxons) interrompidas por regiões que não estão codificando (íntrons). Ambas são inicialmente codificadas no RNA mensageiro, que está acostumado a fazer a proteína final, mas os segmentos íntron são removidos pelos processos de ligação de RNA na célula antes de produzir a proteína. No entanto, muito do genoma realmente é “lixo” no que consiste em repetições de um dos três pares base repetidamente.

Além do mais, o autismo e a esquizofrenia também não têm 100% de concordância nem em gêmeos idênticos com o mesmo genoma. Isso significa que as constelações genéticas que subjazem esses distúrbios devem criar suscetibilidades (em alguns casos muito altas) para o distúrbio, mas ainda deve haver um fator ambiental, como leves diferenças na dieta ou meio social. Diferenças ambientais entre gêmeos idênticos existem até no útero, porque as posições levemente diferentes de gêmeos no útero os expõem a diferentes substâncias da circulação da mãe, como níveis de circulação do hormônio do

estresse, cortisol, assim como outros fatores desconhecidos.

Essas variações também sugerem que podem haver mecanismos de feedback positivo trabalhando em distúrbios como o autismo e a esquizofrenia, dos quais algumas pessoas conseguem sair ou nunca entrar, enquanto outras com a mesma suscetibilidade genética mergulham na espiral da doença. Embora o pêndulo tenha balançado fortemente em relação a distúrbios como sendo organicamente causados, pessoas diferentes claramente lidam diferentemente com a “mão de cartas genéticas que recebem,” com vários resultados diferentes. Esse é um grande mistério para a neurociência do século XXI explorar.



PAPO DE
ESPECIALISTA

Atualmente os cientistas entendem algo sobre a função de cerca de 50% dos 20 mil genes humanos. A busca por mutações genéticas que causam distúrbios do desenvolvimento significa que se deve encontrar uma mutação genética entre cerca de 3 bilhões de pares base no genoma humano, entre variação de pessoa para pessoa de cerca de 0,1%, ou aproximadamente 1 milhão de pares base. Genes humanos variam, em média, de cerca de 3 mil pares base, embora haja uma variação considerável, com alguns genes consistindo de vários milhões de pares base.

Buscando erros genéticos do desenvolvimento em ratos mutantes

Nas últimas décadas, usar ratos ajudou muito a pesquisa para bases genéticas de doenças genéticas. Os ratos não só compartilham muitos genes em comum com humanos, eles são pequenos e se reproduzem e amadurecem rapidamente. Como resultado, os pesquisadores podem testar rapidamente o efeito de mutações de DNA (uma mudança no *genótipo*) em um grande número de animais (o resultado da mutação na forma ou comportamento do animal final, chamado de *fenótipo*).

Para conduzir esses estudos, pesquisadores podem induzir deliberadamente mutações específicas, normalmente inserindo um novo segmento de DNA no embrião do rato. Em alguns casos, o gene intrínseco também é silenciado. A técnica chamada *knockout* envolve remover ou suprimir um gene ou sequência

de genes específicos. Por exemplo, se os cientistas suspeitam que uma mutação em uma proteína específica seja a causa de um efeito genético humano, podem fazer substituições de aminoácidos específicos seletivamente em posições específicas na proteína em diferentes linhas de ratos. Esse procedimento pode revelar qual região das substituições de aminoácidos da proteína causa defeitos genéticos e, portanto, implicar os erros de dobras proteicas, mudança em atividade catalítica ou ligação de receptores ou outros problemas metabólicos associados com o aminoácido alterado.

Um dos primeiros e mais conhecidos casos em que uma mutação foi associada com uma anomalia do desenvolvimento foi o *reeler mouse* (assim chamado devido à sua tendência de girar de maneira desigual enquanto se move). Essa mutação surgiu espontaneamente e foi relatada no início da década de 1950. O fenótipo exibia um cerebelo anormalmente pequeno e uma organização neocortical rompida devido a um defeito na reelina, uma proteína usada para guiar a migração celular (veja “Migrando por células da glia radial e diferenciando”, anteriormente neste capítulo).

Ratos *knockout*, cujos genes foram desligados para determinar suas funções por sua ausência, foram gerados para estudar muitos distúrbios humanos, como o diabetes, o câncer, doenças cardíacas, artrite, envelhecimento, obesidade, mal de Parkinson e até abuso de substâncias. Há também mutações *knockin* nas quais os genes são inseridos e só podem ser ativados em algumas células em certos tecidos.



PAPO DE
ESPECIALISTA

DEGENERAÇÃO E O CÓDIGO GENÉTICO

O DNA consiste de quatro bases possíveis em cada local: adenina (A), citosina (C), timina (T) e guanina (G). Um trio de bases consecutivas é chamado de *códon*. O número de códons únicos possíveis é 64 (quatro bases possíveis em cada posição vezes três posições). No entanto, o DNA realmente gera apenas 47 aminoácidos distintos, então alguns aminoácidos são codificados por mais de um códon. Por exemplo, GAA e GAG especificam o mesmo aminoácido

(ácido glutâmico). Essa redundância é chamada *degeneração*.

Isso significa que as mutações podem mudar algumas bases no DNA sem efeito no aminoácido especificado. Além disso, muitos aminoácidos em algumas proteínas podem ser mudados sem afetar significativamente como as proteínas dobram ou suas funções. Por causa disso, pesquisadores que procuram as mutações que causam um defeito genético têm que classificar variações consideráveis em sequências de DNA e aminoácidos que não são a causa.

Às vezes a busca por base genética de um distúrbio é ajudada se acontece de o gene desconhecido causador da doença estar no mesmo cromossomo e perto de um gene que especifica um traço facilmente observável cuja base genética é conhecida. Isso significa que os cromossomos de pessoas com o fenótipo observável podem ser seletivamente examinados para procurar o local do cromossomo próximo que tem a mutação da doença. Esse processo é chamado de *mapeamento de linkage* ou *gênico* ou *análise de linkage*.

Efeitos ambientais no desenvolvimento do cérebro humano

O embrião é particularmente suscetível a produtos químicos estranhos, porque suas células estão respondendo a gradientes químicos e marcadores de superfície celular para migrar e diferenciar para produzir formas e tipos de tecidos. Muitas substâncias no ambiente têm pouco efeito em adultos e efeitos profundos no desenvolvimento embrionário, porque afetam a diferenciação e migração celular no embrião. O termo geral para substâncias que causam defeitos de nascimento é *teratogênio*. Eles incluem:

- » Toxinas ambientais como chumbo de tinta e mercúrio orgânico, que causam tamanho cerebral reduzido e retardamento mental
- » Radiação ionizante como consequência de armas atômicas e raios-X
- » Infecções como citomegalovírus (CMV), herpes, rubéola e sífilis
- » Remédios prescritos como talidomida, um tranquilizante eficaz que,

infelizmente, também resultou em terríveis deformidades de membros em fetos de mulheres que estavam grávidas quando tomaram, e metotrexato, um remédio anticâncer

- » Superexposição a substâncias não prescritas, como álcool (síndrome alcoólica fetal) e cafeína
- » Desequilíbrios metabólicos e deficiências como diabetes e deficiência de ácido fólico

O Envelhecimento Cerebral

O cérebro se desenvolve aumentando o número de neurônios e a conectividade durante a embriologia e a primeira infância. Durante esse tempo, a poda sináptica também ocorre, resultando na redução de sinapses redundantes e de células. O processo da mielinização de axônios, no qual os axônios são envolvidos em bainhas de mielina para tornar a condução do potencial de ação mais rápida e confiável, continua até quase o final da adolescência. As últimas partes do cérebro a serem totalmente mielinizadas são os lobos frontais, as áreas do cérebro mais necessárias para pensamento abstrato e julgamento.

A idade adulta normal é caracterizada por relativa estabilidade em números celulares e estruturas, com o aprendizado continuando a modificar forças sinápticas e substituição contínua de neurônios em alguns locais, como o lobo olfativo e o hipocampo. No entanto, o número de neurônios começa a diminuir com a idade, devido a podas adicionais, acumulação de toxinas e erros metabólicos, e, possivelmente, fatores genéticos que programam a vida celular.

O envelhecimento é um processo complexo que inclui mecanismos que variam do nível subcelular a todo o organismo. Por exemplo, os telômeros no fim dos cromossomos dentro do núcleo de células só podem ser capazes de um número finito de divisões. Cada vez que uma célula se divide, os telômeros diminuem até que estejam pequenos demais para a célula dividir. A célula, então, pode ficar inativa ou morrer. No nível do organismo inteiro, as articulações se desgastam e os vasos sanguíneos enrijecem ou ficam entupidos com depósitos. Qualquer comprometimento de qualquer um dos tecidos ou órgãos inter-relacionados do corpo pode afetar adversamente todos os outros.

Algumas teorias do envelhecimento o consideram como uma acumulação de

mais ou menos degeneração aleatória em vários tecidos, o que, no fim, leva à morte de todo o organismo. Outras teorias apontam para fenômenos específicos, como o encurtamento do telômero, para sugerir que a vida celular e, portanto, o envelhecimento, é na verdade, programada.

Independente do mecanismo, está claro que a maioria dos picos de funcionamento das habilidades cognitivas atléticas e brutas é dos 25 aos 29 anos. Entretanto, a capacidade cognitiva, por uma variedade de razões, continua a aumentar além disso. A continuidade do aumento da habilidade mental depois do pico da habilidade física é realizada por uma mudança na estratégia.

Vivendo muito e bem: Mudanças da expectativa de vida em estratégia cerebral

Na cognição, a acumulação de conhecimento e experiência tende a ser compensado nos últimos anos por reações e capacidade de memória de curto prazo um pouco mais lentas. Uma distinção feita por pesquisadores de inteligência é entre a inteligência fluida e cristalizada.

Inteligência fluida trata de aspectos físicos do processamento cerebral, particularmente a velocidade, que são muito similares a habilidades atléticas e que provavelmente têm pico mais ou menos na mesma idade. Esses atributos incluem velocidade de memória, tamanho da memória de trabalho organizacional e velocidade de processamento perceptivo — os tipos de atributos que você gostaria de ver em um piloto de jato de combate ou de carro de corrida.

Inteligência cristalizada é associada com o conhecimento, particularmente com estratégias para usar o conhecimento. Esse tipo de inteligência continua a aumentar depois do pico físico da inteligência fluida. Muito disso tem a ver com reconhecer padrões e ter boa intuição sobre situações. É bem documentado, por exemplo, que resolvedores de problemas de sucesso passam relativamente mais tempo nos estágios iniciais de compreender um problema e encontrando similaridades com problemas experimentados antes do que resolvedores ruins. Estes tendem a se apressar para o primeiro esquema de solução em que pensam e, embora comecem mais rápido, pagam depois com tempo ao escolher opções ruins.

Muitos estudos nas últimas décadas descobriram que a inteligência e a habilidade cognitiva não têm que, inevitavelmente, diminuir com a idade, pelo menos na maioria das pessoas. Além disso, alguma perda da função cognitiva parece ser restaurável. Fatores que aparecem para ajudar a manter a função cognitiva incluem:

- » **Prática intelectual:** É crucial até para manter, quem dirá desenvolver, habilidades cognitivas durante o envelhecimento. A metáfora de que o cérebro é como um músculo que precisa ser exercitado provavelmente não está tão longe da marca. Habilidades de resolução de problema se desenvolvem melhor quando as pessoas são rotineira, moderada e intelectualmente desafiadas.
- » **Boa saúde e nutrição:** É igualmente claro que uma boa saúde e dieta contribuem para a manutenção de habilidades intelectuais. Pressão sanguínea alta, diabetes e abuso de substâncias matam neurônios. Há evidências recentes interessantes de que o exercício, como correr, aumenta os ritmos cerebrais associados com a concentração e a memória. Exercícios também podem estimular a produção de novos neurônios e a remoção de detritos ou neurônios danificados em algumas partes do cérebro.
- » **Suplementos nutricionais e dietéticos:** Muitos suplementos, como a colina (relacionada ao neurotransmissor acetilcolina), também são promovidos para melhorar a função cerebral, pelo menos em curto prazo.



PAPO DE
ESPECIALISTA

Impulsos de curto prazo em função cognitiva devem derivar de muitos estimulantes, como a cafeína. No entanto, substâncias que produzem ganhos em curto prazo tendem a ter efeitos colaterais, particularmente quando você as ingere em altas doses. Parece não haver ainda uma pílula da inteligência segura ou eficaz. É claro, se você tem *deficiências* vitamínicas de qualquer tipo, tomar suplementos para melhorar o funcionamento geral do corpo pode também melhorar habilidades cognitivas ao melhorar a saúde e o

estado de alerta e reduzir o desconforto.

Acumulando afrontas: Disfunções cerebrais específicas da idade

Envelhecer é um grande fator de risco para muitas doenças neurodegenerativas, incluindo o mal de Alzheimer, o mal de Parkinson e doenças vasculares que afetam o cérebro, assim como é para a artrite, afetando as articulações. Muitos desses distúrbios têm uma propensão genética subjacente e algum gatilho ambiental.

Mal de Alzheimer

O mal de Alzheimer costumava ser coloquialmente conhecido como *demência senil*. Era tão comumente observado nos idosos e era tão raro de outra forma que era pensado como sendo uma consequência mais ou menos inevitável do envelhecimento. Agora nós sabemos que o Alzheimer é uma doença específica associada com o acúmulo de proteínas tau e detritos celulares como emaranhados neurofibrilares. A probabilidade de ter essa doença aumenta muito com a idade, mas o Alzheimer não é uma doença somente de idosos. Nem é inevitável durante seu envelhecimento. Há vítimas bem jovens do Alzheimer e algumas pessoas bem idosas sem ele.

Os neurônios que morrem nos estágios iniciais do mal de Alzheimer são primariamente *colinérgicos* (usam a acetilcolina como neurotransmissor), mas outros neurônios também morrem. A morte neuronal é particularmente marcada no hipocampo no início do curso da doença. Como essa estrutura é vital para transferir memórias de curto para longo prazo (veja o [Capítulo 13](#)), a progressão típica do Alzheimer é primeiro a perda de memória episódica (“Eu não consigo me lembrar de onde deixei as chaves”), seguida por perda de memória semântica (“Eu não sei onde estou e não reconheço nada”), para a perda quase completa de função cognitiva e, finalmente, o falecimento por morte neuronal massiva, que eventualmente compromete funções de manutenção corporal.

Mal de Parkinson

O mal de Parkinson é associado com a morte de células dopaminérgicas em um núcleo dos gânglios basais chamado *substância negra* (que é, na verdade, no mesencéfalo). A morte dessas células interfere na habilidade do paciente de fazer

movimentos voluntários ou correções voluntárias durante o andar, como pisar sobre um obstáculo. Pesquisadores tiveram dificuldade em determinar se essa doença se deve a uma deficiência genética que simplesmente demora muito tempo para aparecer ou a uma combinação de uma suscetibilidade genética mais um gatilho ambiental. (Você pode ler mais sobre o Parkinson como uma doença de controle motor no [Capítulo 10.](#))



PAPO DE
ESPECIALISTA

Em um famoso conjunto de casos clínicos da década de 1980, vários viciados em heroína se injetaram uma heroína sintética feita na rua que acabou por ser uma substância (MPTP) altamente tóxica para a substância negra e produzia sintomas de Parkinson em pessoas muito mais jovens do que aquelas em que normalmente ocorre. Isso era ruim para esses pacientes, mas a descoberta de que MPTP podia induzir a doença (que seria usada para pesquisa em animais de laboratório) permitiu que um grande progresso fosse feito em avaliar tratamentos em modelos de animais.

Doenças autoimunes

Vários distúrbios de degeneração neural cuja incidência aumenta marcadamente durante o envelhecimento são tidos como distúrbios autoimunes. Eles ocorrem quando anticorpos são feitos para atacar tecidos corporais, em vez de invasores externos. Pensa-se que muitos distúrbios autoimunes ocorram como resultado de infecções virais nas quais uma parte da cobertura de proteína viral é similar a (ou evoluída para imitar) um tecido no corpo.

A esclerose múltipla é uma das doenças autoimunes mais comuns do sistema nervoso. Nela, as bainhas de mielina que envolvem os axônios do cérebro e a medula espinhal são atacadas. Isso leva à condução reduzida ou, eventualmente, falha da condução de potenciais de ação por esses axônios, com inflamação geral e cicatrizes em tratos nervosos.

O primeiro sinal da doença é, muitas vezes, fraqueza muscular. Isso pode levar à paralisia total e incapacidade cognitiva, contudo, o curso da doença é altamente variável. Embora tecnicamente não seja uma doença do envelhecimento, a esclerose múltipla normalmente aparece no início da vida adulta. É mais comum

em mulheres do que em homens.

Derrames

O envelhecimento aumenta o risco de derrames. Um derrame é uma interrupção do suprimento de sangue normal para o cérebro. (Esse suprimento de sangue é extensivo, porque o cérebro constitui cerca de 20% do metabolismo do corpo todo.) Há dois tipos básicos de derrames:

- » **Derrames isquêmicos**, em que bloqueios de vasos produzem a perda do nutriente e transporte de detritos.
- » **Derrames hemorrágicos**, em que vasos sanguíneos permitem o vazamento de sangue no cérebro.

Em ambos os casos ocorre uma interrupção temporária da função cerebral na região afetada, seguida por morte neuronal, seguida por alguma recuperação devido à plasticidade e reaprendizagem, muitas vezes auxiliada por reabilitação específica.

Muitos derrames passam despercebidos porque produzem poucos sintomas perceptíveis. Um padrão comum é que a vítima tenha uma longa série de pequenos derrames durante vários anos, que lentamente comprometem a função cerebral, seguida por um derrame muito maior, que causa a busca por tratamento. O imageamento cerebral, então, pode detectar a existência dos derrames silenciosos anteriores.

Tumores

Tumores (neoplasmas) ocorrem no cérebro assim como em qualquer lugar do corpo. Os efeitos dos tumores cerebrais dependem de sua localização e extensão. Sintomas iniciais podem variar de náusea e fraqueza muscular a problemas de visão.

Um tipo de tumor cerebral relativamente comum com um prognóstico particularmente ruim é o *glioma*, um tumor derivado de células da glia no cérebro. Gliomas raramente têm cura, em parte porque a forte barreira hematoencefálica isola o cérebro do sistema nervoso, de modo que, mesmo se todo o tumor for destruído durante a cirurgia, quimioterapia ou radiação, algumas células restantes conseguem reiniciar o tumor e espalhá-lo para várias

áreas cerebrais.

Também é possível ter tumores cerebrais benignos cujo prognóstico é consideravelmente melhor do que gliomas. Eles são normalmente tratados por remoção cirúrgica, às vezes seguida por radioterapia pós-operação ou quimioterapia.

Também existem tumores secundários do cérebro. Esses tumores invadem o cérebro a partir de um câncer originado em outros órgãos. O mecanismo é o de que células cancerígenas do tumor primário entram no sistema linfático e vasos sanguíneos e, então, percorrem a circulação sanguínea para serem depositadas no cérebro. Tumores cerebrais secundários ocorrem com frequência em fases terminais de pacientes com câncer metastático incurável originado em outra parte do corpo. Essas são, na verdade, as causas mais comuns de tumores cerebrais.

Capítulo 17

Disfunções Neurais, Doenças Mentais e Drogas que Afetam o Cérebro

NESTE CAPÍTULO

Examinando as causas orgânicas de doenças mentais

Categorizando tipos de doenças mentais

Observando os remédios usados para tratar doenças mentais

Muitas coisas podem dar errado com um sistema tão complicado quanto o cérebro. Uma delas é a doença mental, um termo muito inadequado para um espectro de distúrbios que incluem várias formas de distúrbio da aprendizagem, síndromes específicas que podem ou não ser associadas com distúrbios da aprendizagem (síndrome de Down *versus* autismo), e disfunções mentais mal compreendidas, como depressão, transtorno bipolar e transtorno obsessivo-compulsivo. Doenças mentais estão entre os problemas de saúde mais desafiadores e caros no Brasil e no mundo.

Entender e tratar disfunções neurais é uma das áreas mais ativas na neurociência. Neste capítulo eu explico o pensamento atual sobre as causas das doenças mentais, listo alguns dos tipos mais comuns ou debilitantes e observo os remédios desenvolvidos para tratá-las.

Observando as Causas e Tipos

de Doenças Mentais

Pesquisas sobre doenças mentais mostram que muitos tipos são associados com anormalidades de neurotransmissores que têm uma base genética ou foram causadas por alguma experiência de vida. Essas doenças ou deficiências muitas vezes surgem de causas genéticas, causas ambientais ou alguma interação de ambas. Por exemplo, o defeito genético que resulta na síndrome de Down é bem conhecido, e a esquizofrenia e o autismo mostram hereditariedade alta, mas complexa, no que podem ser causados por vários defeitos genéticos e também são influenciados pelo ambiente.



LEMBRE-SE

A ideia simplista de que defeitos genéticos individuais “causam” síndromes genéticas individuais está dando lugar a uma ideia mais sofisticada de que variações genéticas específicas normalmente produzem suscetibilidades de vários tipos de deficiências de aprendizagem, síndromes e doenças mentais, mas a verdadeira manifestação inclui interações com outros genes e com o ambiente, incluindo o ambiente do útero. Por exemplo, estresse extremo na mãe que modula hormônios circulantes e substâncias que ela ingere podem afetar alguns fetos suscetíveis muito mais do que outros.

A ênfase moderna em causas médicas de doenças mentais não significa que a experiência de vida, como estresse crônico ou agudo, não pode produzir doença mental em um cérebro outrora “normal”. O que acontece, no entanto, é que experiências de vida que causam doenças mentais normalmente resultam em efeitos orgânicos no cérebro, como desequilíbrios crônicos de neurotransmissores ou altos níveis de hormônios do estresse. Essas podem ser tratadas com mais eficácia, atualmente, pelo uso de remédios para aliviar o desequilíbrio de neurotransmissores, normalmente em conjunção com a psicoterapia tradicional.

Já foi considerado que a doença mental era causada por coisas somente exteriores ao cérebro. Historicamente, era muito atribuída a alguma intervenção divina (ou demoníaca). E durante o início e a metade do século XX, pensava-se que a esquizofrenia e o autismo, por exemplo, eram o resultado de criação mal

adaptada da criança (“mães-geladeiras”, por exemplo, no autismo). O tratamento de doenças mentais, então, focou em reverter os efeitos que esses elementos externos tinham.

DO SOFÁ PARA A FARMÁCIA: UMA MUDANÇA NO TRATAMENTO

Desde o início, a psicologia e a psiquiatria existem como campos distintos de disciplinas como neurologia. A principal razão para essa divisão é a crença fundamental anterior da causalidade de estados mentais. Todas as tradições psicanalíticas, independente da escola de terapia à qual pertencem, acreditam, por exemplo, que a terapia envolve reverter os efeitos que algum tipo de experiência ou visão mental (como sentimentos reprimidos, desejos subconscientes, traumas esquecidos ou reforços inadequados que estabeleceram um comportamento ruim) tinham em um cérebro outrora normal. Para superar essas experiências, a terapia busca descobrir memórias que causam dificuldades ou mudar o comportamento com um esquema de recompensa/punição novo e mais adequado.

Hoje, entretanto, entendendo que muitas doenças mentais são associadas a anormalidades de neurotransmissores, muitas subdisciplinas psicológicas, bem como o campo da psiquiatria em geral, tendem a ver a doença mental mais como um problema cerebral orgânico a ser tratado com remédios. Nessa visão, a terapia é usada para avaliar a eficácia e o progresso do tratamento farmacológico, em vez de uma ferramenta de tratamento primária. As abordagens mais sofisticadas podem usar terapia farmacológica para potencializar a terapia cognitiva ou comportamental.

Avarias genéticas

O sequenciamento do genoma humano (e os genomas de muitos animais, principalmente de ratos) produziu enormes avanços no entendimento de como várias síndromes de disfunções cerebrais dependem de substituições, exclusões ou adições genéticas específicas. A seguir há uma lista de distúrbios genéticos bem conhecidos que têm sérios efeitos cognitivos ou neurológicos:

- » **Síndrome de Down:** Também chamada de *trissomia 21*, é causada pela presença de um cromossomo 21 extra ou parte dele (humanos têm 48 cromossomos numerados de 1 a 48). A síndrome de Down ocorre em mais do que 1 em 1.000 nascimentos e é mais comum em crianças nascidas de pais mais velhos, devido à chance estatisticamente maior de eles terem esse dano cromossômico aleatório específico. A síndrome é associada não só com deficiência mental de moderada a grave de aprendizagem, mas também a complicações em outros sistemas de órgãos além do cérebro, o que reduz a expectativa de vida. Aqueles que vivem até os 50 anos têm um risco significativamente maior de mal de Alzheimer precoce.
- » **Síndrome do X Frágil:** Recebe este nome porque resulta da mutação do cromossomo X, e é a causa hereditária mais comum da deficiência intelectual. Também é a causa mais comumente conhecida de gene individual do autismo. A síndrome do X Frágil é caracterizada por deficiências de aprendizagem e várias características físicas, emocionais e comportamentais perceptíveis. As características físicas incluem um rosto alongado, orelhas grandes salientes, pés chatos e baixo tônus muscular. Indivíduos com X Frágil exibem ansiedade social, incluindo, particularmente, aversão ao olhar. A síndrome do X Frágil é neurologicamente associada com função reduzida das regiões pré-frontais do cérebro.
- » **Síndrome de Rett:** É um distúrbio cerebral do desenvolvimento caracterizado por morfologia neuronal anormal e níveis reduzidos dos neurotransmissores norepinefrina e dopamina. Características físicas incluem mãos e pés pequenos e uma tendência à microcefalia. Traços comportamentais incluem apertar as mãos repetidamente, habilidades verbais ruins e uma tendência em ter escoliose. A síndrome afeta quase exclusivamente mulheres (homens afetados normalmente morrem no útero).
- » **Síndrome de Williams ou Síndrome Williams-Beuren:** É um distúrbio raro do neurodesenvolvimento caracterizado por deficiências de aprendizagem, exceto por fortes habilidades linguísticas. Indivíduos com a síndrome de Williams tendem a ser muito verbais e sociáveis. Eles têm uma aparência facial “élfica”,

com uma ponte nasal baixa. Essa síndrome é causada por uma exclusão de vários genes no cromossomo 7.

- » **Autismo:** É um distúrbio do espectro com várias causas genéticas e uma gama de características em diferentes indivíduos, variando de deficiências severas de aprendizagem a leve inaptidão social. A síndrome de Asperger é normalmente incluída no espectro do autismo como autismo sem atraso ou disfunção significativa de linguagem. Indivíduos autistas podem ter inteligência acima da média e exibir aptidão incomum para certas áreas técnicas ou artísticas. Muitos prodígios (pessoas com habilidades de cálculo, memorização ou artísticas extraordinárias) são autistas. Em sua forma severa, o autismo é muito debilitante, caracterizado por uma incapacidade total de envolvimento em interações sociais, comportamentos repetitivos, como o balanço contínuo, e habilidades de linguagem extremamente ruins. Embora seja claro que o autismo tem várias causas genéticas devido a sua alta hereditariedade, os mecanismos de seus efeitos continuam mal compreendidos.

Doenças mentais do desenvolvimento e do ambiente

A doença mental pode claramente ocorrer em um cérebro geneticamente normal que sofreu dano orgânico durante ou depois do desenvolvimento. Também pode surgir de trauma ou estresse que leva a mudanças indiretas no cérebro com fatores como estresse crônico ou privação de sono. Disfunções cerebrais geradas ambientalmente bem conhecidas incluem as seguintes:

- » **Síndrome alcoólica fetal:** Desenvolvida quando a mãe bebe álcool excessivamente durante a gravidez. O álcool cruza a barreira da placenta e pode danificar neurônios e estruturas cerebrais, levando a deficiências cognitivas e funcionais como déficit de atenção e memória, comportamento impulsivo e crescimento geral atrofiado. A exposição fetal ao álcool é uma causa significativa da deficiência intelectual, estimada em cerca de 1 a cada 1.000 nascimentos. É associada com características faciais distintas, incluindo nariz curto, lábio superior fino e dobras de pele no canto dos olhos.

- » **Estresse maternal:** Se uma mãe é altamente ou cronicamente estressada enquanto está grávida, seu filho é mais propenso a ter problemas emocionais ou cognitivos, como déficit de atenção, hiperatividade, ansiedade e atraso de linguagem. O ambiente fetal pode ser alterado quando o estresse maternal muda o perfil hormonal da mãe. Pensa-se que isso ocorre pelo eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) via secreção de cortisol, um hormônio do estresse que tem efeitos deletérios no sistema nervoso em desenvolvimento. Mais recentemente foi mostrado que mudanças epigenéticas na expressão do DNA podem afetar células germinativas e, portanto, ser herdadas.
- » **Transtorno de estresse pós-traumático (TEPT):** É um distúrbio de ansiedade severo que se desenvolve depois de um trauma psicológico como ameaça de morte, guerra ou ameaça significativa à integridade física, sexual ou psicológica, que sobrecarrega a capacidade de superação (do trauma, no caso), como em uma agressão sexual. Eventos traumáticos causam uma resposta hiperativa de adrenalina, que persiste depois do evento, tornando um indivíduo hiper-responsivo a situações de medo futuras.

TEPT é caracterizado por desregulação do cortisol e catecolamina alta, secreção característica da clássica resposta de lutar ou correr. Esses hormônios desviam recursos de mecanismos homeostáticos como a digestão e respostas imunes em direção àqueles necessários para esforço muscular intenso e imediato. Estresse extremo ou crônico pode, eventualmente, danificar o cérebro, assim como o corpo. Algumas evidências mostram que as terapias de dessensibilização, no qual o sofredor de TEPT experimenta novamente aspectos do estressor em um ambiente controlado, podem mitigar alguns de seus efeitos. Tais terapias, se bem-sucedidas, podem ser superiores à medicação antiansiedade geral, que pode lidar apenas com os sintomas, em vez da causa do distúrbio

Doenças mentais com componentes genéticos e do desenvolvimento

misturados

Os tipos mais comuns e bem conhecidos de doenças mentais, como a depressão, a esquizofrenia e o transtorno bipolar, têm relacionamentos complexos entre vários caminhos de suscetibilidade genética e gatilhos ambientais. Apesar de seus esforços extraordinários, os cientistas ainda não entendem os mecanismos neurais básicos que resultam nesses distúrbios mentais. Entretanto, progresso significativo foi feito nas últimas duas décadas, usando uma combinação de imageamento cerebral, genética e *sistemas de neurociência* (modelagem do cérebro como um sistema equilibrado dinâmico) para entender anormalidades da função neurotransmissora nos cérebros afetados. Com melhor compreensão dos mecanismos por trás desses distúrbios vêm melhores abordagens de pesquisa para determinar como melhor aliviá-los.

Sentindo-se triste: Depressão

A depressão, que afeta quase 15% da população, é a forma mais séria de doença mental em termos de custo total. Algumas fontes estimam os custos direto e indireto em mais de U\$ 50 bilhões anualmente só nos Estados Unidos.

A depressão é pouco compreendida, mas o termo claramente designa muitas síndromes e doenças diferentes, algumas que podem ter uma base genética forte, enquanto outras não. Por exemplo, há muitos casos em que pessoas ficaram sem qualquer depressão significativa a vida inteira, mas mergulharam na depressão por uma única experiência traumática, como a morte de um filho ou cônjuge. A depressão também parece resultar de estresse crônico de baixo nível. Ela também se desenvolve em alguns indivíduos e famílias com alta hereditariedade na ausência de qualquer gatilho ambiental identificável.

A seguir estão algumas teorias sobre a depressão e as terapias baseadas nelas.

A HIPÓTESE DA MONOAMINA: SEROTONINA INSUFICIENTE

A hipótese da monoamina sugere que a depressão resulta de um deficit no neurotransmissor serotonina. A maioria dos antidepressivos (alguns recentes, como o Prozac) são projetados para elevar os níveis de serotonina. Muitos também tendem a elevar os níveis de norepinefrina e dopamina.

Entretanto, pessoas deprimidas não mostram níveis de serotonina anormalmente

baixos, e diminuir esses níveis artificialmente em pessoas sem depressão não resulta em depressão. Assim, embora elevar os níveis de serotonina com remédios como ISRSs ou SSRI (inibidores seletivos da recaptação da serotonina, como Prozac) possa aliviar sintomas depressivos em algumas pessoas, não está nada claro — e, de fato, é improvável — que fazer isso crie um estado cerebral normal nessas pessoas, restaurando uma deficiência intrínseca de serotonina.

O CÓRTEX CINGULADO ANTERIOR: É CULPA DO CCA

Estudos de imagens do cérebro apontaram para o córtex cingulado anterior como um local no cérebro cuja ativação pode ser responsável por alguns tipos de depressão, especialmente se associados com dor ou dor crônica. O CCA é geralmente ativado pela dor, antecipação da dor e experiências negativas. Também exibe níveis mais altos de atividade em pessoas deprimidas do que em pessoas não deprimidas. Terapias usadas para lidar com um CCA hiperativo incluem as seguintes:

- » **Ablação:** Em alguns testes clínicos, partes do CCA foram removidos para tentar aliviar dores intoleráveis em pacientes que estavam terminalmente doentes. Muitos desses pacientes relataram que ainda podiam sentir dor fisicamente, mas a sensação já não era angustiante, similar aos efeitos de alguns analgésicos (eu posso atestar pessoalmente essa experiência quando recebi Demerol para um ombro separado).
- » **Estimulação cerebral profunda (ECP):** A ECP, que inativa parcialmente o CCA em pacientes severamente deprimidos, envolve inserir permanentemente um eletrodo em uma área cerebral específica e implantar uma caixa eletrônica estimulante muito parecida com um marcapasso, que passa pulsos de corrente através do eletrodo. Alguns desses pacientes experimentaram alívio imediato da dor assim que a corrente foi ligada.



PAPO DE
ESPECIALISTA

O uso de ECP para depressão foi precedido por um uso muito mais comum em pacientes com mal de Parkinson. A estimulação do

núcleo *subtalâmico* da ECP produziu alívio imediato de sintomas em milhares de pacientes com Parkinson (o núcleo subtalâmico é parte do circuito neural nos gânglios basais, que também incluem a substância negra, áreas cerebrais primariamente afetadas pelo mal de Parkinson).

TRATAMENTOS DE CHOQUE, SENTIMENTOS OU EMOÇÕES NEGATIVAS E MEMÓRIA

Muitos estudos mostraram que pessoas tendem a interpretar experiências mais negativamente quando estão deprimidas. Uma classe de teorias que podem utilmente ser chamadas de *teorias da espiral descendente* sugere um processo de feedback em que sentimentos ou emoções negativas criam memórias negativas, criando ainda mais sentimentos ou emoções negativas, eventualmente resultando em uma depressão inescapável.

Se essa é a maneira pela qual a depressão funciona, a estratégia terapêutica é quebrar esse ciclo de feedback. Dois tipos de alternativas de modulação neural a terapias farmacológicas foram usados para esse efeito: terapia eletroconvulsiva (ECT) e estimulação magnética transcraniana (EMT).

» **Terapia eletroconvulsiva (ECT):** A ECT envolve passar correntes elétricas pelo cérebro via eletrodos no couro cabeludo. O propósito é induzir uma convulsão transitória que interrompe temporariamente a atividade cerebral e causa perda de memória retrógrada. Essa perda de memória normalmente engloba vários meses anteriores, alguns dos quais são recuperados ao longo dos próximos dias e semanas. Também pode haver *perda de memória anterógrada*, capacidade reduzida de formar novas memórias de longo prazo, por várias semanas.

A ECT foi usada frequentemente durante a última metade do século XX para casos de depressão intratáveis que envolviam risco significativo de suicídio. Foi considerada relativamente não invasiva. No entanto, seu uso caiu em desuso por várias razões: uma aversão geral em induzir convulsões em pacientes; o fato de que houve relatos frequentes de deficit cognitivo duradouro incluindo, mas não se limitando a, perda de memória; o fato de que seus efeitos normalmente duravam apenas alguns meses; e a disponibilidade de tratamentos farmacológicos alternativos que mostravam

possibilidades em alguns pacientes.

- » **Estimulação magnética transcraniana (EMT):** Na última década, a EMT foi usada de maneira similar à ECT. A EMT envolve criar um campo magnético de alto pulso sobre uma área cerebral específica via uma bobina externa através da qual uma alta corrente é passada por vários milissegundos. Esse pulso de campo magnético produz correntes dentro do cérebro abaixo da bobina. Embora os detalhes neurais de exatamente como as correntes elétricas afetam o cérebro não estejam totalmente claros, a EMT interrompe a atividade cerebral na área afetada transitoriamente sem induzir uma convulsão (embora possa produzir convulsões, especialmente se a estimulação for bilateral — ou seja, envolvendo áreas de ambos os lados do cérebro ao mesmo tempo).

Alguns clínicos alegaram sucesso no tratamento da depressão com a EMT. Enquanto o júri ainda não decide, porque nenhum teste clínico adequadamente aleatório e extenso foi feito, a técnica parece ser muito mais benigna que a ECT.



PAPO DE
ESPECIALISTA

A EMT foi originalmente uma ferramenta de pesquisa usada para responder perguntas sobre se o processamento em uma área cerebral específica era necessário para percepção ou comportamento motor. Por exemplo, pesquisadores apresentaram estímulos requerendo que os sujeitos fizessem um julgamento sobre um movimento enquanto criavam pulsos EMT sobre as áreas detectoras de movimento no córtex visual. Quando o pulso EMT comprometia a capacidade do sujeito de fazer algo, validava, em geral, os experimentos de imageamento do cérebro que mostravam atividade na mesma área em um momento específico associado com fazer a mesma tarefa.

Experienciando convulsões no cérebro: Epilepsia

A epilepsia é caracterizada por convulsões no cérebro. Convulsões são incidentes de atividade neural hiper-síncrona durante os quais funções cerebrais controladas e normais são severamente comprometidas. A epilepsia tem várias causas, variando de genética a anormalidades do desenvolvimento que podem ter contribuições ambientais. Tratamentos para a epilepsia incluem

- » **Remédios:** Chamados *anticonvulsivantes*; atualmente, cerca de 16* são aprovados pela Anvisa*. A maioria deles tem como objetivo aumentar a transmissão GABA (GABA é o neurotransmissor inibitório rápido mais importante e ubíquo no cérebro). Cerca de 70% dos pacientes experencia uma redução das convulsões com um ou mais desses remédios — o que deixa cerca de 30% dos epiléticos sem melhora com qualquer remédio aprovado. A maioria dos anticonvulsivantes também tem efeitos colaterais significativos.
- » **Cirurgia:** É a principal possibilidade de tratamento para pacientes cujas convulsões não podem ser controladas por remédios ou que não conseguem tolerar os efeitos colaterais. Na cirurgia de epilepsia, a equipe cirúrgica tenta localizar o foco da convulsão, que é a área danificada do cérebro onde a convulsão normalmente começa, para removê-la. A cirurgia é bem eficaz, pois o foco da convulsão pode ser localizado e removido, mas há muitos casos em que isso não é possível.

A busca continua por remédios melhores e melhores técnicas de imageamento para localizar onde e como as convulsões surgem.

Pensamentos desordenados e psicóticos: Esquizofrenia

A esquizofrenia é um distúrbio mental em que o pensamento é desordenado e não reflete a realidade. Ela é associada com disfunção social significativa e deficiências que, em casos severos, requerem hospitalização.

Sintomas da esquizofrenia normalmente aparecem em jovens adultos, e caem em duas categorias gerais:

- » **Sintomas positivos** significam comportamentos ou processos como ouvir vozes ou tentar escapar de pessoas imaginárias seguindo o sofredor. Essas vozes às vezes “ordenam” a pessoa a cometer atos inadequados e são associadas com paranoia e crenças delirantes. Exames cerebrais de esquizofrênicos durante tais alucinações

auditivas mostram atividade em seu córtex auditivo, sugerindo que alguma fonte interna no cérebro está gerando atividade em áreas auditivas que o esquizofrênico não consegue distinguir da audição real.

- » **Sintomas negativos** se referem principalmente à retirada e à falha em se engajar em interações sociais. Eles incluem afeto e emoção reduzidos, perda de motivação, retraimento social, *anedonia* (a incapacidade de experienciar prazer) e falta de atenção à higiene e atividades rotineiras. Eles são frequentemente acompanhados de declínio cognitivo.

Embora sintomas positivos possam apresentar um desafio de gestão quando os pacientes agem em ideias delirantes, os sintomas negativos têm uma contribuição maior à baixa qualidade de vida e são menos eficazmente controlados com remédios.

A BASE GENÉTICA DA ESQUIZOFRENIA

Devido à idade típica do início — início da idade adulta, a época em que a mielinização do lobo frontal está completa (o último grande estágio da mielinização durante o desenvolvimento; veja o [Capítulo 16](#)) —, a esquizofrenia é normalmente considerada como uma doença do lobo frontal que, devido à sua hereditariedade, tem uma genética forte e, portanto, base orgânica.

Um fato argumentando pela base genética da esquizofrenia é que, se um gêmeo idêntico tem esquizofrenia, o outro tem uma chance de 40 a 50% de desenvolver a doença, mesmo quando gêmeos idênticos são criados separados. Se a esquizofrenia fosse devida a efeitos ambientais aleatórios, então a chance de ambos os gêmeos terem seria muito menor do que 1%. Por outro lado, se a esquizofrenia é de origem genética, não é claro por que a *taxa de concordância* (chance de tê-la se um parente próximo como um gêmeo idêntico a tiver) é de apenas 50%, e não de 100%. Isso levou alguns cientistas a postularem a necessidade de um gatilho ambiental que age em uma suscetibilidade genética. Ninguém tem nenhuma boa ideia sobre qual seja esse gatilho.

OPÇÕES DE TRATAMENTO

Tratamentos farmacológicos para esquizofrenia melhoraram muito a vida de alguns sofredores nas últimas décadas. Esse é, particularmente, o caso para

alívio dos sintomas positivos, que são geralmente os mais difíceis de lidar. Por razões desconhecidas, sintomas negativos não respondem bem à maioria dos medicamentos.

A maioria dos esquizofrênicos é tratada com medicamentos antipsicóticos, como clozapina, quetiapina, risperidona e perfenazina. O que não é claro é por que alguns desses agentes funcionam melhor em alguns pacientes do que em outros para sintomas positivos e por que nenhum deles realmente funciona bem em relação a sintomas negativos. A questão da prescrição é complicada pelo fato de que vários desses remédios têm efeitos colaterais sérios. Interessantemente, entre os remédios que aliviam alguns sintomas estão agentes que aumentam os níveis de acetilcolina no cérebro. A nicotina, como dos cigarros, é um agonista nicotínico, e fumar, talvez como uma forma de automedicação, é altamente prevalente entre esquizofrênicos.

Obsessão pelo TOC

O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é um distúrbio da ansiedade caracterizado por pensamentos intrusivos que levam a comportamentos repetitivos para aliviar a ansiedade relacionada ao pensamento. Sintomas típicos incluem limpeza excessiva, especialmente das mãos, verificação repetida por algo não feito ou perdido, aderência ritualística a certos procedimentos, acumulação, preocupação com pensamentos sexuais ou religiosos e aversões irracionais, como medo extremo de germes. Em casos extremos de TOC, o sofredor pode ser paranoico ou psicótico. Diferente da esquizofrenia, no entanto, os sofredores de TOC normalmente estão conscientes de suas obsessões e são angustiados por elas. Tem uma incidência de cerca de 2%.

O TOC foi ligado a uma anormalidade no sistema neurotransmissor da serotonina e é, às vezes, tratado com sucesso com ISRSs (inibidores seletivos de recaptação da serotonina). Mutações em genes ligados à serotonina foram identificados em alguns grupos de sofredores de TOC, mas uma ligação genética forte geral não foi identificada, e fatores ambientais podem ter um papel na produção do transtorno.

A Promessa dos Produtos Farmacêuticos

O cérebro é um computador que usa fluxo de corrente elétrica para realizar associações dentro dos neurônios e neurotransmissores químicos para comunicação entre neurônios (não obstante uma minoria de sinapses elétricas). Através da fenda sináptica de onde os neurotransmissores são liberados, muitos tipos diferentes de receptores podem existir para cada neurotransmissor. O sistema nervoso é precisamente equilibrado entre a excitação e a inibição em vários níveis, de um único neurônio ao cérebro inteiro.

Quase um século de trabalho em sistemas de neurociência (anatomia bruta e eletrofisiologia usada para estudar o cérebro como um sistema computacional) forneceu uma imagem bem detalhada dos vários sistemas neurotransmissores no cérebro e os circuitos em que são usados. Eles incluem os principais neurotransmissores rápidos, glutamato e acetilcolina, neurotransmissores inibitórios rápidos, GABA e glicina, e vários neuromoduladores, como catecolaminas e neuropeptídeos.

A maioria dos distúrbios mentais é associada com algum desequilíbrio neurotransmissor, mesmo se o desequilíbrio não seja a causa original, mas o resultado de algum insulto ambiental. A maioria dos tratamentos para distúrbios mentais, fora da psicoterapia convencional para problemas mentais relativamente leves, envolve remédios que afetam direta ou indiretamente a função de um ou mais sistemas neurotransmissores. A maioria desses remédios e suplementos age simulando neurotransmissores. Nas seções seguintes eu explico como esses remédios funcionam.

Medicações antipsicóticas típicas e atípicas

Os tratamentos medicamentosos mais eficazes para esquizofrenia são medicamentos antipsicóticos que reduzem sintomas positivos (poucas drogas aliviam sintomas negativos). Os antipsicóticos normalmente suprimem a atividade da dopamina e, às vezes, da serotonina.

Foi originalmente teorizado que a esquizofrenia era causada por ativação excessiva de um tipo específico de receptor de dopamina, o D2. Remédios que bloqueiam o D2 de dopamina funcionam reduzindo sintomas psicóticos, enquanto anfetaminas, que causam a liberação de dopamina, os pioram. Isso levou ao uso dos chamados *antipsicóticos típicos*, que incluem clorpromazina, haloperidol e trifluoperazina.

No entanto, vários medicamentos antipsicóticos mais novos, chamados *antipsicóticos atípicos*, também são eficazes e não têm como alvo o receptor D2 de dopamina. Esses agentes melhoram o funcionamento da serotonina com muito menos efeito bloqueador na dopamina. Remédios atípicos incluem clozapina, quetiapina, risperidona e perfenazina.

Há interesse recente em se números anormalmente baixos de receptores NMDA de glutamato estão envolvidos na esquizofrenia (autópsia de cérebros daqueles diagnosticados com esquizofrenia mostram menos desses receptores do que existe em um cérebro normal). Remédios bloqueadores de receptores NMDA, como a fenciclidina e a cetamina, também mostraram imitar sintomas esquizofrênicos (o alucinógeno LSD tem efeitos similares à cetamina). A cetamina também teve algum sucesso no tratamento do transtorno bipolar.

Remédios que afetam os receptores GABA

Quando a atividade neuronal é excessiva (como na epilepsia, esquizofrenia e depressão), estratégias de tratamento que visam a redução da excitação ou aumento da inibição no cérebro podem ser eficazes.

Para epilepsia, a estratégia é aumentar a inibição de atividade neuronal, e isso é tentado por meio de remédios chamados *anticonvulsivantes*, a maioria dos quais visa aumentar a transmissão GABA (GABA é o neurotransmissor inibitório chave no cérebro). Atualmente cerca de 16 remédios anticonvulsivantes têm aprovação da Anvisa. Alguns exemplos notáveis incluem (nomes das marcas estão entre parênteses): fenitoína (Hidantal), carbamazepina (Tegretol) e clonazepam (Rivotril).

Remédios que afetam a serotonina

Inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRSs) são uma classe relativamente recente de remédios usados para tratar a depressão e distúrbios da ansiedade. Eles funcionam, como seu nome sugere, inibindo, ou desacelerando, a recaptação da serotonina pelo terminal pré-sináptico para que a concentração de serotonina fique mais alta na fenda sináptica, ativando os receptores pós-sinápticos por mais tempo. Aumentar a serotonina que é liberada naturalmente parece produzir melhores resultados do que aumentar a concentração

sistemicamente.

Alguns potenciadores de serotonina atualmente usados incluem os seguintes (nomes das marcas entre parênteses): fluoxetina (Prozac), paroxetina (Paxil) e sertralina (Zoloft).

Remédios que afetam a dopamina

A dopamina é um neurotransmissor catecolamina que tem cinco tipos de receptores conhecidos (D1, D2, D3, D4 e D5). A dopamina é produzida na substância negra e na área tegmental ventral.

Tentativas de fornecer dopamina para compensar essa perda na substância negra, como no mal de Parkinson, falharam, porque a dopamina não cruza a barreira hematoencefálica se administrada na corrente sanguínea. Entretanto, seu precursor no caminho para sua síntese em células, a L-dopa, cruza. Esse tratamento pode mitigar os sintomas de Parkinson por vários anos, mas eventualmente se torna ineficaz. Além disso, no decorrer do tratamento, os pacientes podem desenvolver síndromes do controle motor chamadas *discinesias*. A ineficácia é provavelmente devido à perda de receptores para a dopamina ou morte de células que a dopamina normalmente ativa.

A dopamina também é o neurotransmissor reforçador para o sistema de recompensa do cérebro. Ela é liberada no córtex pré-frontal em resposta a comida, sexo e estímulos neutros aos quais estímulos prazerosos foram associados. Drogas como a cocaína, nicotina e anfetaminas levam a um aumento da dopamina nos caminhos de recompensa do cérebro e podem sequestrar e sobrecarregar o sistema natural de recompensa, levando ao vício.

Muitos medicamentos anti-ansiedade têm os receptores de dopamina como alvo, particularmente o receptor D2, como já discutido.

Algumas substâncias psicoativas naturais

Substâncias psicoativas naturais foram usadas em rituais religiosos e no xamanismo por milhares de anos. Essas substâncias incluem vários bioquímicos que podem ativar os receptores de serotonina e dopamina e produzir euforia e alucinações em doses altas o suficiente. Exemplos perceptíveis incluem peiote

(mescalina) e psilocibina. A psilocibina é notada por seu efeito frequente de induzir experiências parecidas com as religiosas e é, na verdade, raramente uma droga recreativa. Antagonistas colinérgicos naturais de plantas como a beladona e a mandrágora são alucinógenos.

Canabinoides encontrados na maconha ativam os receptores chamados CB1 e CB2, que estão envolvidos na dor e nos sistemas de controle imunológico do cérebro. Há uma variedade da droga popular recentemente chamadas *spice*. Esse nome se refere a várias misturas herbais e substâncias sintéticas que normalmente agem com receptores canabinoides e outros neurotransmissores afetados por outras drogas recreativas. Muitas formulações do *spice* foram desenvolvidas para contornar leis banindo substâncias recreativas específicas, com os ingredientes do *spice* tendo diferenças químicas leves. Elas acabaram por ser muito perigosas, no entanto, com algumas sendo extremamente tóxicas. MDMA, conhecido como ecstasy, é uma droga psicoativa com propriedades de um estimulante similar à anfetamina e à mescalina alucinógena.

* A lista de medicamentos aprovados pela Anvisa sofre alterações, inclusões e exclusões sempre que o órgão divulga nova lista. Portanto, este número pode mudar a qualquer momento. Vale lembrar que todos os medicamentos desta categoria só podem ser adquiridos mediante apresentação de receita médica.

5

A Parte dos Dez

Nesta parte...

Descubra as dez estruturas cerebrais cruciais que tornam a mente humana o que ela é.

Descubra dez truques de neurônios que os fazem fazer o que fazem.

Descubra fatos incríveis sobre o cérebro, incluindo alguns mitos em que se acreditam comumente.

Descubra tratamentos futuros promissores para o cérebro e distúrbios psiquiátricos, incluindo a possibilidade de melhorar eletronicamente nossa capacidade cognitiva.

Capítulo 18

Dez (Ou Mais) Estruturas Cerebrais Cruciais

NESTE CAPÍTULO

Observando as áreas que controlam o movimento

Considerando áreas que medeiam a consciência e o pensamento

Focando em áreas que impactam os sentidos

O cérebro consiste de muitas áreas funcionais distintas. Algumas delas são anatomicamente diferentes; outras funções estão espalhadas por muitas áreas, e não localizadas. Nos casos em que diferentes áreas cerebrais são responsáveis por funções específicas, a destruição delas tende a levar à perda severa daquela função. As áreas que listo neste capítulo são aquelas que têm uma importância crucial conhecida para uma função cognitiva específica, são o assunto de pesquisas atuais consideráveis e são especificamente afetadas por doenças cerebrais significativas, como o mal de Parkinson e Alzheimer.

Uma lista de dez áreas cerebrais é pequena comparada às centenas de estruturas do sistema nervoso e tratos de axônios nomeados. Contudo, você provavelmente poderá se passar por um neurocirurgião se puder citar só essas dez. Então aqui estão: dez (bem, tecnicamente 11) áreas cerebrais que frequentemente são notícia (mas, por favor, não tente nenhuma neurocirurgia até que tenha lido inteiramente o Volume II).

O Neocórtex

Quando você observa um cérebro humano, a maioria do que vê é o neocórtex. Essa característica mamífera diminui o resto do cérebro, encobrindo-o e envolvendo-o quase todo. O neocórtex tem duas propriedades notáveis em relação ao resto do cérebro:

- » É enorme, contendo a maior proporção de neurônios em todo o cérebro, com a possível exceção do cerebelo.
- » É surpreendentemente uniforme na arquitetura, consistindo completamente da mesma estrutura de seis camadas com os mesmos tipos neuronais e circuitos.

O neocórtex está no topo da hierarquia de processamento para todos os sentidos, bem como para controle do comportamento. Para ler mais sobre o papel do neocórtex no comportamento, veja os [capítulos 13](#) e [14](#).

O Tálamo, Passagem para o Neocórtex

O tálamo é a porta para o neocórtex. Em cada hemisfério cerebral, o tálamo está bem próximo do centro do cérebro, passando e recebendo informações de várias áreas do neocórtex. É como o centro de uma roda que concentra e distribui todas as forças.



LEMBRE-SE

O sistema olfativo é o único sistema sensorial em que há uma projeção da periferia (o bulbo olfativo) diretamente para o neocórtex. Todos os outros sentidos envolvem algum processamento periférico, seguido por uma projeção para uma área específica do tálamo, que então projeta para uma área primária do neocórtex para aquele sentido. Mesmo no sistema olfativo, o neocórtex (córtex orbitofrontal) projeta para uma região olfativa do tálamo, que projeta de volta para o córtex orbitofrontal.

Como o tálamo recebe entradas de todos os sentidos e mais do sistema de controle motor e da formação reticular (responsável pelo estado de alerta e

atenção), ele atua como o maestro de orquestra, dividindo atividades entre os vários instrumentos.

O tálamo é particularmente importante para fazer ligações rápidas e eficazes entre os lobos frontais e os lobos parietal, occipital e temporal. A informação transportada entre essas áreas se relaciona à atenção, percepção e consciência.

Devido a esse papel central nos sentidos, você pode encontrar muitas informações sobre o tálamo nos capítulos da [Parte 2](#).

O Pulvinar

Na busca por áreas cerebrais que parecem controlar várias outras áreas cerebrais, os neurocientistas são frequentemente levados ao *pulvinar*, um núcleo na região mais posterior do tálamo. Esse núcleo, que tem conexões bem espalhadas com todo o córtex, está envolvido na atenção, particularmente na visual e no movimento dos olhos. O pulvinar parece integrar a visão e a busca por metas de forma a ligar estímulos visuais adequados a respostas motoras de contexto específico, enquanto administra o processamento visual para ignorar estímulos visuais irrelevantes. Para mais sobre o pulvinar, veja o [Capítulo 13](#).

O Cerebelo

O cerebelo é uma das partes mais antigas do cérebro de vertebrados. É também uma das maiores em termos de número de neurônios, com algumas estimativas colocando o número de neurônios do cerebelo em mais do que no restante do cérebro, incluindo o neocórtex.

A função do cerebelo é modular e coordenar o comportamento motor. Ele realiza essa tarefa detectando erros entre o que é “programado” pelos lobos frontais para um movimento específico e o que é realmente executado (como tentar dar um passo normal e pisar em um buraco). O cerebelo também é responsável pelo aprendizado e por permitir sequências motoras rápidas. Quando você aprende pela primeira vez a andar de bicicleta, por exemplo, precisa pensar sobre tudo o que está fazendo, mas, depois de aprender, não pensa mais nesses detalhes, porque o processo foi programado dentro do seu cerebelo.

O cerebelo está envolvido também na cognição em termos de pensar sobre si mesmo e outras pessoas ou coisas em movimento. Por exemplo, quando você joga xadrez, precisa imaginar como as peças podem se mover de acordo com as regras e com quais peças do oponente elas interagirão quando o fizerem. O cerebelo é ativado durante esse pensamento.

Com base em toda essa informação, você pode pensar que danificar o cerebelo levaria a uma disfunção profunda ou até a morte. Entretanto, o principal efeito do dano ao cerebelo é deixar a pessoa desastrada. Há, de fato, vários casos bem documentados de pessoas que nasceram sem cerebelo e levaram uma vida quase completamente normal.

Leia mais sobre o cerebelo e seu papel no movimento nos [capítulos 8 a 10](#).

O Hipocampo

O hipocampo é a parte do cérebro que cria as memórias. Essa estrutura recebe entradas de todo o neocórtex e projeta de volta para as mesmas áreas.

O armazenamento no hipocampo, no entanto, é temporário. O hipocampo pode repassar uma sequência de eventos em contexto e ativar as áreas corticais que foram ativadas pelo evento em si. Esse playback ocorre normalmente durante o sono, especialmente durante o sono REM. O resultado da reprodução é que as memórias que foram armazenadas no curto prazo do hipocampo são armazenadas no longo prazo nas áreas corticais que foram ativadas durante o episódio original.



PAPO DE
ESPECIALISTA

O hipocampo evoluiu antes do neocórtex, permitindo que os vertebrados mais antigos que os mamíferos, como lagartos e aves, aprendam com a experiência. O desenvolvimento contínuo do hipocampo e sua permissão de comportamento complexo dependente de aprendizado podem ter estimulado o desenvolvimento posterior do neocórtex.

Você pode encontrar mais sobre o hipocampo e seu papel na memória e na

inteligência nos [capítulos 12, 13 e 15](#).

Áreas de Wernicke e de Broca

As áreas de Wernicke e Broca são instrumentais para a linguagem. A área de Wernicke, na fronteira entre o lobo temporal superior e o lobo parietal, funciona como uma área de associação auditiva de ordem superior.

Sua função é processar a fala. Para isso ela precisa interagir com outras áreas do cérebro que armazenam informações sobre coisas (rede de semântica), especialmente o lobo temporal. A área de Wernicke também precisa ajudar a extrair significado de sequências de acordo com a gramática. Ao fazer isso, ela também interage com outras áreas cerebrais, incluindo a de Broca, no lobo frontal.

As funções de linguagem da área de Wernicke são realizadas primariamente do lado esquerdo do cérebro de 95% dos destros e da maioria dos canhotos. Danos a essa área resultam em redução da habilidade de compreender e produzir discurso significativo. A área do lado direito do cérebro correspondente à área de Wernicke no lado esquerdo processa tom de voz indicando ironia, humor e outros aspectos da prosódia.

A área de Broca está localizada no lobo frontal (aproximadamente na área 40* de Brodmann), imediatamente anterior às áreas do córtex motor primário responsáveis por controlar a língua, os lábios e outros articuladores da fala. Danos à área de Broca resultam em dificuldade em produzir a fala. Danos severos à área de Broca também podem reduzir alguns aspectos da compreensão da fala.



LEMBRE-SE

A identificação das áreas de Broca e Wernicke no final dos anos de 1800 foi um dos exemplos de localização inequívocos no cérebro de funções específicas. Além do mais, ambas as localizações mostraram que os lados esquerdo e direito do cérebro não eram imagens espelhadas funcionais, mas partes de um padrão de especialização hemisférica, com o lado esquerdo processando a maioria da

linguagem, e o direito, a maioria das capacidades de manipulação espacial.

Para ler mais sobre essas áreas, vá ao [Capítulo 13](#).

A Área Facial Fusiforme

A área facial fusiforme (AFF) é uma região no lobo temporal medial que dá suporte à nossa habilidade de reconhecer rostos. Pode também funcionar em nossa habilidade de reconhecer intenção em alguns tipos de comportamento.

Veja como isso funciona: estímulos visuais são processados em uma série de estágios no córtex em que os neurônios se tornam mais seletivos sobre as características de um estímulo, mas menos seletivos sobre sua posição.

Em um certo ponto, a sequência de processamento se divide em dois fluxos, chamados *o que* e *onde* (ou como). O fluxo *onde* prossegue para o lobo parietal e envolve o uso da visão para manipular objetos e para navegar no mundo. O fluxo *o que* se espalha em cascatas por várias áreas do lobo inferotemporal, que tem neurônios muito seletivos para formas complexas específicas, como elipses e estrelas. A complexidade das formas selecionadas se torna cada vez maior à medida que se continua pelo lobo inferotemporal até que o polo anterior seja alcançado.

Perto do fim do fluxo da via visual ventral está a AFF. Aqui estão as células que respondem seletivamente a rostos, mãos e outros estímulos biologicamente significativos.

Há vários estudos de caso bem documentados de pacientes com danos ao AFF. Quando o dano inclui particularmente o AFF, pacientes perdem a habilidade de reconhecer rostos, mesmo o próprio, embora possam ser capazes de distinguir outros objetos que pareçam similares, como carros ou animais.

Para mais sobre a área facial fusiforme, veja os [capítulos 5](#) e [13](#).

A Amígdala

Existem muitas similaridades funcionais entre a amígdala e o hipocampo. Entretanto, enquanto o hipocampo é extensivamente conectado à maioria do

neocórtex, a amígdala tem conexões extensivas com sistemas sensoriais de nível inferior através do tálamo e de uma porção do córtex pré-frontal chamada córtex ventromedial (ou orbitofrontal). A amígdala também tem conexões diretamente do hipocampo, que é imediatamente posterior a ela.

Ela funciona como um sistema de memória para eventos emocionalmente importantes. Entretanto, diferente do hipocampo, que funciona com o neocórtex para reproduzir uma representação cortical de algum evento do qual podemos ficar conscientes, produz respostas autônomas inconscientes de medo, desgosto ou apreensão aos estímulos salientes. Sua função é, geralmente, nutrir um reflexo de retirada de situações e eventos que lembrem aqueles que, no passado, podem ter causado ou quase causado dor. Esse sistema funciona com o sistema instintivo que todos os mamíferos têm, que evoca medo ao ver cobras, aranhas, sangue e expressões de dor ou medo no rosto dos outros.

Há casos bem documentados de danos na amígdala resultando na falta de preocupação da pessoa com o sofrimento dos outros, incluindo casos extremos em que aqueles com a amígdala danificada infligem sofrimento sem remorso ou empatia.

Leia mais sobre a amígdala nos [capítulos 7](#) e [14](#).

O Córtex Pré-frontal Lateral

A memória operacional é a representação, em nossa mente, do que é importante sobre a situação corrente. A principal área responsável pela memória operacional é o córtex pré-frontal lateral. Essa área do neocórtex recebe entradas do resto do neocórtex, do tálamo e do hipocampo, e faz conexões recíprocas com muitas dessas áreas. Pouco é conhecido sobre as subdivisões funcionais dentro dessa grande área do córtex pré-frontal, que é essencial para o pensamento abstrato.

O córtex pré-frontal lateral é o lugar da racionalidade e a parte do cérebro que mais nos libera do comportamento puramente instintivo. Ao permitir representações de coisas que não estão realmente à nossa frente no momento, permite planejamento e busca complexa de metas. O córtex pré-frontal lateral também é essencial para a *memória episódica*, a memória para um evento específico, no contexto da situação acerca do evento, em oposição a memórias de fatos ou associações em geral.

Danos ao córtex pré-frontal lateral prejudicam a habilidade de agir de maneira adequada a circunstâncias atuais e de mudar metas e submetas em resposta a contingências do mundo real. O comportamento se torna mais guiado pelo estímulo e mais estereotipado.

Eu trato do córtex pré-frontal lateral no [Capítulo 14](#).

A Substância Negra (Gânglios Basais)

Os gânglios basais são um conjunto complexo interconectado de núcleos subcorticais que controlam o comportamento no nível abaixo do neocórtex. A substância negra realiza um papel modulatório crucial nesse sistema.

Uma razão pela qual os gânglios basais se tornaram relativamente bem conhecidos é o mal de Parkinson, que é causado pela degeneração dos neurônios produtores de dopamina na substância negra.

Para ler mais sobre os gânglios basais e seu papel no movimento, veja o [Capítulo 10](#).

O Córtex Cingulado Anterior

Em seu famoso tratado sobre o homem, Descartes localizou a alma na glândula pineal, porque é a única estrutura cerebral que é singular, em vez de ser bilateralmente simétrica dos lados esquerdo e direito do cérebro. Se eu tivesse que fazer a mesma suposição sobre a localização da alma, depois de passar pela tentação de escolher o pulvinar, provavelmente escolheria o córtex cingulado anterior (CCA).

O cingulado anterior é a parte anterior do giro cingulado, localizado logo acima do corpo caloso e abaixo do neocórtex. Não é neocórtex, mas *mesocórtex*, um tipo anterior de córtex que evoluiu para o topo da hierarquia do sistema límbico.

O cingulado anterior é especial porque parece controlar o processamento neural através do neocórtex, alocando esse processamento de acordo com demandas da

tarefa. Também é implicado na experiência subjetiva associada com a consciência, particularmente a consciência da dor. O cíngulo anterior é ativado pela dor, e até pela antecipação da dor. Estimulação elétrica do CCA pode eliminar a percepção da dor sem remover a sensação do estímulo doloroso.

O CCA também é ativado quando você luta com uma tarefa difícil, particularmente quando comete erros. Essa ativação é parte do papel do CCA em alocar processamento neural pelo neocórtex de acordo com as demandas da tarefa. Nessa função, funciona e é extensivamente conectado com o córtex pré-frontal lateral. Em relação a isso, você pode pensar no córtex pré-frontal lateral como mantenedor do conteúdo do pensamento, e no CCA como selecionador desse conteúdo.

* Você pode encontrar mais sobre isso no site em espanhol <http://asociacioneducar.com/ilustracion-areas-brodmann>

Capítulo 19

Dez Truques dos Neurônios que os Fazem Fazer o que Fazem

NESTE CAPÍTULO

Superando limitações causadas por tamanho e distância

Ajustando processos

Inventando uma estratégia de desenvolvimento única para vertebrados

Neurônios são células. Como células, contêm componentes comuns a todas as células animais, como o núcleo e o complexo de Golgi. Entretanto, neurônios têm outras características únicas a neurônios, ou pelo menos não comuns em outras células. Essas características únicas existem porque os neurônios são especializados para processamento e comunicação de informação. Essa especialização evoluiu porque permitiu que organismos aumentassem suas chances de sobrevivência se movendo dentro de seus ambientes com base em sentir coisas como comida, toxinas, temperatura e predadores.

Neurônios são tão especializados, se comparados a quaisquer outras células, que o estudo dos neurônios e da organização neural engloba muitas escolas da neurociência. Se você estiver fazendo uma entrevista de emprego em um laboratório de neurociência, impressionará o chefe de laboratório ao mostrar que sabe sobre as dez características de células neurais das quais trato aqui.

Superando o Limite de Tamanho

Como processadores de informações, os neurônios recebem informações de

outros neurônios, realizam cálculos com base nelas e enviam os resultados para outros neurônios.

Neurônios recebem informações via sinapses. A maioria dos neurônios tem sinapses em seus corpos celulares, e os primeiros neurônios provavelmente eram limitados a isso. Entretanto, sinapses têm um tamanho mínimo para que uma célula de tamanho normal possa ter apenas um máximo de algumas centenas de sinapses em seu corpo celular.

Para ter mais sinapses, os corpos celulares poderiam crescer, mas fazer isso custa muito (uma mudança cúbica em volume é traduzida para uma mudança quadrada em área). Os neurônios resolveram esse problema desenvolvendo prolongamentos aproximadamente cilíndricos chamados *dendritos*, para que um aumento linear em comprimento e volume produzisse um aumento quadrado em área. Dendritos permitem que os neurônios recebam dezenas de milhares de sinapses.

Um neurônio individual é um dispositivo de computação muito complicado. Aqui, muito brevemente, estão algumas coisas-chave a saber sobre sinapses e dendritos:

- » **Sinapses são elétricas ou químicas.** Sinapses elétricas são simples e rápidas, mas ineficazes e inflexíveis. Sinapses químicas são mais poderosas e flexíveis, mas são mais lentas do que sinapses elétricas. Para os detalhes sobre como sinapses elétricas e químicas funcionam e as compensações envolvidas, veja o [Capítulo 3](#).
- » **A árvore dendrítica é um lugar para sinapses que fornecem entradas para o neurônio.** Mas árvores dendríticas fazem mais do que só fornecer espaço para sinapses. Elas também permitem que as sinapses próximas umas das outras interajam não linearmente. Sinapses próximas do corpo celular têm efeitos maiores na propagação da corrente para o corpo celular do que sinapses mais distantes. A estrutura ramificada dos dendritos também é importante, porque fornece várias subunidades em um nível abaixo do que do próprio neurônio, permitindo que dezenas de milhares de entradas pré-sinápticas com variação de tempo interajam de maneiras dinamicamente complexas para produzir um resultado final.

Obtendo o Maior Retorno com Espinhas Dendríticas

Dendritos neuronais não são meramente superfícies cilíndricas lisas entre os pontos da ramificação. São cobertos com apêndices parecidos com pequenos cogumelos chamados *espinhas*. Espinhas são o local de muitas das entradas sinápticas para os dendritos, particularmente a entrada excitatória.

Um fato interessante sobre as espinhas é que elas podem aparecer e desaparecer e mudar dinamicamente sua forma com base na atividade no neurônio pré-sináptico e pós-sináptico. Em outras palavras, mudanças na forma das espinhas parecem ser um mecanismo para mudanças dinâmicas na força sináptica que sustentam o aprendizado e a plasticidade no sistema nervoso.

As formas das espinhas impactam pelo menos dois mecanismos que afetam a eficácia sináptica:

- » O comprimento e o diâmetro do pescoço da espinha afetam a quantidade de corrente que alcança o eixo dendrítico principal da sinapse até a cabeça da espinha.
- » O volume da espinha parece afetar mudanças de concentração iônica associadas com a corrente sináptica, de modo que pequenos volumes possam causar concentrações localmente altas de íons, como cálcio, que medeiam mudanças em plasticidade.

Receptores Ionotrópicos: Permitindo que Neurônios se Comuniquem Quimicamente

Receptores dependentes de ligantes são os complexos proteicos do lado pós-sináptico das sinapses. Eles conectam o mundo exterior ao neurônio com o mundo interior, permitindo que os íons se movam através de canais na membrana. O receptor é seletivo a tipos específicos de mensagens de outros

neurônios, baseado em sua afinidade com o neurotransmissor liberado pelo neurônio pré-sináptico. O canal iônico é aberto quando o receptor liga um neurotransmissor, e a mensagem é comunicada para o resto das células como uma corrente sináptica de entrada.

Canais iônicos dependentes de ligantes conhecidos como receptores *ionotrópicos* são diferentes de outro tipo de receptor, chamado *metabotrópico*. O receptor metabotrópico funciona através de um local de ligação do ligante no exterior da membrana, como o receptor ionotrópico, mas não tem canal em seu complexo receptor. Em vez disso, a ligação do ligante causa a liberação de um mensageiro intracelular que foi ligado ao lado interior do complexo, que ativa (normalmente abrindo) um canal em outro lugar na membrana (normalmente próximo).

Canais ionotrópicos dependentes de ligantes normalmente medeiam transmissão sináptica rápida subjacente ao comportamento. Receptores metabotrópicos são normalmente mais lentos e medeiam respostas modulatórias ou homeostáticas, embora haja alguns casos de canais de receptores metabotrópicos rápidos. Eles possibilitam que um único neurotransmissor tenha diferentes efeitos em diferentes neurônios pós-sinápticos.

Especializando-se para os Sentidos

Durante a evolução em formas de vida multicelulares, os neurônios se tornaram especializados para sentir aspectos do ambiente. Essa especialização foi o resultado do desenvolvimento de receptores especializados na membrana ou organelas intracelulares em células individuais. Receptores sensoriais neurais são transdutores celulares que respondem a energia, forças ou substâncias no ambiente externo ou interno e convertem a detecção em atividade elétrica, muitas vezes modulando a liberação do neurotransmissor. Eis alguns exemplos:

- » Fotorreceptores nos olhos de vertebrados têm estruturas derivadas dos cílios que capturam fótons de luz. Essa captura causa uma cascata de proteína-G intracelular que fecha os canais de íons permeáveis para sódio, hiperpolariza a célula e reduz a liberação do glutamato, o neurotransmissor do fotorreceptor.
- » Na orelha, células ciliadas auditivas também têm cílios, que, quando

dobrados, abrem canais iônicos que despolarizam a célula e causam potenciais de ação no nervo auditivo.

Calculando com Correntes de Canais Iônicos

Membranas neurais, como aquelas da maioria das células animais, são praticamente impermeáveis para o fluxo de água e a maioria dos íons. No entanto, membranas neurais diferem daquelas de outras células, pois têm muitos canais iônicos diferentes que podem ser ativados por ligantes ou voltagem.

Quando canais iônicos são abertos e permitem que íons de sódio passem, o neurônio é excitado. Ele é inibido quando os canais de potássio ou cloreto são abertos. Neurônios têm milhares de canais iônicos de diferentes tipos em suas membranas, que abrem em combinações complexas que variam com o tempo.

O neurônio calcula a interação de todos os fluxos iônicos de todos os canais no neurônio. Para essa associação acontecer, um certo número de entradas excitatórias precisa estar simultaneamente ativo, enquanto um certo número de entradas inibitórias deve estar inativo. Dadas 10 mil entradas diferentes, o número de combinações únicas que um neurônio pode discriminar é um número astronomicamente grande.

A estrutura da árvore dendrítica do neurônio é crucial em sua computação. Pesquisadores sabem que menos corrente injetada em sinapses distais alcança o corpo celular do que as injetadas em sinapses proximais, e o tempo da corrente distal é mais lento. Uma árvore dendrítica ramificada produz muito mais locais de sinapse nos muitos ramos distais do que nos próximos, o que parcialmente compensa a redução em magnitude de corrente de sinapses distais individuais. No entanto, ela não compensa a maior lentidão das sinapses distais *versus* proximais. Por causa disso, as entradas aos neurônios que tendem a dominar a atividade rápida de neurônios pós-sinápticos tende a ocorrer em sinapses proximais, enquanto sinapses distais são primariamente modulatórias.

Mantendo o Sinal Forte por

Longas Distâncias

Os dendritos mais remotos em uma árvore dendrítica neural raramente estão a mais do que algumas centenas de micrômetros do corpo celular. Entradas sinápticas a essa distância estão severamente enfraquecidas no momento que alcançam o corpo celular pelo que é chamado de propagação *eletrotônica* sobre a membrana. Mas mesmo que o enfraquecimento seja significativo, há sinapses o suficiente nos dendritos mais distantes para resultar em uma entrada efetiva no corpo celular.

Entretanto, é uma história diferente com axônios. A maioria das células tem apenas um axônio saindo do corpo celular, e esse axônio pode se estender a um metro pelo corpo e então se ramificar em centenas ou milhares de terminais axônicos.

A invenção mais importante do sistema nervoso é o potencial de ação, que usa canais de sódio transientes dependentes de voltagem na membrana axonal para criar um pulso de voltagem que, causando uma reação em cadeia por células adjacentes, pode enviar um sinal às sinapses mais distantes sem enfraquecer. Cada pulso de potencial de ação é essencialmente idêntico, e a forma do potencial de ação é mais ou menos a mesma no terminal do que era na origem.

O Axônio: Enviando Sinais da Cabeça aos Pés

O axônio é o dispositivo pelo qual um neurônio envia sinais aos músculos, glândulas ou outros neurônios. Axônios são estruturas parecidas com cabos que têm duas funções: comunicar potenciais de ação do corpo celular ao terminal do axônio e, no terminal do axônio, liberar um neurotransmissor que se liga a um receptor da membrana na célula pós-sináptica e abre um canal iônico excitatório ou inibitório.

Para alcançar seus alvos pós-sinápticos, os axônios conseguem se estender a longas distâncias (um metro ou mais) e encontrar esses alvos. Os axônios não só alcançam longas distâncias, mas também são capazes de encontrar vários alvos em várias áreas cerebrais e, em cada região-alvo, se ramificar no número

adequado de terminais de axônio e fazer contato nos locais dendríticos certos das células adequadas.

Enviar uma mensagem da sua cabeça para seu dedo do pé envolve uma ligação de dois axônios. Um neurônio motor superior em seu córtex motor primário envia seu axônio pela medula espinhal para fazer uma sinapse com um neurônio motor inferior que controla um músculo em seu dedo. Esse neurônio motor na medula espinhal envia seu axônio pela perna, pé e para seu dedo. Toda a extensão do seu corpo é atravessada por duas células.

Acelerando as Coisas com

Axônios são dispositivos maravilhosos para conduzir potenciais de ação de um corpo celular para um terminal de axônio que pode estar a mais de um metro de distância. O quão rapidamente o potencial de ação viaja é aproximadamente proporcional ao diâmetro do axônio. Axônios muito finos podem conduzir potenciais de ação a uma taxa de alguns metros por segundo; axônios de calibre mais grosso podem conduzir potenciais de ação mais rapidamente.

Alargar axônios para condução mais rápida funciona bem em invertebrados, que têm números pequenos de neurônios, relativamente falando. A seleção natural produziu alguns axônios de calibre bem grosso em alguns invertebrados em que a velocidade alta é necessária. O exemplo mais famoso é o axônio gigante da lula, que pode ter até um milímetro de diâmetro, grande o suficiente para ser visto a olho nu! O axônio gigante da lula medeia o reflexo de fuga ativando o jato de sifão.



PAPO DE
ESPECIALISTA

O axônio gigante da lula é tão grande que os primeiros eletrofisiologistas que estudaram o potencial de ação o usaram em seus estudos.

Mas em vertebrados com centenas de milhões ou bilhões de células em seu sistema nervoso, axônios com um milímetro de diâmetro não dariam certo. A solução? Mielinização, que permite que axônios de calibre menor conduzam potenciais de ação muito rapidamente.

Na mielinização, certas células da glia se enrolam muitas vezes ao redor de quase todos os axônios, mas deixam lacunas em intervalos regulares. Esses intervalos são chamados de *nódulos de Ranvier*, que é onde todos os canais de sódio dependentes de voltagem estão concentrados.

Axônios mielinizados conduzem esses potenciais de ação de modo que eles pulam de um nódulo de Ranvier para o próximo. Esse processo permite que axônios de apenas alguns micrômetros de diâmetro conduzam potenciais de ação em velocidades de até 100 metros por segundo.

Homeostase Neural

A codificação genética completa esboçando toda a estrutura do sistema nervoso é possível para um animal, como um invertebrado, que tem algumas centenas ou milhares de neurônios. Na verdade, em muitos invertebrados, cada neurônio e a maioria das sinapses são geneticamente especificadas e idênticas de animal para animal. Mas em vertebrados, que têm milhões ou bilhões de neurônios, tal esquema de desenvolvimento não é factível via codificação de cerca de 20 mil genes.

Portanto, em vertebrados, o sistema nervoso é desenvolvido por um processo que especifica regras gerais para conectividade, mas permite que os estímulos do ambiente e eventos aleatórios dentro do sistema nervoso em desenvolvimento concorram por sinapses. Em outras palavras, aspectos importantes de aptidão sináptica e neural são localmente determinados dentro da estrutura do projeto genético principal. Isso é certamente um procedimento de construção valioso para um sistema que tem que se construir sozinho.

Um dos princípios que permite que esse sistema funcione é a homeostase, na qual cada neurônio mantém um certo equilíbrio de entradas excitatórias e inibitórias e um número mínimo de sinapses de saída ativas para sobreviver; caso contrário, ele morre. A competição por um número limitado de sinapses de entrada é um mecanismo que faz os neurônios em uma dada área responderem a diferentes combinações de entradas, incluindo as novas, que são adquiridas durante o aprendizado.

Alguns neurocientistas sugeriram que os neurônios buscam ativamente ter uma variação em suas respostas ao longo do tempo. Isso pode formar circuitos neurais mais robustos que possam tolerar variação em suas entradas, como a de

sensores neurais ruidosos. A análise do ruído neural é uma área crescente em neurociência de sistemas.

Mudando os Pesos Sinápticos para se Adaptar e Aprender

O esforço de descobrir os princípios do aprendizado e da memória costumava ser chamado de *busca do engrama*, o traço de memória no cérebro que constitui uma memória. Muitas evidências agora mostram que esse aprendizado no sistema nervoso ocorre porque os neurônios modificam a força das sinapses entre eles. Essa modificação sináptica permite que pequenos circuitos neurais se tornem altamente seletivos para estímulos que foram aprendidos.

Aprender é uma versão menos extrema de mudanças em circuitos neurais que ocorrem durante o desenvolvimento embrionário e começo do pós-natal. Durante o desenvolvimento, uma exuberância de sinapses e neurônios formam e competem por conexões sinápticas. Sinapses inadequadas são podadas, e neurônios que não emergem de podas sinápticas com conexões suficientes morrem.

Essa situação é a base de muitos períodos críticos no desenvolvimento em que certos tipos de experiência, como ter saída visual útil de ambos os olhos, são necessários para formar algumas conexões corticais. Depois do período crítico, as sinapses e circuitos vencedores são estabilizados, e experiências posteriores não podem produzir religação neural de larga escala.

Depois do desenvolvimento, as sinapses em algumas áreas selecionadas do cérebro ainda estão maleáveis, mas não em todo lugar, e a morte neuronal causada pela falta de sinapses adequadas ou para ou continua muito lentamente. Além disso, ocorrem alterações sinápticas de maneira muito mais restrita. O aprendizado no hipocampo é único porque consiste primeiro de mudanças na força sináptica, seguidas de crescimento de conexões neurais e, então, de novos neurônios.

Isso não significa que o sistema nervoso adulto tenha falta de mecanismos de adaptação. O olho se adapta à luz fraca *versus* brilhante usando bastonetes, em vez de cones, e as pessoas conseguem dormir em barcos e em ambientes barulhentos. E não é claro o quanto a maioria do sistema nervoso adulto é capaz

de mudar dado o gatilho certo. Pode ser muito mais do que inicialmente pensado.

Capítulo 20

Dez Fatos Incríveis sobre o Cérebro

NESTE CAPÍTULO

Descobrimos detalhes sobre a estrutura física do cérebro

Esclarecendo mal-entendidos sobre como o cérebro funciona

Divertindo-se com alguns esoterismos cerebrais

Há muito sobre o cérebro que não sabemos, o que não é muito surpreendente, dado que o que *sabemos* sobre ele indica que é a estrutura mais complicada na Terra (ou em qualquer outro lugar). O cérebro é impressionante por causa do que é (um quadro de distribuição de bilhões de neurônios) e por causa do que faz (a memória e as habilidades artísticas de alguns prodígios quase desafiam a crença). Neste capítulo eu passo por dez atributos do cérebro humano que, quando paramos para pensar sobre eles, são muito impressionantes.

Ele Tem 100 Bilhões de Células e um Quadrilhão de Sinapses

Seu cérebro é construído de uma quantidade enorme de neurônios, na ordem de 100 bilhões (mais, possivelmente, 1 trilhão de células da glia). Cada um desses neurônios faz cerca de 10 mil conexões, chamadas *sinapses*, com outros neurônios, produzindo cerca de 1 quadrilhão de conexões. Na verdade, seu cérebro tem neurônios e conexões neuronais o suficiente para, teoricamente,

poder armazenar cada experiência da sua vida, incluindo as sensações visuais, auditivas, táteis e outras associadas com elas. O número de estados cerebrais distintos expressados dessa maneira excedem muito o número de átomos no universo conhecido.

A maioria das células em seu cérebro está no neocórtex e no cerebelo. O cerebelo usa várias células para permitir alta precisão em movimentos coordenados. O neocórtex usa várias células para alta precisão em discriminação sensorial e para planejamento de comportamento complexo.

Algumas pessoas comparam o cérebro e como ele funciona e armazena informações a miniprocessadores. Elas dizem que os 100 bilhões de neurônios no cérebro são como os transistores em um microprocessador. Na verdade, até os microprocessadores mais avançados, que têm alguns bilhões de transistores, não chegam aos pés do cérebro humano. Por quê? Porque neurônios são mais complicados do que transistores. Transistores digitais tendem a estar ou “ligados” ou “desligados” e conectados a apenas alguns outros transistores. Cada neurônio no cérebro, no entanto, é como um computador, capaz de uma variedade quase infinita de estados diferentes. Neurônios também normalmente enviam saídas a cerca de 1.000 outros neurônios usando cerca de 10 mil conexões.

Além disso, enquanto os microprocessadores trabalham principalmente em série, processando uma única instrução de cada vez, neurônios trabalham em paralelo, processando bilhões de coisas ao mesmo tempo.

A Consciência Não Reside em Nenhuma Área Específica do Cérebro

Muitas pessoas compreendem mal como o cérebro funciona por causa da noção popular — mas incorreta — de que certas funções residem somente em partes específicas do cérebro. Acredita-se que uma parte do cérebro tem a habilidade do paladar; outra, a da visão; outra, a de mover sua mão direita, e assim por diante. Dada essa percepção, é fácil ver por que as pessoas tendem a pensar que a consciência reside em uma área específica, e como pensamos na consciência

como a função mais superior do cérebro, também tendemos a colocar essa “localização da consciência” no topo da hierarquia cerebral. Bem, como explico ao longo do livro, não é assim que o cérebro funciona.

O cérebro não tem nenhum neurônio da consciência, e nenhuma área específica do cérebro, sozinha, serve como o lugar da consciência. A consciência também não é apenas consequência do tamanho cerebral; caso contrário, elefantes seriam conscientes, e humanos não. Nenhum lugar no cérebro recebe os resultados de todo o processamento neural do resto do cérebro, então não há “topo” da hierarquia neural, e nada no cérebro “vê” as imagens formadas em outras partes dele.

Em vez disso, várias áreas do cérebro são necessárias para a consciência. Áreas do cérebro que parecem ser necessárias e ativadas pela consciência incluem o tálamo, o córtex pré-frontal e porções dos lobos parietal e medial. Ainda assim, essas áreas não são únicas ao cérebro humano, embora o córtex pré-frontal seja maior (como uma porcentagem do peso corporal) em humanos do que em qualquer outro animal. Além disso, danos à formação reticular no tronco cerebral produzem inconsciência, mas essa área cerebral existe em vertebrados não mamíferos, como lagartos e sapos.

Ele Não Tem Receptores de Dor

Embora a experiência da dor seja dependente das áreas cerebrais como o córtex cingulado anterior, o tecido cerebral, na verdade, não tem receptores para dor. O cérebro “experencia” a dor relatada por receptores em outros lugares do corpo, principalmente a pele.

Como o tecido cerebral não tem receptores de dor, a cirurgia pode ser feita no cérebro com o paciente totalmente acordado (embora tranquilizantes e analgésicos sejam normalmente dados para reduzir a ansiedade, e anestesia local seja usada para a primeira fase da cirurgia, quando a pele do couro cabeludo é cortada para remover uma parte do crânio).

Então, quando você tem uma dor de cabeça, não é necessariamente porque algo em seu cérebro dói, mas porque uma mensagem de dor de algum lugar do seu corpo chega ao cérebro. Por exemplo, você pode ter uma dor de cabeça porque, na verdade, tem uma leve indigestão ou alguma outra dor no corpo da qual não está diretamente ciente.

Isso não significa, no entanto, que a disfunção cerebral não possa ser sentida como dor. Enxaquecas parecem ocorrer devido a problemas vasculares transitórios no cérebro que levam a atividade neural anormalmente alta, que é sentida como dor não porque receptores de dor são ativados, mas porque algum circuito cerebral desconhecido interpreta essa atividade excessiva como dolorosa. Tumores e derrames podem induzir a atividade cerebral excessiva, que o cérebro interpreta similarmente como dolorosa. Em alguns casos, receptores de dor podem ser ativados, mas referidos a lugares errados (como quando receptores de dor do nervo craniano são ativados).

Outro exemplo é a dor associada com olhar diretamente uma luz muito forte. Não há receptores de dor para luz forte no olho, mas o cérebro interpreta alguma coisa sobre o disparo de células ganglionares indo do olho para o cérebro como indicando que o nível de luz é alto o suficiente para ser danoso, e é sentido como dor.

Cortar o Maior Trato de Fibra no Cérebro Produz Menos Efeitos Colaterais

O maior trato de fibras no sistema nervoso é o corpo caloso, que conecta os hemisférios esquerdo e direito do cérebro. Esse trato de fibras contém cerca de 200 milhões de axônios (levemente mais em mulheres do que em homens).

Esse trato foi cortado cirurgicamente muitas vezes para evitar que convulsões epiléticas se espalhassem de um hemisfério cerebral ao outro, amplificando-se e espalhando de volta, produzindo uma convulsão do cérebro todo chamada de *grande mal*.

Quando esse procedimento foi testado em alguns pacientes, os resultados foram notáveis. Vários dos pacientes experienciaram uma redução significativa nas convulsões, e nenhum deles mostrou qualquer deficit neurológico evidente por causa da cirurgia. Mais tarde, experimentos cuidadosos realizados por Roger Sperry e Michael Gazzaniga nesses pacientes com cérebro separado mostraram que existiam efeitos colaterais, tais como o fato de que seus dois hemisférios cerebrais operavam independentemente e tinham capacidades bem diferentes. A

linguagem e a habilidade de expressar pensamento abstrato, por exemplo, é quase totalmente localizada no hemisfério esquerdo na maioria das pessoas, enquanto o hemisfério direito domina o processamento do espaço visual. Se estímulos eram mostrados no campo visual esquerdo, que é processado pelo hemisfério direito, esses pacientes não podiam dizer nada sobre o que era mostrado, mas *podiam* apontar com sua mão esquerda (também controlada pelo hemisfério direito) para uma imagem do objeto mostrado anteriormente.

O Cérebro de Einstein Era Menor que a Média

Existe uma correlação fraca, mas estatisticamente significativa, entre o tamanho do cérebro e a inteligência em humanos. Resumindo, há um consenso de que animais capazes do que parece ser comportamento inteligente, como símios, ou macacos antropomorfos, e golfinhos, têm cérebros maiores do que animais menos inteligentes, como lagartos.

Apesar da correlação, a variabilidade em humanos é enorme. O cérebro humano médio pesa cerca de 1.500 gramas (cerca de 10% menos do que a estimativa para cérebros neandertais). O cérebro de Einstein pesava aproximadamente 1.230 gramas, cerca de 18% abaixo da média. Ele, por outro lado, tinha lobos parietais um tanto maiores do que o normal, o que pode ter contribuído para sua habilidade matemática.

Claramente, o tamanho cerebral total é apenas um atributo que dá suporte à inteligência. O tamanho cerebral pode representar uma capacidade potencial, como a altura, que oferece vantagens em algumas arenas intelectuais, mas não em outras. O americano autodidata Chris Langan, que tem uma cabeça muito grande e pontua níveis recordes em alguns testes de QI, é empregado como leão de chácara de bar.

Adultos Perdem Várias Centenas de Milhares de Neurônios por Dia

Sem Efeito Perceptível

A contagem neuronal tem seu pico na época do nascimento em humanos. Então, ao longo da vida, cerca de 10% disso é perdido, o que equivale a perder várias centenas de milhares de neurônios por dia, mais ou menos. Embora alguns argumentem que o comportamento masculino durante a crise da meia idade é prova do impacto negativo que a perda diária de tantos neurônios pode ter, o fato é que essa perda não compromete tanto a capacidade mental.

A perda de tantos neurônios que ocorre no envelhecimento normal sem nenhum comprometimento mental aparente é uma razão pela qual a maioria dos neurocientistas não acredita que um único neurônio armazene memórias individuais. Se assim fosse, a morte de neurônios individuais produziria perda repentina irreversível de memórias específicas, o que não acontece.

Em vez disso, a informação é espalhada por muitas células e sinapses. Quando neurônios no cérebro morrem, ele quase certamente enfraquece, mas não apaga nenhuma memória em que esteve envolvido no armazenamento. Outros neurônios na rede, sem dúvida, compensam para refortalecer a memória. Pode ser que a senilidade ocorra quando tantos neurônios são perdidos que não haja suficientes para compensar pela morte neural contínua.

Grama por Grama, Requer Bastante Energia

O cérebro tem a maior atividade metabólica por massa de todo o corpo. Ele constitui cerca de 5% da massa corporal, mas consome cerca de 20% de sua energia. Isso também significa que cerca de 20% do fluxo de sangue total no corpo passa pelo cérebro, com o auxílio de vasos sanguíneos cujo comprimento, incluindo capilares, é de centenas de quilômetros.

O alto uso de energia pelo cérebro foi aproveitado no imageamento cerebral. Técnicas de imageamento cerebral como a fMRI (imagem por ressonância magnética funcional) realmente detectam o fluxo sanguíneo aumentado em áreas cerebrais altamente ativas ou o nível de oxigenação do sangue em áreas ativas *versus* menos ativas.

O MAIOR É SEMPRE MAIS ESPERTO?

Uma coisa a considerar ao pensar sobre a correlação entre o tamanho do cérebro e a inteligência é o relacionamento entre tamanho cerebral e peso corporal. Elefantes têm cérebro maior do que humanos, mas humanos têm uma proporção muito maior entre tamanho cerebral e peso corporal. Corpos grandes às vezes requerem cérebros maiores por razões que não têm nada a ver com a inteligência: por exemplo, neurônios em corpos grandes precisam de axônios longos, o que requer corpos celulares neurais maiores e uma glia de apoio. Esse tipo de escala não causa um aumento na inteligência.

Além disso, alguns animais com cérebro bem pequeno exibem comportamento inteligente surpreendente. Pássaros são um exemplo: podem precisar ter cérebro pequeno porque voam, e excesso de peso é um grande problema para voadores. Pode ser que seu cérebro seja, em alguns sentidos, mais eficiente do que cérebros de mamíferos. Polvos também exibem alguns comportamentos complexos extraordinários, apesar de terem cérebro bem pequeno. Esses invertebrados são tão diferentes dos vertebrados de tantas maneiras, e especialmente dos mamíferos, que é difícil saber exatamente como comparar suas capacidades com as nossas.

A alta demanda metabólica criada por cérebros grandes foi usada para argumentar que animais com cérebros grandes, como golfinhos, devem ser muito inteligentes, mesmo que sua inteligência seja diferente da inteligência humana; caso contrário, não haveria vantagem adaptativa em suportar um cérebro tão grande, e as forças da seleção natural teriam favorecido cérebros pequenos, em vez de grandes.

É um Mito que Usamos Apenas 10% de Nosso Cérebro

Você certamente já ouviu: humanos usam apenas 10% de seu cérebro, mas não há base científica para essa afirmação. A origem desse mito é obscura. Alguns

pesquisadores creditam a ideia a atribuições errôneas das palavras de Albert Einstein, Dale Carnegie ou William James (um psicólogo de Harvard). Outros usam os seguintes argumentos para reforçar a ideia:

- » **O fato de que algumas pessoas, por dano ou anomalia no desenvolvimento, têm cérebro equivalente a 10% do tamanho do cérebro de um adulto humano médio, mas parecem normais.** O fato de o cérebro poder corrigir, através do desenvolvimento, alguns danos ou anomalias não significa que o cérebro e a funcionalidade dessas pessoas sejam completamente equivalentes àqueles de pessoas sem danos no cérebro. Nem significa que todos os neurônios em cérebros não danificados não sejam realmente usados.
- » **A existência de prodígios, pessoas com habilidades artísticas e de cálculo extraordinárias que parecem além da capacidade humana normal.** É a ideia de que os prodígios usam alguma porcentagem do cérebro para essas habilidades que o resto de nós não usa. Esse pode ser o caso, mas a maioria dos prodígios tem deficiências profundas em outras áreas. Então como você igualaria a habilidade de memorizar listas telefônicas enquanto, simultaneamente, haja a incapacidade de conduzir muitas funções da vida normal, como se vestir, com a ideia de que prodígios usam mais do seu cérebro do que pessoas normais que não possuem habilidade extraordinária em nenhuma área em particular, mas que têm uma vida completa e significativa?

A afirmação de que usamos apenas 10% de nosso cérebro não é só mentira, mas também não faz sentido. Considere o que significaria se fosse verdade: poderíamos remover 90% do cérebro sem diferença perceptível. Isso não faz sentido. Todo caso conhecido de dano cerebral extenso causa incapacidade profunda. Senão poderíamos matar 90% dos neurônios redundantes em todo o cérebro sem consequência alguma. Embora seja uma ideia interessante, é tecnicamente impossível de testar. Não há como, portanto, afirmar a verdade, ou determinar se a porcentagem que usamos é de 20%, 89% ou qualquer outra.



LEMBRE-SE

Você não pode simplesmente contar neurônios para estimar o nível da função. Por exemplo, por algumas estimativas, o cerebelo tem tantos neurônios quanto o resto do sistema nervoso, mas se é destruído, o resultado primário são pessoas um tanto desajeitadas e com a fala levemente arrastada. O fato de poder funcionar sem um cerebelo não significa que você não “usa” os neurônios nele quando tem um.

Danos Cerebrais Podem Resultar em Habilidades Prodígios

O cérebro da maioria dos prodígios, à medida determinável pelo imageamento, é anatomicamente normal, mas há exceções. O cérebro de Kim Peek, inspiração do filme de 1988 *Rain Man*, era severamente anormal, sem, entre outras coisas, o corpo caloso. Alguns prodígios ou savants, no entanto, são pessoas que começaram a vida com o que pareciam ser estruturas e habilidades cerebrais normais, mas que, de repente, se tornaram prodígios depois de um dano. Casos como o das duas pessoas identificadas aqui são chamados de *savantismo adquirido*:

- » **Orlando Serrell** é um savant adquirido. Ele não tinha habilidades especiais, até que, aos 10 anos, foi atingido por uma bola de beisebol no lado esquerdo da cabeça. Depois de um período inicial de dores de cabeça, ele, de repente, criou a habilidade de realizar cálculos complexos de calendário e memória quase perfeita para cada dia desde o acidente.
- » **Derek Amato** adquiriu habilidades de savant musicais depois de um ferimento na cabeça ao mergulhar em uma piscina rasa. Alguns dias depois, se sentou ao piano de um amigo e tocou, apesar de nunca ter feito isso antes.

Há vários casos na literatura de pessoas que, de repente, se tornaram pintores realizados depois de dano cerebral associado à demência frontotemporal

esquerda. As habilidades de pintura mostraram capacidade obsessiva de representar detalhe realístico, mas pouco simbolismo ou abstração. Interessantemente, esses pintores tendiam a ter memórias semânticas muito deficientes (conhecimento geral do mundo), mas memórias episódicas relativamente intactas (memórias de eventos específicos). Isso é o oposto do mal de Alzheimer.

Embora não na mesma categoria que o savantismo adquirido, lembranças de memória extraordinária descobertas por estimulação cerebral durante a neurocirurgia ou hipnose sugerem que possa existir um repositório de algumas memórias ou habilidades não acessadas em todos nós que permanecem latentes, a não ser que sejam liberadas seguindo algum estímulo incomum. Como poderíamos ter tais habilidades latentes e por que as teríamos, mas nunca as usaríamos, é um grande mistério na neurociência.

Cérebros Adultos Podem Desenvolver Novos Neurônios

O sistema nervoso central de bebês e vertebrados não mamíferos, como peixes, regenera prontamente as áreas e os tratos cerebrais depois de danos. Esse não é o caso com adultos. No geral, perdemos neurônios à medida que envelhecemos. Além disso, depois de danos como derrames, mesmo quando há alguma recuperação da função, a área cerebral danificada não se cura; ela ainda consiste em um tecido de cicatriz e espaços vagos preenchidos com fluido.

Entretanto, a ideia de que o cérebro adulto é fixo e incapaz de regeneração neural está mudando. No último quarto do século XX, resultados de estudos mostraram que algumas regiões do cérebro adulto humano às vezes criam novos neurônios. Particularmente animadora foi a descoberta de que uma das regiões onde novos neurônios podem ser adicionados é o hipocampo, uma área do lobo temporal medial crucial para formar memórias de longo prazo, e que o crescimento de novos neurônios no hipocampo é associado com esse aprendizado.

Outro lugar em que novos neurônios crescem em adultos é no sistema olfativo; especificamente os receptores olfativos, que são constantemente substituídos. Pesquisadores supõem que esses receptores, ao detectar odores, são expostos a toxinas e que a maneira de manter a função é substituí-los rotineiramente.

Houve uma explosão de pesquisas recentes sobre as capacidades das células-tronco, que se dividem e se diferenciam em tipos finais de células diferentes durante o desenvolvimento do organismo. Recentemente, técnicas foram descobertas para converter células diferenciadas adultas em células-tronco, o que possibilita disparar farmacologicamente a regeneração neural onde for necessário.

Capítulo 21

Dez Tratamentos Promissores para o Futuro

NESTE CAPÍTULO

Observando tratamentos envolvendo manipulações genéticas

Considerando tratamentos envolvendo estimulação cerebral

Usando próteses para lidar com disfunções neurais

Pesquisadores estão à beira de uma revolução em tratamentos de doenças cerebrais. Modificações genéticas podem curar disfunções cerebrais como derrames, e os efeitos do envelhecimento do Alzheimer podem ser reduzidos ou revertidos. Em apenas alguns anos, as células-tronco poderão ser transplantadas para regenerar e curar doenças mentais. Técnicas farmacológicas podem permitir que algumas células sejam programadas como células-tronco para corrigir danos ou doenças atuais ou até futuras. Além disso, cérebros humanos poderão ser aumentados ao ampliar seu tamanho e poder de associação. Remédios que restituem a capacidade de aprendizado no cérebro adulto como no de um recém-nascido podem ser desenvolvidos.

Neste capítulo mostro as estratégias atuais (como estimulação cerebral profunda) que prometem muito e as tecnologias de ponta (como neuropróteses) que demonstram muito potencial.

Corrigindo Distúrbios do Desenvolvimento pela Terapia

Genética

Mutações genéticas, erros de replicação, combinações genéticas infelizes e toxinas ambientais podem produzir distúrbios profundos que comprometem severamente o potencial humano, mesmo antes do nascimento. Entre os distúrbios genéticos do desenvolvimento mais conhecidos estão as síndromes de Down, Rett e do X Frágil.

Não há correção cirúrgica ou farmacológica para essas condições. Entretanto, há cada vez mais compreensão da função de muito do genoma humano, e desde o princípio do século XXI ocorreram rápidos avanços que permitirão que profissionais silenciem genes ou adicionem outros novos.

Uma via para alterar genes ou expressá-los é o uso de retrovírus. Os *retrovírus* são vírus RNA que produzem DNA na célula hospedeira depois que a invadem. Esse DNA é incorporado no genoma do hospedeiro, depois do que replica com o resto do DNA da célula hospedeira. Ele pode ser projetado com sequências que matam ou inserem novos genes no hospedeiro.

Qualquer anomalia genética que seja detectada no início da gravidez pode, em teoria, ser tratada por um retrovírus que substitua funcionalmente um gene “normal” pelo defeituoso. Testes clínicos na fase inicial já mostraram algum sucesso com terapias genéticas para algumas formas de degeneração retinal hereditária em adolescentes.

Aumentando o Cérebro com Manipulação Genética

A maioria das intervenções médicas no corpo ou cérebro são tentativas de consertar algo que foi danificado, em vez de melhorar o que é considerado “normal”. Isso, no entanto, está mudando. Os genes mais interessantes nessa área não são aqueles que fazem proteínas para estruturas celulares ou metabolismo, mas os genes que regulam outros genes.

Por exemplo, um pequeno número de genes provavelmente controla o tamanho relativo do neocórtex. E se o neocórtex fosse maior? Há pouca dúvida de que os

cientistas saberão, se já não sabem, como aumentar o neocórtex até 2020.

Há, é claro, implicações frankensteinianas associadas a esses aumentos. A modificação genética para aumento da inteligência provavelmente será contra a lei na maioria dos países do mundo. Entretanto, mesmo assim, é difícil imaginar que alguém, em algum lugar, não tentará fazer isso. E, uma vez feito, um gene será injetado em um óvulo fertilizado que produz uma modificação transgênica na linhagem germinativa — ou seja, em todas as futuras gerações.

Muitas questões éticas surgiriam dessa e de modificações similares. Se o aumento transgênico do córtex é feito ilegalmente, isso nega a cidadania ou outros direitos a crianças nascidas com tais manipulações? Tais indivíduos serão discriminados informalmente ou legalmente? Eles podem nos discriminar? E se eles forem savants autistas, brilhantes em algumas áreas especializadas, mas irremediavelmente socialmente retardados?

Corrigindo Danos Cerebrais com Células-Tronco

Células-tronco são células que existem durante o desenvolvimento (e, às vezes, depois) que são não diferenciadas e retêm a habilidade de se transformar em células especializadas, como neurônios, células do rim, de paredes de vasos sanguíneos, e assim por diante. Pesquisas sugerem que injetar alguns tipos de células-tronco em tecidos danificados, como o cérebro ou o coração, faz com que as células se diferenciem de acordo com o ambiente hospedeiro nos tecidos adequados daquele ambiente, às vezes reparando o dano.

Um dos maiores obstáculos ao uso de células-tronco é obtê-las. Elas existem em adultos, mas são de difícil identificação. São abundantes em embriões, mas colher embriões para pegar células-tronco tem suas dificuldades éticas óbvias. Além do mais, células-tronco obtidas dessa maneira, como qualquer tecido estranho transplantado, podem ser rejeitadas pelo hospedeiro.

Entretanto, várias tecnologias estão surgindo em nosso socorro:

- » **O desenvolvimento de testes não destrutivos para identificar células-tronco na pessoa com dano no tecido:** Uma vez encontradas, essas células-tronco podem ser transplantadas de

volta sem problema de resposta imunológica.

- » **Técnicas farmacológicas que podem reverter a diferenciação de qualquer célula adulta, como a célula da pele, e transformá-la em um tipo específico de célula-tronco, como uma célula-tronco neural:** Células-tronco neurais transplantadas em uma área cerebral onde as células do próprio paciente morreram, como a substância negra no mal de Parkinson, podem produzir células de substituição à medida que as células-tronco percebam o ambiente em que estão e se diferenciem nos tipos neurais necessários.

Além dos tratamentos de células-tronco para o mal de Parkinson mencionado aqui, vários laboratórios estão tentando restaurar a visão causada por morte de fotorreceptores usando células-tronco para substituí-los. Outros estão inserindo o DNA para salvar os fotorreceptores ou transformar outras células em células fotorreceptoras. Escolher as células-tronco certas e manipular seu estado pode ser necessário para garantir a integração adequada de células-tronco no hospedeiro de tal modo que restaurem a função adequadamente.

Usando Estimulação Profunda do Cérebro para Tratar Distúrbios

Um dos avanços recentes mais animadores no tratamento de distúrbios neurológicos é o uso de estimulação cerebral profunda (ECP) para aliviar substancialmente os sintomas do distúrbio. Até agora, a maioria dos alvos para ECP foram nos gânglios basais para tratar distúrbios do movimento. Em ECP, um ou mais eletrodos são inseridos permanentemente no núcleo-alvo dos gânglios basais, e um dispositivo eletrônico implantado parecido com um marcapasso passa corrente através do(s) eletrodo(s) para estimular neurônios nos gânglios. Os pesquisadores ainda não têm certeza se o efeito principal é a excitação geral, a inibição geral ou a produção de algumas atividades benéficas de manutenção fisiológica fazendo com que muitas células disparem sincronicamente.

Os resultados de ECP em muitos pacientes foram consideráveis. Esses dispositivos eletrônicos podem ser ligados e desligados à vontade. Alguns pacientes de Parkinson, por exemplo, podem ser vistos exibindo a postura

encurvada e o andar arrastado típicos com o dispositivo desligado, mas, assim que a corrente é ligada, são capazes de andar e praticar esportes como basquete.

A aprovação da FDA (Food and Drug Administration) também foi dada para ECP para tratar dor e depressões severas. Alguns tratamentos experimentais foram feitos para transtorno obsessivo-compulsivo e síndrome de Tourette. O campo é tão novo que efeitos de longo prazo e possíveis efeitos colaterais ainda são incertos, mas em muitos pacientes o alívio dos sintomas foi muito maior do que com qualquer tratamento com remédios e com efeitos colaterais muito menores. No Brasil, a Anvisa autoriza o tratamento de ECP para um restrito grupo de enfermidades (normalmente Parkinson).

Estimulando o Cérebro Externamente Com EMT e ETCC

Há dois tipos muito novos de estimulação cerebral não invasiva: a estimulação magnética transcraniana (EMT) e a estimulação transcraniana de corrente contínua (ETCC).

- » **EMT** envolve criar um pulso de campo magnético alto bem curto através de uma bobina fora da cabeça sobre a área cerebral a ser estimulada. EMT parece produzir correntes elétricas transitórias relativamente localizadas que interrompem a atividade neural. Ela se assemelha com a terapia eletroconvulsiva (ECT), exceto que clínicos de ECT normalmente tentam induzir uma convulsão, enquanto que em EMT as convulsões são normalmente evitadas. Embora a EMT tenha sido inicialmente usada como ferramenta de pesquisa para indicar qual área cerebral está envolvida na execução de uma tarefa pelo silenciamento temporário da atividade naquela área, tem sido usada recentemente para tratar distúrbios mentais, como a depressão, pela estimulação repetitiva de áreas cerebrais. Nesse caso, como a ECT, os efeitos parecem durar muito além do momento do tratamento.
- » **ETCC** é a tecnologia mais nova a ganhar popularidade. Consiste em injetar uma pequena corrente direta entre dois eletrodos no couro cabeludo. Áreas do cérebro próximas do ânodo parecem ser

estimuladas, e áreas perto do cátodo, enfraquecidas. Os relatórios dos resultados foram bastante amplos, desde melhorar notas em testes padrões de matemática até aliviar sintomas da esquizofrenia. Se esses resultados se mantiverem, ETCC poderá ser uma ferramenta poderosa, ainda que simples, para a modulação minimamente invasiva da atividade cerebral. Há uma grande indústria “amadora” de ETCC autoexecutada, porque os estimuladores de 2mA podem ser feitos com uma bateria de 9 volts e um resistor limitador de corrente de 3,5K ohm.

Usando Neuropróteses para Perdas Sensoriais

A perda de um sentido principal como a visão ou a audição é uma das mais debilitantes entre os distúrbios do sistema nervoso. A maioria das perdas de visão ou auditiva ocorre por danos nos receptores periféricos ou órgãos receptores. Enquanto muitos estão familiarizados com o uso de próteses mecânicas para perda de membros, poucos estão cientes de *neuropróteses*, projetadas para lidar com distúrbios do sistema nervoso.

Uma das aplicações mais bem-sucedidas de neuropróteses é o estimulador coclear artificial, para perda auditiva. Estimuladores cocleares consistem em um microfone, um analisador de frequência e um transmissor fora da cabeça, e um receptor e um estimulador coclear dentro do crânio. No mundo, o número de implantes cocleares provavelmente passa de 200 mil. Em muitos casos, esses implantes permitem que o usuário converse normalmente ao vivo ou ao telefone.

A situação para a visão artificial é muito mais difícil, pois o sistema visual é muito mais complexo (um milhão de axônios de células ganglionares *versus* 30 mil fibras nervosas auditivas). Outra razão é que a cóclea fornece uma interface física unicamente adequada para conjuntos de 20 eletrodos relativamente simples em um estimulador coclear. O sistema visual não tem uma interface similar.

Os primeiros dispositivos de visão artificial foram colocados ou na retina ou no córtex visual.

- » **Dispositivos retinais:** Usados quando a perda da visão é causada por morte dos fotorreceptores, mas o resto da retina, incluindo as células ganglionares da retina de saída, está intacto. Dispositivos atuais permitiram que pacientes cegos vissem manchas de luz, mas sem precisão suficiente para leitura.
- » **Dispositivos corticais:** Algumas próteses foram implantadas no córtex. Alguns pacientes com esses dispositivos decifraram 20 ou 30 pixels, o que é suficiente para detectar, mas não realmente identificar, objetos complexos.

Lidando com a Paralisia com Neuropróteses

Danos da medula espinhal e derrames causaram paralisia em milhões de americanos, e mais muitos milhões pelo mundo. Embora pesquisas continuem a tentar descobrir como reparar neuralmente a transação espinhal, ainda não há como recriar células e axônios danificados necessários para permitir o movimento para a maioria das vítimas de danos na medula espinhal.

Muitos neurocientistas acreditam que ultrapassar eletronicamente os danos da medula espinhal seria possível. A estratégia seria registrar a atividade de neurônios de comando no córtex motor primário que estão enviando sinais para mover os músculos, mas que não os alcançam por causa do dano. Conjuntos de microeletrodos registrariam esses sinais, e circuitos eletrônicos analisariam e transfeririam esses sinais além do dano ou para neurônios motores controlando os músculos ou diretamente para os músculos.

Uma terapia alternativa para restaurar o movimento dos membros é registrar e analisar sinais cerebrais para controlar um dispositivo protético, como um braço artificial, ou mover um cursor e clicar botões do mouse para controle computadorizado. Como abrir o cérebro e instalar dispositivos de registro é altamente invasivo, esta opção não foi muito testada. Técnicas optogenéticas recentes para estimular opticamente e registrar neurônios geneticamente modificados podem tornar tais implantes menos invasivos e mais seletivos. A atividade neural pode ser lida opticamente e usada para controlar um dispositivo protético.

Construindo um Cérebro Melhor com Neuropróteses

A modificação genética tem a habilidade de criar algo além do normal para um humano, assim como de reparar defeitos. O mesmo é verdadeiro para a neuroengenharia, que envolve fazer a interface do sistema nervoso com dispositivos eletrônicos, como computadores e internet.

Implantes cocleares para surdez e estimulação cerebral profunda são apenas o começo da nova tecnologia que ligará o cérebro diretamente a computadores. Conjuntos de microeletrodos com centenas, e logo milhares, de eletrodos podem registrar e estimular vários neurônios no nível celular individual.

Testes demonstraram que humanos (e macacos) podem usar conjuntos de eletrodos implantados em seus córtices motores para mover cursores de computador e braços artificiais apenas com o pensamento. Imagine enviar informações para a internet por um transmissor sem fio de um conjunto de registros em seu cérebro e receber a resposta de volta por meio de um conjunto de estimulações. Você logo poderia se comunicar com qualquer pessoa na Terra só ao pensar nisso.

Dado que os princípios básicos da estimulação do sistema nervoso usada rotineiramente para implantes cocleares e experimentalmente para próteses visuais podem entregar informações ao cérebro, não é nada demais imaginar um futuro próximo (uma década) em que essas capacidades estejam disponíveis.

E uma vez que conectarmos o cérebro a eletrônicos, não é nada extravagante imaginar modificar o cérebro geneticamente ou com células-tronco para facilitar tais conexões. Parece um enredo de filme B de ficção científica, com pessoas modificadas *versus* pessoas “naturais”? Lembre-se de que, diferente de muita ficção científica que é baseada em ciência inventada, as técnicas para interface cérebro-computador já estão aqui, sendo usadas e aprimoradas rapidamente.

Engajando-se em Aprendizado Controlado por Computadores

Aprender é difícil. Todos passamos pelo menos 7 horas por dia por 12 anos só para conseguir um diploma do ensino médio*. Se você tem dislexia, autismo ou algum outro tipo de distúrbio de aprendizado, sua luta pode ser árdua.

Neurocientistas agora entendem muito mais sobre como o cérebro aprende do que há dez anos, e o que eles sabem é que aprender em alguns contextos em algumas velocidades é muito mais fácil do que em outras. Computadores estão começando a ser usados para implementar contextos que aceleram o aprendizado em crianças, pessoas com distúrbios do aprendizado e adultos mais velhos.

Tutores computadorizados altamente proficientes estão sendo incorporados em *avatares*, estimulações computadorizadas de personagens de ensino com quem o aluno interage. Ser ensinado por tais avatares será como ter Platão, da Vinci e Einstein (para mencionar alguns), todos em um só tutor, que também possui habilidades extraordinárias pessoais e de comunicação. O tutor computadorizado, infinitamente paciente e inteligente, estabeleceria desafios de melhor nível em relação à habilidade atual do aluno, e esses desafios seriam interessantes, mas não intimidadores. O aprendizado poderia ser embutido em jogos. Matemática e ciência poderiam ser apresentadas de maneira intuitiva, interativa e visual.

Avatares provavelmente se tornarão companheiros úteis para crianças, adultos que sofrem de demência e, possivelmente, até pessoas com distúrbios psicológicos, como depressão, esquizofrenia e autismo. Em pesquisa, o sistema avatar chamado *FaceSay* (www.symbionica.com — conteúdo em inglês) mostrou algum sucesso ensinando crianças autistas a monitorar expressões faciais e, assim, interagir melhor com outras pessoas. Avatares derivados da neurociência também podem funcionar como modelos para alguns tipos de doenças mentais.

Tratando Doenças com Nanorrobôs

A *nanotecnologia* é a reunião de dispositivos com componentes moleculares para alcançar estruturas em nanoescala. A ideia é a de que dispositivos em nanoescala sejam autônomos, capazes de sentir, obter e armazenar energia e realizar funções programadas. O nome mais usado para os dispositivos

(atualmente conceitual) é *nanorrobôs*.

Muitos esquemas foram propostos em que nanorrobôs seriam injetados no corpo, iriam para algum loco de doença e a tratariam. Tratamentos podem incluir liberar remédios, matar células cancerígenas ou reparar vasos sanguíneos. Tudo isso é muito especulativo ainda, baseado na habilidade atual de fazer coisas como equipamentos de tamanho molecular e outros componentes.

Contudo, se os nanorrobôs se tornarem capazes de algumas dessas funções, terão um sério impacto na neurociência. Por exemplo, nanorrobôs poderiam reparar danos a tratos de axônios e reverter a paralisia por alguma combinação de criar mecanicamente um caminho e estabelecer adesão celular ou moléculas de afinidade. Também poderiam remover emaranhados neurofibrilares e placas associadas ao mal de Alzheimer. Ao interagir diretamente com neurônios funcionais, eles também poderiam compreender a interface entre os chips de processamento eletrônico inseridos e a atividade cerebral. Entretanto, as funções potenciais desses nanorrobôs são, de longe, as ideias mais especulativas neste capítulo e provavelmente estão a muito mais de uma década de distância.

* Levando-se em consideração o sistema de ensino dos Estados Unidos.

Flávio Kapczinski

João Quevedo

Iván Izquierdo

& colaboradores

bases biológicas dos transtornos psiquiátricos

uma abordagem
translacional

3ª edição
revista e
atualizada





B299 Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos [recurso eletrônico] : uma abordagem translacional / Flávio Kapczinski ... [et al.]. – 3. ed. rev. e atual. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre : Artmed, 2011.

Editado também como livro impresso em 2011.
ISBN 978-85-363-2670-2

1. Psiquiatria. 2. Transtornos psiquiátricos. I. Kapczinski, Flávio.

CDU 616.89

Catlogação na publicação: Ana Paula M. Magnus – CRB 10/2052

Flávio Kapczinski

João Quevedo

Iván Izquierdo

& colaboradores

bases biológicas dos transtornos psiquiátricos

uma abordagem
translacional

3ª edição revista e atualizada

Versão impressa
desta obra: 2011



2011

© Artmed Editora S.A., 2011

Capa

Paola Manica

Ilustrações

Vagner Coelho

Preparação do original

Antônio Augusto da Roza

Leitura final

Alessandra B. Flach

Editora Sênior – Biociências

Cláudia Bittencourt

Projeto e editoração

Armazém Digital® Editoração Eletrônica – Roberto Carlos Moreira Vieira

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à

ARTMED® EDITORA S.A.

Av. Jerônimo de Ornelas, 670 – Santana

90040-340 Porto Alegre RS

Fone (51) 3027-7000 Fax (51) 3027-7070

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora.

SÃO PAULO

Av. Embaixador Macedo Soares, 10735 – Pavilhão 5 – Cond. Espace Center

Vila Anastácio 05095-035 São Paulo SP

Fone (11) 3665-1100 Fax (11) 3667-1333

SAC 0800 703-3444

IMPRESSO NO BRASIL

PRINTED IN BRAZIL

Flávio Kapczinski

Psiquiatra. Doutor em Psiquiatria pela University of London (Reino Unido). Professor Associado do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Livre-docente pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Coordenador do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria da UFRGS. Coordenador do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM). Pesquisador 1-A do CNPq.

João Quevedo

Psiquiatra. Doutor em Ciências Biológicas: Bioquímica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Professor Titular de Psiquiatria da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC).

Iván Izquierdo

Neurocientista. Doutor em Medicina pela Universidad de Buenos Aires. Diretor da Academia Brasileira de Ciências. Membro da National Academy of Sciences, EUA. Prêmio Almirante Álvaro Alberto do CNPq (2010). Prêmio Conrado Wessel (2007). Grã-Cruz da Ordem do Mérito Científico (1996). Professor Titular de Neurologia e Coordenador do Centro de Memória, Instituto do Cérebro, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) e Instituto Nacional de Neurociência Translacional (INNT) do CNPq.

Alexandre Pinto de Azevedo

Psiquiatra. Mestre em Psiquiatria pela FMUSP. Médico Psiquiatra do IPq-HCFMUSP. Coordenador do Grupo de Estudos em Comer Compulsivo e Obesidade (GRECCO) do Programa de Transtornos Alimentares (Ambulim) do IPq-HCFMUSP.

Ana Clara Franco Flores

Psiquiatra. Colaboradora do Ambulatório de Bulimia e Transtornos Alimentares (Ambulim) e do Programa de Atendimento Intensivo dos Distúrbios Alimentares (PRADA-Ambulim), do IPq-HCFMUSP. Médica Assistente e Preceptora da Residência Médica do Instituto Bairral de Psiquiatria.

André Malbergier

Psiquiatra. Mestre em Saúde Pública pela Universidade de Illinois, Chicago (EUA). Doutorado em Medicina na FMUSP. Professor Colaborador Médico do Departamento de Psiquiatria da FMUSP. Coordenador Executivo do Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas (GREA) do IPq-HCFMUSP.

Andrea Jackowski

Bióloga. Doutora em Ciências Médicas pela UFRGS. Professora Adjunta do Departamento de Psiquiatria da Unifesp. Coordenadora da Seção de Neuroimagem Estrutural do Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas (LiNC), Unifesp.

Anny de Mattos Barroso Maciel

Psiquiatra. Terapeuta Interpessoal pelo Programa de Atendimento e Pesquisa em Violência (PROVE) da Unifesp. Colaboradora do Programa de Atendimento aos Pacientes com Transtornos Alimentares Refratários (PRADA-Ambulim) do IPq-HCFMUSP. Colaboradora do Ambulim do IPq-HCFMUSP.

Antonio Egidio Nardi

Psiquiatra. Professor Titular da Faculdade de Medicina, Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Antônio Lúcio Teixeira

Neurologista e Psiquiatra. Mestre e Doutor em Biologia Celular pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Professor de Neurologia da Faculdade de Medicina da UFMG. Coordenador do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Pesquisador do CNPq.

Antonio Waldo Zuardi

Psiquiatra. Doutor em Psicobiologia pela Escola Paulista de Medicina, Unifesp. Professor Titular de Psiquiatria do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP. Pesquisador do CNPq.

Artur F. Schumacher Schuh

Médico Neurologista. Mestre em Ciências Médicas pela UFRGS. Fellowship em Distúrbios do Movimento, HCPA. Doutorando em Genética na UFRGS.

Camila Orlandi Arent

Bióloga. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC). Doutoranda em Ciências da Saúde na UNESC. Pesquisadora do Laboratório de Neurociências da UNESC.

Carlos R. M. Rieder

Neurologista. Doutor em Neurociências Clínicas, Birmingham University, Reino Unido. Coordenador do Grupo de Distúrbios do Movimento do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Professor do Curso

de Pós-graduação em Ciências Médicas da UFRGS.

Carolina L. M. Francisconi

Acadêmica do 5º ano da Faculdade de Medicina da UFRGS. Bolsista de Iniciação Científica do Grupo de Distúrbios do Movimento do HCPA, FAPERGS.

Cristiano Chaves

Psiquiatra. Mestre e Doutorando em Saúde Mental na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP. Psiquiatra do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

Elisa Brietzke

Psiquiatra. Doutora em Psiquiatria pela UFRGS. Pós-doutoranda em Psiquiatria e Psicologia Médica pela Unifesp. Pesquisadora do Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas (LiNC), Unifesp.

Ellis D'Arrigo Busnello

Professor Titular de Psiquiatria do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFRGS – Emérito. Professor Titular da Disciplina de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da UFCSPA.

Fabio Tapia Salzano

Psiquiatra. Mestre em Psiquiatria pela FMUSP. Vice-coordenador do Programa de Transtornos Alimentares (Ambulim) do IPq-HCFMUSP.

Felipe Filardi da Rocha

Psiquiatra. Mestre e Doutor em Ciências Biológicas: Farmacologia Bioquímica e Molecular pelo Instituto de Ciências Biológicas da UFMG. Professor Colaborador do Programa de Medicina Molecular da UFMG. Professor Titular do Curso de Medicina do IMES/UNIVAQO.

Gabriel Ferreira Pheula

Psiquiatra da Infância e Adolescência. Mestre em Psiquiatria pela UFRGS. Psiquiatra do Departamento de Atenção à Saúde da UFRGS.

Gabriel Natan Pires

Biomédico. Mestrando do Departamento de Psicobiologia da Unifesp.

Gabriel Rodrigo Fries

Biomédico. Mestre em Bioquímica pela UFRGS. Doutorando em Ciências Biológicas: Bioquímica na UFRGS. Pesquisador do Laboratório de Psiquiatria Molecular do Centro de Pesquisas do HCPA.

Gabriela de Moraes Costa

Médica. Residente no Programa de Psiquiatria da UFCSPA, Hospital Presidente Vargas.

Geraldo Busatto Filho

Psiquiatra. Doutor em Psiquiatria pelo Institute of Psychiatry da University of London, Reino Unido. Professor Associado do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da USP. Coordenador do Laboratório de Neuroimagem Psiquiátrica (LIM21) do HCFMUSP.

Gerardo Maria de Araújo Filho

Psiquiatra. Doutor em Neurociências pela Unifesp. Pós-doutorando em Psiquiatria pela Unifesp.

Henrique Tschoepke Ludwig

Médico. Residente do Serviço de Psiquiatria do HCPA, UFRGS.

Hercilio de Oliveira Jr.

Mestre em Ciências pela USP. Médico Assistente do Programa do Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas (PROGREA), IPq-HCFMUSP.

Humberto Corrêa

Psiquiatra. Mestre em Farmacologia e Farmacoquímica pela Université Louis Pasteur. Doutor em Farmacologia pela UFMG. Pós-doutor em Genética pela Université Paris-Decartes. Professor Titular de Psiquiatria da UFMG.

Jaime Eduardo Cecilio Hallak

Psiquiatra. Doutor em Saúde Mental pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

da USP (FMRP/USP). Professor Doutor do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da FMRP/USP. Vice-coordenador do Programa de Pós-graduação em Saúde Mental da FMRP/USP. Coordenador Regional do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM), Ribeirão Preto. Pesquisador do CNPq.

Jerson Laks

Psiquiatra. Doutor em Psiquiatria pelo Instituto de Psiquiatria da UFRJ (IPUB-UFRJ). Professor Associado da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ. Coordenador do Centro para Doença de Alzheimer e Transtornos Relacionados do IPUB-UFRJ. Pesquisador 2 do CNPq.

José Alexandre de Souza Crippa

Psiquiatra. Doutor em Saúde Mental pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP (FMRP/USP). Professor Doutor do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da FMRP/USP. Honorary Lecturer, King's College, Neuroimaging Section, Institute of Psychiatry of London. Coordenador do Programa de Pós-graduação em Saúde Mental da FMRP/USP. Vice-coordenador do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM). Pesquisador do CNPq.

Juliana Fernandes Tramontina

Psiquiatra. Doutora em Psiquiatria pela UFRGS. Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica – Psiquiatria da UFCSPA. Médica Psiquiatra do Hospital Mãe de Deus.

Kátia Lin

Neurologista e Neurofisiologista Clínica. Doutora em Neurologia e Neurociências pela Unifesp. Professora Adjunta do Curso de Medicina da UFSC. Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital Universitário da UFSC.

Leonardo Lessa Telles

Psiquiatra. Médico do Instituto de Psiquiatria da UFRJ.

Leonardo Baldaçara

Psiquiatra. Mestre em Psiquiatria e Psicologia Médica pela Unifesp. Professor Assistente da Universidade Federal do Tocantins (UFT). Membro do Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas (LiNC) da Unifesp.

Luis Augusto Rohde

Psiquiatra. Doutor em Medicina pela UFRGS. Professor Associado do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFRGS. Coordenador do Programa de Déficit de Atenção/Hiperatividade do HCPA. Professor da Pós-graduação em Psiquiatria da USP. Vice-coordenador do Instituto Nacional de Psiquiatria do Desenvolvimento (INPD). Pesquisador IA do CNPq.

Marcelo Schmitz

Psiquiatra da Infância e Adolescência. Mestre e Doutor em Psiquiatria pela UFRGS. Professor Adjunto do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFRGS.

Marcelo Neves Linhares

Neurocirurgião. Especialista em Neurocirurgia Funcional e Estereotáxica no Hospital das Clínicas da USP. Fellow no Departamento de Neurocirurgia da Universidade de Toronto (Canadá). Doutor em Cirurgia pela FMRP-USP. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da UFSC. Neurocirurgião do Centro de Neurociências Aplicadas (CENAP) da UFSC e do Centro de Epilepsia de Santa Catarina (CEPESC), Hospital Governador Celso Ramos, Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina.

Marcia Kauer-Sant'Anna

Psiquiatra. Doutora em Ciências Biológicas pela UFRGS. Especialista em Transtornos do Humor pela University of British Columbia. Professora Adjunta do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFRGS. Professora dos Cursos

de Pós-graduação em Psiquiatria e em Bioquímica da UFRGS. Pesquisadora do CNPq.

Marco Aurélio Romano-Silva

Psiquiatra. Doutor em Bioquímica pela UFMG. Professor Titular de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da UFMG.

Marcos Hortes N. Chagas

Psiquiatra. Mestre em Neurociências pela USP. Médico Psiquiatra do Grupo de Estudos e Pesquisas de Ansiedade e Psicose do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP.

Maria Noêmia Martins de Lima

Bióloga. Mestre e Doutora em Gerontologia Biomédica pela PUCRS. Pós-doutorado em Psiquiatria Experimental pela UFRGS. Professora Adjunta do Departamento de Biologia Celular e Molecular da PUCRS.

Maurício Kunz

Psiquiatra. Mestre e Doutor em Psiquiatria pela UFRGS. Especialista em Transtornos do Humor pela University of British Columbia. Pesquisador do Laboratório de Psiquiatria Molecular do HCPA.

Michelle Levitan

Psicóloga. Mestre em Saúde Mental pelo Instituto de Psiquiatria da UFRJ.

Moisés Evandro Bauer

Biólogo. Doutor em Imunologia pela University of Bristol, Reino Unido. Pós-doutorado pela Université Paris V, França. Professor de Imunologia da Faculdade de Biociências da PUCRS. Coordenador do Laboratório de Imunologia do Envelhecimento, Instituto de Pesquisas Biomédicas da PUCRS. Pesquisador 1C do CNPq.

Monica L. Andersen

Biomédica. Mestre e Doutora em Psicobiologia pela Unifesp. Professora Adjunta da Unifesp. Pós-doutorado na Emory Universi-

ty, EUA. Professora Visitante da Division of Neuropharmacology and Neurologic Disease – Yerkes National Primate Research Center, Emory University, EUA.

Nadja Schröder

Farmacêutica. Mestre e Doutora em Bioquímica pela UFRGS. Pós-doutorado em Neurobiologia e Comportamento pela Universidade da Califórnia, Irvine, EUA. Professora Adjunta da Faculdade de Biociências, PUCRS. Pesquisadora do CNPq.

Rodrigo Nicolato

Psiquiatra. Doutor em Farmacologia Bioquímica pela UFMG. Professor do Departamento de Saúde Mental da UFMG.

Roger Walz

Neurologista e Neurofisiologista Clínico. Doutor em Bioquímica pela UFRGS. Livre Docente em Neurologia pela FMRP-USP. Professor Adjunto e Chefe do Departamento de Clínica Médica da UFSC. Coordenador do Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAp) do Hospital Universitário da UFSC. Responsável Técnico do Centro de Epilepsia do Estado de Santa Catarina (CEPESC), Hospital Governador Celso Ramos, Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina.

Samira S. Valvassori

Bióloga. Mestre em Ciências da Saúde pela UNESC. Doutoranda em Ciências da Saúde na UNESC. Pesquisadora do Laboratório de Neurociências da UNESC.

Sergio Tufik

Médico. Mestre em Fisiologia pela USP. Doutor em Psicofarmacologia pela Unifesp. Professor Titular do Departamento de Psicobiologia da Unifesp.

Táki Athanássios Cordás

Psiquiatra. Mestre e Doutor em Psiquiatria pela USP. Professor Colaborador do Departamento de Psiquiatria da USP. Coordenador da Assistência Clínica do IPq-HCFMUSP. Coordenador do Programa de Transtornos Alimentares (Ambulim) do IPq-HCFMUSP.

Ygor Arzeno Ferrão

Psiquiatra. Mestre em Medicina: Ciências Médicas pela UFRGS. Doutor em Psiquiatria pela USP. Professor Adjunto de Psiquiatria da UFCSPA. Psiquiatra Preceptor no Hospital Materno-infantil Presidente Vargas. Membro do Consórcio Brasileiro de Pesquisa em Transtornos do Espectro Obsessivo-compulsivo (CTOC).

Dedicamos este trabalho aos nossos...
pacientes, pela confiança em nós depositada,
alunos, pelo estímulo para
nos mantermos sempre atualizados,
familiares, pela compreensão em relação a nossas
ausências em função do trabalho.

Agradecimentos

Agradecemos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), que, por intermédio do financiamento aos Institutos Nacionais de Ciência

e Tecnologia (INCT), em especial do INCT Translacional em Medicina, tem proporcionado a manutenção das atividades de pesquisa dos autores de vários capítulos deste livro.

Apresentação

É uma honra apresentar a terceira edição de um livro organizado por Kapczinski, Quevedo e Izquierdo e publicado pela Artmed, reconhecidos unanimemente em nosso meio pela excelência de seu trabalho e de suas contribuições. *Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos: uma abordagem translacional* traz um enfoque inovador, ao enfatizar a fertilização cruzada de conhecimentos básicos e clínicos – objetivo, também, do recém-criado Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina, financiado pelo CNPq, sob responsabilidade de Kapczinski e de vários autores deste livro. Adotando esse enfoque, os autores, escolhidos dentre os profissionais mais experientes e representativos de suas áreas de atuação, têm a difícil missão de identificar relações entre os achados das ciências básicas e a clínica psiquiátrica. Embora ainda estejamos longe de entender como se processam as emoções, ou o que causa as alterações mentais e do comportamento, os avanços tecnológicos e as descobertas terapêuticas dos últimos 50 anos permitem antever a superação da antiga tradição de formular frágeis pontes entre construtos teóricos de baixa repercussão terapêutica, por concepções baseadas em achados científicos com aplicação clínica e abertura de novos caminhos para o desenvolvimento de pesquisas e de melhores tratamentos. Novos paradigmas, construídos com base no crescente volume de conhecimentos sobre a biologia do sistema nervoso, deverão promover

a retomada da inovação em diagnóstico e terapêutica, paralisados pelo evidente esgotamento dos modelos do século XX, atestado pela ausência de medicamentos realmente novos e pela aridez improdutiva das atuais classificações.

Bons livros mantêm seu lugar no ensino e na educação médica continuada por permitirem uma visão longitudinal, coordenada, crítica e didática de um conjunto de assuntos inter-relacionados, sem as pressões de espaço que tendem a tornar os artigos científicos herméticos e de difícil compreensão pelos menos familiarizados com seus temas. Nesta era de vertiginosa disseminação de informações, uma das tarefas mais difíceis é incluir apenas os conhecimentos que se consolidaram ao longo da história e os achados com potencial de resistir à meia-vida da maioria dos resultados de pesquisas científicas, com validade estimada entre 5 e 10 anos. Este livro faz isso por meio de textos bem elaborados, objetivos, precisos, relevantes, confiáveis e atualizados. Eles abordam as mais empolgantes descobertas sobre o funcionamento do sistema nervoso central e dos mecanismos causais e fisiopatológicos de diversos transtornos mentais e do comportamento, incluindo as interfaces neuropsiquiátricas das demências, da epilepsia e da doença de Parkinson. Por isso, será muito útil e importante para quem se inicia, bem como para quem deseja se atualizar sobre o que há de sólido e mais promissor nessa área do conhecimento.

Valentim Gentil

*Professor Titular de Psiquiatria,
Faculdade de Medicina da USP*

Prefácio

É com muito prazer que apresentamos a terceira edição do livro *Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos*. Esta nova edição está em sintonia com os mais recentes avanços no entendimento da fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos e, por isso, recebe o subtítulo *Uma abordagem translacional*.

A pesquisa translacional é uma realidade irreversível na medicina contemporânea e, por consequência, na própria psiquiatria. Consiste basicamente na integração em tempo real dos conhecimentos básicos obtidos em laboratório, inclusive em nível celular e molecular, com os conhecimentos clínicos buscados nas enfermarias e ambulatorios. E tudo isso em uma via de

mão dupla. É a medicina translacional a força motriz que doravante nos conduzirá ao melhor entendimento do cérebro e seu processo de adoecimento, bem como levará ao desenvolvimento de novas e inovadoras estratégias terapêuticas.

Esta edição manteve, em parte, a estrutura original das edições anteriores ao contemplar os principais transtornos psiquiátricos e quadros neurológicos de interesse para a psiquiatria. Optamos por reduzir a quantidade de capítulos para poder aprofundar melhor cada tema abordado. E, para cada tema, buscamos os grupos de pesquisa brasileiros mais proeminentes na área, o que garante a qualidade do material apresentado.

Boa leitura!

Flávio Kapczinski
João Quevedo
Iván Izquierdo

Sumário

PARTE I

Bases biológicas do funcionamento do sistema nervoso central

1. Neuroanatomia funcional e comportamental 23
Leonardo Baldaçara, Gerardo Maria de Araújo Filho, Andrea Jackowski
2. Neurofisiologia e neuroquímica 35
Nadja Schröder, Maria Noêmia Martins de Lima
3. Psiconeuroendocrinologia 55
Marcia Kauer-Sant'Anna, Elisa Brietzke, João Quevedo
4. Psiconeuroimunologia 77
Moisés Evandro Bauer, Antônio Lúcio Teixeira
5. Genética dos transtornos psiquiátricos 87
Marco Aurélio Romano-Silva, Rodrigo Nicolato, Humberto Corrêa
6. Modelos animais de transtornos psiquiátricos 99
Samira S. Valvassori, Camila Orlandi Arent, João Quevedo
7. Bases biológicas da memória 111
Iván Izquierdo
8. Neuroimagem em psiquiatria 127
José Alexandre de Souza Crippa, Geraldo Busatto Filho

PARTE II

Terapias biológicas

9. Psicofarmacologia 145
*Felipe Filardi da Rocha, Humberto Corrêa,
Rodrigo Nicolato, Marco Aurélio Romano-Silva*
10. Eletroconvulsoterapia 155
Juliana Fernandes Tramontina

PARTE III

Os transtornos psiquiátricos

11. Transtornos de ansiedade	167
<i>Michelle Levitan, Marco Hortes N. Chagas, José Alexandre de Souza Crippa, Antonio Egidio Nardi</i>	
12. Transtornos do humor	183
<i>Gabriel Rodrigo Fries, Maurício Kunz, Flávio Kapczinski</i>	
13. Esquizofrenia	195
<i>Jaime Eduardo Cecilio Hallak, Cristiano Chaves, Antonio Waldo Zuardi</i>	
14. Transtornos relacionados ao uso de substâncias	211
<i>André Malbergier, Hercilio de Oliveira Jr.</i>	
15. Transtornos do controle dos impulsos	225
<i>Ygor Arzeno Ferrão, Gabriela de Moraes Costa, Ellis D'Arrigo Busnello</i>	
16. Transtornos da alimentação	241
<i>Anny de Mattos Barroso Maciel, Ana Clara Franco Flores, Alexandre Pinto de Azevedo, Fabio Tapia Salzano, Táki Athanássios Cordás</i>	
17. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade	261
<i>Marcelo Schmitz, Gabriel Ferreira Pheula, Henrique Tschoepke Ludwig, Luis Augusto Rohde</i>	
18. Demências	275
<i>Jerson Laks, Leonardo Lessa Telles</i>	
19. O sono em condições psiquiátricas	289
<i>Monica L. Andersen, Gabriel Natan Pires, Sergio Tufik</i>	
20. As epilepsias	311
<i>Roger Walz, Kátia Lin, Marcelo Neves Linhares</i>	
21. Doença de Parkinson: manifestações neuropsiquiátricas	329
<i>Artur F. Schumacher Schuh, Carolina L. M. Francisconi, Carlos R. M. Rieder</i>	

The background is a dark, gradient grey. On the left side, there are two large, textured, light-grey shapes that resemble parts of a human body, possibly a neck and a shoulder, rendered in a soft, ethereal style. A horizontal line of small, bright white spheres is positioned across the middle of the image, behind the main text.

parte I

Bases biológicas do funcionamento do sistema nervoso central

Neuroanatomia funcional e comportamental

Leonardo Baldaçara
Gerardo Maria de Araújo Filho
Andrea Jackowski

1

O sistema nervoso possui notável complexidade, que define uma série de aspectos relacionados à interação dos indivíduos com o mundo. Ele pode ser dividido de muitas formas, que variam de acordo com diversos critérios de classificação. Alguns desses critérios são:

- **Critérios anatômicos** – sistema nervoso central (SNC; encéfalo e medula espinhal) e sistema nervoso periférico (nervos, gânglios e terminações nervosas)
- **Critérios embriológicos** – prosencéfalo (telencéfalo e diencéfalo – cérebro), mesencéfalo e rombencéfalo (metencéfalo – cerebelo e ponte – e mielencéfalo – bulbo)
- **Segmentação ou metameria** – sistema nervoso somático (aferente e eferente) e sistema nervoso visceral (sistema nervoso autônomo: simpático e parassimpático)
- **Critério comportamental** – segundo este critério, o cérebro humano pode ser dividido em quatro componentes principais: córtex sensitivo primário, córtex motor primário, córtex associativo e sistema límbico

Na seção Componentes do Sistema Nervoso Central (adiante), serão descritos todos os componentes que constituem o SNC e suas respectivas funções, utilizando os critérios anatômicos.

NEURODESENVOLVIMENTO

Cada vez mais se sugere que os transtornos psiquiátricos evoluem a partir de um neurodesenvolvimento atípico. Os estudos epidemiológicos transversais mais bem delimitados evidenciam que mais da metade dos adultos que apresentam algum tipo de doença mental ao longo da vida começa a manifestar seus sintomas já na infância. Portanto, é fundamental entender a trajetória típica do neurodesenvolvimento para estudar as possíveis implicações de seus desvios na fisiopatologia dos transtornos mentais.

Cada vez mais se sugere que os transtornos psiquiátricos evoluem a partir de um neurodesenvolvimento atípico.

É fundamental entender a trajetória típica do neurodesenvolvimento para estudar as possíveis implicações de seus desvios na fisiopatologia dos transtornos mentais.

O SNC começa a ser conformado a partir da formação do tubo neural, que ocorre na segunda semana gestacional. A formação do tubo neural é definida pela carga genética e modulada por fatores ambientais. Por volta da quinta semana gestacional, o tubo neural, que é originado do folheto embrionário mais externo (ectoder-

me), fecha-se por completo, dando início ao processo de diferenciação e proliferação celular. Aproximadamente na décima segunda semana de gestação, o número de neurônios atinge seu máximo. É nesse período que tem início o processo de migração neuronal, no qual, orientadas pelas células da glia por meio de um processo mediado pelas diversas moléculas de adesão, as células neuronais migram para formar as diferentes camadas corticais. As células neuronais que nascem na zona ventricular migram radialmente, usando as células da glia como ancoragem e dando origem às células piramidais. As células geradas na porção embrionária mais ventral migram tangencialmente e dão origem aos interneurônios corticais. A sinaptogênese tem início por volta da vigésima segunda semana gestacional. Uma vez no córtex cerebral, cada neurônio precisa “encontrar” a posição adequada e estabelecer conexões sinápticas funcionais; caso contrário, será eliminado pelo processo de apoptose. Falhas

em qualquer um desses elementos podem causar alteração do desenvolvimento, resultando em lesões mais ou menos focais, dependendo da extensão e do tipo de defeito envolvido. Já o processo de mielinização tem início no final da gestação e prossegue até a vida adulta.

É importante salientar que tanto o processo de maturação cortical como o de mielinização seguem uma trajetória muito específica e organizada. O processo de maturação cortical inicia-se nas regiões cerebrais dorsais no sentido posterior-anterior (parietal-frontal) e superior-inferior (Fig. 1.1) A maturação cortical apresenta uma trajetória linear, quadrática ou cúbica, de acordo com a citoarquitetura da região cerebral. Regiões que apresentam isocórtex (quase todo o córtex cerebral) têm uma trajetória cúbica de neurodesenvolvimento, sendo que a espessura cortical dessas regiões aumenta durante a infância e atinge seu ápice ao final desta, diminui na adolescência e se es-



FIGURA 1.1

Trajetória da maturação cortical.

tabiliza durante a fase adulta. Por sua vez, regiões que apresentam isocórtex e córtex agranular (ínsula e cíngulo anterior e subgenual) têm um desenvolvimento quadrático em que se observa um aumento da espessura cortical na infância, seguido por diminuição na adolescência, sem que exista um período de estabilização nas três primeiras décadas de vida. Já em outras regiões corticais com citoarquitetura mais primitiva (alocórtex), como nas regiões límbicas, observa-se diminuição linear na espessura cortical.

A hipótese de alterações do neurodesenvolvimento tem sido estudada no autismo, no transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), no transtorno bipolar (TB) e, principalmente, na esquizofrenia. A esquizofrenia é uma doença de alta prevalência, afetando 1% da população ao longo da vida, sobretudo indivíduos na transição da adolescência para a vida adulta. Sua etiologia envolve uma série de fatores biológicos (genéticos e do neurodesenvolvimento) e ambientais (infecção viral, lesões fetais, abuso de drogas) que predisõem o indivíduo ao aparecimento da doença. Um dos mecanismos propostos é que a predisposição genética para o desenvolvimento da esquizofrenia determinaria uma maior tendência a fatores ambientais precoces (complicações obstétricas como infecção viral e lesões fetais), que causariam alterações neurofisiológicas e estruturais (alteração da arborização neuronal, dopaminérgica, etc.). Essas alterações centrais tornariam os indivíduos mais vulneráveis aos fatores ambientais tardios (p. ex., consumo de drogas) para a ocorrência do primeiro episódio psicótico. No mecanismo proposto, o indivíduo apresentaria um neurodesenvolvimento normal de início, mas seria submetido a um dano no período mais crítico do desenvolvimento (trauma perinatal, infecção viral congênita, restrição proteica, dieta pobre), o que alteraria a citoarquitetura cerebral e promoveria maior vulnerabilidade à doença. Outro mecanismo seria o indivíduo já apresentar um desenvolvimento alterado desde o início, não aparente nos primeiros anos e evidenciado durante a maturação por algum fator

estressor. Essa segunda hipótese explicaria por que, dos indivíduos submetidos às mesmas condições patogênicas, apenas aqueles com vulnerabilidade maior evoluem para esquizofrenia.

COMPONENTES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Lobos frontais

Os lobos frontais estão envolvidos nas funções executivas (tomadas de decisão, planejamento, solução de problemas e raciocínio), no controle motor voluntário, na cognição, na inteligência, na atenção, no processamento e na expressão da linguagem, na motivação, entre outros. Apresentam como subestruturas o córtex pré-frontal (dorsolateral, ventromedial, orbitofrontal) e medial, envolvidos nas chamadas funções superiores, o córtex pré-motor, o córtex motor primário e a área de Broca (expressão da linguagem).

As lesões dos lobos frontais, de acordo com suas sub-regiões, podem levar a paralisias motoras (córtex pré-motor e motor primário), comportamento desinibido, irritabilidade, comportamento explosivo, conduta social inadequada, dificuldades nas tomadas de decisão, dificuldades nas interações sociais, alterações do humor e dificuldades na expressão linguística, bem como a alterações da personalidade. Na esquizofrenia, no TB e no TDAH, observam-se disfunções localizadas dos lobos frontais.

Estudos recentes, baseados em em várias evidências na área de neuro-

Estudos recentes, baseados em várias evidências na área de neurociências (neuroanatomia estrutural, neuroanatomia funcional, estimulação cerebral), têm demonstrado um envolvimento importante do córtex pré-frontal no processo de aparecimento dos sintomas comportamentais presentes em grande parte dos transtornos psiquiátricos.

anatomia estrutural, neuroanatomia funcional, estimulação cerebral), têm demonstrado um envolvimento importante do córtex pré-frontal no processo de aparecimento dos sintomas comportamentais presentes em grande parte dos transtornos psiquiátricos. Os achados, no entanto, demonstram participações diferentes daquelas das duas principais sub-regiões do córtex pré-frontal (ventromedial e dorsolateral), principalmente em consequência de diferentes padrões de conectividade.

O córtex pré-frontal ventromedial é composto pela porção ventral do córtex pré-frontal medial e pela parte medial da região orbital. Ele apresenta projeções para o hipotálamo e para a substância cinzenta periaquedutal (controle autônomo dos processos ligados às emoções), para a região ventral do estriado (envolvido no circuito da recompensa) e para a amígdala (envolvida em processos emocionais ligados ao medo). Já o córtex pré-frontal dorsolateral inclui a região média e superior dos giros frontais e a parte lateral dos lobos frontais, apresentando conexões com o córtex, com o sensorial, com áreas pré-motoras e com as áreas laterais do córtex parietal. Em função dos padrões distintos de conectividade, tais regiões têm sido associadas a funções diferentes. Enquanto o córtex pré-frontal dorsolateral está envolvido nas funções “executivas”,

Enquanto o córtex pré-frontal dorsolateral está envolvido nas funções “executivas”, associadas a aprendizado, memória e execução de atividades, o córtex pré-frontal ventromedial está implicado nas funções “emocionais” ou “afetivas”, ou seja, na produção e no controle das emoções.

associadas a aprendizado, memória e execução de atividades, o córtex pré-frontal ventromedial está implicado nas funções “emocionais” ou “afetivas”, ou seja, na produção e no controle das emoções. As evidências, no entanto, demonstram que, em alguns transtornos mentais, como na depressão e na esquizofrenia, há presença de sinto-

mas tanto da esfera cognitiva como da comportamental, sugerindo um padrão de interação entre essas duas regiões.

Lobos temporais

Os lobos temporais estão relacionados a memória, audição, processamento e percepção de informações sonoras, reconhecimento de faces e objetos, capacidade de entender a linguagem, processamento visual de ordem superior e regulação das reações emocionais. Possuem como subestruturas a amígdala, o córtex auditivo primário e a área de Wernicke, além dos giros temporais.

A lesão dos lobos temporais pode resultar em agnosias e prejuízo da memória e da compreensão da linguagem. Na demência de Alzheimer ocorre, principalmente, atrofia do lobo temporal medial, que se inicia no córtex entorrinal, hipocampo e amígdala. Na esquizofrenia, há descrição de disfunção do lobo temporal, mesmo em familiares saudáveis.

Lobos parietais

Os lobos parietais estão envolvidos na percepção e na integração da informação somatossensorial (tato, pressão, temperatura e dor), no processamento visuoespacial, na atenção, na orientação espacial e na representação numérica. Apresentam como subestruturas o córtex somestésico, os lobos parietais superior e inferior e o pré-cúneo.

A lesão dos lobos parietais pode levar a perda da habilidade em localizar e reconhecer objetos e partes do corpo (heminegligência), dificuldade em discriminar a informação sensorial, desorientação e falta de coordenação.

Lobos occipitais

São os únicos lobos aos quais podem ser atribuídas funções específicas (visão da cor, do movimento, da profundidade, da distância).

Apresentam como principais estruturas as áreas visuais (primária e secundária). Lesão nessa área pode levar a cegueira, alucinações, inabilidade em ver cores e sinestesia.

Lobo da ínsula

O lobo da ínsula fica coberto por partes dos lobos temporal, frontal e parietal, sendo visualizado apenas quando se afastam os lábios do sulco lateral. Apresenta importante função na percepção gustativa (paladar). Constitui-se, em parte, do sistema límbico, estando envolvido na coordenação das emoções. Alterações da ínsula podem levar a perda do paladar. Estudos recentes de neuroimagem estrutural e funcional envolvendo pacientes com transtornos psiquiátricos observaram alterações na ínsula, confirmando seu envolvimento nos processos emocionais.

Sistema límbico

O sistema límbico é constituído por um grupo de estruturas envolvidas no processamento e na regulação das emoções, na memória e no interesse sexual.

O sistema límbico é constituído por um grupo de estruturas envolvidas no processamento e na regulação das emoções, na memória e no interesse sexual. Foi inicialmente descrito por James Papez, em 1937. O então denominado “circuito de Papez” era composto pelo hipocampo, pelo fórnice, pelos corpos mamilares, pelo núcleo anterior do tálamo e pelo giro do cíngulo; mais tarde, a amígdala, a área fronto-basal anterior e o córtex orbitofrontal foram acrescentados. Constitui um importante sítio de ação das medicações psiquiátricas, por possuir sinapses de vários circuitos neuronais envolvidos nos transtornos psiquiátricos (noradrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos, entre outros). Alterações no sistema límbico têm sido evidenciadas na maioria dos estudos de neuroimagem estrutural e funcional envolvendo pacientes com

transtornos psiquiátricos. As principais estruturas que compõem o sistema límbico serão descritas a seguir.

Amígdala: envolvida no processamento do medo e das emoções, no aprendizado, na recompensa e na resposta de fuga ou luta. Lesão nessa área pode levar a agressividade, irritabilidade, perda do controle emocional, disfunção da memória de curto prazo e dificuldade em reconhecer emoções. Sua disfunção já foi observada em diversos transtornos, entre eles: depressão, transtorno bipolar, transtorno de estresse pós-traumático, demências, autismo e transtorno da personalidade *borderline*. Alterações estruturais e funcionais da amígdala foram observadas na esquizofrenia e no transtorno bipolar.

A amígdala está envolvida no processamento do medo e das emoções, no aprendizado, na recompensa e na resposta de fuga ou luta. Lesão nessa área pode levar a agressividade, irritabilidade, perda do controle emocional, disfunção da memória de curto prazo e dificuldade em reconhecer emoções.

Hipocampo: o hipocampo é, em essência, uma faixa curva de córtex primitivo (arqui-córtex) localizada na porção medial do lobo temporal. Medial e inferiormente, o hipocampo é contíguo ao subículo, ao pré-subículo e ao parassubículo, repousando sobre o córtex entorrinal e o giro para-hipocampal. O termo “hipocampo” costuma ser utilizado para descrever o conjunto formado por duas regiões interligadas: o giro denteado e o hipocampo propriamente dito (“corno de Amon”, CA). Ambos apresentam uma organização interna trilaminada, composta por dois tipos de células principais: as células granulares do giro denteado e as células piramidais do CA, sendo estas divididas nos setores CA1, CA2 e CA3. Cada uma dessas regiões mantém um padrão organizado de conexões intrínsecas e extrínsecas, sendo a principal aferência para o hipocampo originada no córtex entorrinal. O hipocampo

apresenta como funções principais o armazenamento da memória recente, a formação da memória de longo prazo e a orientação espacial. A lesão dessa estrutura leva a prejuízo da memória e desorientação, sendo uma das primeiras estruturas acometidas na demência de Alzheimer (inclusive, a redução de seu volume é um dos marcadores mais precoces para o declínio cognitivo).

Giro do cíngulo: está relacionado ao processamento da dor, das emoções, da memória e da autorregulação. Lesão nessa área está associada a emoções inapropriadas, falta de medo, prejuízo da sensação de dor e prejuízo do aprendizado. Sua disfunção já foi observada no autismo, no transtorno bipolar, na depressão, no transtorno obsessivo-compulsivo, no transtorno de estresse pós-traumático e na esquizofrenia.

Hipotálamo: regula o comportamento e as atividades fisiológicas do organismo. Controla muitas funções autonômicas, como fome, sede, temperatura, pressão arterial, frequência cardíaca e atividade sexual. Integra informação de diversas áreas em resposta a diversos estímulos, tais como a luz, que regula o ciclo circadiano. Os sintomas da lesão do hipotálamo podem estar relacionados a agressividade, estresse, hipotermia, hipersonia, letargia, automutilação, ganho ou perda de peso e aumento ou diminuição do desejo sexual. Sua disfunção já foi relacionada a depressão, transtorno bipolar, esquizofrenia e transtorno de estresse pós-traumático. Faz parte do chamado eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, atualmente bastante investigado pela estreita relação existente entre sintomas psiquiátricos e disfunções endócrinas.

NEUROTRANSMISSORES E VIAS

Dopamina

As principais vias dopaminérgicas têm origem sobretudo na área tegmentar ventral e na substância negra e se projetam para o córtex pré-frontal, o córtex frontal basal, o *nu-*

cleus acumbens, o núcleo estriado, o tálamo, o hipotálamo, a amígdala e o hipocampo. As vias dopaminérgicas estão relacionadas à regulação dos movimentos, ao sistema de recompensa, à cognição, aos sintomas psicóticos e a outras funções (Fig. 1.2).

Noradrenalina

As vias noradrenérgicas têm origem principalmente na área tegmentar lateral, no tronco encefálico, e se projetam para os mesmos locais das dopaminérgicas, além do cerebelo e da medula espinal. Estão relacionadas com regulação do humor, vigília, cognição e outras funções (Fig. 1.3).

Serotonina

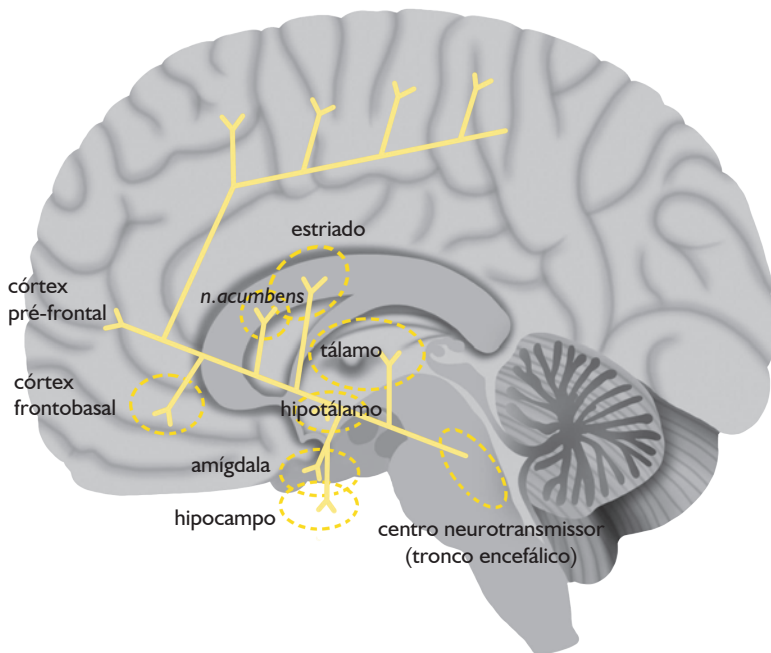
As vias serotoninérgicas têm origem nos núcleos da rafe, no tronco encefálico, e se projetam para os mesmos locais das vias noradrenérgicas. Estão relacionadas com a regulação do humor, da ansiedade, do sono e da dor (Fig. 1.4).

Acetilcolina

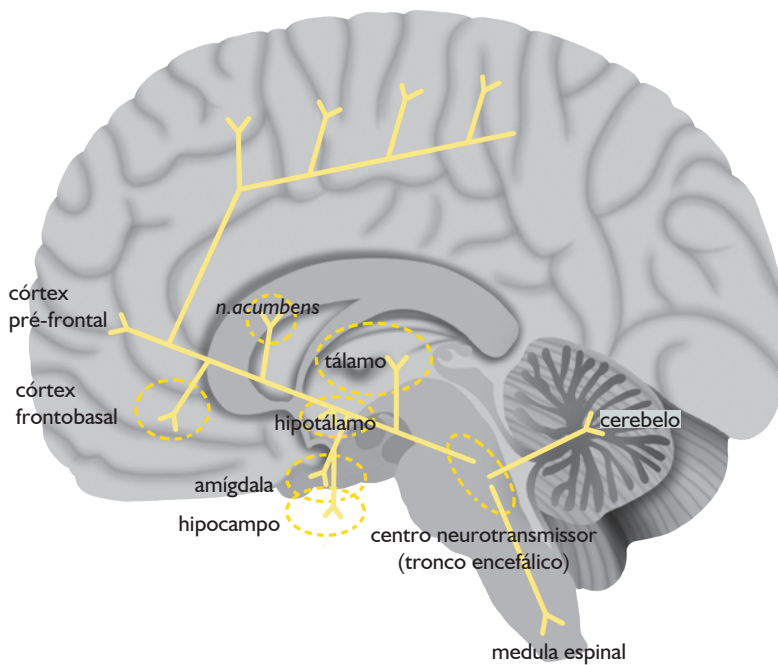
Os circuitos da acetilcolina têm origem no tronco encefálico, no núcleo estriado, no núcleo basal de Meynert, no núcleo septal medial e na banda diagonal de Broca (presente no córtex frontal basal). Projetam-se para o córtex pré-frontal, o córtex frontal basal, o hipotálamo, a amígdala e o hipocampo, estando relacionados com a cognição, principalmente com a memória (Figs. 1.5 e 1.6).

Histamina

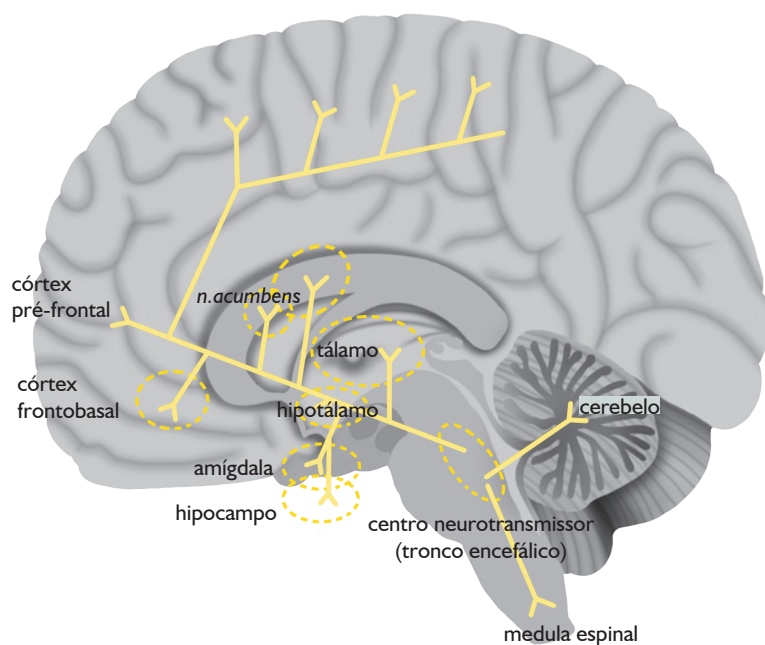
Os circuitos histamínicos têm origem no hipotálamo e se projetam para núcleos da base, para a região frontal, para a amígdala, para o hipocampo, para o tálamo e para a medula espinal. Estão relacionados com o despertar, o estado de vigília e o sono (Fig. 1.7).

**FIGURA 1.2**

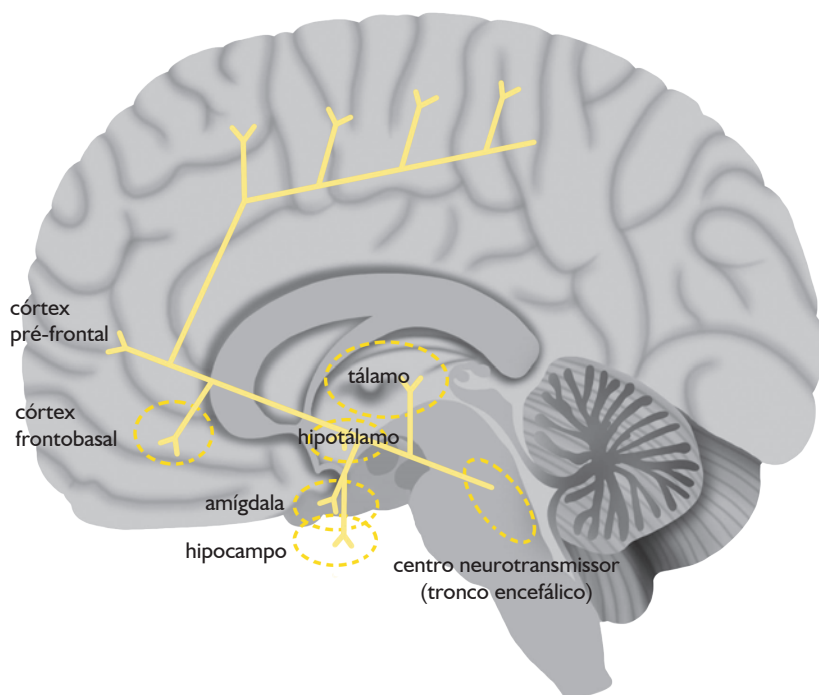
Principais projeções dopaminérgicas originadas no tronco encefálico.

**FIGURA 1.3**

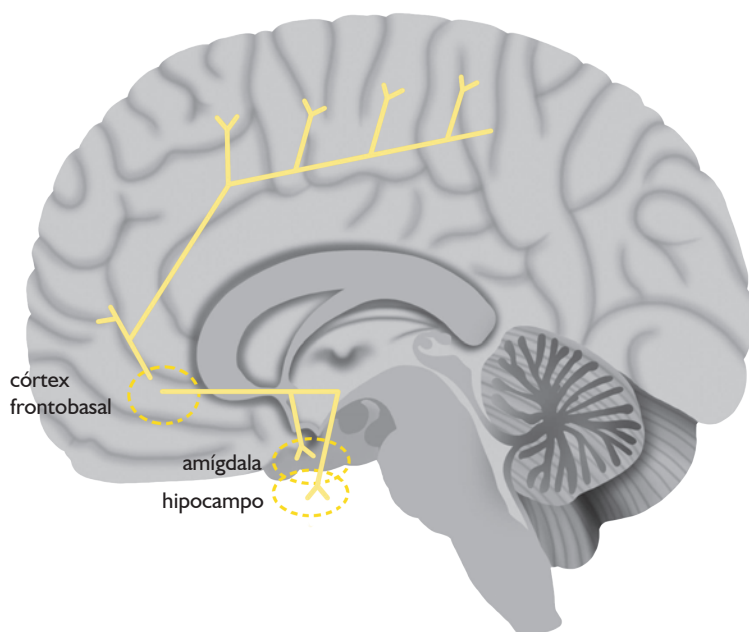
Principais projeções noradrenérgicas originadas no tronco encefálico.

**FIGURA 1.4**

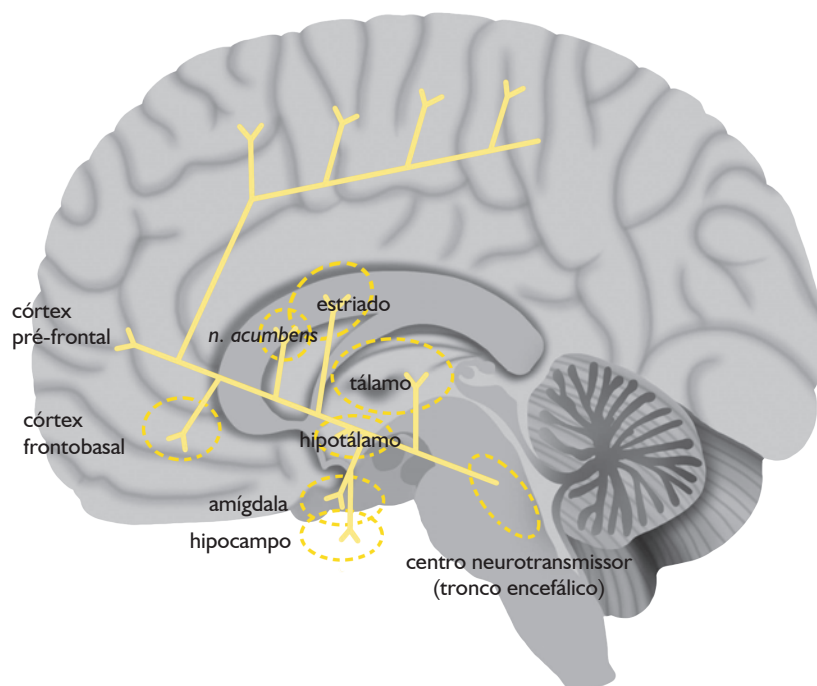
Principais projeções serotoninérgicas originadas no tronco encefálico.

**FIGURA 1.5**

Principais projeções colinérgicas originadas no tronco encefálico.

**FIGURA 1.6**

Projeções colinérgicas do córtex frontobasal.

**FIGURA 1.7**

Principais projeções histaminérgicas originadas no hipotálamo (núcleo tuberomamilar).

GABA

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC, estando presente na maioria dos circuitos.

Glutamato

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório presente no sistema nervoso central.

PRINCIPAIS CIRCUITOS ENVOLVIDOS NO COMPORTAMENTO

Circuitos corticocorticais

Os circuitos corticocorticais são os mais importantes para a regulação do comportamento e a cognição, pois processam as informações e promovem a interação dos demais circuitos neuronais.

Os circuitos corticocorticais são os mais importantes para a regulação do comportamento e a cognição, pois processam as informações e promovem a interação dos demais circuitos neuronais. Por meio desses circuitos, uma região cerebral pode influenciar a atividade

não só de outra, mas também, de forma indireta, de uma terceira região. Um exemplo é o circuito do córtex pré-frontal dorsolateral, que se conecta com a amígdala e o hipocampo por meio de conexões esparsas, mas tem influência indireta no funcionamento dessas estruturas pelo cíngulo anterior e pelo córtex orbitofrontal.

Circuito córtico-talâmico-estriado-cortical

O circuito córtico-talâmico-estriado-cortical (CTEC) permite que a informação seja enviada do córtex para estruturas inferiores. O córtex pré-frontal se projeta para o estriado e, depois, para o tálamo. Ambos, tálamo e

estriado, interagem apenas com áreas específicas do córtex. O estriado, por sua vez, apresenta conexões entre seus componentes e, posteriormente, se conecta ao tálamo. O tálamo retorna o estímulo à área em que se originou o estímulo no córtex pré-frontal. Exemplos de funções relacionadas:

- Circuito CTEC para funções executivas: córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) – estriado – tálamo – CPFDL
- Circuito CTEC para atenção: região dorsal do cíngulo anterior (RDCA) – estriado inferior – tálamo – RDCA
- Circuito CTEC para as emoções: região subgenual do cíngulo anterior (RSCA) – *nucleus accumbens* – tálamo – RSCA
- Circuito CTEC para a impulsividade: córtex orbitofrontal (COF) – caudado inferior – tálamo – COF

Esses circuitos iniciam e terminam em uma célula piramidal. Basicamente, seu funcionamento se deve a aferências inibitórias (mediadas pelo GABA) e eferências excitatórias (mediadas pelo glutamato). As eferências seguem uma distribuição topográfica, na qual as células piramidais das lâminas 1 e 2 se projetam para outras áreas do córtex; as células da lâmina 5, para o estriado e o tronco encefálico; e as células da lâmina 6, para o tálamo. Tanto o GABA como o glutamato exercem a função de regular o início ou o fim da atividade da célula piramidal (fenômeno liga-desliga). Entretanto, há outros neurotransmissores que regulam o tônus de seus circuitos, tais como a noradrenalina, a dopamina, a serotonina, a acetilcolina e a histamina. Esses neurotransmissores têm o papel de intensificar o sinal da eferência e, assim, evitam que a célula seja estimulada por outros estímulos provenientes de outras áreas. Ou seja, esses neurotransmissores auxiliam na seleção do estímulo.

Por sua vez, a liberação das monoaminas é regulada por transportadores pré-sinápticos e enzimas metabolizadoras. Essa regulação é responsável pela eficiência do processamento das informações. Tal dado

é de extrema importância, pois o funcionamento desses fatores é secundário aos mecanismos genéticos ambientais.

NEUROIMAGEM E AS CORRELAÇÕES COM OS PRINCIPAIS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

A hipótese de que os sintomas psiquiátricos ocorreriam como consequência das lesões de estruturas cerebrais relacionadas ao processamento emocional e cognitivo encontra subsídios em estudos com humanos, que têm demonstrado redução no volume cerebral em diferentes transtornos psiquiátricos.

A hipótese de que os sintomas psiquiátricos ocorreriam como consequência das lesões de estruturas cerebrais relacionadas ao processamento emocional e cognitivo encontra subsídios em estudos com humanos, que têm demonstrado redução no volume cerebral em diferentes transtornos psiquiátricos.

A busca de um substrato anatômico para os transtornos neuropsiquiátri-

cos avançou consideravelmente nas últimas duas décadas, graças à utilização de técnicas mais precisas e refinadas de neuroimagem. As técnicas de ressonância magnética estrutural (RMe), ressonância magnética funcional (RMf), tomografia por emissão de fóton único (SPECT), tomografia por emissão de pósitrons (PET) e imagem dos tensores de difusão (DTI) têm se tornado ferramentas importantes para a compreensão da arquitetura e do funcionamento cerebral normal e patológico.

As técnicas de neuroimagem estrutural (RM e DTI) permitem, de uma maneira segura e não invasiva, a avaliação da integridade anatômica do cérebro como um todo e de estruturas específicas; o delineamento de histoarquitetura; a medida volumétrica de compartimentos (substância cinzenta, substância branca e líquido cefalorraquidiano); e a avaliação microestrutural da substância

branca e da integridade de tratos. Assim, a investigação de alterações neuroestruturais em doenças neuropsiquiátricas é uma das importantes linhas de pesquisa que têm por objetivo delimitar modelos fisiopatológicos para essas doenças. Em contrapartida, as técnicas de neuroimagem molecular (SPECT e PET) são um novo e prolífico paradigma de pesquisa em neurociências, permitindo medir *in vivo* proteínas cerebrais, como neuror-receptores, transportadores e enzimas. Por meio da junção entre a neurociência molecular e os estudos clínicos, a neuroimagem molecular permite um maior entendimento da fisiopatologia das doenças neuropsiquiátricas e colabora com o desenvolvimento de métodos diagnósticos mais precisos e tratamentos farmacológicos mais eficazes.

Estudos utilizando técnicas de RMe têm evidenciado redução volumétrica do hipocampo, da amígdala e do giro parahipocampal, particularmente à esquerda, em pacientes com esquizofrenia quando comparados a controles saudáveis. Outros estudos observaram que essas reduções poderiam estar correlacionadas à gravidade das manifestações psicopatológicas. Pesquisas usando a técnica de espectroscopia por ressonância mag-

nética demonstraram menor concentração de N-acetil-aspartato, um marcador indireto de viabilidade neuronal, no córtex frontal e no hipocampo de pacientes esquizofrênicos. Da mesma forma, pesquisas utilizando a técnica de RM observaram diminuição do volume de substância cinzenta no córtex pré-frontal, no hipocampo e na amígdala

Estudos utilizando técnicas de RMe têm evidenciado redução volumétrica do hipocampo, da amígdala e do giro parahipocampal, particularmente à esquerda, em pacientes com esquizofrenia quando comparados a controles saudáveis. Outros estudos observaram que essas reduções poderiam estar correlacionadas à gravidade das manifestações psicopatológicas.

la em pacientes com episódio depressivo em comparação com controles saudáveis, correlacionando os achados ao tempo de doença, à gravidade e ao número de episódios.

REFERÊNCIAS

- GIEDD, J. N. et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience*, v. 2, n. 10 p. 861-863, 1999.
- GOGTAY, N. et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America U S A*, v. 101, n. 21, p. 8174-8179, 2004.
- HARDAN, A. Y. et al. Magnetic resonance imaging study of the orbitofrontal cortex in autism. *Journal of Child Neurology*, v. 21, n. 10, p. 866-871, 2006.
- JACKOWSKI, A. P. et al. Neurostructural imaging findings in children with post-traumatic stress disorder: brief review. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, v. 63, n. 1, p. 1-8, 2009.
- JACOBSEN, L. K. et al. Childhood-onset schizophrenia: implications of clinical and neurobiological research. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, v. 39, p. 101-113, 1998.
- JARSKOG, L. F.; LIEBERMAN, J. A. et al. Neuroprotection in schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 67, n. 9, p. 9, 2006.
- JERNIGAN, T. L. et al. Maturation of human cerebrum observed in vivo during adolescence. *Brain: a Journal of Neurology*, v. 114, p. 2037-2049, 1991.
- KOENINGS, M. et al. The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research*, v. 201, n. 2, p. 239-243, 2009.
- LACERDA, A. L. et al. Anatomic evaluation of the orbitofrontal cortex in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, v. 55, n. 4, p. 353-358, 2004.
- LACERDA, A. L. et al. Morphology of the orbitofrontal cortex in first-episode schizophrenia: relationship with negative symptomatology. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 31, n. 2, p. 510-516, 2007.
- LACERDA, A. L. T. et al. *Depressão: do neurônio ao funcionamento social*. Porto Alegre: Artmed, 2009.
- MARSH, R. et al. Neuroimaging studies of normal brain development and their relevance for understanding childhood neuropsychiatric disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, v. 47, n. 11, p. 1233-1251, 2008.
- MENESES, M. S. *Neuroanatomia aplicada*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- PAUS, T. et al. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nature Reviews Neuroscience*, v. 9, n. 12, p. 947-957, 2008.
- PFEFFERBAUM, A. et al. A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Archives of Neurology*, v. 51, n. 9, p. 874-887, 1994.
- SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A. *Compêndio de psiquiatria: ciências do comportamento e psiquiatria clínica*. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- SHAW, P. et al. Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *The Journal of Neuroscience*, v. 28, n. 14, p. 3586-3594, 2008.
- SOWELL, E. R. et al. In vivo evidence for post-adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. *Nature Neuroscience*, v. 2, n. 10, p. 859-861, 1999.
- STAHL, S. M. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2008.
- THOMPSON, P. M. et al. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America U S A*, v. 98, n. 20, p. 11650-11655, 2001.

Neurofisiologia e neuroquímica

Nadja Schröder
Maria Noêmia Martins de Lima

2

O sistema nervoso central (SNC) tem a capacidade de integrar informações obtidas de diversas fontes externas e internas, desencadeando uma resposta comportamental por meio de circuitos neurais formados pelas células nervosas. Compreender as propriedades sinalizadoras das células nervosas é, portanto, essencial para o entendimento das bases biológicas do comportamento, bem como de suas formas patológicas.

As células nervosas comunicam-se por meio de estruturas altamente especializadas, as sinapses. As sinapses podem ser tanto

As sinapses podem ser tanto de natureza química quanto elétrica. Em uma sinapse elétrica, as células pré e pós-sinápticas são conectadas por canais iônicos, os quais permitem o fluxo direto de corrente de uma célula para a outra.

Em uma sinapse química, a excitação da célula pré-sináptica leva à liberação de uma substância química, conhecida como neurotransmissor, na fenda sináptica.

de natureza química quanto elétrica. Em uma *sinapse elétrica*, as células pré e pós-sinápticas são conectadas por canais iônicos, os quais permitem o fluxo direto de corrente de uma célula para a outra. Esse tipo de sinapse representa uma minoria entre as sinapses encontradas no SNC, sendo importante para a sincronização da atividade elétrica de determinados grupos de neurônios.

Em uma *sinapse química*, a excitação da célula pré-sináptica leva à liberação de uma

substância química, conhecida como *neurotransmissor*, na fenda sináptica. Os neurotransmissores são sintetizados e armazenados em vesículas sinápticas na célula pré-sináptica. A despolarização da membrana da célula pré-sináptica provoca a abertura de canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem. A elevação da concentração intracelular de Ca^{2+} é o sinal que causa a liberação dos neurotransmissores a partir das vesículas sinápticas. As vesículas liberam seus conteúdos na fenda sináptica por um processo denominado *exocitose*, no qual a membrana da vesícula funde-se à membrana pré-sináptica, permitindo que o conteúdo das vesículas extravase na fenda sináptica. A membrana vesicular é posteriormente recuperada por um processo de *endocitose*, no qual a vesícula é reciclada e recarregada com neurotransmissor.

A célula pós-sináptica, por sua vez, possui *receptores* para o neurotransmissor, e a ativação desses receptores produz algum tipo de alteração na célula pós-sináptica.

Os receptores para neurotransmissores podem ser de natureza *ionotrópica* ou *metabotrópica*. Os receptores ionotrópicos possuem um canal iônico em sua estrutura. A ligação do neurotransmissor abre o canal iônico associado, provocando alterações rápidas no potencial elétrico pós-sináptico. Os receptores metabotrópicos, também conhecidos como receptores acoplados à proteína G, provocam a ativação de uma cascata enzimática, que resulta na alteração da concentra-

Os receptores para neurotransmissores podem ser de natureza ionotrópica ou metabotrópica.

ção de um segundo mensageiro, o qual pode continuar a cascata, ativando outra enzima, ou afetar diretamente a função de um canal ou até mesmo a taxa de transcrição gênica. Portanto, os receptores metabotrópicos podem afetar a função celular, e, embora frequentemente levem mais tempo para produ-

zir um efeito, os resultados duram mais do que aqueles produzidos pelos receptores ionotrópicos. A Figura 2.1 apresenta de forma esquemática os principais eventos envolvidos em uma sinapse química.

Existem determinados critérios que devem ser atendidos para que uma substân-

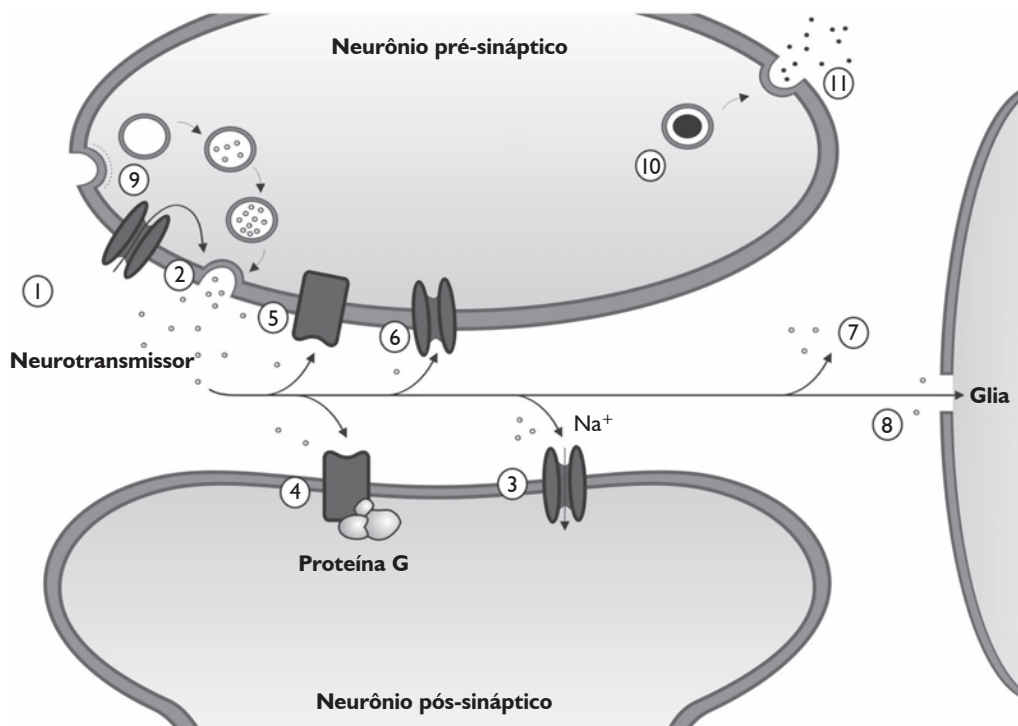


FIGURA 2.1

A sinapse química.

(1) A despolarização abre os canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem na célula pré-sináptica. O influxo de Ca^{2+} e o consequente aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} nas zonas ativas da membrana desencadeia a (2) exocitose das vesículas sinápticas que armazenam o neurotransmissor. O neurotransmissor liberado interage com receptores (3) ionotrópicos ou (4) metabotrópicos na membrana da célula pós-sináptica. (5) Os receptores dos neurotransmissores, também presentes na membrana da célula pré-sináptica, podem tanto inibir como facilitar a exocitose em uma despolarização subsequente. O neurotransmissor liberado é inativado por meio da recaptação dentro do terminal sináptico via: (6) proteína de transporte sensível ao gradiente de Na^+ (p. ex., dopamina, glutamato e GABA); (7) degradação enzimática (p. ex., acetilcolina e peptídeos); ou (8) captação e metabolização pelas células da glia (p. ex., glutamato). (9) A membrana da vesícula sináptica é reciclada por meio da endocitose. Neuropeptídeos são estocados em (10) grânulos secretórios dentro do terminal nervoso, sendo liberados a partir de (11) outros pontos que não a zona ativa.

Fonte: Adaptada de Holz e Fisher (2005).

cia seja caracterizada como um neurotransmissor:

1. Deve ser sintetizada no neurônio pré-sináptico.
2. Deve produzir uma resposta pós-sináptica.
3. A aplicação exógena da substância ou de seus agonistas farmacológicos deve mimetizar os efeitos da transmissão sináptica.
4. Deve possuir sítios de ação definidos (proteínas receptoras).
5. Deve possuir um mecanismo para terminação da sua ação.

Existem dois mecanismos básicos por meio dos quais a ação dos neurotransmissores é terminada:

1. a degradação enzimática que ocorre na fenda sináptica;
2. a recaptação que se dá pelas proteínas transportadoras de alta afinidade, normalmente encontradas na membrana pré-sináptica, que realizam a recaptação do neurotransmissor, sendo esse o mecanismo mais comum de terminação da ação de neurotransmissores no SNC.

Após a recaptação, o neurotransmissor pode ser degradado ou reutilizado para nova síntese de neurotransmissores dentro do neurônio.

Os neurotransmissores podem ser classificados, de acordo com sua estrutura química, em duas classes principais: *pequenas moléculas transmissoras* e *neuropeptídeos*. As pequenas moléculas transmissoras incluem os aminoácidos neurotransmissores: glutamato, GABA (ácido γ -aminobutírico) e glicina; as catecolaminas: dopamina, noradrenalina e adrenalina; as indolaminas: serotonina e histamina; e a acetilcolina. Os neuropeptídeos representam uma grande família de neurotransmissores que modulam a transmissão sináptica e são armazenados em grandes vesículas densas. Os neuropeptídeos exercem ação modulatória e costumam ser coliberados com as pequenas moléculas

transmissoras pelo mesmo neurônio pré-sináptico. Mais recentemente, purinas, nucleotídeos da purina (ATP) e nucleosídeos (adenosina) foram identificados como neuromoduladores, tanto no SNC como no sistema nervoso periférico, constituindo o sistema purinérgico.

A seguir, serão discutidas as características, as funções e a importância clínica dos principais neurotransmissores.

AMINOÁCIDOS NEUROTRANSMISORES

Glutamato

No início dos anos 1950, a descrição da elevada concentração de ácido L-glutâmico ou de sua forma aniônica, o L-glutamato, livres no encéfalo deu início à considerável especulação sobre seu papel na função do SNC. Em 1959, Hayashi descobriu que o L-glutamato causava convulsões e propôs que ele poderia ser um neurotransmissor central. Em 1959, Curtis, Phillis e Watkins mostraram que o L-glutamato despolarizava e excitava neurônios centrais, ação esperada de um neurotransmissor excitatório; entretanto, vários aspectos da ação do glutamato pareciam argumentar contra uma função neurotransmissora. Essa visão negativa prevaleceu por mais 20 anos. Nas últimas três décadas, muitas pesquisas revelaram uma grande variedade de subtipos de receptores glutamatérgicos, desempenhando as mais variadas funções na transmissão sináptica excitatória. Sendo assim, hoje, o aminoácido L-glutamato é reconhecido como o principal neurotransmissor excitatório no SNC. O glutamato é um aminoácido não essencial que não cruza a barreira hematoencefálica, sendo, portanto, sintetizado no SNC a partir da glicose e de uma variedade de outros precursores. A maior fração do glutamato liberado dos terminais nervosos é captada por células gliais, nas quais é convertido em glutamina. A glutamina é, então, transportada de volta aos terminais nervosos, nos quais é utilizada para a ressíntese de gluta-

mato e GABA. Esse aminoácido excitatório exerce suas ações por meio da ativação de receptores ionotrópicos do tipo AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico), NMDA (N-metil-D-aspartato) e cainato, os quais receberam essa nomenclatura devido a suas afinidades por agonistas seletivos e por receptores gluta-

A ativação de receptores glutamatérgicos ionotrópicos produz respostas pós-sinápticas excitatórias.

matérgicos metabotrópicos (mGlu). A ativação de receptores glutamatérgicos ionotrópicos produz respostas pós-sinápticas excitatórias.

Os receptores glutamatérgicos do tipo AMPA encontram-se amplamente distribuídos no SNC e são compostos de uma família que apresenta quatro subunidades (GluR_{1-4}), as quais são produtos de quatro genes independentes e se associam como tetrâmeros heteroméricos. O fluxo de correntes iônicas por meio dos receptores AMPA que contêm a subunidade GluR_2 costuma ser representado pela entrada de Na^+ da porção extracelular para o compartimento intracelular, e esses receptores apresentam uma baixíssima permeabilidade ao íon Ca^{2+} . Entretanto, receptores AMPA que não contêm a subunidade GluR_2 são de 3 a 5 vezes mais permeáveis a Ca^{2+} do que aos íons monovalentes.

A família de subunidades que formam os receptores NMDA é composta por sete subunidades, NR_1 , NR_{2A-D} e NR_{3A-B} , as quais são produtos de genes independentes. Os receptores NMDA são os únicos, entre todos os receptores para neurotransmissores conhecidos, que necessitam de dois agonistas diferentes para sua ativação. Além do sítio de ligação para glutamato, encontrado na subunidade NR_2 , a ligação da glicina, cujo sítio encontra-se na subunidade NR_1 , parece ser essencial para a ativação do receptor. Cabe ressaltar que o sítio de ligação para glicina no receptor NMDA é farmacologicamente distinto do clássico receptor de glicina inibitório. Além disso, os receptores NMDA apresentam dependência de voltagem: a ligação do glutamato sozinha não é suficiente para

causar a abertura desse canal, devido a um bloqueio deste pelo íon Mg^{2+} . Se a membrana estiver despolarizada por um período de tempo suficiente, o Mg^{2+} sai do poro do canal, desbloqueando-o e permitindo a entrada de Na^+ e Ca^{2+} na célula. O influxo de Ca^{2+} nesse canal parece ser o mais importante mediador de seus efeitos. A elevação da concentração intracelular de Ca^{2+} leva à ativação de uma variedade de enzimas. Assim, a entrada de Ca^{2+} mediada pelo receptor NMDA tem sido implicada em muitas formas de plasticidade sináptica, como a potenciação de longa duração (LTP, do inglês *long-term potentiation*) e a depressão de longa duração (LTD, do inglês *long-term depression*). A LTP e a LTD são formas de plasticidade sinápticas que têm sido amplamente associadas a diversos tipos de aprendizado e memória em estudos comportamentais em animais. Desde a década de 1980, experimentos *in vivo* com animais demonstraram o papel essencial desempenhado pelo receptor NMDA para o aprendizado e a memória.

A entrada de Ca^{2+} mediada pelo receptor NMDA tem sido implicada em muitas formas de plasticidade sináptica, como a potenciação de longa duração (LTP, do inglês *long-term potentiation*) e a depressão de longa duração (LTD, do inglês *long-term depression*).

O receptor glutamatérgico do tipo NMDA também está relacionado com um fenômeno conhecido como excitotoxicidade, o qual tem sido reconhecido como mecanismo de dano ao SNC em condições como a isquemia, a epilepsia e o traumatismo crânioencefálico. A excitotoxicidade envolve uma superativação de receptores NMDA. A hipótese clássica de excitotoxicidade propõe que o influxo de Ca^{2+} devido à estimulação excessiva dos receptores NMDA por glutamato leva à ativação de enzimas que degradam proteínas, membranas e ácidos nucleicos.

Receptores glutamatérgicos do tipo cainato são compostos por cinco famílias (GluK_{1-5}) de subunidades clonadas e que se

associam em diferentes combinações tetraméricas, possivelmente tanto homoméricas quanto heteroméricas, para formar receptores funcionais. Quando comparados a outros receptores glutamatérgicos, percebe-se que houve um retardo no progresso do entendimento das funções do tipo cainato, sobretudo em razão da falta de ferramentas farmacológicas específicas. Mais recentemente, o desenvolvimento de agonistas e antagonistas seletivos, bem como de animais *knockout* para receptores do tipo cainato, tem permitido a caracterização da função desses receptores em uma variedade de funções fisiológicas. Estudos funcionais sugerem que eles desempenhem uma função modulatória na transmissão sináptica e, provavelmente, não representem o alvo pós-sináptico mais importante do glutamato liberado, como é o caso dos receptores AMPA e NMDA. Por ter esse papel modulatório, os receptores cainato representariam um atrativo-alvo terapêutico. O potencial de antagonistas desses receptores como anticonvulsivantes e neuroprotetores foi indicado com base em observações de que o ácido cálcico induz convulsões e neurotoxicidade. Do mesmo modo, devido ao fato de esse ácido ativar nociceptores, os antagonistas de receptores de cainato apresentam um potencial como analgésicos.

Até hoje, oito membros da família de receptores glutamatérgicos metabotrópicos acoplados à proteína G foram identificados (mGluR₁₋₈), os quais foram divididos em três grupos: grupo I (mGluR_{1, 5}), grupo II (mGluR_{2, 3}) e grupo III (mGluR_{4, 6, 7, 8}), com base em sua homologia estrutural, no acoplamento a cascatas de segundos mensageiros e em suas propriedades farmacológicas. O grupo I é predominantemente acoplado à fosfolipase C, via G_q/G₁₁, enquanto os grupos II e III são acoplados à inibição da atividade da adenilato ciclase via G_i/G_o. Ainda que os membros da família mGluR possam mediar a transmissão sináptica por meio da ativação de potenciais excitatórios pós-sinápticos lentos, eles, em geral, exercem um papel modulatório, regulando a excitabilidade neuronal, a transmissão simpática

e a plasticidade neural. A sinalização mediada por mGluR é alcançada tanto pela ativação das cascatas intracelulares de segundos mensageiros e pela subsequente regulação de efetores como pela ação direta das subunidades βγ da proteína G heterotrimérica, como, por exemplo, da modulação da atividade de canais iônicos.

GABA (ácido γ-aminobutírico) e glicina

O GABA e a glicina são os dois principais neurotransmissores inibitórios. Ambos possuem receptores ionotrópicos permeáveis ao íon cloreto (Cl⁻).

Assim como o glutamato, o GABA foi identificado no SNC nos anos 1950.

Hoje, sabe-se que pelo menos um terço das sinapses no SNC são GABAérgicas, sendo comumente encontradas em interneurônios de circuitos locais, embora as células de Purkinje do cerebelo representem um exemplo de neurônios de projeção GABAérgica.

A enzima ácido glutâmico descarboxilase (GAD) é encontrada exclusivamente em neurônios GABAérgicos e catalisa a conversão do glutamato em GABA. Um dos cofatores da GAD é o piridoxal fosfato. Uma vez que este é sintetizado a partir da vitamina B₆, a deficiência dessa vitamina pode levar à diminuição na síntese do GABA e, consequentemente, à perda da inibição sináptica, podendo provocar convulsões que, em alguns casos, como em crianças, podem ser fatais. O mecanismo de remoção do GABA é semelhante ao do glutamato: tanto neurônios como células da glia contêm transportadores de alta afinidade que medeiam a recaptação do GABA. A maior parte do GABA recaptado é convertida em succinato, o qual é subsequentemente metabolizado pelo ciclo de Krebs.

O GABA e a glicina são os dois principais neurotransmissores inibitórios. Ambos possuem receptores ionotrópicos permeáveis ao íon cloreto (Cl⁻).

Os potenciais inibitórios pós-sinápticos (PIPSs) no cérebro são mediados, sobretudo, por receptores GABAérgicos. Várias classes desses receptores foram identificadas: os do tipo GABA_A são receptores ionotrópicos e formam canais seletivos ao Cl⁻, que medeiam a inibição sináptica rápida no cérebro; os do tipo GABA_B são receptores metabotrópicos, tendem a ser de ação mais lenta e desempenham um papel modulatório, sendo, em geral, encontrados em terminais pré-sinápticos, nos quais inibem a liberação de transmissores. Os receptores GABA_A são membros da superfamília do receptor nicotínico da acetilcolina. O complexo receptor-canal GABA_A é composto de uma mistura de cinco subunidades das famílias α , β , γ e ρ . Isso dá origem a receptores com propriedades variadas, dependendo da composição específica de subunidades do receptor. A subunidade α possui um sítio de ligação para benzodiazepínicos. As ações clínicas dos benzodiazepínicos, junto com outras duas classes

As ações clínicas dos benzodiazepínicos, junto com outras duas classes de fármacos depressores do SNC (os barbitúricos e os esteroides anestésicos), parecem estar relacionadas com sua habilidade de ligarem-se aos receptores GABA_A, aumentando as correntes por meio do receptor.

de fármacos depressores do SNC (os barbitúricos e os esteroides anestésicos), parecem estar relacionadas com sua habilidade de ligarem-se aos receptores GABA_A, aumentando as correntes por meio do receptor. Os canais individuais GABA_A não permanecem continuamente abertos na presença de GABA. Em vez disso, abrem-se e fecham-se com fre-

quência. Os benzodiazepínicos aumentam a corrente GABAérgica por aumentarem a frequência das aberturas do canal, sem alterar o tempo de abertura ou a condutância. Os barbitúricos prolongam o tempo de abertura do canal sem alterar a frequência de aberturas ou a condutância. Os esteroides, como a androsterona e a pregnenolona, aumentam o tempo e a frequência das aberturas.

Independentemente dos diferentes mecanismos de ação, cada um desses fármacos aumenta a transmissão GABAérgica, a qual é responsável pelas propriedades anticonvulsivantes compartilhadas pelas três classes. Também foi demonstrado que anestésicos gerais, bem como o álcool, agem por meio da ligação ao receptor GABA_A.

A distribuição do aminoácido glicina no SNC é mais localizada do que a do GABA. Cerca da metade das sinapses inibitórias na medula espinal utiliza a glicina; as demais utilizam o GABA. A glicina é sintetizada a partir da serina pela isoforma mitocondrial da enzima hidroximetiltransferase. Uma vez liberada pela célula pré-sináptica, a glicina é rapidamente removida da fenda sináptica por transportadores de membrana específicos. As alterações clínicas mais comuns envolvendo a glicina ocorrem apenas quando sua liberação pelos terminais sinápticos é inibida pela toxina tetânica ou quando há bloqueio de receptores para glicina pela estricnina, alterando o equilíbrio excitatório-inibitório entre grandes populações de neurônios.

CATECOLAMINAS

A classe das catecolaminas compreende os seguintes neurotransmissores: dopamina (DA), noradrenalina (NE) e adrenalina. A via sintética das catecolaminas envolve a enzima tirosina hidroxilase, encontrada em todos os neurônios catecolaminérgicos. Essa enzima catalisa a adição de um radical hidroxila à molécula do aminoácido tirosina, formando o 3,4-di-hidroxi-L-fenilalanina (L-DOPA). A enzima DOPA decarboxilase é responsável pela remoção do grupo carboxil do DOPA, formando a DA. Ela também é capaz de promover a decarboxilação do 5-hidroxitriptofano, o precursor da serotonina. Sendo as-

A classe das catecolaminas compreende os seguintes neurotransmissores: dopamina (DA), noradrenalina (NE) e adrenalina.

sim, é amplamente distribuída no organismo, sendo encontrada tanto em neurônios catecolaminérgicos como serotonérgicos. Em neurônios dopaminérgicos, essa enzima completa o passo final da via biossintética. Em neurônios que sintetizam NE ou adrenalina, a enzima dopamina β -hidroxilase catalisa o próximo passo da via biossintética, responsável pela adição de um grupo hidroxila ao carbono β da cadeia lateral da DA, formando a NE. Nas células produtoras de adrenalina, o passo final da via é catalisado pela enzima feniletanolamina *N*-metil-transferase, a responsável pela adição de um grupamento metila ao nitrogênio da NE. A conversão de tirosina em L-DOPA e de L-DOPA em DA ocorre no citosol, em que a DA é armazenada em vesículas. Em neurônios produtores de NE, o passo final de β hidroxilação ocorre dentro das vesículas. Na glândula adrenal, a NE é *N*-metilada pela feniletanolamina *N*-metil-transferase no citoplasma. A adrenalina é, então, transportada de volta aos grânulos cromafínicos para armazenamento. A Figura 2.2 apresenta, de forma esquemática, a síntese das catecolaminas a partir da tirosina.

A monoaminoxidase (MAO) e a catecol-*O*-metiltransferase (COMT) são enzimas intracelulares responsáveis pela inativação das catecolaminas. A MAO é encontrada tanto em neurônios como na glia, enquanto a COMT é encontrada na glia e no plasma. Uma vez que, no SNC, essas enzimas são intracelulares, elas desempenham um papel secundário na terminação da ação das catecolaminas, a qual é atingida, sobretudo, pela recaptação desses neurotransmissores por sistemas de transportadores específicos.

O transporte das catecolaminas pode ser inibido seletivamente pelos antidepressivos tricíclicos e pela cocaína.

O transporte das catecolaminas pode ser inibido seletivamente pelos antidepressivos tricíclicos e pela cocaína.

As catecolaminas desempenham funções em uma grande variedade de sistemas no SNC e no sistema nervoso periférico.

Existem dois principais sistemas dopaminérgicos no encéfalo. Um deles, o sistema tuberoinfundibular, que se origina no hipotálamo, inibe a secreção de prolactina (hormônio que promove a lactação) pela glândula hipófise. O segundo origina-se de grupamentos de células que se estendem por todo o mesencéfalo ventral, imediatamente adjacentes aos pedúnculos cerebrais, em

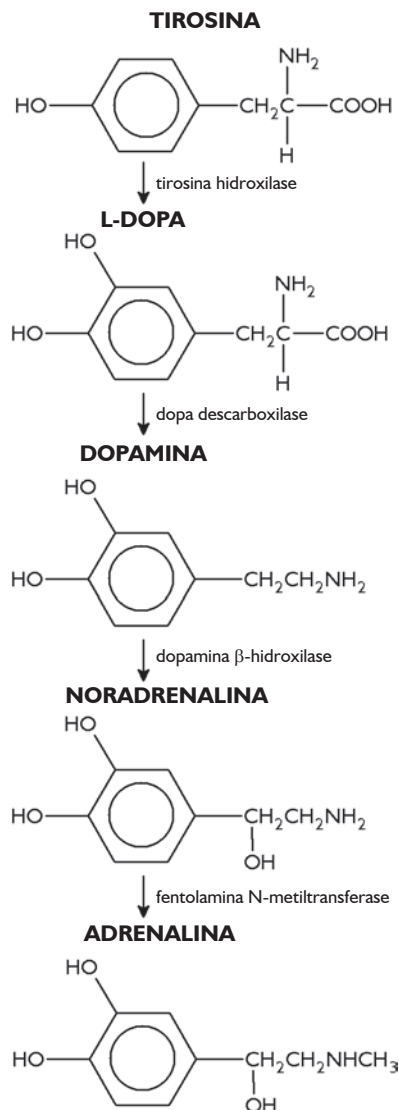


FIGURA 2.2

Síntese das catecolaminas a partir da tirosina.

formato de W. Os grupamentos de células que constituem as porções laterais do W, formando a substância negra, projetam-se para o núcleo caudado (que está interconectado com o córtex pré-frontal) e para o putame (que está interconectado com os córtices motor e pré-motor), os quais são referidos em conjunto como estriado. As células que constituem a porção central do W, diretamente acima da fossa interpeduncular, a área tegumental ventral, projetam-se para o *nucleus acumbens* e para várias estruturas do sistema límbico interconectadas com ele (o sistema mesolímbico) e para o córtex cerebral (sistema mesocortical). De uma forma

A DA age na circuitaria dos gânglios da base, do sistema límbico e do córtex, afetando o humor, as vias de recompensa, a cognição e o movimento.

geral, pode-se dizer que a DA age na circuitaria dos gânglios da base, do sistema límbico e do córtex, afetando o humor, as vias de recompensa, a cognição e o movimento. Na doença de Parkinson, a de-

generação da via dopaminérgica nigroestriatal leva à depleção de DA no estriado, a qual está relacionada com os sintomas motores característicos da doença. A maioria das projeções noradrenérgicas ao cérebro origina-se em um núcleo compacto no tegumento pontino lateral, o *locus ceruleus*, localizado no aspecto lateral do quarto ventrículo. Esse núcleo projeta difusamente para todas as partes do cérebro, exceto o estriado dorsal. Axônios originados no *locus ceruleus* também apresentam projeções para a medula espinal e para o cerebelo. É mais difícil, portanto, delinear-se subsistemas dentro desse sistema do que no sistema dopaminérgico. Além disso, a NE é o neurotransmissor da divisão simpática do sistema nervoso autônomo.

Os receptores dopaminérgicos são do tipo metabotrópicos, acoplados às proteínas G. São divididos em duas famílias: a família D₁, que compreende os receptores D₁ e D₅; e a família D₂, que compreende os receptores D₂, D₃ e D₄. A caracterização das duas famílias foi feita inicialmente por cri-

térios bioquímicos e farmacológicos. Os receptores D₁ estão acoplados à estimulação da atividade da adenilato ciclase, enquanto os receptores D₂ inibem a atividade dessa enzima. Os fármacos neurolépticos típicos apresentam afinidade

por receptores do tipo D₂, levando à hipótese de que os transtornos psicóticos resultam da superestimulação desses receptores. A utilização de neurolépticos por longos períodos pode levar a um aumento da densidade de receptores D₂ estriatais e ao aparecimento de efeitos adversos extrapiramidais, os quais incluem síndromes parkinsonianas e discinesias.

A NE e a adrenalina agem em receptores do tipo α e β -adrenérgicos. Distintos subtipos de receptores α e β -adrenérgicos foram caracterizados. A família de receptores α_1 -adrenérgicos é principalmente excitatória e pós-sináptica.

Os receptores α_1 -adrenérgicos são acoplados à fosfolipase C e à via de segundos mensageiros do fosfoinositol por meio de proteínas Gq. No SNC, os receptores α_1 -adrenérgicos são encontrados tanto em neurônios como em células gliais, estando envolvidos no controle motor, no aprendizado e na memória, bem como no medo. Além disso, também se sabe que os neurônios noradrenérgicos do *locus ceruleus* de-

Os fármacos neurolépticos típicos apresentam afinidade por receptores do tipo D₂, levando à hipótese de que os transtornos psicóticos resultam da superestimulação desses receptores.

No SNC, os receptores α_1 -adrenérgicos são encontrados tanto em neurônios como em células gliais, estando envolvidos no controle motor, no aprendizado e na memória, bem como no medo. Além disso, também se sabe que os neurônios noradrenérgicos do *locus ceruleus* desempenham funções no controle das flutuações de atenção e atividade dependentes do ritmo circadiano.

semprenham funções no controle das flutuações de atenção e atividade dependentes do ritmo circadiano. A família de receptores α_2 -adrenérgicos inclui os subtipos α_{2A} , α_{2B} e α_{2C} , os quais são localizados tanto nas terminações pré como pós-sinápticas. Os receptores α_2 -adrenérgicos estão acoplados à adenilato ciclase por meio das proteínas $G_{i/o}$, alterando a concentração do segundo mensageiro AMP cíclico. Os receptores α_{2A} -adrenérgicos estão relacionados a diversos efeitos, incluindo analgesia, hipotermia, sedação e controle da atividade noradrenérgica. Os receptores α_{2B} -adrenérgicos medeiam a contração vascular. Ainda que o papel dos receptores α_{2C} -adrenérgicos seja menos entendido, parece que eles participam do comportamento motor, do humor e de processos mnemônicos. Os receptores β -adrenérgicos incluem os subtipos β_1 , β_2 , e β_3 e estão acoplados à adenilato ciclase via proteína G. A estimulação dos receptores β_1 -adrenérgicos aumenta a frequência e a contratilidade cardíaca. A estimulação dos receptores β_2 -adrenérgicos, os quais estão localizados em músculos lisos, causa vasodilatação e relaxamento brônquico. Esses subtipos de receptores também são encontrados no cérebro, mas suas funções são bem menos definidas. Medicações que bloqueiam os receptores β -adrenérgicos costumam ser usadas no tratamento de uma variedade de condições, incluindo hipertensão, enxaqueca e ansiedade.

INDOLAMINAS

Serotonina

A serotonina, ou 5-hidroxitriptamina (5-HT), faz parte da classe das indolaminas e foi purificada, cristalizada e chamada de serotonina em 1948. O nome foi derivado do fato de que a substância era “produzida” no soro (*serum*) e provocava aumento do tônus vascular (tonina). Mais tarde, níveis detectáveis de serotonina foram encontrados em cérebros de cães, coelhos e ratos. A descoberta da serotonina no cérebro recebeu um significado muito maior a partir da caracte-

rização das propriedades do ácido lisérgico (LSD). Rapidamente, o fragmento triptamina encontrado na estrutura química do LSD foi relacionado com a estrutura da serotonina. Nesse contexto, foi proposto que “os transtornos mentais causados pelo LSD deveriam ser atribuídos a uma interferência com as ações da serotonina no cérebro”. É importante ressaltar que, no final dos anos 1950, ainda era considerada uma questão controversa se doenças mentais, como a esquizofrenia, apresentavam alguma relação com a química cerebral ou mesmo se tinham alguma base biológica. Ainda que não se soubesse se os efeitos do LSD estavam relacionados como o bloqueio ou com a mimetização dos efeitos da serotonina, esses achados tiveram grande importância no entendimento de que as doenças psiquiátricas ou alterações comportamentais poderiam estar relacionadas a distúrbios químicos cerebrais. Hoje, sabe-se que a serotonina desempenha um importante papel no funcionamento cerebral normal, participando de diversas funções, que incluem modulação dos estados de humor, fome, sexo, sono, memória, emoção, ansiedade, efeitos endócrinos, entre outras. A serotonina tem sido implicada na fisiopatologia de doenças psiquiátricas como depressão, ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo e transtornos da alimentação, bem como em dependências químicas. Além disso, também tem sido relacionada com a fisiopatologia da enxaqueca.

A serotonina tem sido implicada na fisiopatologia de doenças psiquiátricas como depressão, ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo e transtornos da alimentação, bem como em dependências químicas. Além disso, também tem sido relacionada com a fisiopatologia da enxaqueca.

A serotonina é sintetizada a partir de dois passos enzimáticos. Primeiramente, ocorre a hidroxilação do anel aromático do aminoácido essencial triptofano, catalisada pela enzima triptofano hidroxilase. Existem

duas isoformas dessa enzima, a triptofano hidroxilase 1, não neuronal, e a triptofano hidroxilase 2, neuronal. Essa reação constitui o passo limitante da síntese da serotonina. Em seguida, ocorre a descarboxilação da cadeia lateral pela descarboxilase de aminoácido aromático. No encéfalo, a serotonina é produzida nos terminais axonais e armazenada em vesículas. A Figura 2.3 apresenta de forma esquemática a síntese da serotonina a partir do triptofano.

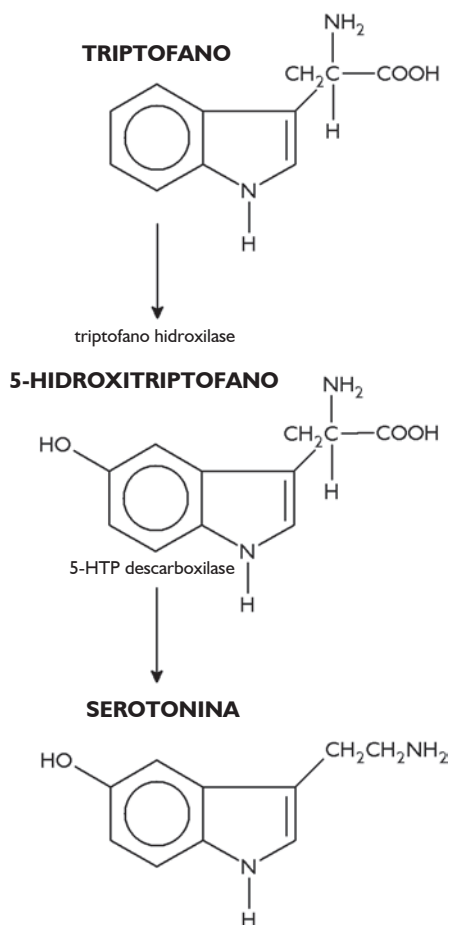


FIGURA 2.3

Síntese da serotonina a partir do triptofano.

A terminação da ação da serotonina se dá por recaptação por meio de transportadores de serotonina localizados na membrana dos neurônios serotoninérgicos pré-sinápticos. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina têm sido usados como fármacos de primeira linha no tratamento da depressão. A principal rota de degradação metabólica da serotonina é a deaminação da cadeia lateral pela MAO, sobretudo pela isoforma MAO-A, produzindo o ácido 5-hidróxi-indol acético (5-HIAA).

As projeções serotoninérgicas originam-se em uma série de núcleos compactos, conhecidos como núcleos da rafe, que estão localizados na linha média do tegumento do tronco cerebral. Os núcleos da rafe dorsais projetam para todas as estruturas do cérebro, incluindo: tálamo, hipotálamo, formação hipocampal, amígdala, estriado, córtex cerebral e cerebelo. Os núcleos da rafe caudais apresentam projeções descendentes à medula espinal.

A ampla distribuição dos receptores de serotonina no corpo humano permite seu papel multifuncional em vários sistemas fisiológicos. A família de receptores de serotonina é maior do que qualquer outra família de receptores de neurotransmissores acoplados às proteínas G: existem 13 genes distintos que a codificam. Além destes, ainda existe um receptor ionotrópico, o receptor 5-HT₃. Os receptores serotoninérgicos são agrupados em sete famílias principais, designadas 5-HT₁₋₇, de acordo com sua estrutura, via de sinalização e farmacologia. Muitas delas possuem múltiplos subtipos e estão presentes no encéfalo.

As famílias 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ e 5-HT₄ têm sido amplamente estudadas. Portanto, suas propriedades funcionais são melhor compreendidas do que as dos demais receptores serotoninérgicos. Os receptores 5-HT₁ são localizados em neurônios serotoninérgicos pré-sinápticos, bem como em neurônios não serotoninérgicos pós-sinápticos em diversas áreas limbocorticais. Os receptores 5-HT_{2B} estão localizados predominantemente no coração e no fundo do

estômago, enquanto os receptores 5-HT_{2C} são expressos de modo amplo no SNC, no qual se acredita que desempenhem um papel importante na regulação da excitabilidade neuronal. Devido a sua habilidade de modular o funcionamento de neurônios dopaminérgicos, esse receptor tem sido considerado um alvo para o tratamento de doenças neuropsiquiátricas relacionadas à disfunção dopaminérgica, como esquizofrenia, doença de Parkinson e drogadição. Os receptores 5-HT₃ são expressos no sistema gastrointestinal, em particular no colo e no intestino. Eles também são expressos de modo amplo no SNC, desde núcleos no tronco cerebral até áreas corticais superiores. Antagonistas de receptores 5-HT₃ são usados para tratar náusea, êmese e diarreia. Os receptores 5-HT₄ são encontrados, de forma predominante, no trato gastrointestinal.

Os receptores 5-HT₅, 5-HT₆ e 5-HT₇ foram clonados na última década, e sua fisiologia é menos entendida. Existem dois subtipos de receptores 5-HT₅: 5-HT_{5A} e 5-HT_{5B}, sendo que, em humanos, o receptor 5-HT_{5A} é encontrado com exclusividade no SNC, sobretudo no córtex, no hipocampo e no cerebelo. O receptor 5-HT_{5B} não codifica uma proteína funcional em humanos. A função exata dos receptores 5-HT₅ é desconhecida; entretanto, sugere-se que os receptores 5-HT_{5A} estejam envolvidos no controle motor e na ansiedade, já que camundongos *knockout* para esse receptor apresentam aumento da atividade locomotora e comportamento exploratório. Evidências sugerem que os receptores 5-HT₆ desempenhem um papel na cognição, no aprendizado e no controle do apetite. Eles são expressos em diversas áreas do encéfalo humano, de modo mais proeminente no núcleo caudado.

Histamina

A histamina é sintetizada a partir da histidina por ação da histidina descarboxilase. Fora do SNC, é armazenada sobretudo em mastócitos e basófilos e participa das res-

postas de hipersensibilidade. Além disso, no epitélio estomacal, a histamina é liberada das células enterocromafins e age como um importante fator de estimulação da secreção ácida no estômago. Em neurônios, é sintetizada a partir de histidina transportada para dentro dos terminais sinápticos e armazenada em vesículas em neurônios histaminérgicos, cujos corpos celulares encontram-se no núcleo tuberomamilar do hipotálamo posterior e que emitem projeções para todo o cérebro e para a medula espinal. A histamina liberada na fenda sináptica é provavelmente mais recaptada pelos astrócitos. Os mecanismos detalhados de recaptção e degradação da histamina no cérebro permanecem sob investigação. A histamina age pela ligação a receptores de histamina pós-sinápticos dos tipos H₁, H₂, ou H₃, ligando-se também, na membrana pré-sináptica, a receptores H₃, os quais funcionam como mecanismo de *feedback* inibitório. Fora do cérebro, foi identificado, mais recentemente, o receptor H₄, que parece modular a atividade de células relacionadas à resposta imune e inflamatória.

Todos os receptores de histamina são acoplados a proteínas G. A ativação do receptor H₁ está associada a um aumento dos níveis intracelulares de Ca²⁺ e de diacilglicerol e à ativação da via de sinalização mediada pela proteína C quinase (PKC). O receptor H₂ gera aumento dos níveis intracelulares de AMPc e ativação da proteína A quinase (PKA). O receptor H₃ inibe a sinalização por AMPc/PKA e causa redução dos níveis celulares de Ca²⁺.

O papel mais bem caracterizado da histamina na função cerebral é a regulação do estado de alerta e sono. Bloqueadores (agonistas inversos) do receptor H₁ que cruzam a barreira hematencefálica (anti-histamínicos clássicos) apresentam ação sedativa e levam a prejuízos do desempenho cognitivo e motor. Além disso, es-

O papel mais bem caracterizado da histamina na função cerebral é a regulação do estado de alerta e sono.

receptor H₁ que cruzam a barreira hematencefálica (anti-histamínicos clássicos) apresentam ação sedativa e levam a prejuízos do desempenho cognitivo e motor. Além disso, es-

têm origem. Os núcleos colinérgicos do septo e do ramo vertical da banda diagonal projetam-se unicamente para o hipocampo, enquanto os núcleos pedúnculo-pontino e tegmental dorsolateral do tronco cerebral projetam-se para o tálamo. Núcleos colinérgicos da parte lateral do ramo horizontal da banda diagonal projetam-se para o bulbo olfatório. A via que inerva o córtex origina-se, principalmente, do núcleo *basalis* magnocelular, ou núcleo basal de Meynert.

As ações da acetilcolina são mediadas por receptores colinérgicos nicotínicos e muscarínicos. Os receptores nicotínicos fazem parte da família de receptores ionotrópicos e são encontrados tanto no SNC como no sistema nervoso periférico. Caracterizou-se que os receptores nicotínicos musculares são constituídos de cinco subunidades proteicas (2α , 1β , 1δ , 1ϵ). Cada uma contém quatro domínios transmembrana (M_{1-4}), sendo que o domínio M_2 de cada subunidade contribui para a formação do poro responsável pela permeabilidade a cátions (Ca^{2+} , Na^+ , K^+). As duas subunidades α são responsáveis pela ligação do agonista; portanto, duas moléculas devem se ligar para que se obtenha a abertura do canal. Acredita-se que os receptores nicotínicos neuronais também apresentem uma estrutura pentamérica composta por dois tipos de subunidades.

Existem vários tipos de receptores muscarínicos, os quais foram divididos em duas grandes classes, receptores M_1 e receptores M_2 , com base em suas propriedades farmacológicas. Os receptores muscarínicos são metabotrópicos. Cinco genes, chamados $m1$, $m2$, $m3$, $m4$ e $m5$, foram clonados, gerando cinco tipos de proteínas receptoras, chamadas M_1 , M_2 , M_3 , M_4 e M_5 . O receptor é uma simples glicoproteína com sete hélices transmembrana. Cada subtipo de receptor está relacionado a diferentes proteínas G, as quais podem modular, de forma direta ou via segundo mensageiro, a abertura de canais iônicos. A família M_1 compreende os subtipos M_1 , M_3 e M_5 , e a família M_2 inclui os subtipos M_2 e M_4 . Os receptores da família M_1 estão acoplados à proteína $G_{q/11}$,

a qual está ligada à ativação da via do fosfoinositol, que, por sua vez, pode fechar canais de K^+ , levando à despolarização da célula. Os receptores da família M_2 inibem a adenilato ciclase, via proteína G_i , levando à inibição de canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem.

A acetilcolina participa de diversas funções no SNC, incluindo processamento sensorial e motor, sono, nocicepção, humor, resposta ao estresse, atenção, memória, motivação e recompensa. Por exemplo, a investigação dos proces-

sos mnemônicos demonstrou que a acetilcolina desempenha um importante papel nos estágios iniciais do aprendizado (aquisição). Também foi demonstrado que a liberação de acetilcolina em situações de estresse é responsável por respostas emocionais e fisiológicas, sobretudo pela ativação do sistema hipotalâmico-hipofisário. Estudos com animais de experimentação também indicaram que a liberação de acetilcolina no córtex auditivo pode modificar as respostas corticais, facilitando a transmissão sináptica talamocortical e, subsequentemente, a detecção e a discriminação de tons. No córtex somatossensorial, a acetilcolina relaciona-se com a organização dos campos receptivos. Nas áreas de associação, a acetilcolina medeia a resposta condicionada de células corticais, contribuindo para a facilitação do processamento de estímulos de significado comportamental.

A degeneração do sistema colinérgico basal ocorre em muitas doenças neurológicas, não apenas na doença de Alzheimer, mas também na de Parkinson, na de Creutzfeldt-Jacob, na síndrome de Down e na síndrome de Korsakoff, entre outras. Todas essas doenças são caracterizadas por graus variáveis de prejuízo nas funções cognitivas.

A acetilcolina participa de diversas funções no SNC, incluindo processamento sensorial e motor, sono, nocicepção, humor, resposta ao estresse, atenção, memória, motivação e recompensa.

SISTEMA PURINÉRGICO

O conceito de neurotransmissão purinérgica foi proposto em 1972, após a demonstração de que a adenosina trifosfato (ATP) era um transmissor não adrenérgico e não colinérgico (NANC) em nervos inibitórios no trato gastrointestinal. Os nervos que utilizam a ATP como principal neurotransmissor foram subsequentemente nomeados de purinérgicos. Mais tarde, demonstrou-se que a ATP é um cotransmissor em nervos simpáticos e parassimpáticos. Hoje, ela é reconhecida como um cotransmissor tanto no SNC como no sistema nervoso periférico. É armazenada em grânulos secretórios em neurônios e células cromaffínicas adrenais, sendo liberada em resposta aos potenciais de ação. Ectoenzimas estão envolvidas no rápido metabolismo da ATP e de outros nucleotídeos. A maioria da ATP é convertida em adenosina. A adenosina não é considerada um neurotransmissor clássico, pois não é armazenada em vesículas. Ela pode ser formada no meio extracelular mediante quebra dos nucleotídeos da adenina. Além disso, também pode atingir o meio extracelular pela translocação por proteínas transportadoras de nucleosídeos. A adenosina extracelular é removida com rapidez, em parte por recaptação e em parte por degradação a inosina por adenosinadeaminases, enzimas que catalisam a conversão de adenosina e deoxiadenosina em inosina e deoxinosina, respectivamente. A adenosinadeaminase é sobretudo citosólica, mas também ocorre como uma ectoenzima de superfície celular.

Receptores de membrana específicos para adenosina e ATP foram identificados em 1978 e chamados de receptores P1 e P2, respectivamente. Hoje, são conhecidos quatro subtipos do receptor P1, referidos como A_1 , A_{2A} , A_{2B} e A_3 , todos pertencendo à superfamília de receptores acoplados a proteínas G. Os receptores P2 foram subdivididos em P2X e P2Y, com base em suas características farmacológicas e clonagem. Os membros da família

P2X constituem sete subtipos de receptores ionotrópicos P2X ($P2X_{1-7}$). Os receptores P2Y ($P2Y_1$, $P2Y_2$, $P2Y_4$, $P2Y_6$, $P2Y_{11}$, $P2Y_{12}$, $P2Y_{13}$ e $P2Y_{14}$) são metabotrópicos.

A sinalização purinérgica pode estar envolvida em diversas vias comportamentais, mas, com exceção do controle das funções autonômicas no tronco cerebral, que é bem caracterizado, as funções desempenhadas pelo sistema purinérgico no SNC receberam menos atenção. A ATP coliberada com glutamato induz LTP em neurônios da região CA1 do hipocampo. As ações hipnótico-sedativas da adenosina são bem estabelecidas, devido ao reconhecimento das ações estimulantes centrais de antagonistas de receptores de adenosina, como as metilxantinas. A adenosina também exerce efeitos centrais inibitórios sobre a atividade locomotora espontânea em roedores, a qual é mediada por receptores A_{2A} no *nucleus accumbens*. Os receptores P2X₂ são expressos por todos os neurônios hipocretina/orexina hipotalâmicos, os quais devem estar envolvidos com o sono e a atenção, e no cerebelo, em que parecem estar envolvidos com o aprendizado e a coordenação motora. No estriado, a ATP e a adenosina estão envolvidas com a regulação da atividade neural mesolímbica associada com o comportamento de ingestão alimentar. O aumento da expressão do receptor P2Y₁ está associado ao aumento do consumo de alimentos. Outra importante área que tem recebido crescente interesse diz respeito à participação do sistema purinérgico em condições patológicas do SNC, incluindo trauma, isquemia, doenças neurodegenerativas envolvendo reações imunes e inflamatórias e doenças psiquiátricas, como depressão e esquizofrenia.

As ações hipnótico-sedativas da adenosina são bem estabelecidas, devido ao reconhecimento das ações estimulantes centrais de antagonistas de receptores de adenosina, como as metilxantinas.

NEUROPEPTÍDEOS

Peptídeos são pequenas proteínas, formadas por cadeias de aminoácidos. O termo *neuropeptídeo* é usado para peptídeos que atuam como neurotransmissores no sistema nervoso. Os neuropeptídeos podem mediar ou regular a transmissão sináptica entre neurônios do SNC ou do sistema nervoso periférico, além de poder influenciar a função de outros tecidos periféricos, atuando de forma endócrina ou parácrina fora do sistema nervoso.

Os neuropeptídeos diferem das moléculas menores que atuam como neurotransmissores, pois não são sintetizados e reciclados no terminal sináptico. Em vez disso, devem ser sintetizados no soma neuronal e transportados até o terminal sináptico por mecanismos de transporte axonal. A síntese de neuropeptídeos, como a de todas as moléculas proteicas, requer a transcrição de sequências de DNA e a tradução de RNA mensageiro (RNAm) em proteínas. O produto resultante, liberado pelo ribossomo, é, em muitos casos, um grande polipeptídeo precursor (pró-peptídeo), o qual é clivado e modificado em etapas de processamento pós-tradução mediado por proteases, peptidases e outras enzimas modificadoras, sendo, então, convertido no neuropeptídeo ativo. Esse processo permite que um único pró-peptídeo possa gerar vários neuropeptídeos bioativos.

Uma vez sintetizados, os neuropeptídeos são armazenados em vesículas grandes e densas, formadas no complexo de Golgi e transportadas até as sinapses. As vesículas densas contendo neuropeptídeos podem estar presentes nas mesmas sinapses que contêm também as vesículas pequenas e claras que armazenam os neurotransmissores clássicos. Assim, neuropeptídeos com frequência “co-habitam” neurônios com neurotransmissores não peptídicos, como catecolaminas, serotonina e glutamato. O padrão de estímulo neuronal capaz de desencadear a liberação de neuropeptídeos em geral difere

daquele que provoca a liberação de neurotransmissores clássicos. Enquanto um único potencial de ação que resulte em um aumento de maior magnitude, porém mais breve, da concentração intracelular de Ca^{2+} pode provocar a exocitose das pequenas vesículas que contêm neurotransmissores clássicos, a exocitose de vesículas contendo neuropeptídeos pode requerer estímulos mais prolongados ou repetidos, associados à atividade sináptica sustentada.

As ações celulares dos neuropeptídeos são mediadas primariamente pela ligação aos receptores de membrana acoplados a proteínas G. Para cada família de receptores de neuropeptídeos, vários subtipos podem estar distribuídos de forma variável em diferentes áreas do sistema nervoso. Após a liberação na fenda sináptica e a ação em receptores de membrana, os neuropeptídeos têm sua ação sináptica encerrada pela clivagem por peptidases localizadas em membranas celulares. Esse mecanismo de terminação difere daquele dos neurotransmissores não peptídicos, os quais são recaptados com rapidez por transportadores localizados nos neurônios pré-sinápticos ou em células gliais (conforme visto anteriormente, com exceção da acetilcolina, que é hidrolisada pela acetilcolinesterase antes que sua porção colina seja metabolizada). Essa diferença permite que a ação dos neuropeptídeos na transmissão sináptica seja mais duradoura e atinja receptores localizados a distâncias maiores em comparação à dos neurotransmissores clássicos.

As funções dos neuropeptídeos na transmissão sináptica e na regulação da função cerebral têm sido investigadas, em grande parte, graças à produção de formas recombinantes dos neuropeptídeos, que podem ser utilizados como ferramentas farmacológicas em ensaios experimentais, como pelo uso de anticorpos contra os peptídeos ou seus receptores e agonistas e antagonistas sintéticos dos receptores (Quadro 2.1). Mais recentemente, modelos genéticos em que a expressão de um neuropeptídeo ou

ALGUMAS CATEGORIAS DE DOENÇAS NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS ASSOCIADAS A ALTERAÇÕES NOS PRINCIPAIS SISTEMAS DE NEUROTRANSMISSORES

QUADRO 2.1

NEUROTRANSMISSOR	DOENÇAS NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS	RECEPTORES	TRANSPORTADORES DE MEMBRANA PLASMÁTICA
Pequenas moléculas neurotransmissoras			
<i>Aminoácidos</i>			
Glutamato	drogadição; esquizofrenia; neurodegeneração (excitotoxicidade); transtornos de ansiedade e cognitivos	AMPA [*] ; NMDA [*] ; Cainato (GluK _{1,5}) [*] ; mGluR ^{**}	EAAT _{1,5}
GABA	drogadição; epilepsia; esquizofrenia; transtornos afetivos	GABA _A [*] ; GABA _B ^{**} ; GABA _C [*]	GAT _{1,3}
Glicina	dores crônicas; encefalopatia glicínica; esquizofrenia; hipereplexia; transtornos cognitivos	GlyR [*]	GlyT _{1,2}
<i>Catecolaminas</i>			
Dopamina	drogadição; esquizofrenia; transtornos cognitivos, TDAH e transtornos motores resposta ao estresse; transtornos afetivos, de ansiedade, cognitivos e motores	D _{1,5} ^{**} $\alpha_{1,2}$ ^{**} e $\beta_{1,3}$ -adrenérgicos ^{**}	DAT NET
Noradrenalina e adrenalina <i>Indolaminas</i>	dores crônicas; esquizofrenia; transtornos afetivos, da alimentação, de ansiedade e motores	5-HT ₃ [*] ; 5-HT _{1, 2, 4, 5, 6, 7} ^{**}	SERT
Serotonina	distúrbios do sono; dores crônicas; epilepsia; transtornos cognitivos e motores	H _{1,3} ^{**}	–
Histamina	distúrbios do sono; dores crônicas; transtornos de ansiedade, cognitivos e motores	N _M [*] ; N _N [*] ; M _{1,5} ^{**}	–
Acetilcolina			

(continua)

QUADRO 2.1 ALGUMAS CATEGORIAS DE DOENÇAS NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS ASSOCIADAS A ALTERAÇÕES NOS PRINCIPAIS SISTEMAS DE NEUROTRANSMISSORES (continuação)

NEUROTRANSMISSOR	DOENÇAS NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS	RECEPTORES	TRANSPORTADORES DE MEMBRANA PLASMÁTICA
Pequenas moléculas neurotransmissoras			
<i>Aminoácidos</i>			
Sistema purinérgico (ATP e adenosina)	drogadição; esquizofrenia; síndrome de Lesch-Nyhan; transtornos afetivos e da alimentação	PI (A ₁ , A _{2A} , A _{2B} , A ₃) ^{**} ; P2X ₁₋₇ [*] ; P2Y ₁ , 2, 4, 6, 11, 12, 13, 14 [*]	—
Neuropeptídeos			
<i>Opióides endógenos</i>			
Enkefalinas	drogadição; epilepsia; transtornos afetivos, de ansiedade e da alimentação	δ ₁₋₂ ^{**} , μ ₁₋₃ ^{**}	—
Endorfinas	drogadição; epilepsia; transtornos afetivos, de ansiedade e da alimentação	δ ₁₋₂ ^{**} , μ ₁₋₃ ^{**}	—
Dinorfinas	epilepsia; transtornos afetivos e de ansiedade	K ₁₋₃ ^{**}	—
Orfaninas (Nociceptinas)	dores crônicas; drogadição; epilepsia; transtornos afetivos e de ansiedade	ORL ₁ ^{**}	—
Substância P	dores crônicas; transtornos afetivos	NKI-R ^{**}	—
Neurotensina	drogadição; esquizofrenia	NTSR ₁ ^{**} ; NTSR ₂ ^{**} ; NTSR ₃ ^{**}	—
Neuropeptídeo Y	distúrbios do sono; transtornos afetivos e da alimentação	NPY1R(Y ₁) ^{**} ; NPY2R(Y ₂) ^{**} ; PPYR1(Y ₄) ^{**} ; NPY5R(Y ₅) ^{**}	—
Peptídeo intestinal vasoativo (VIP)	disfunções sexuais; dores crônicas; esquizofrenia; proliferação celular (câncer); transtornos cognitivos	VPAC ₁₋₂ ^{**}	—
			(continua)

ALGUMAS CATEGORIAS DE DOENÇAS NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS ASSOCIADAS A ALTERAÇÕES NOS PRINCIPAIS SISTEMAS DE NEUROTRANSMISSORES (continuação)				
QUADRO 2.1	NEUROTRANSMISSOR	DOENÇAS NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS	RECEPTORES	TRANSPORTADORES DE MEMBRANA PLASMÁTICA
Neuropeptídeos				
<i>Opióides endógenos</i>				
	Peptídeos semelhantes à bombesina (GRP e neuromedina B)	autismo; esquizofrenia; proliferação celular (câncer)	GRPR (BB ₂) **; NIMBR**	—
	Neuropeptídeo S	drogadição; transtornos afetivos, da alimentação e cognitivos	NPSR**	—
* ionotrópico ** metabotrópico Síglas dos receptores (em ordem de aparição): AMPA = receptor para glutamato do tipo AMPA; NMDA = receptor para glutamato do tipo NMDA; Cainato (GluK_{1,5}) = receptores para glutamato do tipo cainato subtipos 1-5; mGluR₁₋₈ = receptores para glutamato do tipo metabotrópico subtipos 1-8; GABA_{A,B,C} = receptores para GABA dos tipos A, B e C; GlyR = receptor para glicina; D_{1,5} = receptores para dopamina tipos 1-5; α_{1,2} = receptores adrenérgicos do tipo α subtipos 1 e 2; β_{1,3} = receptores adrenérgicos do tipo β subtipos 1-3; 5-HT_{1,2,4,5,6,7} = receptores para serotonina dos tipos 1-7; H_{1,3} = receptores para histamina dos tipos 1-3; N_M e N_N = receptores para acetilcolina do tipo nicotínico subtipos M e N; M_{1,5} = receptores para acetilcolina do tipo muscarínico subtipos de 1-5; P1 (A₁, A_{2A}, A_{2B}, A₃); P2X subtipos 1-7 e P2Y subtipos 1, 2, 4, 6, 11, 12, 13 e 14; δ_{1,2} = receptores para ATP e adenosina dos tipos P1 (também conhecidos como subtipos A₁, A_{2A}, A_{2B}, A₃); P2X subtipos 1-7 e P2Y subtipos de 1-3; K_{1,3} = receptores para dinorfinas do tipo K encefalinas e endorfinas do tipo δ subtipos 1 e 2; μ_{1,3} = receptores para encefalinas e endorfinas do tipo μ subtipos de 1-3; K_{1,3} = receptores para dinorfinas do tipo K subtipos de 1-3; ORL₁ = receptor para orfaninas (nociceptinas) do tipo 1; NK1-R = receptor para substância P; NTSR_{1,3} = receptores para neurotensina dos tipos 1-3; NPY1R (Y₁); NPY2R (Y₂); PPYR1 (Y₄); NPY5R (Y₅) = receptores para neuropeptídeo Y dos tipos 1, 2, 4 e 5; VPAC_{1,2} = receptores para peptídeo intestinal vasoativo dos tipos 1 e 2; GRPR (BB₂) = receptor para peptídeo semelhante à bombesina (GRP); NIMBR = receptor para neuromedina B; NPSR = receptor para neuropeptídeo S. Síglas dos transportadores de membrana plasmática (em ordem de aparição): EAAT_{1,5} = transportadores de aminoácidos excitatórios dos tipos 1-5; GAT_{1,3} = transportadores do GABA tipos 1-3; GlyT_{1,2} = transportadores da glicina tipos 1 e 2; DAT = transportador da dopamina; NET = transportador da noradrenalina e adrenalina; SERT = transportador da serotonina.				

de seu receptor é suprimida ou ampliada em camundongos, além de ferramentas como a inibição por interferência de RNA ou oligonucleotídeos antisense, têm contribuído de forma importante para a investigação do papel de sistemas de neuropeptídeos na função cerebral normal e em aspectos de condições neurológicas e psiquiátricas.

Entre os exemplos de sistemas de neuropeptídeos que regulam a transmissão central estão:

- a) os *opioides endógenos*, grupo que inclui as encefalinas e as endorfinas. As funções fisiológicas dos opioides endógenos estão relacionadas com a regulação da percepção dolorosa e da função cognitiva. Outros neuropeptídeos relacionados ao sistema opioide estudados mais recentemente são as *orfaninas* ou *nociceptinas*, que parecem ter efeitos opostos aos dos opioides;
- b) a *substância P*, um peptídeo conhecido por apresentar ações pró-nociceptivas e de promoção da inflamação neurogênica, além de regular o comportamento emocional;
- c) a *neurotensina*, que interage com a transmissão dopaminérgica e, provavelmente, esteja envolvida na resposta a substâncias com ação sobre o sistema dopaminérgico, como cocaína e anfetaminas;
- d) o *neuropeptídeo Y*, que faz parte de uma família de polipeptídeos pancreáticos e pode estar envolvido no controle da ansiedade, da dor e da obesidade;
- e) o *peptídeo intestinal vasoativo* (VIP, do inglês *vasoactive intestinal peptide*), que regula os ciclos biológicos relacionados a ritmos diurnos, comportamento sexual, aprendizado e memória e comportamento social;
- f) os *peptídeos semelhantes à bombesina*, que, no cérebro humano, incluem o peptídeo liberador da gastrina (GRP, do inglês *gastrin-releasing peptide*) e a *neuromedina B* e regulam vários aspectos da função do SNC, incluindo ansiedade, memória e comportamento alimentar;
- g) e o *neuropeptídeo S*, descoberto recentemente como um transmissor com ações

ansiolíticas. Uma descrição abrangente de cada sistema de neuropeptídeo está fora dos objetivos deste capítulo. Para informações detalhadas, recomenda-se a leitura dos textos indicados nas referências.

REFERÊNCIAS

- BERRIDGE, C. W. Noradrenergic modulation of arousal. *Brain Research Reviews*, v. 58, n. 1, p. 1-17, 2008.
- BURNSTOCK, G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. *Physiological Reviews*, v. 87, n. 2, p. 659-797, 2007.
- CÁCEDA, R.; KINKEAD, B.; NEMEROFF, C. B. Neurotensin: role in psychiatric and neurological diseases. *Peptides*, 2006, v. 27, n. 10, p. 2385-2404.
- CURTIS, D. R.; PHILLIS, J. W.; WATKINS, J. C. Chemical excitation of spinal neurones. *Nature*, v. 183, p. 611-612, 1959.
- GETHER, U. et al. Neurotransmitter transporters: molecular function of important drug targets. *Trends in Pharmacological Science*, v. 27, n. 7, p. 375-383, 2006.
- GOZES, I. VIP, from gene to behavior and back: summarizing my 25 years of research. *Journal of Molecular Neuroscience*, v. 36, n. 1-3, p. 115-124, 2008.
- GUERRINI, R. et al. Neurobiology, pharmacology, and medicinal chemistry of neuropeptide S and its receptor. *Medicinal Research Reviews*, v. 30, n. 5, p. 751-777, 2010.
- HAYASHI, T. The inhibitory action of beta-hydroxy-gamma-aminobutyric acid upon the seizure following stimulation of the motor cortex of the dog. *The Journal of Physiology*, v. 145, n. 3, p. 570-578, 1959.
- HOLZ, R. W.; FISHER, S. K. Synaptic transmission and cellular signaling: an overview. In: SIEGEL, G. (Ed.). *Basic neurochemistry: molecular, cellular, and medical aspects*. 7th ed. California: Elsevier, 2005.
- JANE, D. E.; LODGE, D.; COLLINGRIDGE, G. L. Kainate receptors: pharmacology, function and therapeutic potential. *Neuropharmacology*, v. 56, n. 1, p. 90-113, 2009.
- JONNAKUTY, C.; GRAGNOLI, C. What do we know about serotonin? *Journal of Cellular Physiology*, v. 217, n. 2, p. 301-306, 2008.

- KEW, J. N. C.; KEMP, J. A. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacology*, v. 179, n. 1 p. 4-29, 2005.
- LEURS, R. et al. The histamine H3 receptor: from gene cloning to H3 receptor drugs. *Nature Reviews: drug discovery*, v. 4, n. 2, p. 107-120, 2005.
- LUCAS-MEUNIER, E. et al. Cholinergic modulation of the cortical neuronal network. *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology*, v. 446, n. 1, p. 17-29, 2003.
- NESTLER, E. J.; HYMAN, S. E.; MALENKA, R. C. *Molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience*. New York: McGraw-Hill, 2009.
- NICHOLS, D. E.; NICHOLS, C. D. Serotonin receptors. *Chemical Reviews*, v. 108, n. 5, p. 1614-1641, 2008.
- ROESLER, R.; HENRIQUES, J. A.; SCHWARTSMANN, G. Gastrin-releasing peptide receptor as a molecular target for psychiatric and neurological disorders. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, v. 5, n. 2, p. 197-204, 2006.
- SAURIYAL, D. S.; JAGGI, A. S.; SINGH, N. Extending pharmacological spectrum of opioids beyond analgesia: multifunctional aspects in different pathophysiological states. *Neuropeptides*, 2011. Publicação eletrônica anterior à impressa.
- SIEGEL, G (Ed.). *Basic neurochemistry: molecular, cellular, and medical aspects*. 7th ed. California: Elsevier, 2005.
- SMITH, C. U. M. *Elements of molecular neurobiology*. Chichester: John Wiley & Sons, 2002.
- SOFUOGLU, M.; SEWELL, R. A. Norepinephrine and stimulant addiction. *Addiction Biology*, v. 14, n. 2, p. 119-129, 2008.
- WATKINS, J. C. L-glutamate as a central neurotransmitter: looking back. *Biochemical Society Transactions*, v. 28, n. 4, p. 297-309, 2000.

A associação entre alterações endocrinológicas e quadros psiquiátricos foi descrita pela primeira vez por Laignel-Levastatine, no ano de 1908. Posteriormente, Manfred Bleuler criou uma escola que estudou as alterações psicopatológicas em distúrbios endócrinos, como acromegalia e síndrome de Cushing, considerando tais alterações secundárias a distúrbios endócrinos. Desde então, a pesquisa sobre possíveis interações entre os hormônios e o psiquismo vem se intensificando de modo progressivo. Atualmente, numerosas interseções entre as ações do sistema endócrino e do cérebro já foram identificadas. Anormalidades nessas interações foram reconhecidas como capazes de produzir impacto na psicopatologia. Assim, maior entendimento da neuroendocrinologia pode permitir que a manipulação de vias neuroendócrinas também tenha efeito benéfico no tratamento de diferentes transtornos psiquiátricos.

O sistema nervoso central (SNC) tem papel fundamental na regulação do sistema endócrino. Da mesma forma, o cérebro é alvo de diversos hormônios que podem alterar o humor e o comportamento.

O sistema nervoso central (SNC) tem papel fundamental na regulação do sistema endócrino. Da mesma forma, o cérebro é alvo de diversos hormônios que podem alterar o humor e o comportamento. Estudos que integram áreas como psiquiatria, neurologia e

endocrinologia têm contribuído para melhorar o manejo e o entendimento da patogênese dos transtornos psiquiátricos devido à im-

portante relação entre o comportamento e o sistema neurosecretor.

O SNC modula a secreção hormonal por meio do hipotálamo. Os hormônios, por sua vez, atuam em vários tecidos e células, incluindo o cérebro, para promover respostas apropriadas às mudanças do ambiente. Os exemplos mais evidentes dessa relação incluem: a reação ao estresse, mediada sobretudo pela adrenalina e pelos glicocorticoides; o comportamento sexual, que varia durante o ciclo menstrual, influenciado pelas gonadotrofinas; e o apetite, ligado ao metabolismo energético, sendo influenciado por hormônios tireóideos e esteroides da adrenal.

O conhecimento das alterações endócrinas em psiquiatria é importante não só porque a dosagem hormonal pode servir de marcador diagnóstico, mas também porque pode contribuir para esclarecer a fisiopatologia desses transtornos. A seguir, será descrito o papel de diferentes componentes do sistema endócrino, bem como sua importância para a psiquiatria.

O conhecimento das alterações endócrinas em psiquiatria é importante não só porque a dosagem hormonal pode servir de marcador diagnóstico, mas também porque pode contribuir para esclarecer a fisiopatologia desses transtornos.

O HIPOTÁLAMO

Ainda que o hipotálamo constitua menos de 1% do volume total do cérebro humano, faz parte de muitos circuitos neurais que

regulam funções vitais e que variam de acordo com o estado emocional: temperatura, pressão arterial, frequência cardíaca, sede e fome. Além disso, também controla a glândula hipófise, regulando, assim, o sistema endócrino. Mesmo uma pequena lesão no hipotálamo poderia produzir uma disfunção orgânica com consequências trágicas e, possivelmente, fatais, uma vez que ele integra as respostas motoras somática e visceral.

O organismo é altamente regulado para manter sua constância (homeostase), visando conservar a variação corporal dentro de limites rígidos. Os mecanismos neuronais mais importantes para manter a homeostase estão localizados no hipotálamo e em dois sistemas efetores: sistema autônomo e sistema endócrino. A temperatura de 37° C do corpo, por exemplo, é importante para muitas reações enzimáticas que acontecem nas células; portanto, pequenos desvios desse ponto ideal logo ativam os mecanismos hipotalâmicos para corrigi-los.

Conexões do hipotálamo

Por meio de suas amplas conexões, o hipotálamo emite sinais em três direções principais:

1. abaixo, para o tronco cerebral e, em especial, para a formação reticular do mesencéfalo, da ponte e da medula, e, então, para o sistema nervoso autônomo;
2. acima, na direção de áreas superiores do diencéfalo e do cérebro, sobretudo para o tálamo anterior e o córtex límbico;
3. para o infundíbulo, controlando, assim, a maioria das funções secretoras da adeno e da neuro-hipófise.

O hipotálamo e o sistema endócrino

O hipotálamo regula o sistema endócrino diretamente, pela secreção de produtos neuroendócrinos que vão para a circulação por meio do lobo posterior da hipófise (neuro-hipófise) e, indiretamente, pela secreção

de hormônios reguladores no sistema porta-hipotalâmico-hipofisário, os quais penetram nos vasos, chegando até a hipófise anterior (adeno-hipófise). Esses hormônios podem tanto estimular como inibir a produção e a secreção dos hormônios da adeno-hipófise para a circulação sistêmica.

A função endócrina do hipotálamo baseia-se na ideia de que certos neurônios são capazes de converter diretamente informação elétrica neural em informação hormonal. O controle endócrino direto e indireto é mediado por classes distintas de neurônios neuroendócrinos. Entretanto, nos dois casos, o neuro-hormônio ou o peptídeo precursor são sintetizados no corpo e, depois, dentro de vesículas, transportados pelo axônio até o terminal, no qual são estocados e liberados quando há estímulo. Alguns dos neurônios maiores (magnocelulares) liberam ocitocina e vasopressina (ou hormônio antidiurético, ADH) e estão localizados no hipotálamo anterior e nos núcleos supraóptico e paraventricular. Os neurônios menores (parvocelulares) secretam peptídeos no sistema porta-hipofisário. Os núcleos paraventriculares contêm os corpos celulares da maioria dos neurônios secretores de hormônio liberador de tireotrofina (TRH) e hormônio liberador de corticotrofina (CRH), enquanto os núcleos arqueados compreendem células que secretam hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH) e dopamina. As células com somatostatina e hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) situam-se, sobretudo, na área anterior e pré-óptica.

Os neuropeptídeos secretados pelo hipotálamo que regulam a função da adeno-hipófise são em geral estimulatórios, com exceção da dopamina, que inibe tonicamente a liberação da prolactina, e da somatostatina, que inibe a produção do hor-

A função endócrina do hipotálamo baseia-se na ideia de que certos neurônios são capazes de converter diretamente informação elétrica neural em informação hormonal.

mônio do crescimento (GH). Os hormônios liberadores são descritos no Quadro 3.1.

NEURO-HIPÓFISE

A neuro-hipófise é composta de células semelhantes à glia, que não secretam hormônios, apenas servem como estrutura de suporte para os terminais nervosos dos traços que se originam nos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo. Essas terminações nervosas dos neurônios neu-

rossecretores magnocelulares liberam dois neuro-hormônios na circulação: a vasopressina e a ocitocina.

A vasopressina apresenta dois efeitos principais correspondentes a suas denominações:

1. aumenta a contração da musculatura lisa vascular, elevando a pressão arterial;
2. aumenta a retenção de água pelo rim.

O último efeito é o de maior importância fisiológica, pois a vasopressina é o prin-

QUADRO 3.1

REGULAÇÃO HIPOTALÂMICA DO SISTEMA ENDÓCRINO

HIPOTÁLAMO	HORMÔNIO-ALVO NA ADENO-HIPÓFISE	ALVO/AÇÃO
Liberador		
Hormônio liberador de tireotrofina (TRH)	Tireotrofina (TSH)	Tireoide Secreção da tiroxina
Hormônio liberador de corticotrofina (CRH)	Adrenocorticotrofina (ACTH)	Córtex adrenal Secreção de cortisol
Hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH)	Hormônio luteinizante (LH) Hormônio folículo-estimulante (FSH)	Gônadas Maturação espermática e ovariana Ovulação e espermatogênese
Hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH)	Hormônio do crescimento (GH)	Todas as células Estimulação da síntese de proteínas
Fator liberador de prolactina (PRF)	Prolactina	Glândulas mamárias Crescimento e secreção de leite
Inibidor		
Hormônio inibidor de prolactina (PIH) Dopamina	Prolactina	
Hormônio inibidor do hormônio do crescimento (GIH ou somatostatina)	Hormônio do crescimento (GH) Tireotrofina (TSH)	
Fator inibidor da liberação do hormônio estimulador de melanócitos (MIF)	Hormônio estimulador de melanócitos (MSH)	

Fonte: Adaptado de Kandel, Schwartz e Jessel (1995).

cial fator endócrino regulador da perda renal de água e do equilíbrio hídrico geral. Já seu papel na regulação da pressão arterial é secundário em condições normais. Na ausência de ADH, os dutos e túbulos coletores são praticamente impermeáveis à água, causando grande perda deste líquido e diluição da urina. O ADH reduz a eliminação de água livre pelos rins, aumentando a permeabilidade do tubo distal e dos dutos coletores à água, a qual é, então, reabsorvida. O principal mecanismo de regulação da secreção de vasopressina são as alterações na osmolaridade plasmática. Quando o organismo é privado de água, o volume sanguíneo diminui e a quantidade de soluto aumenta. Essas mudanças são detectadas pelos barorreceptores do sistema cardiovascular e pelas células sensíveis à concentração de sal no hipotálamo, respectivamente. Os neurônios contendo ADH recebem essas informações e respondem liberando o hormônio na circulação, o qual atua diretamente no rim,

Recentemente, a vasopressina foi reconhecida como um neuromodulador importante, interferindo, sobretudo, na expressão de comportamentos sociais, no medo e na ansiedade.

causando a retenção de água e a diminuição da produção de urina. Recentemente, a vasopressina foi reconhecida como um neuromodulador importante, interferindo, sobretudo, na expressão de comportamentos sociais, no medo e na ansiedade.

de. Estudos com métodos de neuroimagem funcional mostram que a vasopressina regula a função de diferentes regiões cerebrais, em especial a do córtex cingulado subgenual. Diversas doenças psiquiátricas já foram associadas a desequilíbrios na liberação de vasopressina, incluindo transtorno bipolar e depressão, esquizofrenia, transtornos da alimentação e transtorno de estresse pós-traumático.

A ocitocina estimula a contração do miométrio uterino e das células mioepiteliais que circundam os alvéolos das mamas. É, portanto, importante para o trabalho de

parto e para a amamentação. Durante a amamentação, a ocitocina estimula a ejeção do leite produzido na glândula mamária. Nesse caso, a liberação do hormônio depende do estímulo de sucção, que ativa nervos sensoriais do mamilo; os potenciais de ação resultantes vão, pela medula, até o corpúsculo dos neurônios neurosecretores no hipotálamo. A ocitocina liberada é transportada pelo sangue até as glândulas mamárias, onde causa a contração das células mioepiteliais e, desse modo, a ejeção do leite. Além disso, a informação sobre um estímulo sensorial – visual, somático ou auditivo – que chega pela rota normal ao tálamo e ao córtex pode estimular o hipotálamo a secretar ocitocina. De modo similar, o córtex pode suprimir a atividade hipotalâmica quando, por exemplo, a ansiedade inibe a liberação do leite.

A ocitocina também é liberada em resposta a fatores estressantes, tanto físicos quanto psicológicos. Esse peptídeo tem vasta distribuição no sistema nervoso central, tendo participação estabelecida na regulação do sono, na lactação e no comportamento sexual e maternal. Possui, ainda, uma ação central na regulação da resposta ao estresse, sendo importante em regiões como estria terminal, amígdala e certos núcleos da ponte. Receptores para ocitocina estão presentes em diversas estruturas límbicas, incluindo amígdala, septo e hipocampo.

A ocitocina está envolvida em uma ampla variedade de comportamentos. Estudos com modelos animais e humanos demonstraram a participação da ocitocina na memória social, em especial no reconhecimento de faces, no comportamento de afiliação, no comportamento sexual e parental e na agressividade, tanto feminina quanto masculina.

Estudos com modelos animais e humanos demonstraram a participação da ocitocina na memória social, em especial no reconhecimento de faces, no comportamento de afiliação, no comportamento sexual e parental e na agressividade, tanto feminina quanto masculina.

na memória social, em especial no reconhecimento de faces, no comportamento de afiliação, no comportamento sexual e parental e na agressividade, tanto feminina

quanto masculina. Alguns comportamentos não sociais também envolvem a ocitocina, como o aprendizado e a memória.

Tem sido demonstrado que a ocitocina pode estar implicada na fisiopatologia de diversos transtornos psiquiátricos, em especial daqueles que envolvem anormalidades na regulação do estresse ou na sociabilidade, como autismo, transtorno obsessivo-compulsivo, fobia social, transtorno do humor e transtorno da personalidade *borderline*.

Com base nesses achados, alguns estudos estão começando a investigar o potencial terapêutico da ocitocina nos transtornos psiquiátricos. Ensaios clínicos breves já foram realizados em pacientes com transtornos do espectro do autismo, ansiedade social e esquizofrenia. Esses estudos têm, em geral, demonstrado resultados positivos, tanto em relação ao comportamento social como em melhora sintomática, com boa tolerabilidade e segurança.

ADENO-HIPÓFISE

Ao contrário do lobo posterior, que é de fato uma parte do cérebro, o lobo anterior da hipófise é uma glândula clássica. As células da adeno-hipófise sintetizam e secretam uma ampla série de hormônios que regulam a secreção hormonal de várias outras glândulas do organismo, as quais, juntas, constituem o sistema endócrino. Os hormônios adeno-hipofisários atuam sobre as gônadas, a tireoide, as adrenais e as glândulas mamárias. Por conta disso, a adeno-hipófise era descrita como a principal glândula do sistema endócrino. No entanto, o hipotálamo controla a hipófise, tendo importância ainda maior. Pela ligação vascular entre o hipotálamo e a adeno-hipófise, o primeiro controla o sistema endócrino, secretando hormônios estimuladores ou inibidores da liberação dos hormônios produzidos na adeno-hipófise, conforme mostra o Quadro 3.1.

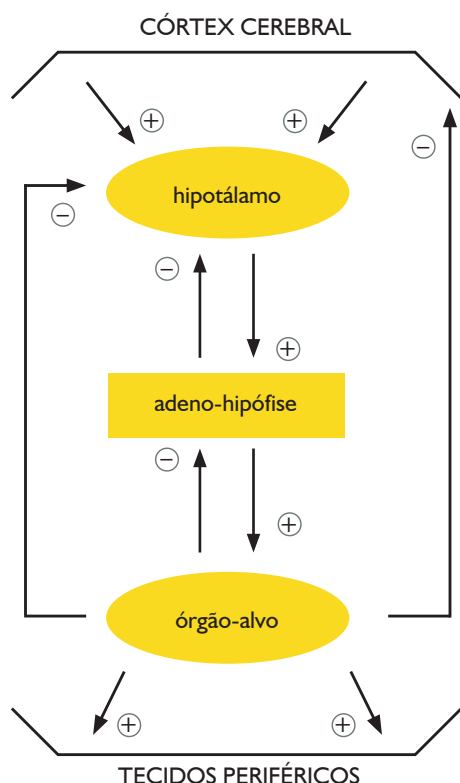
O lobo anterior da hipófise está sob o controle de células da zona periventricular,

chamadas de neurônios neurosecretores parvocelulares. Esses neurônios hipotalâmicos não estendem seus axônios até o lobo anterior e comunicam-se pela corrente sanguínea. Os hormônios que regulam a adeno-hipófise são secretados em um sistema capilar especializado, no assoalho do terceiro ventrículo. Essa rede de vasos sanguíneos desce pelo pedículo da hipófise e se ramifica novamente no lobo anterior, formando o sistema porta-hipotalâmico-hipofisário. Os hormônios liberadores secretados pelo hipotálamo na circulação portal vão até a hipófise anterior, na qual se ligam a receptores específicos na superfície das células. A ativação desses receptores causa a estimulação ou a inibição da liberação de hormônios na circulação sistêmica. A regulação das glândulas adrenais demonstra como o sistema funciona (Fig. 3.1). Dessa forma, nota-se o importante papel da secreção dos hormônios hipotalâmicos, pois podem produzir amplas alterações na fisiologia do organismo, inclusive no SNC.

Eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal

O eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA) é o mais bem estudado em relação ao estresse e às doenças psiquiátricas. Um estresse físico ou psicológico causa uma série de respostas fisiológicas, a principal delas sendo a liberação de cortisol pelas glândulas adrenais. Em resposta a um estímulo, os neurônios do núcleo paraventricular do hipotálamo secretam peptídeos que estimulam a produção e a liberação de adrenocorticotrofina (ACTH) pela adeno-hipófise.

Os principais secretagogos são o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e a vasopressina. O CRH, tradicionalmente conhecido como estimulador da adeno-hipófise para secreção de ACTH, também atua como neurotransmissor em várias regiões do cérebro. A maior densidade de receptores para CRH encontra-se na adeno-hipófise, no bulbo olfatório, no córtex cerebral, na amígdala, no cerebelo e no baço.

**FIGURA 3.1**

A glândula adrenal é formada por duas partes: o córtex e a medula. O córtex adrenal produz o hormônio esteroide cortisol, que mobiliza as reservas de energia e suprime o sistema imune. Um bom estímulo para a liberação do cortisol é o estresse, que faz os neurônios situados no hipotálamo periventricular liberarem CRH. Após aproximadamente 15 segundos, este chega à adeno-hipófise, estimulando a liberação de corticotrofina (ACTH). A ACTH, por sua vez, entra na circulação sistêmica e chega, em alguns minutos, ao córtex adrenal, estimulando a liberação de cortisol. Os níveis de cortisol são, até certo ponto, autorregulados. A molécula de cortisol é lipofílica, dissolvendo-se com facilidade nas membranas lipídicas, atravessando sem dificuldades a barreira hematoencefálica. No hipotálamo, o cortisol interage com receptores específicos que levam à inibição da liberação de CRH. Os receptores para cortisol no SNC não estão apenas no hipotálamo; estão amplamente distribuídos e parecem ter efeito significativo na atividade neuronal.

Fonte: Adaptada de McEwen (1998).

Estudos de manipulação farmacológica com ratos sugerem que o CRH seja necessário para a liberação de noradrenalina em resposta ao estresse em várias regiões cerebrais, incluindo o *locus ceruleus*, o hipocampo, a amígdala e o hipotálamo. O sistema serotoninérgico também está envolvido, pois a liberação de CRH pelo hipotálamo está sob o controle estimulatório da serotonina. A administração aguda de agonistas 5-HT em ratos causa a ativação do eixo HHA, com aumento de ACTH e corticosterona no plasma. Além de ativar o eixo HHA, o CRH causa ativação comportamental, estimulação simpática e diminuição do apetite. Dessa forma, tem papel fundamental na integração das respostas hormonal, comportamental e autonômica associadas ao estresse, estando provavelmente envolvido na fisiopatologia dos transtornos de ansiedade e da depressão.

A ACTH estimula a secreção de corticosteroides pelo córtex da adrenal e promove sua hiperplasia. A glândula adrenal funciona como se fossem duas: a medula da adrenal, 20% ligada ao sistema nervoso simpático, produzindo adrenalina e noradrenalina; e o córtex da adrenal, que secreta os corticosteroides. Entre os corticosteroides estão os mineralocorticoides, que afetam, sobretudo, os eletrólitos do fluido extracelular e cujo representante principal é a aldosterona; os hormônios androgênicos, com efeitos semelhantes aos da testosterona; e os glicocorticoides, que receberam esse nome por aumentarem os níveis de glicose sanguínea, sendo o cortisol o mais importante, com vários efeitos metabólicos e imunológicos, além de grande participação na resposta ao estresse.

Avaliação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal

Teste de supressão da dexametasona.

Em indivíduos normais, a administração de dexametasona anula a secreção de cortisol. O teste é considerado normal quando o nível de cortisol plasmático está abaixo de

5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ depois de 8 a 24 horas da administração de 1 mg de dexametasona. Em pessoas com depressão, esse efeito não costuma ocorrer, sendo esse padrão observado em 45% dos casos. É o teste de melhor sensibilidade para o diagnóstico de depressão maior em idosos, crianças e adolescentes. Também pode estar alterado em outros transtornos psiquiátricos, como anorexia nervosa, transtorno obsessivo-compulsivo, demência, mania e esquizofrenia. O teste de supressão da dexametazona não é incluído na avaliação de rotina de pacientes deprimidos, devido a sua baixa especificidade. Contudo, alguns estudos sugerem que o teste alterado possa indicar que o paciente responderá de forma mais lenta ao tratamento, bem como apontar uma recaída mais breve.

Teste de estimulação do ACTH. A administração exógena de ACTH pode avaliar a responsividade adrenocortical ao hormônio. A hiper-responsividade está presente na síndrome de Cushing e na depressão. A resposta exacerbada deve-se, provavelmente, à hiperplasia das adrenais, relacionada a níveis elevados de ACTH por muito tempo.

Teste de estimulação do CRH. A administração exógena de CRH diferencia os pacientes com depressão daqueles com doença de Cushing. No primeiro caso, há resposta diminuída à administração de CRH, uma

A administração exógena de CRH diferencia os pacientes com depressão daqueles com doença de Cushing.

vez que seus níveis já são elevados na depressão. Já na doença de Cushing, há hiper-responsividade ao CRH, pois seus níveis são baixos, resultando em aumento de ACTH e cortisol.

Medida da atividade basal do eixo HHA. O cortisol plasmático aumenta quando há qualquer elevação na atividade do eixo HHA. O cortisol urinário livre mede a porção não ligada do cortisol plasmático e reflete a produção de cortisol. O cortisol salivar é um método não invasivo importante para indicar os níveis circulantes de cortisol.

Eixo hipotalâmico-hipofisário-tireóideo (HHT)

O hipotálamo exerce controle neuroendócrino sobre a secreção de TSH na adeno-hipófise. O mediador principal dessa regulação é o TRH, um tripeptídeo que, pelo sistema porta-hipofisário, estimula tanto a síntese como a liberação de TSH. Ainda que o *feedback* negativo de T3 e T4 seja o fator mais importante a afetar a secreção de TSH, o hipotálamo também secreta a somatostatina e a dopamina, as quais têm ação inibitória. A secreção de TSH e sua responsividade ao TRH também são moduladas pelos níveis de cortisol, esteroides sexuais e hormônio do crescimento. Os neurônios hipotalâmicos que secretam TRH são modulados por serotonina, noradrenalina e histamina, que podem estimular a liberação do hormônio.

O TSH, por sua vez, controla a secreção dos hormônios tireoidianos tiroxina (T4) e tri-iodotironina (T3) pela glândula tireoide. Uma vez liberados, esses hormônios se ligam com muita rapidez a locais de ligação no sangue e em outras células. No sangue, existem muitas proteínas que se ligam com bastante afinidade por T3 e T4, restando menos de 1% de T3 e menos de 0,1% de T4 na forma não ligada, e é essa pequena fração que exerce os efeitos biológicos. Os hormônios tireoidianos tiroxina e tri-iodotironina têm importante efeito no aumento do metabolismo do organismo. Cerca de 93% da produção hormonal é de T4 e 7%, de T3; no entanto, praticamente toda tiroxina é convertida em tri-iodotironina nos tecidos periféricos. Entre os efeitos principais desses hormônios está o estímulo a uma maior transcrição de genes nas células, aumentando, assim, a quantidade de enzimas, proteínas estruturais, proteínas transportadoras e outras substâncias. O resultado é um aumento de atividade generalizada em todo o organismo. A tireoide também produz a calcitonina, que promove a deposição de cálcio nos ossos, diminuindo a concentração plasmática de cálcio.

O teste de estimulação do TRH consiste na administração de TRH, seguida da men-

suração da resposta hipofisária, determinada pela dosagem dos níveis plasmáticos de TSH. Uma dose de 200 a 500 μg de TRH é injetada por via intravenosa depois de uma noite de sono; em seguida, medem-se, a cada 30 minutos, por três horas, os níveis de TSH sérico. Considera-se a resposta diminuída quando o pico da curva for menor do que 5 μg acima da medida basal. Com essa definição, cerca de 30% dos pacientes com depressão primária têm a resposta alterada.

A perda do padrão noturno de TSH é o indicador mais sensível de alterações no eixo HHT na depressão.

A perda do padrão noturno de TSH é o indicador mais sensível de alterações no eixo HHT na depressão. Estudos demonstraram alteração na onda noturna

de TSH em 14 de 15 pacientes deprimidos. Apenas 6 desses 14 indivíduos apresentaram alteração também no teste de estimulação por TRH.

Hormônio do crescimento

O hormônio do crescimento (GH) é produzido pelas células somatotróficas da hipófise anterior. Essas células representam mais de um terço da glândula total; portanto, a glândula contém quantidades significativas do hormônio. Assim como foi descrito anteriormente para os outros eixos, o hipotálamo controla a liberação e a produção do hormônio por meio da secreção do GnRH, que é um estimulante, e da secreção de somatostatina, que é inibidora. A secreção de GH segue um ritmo circadiano, sendo mais ativa à noite, em especial durante o estágio 4 do sono. Há aumento na secreção de GH influenciado por estresse, exercício, hipoglicemia e hormônios sexuais. Vários neurotransmissores também estimulam sua liberação, como a dopamina, a noradrenalina e a acetilcolina.

O GH, também chamado de somatotrofina, diferentemente dos outros hormônios da adeno-hipófise, não atua sobre uma

glândula-alvo, mas exerce seus efeitos de forma direta nos tecidos, causando crescimento em quase todas as células. Os efeitos associados com maior frequência a esse hormônio são os estímulos do crescimento esquelético e de partes moles. Entre seus efeitos metabólicos estão o aumento na mobilização de ácidos graxos do tecido adiposo e em sua utilização como fonte de energia, aumentando os ácidos graxos livres e a cetogênese e diminuindo a taxa de utilização de glicose. Sobre o metabolismo das proteínas, seu efeito é anabólico, promovendo a captação de aminoácidos pelo músculo. Um dos efeitos mais importantes do hormônio é, no entanto, antagonizar as ações periféricas da insulina. Ele interfere nas ações da insulina no músculo e no fígado, aumentando a liberação hepática de glicose e reduzindo a captação muscular, o que aumenta a glicemia.

O GH, diferentemente dos outros hormônios da adeno-hipófise, não atua sobre uma glândula-alvo, mas exerce seus efeitos de forma direta nos tecidos, causando crescimento em quase todas as células.

Prolactina

A prolactina (PRL), ao contrário dos outros hormônios, está sob inibição hipotalâmica, por meio do hormônio inibidor de prolactina (dopamina). Quando liberada, a prolactina tem ação nas glândulas mamárias, intensificando a produção de leite nas mulheres, não tendo função conhecida nos homens. O TRH parece ter um papel na estimulação da secreção de prolactina. Sua produção eleva-se durante o sono e diminui durante a vigília. São estímulos para secreção de prolactina a sucção, o exercício, o estresse e o ato sexual. Ainda que a dopamina seja o principal regulador da PRL, vários neurotransmissores, incluindo GABA, serotonina, histamina e peptídeos como VIP, β -endorfina e neurotensina, afetam a secreção de PRL. A modificação de qualquer uma dessas

A regulação da secreção de PRL pela dopamina tem grande importância para o psiquiatra, pelo fato de a hiperprolactinemia ser um efeito adverso comum da terapia com antipsicóticos, em especial dos antipsicóticos típicos de baixa potência.

substâncias pode causar as anormalidades observadas nos transtornos psiquiátricos.

A regulação da secreção de PRL pela dopamina tem grande importância para o psiquiatra, pelo fato de a hiperprolactinemia ser um efeito adverso comum da terapia com antipsicóticos, em especial dos an-

tipsicóticos típicos de baixa potência. O bloqueio dopaminérgico na via tuberoinfundibular reduz a inibição tônica da dopamina; daí podem sobrevir aumentos da secreção de PRL, bem como suas consequências, como amenorreia, galactorreia e hipogonadismo.

Gonadotrofinas

O hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo-estimulante (FSH) têm a característica de secreção pulsátil e estão sob controle hipotalâmico por meio da secreção de GnRH no sistema porta-hipofisário. O FSH estimula o crescimento e o desenvolvimento dos folículos ovarianos e é necessário para a espermatogênese. O LH é responsável pela ovulação, pela formação do corpo lúteo e pela regulação da secreção de esteroides ovarianos. No homem, esse hormônio regula a secreção de esteroides testiculares pelas células de Leydig.

O aumento de secreção noturna de GnRH é a primeira mudança hormonal necessária para o início da puberdade. A liberação de LH e FSH também é necessária para a manutenção da função sexual tanto em homens como em mulheres. Quando não há gravidez, esses hormônios variam de acordo com a fase do ciclo menstrual, com um pico de ambos antes da ovulação. O LH e o FSH induzem a liberação de esteroides

sexuais, como o estrógeno, a progesterona e a testosterona. Os hormônios ovarianos e testiculares, por sua vez, fazem a regulação das gonadotrofinas por *feedback*. Falência ovariana ou testicular leva a um aumento nos níveis de LH e FSH.

O estrógeno causa, na mulher, ativação mental e sexual; isso é observado no tratamento com reposição hormonal na pós-menopausa, que causa melhora da resposta ao tratamento da depressão. A fase de insuficiência progressiva ovariana é conhecida como climatério, que se caracteriza por um declínio gradual nas concentrações circulantes de estrógeno. Com frequência, esse período também é acompanhado de sintomas de depressão, ansiedade e irritabilidade. No homem, o papel do estrógeno não é claro, evidenciando-se apenas os efeitos feminilizantes sobre as características sexuais secundárias. O estrógeno também é importante durante o desenvolvimento fetal para a diferenciação cerebral e a organização da secreção das gonadotrofinas. A progesterona é um hormônio com ação inibitória que diminui o desejo sexual tanto no homem quanto na

mulher. A testosterona está relacionada com a agressividade e a libido, tanto no homem quanto na mulher, e com a resposta sexual no homem. É produzida por estímulo do LH, com pico pela manhã e nadir à noite. A redução dos níveis de testosterona pode ocorrer com a idade e sobrepor-se de forma considerável a transtornos psiquiátricos. Estudos des-

crevem como sintomas principais desse declínio, no homem, irritabilidade, ansiedade, depressão, insônia, fraqueza, diminuição da libido, impotência, falhas de memória e di-

A testosterona está relacionada com a agressividade e a libido, tanto no homem quanto na mulher, e com a resposta sexual no homem.

A redução dos níveis de testosterona pode ocorrer com a idade e sobrepor-se de forma considerável a transtornos psiquiátricos.

minuição de pelos pubianos. Apesar de os níveis de testosterona reduzirem-se com a idade, existe uma grande variação entre os indivíduos, e a ligação entre os níveis séricos de testosterona e os sinais e sintomas em psiquiatria clínica ainda não é bem definida, já que outras alterações hormonais também estão envolvidas.

ESTRESSE

Conceito

O termo estresse surgiu para designar as forças envolvidas em uma situação de ameaça à homeostase. O organismo reage ativando um complexo repertório de respostas comportamentais e fisiológicas, conhecidas por reações de “luta ou fuga”.

O termo estresse surgiu para designar as forças envolvidas em uma situação de ameaça à homeostase. O organismo reage ativando um complexo repertório de respostas comportamentais e fisiológicas, conhecidas por reações de “luta ou fuga”, já descritas no início do século XX por Walter Cannon. De modo geral, o estresse é referido como qualquer mudança física ou psicológica que rompe o equilíbrio do organismo, isto é, altera a homeostasia. Essa alteração costuma ser a apontada como um importante fator desencadeante de diversos transtornos psiquiátricos, como depressão maior, transtornos de ansiedade e esquizofrenia. Os fatores psicológicos são os mais enfatizados em relação à fisiopatologia das doenças psiquiátricas; no entanto, os estressores físicos, como infecções e doenças autoimunes, têm crescido em importância como potenciais desencadeadores desses transtornos.

Alterações físicas e comportamentais

A resposta clássica ao estresse caracteriza-se por mudanças físicas e comportamentais

envolvendo o sistema nervoso simpático e o eixo HHA. A ativação desses sistemas causa a liberação de catecolaminas nas terminações nervosas pela medula adrenal, além da secreção de adrenocorticotrofina pela adeno-hipófise, estimulando a secreção de cortisol no córtex da adrenal. As principais alterações incluem redirecionamento energético, isto é, oxigênio e nutrientes, para o local de estresse e para o SNC; e aumento da atenção, estado de alerta e supressão do comportamento sexual e de alimentação. O sistema envolvido no estresse é complexo e possui um componente central e outro periférico. Os coordenadores centrais da resposta incluem os neurônios do núcleo paraventricular do hipotálamo, que secretam CRH e vasopressina, outros núcleos da medula, bem como os neurônios catecolaminérgicos do *locus ceruleus* e de outros grupos celulares da medula e da ponte. A ação periférica dá-se por meio do eixo HHA e do sistema simpático/adrenomedular eferente.

Há conexões neurais envolvendo os neurônios secretores de CRH e os neurônios catecolaminérgicos do SNC, com autorregulação do CRH por alças de *feedback* negativo e dos neurônios catecolaminérgicos pela noradrenalina, por meio de vias colaterais e de receptores pré-sinápticos. Tanto o CRH quanto os neurônios noradrenérgicos são estimulados pela serotonina e pela acetilcolina e inibidos por glicocorticoides, GABA, corticotrofina (ACTH) e peptídeos opióides. Os neurônios parvocelulares secretores de CRH e ADH inervam e são inervados por neurônios do núcleo arqueado do hipotálamo produtores de propiomelanocortina (POMC). Dessa forma, a ativação do sistema do estresse estimula a secreção de POMC, que inibe a resposta ao estresse e produz analgesia. O CRH estimula a secreção de ACTH pela adeno-hipófise; o ADH é um importante fator sinérgico do CRH, mas tem

A resposta clássica ao estresse caracteriza-se por mudanças físicas e comportamentais envolvendo o sistema nervoso simpático e o eixo HHA.

Durante o estresse, a secreção de CRH e ADH aumenta, resultando na elevação de ACTH e de secreção de cortisol.

também são recrutados, potencializando a atividade do eixo HHA, como angiotensina, citocinas e mediadores da inflamação. Os glicocorticoides são os efetores finais do eixo HHA no controle da homeostase e na resposta ao estresse. Têm papel importante também na regulação da atividade basal do eixo e na extinção da resposta ao estresse por meio do *feedback* negativo no SNC. A divisão simpática do sistema nervoso autônomo tem resposta rápida e é responsável pela maioria das adaptações da resposta aguda do organismo ao estresse.

pouca ação secretagoga por si próprio. Durante o estresse, a secreção de CRH e ADH aumenta, resultando na elevação de ACTH e de secreção de cortisol. Outros fatores

A resposta inadequada ao estímulo causador do estresse, seja insuficiente, seja exacerbada, pode levar a doença. O estresse agudo, assim como o crônico, pode ter consequências danosas para o organismo a longo prazo (Fig. 3.2).

A resposta inadequada ao estímulo causador do estresse, seja insuficiente, seja exacerbada, pode levar a doença. O estresse agudo, assim como o crônico, pode ter consequências danosas para o organismo a longo prazo.

Estresse crônico

Há quatro situações possíveis em que o indivíduo pode ser exposto de forma excessiva às respostas do estresse. A primeira, e mais óbvia, é o contato frequente com fatores estressantes. A segunda situação é a falta de adaptação a um estímulo repetido. A

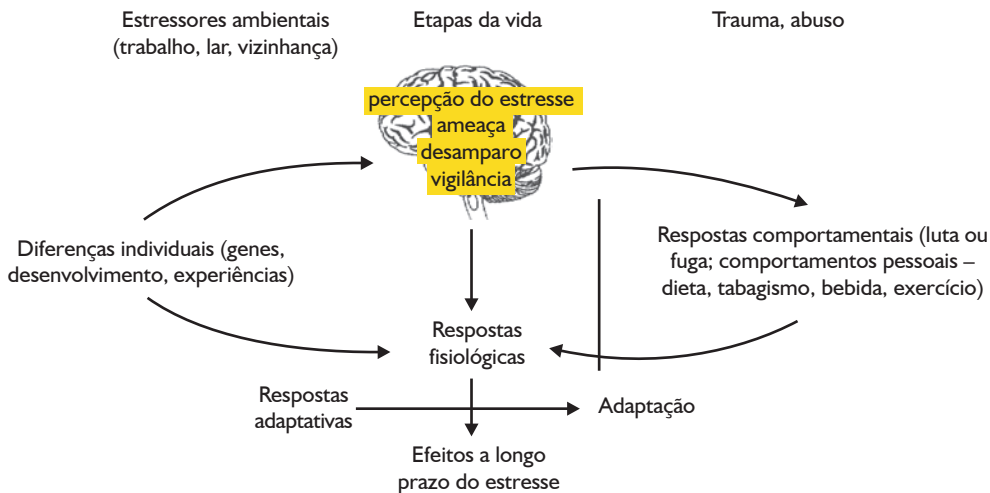


FIGURA 3.2

Resposta ao estresse e desenvolvimento dos efeitos do estresse crônico. A percepção do estresse é influenciada pelas experiências individuais, pela genética e pelo comportamento. Quando um evento é percebido como estressante, inicia-se uma série de respostas comportamentais e fisiológicas, levando à adaptação. No entanto, ao longo do tempo, as respostas adaptativas podem acumular-se, e a exposição exacerbada aos mediadores do estresse, tanto neurais quanto endócrinos e imunológicos, pode apresentar efeitos adversos em vários órgãos, levando a doença.

Fonte: Adaptada de McEwen (1998).

A maioria das pessoas tem uma reação de alarme quando realiza tarefas estressantes (p. ex., falar em público), mas, após fazê-las várias vezes, tem a ansiedade diminuída gradualmente.

maioria das pessoas tem uma reação de alarme quando realiza tarefas estressantes (p. ex., falar em público), mas, após fazê-las várias vezes, tem a ansiedade diminuída gradualmente. No entanto, para 10% dos indivíduos, esse tipo de tarefa continua sendo estressante, e seu cortisol sérico aumenta cada vez que a tarefa é realizada, evidenciando uma dificuldade de adaptação ao estresse. A terceira forma de resposta inadequada é a incapacidade de encerrar as respostas ao estresse depois que o estímulo é retirado, permanecendo uma ativação do sistema nervoso simpático e do eixo HHA. Por fim, a resposta pode ser insuficiente ou inadequada, causando a ativação de sistemas compensatórios que também podem ser prejudiciais. Por exemplo, se a secreção de cortisol não aumenta em resposta ao estresse, a secreção de citocinas inflamatórias perde um importante regulador, podendo estar anormalmente aumentada. Em ratos, demonstrou-se que a hiporresponsividade do eixo HHA determinada pela genética torna esses animais mais suscetíveis a doenças autoimunes e inflamatórias.

Os efeitos do estresse também dependem da fase da vida do indivíduo, podendo ser especialmente danosos quando ocorrem durante períodos críticos do desenvolvimento. Estudos com animais demonstraram que eventos precoces na vida, como o cuidado materno e a estimulação recebida, podem modificar o padrão de resposta ao estresse no adulto. Ratos que foram manipulados todos os dias nas primeiras semanas de vida apre-

Os efeitos do estresse também dependem da fase da vida do indivíduo, podendo ser especialmente danosos quando ocorrem durante períodos críticos do desenvolvimento.

sentaram uma resposta do eixo HHA ao estresse diminuída, a qual permaneceu após 26 meses, indicando que o efeito da manipulação persiste a longo prazo. Os efeitos podem dever-se a uma alteração na interação entre mãe e filhotes. Liu e colaboradores (1997) compararam o comportamento de filhotes que não foram manipulados pelas mães com o de filhotes manipulados nos primeiros 10 dias de vida (que é considerado o período crítico para o efeito no desenvolvimento do eixo HHA). Constataram que, quanto maior o cuidado materno durante a infância, menor será a resposta do eixo HHA ao estresse no adulto. O cuidado materno intenso também parece ser responsável por uma sensibilidade significativamente maior aos efeitos inibitórios dos glicocorticoides (por *feedback* negativo) sobre a ativação do eixo HHA no estresse, como, por exemplo, inibição da expressão do gene para CRH glicocorticoide-mediado. Além disso, a separação prolongada dos filhotes e da mãe foi associada a uma hiper-responsividade do eixo HHA.

O crescimento e a reprodução estão ligados de modo direto ao sistema do estresse e são influenciados pelo eixo HHA. Os hormônios relacionados ao estresse, como CRH, ACTH, β -endorfinas e corticosteroides, podem influenciar a função sexual de várias formas: inibindo a secreção de GnRH, impedindo a liberação de LH na adeno-hipófise ou alterando a ação do hormônio nas gônadas. O CRH suprime a liberação de GnRH por ação direta ou por estimulação dos neurônios secretores de POMC. Estudos recentes demonstraram elementos responsivos ao estrógeno na área promotora do gene do CRH, com efeito estimulatório do estrógeno sobre a expressão gênica. Esses achados podem ser mediadores das diferenças entre os sexos na resposta ao estresse.

O eixo do hormônio do crescimento é inibido em vários níveis durante o estresse. A prolongada ativação do eixo HHA causa supressão do GH e parece dever-se a um aumento na somatostatina induzida por CRH. No entanto, podem ocorrer picos na concentração plasmática de GH no

início do estresse e após a administração aguda de glicocorticoides, provavelmente em decorrência do estímulo da transcrição do gene GH por elementos responsivos aos glicocorticoides.

A função do eixo HHT também é suprimida durante o estresse. Há diminuição na secreção de TSH, e a conversão periférica de T4 em T3 é reduzida, alterações que têm por objetivo conservar energia. Os mediadores dessas alterações são os glicocorticoides, a somatostatina e as citocinas.

Alterações no SNC

Os efeitos do estresse no SNC mais descritos são os que se dão no hipocampo, sendo implicados em déficits de memória e na diminuição da neuroplasticidade e, consequentemente, no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer.

Os efeitos do estresse no SNC mais descritos são os que se dão no hipocampo, sendo implicados em déficits de memória e na diminuição da neuroplasticidade e, consequentemente, no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer.

O papel do estresse nos transtornos psiquiátricos tem

sido mais estudado do ponto de vista neurobiológico nos últimos tempos. O modelo etiológico dos transtornos mentais tem incluído o estresse como fator ambiental importante de interação com a genética, por meio de mecanismos complexos epigenéticos, no desenvolvimento de sintomas psiquiátricos.

Os principais biomarcadores associados tanto aos efeitos crônicos do estresse quanto aos transtornos psiquiátricos, como os transtornos do humor, são as neurotrofinas, os marcadores inflamatórios e os produtos do estresse oxidativo. Essas bases biológicas serão descritas nos capítulos específicos sobre transtorno, mas sua interação com o estresse é muito relevante. Os esteroi-

des participam, junto com os aminoácidos excitatórios induzidos pelo estresse, da atrofia neuronal dos dendritos da área CA3 do hipocampo, estando provavelmente envolvidos no déficit de cognição e de aprendizado espacial e na memória de curta duração. Os glicocorticoides, em geral, não são neurotóxicos, mas, na maioria das vezes, criam uma situação de maior suscetibilidade dos neurônios à morte, tornando-os menos resistentes a adversidades

Os glicocorticoides, em geral, não são neurotóxicos, mas, na maioria das vezes, criam uma situação de maior suscetibilidade dos neurônios à morte.

como hipoglicemia, hipoxemia e aminoácidos excitatórios. Essas alterações morfológicas no hipocampo resultam em alterações endócrinas, pois essa estrutura faz regulação inibitória da resposta ao estresse, e seu funcionamento anormal diminui a capacidade de terminar a resposta mesmo depois de o estímulo ser retirado.

Os efeitos do estresse crônico aceleram mudanças nos marcadores biológicos próprias do envelhecimento, aumentam a excitabilidade dos neurônios da região CA1 do hipocampo por meio de um mecanismo cálcio-dependente e causam perda neuronal em ratos. O aumento das correntes de íons cálcio parece ser um dos mecanismos pelos quais os glicocorticoides afetam a plasticidade hipocampal e causam destruição celular.

A atrofia neuronal produzida pelo estresse em ratos, no entanto, é reversível após a retirada do estímulo. O fato de alguns neurônios morrerem como resultado da exposição crônica ao estresse parece dever-se a um efeito cumulativo no tempo. A ligação entre atrofia e perda celular permanente ainda é pouco compreendida. Estudos demonstraram que, em ratos, a camada de células piramidais do hipocampo tornava-se mais delgada com o envelhecimento, e essa alteração podia ser atrasada com a adrenalectomia na meia-idade. A administração crônica de corticosterona simulou as mesmas alterações observadas no

envelhecimento. Entretanto, Goodman e colaboradores (1996) demonstraram o efeito protetor do estradiol e da progesterona em relação a hipoglicemia, toxicidade glutamatérgica e toxicidade do peptídeo β -amiloide. No mesmo estudo, o cortisol exacerbou as lesões neuronais pelos mesmos agentes. Os dados correlacionam-se com o fato de a reposição de estrógeno na pós-menopausa apresentar algum efeito profilático no desenvolvimento da doença de Alzheimer apenas em determinados casos.

Existem diversas evidências mostrando que o estresse crônico resulta em aumento das espécies reativas do oxigênio (ou radicais livres) e em diminuição dos níveis de BDNF, uma neurotrofina importante para a sobrevivência neuronal e a neuroplasticidade.

Existem diversas evidências mostrando que o estresse crônico resulta em aumento das espécies reativas do oxigênio (ou radicais livres) e em diminuição dos níveis de BDNF, uma neurotrofina importante para a sobrevivência neuronal e a neuroplasticidade.

Existem diversos episódios de humor no transtorno bipolar (TB). Há uma vulnerabilidade do sistema nervoso central ao estresse oxidativo. Os níveis de peroxidação lipídica estão fortemente aumentados no TB – dados confirmados em recente metanálise. Além disso, há evidência de envelhecimento precoce no TB, com estudos demonstrando encurtamento do telômero e redução acelerada de neurotrofinas (BDNF) dependente da idade nos pacientes com o transtorno. O estresse oxidativo é um dos fatores que contribuem para o encurtamento do telômero. Em um estudo, pacientes bipolares apresentaram um padrão de encurtamento do telômero que sugeriu envelhecimento de aproximadamente 10 anos a mais do que a idade cronológica.

Efeitos sobre a memória

A memória parece ser quantitativa e qualitativamente influenciada pelos hormônios do estresse. Estudos em humanos saudáveis demonstraram que, quanto maior a resposta do cortisol ao estresse, pior é o desempenho nas tarefas de memória declarativa. A administração de dexametasona apresentou os mesmos efeitos, muito provavelmente em razão dos efeitos inibitórios dos glicocorticoides sobre o hipocampo, estrutura fundamental na memória declarativa. Em animais, o estresse crônico retardou de modo significativo a aquisição da memória de referência e da memória de trabalho. Os níveis elevados de cortisol plasmático em cobaias também afetaram o desempenho em tarefas de memória de trabalho. Além disso, a neurogênese no giro denteado é regulada pelos esteroides da adrenal e por aminoácidos excitatórios, podendo, portanto, ser suprimida por experiências estressantes. Esses efeitos do estresse podem afetar o aprendizado emocional relacionado ao medo, pois o giro denteado tem importantes conexões com a amígdala, estrutura sabidamente implicada na memória aversiva. Contudo, a liberação de noradrenalina em situação de estresse agudo é responsável por um aumento na aquisição de memória em modelos animais por meio de mecanismos envolvendo a amígdala.

Estudos em humanos saudáveis demonstraram que, quanto maior a resposta do cortisol ao estresse, pior é o desempenho nas tarefas de memória declarativa.

O declínio nas funções cognitivas relacionadas ao hipocampo, como a memória espacial e a memória episódica, pode ser correlacionado com aumentos da atividade do eixo HHA por 3 a 4 anos. Os indivíduos com maior declínio também apresentam volume hipocampal reduzido, o que é consistente com a redução volumétrica dessa estrutura observada em idosos. Do mesmo modo, o estresse parece potencializar os danos cognitivos e a redução de volume cere-

bral observados nos transtornos do humor, em especial no transtorno bipolar.

DEPRESSÃO

Etiologia

As manifestações psiquiátricas observadas em situações de hipercortisolismo, como na síndrome de Cushing, foram o primeiro indício de que o eixo HHA estaria envolvido na patogênese dos transtornos do humor. Além disso, indivíduos deprimidos costumam apresentar níveis basais de cortisol elevados e ritmo circadiano alterado.

Classicamente, há ausência do nadir por volta da meia-noite para pessoas não deprimidas, o que não é observado na maioria dos pacientes com depressão, devido à alteração do ritmo. Em 45% desses pacientes, não há supressão do cortisol endógeno com a administração de dexametasona, por falha no *feedback* negativo. Na depressão, a secreção de CRH está aumentada, e, além disso, há uma hiper-responsividade da glândula adrenal ao ACTH. Existe, ainda, alteração na secreção de ACTH na adeno-hipófise, apresentando nível basal elevado e alteração do padrão secretório das 24 horas.

Acredita-se que a causa da alteração nos padrões de autorregulação possa estar relacionada a uma alteração nos receptores periféricos para corticosteroides. Há dois tipos de receptores intracelulares para corticosteroides: o tipo I, com alta afinidade pelo cortisol circulante e pela aldosterona, aparentemente responsável pelo ritmo circadiano; e o tipo II, que tem menor afinidade pelo cortisol e parece estar envolvido na regulação de altos níveis de cortisol por *feedback* (como os induzidos pelo estresse). Durante os episódios depressivos, as alterações do eixo HHA podem decorrer da hiperatividade do eixo, de um defeito primário ou, ainda, de uma alteração nos receptores, levando a uma “resistência ao cortisol”. Dessa forma, as células seriam menos sensíveis à ação dos hormônios, dificultando o *feedback* e estimulando a ativação do eixo

HHA. A resistência ao cortisol também explicaria a ausência de sinais como fúrias em “lua cheia”, obesidade centrípeta e estrias abdominais em pacientes deprimidos, mesmo com a hiperatividade HHA.

Indivíduos com transtornos do humor apresentam deficiência nos mecanismos contrarregulatórios da resposta ao estresse, responsáveis por prevenir uma reação exagerada ao fator estressor. Essas alterações nos mecanismos adaptativos estão envolvidas no desenvolvimento, no tratamento e na prevenção dos transtornos do humor.

Indivíduos com transtornos do humor apresentam deficiência nos mecanismos contrarregulatórios da resposta ao estresse, responsáveis por prevenir uma reação exagerada ao fator estressor.

Ainda que a maioria dos pacientes deprimidos seja eutireóidea, o ritmo circadiano de secreção dos hormônios da tireoide pode estar alterado ou ausente. A concentração plasmática noturna de TSH e T3 pode estar diminuída, o que, no entanto, talvez esteja relacionado com a privação do sono, comum entre esses pacientes. Em cerca de um quarto dos pacientes com depressão maior, a administração de TRH causa uma resposta alterada do TSH, com uma secreção hormonal menor do que a esperada.

A alteração da resposta do TSH pode ser secundária à hiporresponsividade das células da adeno-hipófise ao TRH pela *down-regulation* dos receptores para TRH, em razão da produção excessiva e crônica de TRH pelo hipotálamo. Essa hipótese é compatível com a observação de que a concentração de TRH no líquido cerebrospinal de pacientes deprimidos é aumentada, sugerindo uma hipersecreção de TRH compensatória em resposta a um estado depressivo. Em pessoas normais ou com doenças endócrinas, os altos níveis de cortisol podem reduzir a resposta ao TRH; no entanto, essa correlação parece não se aplicar aos pacientes deprimidos. Ainda que os níveis de hormônio da tireoide não se correlacionem

com a gravidade da depressão, evidenciou-se alteração do eixo HHT naqueles com depressão maior.

Em pacientes com depressão, a concentração de somatostatina no líquido cefalorraquidiano parece estar diminuída. Além disso, estudos demonstraram alteração no padrão secretório noturno de GH. Essa alteração pode ser consequência dos distúrbios do sono que, com frequência, acompanham a depressão, já que a secreção de GH relaciona-se com a fase do sono. A resposta secretória desse hormônio a estímulos como hipoglicemia induzida por insulina, L-dopa, anfetamina e desmipramina também está diminuída na depressão.

Há alterações na quantidade e no padrão secretório de PRL em pacientes deprimidos. Além disso, está diminuída a resposta da prolactina aos agonistas opióides, aos agentes serotoninérgicos como triptofano e fenfluramina e à hipoglicemia. Isso se deve a alterações cerebrais dos sistemas serotoninérgico e opioide. Vários neurotransmissores, incluindo GABA, serotonina, histamina e peptídeos como VIP, β -endorfina e neurotensina, afetam a secreção de PRL.

Tratamento

O uso de T3 como adjuvante no tratamento da depressão pode acelerar o efeito dos antidepressivos tricíclicos e induzir resposta em indivíduos previamente não responsivos à substância. Pacientes com hipotireoidismo e sintomas depressivos não respondem ao tratamento com antidepressivos, a menos que o nível dos hormônios da tireoide seja corrigido. A administração conjunta de T3 e antidepressivos tem sido indicada no tratamento de pacientes refratários. Altas doses de T4 podem ser úteis no tratamento de transtorno bipolar de ciclagem rápida, em que cerca de 50% dos pacientes apresentam hipotireoidismo subclínico. No entanto, não há estudos suficientes embasando a indicação do uso de hormônios tireóideos no tratamento de doenças psiquiátricas, sendo sua eficácia estabelecida apenas para os casos de

hipotireoidismo subclínico.

O lítio, em doses terapêuticas, inibe a liberação dos hormônios tireóideos, pois diminui a endocitose do complexo tireoglobulina-hormônio, que é o primeiro passo para a secreção dos hormônios na circulação. Em altas doses, pode inibir também a síntese dos hormônios. Em cerca de 7% dos pacientes que usam lítio, observa-se o desenvolvimento de um hipotireoidismo clínico. Os pacientes mais vulneráveis são aqueles que apresentam anticorpos antitireoide e as mulheres. O tratamento com lítio pode mascarar uma tireoidite autoimune subclínica.

Não há estudos suficientes embasando a indicação do uso de hormônios tireóideos no tratamento de doenças psiquiátricas, sendo sua eficácia estabelecida apenas para os casos de hipotireoidismo subclínico.

TRANSTORNOS DA ALIMENTAÇÃO

Os transtornos da alimentação caracterizam-se por graves alterações no comportamento alimentar. A anorexia nervosa manifesta-se com uma recusa a manter o peso corporal dentro de uma faixa normal mínima. Na bulimia, o paciente apresenta episódios repetidos de compulsões alimentares, seguidos por vômitos autoinduzidos, mau uso de laxantes, de diuréticos e outros de medicamentos.

Anorexia nervosa

Os transtornos da alimentação, em especial a anorexia nervosa, estão associados a alterações nos hormônios sexuais. Existem alterações concomitantes nos outros eixos. A anorexia nervosa caracteriza-se pelo emagrecimento voluntário devido a

Os transtornos da alimentação, em especial a anorexia nervosa, estão associados a alterações nos hormônios sexuais.

um medo intenso de ganhar peso e a uma distorção na percepção da própria imagem corporal. Os critérios incluem um peso 15% abaixo do normal esperado e pelo menos três meses de amenorreia. Muitas alterações endócrinas estão presentes nessa situação e não podem ser explicadas apenas pela perda de peso. A amenorreia acontece devido a uma disfunção hipotalâmica, em que a secreção de LH e FSH retorna aos padrões pré-puberis. As anormalidades podem ser leves ou graves, variando entre uma pequena alteração hormonal no ciclo até um hipogonadismo hipogonadotrófico. A resposta do LH ao GnRH está diminuída, enquanto a do FSH está aumentada. Ainda que o padrão alterado de secreção de LH possa ser reproduzido em indivíduos normais após jejum prolongado, na anorexia, a amenorreia e o retorno da menstruação pouco se correlacionam com o peso corporal.

Outros hormônios também estão alterados na anorexia nervosa. O hormônio do crescimento está significativamente mais elevado nesses pacientes, e o ritmo circadiano de secreção está alterado. Cerca de 22% dos pacientes com anorexia nervosa não apresentam o pico noturno de GH. No entanto, essas alterações parecem estar mais associadas ao jejum e à má nutrição, já que os níveis retornam ao normal após uma alimentação adequada. Os níveis de cortisol estão, em geral, elevados e são inversamente proporcionais ao índice de massa corporal e diretamente proporcionais ao escore na escala de depressão de Hamilton. Como na depressão, os níveis de CRH estão elevados, e a resposta do ACTH e do cortisol ao CRH está diminuída nos pacientes anoréticos. Um retardo na resposta ao TSH é observado em cerca de 86% dos pacientes com anorexia nervosa, mas tende a melhorar com a recuperação do peso.

Bulimia

Cerca de um terço dos pacientes com bulimia tem história de anorexia nervosa. Estudos demonstraram que esses pacien-

tes têm uma tendência à não supressão no teste com dexametasona, que é mais evidente naqueles com ingesta calórica restrita, mas não tem relação com os sintomas depressivos. Foram constatados níveis elevados de GH em 33% dos pacientes com bulimia. A resposta do TSH ao TRH é diminuída em 80% dos pacientes com bulimia e anorexia e em 22% dos com apenas bulimia. Vários estudos indicam múltiplas alterações endócrinas na bulimia, porém em menor intensidade do que as encontradas na anorexia nervosa.

Vários estudos indicam múltiplas alterações endócrinas na bulimia, porém em menor intensidade do que as encontradas na anorexia nervosa.

ANSIEDADE

Os pacientes com transtornos de ansiedade manifestam, em geral, hiperatividade do eixo HHA. Os estímulos estressantes psicológicos são menos potentes do que os físicos para ativar o eixo HHA, mas causam alterações na produção de cortisol e ACTH. Entretanto, pacientes com transtorno de pânico ou de ansiedade não complicada não apresentam aumento do cortisol urinário, a menos que a ansiedade seja acompanhada de depressão. Em cobaias, a administração central de ocitocina diminuiu a resposta ao estresse e o comportamento de ansiedade no labirinto em cruz elevado.

Transtorno de estresse pós-traumático

Os pacientes com transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) parecem ter alterações do eixo HHA exatamente opostas às descritas na depressão. Apresentam baixos níveis de cortisol sé-

Os pacientes com transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) parecem ter alterações do eixo HHA exatamente opostas às descritas na depressão.

rico e hiper-responsividade à supressão por dexametasona. Técnicas de imagem demonstraram uma redução no volume hipocampal em pacientes com estresse pós-traumático e depressão. Estudos em animais evidenciaram os efeitos neurotóxicos dos níveis elevados de glicocorticoides; portanto, pode-se especular se essas alterações hipocampais não estariam relacionadas às alterações no padrão de cortisol observadas no TEPT.

DOENÇA DE ALZHEIMER

Pacientes com doença de Alzheimer em geral apresentam importante não supressão no teste com dexametasona, demonstrando uma alteração do eixo HHA, a qual pode estar relacionada à frequente comorbidade com depressão. Nos pacientes com doença de Alzheimer, há uma diminuição difusa de imunorreatividade para somatostatina no córtex cerebral, como resultado da degeneração neuronal. No exame de PET, a diminuição de somatostatina correlaciona-se com déficit cognitivo e hipometabolismo. Não se sabe se essa diminuição exerce um papel na demência ou se é apenas secundária à degeneração neuronal. Os hormônios relacionados ao estresse, em especial o cortisol, parecem estar implicados na patogênese dessa doença, conforme já descrito. Os mediadores inflamatórios têm demonstrado papel importante na fisiopatologia da doença de Alzheimer e estão implicados na formação dos depósitos de β -amiloide. O desenvolvimento de novos agentes para o tratamento da doença leva em consideração essas características, sendo os inibidores da ciclo-oxigenase e os estrógenos potenciais alternativas.

Ainda que os eventos neurodegenerativos envolvidos na doença de Alzheimer sejam distintos daqueles que envolvem o déficit de memória relacionado ao envelhecimento, o estrógeno parece ser um mediador crucial em ambos os processos. McEwen e Magarinos (1997) demonstraram um aumento induzido por estrógeno na densidade

das espinhas dendríticas das células da região CA1 do hipocampo. Esse aumento, somado às alterações nos receptores NMDA, pode ter impacto sobre os potenciais excitatórios que chegam até esses neurônios. Outro estudo constatou que a reposição hormonal em ratas sem ovário aumenta a concentração de receptores NMDA na região CA1.

As alterações na expressão gênica relacionadas ao envelhecimento parecem sofrer grande influência dos esteroides sexuais. Os receptores nucleares para estrógeno estão diminuídos no hipotálamo de roedores fêmeas após o envelhecimento. Outro fator envolvido nesse processo pode ser a perda de 35% dos neurônios contendo β -endorfina, já que esses neurônios também contêm receptores para estrógeno.

Estudos clínicos com humanos têm evidenciado o efeito protetor da terapia de reposição estrogênica em fases iniciais da doença de Alzheimer. Diversos estudos clínicos demonstraram

que, em mulheres que realizaram terapia de reposição estrogênica, a incidência da doença diminuiu em até 50%. Em alguns estudos, houve diminuição da incidência, ainda que menor, mesmo em pacientes que usaram reposição hormonal por apenas um ano após a menopausa. Apesar de dados mais objetivos serem escassos, o efeito observado na doença de Alzheimer sugere que os estrógenos têm efeito protetor contra a neurodegeneração. Estudos *in vitro* corroboram essa ideia, demonstrando que o estrógeno protege os neurônios contra a toxicidade induzida pela

Ainda que os eventos neurodegenerativos envolvidos na doença de Alzheimer sejam distintos daqueles que envolvem o déficit de memória relacionado ao envelhecimento, o estrógeno parece ser um mediador crucial em ambos os processos.

Estudos clínicos com humanos têm evidenciado o efeito protetor da terapia de reposição estrogênica em fases iniciais da doença de Alzheimer.

proteína amiloide ou por outros eventos excitotóxicos.

ESQUIZOFRENIA

Pessoas que abusam de anfetaminas e pacientes com esquizofrenia paranoide podem desenvolver tireotoxicose por aumento de T4. Isso parece ocorrer em razão da elevação dos níveis de aminas endógenas como feniletilamina, no caso da esquizofrenia, e a própria anfetamina, no caso do abuso, pois esta tem estrutura semelhante à da feniletilamina. Essas aminas endógenas poderiam ser a causa da ativação do eixo. A elevação da prolactina é outra alteração endócrina importante no tratamento da esquizofrenia. A maioria dos antipsicóticos, em maior ou menor grau, pode causar hiperprolactinemia e suas consequências, já descritas anteriormente. Isso se deve ao bloqueio dos receptores D2 de dopamina. O manejo dos efeitos colaterais inclui redução da dose e uso de bromocriptina por curtos períodos.

OUTROS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Há descrições de alterações do eixo HHA em vários transtornos psiquiátricos; entretanto, na maioria dos casos, elas parecem ser devidas à comorbidade desses transtornos com depressão ou com outros fatores que afetam o eixo HHA. Um estudo recente demonstrou concordância temporal entre a estimulação de ACTH induzida pela cocaína e a euforia subjetiva, sugerindo que essas alterações hormonais são significativas para os efeitos do abuso de cocaína. A similaridade entre o perfil hormonal relacionado ao efeito do abuso de drogas e ao efeito do estresse vem sendo estudada.

O córtex pré-frontal e o eixo HHA têm um papel importante em diversos transtornos psiquiátricos. A revisão da literatura aponta para o envolvimento do córtex pré-frontal na ativação do eixo HHA

em resposta ao estresse e na regulação por *feedback* negativo do sistema. Outro dado demonstra que distúrbios assimétricos de atividade do córtex pré-frontal estão associados a disfunção do eixo HHA. É necessária maior investigação neuroendócrina em transtornos como a esquizofrenia, que apresenta alterações pré-frontais e de lateralidade.

ALTERAÇÕES NEUROENDÓCRINAS COM APRESENTAÇÃO PSIQUIÁTRICA

Lesões no SNC

As lesões cerebrais com etiologias diversas, como, por exemplo, tumores primários do sistema nervoso central, metástases, toxoplasmose, neurocisticercose, acidente vascular cerebral, entre outras, podem ter uma apresentação com quadro psiquiátrico, dependendo da área cerebral que atingem. As lesões mais bem descritas são as que atingem o lobo frontal, que se caracterizam, sobretudo, pela perda do juízo crítico. Neste capítulo, serão enfatizadas alterações que também afetam o sistema endócrino.

Conforme descrito durante todo o capítulo, o hipotálamo tem uma importante influência no comportamento humano. Dessa forma, lesões hipotalâmicas podem apresentar-se como transtornos psiquiátricos, por exemplo: a polifagia e a obesidade mórbida; a hipodipsia; a polidipsia primária; a hipersonolência; e a demência. As causas das lesões podem ser diversas, incluindo tumores, defeitos congênitos e doenças granulomatosas, como sarcoidose e hemocromatose. Os adenomas de hipófise são responsáveis por 10% das neoplasias intracraniais e 90% dos tumores de sela turca. Eles podem produzir hormônios, sendo os mais comuns aqueles

O hipotálamo tem uma importante influência no comportamento humano. Dessa forma, lesões hipotalâmicas podem apresentar-se como transtornos psiquiátricos.

que produzem prolactina, manifestando galactorreia e alterações relacionadas à secreção excessiva do respectivo hormônio.

Hipotireoidismo

No hipotireoidismo, as principais manifestações incluem alteração do estado mental, dificuldade de concentração, letargia e demência. Os pacientes também podem apresentar delírio, depressão e até psicose franca, que surge conforme a gravidade e a duração do hipotireoidismo. Podem apresentar, ainda, comportamento bizarro, em razão das alucinações e das ideias paranoides. O paciente queixa-se de dificuldades de memória, alterações do humor e apatia. O hipotireoidismo congênito ou nos primeiros

O hipotireoidismo congênito ou nos primeiros anos de vida é uma das importantes causas de retardo mental.

anos de vida é uma das importantes causas de retardo mental. É fundamental a investigação de outros sintomas concomitantes que possam indicar a etiologia endócrina, como

perda de cabelo, constipação, fraqueza muscular, ganho de peso, pele seca, intolerância ao frio, entre outros. Em idosos, o hipotireoidismo pode manifestar-se na forma apática, a qual, muitas vezes, não é diagnosticada antes de uma consequência mais grave. Nesse caso, os pacientes apresentam apenas letargia, apatia e depressão.

Hipertireoidismo

Um dos diagnósticos diferenciais para pacientes com tireotoxicose ou hipertireoidismo são os transtornos de ansiedade. O hipertireoidismo também pode lembrar a mania, devido à hiperatividade motora, mas a energia em geral está diminuída, o que diferencia os dois quadros. Os pacientes apresentam ansiedade, disforia, labilidade emocional, insônia, dificuldade de concentração, irritabilidade, tremores e palpitações. Em casos graves de tireotoxicose,

podem surgir pensamentos paranoides e ilusionais, simulando transtorno psicótico. A resolução do problema endócrino também elimina as manifestações psiquiátricas, fazendo os quadros psicóticos regredirem. O restabelecimento dos níveis hormonais, na maioria das vezes, elimina as manifestações psiquiátricas, com reversão total do quadro. Os sintomas podem ser mais discretos em idosos, apresentando, sobretudo, apatia, miopatia e alterações cardiovasculares.

Paratireoides

As alterações encontradas na disfunção das paratireoides devem-se, principalmente, aos distúrbios no metabolismo do cálcio e do fósforo. No hipoparatireoidismo, a redução da reabsorção óssea causa hipocalcemia, que se manifesta, de forma mais específica, por tetania. Além disso, podem estar presentes catarata, parestesias, deficiência cognitiva e até convulsões. O hiperparatireoidismo causa aumento da atividade dos osteoclastos, o que ocasiona a concentração de cálcio no fluido extracelular e diminui a concentração de fosfato. A hipercalcemia pode causar alterações do estado mental, por vezes simulando um quadro demencial, com perda de memória, irritabilidade e depressão. Pode

A hipercalcemia pode causar alterações do estado mental, por vezes simulando um quadro demencial, com perda de memória, irritabilidade e depressão.

acarretar, ainda, fraqueza muscular, parestesias e movimentos anormais da língua.

Alterações do córtex da adrenal

A hipofunção do córtex da adrenal costuma ser decorrente de uma atrofia da glândula, de causa desconhecida. Entre as causas possíveis da destruição estão tuberculose, neoplasia, amiloidose, hemocromatose e infecção fúngica. Os pacientes podem apresentar déficit cognitivo de leve a moderado,

depressão apática ou psicose, que acontecem em 20 a 40% dos casos. Os sintomas incluem irritabilidade, evitação social, alucinações, ideias paranoides, pensamento bizarro e, às vezes, postura catatônica. No entanto, os sintomas psicóticos não são comuns. O quadro clínico pode ser confundido com depressão e demência.

A hiperfunção do córtex da adrenal leva à síndrome de Cushing, com sintomas que podem ser reproduzidos pela administração exógena de cortisol.

A hiperfunção do córtex da adrenal leva à síndrome de Cushing, com sintomas que podem ser reproduzidos pela administração exógena de cortisol. Em 50% desses casos, os pacientes apresentam sintomas com-

portamentais ou mentais. Os sinais e sintomas incluem labilidade emocional, depressão, fadigabilidade, diminuição da libido, irritabilidade, ansiedade, ataques de pânico e paranoia. Os sintomas são significativamente revertidos com o controle dos níveis de corticosteroides e com o tratamento da patologia subjacente.

Feocromocitoma

O feocromocitoma caracteriza-se por uma hiperfunção da medula adrenal e um consequente excesso de catecolaminas. O quadro pode ser confundido com transtornos de ansiedade, devido aos sintomas resultantes dos níveis aumentados de catecolaminas. Em geral, o paciente apresenta uma crise hipertensiva súbita, com taquicardia, mal-estar, sudorese e cefaleia, além de sintomas não específicos. A descrição pode ser confundida com crises de ansiedade e ataques de pânico. A característica importante para o diagnóstico diferencial é a associação desses episódios com o ato de defecação ou outra situação de aumento da pressão intra-abdominal. O diagnóstico pode ser feito por meio da dosagem de metabólitos das catecolaminas na urina ou por exames de imagem.

REFERÊNCIAS

- DAVIS, K. L. et al. *Neuropsychopharmacology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
- DEMORANVILLE, B. M.; JACKSON, I. M. D. Psycho-neuroendocrinology. In: FOGEL, B. S.; SCHIFFER, R. B.; RAO, S. M. (Ed.). *Neuropsychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
- DOM, L. D.; CHROUSOS, G. P. The endocrinology of stress and system disorders in adolescence. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, v. 22, p. 685-700, 1993.
- DUMAN, R. S.; MONTEGGIA, L. M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological Psychiatry*, v. 59, p. 1116-1127, 2006.
- GOODMAN, Y. et al. Estrogens attenuate and corticosterone exacerbates excitotoxicity, oxidative injury, and amyloid B-peptide toxicity in hippocampal neurons. *Journal of Neurochemistry*, v. 66, n. 5, p. 1836-1843, 1996.
- GRENN, A. I. et al. Mood disorders: biochemical aspects. In: KAPLAN, H. I.; SADOCK, B. J. (Ed.). *Comprehensive textbook of psychiatry IV*. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Fisiologia médica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.
- HANSEN-GRANT, S. M. et al. Neuroendocrine and immune system pathology in psychiatric disease. In: SCHATZBERG, A. F.; NEMEROFF, C. B. (Ed.). *The american psychiatric press textbook of psychopharmacology*. 2. ed. Washington: American Psychiatric, 1998. p. 171-194.
- HERMAN, J. P.; CULLINAN, W. E. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends in Neuroscience*, v. 20, n. 2, p. 78-83, 1997.
- HOLSBOER, F. Neuroendocrinology of mood disorders. In: BLOOM, F. E.; KUPFER, D. J. (Ed.). *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven, 1994.
- KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSEL, T. M. *Essentials of neural science and behavior*. New York: Chapman-Hall, 1995.
- KAPCZINSKI, F. et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 32, n. 4, p. 675-692, 2008.
- KAUER-SANT'ANNA, M. et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 12, n. 4, p. 447-458, 2009.

- KIRSCHBAUM, C. et al. Stress and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sciences*, v. 58, n. 17, p.1475-1483, 1996.
- LIU, D. et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science*, v. 277, p. 1659-1661, 1997.
- McEWEN, B. S. Neuroendocrine interactions. In: BLOOM, F. E.; KUPFER, D. J. (Ed.). *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven, 1994.
- McEWEN, B. S. Seminars in medicine of the Beth Israel deaconess medical center: protective and damaging effects of stress mediators. *New England Journal of Medicine*, v. 338, n. 3, p.171-179, 1998.
- McEWEN, B. S.; MAGARINOS, A. M. Stress effects on morphology and function of the hippocampus. *Annals New York Academy of Sciences*, v. 821, p. 271-284, 1997.
- MENDELSON, J. H. et al. Temporal concordance of cocaine effects on mood states and neuroendocrine hormones. *Psychoneuroendocrinology*, v. 27, n. 1-2, p. 71-82, 2002.
- NEWCOMER, J. W. et al. Glucocorticoid-induced impairment in declarative memory performance in adult humans. *The Journal of Neuroscience*, v. 14, n. 4, p. 2047-2053, 1994.
- ROOZENDAL, B.; COOLS, A. R. Influence of the noradrenergic state of the nucleus accumbens in basolateral amygdala mediated changes in neophobia of rats. *Behavioural Neuroscience*, v. 108, n. 6, p. 1107-1118, 1994.
- ROSENFELD, P.; WETMORE, J. B.; LEVINE, S. Effects of repeated maternal separations on the adrenocortical response to stress of preweanling rats. *Physiology & Behavior*, v. 52, n. 4, p.787-791, 1992.
- STEIN, D. J. Oxytocin and vasopressin: social neuropeptides. *CNS Spectrums*, v. 14, n. 11, p. 602-606, 2009.
- STERNBACH, H. Age related testosterone decline in men: psychiatric-clinic aspects. *The American Journal of Psychiatry*, v. 155, p.1310-1318, 1998.
- STRATAKIS, C. A.; CHROUSOS, G. P. Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. *Annals New York Academy of Sciences*, v. 771, p.1-18, 1995.
- SULLIVAN, R. M.; GRATTON, A. Prefrontal cortical regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal function in the rat and implications for psychopathology: side matters. *Psychoneuroendocrinology*, v. 27, n. 1/2, p. 99-114, 2002.
- YATHAM, L. N. et al. Accelerated age-related decrease in BDNF levels in bipolar disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 12, n. 1, p. 137-139, 2009.
- ZINK, C. F. et al. Vasopressin modulates medial prefrontal cortex-amygdala circuitry during emotion processing in humans. *The Journal of Neuroscience*, v. 30, n. 20, p. 7017-7022, 2010.

A psiconeuroimunologia objetiva estudar as relações entre o sistema nervoso e o sistema imune. Essa disciplina se desenvolveu ao longo do século XX, impulsionada pela difusão da medicina psicossomática e pelo interesse no estudo científico das relações entre o corpo e a mente. Seus primórdios remontam ao trabalho de Hans Selye sobre estresse e o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, na década de 1930, passando pelos estudos pioneiros de Hugo Besedovsky, Robert Ader e Robert Dantzer sobre as relações entre o sistema imune e o sistema nervoso, nas décadas de 1970 e 1980.

Segundo a tradição, o sistema imune era compreendido como um sistema autônomo, que funcionava de forma independente de outros sistemas fisiológicos e cuja principal função seria a defesa contra microrganismos. Uma visão mais contemporânea considera que o sistema imune atua de forma integrada com outros sistemas, sobretudo o sistema nervoso, no sentido de manter a homeostase, ou alostase, como preferem alguns autores, do organismo.

Hoje, está bem estabelecido que os transtornos psiquiátricos são acompanhados de disfunções variáveis no sistema imune. Essas disfunções imunes vêm sendo consideradas mais do que um epifenômeno, possivelmente desempenhando um papel fisiopatológico em vários transtornos, como depressão, esquizofrenia e doença de Alzheimer. A tarefa da psiconeuroimunologia de compreender a associação entre alterações imunes sistêmicas e transtornos psiquiátricos contribui para a reaproximação definitiva da psiquiatria com a medicina geral, abrindo interessantes perspectivas terapêuticas.

Neste capítulo, será abordado esse empolgante campo do conhecimento, apresentando-se, inicialmente, as bases fisiológicas do sistema imune e sua interação com o sistema nervoso e, em seguida, as evidências e os possíveis significados das disfunções imunes nos transtornos psiquiátricos.

FISIOLOGIA DO SISTEMA IMUNE

O sistema imune é organizado em órgãos linfoides, vasos linfáticos, leucócitos circulantes e moléculas solúveis, incluindo complemento, imunoglobulinas e citocinas. Existem dois braços fundamentais do sistema imune: a imunidade inata (ou natural) e a adaptativa (ou adquirida).

A imunidade inata corresponde ao braço não específico do sistema imune, constituída por barreiras naturais, como pele, mucosas, secreções e microbiota, e por vários leucócitos que atuam com rapidez contra as infecções: neutrófilos, macrófagos (ou monócitos), células dendríticas, células *natural killer* (NK), eosinófilos e basófilos. Os neutrófilos e os macrófagos são os principais fagócitos especializados na imunidade bacteriana. Após o reconhecimento dos antígenos, os macrófagos secretam pequenas proteínas chamadas de citocinas. As principais citocinas secretadas pelos macrófagos ativados são $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$,

O sistema imune é organizado em órgãos linfoides, vasos linfáticos, leucócitos circulantes e moléculas solúveis, incluindo complemento, imunoglobulinas e citocinas.

IL-6 e IL-8, responsáveis pela indução da inflamação, por isso chamadas de citocinas pró-inflamatórias.

Caso a imunidade inata falhe, mecanismos muito específicos da imunidade adaptativa são mobilizados: linfócitos T, linfócitos B e secreção de imunoglobulinas. Células dendríticas são especializadas na apreensão de antígenos e na apresentação para as células T nos linfonodos, constituindo a primeira etapa da resposta imune adaptativa. As células T são subdivididas em células T auxiliares (Th ou CD4+) e T citotóxicas (Tc ou CD8+). De acordo com a produção de citocinas, as células T CD4+ costumam ser agrupadas em Th1 e Th2. As células Th1 secretam sobretudo interferon- γ (IFN- γ) e interleucina-2 (IL-2), que potencializam várias funções da imunidade celular, incluindo proliferação linfocitária, fagocitose, formação de granulomas e citotoxicidade. As células Th2 secretam as citocinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 e o fator de transformação de crescimento β (TGF- β), que auxiliam na resposta humoral com a secreção de imunoglobulinas (IgM, IgG, IgA, IgD e IgE) pelas células B. Recentemente, foram identificados dois outros subtipos das células CD4+, com funções relacionadas à indução de inflamação crônica (Th17) ou à inibição das respostas de células T ativadas (as células T regulatórias ou Treg).

INTERAÇÕES NEUROIMUNOENDÓCRINAS

Existe uma comunicação bidirecional entre os sistemas nervoso, endócrino e imune: neurotransmissores e hormônios que modulam o sistema imune e citocinas que regulam o sistema nervoso central (SNC). Essa troca mútua de mediadores químicos é indispensável para manter a homeostase (ou alostase) do organismo, e sua alteração já foi implicada em inúmeras doenças, incluindo depressão, transtorno de estresse pós-traumático, diabetes, infecções e câncer.

A principal via de regulação neuroimunoendócrina é o eixo hipotálamico-

-hipofisário-adrenal (HHA), que pode aumentar de modo drástico os níveis de cortisol no organismo conforme o contexto (Fig. 4.1). Esse hormônio se liga aos receptores citoplasmáticos ou de membrana nos leucócitos, ocasionando, na maioria dos casos, redução de seu nível de atividade, ou seja, imunossupressão.

Vários estudos têm observado aumento nos níveis basais de cortisol na depressão maior, levando a um desgaste de várias funções fisiológicas, incluindo a imunidade. A hipercortisolemia também foi associada com a intensidade de sintomas na depressão, implicando esse hormônio em sua fisiopatologia. Em paralelo aos níveis aumentados de cortisol, vem sendo observada resistência central à administração oral do glicocorticoide sintético dexametasona e resistência linfocitária ao tratamento *in vitro* com glicocorticoides. Esses resultados sugerem uma resistência adquirida aos glicocorticoides na depressão maior, visto que a melhora clínica está associada com a recuperação da sensibilidade a eles. Todavia, alguns autores verificaram hipofunção do eixo HHA em pacientes deprimidos, sobretudo naqueles com sintomas melancólicos e de estresse pós-traumático. Demonstrou-se recentemente que pacientes com depressão maior recorrente e história de trauma na infância apresentam níveis de cortisol reduzidos ao longo do dia em comparação a controles saudáveis.

Está claro que as alterações funcionais do eixo HHA estão associadas com mudanças imunes, sendo as mais relevantes: alterações das funções celulares, mudanças no perfil de produção de citocinas e alteração no tráfego celular entre os tecidos. Por exemplo, os glicocorticoides inibem a síntese e a secreção de citocinas do padrão Th1 e citocinas pró-inflamatórias responsáveis

A principal via de regulação neuroimunoendócrina é o eixo hipotálamico-hipofisário-adrenal (HHA), que pode aumentar de modo drástico os níveis de cortisol no organismo conforme o contexto.

pela regulação da imunidade celular. No entanto, os glicocorticoides podem induzir a síntese das citocinas do padrão Th2 com propriedades anti-inflamatórias. Outro efeito bem conhecido do aumento do cortisol no organismo é a mobilização de leucócitos pelos tecidos. Após estresse agudo, existe um aumento expressivo no número de neutrófilos (neutrofilia) e células NK, bem como uma redução significativa na contagem de linfócitos (linfopenia). Essas mudanças no número celular periférico resultam do efeito do cortisol e da noradrenalina sobre

a movimentação de leucócitos do sangue para os tecidos, ou vice-versa. Foi demonstrado que essas mudanças são decorrentes do aumento da expressão de moléculas de adesão celular presentes na superfície dos linfócitos, tornando essas células mais aderentes ao endotélio vascular e, conseqüentemente, favorecendo sua diapedese, ou seja, sua migração do endotélio para o tecido. A migração, a distribuição e a localização de leucócitos pelo organismo são de extrema importância para o desenvolvimento das respostas imunes. O comprometimento des-

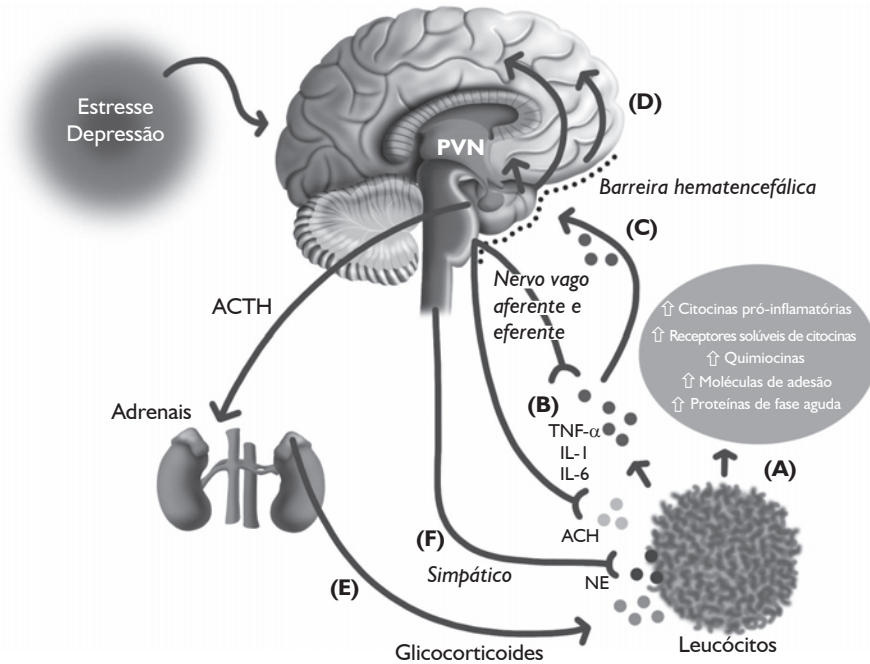


FIGURA 4.1

Interações neuroimunoendócrinas nos transtornos do humor. **(A)** O reconhecimento de antígenos pela imunidade inata induz a liberação de citocinas pró-inflamatórias. **(B)** Essas citocinas, por sua vez, podem sinalizar ao cérebro a presença da infecção pelo contato com fibras aferentes do nervo vago ou por **(C)** regiões permeáveis da barreira hematoencefálica e moléculas transportadoras. **(D)** Uma vez no cérebro, os sinais enviados pelas citocinas participam de vias conhecidas no desenvolvimento da depressão, incluindo (i) o metabolismo de neurotransmissores, como serotonina e dopamina; (ii) a ativação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) no núcleo paraventricular (PVN) e, subsequentemente, (iii) a produção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e **(E)** glicocorticoides (cortisol). **(F)** A exposição a estressores ambientais e psicológicos aumenta o tônus nervoso simpático, com a liberação de noradrenalina (NE), ou parassimpático, por meio da secreção de acetilcolina (ACh) pelo nervo vago eferente. Os glicocorticoides, a NE e a ACh induzem várias mudanças imunológicas relevantes para a fisiopatologia dos transtornos do humor.

sas funções pode tornar o sujeito suscetível a processos patológicos, como infecções.

Uma segunda via de regulação neuroimunoendócrina acontece por meio da liberação de catecolaminas da medula adrenal ou de terminações nervosas do sistema nervoso autônomo. Já foi demonstrado que os principais órgãos imunes, a saber, o timo, o baço e os linfonodos, são abundantemente inervados por fibras nervosas autônomas e linfócitos que possuem receptores β 2-adrenérgicos. O nível de expressão desses receptores varia muito entre os principais leucócitos; por exemplo, as células B apresentam mais receptores β 2-adrenérgicos do que as células T CD4+. Uma ativação do sistema nervoso simpático por meio da injeção de adrenalina causa alterações no tráfego de leucócitos, incluindo aumento expressivo no número de subtipos de linfócitos T (CD4+ e CD8+) e de células NK. De forma geral, as respostas imunes celulares, como proliferação celular, estão aumentadas por um tempo nos tecidos linfoides após infusão com catecolaminas. Ressalta-se, contudo, que a regulação simpática parece não ser tão relevante durante o estresse crônico ou a depressão, quando apenas os níveis de glicocorticoides se mantêm continuamente alterados.

A inervação vagal ou parassimpática dos principais órgãos linfoides constitui a terceira via de regulação neuroimunoendócrina. Existem duas vias de comunicação bidirecional vagal: uma *via eferente*, mediada pela liberação de neurotransmissores pelo nervo vago sobre os leucócitos, e uma *via aferente*, modulada pela ação de citocinas pró-inflamatórias sobre esse nervo. A acetilcolina (ACh) é o principal neurotransmissor da via eferente vagal e interage com receptores nicotínicos expressos em todos os leucócitos. Vários estudos demonstraram que essa via é importante para conter respostas inflamatórias, sendo responsável, por exemplo, pela atenuação dos níveis de TNF- α durante o choque séptico. A via eferente vagal funcionaria, então, como um freio das respostas inflamatórias. Em um modelo animal, foi verificado, também, que a vagotomia

aumenta o número de linfócitos imaturos (CD4⁻CD8⁻ ou CD4⁺CD8⁺) no baço e nos linfonodos. A via aferente da comunicação vagal inclui a ligação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , no nervo vago, possibilitando uma representação no SNC de um sinal inflamatório periférico. Nesse sentido, conforme proposto originalmente por Besedovsky e Sorkin (1977), o sistema imune atuaria como um “órgão sensorial”. Em função dessa propriedade bidirecional do nervo vago, foi definido um arco reflexo inflamatório: citocinas pró-inflamatórias sinalizam a inflamação para o SNC por meio do vago aferente, que induz a liberação de ACh, o qual, por sua vez, atenua ou freia as respostas inflamatórias periféricas.

Além da ação das citocinas sobre o nervo vago, há, pelo menos, dois outros mecanismos pelos quais o sistema imune pode influenciar o sistema nervoso. Citocinas presentes na circulação sanguínea podem alcançar o encéfalo passando por estruturas circunventriculares, como a área postrema, nas quais a barreira hematoencefálica é suscetível à passagem de polipeptídeos. Além disso, citocinas circulantes podem ativar células endoteliais, que liberariam mediadores inflamatórios, como as prostaglandinas e os leucotrienos, capazes de atravessar a barreira hematoencefálica e de influenciar a atividade cerebral.

COMPORTAMENTO DE DOENTE

A observação sistemática do comportamento de animais doentes identificou uma série de elementos comuns a diferentes espécies, independentemente da causa subjacente da doença, que incluía prostração, hiporexia e redução do nível de atividade locomotora. A esse conjunto de alterações comportamentais denominou-se comportamento de doente (do inglês *sickness behavior*).

A princípio, o comportamento de doente foi postulado como uma resposta adaptativa do organismo para reduzir o consumo de energia e a exposição a potenciais predadores, bem como poupar água, a fim de criar

condições favoráveis para sua cura. A visão mais atual propõe que o comportamento de doente seja compreendido como a expressão de um estado motivacional. Nessa perspectiva, o comportamento de doente seria equivalente a outros estados motivacionais fisiológicos, como a fome e a sede, estando envolvido, portanto, na homeostase (ou alostase) do organismo.

Mesmo considerando-se uma discussão teleológica sobre o comportamento de doente, reconhece-se o papel de citocinas pró-inflamatórias em sua gênese. Propõe-se

Ao detectarem patógenos ou lesão tecidual, células do sistema imune inato, como os macrófagos e as células dendríticas, produziram citocinas pró-inflamatórias, que, além de desencadear efeitos locais, alcançariam o sistema nervoso central.

que, ao detectarem patógenos ou lesão tecidual, células do sistema imune inato, como os macrófagos e as células dendríticas, produziram citocinas pró-inflamatórias, que, além de desencadear efeitos locais, alcançariam o sistema nervoso central, determinando alterações comportamentais e cognitivas características do

comportamento de doente.

A pesquisa com humanos vale-se de pacientes em uso terapêutico de citocinas recombinantes como modelo para investigar a maneira pela qual as citocinas interferem no comportamento. Por exemplo, pacientes com hepatite C crônica podem desenvolver duas síndromes comportamentais com o tratamento com o interferon IFN- α . A primeira se desenvolve em praticamente todos os pacientes nas primeiras duas semanas de tratamento, sendo autolimitada e caracterizando-se por sintomas vegetativos como anorexia, fadiga, alterações de sono e dor. A segunda síndrome acomete entre 30 e 50% dos pacientes, com pico de incidência em 12 semanas de tratamento, apresentando sintomas psicológicos típicos de depressão maior, como humor deprimido, anedonia, pessimismo e disfunções cognitivas (atenção

e memória), sendo responsiva a tratamento farmacológico com antidepressivos.

O IFN- α é um potente indutor de citocinas pró-inflamatórias, e estudos neuroendócrinos e de neuroimagem demonstraram, respectivamente, que seu uso está associado a alterações no eixo HHA e nos circuitos frontoestriatais. Do ponto de vista neuroquímico, o uso de IFN- α induziria aumento da atividade da enzima indolamina 2,3-dioxigenase (IDO), responsável pela degradação do triptofano, molécula precursora da serotonina. Isso resultaria na redução dos níveis de serotonina, o que pode explicar, pelo menos em parte, o desenvolvimento da síndrome depressiva.

Essas observações estimularam a investigação sistemática do envolvimento de mecanismos inflamatórios na fisiopatologia dos transtornos do humor e de outros transtornos neuropsiquiátricos.

ALTERAÇÕES IMUNES NAS DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS

Reconhece-se, atualmente, que o estresse vivenciado durante os primeiros meses de vida intrauterina e logo após o nascimento está associado a maior vulnerabilidade para várias doenças psiquiátricas, incluindo depressão maior e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). Essa vulnerabilidade se traduz em reprogramação neuroimunoendócrina, a qual persiste durante a vida adulta dos pacientes. Pacientes com TEPT, sintomas depressivos e história de trauma na infância apresentam uma hipofunção do eixo HHA associada a maior sensibilidade celular aos glicocorticoides e maior atividade inflamatória basal, expressa por níveis séricos aumentados de IL-1 β , IL-6, TNF- α e seus receptores solúveis (sTNF-R1 e sTNF-R2). Alterações fenotípicas dos principais tipos leucocitários também foram observadas no TEPT, como contagem elevada de células T e B ativadas, de células T de memória e de células NK, em contraste com contagem muito reduzida de células Treg. Acredita-se que a hipofunção do eixo HHA seja responsável

por esse padrão de ativação imune observada em pacientes com TEPT.

Vários estudos demonstraram que a depressão maior também está associada a maior atividade inflamatória sistêmica. Esse estado inflamatório é representado por elevação das citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8) na circulação, assim como aumento da proteína C reativa (PCR), da haptoglobina e de receptores solúveis dos receptores de citocinas (sTNFR1 e sTNFR2).

As citocinas inflamatórias podem alcançar o cérebro e participar dos mecanismos fisiopatológicos da depressão, alterando o metabolismo de neurotransmissores, as funções neuroendócrinas e a plasticidade neural.

As citocinas inflamatórias podem alcançar o cérebro e participar dos mecanismos fisiopatológicos da depressão, alterando o metabolismo de neurotransmissores, as funções neuroendócrinas e a plasticidade neural. A maior atividade inflamatória associada à depressão poderia justificar também os maiores índices de morbidade (como síndrome metabólica e doenças cardiovasculares) e de mortalidade observados nos pacientes deprimidos.

Vários estudos verificaram que a depressão está associada a inibição da imunidade celular, incluindo redução da proliferação das células T; diminuição das citocinas Th1 (IFN- γ) e aumento de citocinas Th2 (IL-10); diminuição da atividade de células NK; e redução da sensibilidade periférica a glicocorticoides. Alguns estudos longitudinais demonstraram, inclusive, que parâmetros imunes, como a atividade de células NK, retornam ao nível basal paralelamente à melhora clínica após o tratamento com antidepressivos. Em período recente, foi demonstrada redução do número de células Treg (CD4+CD25+) em pacientes com depressão maior. Esse dado sugere que o estado inflamatório associado à depressão pode ser decorrente de falha de regulação imune, visto que as células Treg são reconhecidas por seu papel regulatório sobre as

respostas imunes efetoras. São desconhecidas as causas dessas alterações imunes, mas é possível que disfunções do eixo HHA estejam implicadas.

Cabe mencionar a interessante, mas especulativa, “hipótese higiênica”, que postula que o aumento da prevalência de doenças inflamatórias crônicas, como asma e doença inflamatória intestinal, em países desenvolvidos ocorre em virtude de mudanças ambientais (urbanização, industrialização), as quais resultaram na menor exposição das pessoas a microrganismos patógenos (sobretudo helmintos) e não patógenos. A não exposição a esses agentes predisporia o sistema imune a assumir um padrão de hiper-reatividade, com redução de células Treg e aumento dos parâmetros inflamatórios, predispondo ao desenvolvimento de doenças autoimunes e alérgicas. Segundo alguns autores, o aumento da prevalência de transtornos psiquiátricos, em especial aqueles relacionados ao estresse, como ansiedade e depressão, em sociedades desenvolvidas poderia ser explicado do mesmo modo. Assim, o desenvolvimento desses transtornos estaria associado a processos inflamatórios e deficiências imunorregulatórias resultantes do ambiente. A inflamação deveria ser compreendida, então, como fator de vulnerabilidade para depressão e ansiedade.

Os estudos sobre disfunções imunes no transtorno bipolar são mais recentes, mas demonstram, de modo consistente, a acentuação da atividade inflamatória sistêmica durante os episódios de oscilação do humor, seja na mania, seja na depressão. Essa atividade inflamatória foi caracterizada por elevação da PCR, das citocinas pró-inflamatórias e das quimiocinas na circulação. Em contraste, existem estudos que verificaram redução do número absoluto e da proliferação de linfócitos na mania e redução do número de células NK. Mesmo que mais estudos sejam necessários, esses resultados preliminares corroboram os achados em pacientes com depressão maior, sendo ambas as condições marcadas por exacerbação da inflamação (imunidade inata) em paralelo à redução da imunidade adaptativa.

Uma série de alterações imunes também é descrita na esquizofrenia. Inicialmente, postulou-se que citocinas relacionadas ao perfil Th2 estivessem mais elevadas em pacientes esquizofrênicos do que em controles. Estudos mais recentes, no entanto, não corroboram essa hipótese, apontando acentuação do quadro inflamatório geral, com elevação dos níveis circulantes de PCR, de IL-6 e dos receptores solúveis IL-1RA e sIL-2R. As disfunções imunes foram implicadas na etiopatogenia da esquizofrenia, considerando que algumas condições de risco, como infecções intrauterinas e/ou perinatais (p. ex., toxoplasmose), poderiam desencadear determinados padrões de resposta imune que influenciariam o desenvolvimento do sistema nervoso central.

A doença de Alzheimer é definida pela progressiva perda de neurônios cerebrais associada a acúmulos proteicos intracelulares.

A doença de Alzheimer é definida pela progressiva perda de neurônios cerebrais associada a acúmulos proteicos intracelulares – os emaranhados neurofibrilares – e extracelulares – as pla-

cas senis. Os mecanismos etiopatogenéticos da neurodegeneração na doença de Alzheimer permanecem mal compreendidos, mas evidências recentes sugerem a participação de processos neuroinflamatórios. Por exemplo, o peptídeo β -amiloide, que se acumula nas placas senis, é capaz de ativar a microglia, desencadeando estímulos para o recrutamento de células inflamatórias. No início do processo de deposição do β -amiloide, essas células seriam capazes de degradar o peptídeo, mantendo a integridade funcional dos circuitos envolvidos. No entanto, após a exposição crescente e crônica ao β -amiloide, possivelmente esses mecanismos entrariam em exaustão, podendo contribuir para a lesão neuronal e a subsequente progressão dos déficits cognitivos. De fato, estudos *post mortem* de pacientes com doença de Alzheimer confirmam o recrutamento de células mononucleares, como monócitos e linfócitos T, e o aumento dos níveis de citocinas

pró-inflamatórias, produtos da ativação do complemento e espécies reativas de oxigênio no tecido cerebral.

Alterações também são descritas nas populações de leucócitos e nos níveis de citocinas e de outras moléculas inflamatórias circulantes em pacientes com doença de Alzheimer. De maneira geral, pode-se afirmar que há acentuação da atividade inflamatória e/ou da imunidade inata. Existe, portanto, certo paralelismo entre os processos imunes no sistema nervoso central e na periferia do organismo, o que representa perspectivas interessantes para a pesquisa de biomarcadores plasmáticos ou séricos. Ressalta-se que o processo fisiológico de envelhecimento associa-se à acentuação da atividade inflamatória sistêmica em relação a jovens e adultos, fenômeno denominado por alguns autores de *inflammaging*. No envelhecimento patológico, como observado na doença de Alzheimer, o aumento da atividade inflamatória sistêmica é ainda mais pronunciado. O fato de a depressão ser importante fator de risco para o desenvolvimento de doença de Alzheimer pode associar-se, em parte, à acentuação dos processos inflamatórios no transtorno depressivo.

Considerando as evidências de que o processo inflamatório participa da patogênese da doença de Alzheimer, investigou-se o papel de fármacos anti-inflamatórios não esteroides em sua prevenção e em seu tratamento. Estudos epidemiológicos mostraram que indivíduos em uso crônico de anti-inflamatórios apresentaram menor risco de desenvolvimento de doença de Alzheimer. No entanto, ensaios clínicos com anti-inflamatórios em pacientes com a doença de Alzheimer não mostraram melhora dos sintomas cognitivos. Uma interpretação possível desses resultados aparentemente contraditórios é que, em pacientes com a doença instalada ou em estágios avançados, os sintomas seriam função da gravidade do processo neurodegenerativo, sendo que os mecanismos inflamatórios desempenhariam um papel secundário nesse contexto. Assim, estratégias anti-inflamatórias não teriam impacto significativo. Por sua vez, em uma

TABELA 4.1

Principais alterações em parâmetros imunológicos em doenças psiquiátricas

	DEPRESSÃO MAIOR	TRANSTORNO BIPOLAR	ESQUIZOFRENIA	DOENÇA DE ALZHEIMER
Leucócitos	↑ Neutrófilos ↑ Monócitos ↓ Linfócitos ↑ CD8+ ↑ NK ↑ CD4+ ↑ B e CD5+ ↓ CD4+CD25+	↓ Linfócitos (mania) ↓ NK	↑ Linfócitos ↑ Monócitos	↓ Linfócitos B ↓ Linfócitos T ↑ CD4+ CD25+
Funções celulares	↓ Proliferação de linfócitos ↓ Atividade NK ↓ Fagocitose	↓ Proliferação de linfócitos (mania)	↓ Síntese de IL-2 e IFN- γ (<i>in vitro</i>) ↓ Proliferação de linfócitos ↓ Reação cutânea	↓ Proliferação de linfócitos ↑ Atividade NK
Mediadores circulantes	↑ TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 ↑ sTNFR1 e sTNFR2 ↓ IFN- γ ↑ PCR	↑ TNF- α , IL-4, IL-6 e IL-8 ↑ sTNFR1 e sIL2R ↑ PCR	↑ IL-6 ↑ IL-1RA, sIL-2R ↑ PCR	↑ TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, TFG- β ↑ PCR

fase pré-clínica, processos inflamatórios poderiam exercer papel mais relevante na degeneração neuronal e, por extensão, no desenvolvimento da doença de Alzheimer. Nesse cenário, estratégias anti-inflamatórias poderiam influenciar a instalação da doença de Alzheimer (Tab. 4.1).

perspectivas terapêuticas. Nesse sentido, ensaios clínicos envolvendo fármacos anti-inflamatórios não esteroides em adição a estratégias terapêuticas convencionais na depressão, no transtorno bipolar e na esquizofrenia vêm apresentando resultados promissores.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os transtornos psiquiátricos estão claramente associados a disfunções imunes. O significado da associação ainda é discutível, mas há evidências crescentes de que essas alterações podem estar envolvidas no desenvolvimento do transtorno psiquiátrico, influenciando a gravidade dos sintomas e o prognóstico. O melhor entendimento da relação entre sistema imune e sistema nervoso poderá, portanto, abrir interessantes

REFERÊNCIAS

- BARBOSA, I. G. et al. Imunologia do transtorno bipolar. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 58, n. 1, p. 52-59, 2009.
- BAUER, M. E. et al. Interplay between neuroimmune-endocrine systems during post-traumatic stress disorder: a minireview. *Neuroimmunomodulation*, v. 17, n. 3, p. 192-195, 2010.
- BESEDOVSKY, H.; SORKIN, E. Network of immune-neuroendocrine interactions. *Clinical and Experimental Immunology*, v. 27, n. 1, p. 1-12, 1977.

- CAPURON, L.; MILLER, A. H. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha. *Biological Psychiatry*, v. 56, n. 11, p. 819-824, 2004.
- COSTA-PINTO, F. A.; PALERMO-NETO, J. Neuroimmune interactions in stress. *Neuroimmunomodulation*, v. 17, p. 196-199, 2010.
- DANTZER, R.; KELLEY, K. W. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 21, n. 2, p. 153-160, 2007.
- KAPCZINSKI, F. et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 32, n. 4, p. 675-692, 2008.
- MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, v. 454, p. 428-435, 2008.
- MILLER, A. H.; MALETIC, V.; RAISON, C. L. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological Psychiatry*, v. 65, n. 9, p. 732-741, 2009.
- POTVIN, S. et al. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biological Psychiatry*, v. 63, n. 8, p. 801-808, 2008.
- RAISON, C. L.; CAPURON, L.; MILLER, A. H. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*, v. 27, n. 1, p. 24-31, 2006.
- ROOK, G. A.; LOWRY, C. A. The hygiene hypothesis and psychiatric disorders. *Trends in Immunology*, v. 29, n. 4, p. 150-158, 2008.
- ROTHERMUNDT, M.; AROLT, V. Schizophrenia and immunity. In: ADER, R. *Psychoneuroimmunology*. 4th ed. Burlington: Elsevier, 2007. p. 561-577.
- SELYE, H. History of stress concept. In: GOLDBERGER, L.; BREZNITZ, S. (Ed.). *Handbook of stress*. New York: Free Press, 1993. p. 7-17.
- SWARDFAGER, W. et al. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, v. 68, n. 10, p. 930-941, 2010.
- TEIXEIRA, A. L. et al. Cytokines and the brain: beyond immune response. In: FEDOROVICH, S. V. (Ed.). *Signal transduction in nervous cells*. Trivandrum: Research Signpost, 2008. p. 95-115.
- TRACEY, K. J. Reflex control of immunity. *Nature Reviews Immunology*, v. 9, p. 418-428, 2009.

Genética dos transtornos psiquiátricos

Marco Aurélio Romano-Silva
Rodrigo Nicolato
Humberto Corrêa

5

O sequenciamento do genoma humano foi um dos grandes feitos científicos do século XX. Apesar dos desafios decorrentes da complexidade dos fenótipos, as pesquisas e publicações na área da genética psiquiátrica apresentam uma grande produção, possibilitando uma melhor compreensão dos fatores herdados e da maneira pela qual podem ser transmitidos de uma geração para outra.

Os estudos genéticos podem melhorar o entendimento da etiologia e da fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos, bem como auxiliar em estratégias de prevenção e tratamento.

tudos de agregação familiar, de gêmeos e de adoção. Além disso, os mecanismos moleculares e de transmissão genéticos também são desvendados por estudos que evidenciam associações de genes específicos com doenças psiquiátricas.

CONCEITOS BÁSICOS DE GÊNÉTICA

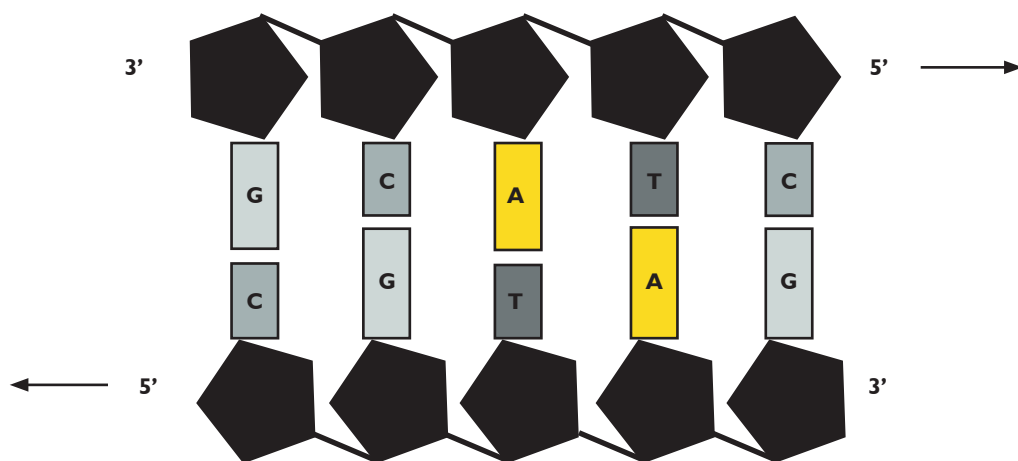
Para compreender o complexo estudo da genética em psiquiatria, é preciso ter algumas noções básicas de genética e relembrar a organização e a estrutura do ácido desoxirribonucleico (DNA), a forma como essas

informações são guardadas, decodificadas e transmitidas.

O DNA é uma estrutura celular que contém as informações genéticas de um indivíduo, as quais estão codificadas. Essas informações são decodificadas na formação de proteínas responsáveis pelas funções vitais dos humanos.

A estrutura do DNA

Se o DNA contido em apenas uma célula do corpo pudesse ser medido, teria cerca de 2 m. Durante muito tempo, foi questionado como toda essa quantidade de informação é armazenada. Por isso, o descobrimento da estrutura do DNA foi tão importante e rendeu a Watson e Crick o prêmio Nobel em 1962. A estrutura do DNA é em dupla hélice (como uma escada enrolada em si mesma). Essa dupla hélice é antiparalela, pois apresenta duas fitas complementares de nucleotídeos dispostas paralelamente, como mostra a Figura 5.1. Cada fita paralela é unida por meio de ligações químicas de pontes de hidrogênio entre os desoxinucleotídeos (os quais são como os degraus de uma escada). Cada desoxinucleotídeo é composto por uma desoxirribose. O primeiro carbono (1') dessa desoxirribose liga-se a uma base (adenina=A, guanina=G, citosina=C, timina=T); o terceiro carbono (3') liga-se a um grupo hidroxil; e o quinto carbono (5'), a um grupo trifosfato. A adenina (A) é sempre emparelhada com a timina (T), e a citosina (C) é sempre emparelhada com a guanina (G).

**FIGURA 5.1**

Representação unidimensional do DNA. A adenina (A) é sempre emparelhada com a timina (T), e a citosina (C) é sempre emparelhada com a guanina (G).

A sequência de DNA geralmente é descrita na ordem das bases na direção 5'-3'. Essa terminologia é importante para a discussão de estrutura de genes e para o entendimento de técnicas de biologia molecular. Então, uma fita de DNA pode ser representada como:

5' – AGCTTTGGCA – 3'

Se soubermos a sequência de bases de uma das fitas de DNA, consequentemente saberemos a sequência de bases complementares. Portanto, a sequência complementar da fita de DNA acima seria:

5' – AGCTTTGGCA – 3'
3' – TCGAAACCGT – 5'

O conteúdo do DNA de um organismo é chamado de *genoma*. Em humanos, o material genético está localizado em 23 pares de cromossomos, correspondendo a $3,3 \times 10^9$ pares de bases. Esses cromossomos podem ser observados no núcleo das células de organismos eucariotas, sendo que, dos 23 pares de cromossomos, 22 são autossomos (numerados de 1 a 22), e o par restante são os cromossomos sexuais, os quais são

definidos como X ou Y. Indivíduos femininos possuem dois cromossomos X (XX), e indivíduos masculinos possuem um cromossomo X (proveniente da mãe) e um cromossomo Y (proveniente do pai).

A molécula de DNA está organizada em sequências de informações denominadas *gene*, necessárias para a síntese de moléculas de ácido ribonucleico (RNA) e sua posterior transformação em proteínas. Toda informação contida no DNA precisa ser decodificada para ser transformada em proteínas. Esse processo engloba a transcrição e, mais tarde, a tradução. No processo de transcrição, uma fita de DNA serve como modelo para a síntese de RNA. As bases do RNA são as mesmas do DNA, sendo a única diferença o fato de o RNA não possuir timina (T), mas uracila (U). O RNA é formado por bases complementares da fita de DNA. O RNA mensageiro (RNAm) maduro move-se para o citoplasma, no qual a síntese de proteínas ocorre no

Toda informação contida no DNA precisa ser decodificada para ser transformada em proteínas. Esse processo engloba a transcrição e, mais tarde, a tradução.

complexo ribossomal. O RNA transportador (RNAt) é o responsável pela leitura do código genético, por meio da translação em que um grupamento de três pares de bases forma uma aminoácido. Assim, a sequência de códons é traduzida em uma sequência de aminoácidos, que formará a proteína, conforme a Figura 5.2.

Os pares de DNA autossomos de “mesmo número” são chamados de *cromossomos homólogos*, de modo que possuímos a mesma informação genética duplicada. Existem genes correspondentes nos dois cromossomos pareados.

As diferentes formas de um gene são denominadas de alelos. Quando as duas cópias de alelos são idênticas, o gene é homozigoto, e, quando diferentes, heterozigoto.

As regiões específicas em que estão localizados os genes são chamadas de *loci*. Conforme dados do Projeto Genoma Humano, sabe-se que o ser

As diferentes formas de um gene são denominadas de alelos. Quando as duas cópias de alelos são idênticas, chamamos o gene de homozigoto e, quando diferentes, de heterozigoto.

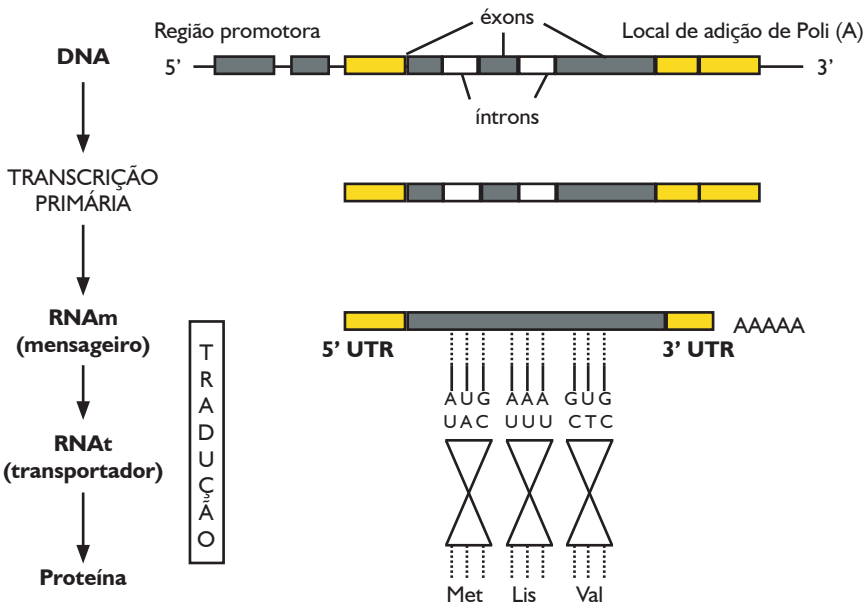


FIGURA 5.2

Representação esquemática da estrutura de um gene sendo transcrito em RNA e, em seguida, traduzido em proteína. A transcrição é iniciada a partir da região promotora do gene em 5'. Apesar de toda a sequência do gene participar da transcrição primária, apenas uma parte do gene é representada no RNA mensageiro, que não possui as porções não codificadoras (íntrons). Além disso, a transcrição primária é clivada em 3', e uma sequência Poli A é adicionada. As regiões residuais 5' e 3' são consideradas não traduzidas, pois não codificam proteínas. As sequências de DNA responsáveis pela codificação das proteínas são os éxons. Cada aminoácido é formado por um grupamento de três pares de bases. Dessa forma, a sequência de códons é traduzida em uma sequência de aminoácidos que formará a proteína.

Fonte: Adaptada de McGuffin, Owen e Gottesman (2002).

humano possui cerca de 20 mil a 25 mil genes (International Human Genome Sequencing Consortium, 2004).

Na genética molecular, é possível realizar estudos como o de ligação e o de associação.

Nos estudos de ligação, dois *loci* gênicos muito próximos em determinado cromossomo apresentam grande possibilidade de ser herdados em conjunto (daí ser estudo de ligação), sem a influência de *crossing-over* ou troca de material dos cromossomos. Para a realização de estudos de ligação, são necessários muitos indivíduos, recrutados de várias famílias.

Os estudos de associação são predominantemente caso-controle em populações grandes, as quais não precisam estar relacionadas entre si. O estudo de associação relaciona um alelo específico de um gene específico com um fenótipo. Essa metodologia de estudo é uma estratégia mais apurada de mapeamento em relação ao estudo de ligação. O estudo de ligação identifica se o alelo de um marcador de um pequeno segmento de DNA é ou não uma mutação causadora da doença ou se está próximo a esse segmento (ou seja, em desequilíbrio de ligação). Isso ocorre ao se verificar que o alelo

A vantagem dos estudos de associação é a possibilidade de eles detectarem correlações alélicas fracas com amostras menores, as quais não são facilmente detectadas em estudos de ligação.

em questão é mais frequente em indivíduos doentes em comparação com controles. A vantagem dos estudos de associação é a possibilidade de eles detectarem correlações alélicas fracas com amostras menores, as quais não são facilmente detectadas em es-

tudos de ligação. Os estudos de associação também podem detectar mutações em um gene e suas relações com o transtorno genético.

Em geral, os genes escolhidos são aqueles que apresentam fundamento neurobiológico relevante na fisiopatologia do transtor-

no ou que estão associados ao efeito farmacológico de medicamentos eficazes em seu tratamento.

Dois tipos de polimorfismos do DNA respondem pela maioria dos polimorfismos no genoma: os marcadores microssatélites, que possuem muitos alelos, e os polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs, do inglês *single nucleotide polymorphisms*). Os SNPs são o tipo mais comum de polimorfismo do DNA. Como seu nome sugere, um SNP envolve uma mutação em um nucleotídeo, como, por exemplo, uma mutação do códon de TAC para TCC, substituindo a arginina pela metionina. Os SNPs que envolvem a mudança de aminoácidos são chamados de não sinônimos e, provavelmente, são funcionais: a proteína resultante vai conter um aminoácido diferente. A maioria dos SNPs não altera a sequência de aminoácidos porque o SNP envolve um dos códigos de DNA alternativos para o mesmo aminoácido. Ainda que os efeitos funcionais sejam mais prováveis com os SNPs não sinônimos, pois alteram a sequência de aminoácidos da proteína, é possível que os sinônimos tenham algum efeito ao mudarem a velocidade com que o RNAm é traduzido em proteína. Essa especialidade vem crescendo com a descrição de efeitos funcionais de outros SNPs do genoma, como aqueles em região de RNA não codificante do genoma. Mais de 10 milhões de SNPs foram validados (Single Nucleotide Polymorphism, 2011), e mais de 2 milhões satisfazem os critérios de ocorrência em pelo menos 1% da população. O projeto é chamado de HapMap, porque tem objetivo de criar um mapa de SNP correlacionado ao longo do genoma.

ENDOFENÓTIPOS

Enquanto investigações genéticas baseadas apenas em uma abordagem posicional não têm obtido sucesso em muitas doenças, a pesquisa utilizando estratégias para correlacionar genética e fisiopatologia tem sido muito mais poderosa, sobretudo quando se trata de traços complexos, como nos

estudos de diabetes, asma, hipertensão ou doença de Alzheimer. Porém, seria ingenuidade, apesar de tantos avanços científicos, imaginar que os transtornos psiquiátricos, multifatoriais e complexos como são, possam ser relacionados a um ou outro gene específico. Os estudos, no momento, se direcionam ao conceito de endofenótipo, que permite pesquisar a presença de possíveis evidências cliniconeuropsicológicas, de neuroimagem ou moleculares, as quais podem apontar para a predisposição genética ao se avaliar a presença de determinados aspectos em familiares saudáveis de pacientes com determinado transtorno, propiciando a identificação de substratos genéticos.

Essas estratégias podem ser utilizadas para identificar subtipos de doenças, a fim de aumentar a homogeneidade clínica de amostras, definindo fenótipos mais acessíveis a investigações e selecionar genes candidatos.

Em vez de se procurar por genes codificando para transtornos complexos, a pesquisa de endofenótipos procura por genes de traços simples, idealmente monogênicos, que acompanham as doenças e, provavelmente, contribuem para sua fisiopatologia. Reduzindo-se a complexidade do marcador, deverá reduzir-se também a complexidade de sua base genética. Se os fenótipos associados a um transtorno são muito especializados e re-

presentam mais fenômenos elementares, o número de genes necessários para produzir variações nesses traços pode ser menor do que aqueles envolvidos na produção de uma entidade psiquiátrica complexa.

O endofenótipo, dessa forma, pode ser visto como um fenótipo intermediário, em pessoas com transtor-

nos e seus respectivos familiares sem transtornos, evidenciando determinado aspecto encontrado com maior frequência nos familiares saudáveis de pacientes com um transtorno psiquiátrico em particular, em oposição à menor ocorrência em familiares não afetados de indivíduos sem o determinado transtorno. Como exemplo, uma alteração específica de memória pode ser observada de forma mais significativa em pacientes esquizofrênicos em todas as fases do transtorno, mesmo em quadros pré-mórbidos e, em menor intensidade, em seus familiares, mesmo naqueles não afetados, em proporção maior do que na população geral, podendo constituir um candidato a endofenótipo na esquizofrenia.

Certos critérios têm de ser seguidos antes que um marcador possa ser utilizado como endofenótipo em análises genéticas:

1. O endofenótipo deve estar associado com traços na população.
2. O endofenótipo deve ter sua herança genética demonstrada.
3. O endofenótipo está presente sempre que o traço/doença está ou não presente (p. ex., marcador de vulnerabilidade).
4. Em famílias, o endofenótipo e o traço são cossegregados (mas não perfeitamente).
5. O endofenótipo encontrado em famílias com o traço (sobretudo uma doença) é encontrado em membros não afetados da família, com uma taxa maior do que na população geral.

De uma maneira geral, pode ser necessário que a pesquisa afaste-se de definições sindrômicas e mova-se para uma maior ênfase em endofenótipos das doenças.

Interação genético-ambiental

Apesar de os fatores genéticos serem constantes ao longo da vida do indivíduo, evidências recentes têm demonstrado que o desenvolvimento de fenótipos ligados à sus-

O endofenótipo pode ser visto como um fenótipo intermediário, em pessoas com transtornos e seus respectivos familiares sem transtornos, evidenciando determinado aspecto encontrado com maior frequência nos familiares saudáveis de pacientes com um transtorno psiquiátrico em particular.

Apesar de os fatores genéticos serem constantes ao longo da vida do indivíduo, evidências recentes têm demonstrado que o desenvolvimento de fenótipos ligados à suscetibilidade genética pode depender do desenvolvimento e/ou do envelhecimento.

cetibilidade genética pode depender do desenvolvimento e/ou do envelhecimento. Especialmente em relação ao sistema nervoso central (SNC), os fatores devem ser considerados quando se estudam associações e predisposições genéticas a transtornos ou a eficácia de tratamentos farmacológicos. Pode-se assu-

mir que plasticidade, significando mudanças estruturais e funcionais, ocorre em neurônios durante o período de desenvolvimento pós-natal do cérebro e durante o envelhecimento. Assim, a principal questão é: como os produtos gênicos normais e variantes se comportam no contexto de um cérebro em processo de envelhecimento?

A pesquisa sobre fatores de risco é um campo em desenvolvimento que procura compreender as vias e as interações que levam aos transtornos psiquiátricos e a suas sequelas. Parece provável que as raízes da maioria dos transtornos mentais residam em alguma combinação de fatores genéticos e ambientais – este podendo ser biológico ou psicossocial.

É importante testar hipóteses de interações genético-ambientais porque, se encontradas, a relação de genes e riscos ambientais específicos pode ter uma conexão muito mais forte com um transtorno em particular do que assumido anteriormente. Na ausência de eventos vitais, todos os grupos definidos por diferentes níveis de suscetibilidade genética exibiram, a não ser quando expostos a um evento vital grave (ataques, problema conjugal sério, divórcio ou separação, morte de um parente próximo), a mesma propensão para depressão maior. Caspi e colaboradores (2002) demonstraram um padrão similar, independente do nível de atividade da enzima monoaminoxidase A (de acordo com ser genótipo): crianças do

sexo masculino não apresentaram diferença em seu comportamento antissocial, a não ser quando expostas a graves sofrimentos na infância. Caspi e colaboradores (2003) também demonstraram que a interação de um polimorfismo na região promotora do gene do transportador de serotonina (5-HTTLPR) com estresse vital tem desfechos diferentes para depressão, dependendo do genótipo. Assim, indivíduos com pelo menos uma cópia da variante curta (S) (S/L ou S/S) exibiram mais sintomas depressivos, depressão diagnosticável e aumento de comportamento suicida relacionados a eventos vitais estressantes, quando comparados aos homozigotos para a variante longa (L/L). Especula-se que um transtorno multifatorial poderia se desenvolver a partir de uma exposição de uns poucos genes a riscos ambientais, em vez de apartir da combinação de pequenos efeitos de muitos genes (Caspi et al., 2003).

Podem ser citadas algumas possibilidades de interação entre o genótipo e o ambiente (Plomin et al., 2011):

1. Os genes apresentam efeito sobre o traço, sem que haja efeito do ambiente.
2. O ambiente tem efeito, mas sem participação da genética.
3. Os genes e o ambiente apresentam efeitos.
4. Os genes e o ambiente apresentam efeitos, com interação entre eles.

No item 4, ocorre a interação de indivíduos com predisposição genética, muito sensíveis ao ambiente estressante, o que é chamado de modelo diátese-estresse.

A seguir, são referidas algumas das características genéticas dos principais transtornos psiquiátricos, como depressão maior, transtorno bipolar, esquizofrenia e transtorno de pânico.

Depressão maior

Para o transtorno depressivo maior (TDM), seis estudos de gêmeos apontaram concor-

dância média de 43% para gêmeos mono- e dizigóticos e de 28% para dizigóticos. O polimorfismo na região 5' promotora (5-HTTLPR) de SLC6A4 que apresenta expressão variável 5-HTT ocorre em duas variantes alélicas, de menor expressão curta (alelo S) e de alelo longo (L) (Lesch et al., 1996). O alelo S foi associado com a ansiedade relacionada a características temperamentais e constitui um fator de risco potencial para a depressão maior na presença de adversidades ambientais (Caspi et al., 2003).

Estudos de psicofarmacogenética têm demonstrado que portadores do alelo S apresentam menores taxas de resposta em TDM sob tratamento com antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina em comparação com o genótipo L/L (Kato; Serreti, 2010).

A importância do sistema serotoninérgico na depressão é destacada por estudos de farmacogenética, para explorar associações entre a resposta à droga e C (-1019) G HTR1A (rs6295), um polimorfismo de nucleotídeo funcional único (SNP) na região promotora do gene do receptor de serotonina 1A (HTR1A). Cerca de 50% da população de ascendência europeia e 21% dos asiáticos portam o alelo G, que tem sido associado a depressão maior.

A catecol-O-metiltransferase (COMT) é predominantemente envolvida na degradação da dopamina no córtex humano. A neurotransmissão dopaminérgica tem sido asso-

ciada à depressão, pois a anedonia é um sintoma-chave do transtorno depressivo maior, e euforia pode ser induzida por medicamentos dopaminérgicos.

Essa enzima extracelular é codificada pelo gene COMT, que exibe vários sítios poli-

mórficos, como Val158Met COMT (rs4680), um SNP funcional. Estudos de farmacoge-

nética envolvendo a investigação dos efeitos Val158Met COMT na resposta ao tratamento antidepressivo relataram, até agora, resultados variados. A redução dos níveis séricos do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) tem sido associada a sintomas depressivos. No entanto, uma dependência simples da depressão a partir dos níveis de BDNF não parece ser o caso. O BDNF, que está implicado na potencialização de longa duração e na codificação da memória, contém várias variantes alélicas, incluindo BDNF Val66Met (rs6265), um SNP funcional, com resultados controversos quanto à resposta ao tratamento.

Transtorno bipolar

No início do século XX, estudos com famílias de pacientes bipolares já tinham observado que o transtorno bipolar (TB) tem bases hereditárias. Considerando que sua prevalência na população geral é em torno de 1 a 2%, vários estudos têm relatado que o risco de morbidade para TB em um parente de primeiro grau de um indivíduo afetado situa-se entre 10 e 20%. Além disso, estudos com gêmeos têm repetidamente corroborado o componente hereditário do TB, com estimativas de herdabilidade que variam entre 80 e 90%, e os estudos de adoção sustentam da mesma forma a ideia de que os fatores genéticos contribuem de modo substancial mais com a etiologia do TB do que os fatores ambientais.

Os genes candidatos com maior evidência em estudos de associação com transtorno bipolar são:

1. *Transportador de serotonina* – SLC6A3
2. *Ativador da D-aminooxidase (G72)* – DAOA
3. *Fator neurotrófico derivado do cérebro* – BDNF
4. *Disrupted-in-schizophrenia* (1DISC1)
5. *Triptofano hidroxilase 2* – TPH2

Quanto ao polimorfismo do transportador de serotonina, as variantes alélicas

A neurotransmissão dopaminérgica tem sido associada à depressão, pois a anedonia é um sintoma-chave do transtorno depressivo maior, e euforia pode ser induzida por medicamentos dopaminérgicos.

costumam ser referidas como S (curto, com menor expressão) e L (longas e de alta expressão variante). O alelo L abrange ainda um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP rs25531), que afeta um fator de transcrição de ligação e torna a variante LG resultante equivalente, do ponto de vista funcional, ao alelo S, diferentemente da variante LA, configurando três possibilidades alélicas: LA, LG e S (Kraft et al., 2005). Isso indica que o alelo S do polimorfismo 5-HTTLPR pode influenciar a função da serotonina e aumentar a suscetibilidade a quadros comórbidos fronteirços com o TB, como transtorno da personalidade *borderline*, transtornos depressivos, ansiedade e sintomas obsessivo-compulsivos, levando às sintomatologias mais graves relacionadas a esses quadros clínicos.

O polimorfismo do BDNF pode se associar a maior possibilidade de comorbidade em pacientes bipolares: o rs4923463 (g/g) apresentou uma associação significativa com alcoolismo, tabagismo e tentativa violenta do suicídio (Neves et al., 2010a).

Em um estudo de Campos e colaboradores (2010), a associação de polimorfismos do gene TPH-2 em pacientes com transtorno bipolar com transtorno de pânico comórbido e a análise de haplótipos no grupo de pacientes com TB, com e sem essa comorbidade, também foi significativa.

O polimorfismo 5-HTTLPR do transportador de serotonina (alelo S) foi fortemente associado a comportamento suicida violento em pacientes bipolares (Neves et al., 2010b). Tal polimorfismo pode ser considerado um preditor de resposta anormal aos antidepressivos em pacientes com TB, mas essa ação é influenciada pela presença de um estabilizador do humor. Essas observações reforçam que o correto diagnóstico de bipolaridade antes do início do tratamento é essencial, sobretudo para pacientes portadores do alelo S, que, sem estabilizadores do humor, têm maior possibilidade de apresentar virada maníaca (Ferreira et al., 2009). O comportamento suicida em pacientes bipolares se associou ao polimorfismo 5-HTTLPR (alelo S) (Neves et al., 2008). Polimorfismos

de GSK-3 beta e do gene IGF1 também estão associados ao transtorno bipolar (Pereira et al., 2011).

Ansiedade

No transtorno de pânico, uma revisão baseada em oito estudos apontou 13% de risco de morbidade para parentes de primeiro grau de pacientes e 2% para controles. Em um estudo com gêmeos, os índices de risco de morbidade, entre monozigóticos e dizigóticos, foram, respectivamente, 31 e 10%.

Os genes candidatos que apresentam maior possibilidade de associação com transtorno de pânico são (Martin et al., 2010):

1. *COMT*
2. Receptor 2A de adenosina
3. CCK
4. Receptor CCK tipo B
5. Receptor 5HT_{2A}
6. Monoaminoxidase A
7. Polimorfismos de SLC6A4

Esquizofrenia

Cerca de 1% da população é afetada pela esquizofrenia. Mesmo não tendo um padrão simples de herança, é familiar. Segundo Gottesman (1991), o risco de esquizofrenia se eleva de maneira proporcional ao aumento do parentesco genético, culminando em 48% de risco para esquizofrenia nas situações em que o irmão é gêmeo monozigótico:

- a) 1% de risco para esquizofrenia na população geral;
- b) 4% de risco para esquizofrenia caso haja parente de segundo grau afetado pelo transtorno (avô, tio);
- c) 9% de risco para esquizofrenia caso haja parente de primeiro grau afetado pelo transtorno (pai, mãe, irmão);
- d) 17% de risco para esquizofrenia caso haja irmão gêmeo dizigótico afetado pelo transtorno (gêmeo fraterno);

- e) 48% de risco para esquizofrenia caso haja irmão gêmeo monozigótico afetado pelo transtorno (gêmeo idêntico).

Em 1991, Gottesman relatou que, de 14 duplas de gêmeos idênticos criados separados em que pelo menos um membro de cada dupla se tornou esquizofrênico, nove duplas foram concordantes (64%). Entretanto, é possível observar que, mesmo entre gêmeos idênticos, a concordância situa-se em torno de 50%, apontando para a importância de fatores além da genética, como os psicossociais.

Estudos de ligação em esquizofrenia reportam as regiões 1q23-25 (Holliday et al., 2009). Um estudo recente indicou o polimorfismo 957C>T do gene do receptor dopaminérgico D2, podendo explicar parte da variabilidade da gravidade dos sintomas observados em pacientes esquizofrênicos que recebem antipsicóticos.

Um estudo de Hong e colaboradores (2010) aponta para a importância dos fatores genéticos na variação de peso induzida por tratamento prolongado com antipsicóticos em pacientes com esquizofrenia e refere um papel do gene do receptor dopaminérgico D2 na regulação do peso corporal durante o tratamento de longo prazo com antipsicóticos (polimorfismo rs4436578-C). Arranz e colaboradores (1995) demonstraram que a variação alélica no gene do receptor de serotonina 5-HT_{2A} é um fator determinante na resposta clínica à clozapina; entretanto, não é capaz de explicar completamente a variedade de respostas ao tratamento. Assim, um novo estudo foi realizado para investigar a contribuição de outras mutações, demonstrando que a coexistência de dois genótipos no receptor 5HT_{2A} (T102/- e His452/His452) estava associada a uma boa resposta à clozapina em 80% dos pacientes; no entanto, apenas 50% dos pacientes apresentavam essa combinação (Arranz et al., 2000). Esse trabalho foi um marco por ser o primeiro relato do uso da determinação de combinações de receptores para prever a resposta a medicação antipsicótica.

Além dos polimorfismos em enzimas metabolizadoras, a maioria dos estudos farmacogenéticos de antipsicóticos tem focalizado genes que codificam receptores de dopamina e serotonina, pois estes são alvos conhecidos dos neurolépticos.

O receptor D2, por ser um alvo importante de antipsicóticos, tem sido muito estudado, e dois polimorfismos (-141C/Ins/Del e Taq I) foram correlacionados às respostas a antipsicóticos. O polimorfismo -141C/Ins/Del é o mais estudado e foi associado a alteração da expressão de D2 *in vitro* e a aumento da densidade de D2 no estriado de indivíduos saudáveis. O polimorfismo mais estudado no receptor D3 é o Ser9Gli, que afeta a região N-terminal do receptor. São poucos os estudos que tentaram correlacionar esse polimorfismo e resposta a antipsicóticos. Basile e colaboradores (2000) estudaram a relação de variantes alélicas do gene do DRD3 e do CYP1A2. Os pacientes que tinham o genótipo Gly/Gly do gene do DRD3 e o genótipo C/C do gene do CYP1A2 possuíam maior chance de apresentar discinesia tardia.

A glutatión (GSH), um dos principais componentes celulares antioxidantes e reguladores do sistema redox, protege o tecido nervoso de agressões oxidativas. Alterações dos níveis de GSH têm sido relatadas em várias regiões de pacientes com esquizofrenia. Foi referida diminuição dos níveis

de GSH no sangue periférico, no córtex pré-frontal medial, medida por espectroscopia de ressonância magnética, na região do núcleo caudado do cérebro de esquizofrênicos *post mortem* e no líquido cefalorraquidiano (Do et al., 2000). A GSH é sintetizada a partir de aminoácidos, tais como glutamato, glicil-

A glutatión (GSH), um dos principais componentes celulares antioxidantes e reguladores do sistema redox, protege o tecido nervoso de agressões oxidativas. Alterações dos níveis de GSH têm sido relatadas em várias regiões de pacientes com esquizofrenia.

na e cisteína. A interrupção da neurotransmissão do glutamato e da glicina foi relatada por estar potencialmente envolvida na fisiopatologia da esquizofrenia. Na verdade, os níveis desses substratos podem estar alterados no cérebro e nos tecidos periféricos de pacientes esquizofrênicos. Assim, a redução da síntese de GSH é importante na fisiopatologia da esquizofrenia, justificando a investigação genética dos fatores envolvidos, como a glutatona.

Duas enzimas são responsáveis pela síntese de GSH. A primeira enzima e limitante é a glutamato cisteína ligase (GCL), que é composta de duas subunidades, GCLM e GCLC. A segunda enzima é a glutatona sintetase (GSS). Curiosamente, associações positivas entre o gene que codifica GCLM e esquizofrenia foram relatadas em indivíduos europeus e populações chinesas (Ma et al., 2010), mas não na população japonesa (Kishi et al., 2008). Polimorfismos da GCLC mostraram associações significativas com pacientes europeus esquizofrênicos (Gysin et al., 2007). Em um estudo caso-controle, um trinucleotídeo GAG (TNR) com polimorfismos de 7, 8 ou 9 no gene GCLC mostrou uma diferença significativa intergrupos, considerando-se a distribuição global do genótipo. Esse polimorfismo tem consequências funcionais: genótipos de “alto risco” TNR GCLC (8/7, 8/8, 8/9 e 9/9) apresentaram menor atividade da GCL e maior expressão da proteína GCLC e do conteúdo de GSH que os indivíduos com genótipo de “baixo risco” (7/7 e 7/9). O genótipo de alto risco está presente em 36 a 40% dos pacientes. O uso da N-acetil-cisteína (NAC) pode elevar os níveis de glutatona, amenizando, sobretudo, sintomas negativos e declínio cognitivo de pacientes com esquizofrenia crônica e, talvez, bipolares.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ainda há muito a ser estudado em termos de genética psiquiátrica. Muitos estudos não são replicados, e existe muita variabi-

lidade, conforme a população estudada. As amostras de pacientes precisam ter melhor uniformidade quanto a características clínicas, neuropsicológicas e demográficas, classificação e fase da doença, gravidade, comorbidade clínica e psiquiátrica, resposta à medicação e efeitos colaterais dos medicamentos, para melhor avaliação dos dados e comparação genuína entre as diferentes populações. Porém, o avanço e a convergência de diversos campos de estudo, como a epidemiologia molecular, as escalas para aferição de sintomas psiquiátricos, as entrevistas estruturadas ou semiestruturadas e os exames de neuroimagem funcionais, permitirão melhor avaliação dos estudos genéticos aplicados à psiquiatria.

REFERÊNCIAS

- ARRANZ, M. et al. Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT_{2A} receptor gene. *Lancet*, v. 346, n. 8970, p. 281-282, 1995.
- ARRANZ, M. J. et al. The serotonin transporter and clozapine response. *Molecular Psychiatry*, v. 5, n. 2, p. 124-125, 2000.
- BASILE, V. S. et al. A functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene: association with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, v. 5, n. 4, p. 410-417, 2000.
- CAMPOS, S. B. et al. Association study of tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms in bipolar disorder patients with panic disorder comorbidity. *Psychiatrics Genetics*, 2010. Publicação eletrônica anterior à impressão.
- CASPI, A. et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, v. 301, n. 5631, p. 386-389, 2003.
- CASPI, A. et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, v. 297, n. 5582, p. 851-854, 2002.
- DO, K. Q. et al. Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. *The European Journal of Neuroscience*, v. 12, n. 10, p. 3721-3728, 2000.
- FERREIRA, A. A. et al. The role of 5-HTTLPR polymorphism in antidepressant-associated mania in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, v. 112, n. 1/3, p. 267-272, 2009.

- GOTTESMAN, L. L. *Schizophrenia genesis: the origins of madness*. New York: Freeman, 1991.
- GYSIN, R. et al. Impaired glutathione synthesis in schizophrenia: convergent genetic and functional evidence. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 104, n. 42, p. 16621-16626, 2007.
- HOLLIDAY, E. G. et al. Susceptibility locus on chromosome 1q23-25 for a schizophrenia subtype resembling deficit schizophrenia identified by latent class analysis. *Archives of General Psychiatry*, v. 66, n. 10, p. 1058-1067, 2009.
- HONG, C. J. et al. Dopamine receptor D2 gene is associated with weight gain in schizophrenic patients under long-term atypical antipsychotic treatment. *Pharmacogenetics and Genomics*, v. 20, n. 6, p. 359-366, 2010.
- KATO, M.; SERRETTI, A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, v. 15, n. 5, p. 473-500, 2010.
- KISHI, T. et al. Glutamate cysteine ligase modifier (GCLM) subunit gene is not associated with methamphetamine-use disorder or schizophrenia in the Japanese population. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1139, p. 63-69, 2008.
- KRAFT, J. B. et al. Sequence analysis of the serotonin transporter and associations with antidepressant response. *Biological Psychiatry*, v. 58, n. 5, p. 374-381, 2005.
- LESCH, K. P. et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, v. 274, n. 5292, p. 1527-1531, 1996.
- LUYKX, J. J. et al. The involvement of GSK3beta in bipolar disorder: integrating evidence from multiple types of genetic studies. *European Neuropsychopharmacology*, v. 20, n. 6, p. 357-368, 2010.
- MA, J. et al. Genetic analysis of glutamate cysteine ligase modifier (GCLM) gene and schizophrenia in Han Chinese. *Schizophrenia Research*, v. 119, n. 1/3, p. 273-274, 2010.
- MARTIN, E. I. et al. The neurobiology of anxiety disorders: brain imaging, genetics, and psychoneuroendocrinology. *Clinics in Laboratory Medicine*, v. 30, n. 4, p. 865-891, 2010.
- MCGUFFIN, P.; OWEN, M.; GOTTESMAN, I. *Psychiatric genetics and genomics*. New York: Oxford University Press, 2002.
- NEVES, F. S. et al. Is the 5-HTTLPR polymorphism associated with bipolar disorder or with suicidal behavior of bipolar disorder patients? *American Journal of Medical Genetics. Part B Neuropsychiatric Genetics*, v. 147B, n. 1, p. 114-116, 2008.
- NEVES, F. S. et al. Is the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) a potential marker for suicidal behavior in bipolar disorder patients? *Journal of Affective Disorders*, v. 125, n. 1-3, p. 98-102, 2010b.
- NEVES, F. S. et al. The role of BDNF genetic polymorphisms in bipolar disorder with psychiatric comorbidities. *Journal of Affective Disorders*, 2010a. Publicação eletrônica anterior à impressão.
- PEREIRA, A. C. et al. Genetic association and sequencing of the insulin-like growth factor 1 gene in bipolar affective disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*, v. 156, n. 2, p. 177-187, 2011.
- PLOMIN, R. et al. *Genética do comportamento*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.
- SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM. [S.l.: s.n., 2011]. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>>. Acesso em: 03 maio 2011.

Modelos animais de transtornos psiquiátricos

6

Samira S. Valvassori
Camila Orlandi Arent
João Quevedo

Ainda que os estudos acerca dos transtornos psiquiátricos com base nas pesquisas de imagem cerebral tenham avançado, fornecendo dados que mostram alterações neuroquímicas e neuroendócrinas, nenhum desses achados foi consistente o suficiente para diagnosticar os transtornos.

Os modelos animais têm sido fundamentais para compreender os mecanismos fisiopatológicos e para a criação de terapias mais eficazes em muitas áreas da medicina, mas não tanto na psiquiatria. O principal obstáculo para os modelos de transtornos psiquiátricos é a escassez de informação sobre sua origem e os

mecanismos neurais subjacentes. Recentemente, com o célebre crescimento do conhecimento sobre a neurobiologia e a genética dos transtornos psiquiátricos, os modelos animais dessas doenças estão ganhando notoriedade na pesquisa psiquiátrica.

Recentemente, com o célebre crescimento do conhecimento sobre a neurobiologia e a genética dos transtornos psiquiátricos, os modelos animais dessas doenças estão ganhando notoriedade na pesquisa psiquiátrica.

Para ser válido, um modelo animal de transtornos psiquiátricos precisa de três características principais: mimetizar os sintomas da doença determinada (validade de face); habilidade do modelo em reproduzir alguns aspectos fisiopatológicos da doença (validade de construto); e os agentes terapêuticos usados no tratamento devem reverter os sintomas induzidos no modelo animal (validade preditiva).

No entanto, não é possível que um modelo animal reproduza o transtorno psiquiátrico em sua totalidade, conforme descrito no DSM-IV. Muitos sintomas encontrados nos transtornos podem ser mimetizados em roedores, como: ansiedade, hiperatividade, recompensa e alterações de memória, porém esses sintomas podem estar presentes em diversos transtornos psiquiátricos, não reproduzindo, de forma integral, um transtorno específico.

Além dos modelos animais dos transtornos psiquiátricos que contemplam as três validades, também são utilizados testes comportamentais para avaliar a eficácia de tratamentos farmacológicos (p. ex., nado forçado, suspensão da cauda e labirinto em cruz elevada).

Neste capítulo, serão apresentados alguns dos principais modelos animais de transtornos psiquiátricos, os de esquizofrenia, depressão, mania, ansiedade e dependência química.

MODELOS ANIMAIS DE ESQUIZOFRENIA

Modelo animal dopaminérgico

A primeira teoria proposta para explicar a esquizofrenia foi a dopaminérgica, que propunha um aumento na ocupação dos receptores D_2 pela dopamina, de modo que os sintomas positivos da esquizofrenia estariam associados a uma hiperfunção dopaminérgica. O fato de os primeiros antipsicóticos – os antagonistas dopaminérgicos – demonstrarem

eficácia para tratar os sintomas positivos da esquizofrenia, delírios e alucinações, somado à capacidade das anfetaminas de desencadear alterações comportamentais nos animais, que simula os sintomas positivos da esquizofrenia, reforça a ideia da teoria dopaminérgica.

Atualmente, é reconhecido que todas as medicações com propriedades antipsicóticas possuem algum nível de antagonismo dos receptores dopaminérgicos D2, levando a crer que a fisiopatologia da esquizofrenia estaria relacionada ao sistema dopaminérgico.

Atualmente, é reconhecido que todas as medicações com propriedades antipsicóticas possuem algum nível de antagonismo dos receptores dopaminérgicos D2, levando a crer que a fisiopatologia da esquizofrenia estaria relacionada ao sistema dopaminérgico. Porém, logo foi visto que esse sistema não poderia ex-

plicar todo o espectro da doença: com o uso crônico de antipsicóticos, observou-se que estes eram bastante efetivos para o tratamento dos sintomas positivos, mas não dos negativos, cognitivos e afetivos (que poderiam, inclusive, ser piorados por esses medicamentos em algumas situações). Além disso, a medicação mais eficaz para o tratamento da esquizofrenia é a clozapina, que possui um perfil de afinidade por receptores cerebrais diferente dos outros antipsicóticos tradicionais. Isso levou a uma busca de fármacos mais eficazes, porém com menos efeitos colaterais do que a clozapina, culminando na nova geração de antipsicóticos.

Assim, vários outros neurotransmissores, além da dopamina, começaram a ser estudados na fisiopatologia da esquizofrenia, como a serotonina, o ácido γ -aminobutírico (GABA), a noradrenalina, os canabinoides endógenos e o glutamato, entre outros.

Modelo animal glutamatérgico

O glutamato é um dos principais neurotransmissores estudados na esquizofrenia. Entre

as evidências científicas que levaram a pensar na participação do glutamato na fisiopatologia da esquizofrenia, pode-se destacar que foram encontrados níveis diminuídos de glutamato no líquido cerebrospinal de pacientes com esse transtorno. Além disso, a fenciclidina (PCP) e a cetamina, dois antagonistas do receptor glutamatérgico N-metil-D-Aspartato (NMDA), provocam intensos sintomas semelhantes aos observados na esquizofrenia.

O modelo animal que utiliza antagonistas do receptor NMDA talvez seja o melhor modelo para esquizofrenia, geralmente usando substâncias como a fenciclidina e a cetamina.

O modelo animal que utiliza antagonistas do receptor NMDA talvez seja o melhor modelo para esquizofrenia, geralmente usando substâncias como a fenciclidina e a cetamina.

O grande interesse nesses fármacos para o estudo da esquizofrenia baseia-se em dois aspectos principais: a administração aguda de PCP ou cetamina causa sintomas cognitivos e afetivos muito semelhantes aos observados na esquizofrenia, e a administração dessas duas substâncias em pacientes esquizofrênicos exacerba esses sintomas. É importante destacar que a administração subanestésica em voluntários saudáveis faz com que estes experimentem tanto sintomas positivos (alucinação, desorganização conceitual, comportamento bizarro) como negativos (embotamento afetivo, prejuízo emocional, retardo motor) quando injetada em altas doses. Nesse mesmo estudo, os efeitos psicóticos causados pela administração de cetamina desapareciam quando o efeito da droga acabava. Entretanto, um estudo subsequente sobre o abuso de cetamina demonstrou que os sintomas dissociativos e esquizotípicos (distorção perceptual, ideação mágica, pensamento transtornado) estavam presentes três dias após o uso mais recente.

Estudos com antipsicóticos utilizando o modelo de antagonistas do NMDA mostraram que essa classe de medicamentos pode antagonizar várias alterações compor-

tamentais provocadas pelos antagonistas do NMDA, sobretudo os antipsicóticos atípicos. Isso abriu um novo campo de pesquisa na fisiopatologia da esquizofrenia. Os antipsicóticos atípicos são conhecidos por atuar tanto nos sintomas positivos como nos negativos, além de provocar muito menos efeitos extrapiramidais. Até então, a pesquisa de antipsicóticos seguia o antagonismo dos receptores D2 e 5HT_{2A}; porém, a clozapina, que tem fracas ações em D1 e D2 (com antagonismo potente de receptores serotoninérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos e muscarínicos, sendo o modelo de antipsicótico atípico), é um dos antipsicóticos que mais inibiram alterações comportamentais em ratos provocadas pela cetamina e fenciclidina (Fig. 6.1).

suicida, sentimento de culpa e inutilidade), sintomas emocionais (anedonia), sintomas vegetativos (alterações no sono, no apetite e no peso) e agitação ou lentidão psicomotora. Entretanto, apenas alguns desses sintomas podem ser observados em roedores, como anedonia e alterações psicomotoras. Além disso, a depressão é muitas vezes caracterizada pelo aumento da atividade do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA), que regula a resposta ao estresse. Essas alterações nem sempre estão presentes na depressão humana, nem são específicas o suficiente para estabelecer critérios de diagnóstico. No entanto, esses sintomas são suficientemente relevantes para o desenvolvimento de modelos animais.

MODELOS ANIMAIS DE DEPRESSÃO

A depressão é diagnosticada com base em um conjunto de sintomas muito variável. Além de humor deprimido ou irritável, a depressão inclui sintomas cognitivos (ideação

Modelo animal de estresse crônico variado

Tal modelo consiste em provocar um comportamento anedônico em ratos, após um período de 40 dias de aplicação de diferen-

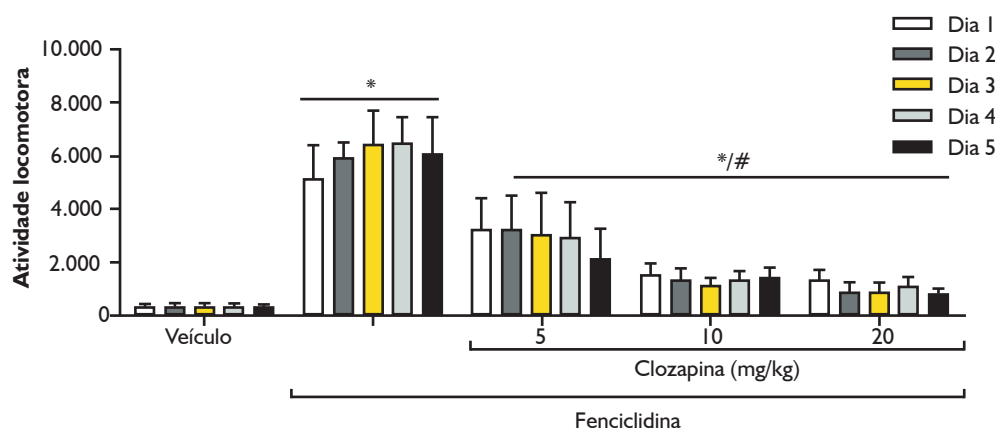


FIGURA 6.1

Efeito da administração crônica de clozapina sobre a hiperatividade induzida por fenciclidina – modelo animal de esquizofrenia. Foram administradas intraperitonealmente três doses de clozapina (5, 10 ou 20 mg/kg), uma vez ao dia, durante cinco dias. A dose de fenciclidina usada foi de 3,2 mg/kg, administrada por via subcutânea uma vez ao dia, durante cinco dias. Como pode ser observado no gráfico, a administração de clozapina inibiu a hiperlocomação induzida por fenciclidina de forma dose-dependente nos animais. O efeito da clozapina sobre a hiperlocomação foi observado logo no primeiro dia de administração desse fármaco. * Diferença para o grupo-controle. # Diferença para o grupo que recebeu apenas fenciclidina. Fonte: Adaptada de Sun, Hu e Li (2009).

Estudos demonstram que os animais submetidos a esse protocolo de estresse desenvolvem comportamento anedônico, diminuindo o consumo de sacarose, e, além disso, apresentam alterações fisiológicas, como diminuição no peso e aumento na glândula adrenal e nos níveis dos hormônios adrenocorticotrófico e cortisol.

tes estressores moderados, como privação de água, privação de comida, isolamento, contenção, contenção com hipotermia e exposição a luz estroboscópica. Estudos demonstram que os animais submetidos a esse protocolo de estresse desenvolvem comportamento anedônico, diminuindo o consumo de sacarose, e, além disso, apresentam alterações fisiológicas, como diminuição no peso e au-

mento na glândula adrenal e nos níveis dos hormônios adrenocorticotrófico e cortisol. Estudos mostram que esses efeitos puderam ser revertidos por antidepressivos clássicos e por antagonistas do receptor de NMDA, o que prova que esse modelo animal é bem consistente, já que possui todos os critérios para a validade de um modelo.

Modelo animal de privação materna

Um dos potenciais modelos animais de depressão é a privação materna. Esse modelo foi desenvolvido para avaliar experiências adversas durante o início da vida, as quais estão associadas a alterações comportamentais e neurobiológicas na vida adulta.

Na privação materna, os filhotes são separados diariamente da mãe durante o período pós-natal e, dependendo do modelo experimental, são privados dos cuidados maternos por um período que pode variar de 15 a 180 minutos. Esses cuidados são fundamentais no fornecimento de estímulos térmicos, sensorial-somáticos, nutricionais, olfatórios, visuais e auditivos. Os cuidados maternos em roedores é o modo de interação entre a mãe e sua prole, englobando a reu-

nião dos filhotes sob o corpo e o ato de lambê-los e de assumir pronunciada arcada dorsal como postura de amamentação.

Estudos mostram que a privação materna em ratos aumenta os níveis do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) no sangue e induz comportamentos do tipo depressivo, os quais são revertidos pela administração de antidepressivos, contemplando, assim, as validades de construto, face e preditiva.

Esse modelo, além de contemplar as validades de face, preditiva e de construto, ajuda na compreensão das disfunções do comportamento emocional e das alterações neurobiológicas no adulto decorrentes de trauma na infância.

Esse modelo, além de contemplar as validades de face, preditiva e de construto, ajuda na compreensão das disfunções do comportamento emocional e das alterações neurobiológicas no adulto decorrentes de trauma na infância.

Teste do nado forçado

Um teste clássico para o estudo da depressão é chamado de desespero comportamental, ou natação forçada, o qual consiste em submeter ratos ou camundongos para nadar em um cilindro do qual não há escapatória (Fig. 6.2A). Após as primeiras tentativas de fuga, sem sucesso, os animais percebem que não têm como sair do local e assumem uma postura imóvel, exceto pelos mínimos movimentos necessários para manter a cabeça acima da água. Durante o teste, são avaliados tempo de imobilidade e natação.

O teste do nado forçado é um dos mais usados no estudo da depressão em animais de laboratório, por apresentar alto valor preditivo, devido à resposta aos fármacos antidepressivos existentes. O teste é baseado na ideia de que a imobilidade reflete o “desespero comportamental”, que se assemelharia à sintomatologia da depressão, supondo que o animal desiste de escapar.

Os fármacos antidepressivos, como amitriptilina, desipramina e mianserina, re-

duzem o tempo de imobilidade dos ratos no teste no nado forçado, como pode ser observado na Figura 6.2B.

MODELOS ANIMAIS DE MANIA

Muitos dos modelos de transtorno bipolar focam a indução de comportamentos que mimetizam individualmente um episódio agudo de mania. Esses modelos são de considerável valor, e muitos deles possuem va-

lidade preditiva para identificar medicações com potencial antimaníaco ou antidepressivo.

A administração de psicoestimulantes, tanto em humanos como em animais, tem homologia com episódios hipomaníacos, e o uso crônico de estimulantes se assemelha a muitos aspectos da progressão de episódios maníacos para mania disfórica e, por fim, psicose maníaca. Para o desenvolvimento de um modelo animal adequado, seria interessante que o desenho experimental não se

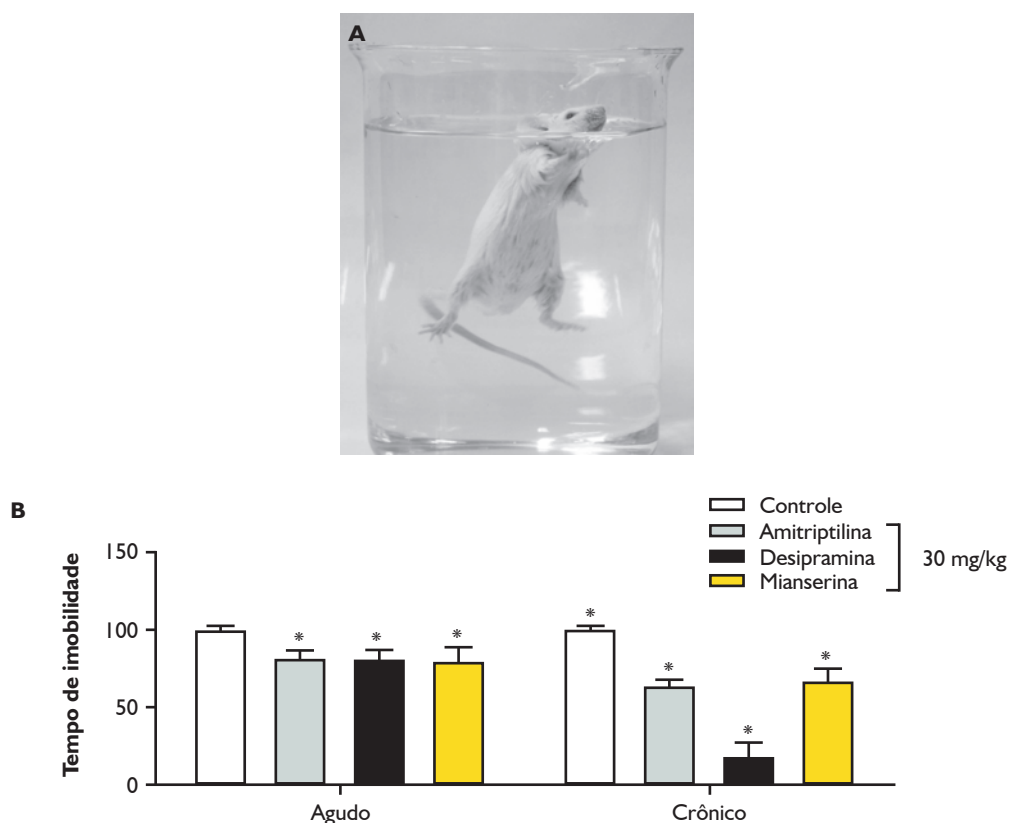


FIGURA 6.2

(A) Teste do nado forçado. Após as primeiras tentativas de fuga, sem sucesso, os animais percebem que não têm como escapar e assumem uma postura imóvel, exceto pelos mínimos movimentos necessários para manter a cabeça acima da água. Durante o teste, é avaliado o tempo de imobilidade dos animais. **(B)** Efeito da administração aguda e crônica dos antidepressivos, amitriptilina, desipramina e mianserina sobre a imobilidade de ratos no teste do nado forçado. Como pode ser observado no gráfico, a administração dos antidepressivos reduz o tempo de imobilidade dos ratos no teste do nado forçado. * Diferença para o grupo-controle. Fonte: Adaptada de Kitada e colaboradores (1981).

concentrasse apenas em aspectos agudos de mania e episódios depressivos, mas também que abordasse a tendência para a reincidência e o progresso dos sintomas.

Modelo animal de mania induzida por anfetamina

O marco clínico para o diagnóstico de transtorno bipolar é a presença de sintomas maníacos. Assim, um modelo animal adequado da mania bipolar deveria assemelhar-se a algumas características de um episódio maníaco, tais como euforia, irritabilidade, agressividade, hiperatividade, insônia ou atividade sexual aumentada. Esses fatores tornam a criação de um modelo animal de transtorno bipolar um desafio, em razão da complexa evolução que altera o curso clínico, variando entre episódios de mania e depressão.

Estudos realizados com ratos tratados com anfetamina demonstraram que a administração dessa droga produz hiperlocomoção, alteração das fases do sono e anorexia, assemelhando-se particularmente às

manifestações clínicas da mania. Também se observou que o tratamento com fármacos estabilizadores do humor, como lítio e valproato, revertem a hiperlocomoção induzida pela anfetamina em ratos (Fig. 6.3).

Além das alterações comportamentais induzidas por anfetamina em ratos, essa droga também causou modificações bioquímicas no cérebro dos animais condizentes com um aumento da peroxidação lipídica, semelhante ao que foi observado em pacientes com transtorno bipolar. Por fim, esse aumento da peroxidação lipídica cerebral foi revertido pelo tratamento com lítio e valproato. Assim, todos esses achados indicam que a administração de anfetamina em ratos induz um estado comportamental e bioquímico semelhante às crises de ma-

Estudos realizados com ratos tratados com anfetamina demonstraram que a administração dessa droga produz hiperlocomoção, alteração das fases do sono e anorexia, assemelhando-se particularmente às manifestações clínicas da mania.

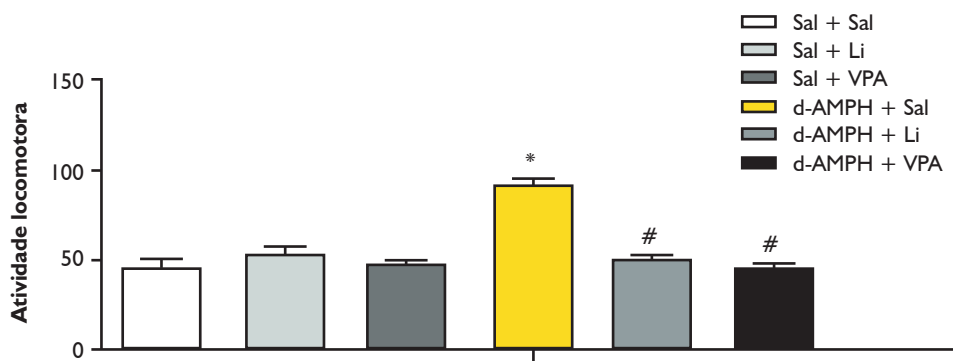


FIGURA 6.3

Efeito da administração de lítio e valproato sobre a hiperatividade induzida por anfetamina em ratos – modelo animal de mania. Anfetamina (d-AMPH, 2 mg/kg) foi administrada intraperitonealmente durante 14 dias nos animais, e, entre os dias 8 e 14, os animais recebiam o tratamento com os estabilizadores do humor lítio (Li, 47,5 mg/kg) ou valproato (VPA, 200 mg/kg). Como mostra o gráfico, a administração dos estabilizadores do humor reverte a hiperatividade induzida por anfetamina nos ratos.

* Diferença para o grupo-controle. # Diferença para o grupo anfetamina.

Fonte: Adaptada de Valvassori e colaboradores (2010).

nia observadas em pacientes que sofrem de transtorno bipolar.

Analisando todos esses aspectos, a administração de anfetamina é considerada um bom modelo animal de mania, visto que possui validade de face (os sintomas da patologia humana são semelhantes aos comportamentos observados no animal) e validade preditiva (os fármacos usados no tratamento da patologia revertem os parâmetros comportamentais observados em ratos).

Modelo de mania induzida por ouabaína

A ouabaína é um composto que promove alterações na Na^+/K^+ ATPase, cuja administração intracerebroventricular (ICV) em ratos é considerada um bom modelo animal de mania. A ouabaína é um potente inibidor específico da atividade Na^+/K^+ ATPase.

A ouabaína é um potente inibidor específico da atividade Na^+/K^+ ATPase.

Sua administração ICV induz hiperlocomção nos animais, sendo completamente prevenida pela administração de lítio e carbamazepina, e possui a grande vantagem de induzir hiperlocomção persistente por vários dias, diferentemente da administração de AMPH intraperitoneal, que perde logo seu efeito. Dessa forma, estudos mostram que a administração ICV de ouabaína aumenta os níveis séricos de S100B, uma proteína que se liga ao cálcio, produzida e liberada em maior quantidade por astrócitos. Em baixo nível extracelular, a S100B exerce efeitos tróficos em células neuronais; entretanto, estudos clínicos mostram que, em grandes quantidades, essa proteína pode representar um marcador de dano ao sistema nervoso central nos transtornos agudos e crônicos, como doença de Alzheimer, depressão, esquizofrenia e mania. Além disso, observou-se que pacientes maníacos e depressivos apresentam alterações na Na^+/K^+ ATPase. Essas informações sustentam a hipótese de que a administração ICV de ouabaína em ratos pode ser considerada um

bom modelo animal de mania. Mais pesquisas em modelos animais de mania sobre alterações neuroquímicas e comportamentais são importantes para compreender a fisiopatologia do transtorno bipolar, para permitir o contato com novas substâncias farmacológicas capazes de serem utilizadas no tratamento desse transtorno.

MODELOS ANIMAIS DE ANSIEDADE

Estudos sobre evolução mostram que o medo e a ansiedade são emoções adaptadas, originadas nas reações de defesa dos animais em situações de ameaças que comprometam sua integridade física ou a própria sobrevivência (p. ex., confrontos com o predador ou com animais da mesma espécie em competição). A exposição de animais a essas situações de perigo, seja de natureza inata ou aprendida, resulta em comportamentos defensivos, específicos para cada espécie.

Os transtornos de ansiedade são considerados patologias do sistema de defesa humano; portanto, os estudos dos comportamentos defensivos em roedores são importantes para o entendimento dos mecanismos neurobiológicos envolvidos na ansiedade. De fato, muito do que se sabe sobre a fisiopatologia dos transtornos de ansiedade tem emergido de estudos com animais

Os transtornos de ansiedade são considerados patologias do sistema de defesa humano; portanto, os estudos dos comportamentos defensivos em roedores são importantes para o entendimento dos mecanismos neurobiológicos envolvidos na ansiedade.

de laboratório que apresentam aspectos da etiologia, da fisiologia ou do comportamento de medo e ansiedade. Esses modelos têm contribuído para o entendimento dos mecanismos neurobiológicos do medo e da ansiedade tanto normais como patológicos. Além disso, os modelos comportamentais também são importantes para identificar fármacos com potencial ação ansiolítica.

Quanto às validades dos modelos de ansiedade, a preditiva refere-se à sensibilidade do modelo em testar ansiolíticos, mas não outros tipos de fármacos. A validade de face é a capacidade de o modelo produzir reações como medo em animais, as quais são análogas ao comportamento de ansiedade observada em humanos. Enfim, a validade de construto, que é a mais difícil de ser avaliada, está relacionada à mimetização da fisiopatologia da ansiedade no modelo animal.

Os modelos animais de ansiedade podem ser classificados como condicionados e incondicionados. Os modelos condicionados envolvem um treinamento prévio, no qual os animais são submetidos a um processo em que a resposta final é provocada por um estímulo como, por exemplo, privação de água/comida, choque elétrico, iluminação forte (aversivo para animais noturnos) e som alto. Os modelos incondicionados são baseados em comportamentos espontâneos e menos suscetíveis a interferências externas, como aprendizado/memória, fome/sede ou mecanismos nociceptivos. Alguns desses testes comportamentais serão descritos a seguir.

Labirinto em cruz elevada

Um dos testes comportamentais mais utilizados para avaliar o potencial ansiolítico ou ansiogênico de um fármaco é o labirinto em cruz elevada. O aparato é formado por quatro braços elevados e opostos. Dois braços possuem paredes, sendo chamados de braços fechados, e os outros dois braços não possuem as paredes, os chamados braços abertos (Fig. 6.4A). É um modelo incondicionado que se baseia no conflito entre duas características inatas dos roedores: aversão por espaços abertos e tendência a exploração de novos ambientes. Esse teste é rápido e simples; a medida que evidencia ansiedade é a quantidade de vezes que os roedores entram ou o tempo que permanecem em cada braço do labirinto. O aumento da exploração nos braços abertos é observado

após a administração de fármacos com propriedades ansiolíticas, como, por exemplo, diazepam e fluoxetina (Fig. 6.4B), e uma redução é notada após a administração de ansiogênicos.

Esquiva discriminativa no labirinto em cruz elevada

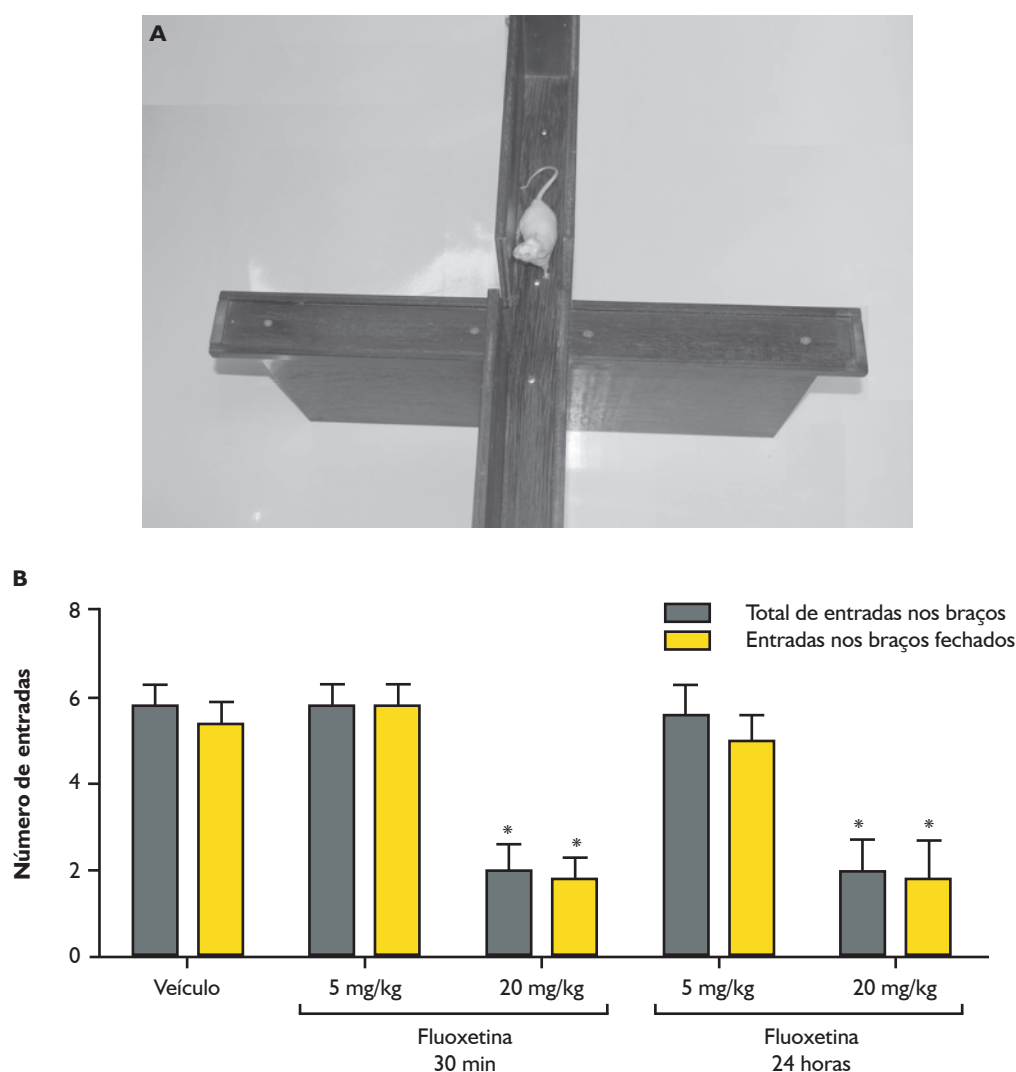
A aprendizagem associativa – a capacidade do indivíduo de associar um estímulo a um comportamento – é necessária para o estabelecimento de memória emocional. Estudos prévios demonstram que a ansiedade – uma sensação subjetiva relacionada ao medo – é um passo importante para que ocorra a formação da memória.

A esquiva discriminativa no labirinto em cruz elevada é um modelo baseado na apresentação simultânea de uma exposição a um estímulo aversivo (a ser aprendido) e de uma situação naturalmente aversiva (em que a resposta ao medo é inata). Nesse aparato, os animais são condicionados a escolher entre um de dois braços fechados (um aversivo e outro não aversivo) ao mesmo tempo em que evitam a exposição aos braços abertos de um labirinto em cruz elevada. No treino, o estímulo aversivo de um dos braços fechados é iluminação proveniente de uma lâmpada incandescente de cerca de 100 w e um ruído de aproximadamente 80 dB; no teste, os animais não são submetidos a nenhum estímulo aversivo; e, em ambos, o tempo de permanência dos animais em cada braço é contado.

Esse modelo comportamental permite a avaliação concomitante do medo inato (por meio da exploração de braços sem paredes) e do aprendizado e da memória de uma tarefa declarativa (discriminação de dois braços fechados, sendo um seguro e outro associado à estimulação aversiva).

Caixa claro-escuro

Outro modelo de ansiedade incondicionada é a caixa claro-escuro. Trata-se de uma

**FIGURA 6.4**

(A) Teste do labirinto em cruz elevada. **(B)** Como pode ser observado no gráfico, a administração de fluoxetina nas doses de 5 e 20 mg/kg reduz o número de vezes em que o rato entra no braço fechado, tanto 20 minutos como 24 horas após a administração do ansiolítico. * Diferença para o grupo-controle.

Fonte: Adaptada de Griebel e colaboradores (1998).

caixa dividida em dois compartimentos, sendo um deles iluminado. Como animais noturnos têm aversão natural a ambientes iluminados, a tendência dos roedores é permanecer no ambiente escuro. Esse teste permite avaliar a ansiedade pela frequência de

transição e pelo tempo de permanência no ambiente iluminado. A diminuição da ansiedade após a administração de fármacos com propriedades ansiolíticas faz com que os animais aumentem o número de visitas e sua permanência no ambiente iluminado.

Resposta defensiva de congelamento

A resposta defensiva ao congelamento é um parâmetro bem simples de avaliação de ansiedade. Nesse teste, é avaliada a ausência total de movimentos aparentes, exceto aqueles responsáveis pela respiração. Em situações de perigo, esse comportamento é o mais comum em roedores, podendo ser ativado por estímulos naturalmente ameaçadores ou por processos de perigo condicionados.

O congelamento defensivo pode ser ativado pela aprendizagem associativa por meio de choque elétrico (situação de perigo condicionado). Em um teste comportamental de condicionamento contextual aversivo, o animal é colocado em uma caixa na qual recebe um choque não sinalizado em um determinado contexto. Após 24 horas, o animal é recolocado na caixa experimental sem que nenhum choque seja disparado. O que se observa é que estímulos contextuais que ficaram associados ao choque são capazes de ativar a resposta de congelamento.

Teste do odor de gato

Como já citado, o reconhecimento de um estímulo inato de perigo independe de qualquer processo prévio de aprendizagem e está presente em todos os indivíduos de uma mesma espécie. Mesmo não tendo qualquer tipo de experiência prévia com seus predadores naturais, ratos de laboratório reagem defensivamente aos sinais de sua presença, como, por exemplo, a odor de gato.

Com isso, pode-se realizar um teste capaz de avaliar a eficácia de fármacos ansiolíticos. O animal é colocado em um aparato dividido em dois compartimentos, um fechado e outro aberto, para que o rato se habitue ao ambiente. No dia seguinte, o animal é colocado de novo no aparato, sendo que, no compartimento aberto, é colocado um pano impregnado com o odor de um gato. Com esse teste, é possível avaliar o número e o tempo de aproximações do odor,

o tempo de permanência no compartimento fechado, a avaliação de riscos e os cruzamentos entre os compartimentos. O aumento do tempo e do número de aproximações do rato ao odor pode ser observado após a administração de fármacos com propriedades ansiolíticas.

MODELOS ANIMAIS DE DEPENDÊNCIA QUÍMICA

A dependência química é um transtorno crônico e recorrente, no qual a procura e o consumo compulsivo de drogas de abuso persistem apesar da existência de consequências geralmente trágicas. O uso contínuo dessas substâncias induz alterações adaptativas no sistema nervoso central, as quais conduzem a tolerância, compulsão, dependência e recaída.

Os modelos de dependência química são considerados boas ferramentas neurobiológicas, pois reproduzem alguns comportamentos e alterações neuroquímicas que caracterizam a dependência química em humanos. Os testes mais utilizados para estudar esse transtorno serão descritos a seguir.

Os modelos de dependência química são considerados boas ferramentas neurobiológicas, pois reproduzem alguns comportamentos e alterações neuroquímicas que caracterizam a dependência química em humanos.

Sensibilização comportamental

Refere-se a um aumento gradativo de alguns parâmetros comportamentais, como a avaliação da atividade locomotora após administrações repetidas de determinada droga de abuso. Essa ferramenta permite estudar a indução e a expressão da sensibilização aos efeitos comportamentais das drogas de abuso.

Preferência condicionada por lugar

Esse teste avalia a preferência do animal em permanecer em um local previamente associado aos efeitos subjetivos produzidos por uma droga de abuso. Essa ferramenta testa os mecanismos de recompensa relacionados à procura e o desejo pela droga de abuso, avaliando o potencial de viciação de uma substância.

Discriminação de drogas

Esse modelo visa mimetizar os efeitos subjetivos que as drogas de abuso causam em humanos. Nesse teste, os ratos são previamente treinados a optar entre uma alavanca acoplada a uma injeção de determinada droga de abuso e uma alavanca associada a uma solução salina. No dia do teste, administra-se uma droga-teste semelhante à substância utilizada durante o treino e avalia-se qual das alavancas é escolhida pelo animal. Esse teste permite avaliar a procura

de drogas de abuso, o reforço, a compulsão e a recaída.

Autoadministração de drogas de abuso

Nesse teste, os animais são treinados a pressionar uma alavanca para receber um reforço, ou seja, uma dose de droga que é administrada por via intravenosa ou oral. Após a autoadministração crônica de determinada substância, é extinto o fornecimento desta. O animal continua pressionando a alavanca, mas para de receber o reforço. A procura pela droga, ou seja, o ato de pressionar a alavanca na abstinência para se autoadministrar a substância, está ligada à diminuição dos níveis de dopamina no cérebro. Com esse teste, é possível avaliar os mecanismos de abstinência e recaída.

A autoadministração de drogas como opioides, canabinoides, álcool, nicotina, anfetamina, cocaína e morfina pode ser observada em animais de laboratório de forma similar à ocorrida em humanos (Fig. 6.5).

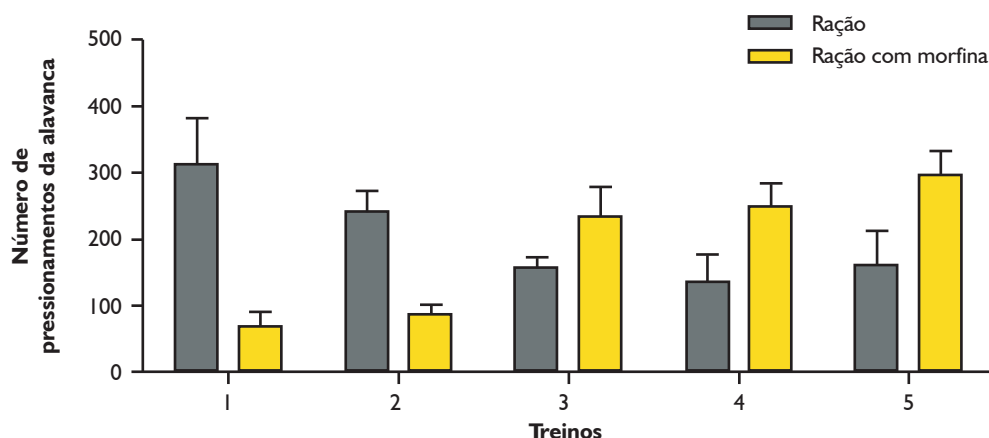


FIGURA 6.5

Teste da autoadministração de drogas de abuso. O gráfico mostra os treinos da autoadministração de morfina, nos quais os ratos podem escolher entre pressionar uma alavanca que fornece ração sem morfina ou uma que fornece ração com morfina. Como se pode observar, a partir do treino 3, os animais começam a pressionar mais a alavanca que contém a ração com morfina.

Fonte: Adaptada de Yanaura e colaboradores (1980).

REFERÊNCIAS

- ABEKAWA, T. et al. Role of the simultaneous enhancement of NMDA and dopamine D1 receptor-mediated neurotransmission in the effects of clozapine on phencyclidine-induced acute increases in glutamate levels in the rat medial prefrontal cortex. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, v. 374, n. 3, p. 177-193, 2006.
- BECKER, A.; GRECKSCH, G. Ketamine-induced changes in rat behaviour: a possible animal model of schizophrenia. Test of predictive validity. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 28, n. 8, p. 1267-1277, 2004.
- ELLENBROEK, B. A.; COOLS, A. R. Animal models with construct validity for schizophrenia. *Behavioural Pharmacology*, v. 1, n. 6, p. 469-490, 1990.
- EL-MALLAKH, R. S. et al. Efficacy of olanzapine and haloperidol in an animal model of mania. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 30, n. 7, p. 1261-1264, 2006.
- FREY, B. N. et al. Effects of mood stabilizers on hippocampus BDNF levels in an animal model of mania. *Life Sciences*, v. 79, n. 3, p. 281-286, 2006.
- FRIEDMAN, S. et al. The incidence and influence of early traumatic life events in patients with panic disorder: a comparison with other psychiatric outpatients. *Journal of Anxiety Disorders*, v. 16, n. 3, p. 259-272, 2003.
- GAMARO, G. D. et al. Effects of chronic variate stress on feeding behavior and on monoamine levels in different rat brain structures. *Neurochemistry International*, v. 42, n. 2, p. 107-114, 2003.
- GRIEBEL, G. et al. Behavioral effects of acute and chronic fluoxetine in Wistar-Kyoto rats. *Physiology & Behavior*, v. 67, n. 3, p. 315-320, 1999.
- JORNADA, L. K. et al. Effects of mood stabilizers on hippocampus and amygdala BDNF levels in an animal model of mania induced by ouabain. *Journal of Psychiatric Research*, v. 44, n. 8, p. 506-510, 2010.
- KALIVAS, P. W.; PETERS, J.; KNACKSTEDT, L. Animal models and brain circuits in drug addiction. *Molecular Interventions*, v. 6, n. 6, p. 339-344, 2006.
- KITADA, Y. et al. Effects of antidepressants in the rat forced swimming test. *European Journal of Pharmacology*, v. 72, n. 2-3, p. 145-52, 1981.
- MACHADO-VIEIRA, R. et al. Perspectives for the development of animal models of bipolar disorder. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 28, n. 2, p. 209-224, 2004.
- NIWA, M.; YAN, Y.; NABESHIMA, T. Genes and molecules that can potentiate or attenuate psychostimulant dependence. Relevance of data from animal models to human addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1141, p. 76-95, 2008.
- NORDQUIST, R. E. et al. Effects of aripiprazole/OPC-14597 on motor activity, pharmacological models of psychosis, and brain activity in rats. *Neuropharmacology*, v. 54, n. 2, p. 405-416, 2008.
- RÉUS, G. Z. et al. Maternal deprivation induces depressive-like behaviour and alters neurotrophin levels in the rat brain. *Neurochemical Research*, v. 36, n. 3, p. 460-466, 2011.
- SUN, T.; HU, G.; LI, M. Repeated antipsychotic treatment progressively potentiates inhibition on phencyclidine-induced hyperlocomotion, but attenuates inhibition on amphetamine-induced hyperlocomotion: relevance to animal models of antipsychotic drugs. *European Journal of Pharmacology*, v. 602, n. 2/3, p. 334-342, 2009.
- SUTANTO, W. et al. Long-term effects of neonatal maternal deprivation and ACTH on hippocampal mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Brain Research. Developmental Brain Research*, v. 92, n. 2, p. 156-163, 1996.
- VALVASSORI, S. S. et al. Effects of mood stabilizers on mitochondrial respiratory chain activity in brain of rats treated with d-amphetamine. *Journal of Psychiatric Research*, v. 44, n. 14, p. 903-909, 2010.
- WIGGER, A.; NEUMANN, I. D. Periodic maternal deprivation induces gender-dependent alterations in behavior and neuroendocrine responses to emotional stress in adult rats. *Physiology & Behavior*, v. 66, n. 2, p. 293-302, 1999.
- YANAURA, S. et al. Oral self-administration of morphine in rats. *Japanese Journal of Pharmacology*, v. 30, n. 2, p. 258-261, 1980.

Bases biológicas da memória

Iván Izquierdo

7

Memória é a aquisição, o armazenamento e a evocação de informação.

Memória é a aquisição, o armazenamento e a evocação de informações. A aquisição é também denominada aprendizagem.

do. Evocação também se denomina *lembrança* ou *recordação*. Os termos *lembrar*, *evocar* e *recordar* são sinônimos. Só podemos medir ou avaliar a memória por meio da recordação.

As memórias são adquiridas a partir das experiências, sejam estas originadas pela percepção sensorial ou pelo processamento interno de memórias preexistentes (*insight*), modificadas ou não. Não há uma boa tradução em português para *insight*.

As memórias podem ser classificadas pelo *conteúdo* (declarativas e de procedimentos), pela *duração* (imediate, curta e longa), pela *função* (memória de trabalho, *priming*, demais memórias) e pelos sistemas utilizados no aprendizado e na evocação (visuais, auditivas, olfativas, táteis, gustativas, proprioceptivas, de linguagens, musicais).

A função mnemônica é a base da *cognição*, e os estudos sobre essa função costumam ser chamados *cognitivos*. Os estudos não biológicos sobre aprendizado, memória ou cognição em geral pertencem às ciências sociais (educação, pedagogia, aspectos não clínicos nem experimentais da psicologia, alguns aspectos da sociologia).

O estudo da memória como função neural pertence à neurociência, disciplina fundada pela obra de Santiago Ramón y Cajal (1852-1934), Charles Sherrington (1857-1952) e Ivan Petrovich Pavlov (1849-1946), que é a base biológica da neurologia e da psiquiatria modernas.

TIPOS DE MEMÓRIA SEGUNDO SUA FUNÇÃO

Memória de trabalho

A *memória de trabalho*, ou *memória operacional*, é a interface entre a percepção da realidade pelos sentidos e a formação ou evocação de memórias. Consiste em um sistema complexo, muito abrangente e muito fugaz, de manutenção de informações durante o tempo necessário para sua análise (geralmente frações de segundo ou, no máximo, alguns segundos); em suma, trata-se de um sistema, basicamente, *on-line*, muito preciso e polivalente. Um exemplo é o da terceira palavra da frase anterior. Para mim, ao escrevê-la, ou para quem agora a leu, essa palavra teve de ser conservada por alguns milissegundos para que o resto da frase fizesse sentido; imediatamente depois, teve de ser apagada por completo, para que a escritura ou a leitura pudesse ser compreensível. Outro exemplo são as posições sucessivas de nosso corpo ao efetuar um salto proposital, ou a antepenúltima nota musical executada por um clarinetista que está improvisando; em ambos os casos, as posições e a(s) nota(s) devem ser registradas por um período brevíssimo para permitir o movimento ou a execução musical corretos. Se qualquer uma dessas memórias tivesse perdurado milissegundos além do estritamente necessário, te-

A memória de trabalho, ou memória operacional, é a interface entre a percepção da realidade pelos sentidos e a formação ou evocação de memórias.

ria perturbado a escrita, a leitura, o salto ou a execução musical.

A memória de trabalho é processada por neurônios piramidais dos córtices pré-frontal anterolateral, ventromedial e supra-orbitário e por alguns sistemas na amígdala lateral e no hipocampo. Nessas células, depende da descarga de potenciais de ação no início e no fim dos estímulos (respostas *on* e *off*). A memória de trabalho não deixa traços moleculares nessas células, nem nas inervadas por elas. No córtex pré-frontal anterolateral e na amígdala, a memória de trabalho utiliza sinapses colinérgicas muscarínicas e dopaminérgicas.

Por sua duração, a memória de trabalho é uma *memória imediata* (de *brevíssima duração*). Muitos consideram sinônimos os termos memória imediata e memória de trabalho.

A memória de trabalho é imprescindível para entender e contextualizar todo tipo de informação; sem ela, isso não seria possível. Ela nos mantém conscientes sobre onde estamos e o que fazemos em cada momento de nossa vida. Tem demonstrado uma resiliência impressionante ante o incremento notável da profusão de estímulos, informação e ruído que caracterizam estes últimos anos. A propósito desse incremento, já um dos fundadores da neurociência, Santiago Ramón y Cajal, queixava-se, nos anos 1920, de que, em pouco tempo, seria insuportável. Não o foi; 90 anos mais tarde, a memória de trabalho humana continua resistindo e mantendo sua funcionalidade em todos os segmentos da sociedade.

A memória de trabalho é chamada por alguns de “*sistema gerenciador de informações do cérebro*”. De fato, exerce essa função e nos permite tomar decisões instantâneas sobre que informações devemos guardar ou recordar. Ela falha na *esquizofrenia*, o que é uma das características fisiopatológicas dessa família de doenças. Essa falha pode explicar o caráter alucinatório de muitas percepções, pensamentos e recordações dos esquizofrênicos. Lesões de origem vascular ou tumoral nas áreas do córtex pré-frontal que processam a memória de trabalho cau-

sam alterações na capacidade de realizar *juízos de valores*. Os indivíduos com essas lesões não conseguem relacionar a realidade com aspectos emocional ou cognitivamente importantes, como, por exemplo, os vinculados às consequências de seus atos. Há lesões do córtex pré-frontal em alguns tipos de *psicopatas*.

MEMÓRIAS DECLARATIVAS E MEMÓRIAS DE PROCEDIMENTOS

Todos os demais tipos de memória formam arquivos e são evocados como tais.

Denominam-se *memórias declarativas* aquelas que os humanos podem “declarar” que existem: as de fatos, conhecimentos e eventos ou episódios. As memórias de fatos e conhecimentos chamam-se *semânticas* (p. ex., a indepen-

Denominam-se memórias declarativas aquelas que os humanos podem “declarar” que existem: as de fatos, conhecimentos e eventos ou episódios.

dência do Brasil, o idioma inglês). As memórias de eventos ou episódios (p. ex., as aulas de história ou de inglês; um filme, a visão de um rosto) são chamadas *memórias episódicas*, ou *autobiográficas*; de fato, tudo aquilo que recordamos como um episódio é parte de nossa história pessoal e não é idêntico entre dois indivíduos. A lembrança da morte de Ayrton Senna traz a mim a imagem da cozinha da minha casa daquele tempo, que é onde eu estava no momento em que ocorreu; ao piloto que vinha atrás dele, traz imagens muito diferentes. Adquirimos as memórias semânticas (o inglês) a partir de episódios (aulas de inglês). As memórias semânticas e episódicas são formadas na região CA1 do hipocampo e suas conexões principais são: região CA3 do hipocampo, giro denteado, córtex entorrinal, núcleos da amígdala e algumas regiões do córtex pré-frontal e parietal. O hipocampo especializa-se nos aspectos espaciais e contextuais; o núcleo basal e lateral da amígdala, naque-

les de natureza aversiva, alertante ou emocional.

As *memórias de procedimentos* sensoriais e/ou motores (executar uma partitura ou escrever um texto em um teclado; andar de bicicleta) são também chamadas *hábitos*. Algumas se formam, inicialmente, no hipocampo e no córtex vizinho e, depois, passam para o controle do cerebelo; a maioria é formada e armazenada nos núcleos da base (caudato, putame) e no cerebelo.

Priming

O *priming* é uma forma de memória que requer, para sua evocação, a exposição do sujeito a aspectos parciais dela: a recordação de um avião requer a apresentação de parte de uma asa; a recordação de um poema requer que alguém diga suas primeiras sílabas.

O *priming* é uma forma de memória que requer, para sua evocação, a exposição do sujeito a aspectos parciais dela: a recordação de um avião requer a apresentação de parte de uma asa; a recordação de um poema requer que alguém diga suas primeiras sílabas; o ator precisa que o apontador lhe indique a próxima linha, etc. Não há uma boa expressão em português para designar essa forma de aprendizado. É amplamente utilizada por atores, cantores e professores. O *priming* tem sido classificado entre as memórias de procedimentos; porém, estudos com ressonância magnética sugerem que dele participam áreas corticais que não intervêm naquelas.

AMNÉSIA E HIPERMNÉSIA

Amnésia é a perda de memórias. **Hipermnésia** é sua recordação maior do que a habitual.

Amnésia é a perda de memórias. *Hipermnésia* é sua recordação maior do que a habitual. A amnésia tem sig-

nificado patológico; a hipermnésia não. Ambos os termos aplicam-se, em geral, só às memórias declarativas; não é comum se referir a amnésia de hábitos, embora esta exista e possa ser importante em doenças degenerativas do cerebelo ou de núcleos da base (p. ex., doença de Parkinson). A perda de algum hábito importante (tocar um instrumento, jogar tênis) pode marcar o início da amnésia abrangente da doença de Alzheimer.

A amnésia deve-se a diversos tipos de interferência nos mecanismos da memória, referidos adiante. Há poucos casos registrados de hipermnésia; o mais bem estudado é o de A. J., uma funcionária dos tribunais de Justiça da Califórnia que, diferentemente dos outros casos da literatura médica, não guarda informação irrelevante ou adquirida ao acaso. O caso de hipermnésia mais conhecido é o do personagem de um conto de Jorge Luis Borges (1985), “Funes, o memorioso”. Esse conto é utilizado habitualmente como demonstração de que a memória perfeita é impossível, já que Funes podia lembrar um dia inteiro de sua vida, mas, para isso, requeria outro dia inteiro de sua vida, o que significaria parar no tempo, algo impossível de acontecer. Há um subgrupo de autistas que possuem memórias muito vastas (musicais ou numéricas), provavelmente porque estas não são controladas pelos processos inibitórios que em geral regulam as memórias e impedem que sejam excessivamente extensas (ver adiante). Nem A. J., nem os autistas, nem Funes tiveram ou têm uma vida tranquila ou apta para a atividade intelectual: o excesso de informações acumuladas lhes causa angústia e lhes impede de analisá-las com o detalhe requerido para pensar.

APRENDIZADO NÃO ASSOCIATIVO: HABITUAÇÃO

A reação habitual dos animais a um estímulo sensorial novo é a *reação de orientação*: o sujeito dirige sua atenção, sua cabeça, seus membros e seus olhos (e, se for um cachorro

ou um cavalo, suas orelhas) à fonte do estímulo. Essa resposta também é denominada “reação do que é isto?”. Foi estudada em inúmeras espécies, e é acompanhada de um estado de alerta eletroencefalográfico, hormonal (liberação de adrenalina suprarrenal e de noradrenalina do simpático) e neuromoral (ativação de vias dopaminérgicas e noradrenérgicas cerebrais). Quando o estímulo é repetido, a resposta diminui gradativamente, até desaparecer. Isso é a chamada

Quando o estímulo é repetido, a resposta diminui gradativamente, até desaparecer. Isso é a chamada *habituação*, que constitui a forma mais simples de aprendizado e a única não associativa.

habituação, que constitui a forma mais simples de aprendizado e a única não associativa. A atenuação da resposta deve-se a uma inibição da reação de orientação, não a seu esquecimento: se aumentamos a intensidade do estímulo

ou fazemos uma pausa antes de apresentá-lo de novo, a reação de orientação reaparece com sua força ou intensidade inicial.

A habituação depende da atividade do hipocampo e do córtex pré-frontal e foi descoberta por Pavlov. Tem um grande sentido adaptativo e permite viver em lugares cheios de estímulos, como as cidades, trabalhar em ambientes barulhentos, etc.

As bases moleculares da habituação foram estudadas no hipocampo em nosso laboratório. O mecanismo envolve a ativação de algumas proteínas quinases que causam alterações pós-translacionais de várias proteínas e, eventualmente, atuam como vias sinalizadoras, ativando fatores de transcrição nucleares como o CREB (do inglês *cyclic AMP response-element binding-protein*). A ativação do CREB detecta a novidade, e o início da habituação indica que a novidade acaba de deixar de sê-lo.

O retorno da reação de orientação depois de uma pausa, por aumento da intensidade do estímulo ou pela alteração de seu significado, chama-se *desabituação*.

APRENDIZADOS ASSOCIATIVOS: REFLEXOS CONDICIONADOS

Pavlov descobriu também a forma mais simples de aprendizado associativo: os *reflexos condicionados*, a associação de um estímulo com outro muda a resposta, e esta fica “condicionada” a tal associação. Assim, uma luz ou um som seguidos por um choque elétrico na pata do animal muda a resposta deste à luz ou ao som: em vez de uma simples reação de orientação, ele aprenderá a flexionar a pata. Se associarmos a luz ou o som com a apresentação de um pedaço de carne, o animal aprenderá a emitir saliva em resposta à luz ou ao som. Em ambos os casos, muda a resposta a um estímulo relativamente “indiferente” (luz, som) como consequência de sua associação com outro estímulo “biologicamente significativo”: luz, som. A resposta aos estímulos biologicamente significativos denomina-se *incondicionada*, pois não depende de associação alguma para ocorrer: os animais sempre flexionam uma pata quando ela dói ou salivam quando enxergam um pedaço de carne. Os estímulos incondicionados são também chamados de *reforços*. A resposta de flexão da pata ou de salivação a estímulos inicialmente indiferentes (luz, som) denomina-se condicionada, e os “novos reflexos”, luz-salivação ou som-flexão, são *reflexos condicionados*.

Pavlov descobriu também a forma mais simples de aprendizado associativo: os reflexos condicionados, a associação de um estímulo com outro muda a resposta, e esta fica “condicionada” a tal associação.

Durante muitos anos, pensou-se que os reflexos condicionados fossem a única forma de aprendizado. De fato, é possível, embora não prático, “reduzir” muitas formas de aprendizado a um ou mais reflexos condicionados. Ainda que essa prática tenha sido abandonada há meio século, é funda-

mental conhecer os reflexos condicionados para compreender outras formas ou tipos de aprendizado, entre eles, como se verá logo a seguir, alguns de importante aplicação terapêutica, como a extinção.

Existem muitas formas de reflexos condicionados, inclusive os de segunda ou terceira ordem: se o som que passou a produzir salivação é associado com uma luz, eventualmente esta também provocará essa resposta, ainda que nunca tivesse sido associada diretamente com a carne, e assim por diante. Nossa vida diária está cheia de reflexos condicionados de segunda ou terceira ordem: por exemplo, antes de descer do ônibus, já vamos pegando a caneta ou o documento que utilizaremos no banco ao qual nos dirigimos, etc. Praticamente qualquer estímulo sensorial ou interoceptivo pode ser convertido, por associações apropriadas, em um *estímulo condicionado*.

Em 1937, no laboratório de Pavlov, Jerzy Konorski descobriu que os animais podem aprender a executar uma resposta condicionada para evitar o estímulo incondicionado se este for incômodo ou doloroso, ou para recebê-lo se for recompensador ou prazeroso. Assim, os cachorros podem aprender a flexionar uma pata a um som não só “porque” este foi associado com um choque elétrico, mas “para evitar o choque elétrico”. Ou podem aprender a salivar a uma luz para ganhar um pedaço de carne. Assim, a resposta condicionada pode ser usada como *instrumento* para evitar um castigo ou para ganhar uma recompensa (o cachorro aprende a mexer o rabo para ganhar uma carícia, as crianças aprendem a chorar para conseguir a mamadeira). Esses *reflexos condicionados*

Esses reflexos condicionados em que a resposta condicionada é utilizada como instrumento denominam-se instrumentais.

em que a resposta condicionada é utilizada como instrumento denominam-se *instrumentais*. Também em 1937, em Harvard, B. F. Skinner observou que os animais podem apertar uma

barra ou mexer em uma alavanca como respostas instrumentais para evitar um estímulo doloroso ou para desencadear um estímulo prazeroso, e chamou os *reflexos condicionados instrumentais*

de *operantes*. Os reflexos condicionados descritos originalmente por Pavlov, em que a resposta não depende de seus resultados, mas de uma associação entre estímulos, passaram a se chamar de *clássicos*, ou *pavlovianos*.

Nos reflexos condicionados, existem processos de *generalização*, pelos quais um estímulo parecido é “confundido” com aquele que eventualmente ficou condicionado (p. ex., um som semelhante, uma luz da mesma cor) e faz com que o animal reaja com a resposta condicionada. A simples apresentação reiterada desse estímulo parecido sem associá-lo com o estímulo incondicionado faz com que a resposta condicionada fique restrita ao estímulo apropriado; isso se denomina *diferenciação*, ou *discriminação*. Quando bem pequenas, as crianças costumam chamar de “pai” a todas as pessoas de sexo masculino; aos poucos, aprendem a diferenciar a figura paterna da dos demais homens.

Os reflexos condicionados descritos originalmente por Pavlov, em que a resposta não depende de seus resultados, mas de uma associação entre estímulos, passaram a se chamar de clássicos, ou pavlovianos.

EXTINÇÃO

Se, depois de estabelecido um reflexo condicionado, omitimos de modo sistemático o estímulo “biologicamente significativo” (também chamado *reforço*), a resposta condicionada irá se reduzir até desaparecer. Isso se denomina *extinção* e constitui uma das formas mais importantes de aprendizado. É *associativa*, porque consiste na associação entre o estímulo condicionado e a ausência do reforço. Não se trata do esqueci-

Se, depois de estabelecido um reflexo condicionado, omitimos de modo sistemático o estímulo “biologicamente significativo” (também chamado reforço), a resposta condicionada irá se reduzir até desaparecer. Isso se denomina extinção e constitui uma das formas mais importantes de aprendizado.

imediatamente, com sua intensidade habitual. Há inúmeros exemplos de extinção na vida diária. Se aprendermos a frequentar certo restaurante todos os dias, faremos o caminho que nos leva a ele quase automaticamente. Se o restaurante fechar, perdemos a capacidade de evocar o caminho. Se depois reabrir, recordaremos o caminho novamente em instantes. Às vezes, uma interrupção temporária do comportamento (p. ex., um aumento do intervalo entre os sons que anunciavam carne) pode causar uma recuperação imediata da resposta extingui-

A extinção é utilizada em psiquiatria para inibir a evocação de eventos traumáticos ou dolorosos e permitir aos pacientes que tenham sofrido situações muito angustiosas ou penosas sobreviver sem recordá-las constantemente fora de contexto.

mento da resposta, mas da inibição de sua execução: uma única e simples reapresentação do estímulo incondicionado a fará reaparecer. Assim, um animal que aprende a salivar a um som porque este é seguido de carne (condicionamento clássico) deixará aos poucos de salivar se a carne não for mais apresentada (extinção). Porém, se ela é reapresentada, a resposta de salivação ao som voltará

imediatamente, com sua intensidade habitual. Há inúmeros exemplos de extinção na vida diária. Se aprendermos a frequentar certo restaurante todos os dias, faremos o caminho que nos leva a ele quase automaticamente. Se o restaurante fechar, perdemos a capacidade de evocar o caminho. Se depois reabrir, recordaremos o caminho novamente em instantes. Às vezes, uma interrupção temporária do comportamento (p. ex., um aumento do intervalo entre os sons que anunciavam carne) pode causar uma recuperação imediata da resposta extingui-

da (*recuperação espontânea*). Muitas de nossas respostas inadequadas a determinados estímulos na vida diária se devem a essa recuperação espontânea: respondemos a coisas que perderam seu significado.

A extinção é utilizada em psiquiatria para inibir a evocação de even-

tos traumáticos ou dolorosos e permitir aos pacientes que tenham sofrido situações muito angustiosas ou penosas sobreviver sem recordá-las constantemente fora de contexto. Assim, aplica-se extinção sob diversos nomes (terapia de *exposição*, *flooding*, entre outros) para o tratamento do *medo condicionado*. No contexto seguro da sala, expõe-se o paciente a imagens e/ou sons dos eventos cuja evocação lhe é perturbadora, explicando a ele que o que está vendo ou ouvindo está afastado do contexto original e não é perigoso nem tem por que ser angustiante. Aos poucos, o paciente deixa de evocar seus terrores ou angústias originais fora de contexto e poderá, por exemplo, conciliar o sono sem experimentar *flashes* da memória perturbadora.

A extinção é processada pelo hipocampo, pelo conjunto dos núcleos basal e lateral da amígdala e pelo córtex pré-frontal ventromedial. Nas duas primeiras estruturas, utiliza, basicamente, os mesmos receptores e processos bioquímicos que a consolidação das demais memórias (ver adiante). Esses processos implicam mecanismos intrínsecos da plasticidade sináptica, determinada por modificações estruturais e funcionais das sinapses, às vezes de muito longa duração.

MEDO CONDICIONADO

O medo pode ser incondicionado, ou congênito (p. ex., a objetos que vêm em nossa direção, a seres ou lugares desconhecidos, etc.), ou aprendido. Este último, habitualmente denominado *medo condicionado*, é a base do transtorno de pânico, da ansiedade generalizada, das fobias e do estresse pós-traumático, uma das

O medo pode ser incondicionado, ou congênito, ou aprendido. Este último, habitualmente denominado *medo condicionado*, é a base do transtorno de pânico, da ansiedade generalizada, das fobias e do estresse pós-traumático, uma das famílias mais terríveis de transtornos psiquiátricos.

famílias mais terríveis de transtornos psiquiátricos. Para uma explicação desses quadros, recomenda-se consultar os capítulos específicos deste livro. O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é o mais grave deles. Origina-se em um fato traumático real, em que houve sofrimento, dor e/ou perigo real de sofrê-lo ou de morrer: prisões, campos de concentração, tortura, assaltos, ataques terroristas, terremotos, incêndios. A recordação desses fatos passa a ter um caráter predominante, e o paciente padece dela constantemente, na vigília e nos sonhos.

Na aquisição das memórias de medo, participam as vias centrais dopaminérgicas e noradrenérgicas, por meio de sua inervação do hipocampo e do núcleo basolateral da amígdala, e da ativação deste último, que é o grande mediador das percepções de aversividade e medo em geral. Como mencionado na seção anterior, o tratamento de TEPT ou de outras formas de medo condicionado envolve, como escolha principal, a aplicação de extinção. A propensão ao medo condicionado, em qualquer uma de suas formas, é vista por muitos como secundária a uma hipofunção do córtex pré-frontal ventromedial e a uma decorrente incapacidade de extinguir. Em humanos propensos ao medo condicionado, tem sido observada, por ressonância magnética funcional, uma diminuição da espessura dessa região.

OUTROS APRENDIZADOS ASSOCIATIVOS

Até os anos 1950 ou 1960, era comum reduzir todas as formas de aprendizado associativo a reflexos condicionados clássicos ou instrumentais e, em muitos casos, a reflexos condicionados de segunda ou terceira ordem: uma luz associada com um tom que foi estabelecido como estímulo condicionado pode desencadear a resposta a este último como resposta de segunda ordem, etc. Porém, essa forma de reducionismo, embora pudesse ser verdadeira em muitos casos, de-

monstrou não ser útil, e, em poucos anos, foi abandonada.

CLASSIFICAÇÃO DAS MEMÓRIAS POR SUA DURAÇÃO

Conforme referido, algumas memórias podem durar frações de segundo ou segundos (a *memória de trabalho*), outras podem durar horas, dias ou décadas (*memórias declarativas e de procedimentos*). Assim, fala-se em *memórias de curta duração* e em *memórias de longa duração*. A memória de trabalho, como já mencionado, coincide com a *memória imediata*.

Conforme referido, algumas memórias podem durar frações de segundo ou segundos (a memória de trabalho), outras podem durar horas, dias ou décadas (memórias declarativas e de procedimentos). Assim, fala-se em memórias de curta duração e em memórias de longa duração.

Costuma-se aplicar a expressão *memória de curta duração* a outras memórias que duram entre minutos e 2 a 6 horas, já além da brevíssima memória de trabalho. Existem, possivelmente, muitos subtipos diferentes de memória de curta duração, algumas das quais às vezes são denominadas “intermédias”. As memórias de curta duração (minutos) são usadas para manter diálogos, para ler, para acompanhar uma peça musical. São reguladas pelo hipocampo e pelo córtex entorrinal, por meio de processos moleculares reversíveis (ativação de proteínas quinases que alteram a forma e a função de proteínas). Esses processos omitem especificamente tanto a ativação gênica e a síntese proteica ribossomal como a síntese proteica extrarribossomal que ocorre nos dendritos. Esses processos são característicos da *formação* ou *consolidação* da memória de longa duração. A grande utilidade dessas memórias é que mantêm a informação circulando em estruturas cerebrais enquanto esta é *consolidada* na forma de memórias de longa du-

ração (muitas horas, dias, anos). As memórias que duram poucos dias costumam ser chamadas *recentes*; aquelas que duram anos são chamadas *remotas*. Na ausência de especificações concretas sobre sua duração, nenhum dos termos é útil. Para uma criança de 2 anos, uma memória de um mês pode ser remota; para uma pessoa de 70 anos, uma memória de um mês é recente.

CONSOLIDAÇÃO DAS MEMÓRIAS

Consolidação celular

As diversas informações que constituem cada experiência são consolidadas por um processo complexo que dura várias horas em memórias de longa duração. O termo *consolidação* é sinônimo de “*formação*” e é reservado para as memórias de longa duração.

As diversas informações que constituem cada experiência são consolidadas por um processo complexo que dura várias horas em memórias de longa duração. O termo *consolidação* é sinônimo de “*formação*” e é reservado para as memórias de longa duração.

A evidência original da existência da consolidação é a não gravação de memórias causada por traumatismos cranianos, anestesia geral ou choque eletroconvulsivo imediatamente depois da aquisição (*amnésia retrógrada*). O exemplo característico é o do indivíduo que não lembra os minutos imediatamente anteriores a um traumatismo, anestesia ou eletrochoque: não consolidou e, portanto, não gravou.

O processo de *consolidação* ocorre a partir do término da experiência que causa seu aprendizado, e, algumas vezes, se inicia durante esse processo. Há, basicamente, duas formas de consolidação, com diferente curso de tempo. A mais bem estudada é a *consolidação celular*, que ocorre de forma

mais específica no hipocampo. Muitos reservam o termo *consolidação* para designar exclusivamente a *consolidação celular*. Ela requer, em primeiro lugar, o acesso da informação aprendida ao hipocampo

desde as áreas sensoriais e associativas do neocórtex, via córtex entorrinal e giro dentado, e, em segundo lugar, a alteração da morfologia e da função das sinapses hipocâmpais que tenham sido utilizadas para processar as informações pertinentes a cada aprendizado, como previu Ramón y Cajal já em 1893. As vias córtico-hipocâmpais são hoje bem conhecidas, e as modificações sinápticas do hipocampo também. O Quadro 7.1 enumera as principais modificações moleculares das sinapses hipocâmpais ao serem ativadas pelas experiências que causam memórias. Essas modificações decorrem da ativação de receptores glutamatérgicos de tipo NMDA (sensíveis ao N-metil-D-aspartato, substância mimética do ácido glutâmico), da ativação de proteínas quinases (enzimas que regulam a incorporação de íon fosfato a si próprias ou a outras proteínas e, com isso, ativam suas funções, entre as quais a estimulação da transcrição) e da subsequente síntese proteica.

Ao longo de todo o processo de consolidação celular, é necessária, no hipocampo, a participação do sistema ubiquitina/proteossoma, que degrada restos de proteínas utilizadas nos passos desse processo. Durante a consolidação celular, esse sistema degrada, no hipocampo, o importante fator regulador da transcrição IkkappaB.

As proteínas cuja síntese é estimulada pela ativação sináptica das células piramidais na consolidação não são apenas aquelas de adesão celular mencionadas, mas também outras, estruturais, que, de fato, alteram a

O processo de consolidação ocorre a partir do término da experiência que causa seu aprendizado, e, algumas vezes, se inicia durante esse processo.

QUADRO 7.1

MECANISMOS MOLECULARES DA CONSOLIDAÇÃO DA MEMÓRIA NA REGIÃO CA1 DO HIPOCAMPO

1. Estimulação dos neurônios piramidais de CA1 por axônios glutamatérgicos atuando sobre receptores AMPA (ácido alfa-amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazol propiônico), que despolarizam a membrana subsináptica por abertura de um canal de Na^+ , o qual permite a entrada de Ca^{2+} pelos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), e ativação de receptores metabotrópicos de tipo I. Logo a seguir, ativam-se também receptores glutamatérgicos metabotrópicos. Os processos excitatórios glutamatérgicos são forte e imediatamente modulados por receptores gabaérgicos tipo A, provenientes das células em cesta. Essa é a primeira e mais importante modulação da formação de memórias, porque pode, efetivamente, cancelá-la. Os benzodiazepínicos (diazepam, alprazolam, etc.) são amnésicos porque potencializam alostericamente o receptor GABA_A (ácido γ -aminobutírico).
2. Ativação da enzima guanilil ciclase, que produz o segundo mensageiro GMPc (monofosfato cíclico de guanosina), ativador da proteína quinase G (PKG) e, por meio dela, das enzimas óxido nítrico-sintetase (que produz óxido nítrico, NO) e hemeoxigenase (que produz óxido de carbono, CO). Ambos os gases, o NO e o CO, difundem desde a célula piramidal à terminação pré-sináptica estimulada e agem como mensageiros retrógrados, estimulando proteínas quinases cálcio-dependentes (PKC) que fosforilam uma proteína local chamada GAP43, a qual regula a liberação do neurotransmissor glutamato do terminal pré-sináptico.
3. A entrada de Ca^{2+} pelo canal iônico associado ao receptor NMDA promove a ativação de quinases dependentes de Ca^{2+} não dendrito da célula piramidal, principalmente CaMKII (proteína quinase II dependente de Ca^{2+} e calmodulina). A CaMKII se autofosforila e se torna independente de Ca^{2+} , promovendo sua translocação para a densidade pós-sináptica, que é uma estrutura associada à membrana pós-sináptica que congrega diversos receptores e enzimas. Parte da CaMKII se dirige ao núcleo celular, onde fosforila e ativa o fator de transcrição CREB.
4. Na densidade pós-sináptica, a CaMKII fosforila o receptor AMPA, aumentando sua funcionalidade e potencializando, assim, a transmissão glutamatérgica, que ocorre por meio desse receptor. Isso, por sua vez, causa ativação de vários membros da família das quinases reguladas extracelularmente (ERKs), que fosforilam diversas proteínas sinápticas e, quando migram para o núcleo, fosforilam o CREB. As ERKs são também chamadas quinases sensíveis a agentes mitógenos (MEK, MAPK).
5. Ativação pelo Ca^{2+} da adenilil ciclase, enzima que produz o segundo mensageiro AMPc (monofosfato cíclico de adenosina). O aumento dos níveis de AMPc ativa a proteína quinase dependente do AMPc, a PKA, que fosforila e ativa várias proteínas sinápticas e se transloca ao núcleo celular, onde fosforila o CREB.
6. No núcleo, a ativação do CREB promove a expressão de fatores de transcrição induzíveis (c-Fos, c-Jun, etc.), que, por sua vez, ativam outras cadeias de quinases, e a expressão dos genes que codificam para diversas proteínas plásticas, entre elas fatores neurotróficos (como o BDNF, ou *brain-derived neurotrophic factor*) e moléculas de adesão celular, como a NCAM e outras que favorecem a transmissão por meio de sinapses recentemente estimuladas. O aumento de transcrição ocorre em dois picos, o primeiro nos cinco minutos iniciais da consolidação e o segundo, 2 a 6 horas mais tarde.
7. Paralelamente, nos dendritos das células piramidais, ativa-se o sistema de síntese proteica extrarribossomal do mTOR (*mammalian target of rapamycin*), que utiliza RNAm preexistentes, também em dois picos, simultâneos com os do sistema dependente da ativação gênica mencionado em 6. O sistema rapamicina-sensível é regulado por PKA, ERKs e fosfoinositol-3-fosfato.

estrutura e a função das sinapses estimuladas durante a consolidação. Acredita-se que tais processos se transformem em autosustentáveis e persistentes pela metilação, por outras alterações pós-transcricionais do DNA hipocampal ou por mecanismos de reprodução proteica do tipo utilizado pelo prion (ver capítulo correspondente).

A sequência de processos na região CA1 do hipocampo que ocorre na consolidação (Quadro 7.1) corresponde quase exatamente à sequência molecular do processo eletrofisiológico chamado potenciação de longa duração (do inglês *long-term potentiation*, LTP). Trata-se de um modelo celular de memória que foi reiteradamente postulado como base bioquímica desta. Consiste no aumento dos potenciais pós-sinápticos excitatórios de uma sinapse, causado pela estimulação repetitiva de uma via aferente a esta (1 a 100/segundo), durante 1 a 10 segundos. O aumento da resposta pós-sináptica pode durar semanas ou até meses. A LTP tem também uma fase que pode ser chamada de “consolidação”, 2 a 4 horas depois de iniciada, mediada por proteína quinase A, CREB e síntese proteica. O mais provável é que, na verdade, a consolidação das memórias e a LTP da região CA1 utilizem o mesmo mecanismo; de fato, durante a consolidação de vários tipos de memória, detecta-se LTP da sinapse CA3-CA1, e uma LTP produzida nessa região antes da formação de uma nova memória inclui esta última, como seria de esperar se ambas utilizassem uma mesma sequência de processos metabólicos.

Uma propriedade importante da LTP é o “etiquetamento” (*tagging*) de outros dendritos mais ou menos próximos àquele que “sofre” um processo de LTP, os quais desenvolvem uma alteração molecular ainda não muito bem conhecida, pela qual diminuem seu limiar para também desenvolver outra LTP, paralelamente à anterior. Muitos autores acreditam que esse “etiquetamento” possa ser a base tanto das propriedades associativas dos processos de memória como das interações entre memórias consecutivas ou próximas.

Na amígdala basolateral, no córtex entorrinal e no córtex parietal, observam-se, basicamente, os mesmos processos moleculares descritos no Quadro 7.1, mas em sequências diferentes. Essas outras estruturas processam aspectos próprios de cada memória (a amígdala, p. ex., processa os aspectos emocionais ou alertantes), ou memórias não processadas pelo hipocampo. Nas aves, que não têm hipocampo, as estruturas que participam da consolidação são análogas a ele. Nos invertebrados, a consolidação é feita utilizando vários dos passos enumerados no Quadro 7.1, mas em estruturas ganglionares. O “etiquetamento” não foi verificado em nenhuma dessas outras estruturas extra-hipocampais ou nos invertebrados.

Na formação das memórias de curta duração participam, no hipocampo e no córtex entorrinal, os processos enumerados nos passos 1 a 4 do Quadro 7.1.

Consolidação de sistemas

Enquanto a consolidação celular tem lugar no hipocampo e em outras poucas estruturas em paralelo, outro processo de consolidação ocorre, basicamente, em regiões corticais (pré-frontal, entorrinal, parietal), levando dias, semanas ou anos, e costuma envolver numerosas modificações da memória original, pelo acréscimo de outra informação adquirida. Essa segunda forma de consolidação denomina-se *consolidação de sistemas*, e, fora o fato de que as “cópias” assim

Enquanto a consolidação celular tem lugar no hipocampo e em outras poucas estruturas em paralelo, outro processo de consolidação ocorre, basicamente, em regiões corticais, levando dias, semanas ou anos, e costuma envolver numerosas modificações da memória original, pelo acréscimo de outra informação adquirida. Essa segunda forma de consolidação denomina-se *consolidação de sistemas*.

formadas das memórias originais são menos precisas e, muitas vezes, até falsas e de que tudo indica que são baseadas também em modificações sinápticas estruturais, pouco se sabe sobre seus mecanismos moleculares. Muitos consideram esse tipo de consolidação de longuíssima duração simplesmente um processo de processamento de

memórias já consolidadas ou estabelecidas.

Quanto mais antiga uma memória, mais inexatidões e dados falsos ela contém. É comum observar pessoas muito idosas que confundem, ao recordar, fatos ou eventos relativos a seus filhos com outros referentes a seus irmãos ou outras pessoas; ou variar o conteúdo de uma história cada vez que a relatam.

Quanto mais antiga uma memória, mais inexatidões e dados falsos ela contém. É comum observar pessoas muito idosas que confundem, ao recordar, fatos ou eventos relativos a seus filhos com outros referentes a seus irmãos ou outras pessoas; ou variar o conteúdo de uma história cada vez que a relatam.

COMPONENTES EMOCIONAIS DAS MEMÓRIAS E SUA REGULAÇÃO EMOCIONAL

Nos mamíferos, os núcleos basal e lateral da amígdala regulam a percepção das emoções e a resposta a elas. A amígdala registra os eventos particularmente alertantes, como costumam ser aqueles que consideramos mais emocionais. É evidente que essa função tem repercussão sobre os estados de ânimo e os sentimentos de cada indivíduo. Alerta, emoção, estados de ânimo e sentimentos, como se sabe, regulam nossa vida cognitiva. Registramos em mais detalhe e conservamos por mais tempo as memórias cuja consolidação foi acompanhada por um “alerta emocional” maior. De fato, tais memórias são consolidadas com forte participação dos núcleos basal e lateral da amígdala.

Além disso, as memórias com mais alerta emocional envolvem forte participação das vias dopaminérgicas e noradrenérgicas do cérebro, que se originam, no caso da dopamina, na substância nigra e na área tegumentar ventral e, no caso da noradrenalina, no *locus ceruleus*. A regulação dopaminérgica da memória é mediada por receptores D1 no hipocampo e na amígdala, e a noradrenérgica, por receptores β no hipocampo e na amígdala basolateral (Izquierdo et al., 2006). Esses receptores regulam a síntese de AMP cíclico pela adenililciclase e, em consequência, a atividade da proteína quinase A. Tanto na LTP como na consolidação da memória, essa enzima regula a síntese proteica e, portanto, a participação do hipocampo e da amígdala basolateral na consolidação desses processos.

Isso implica uma regulação da formação de memórias pelas vias catecolaminérgicas atuando sobre receptores específicos. Contudo, também envolve a incorporação real de mecanismos catecolaminérgicos às memórias, que, assim, consistiriam um componente cognitivo e outro neuromoral. De fato, há forte evidência de que as memórias adquiridas em determinado estado neuromoral são mais bem evocadas quando o indivíduo encontra-se novamente nesse estado ou em outro semelhante. A isso denomina-se *dependência de estado endógena*. Certamente evocamos melhor as memórias de medo (inclusive as estratégias de escape e defesas) quando estamos com medo e, em consequência, com ativação de sistemas catecolaminérgicos centrais; recordamos melhor o sexo quando estamos em uma situação de estímulo sexual, que envolve hormônios sexuais agindo sobre a amígdala e o hipocampo; recordamos melhor as memórias alimentícias quando estamos com fome e não quando estamos com libido aumentada ou com medo, etc. Em cada um desses casos, os neurotransmissores e hormônios correspondentes funcionam como estímulos que se adicionam àqueles dos aspectos cognitivos de cada memória.

Nos mamíferos, certamente nos humanos, não existem momentos não emocio-

Nos mamíferos, certamente nos humanos, não existem momentos não emocionais. Vivemos constantemente em algum grau de emocionalidade: em cada momento de nossas vidas, estamos algo mais alegres ou mais tristes, ou com maior ou menor grau de ansiedade, medo, fome, sede ou desejo sexual ou de outro tipo, e esses estados variam a cada instante.

nais. Vivemos constantemente em algum grau de emocionalidade: em cada momento de nossas vidas, estamos algo mais alegres ou mais tristes, ou com maior ou menor grau de ansiedade, medo, fome, sede ou desejo sexual ou de outro tipo, e esses estados variam a cada instante. É provável que seja por isso que duas pessoas expostas a uma mesma experiência formam memórias ligeiramente diferentes; em uma aula, um determi-

nado aluno pode lembrar o que está aprendendo apenas para o exame, e o aluno que está sentado a seu lado, para toda a vida.

ARMAZENAMENTO E EVOCAÇÃO DE MEMÓRIAS

Uma vez consolidadas, as memórias de longa duração ficam armazenadas em sinapses por elas modificadas em diversas regiões do sistema nervoso central. Nos primeiros dias após sua consolidação celular, tudo indica que ficam armazenadas no hipocampo, onde a maioria delas foi formada. Paralelamente, as “cópias” dessas memórias que se formaram em outras regiões do cérebro (córtex pré-frontal, entorrinal, parietal) vão se consolidando, enquanto a “versão” original, hipocampal, vai sendo aos poucos apagada, provavelmente pela terminação dos mecanismos bioquímicos que a causaram, com processos análogos àqueles da LTP.

Há evidência de que as memórias adquiridas pelo uso predominante de um ou

outro sistema sensorial armazenam-se, a longo prazo, nos córtices secundários de cada via sensorial (córtex auditivo, visual ou olfativo secundário). É evidente que essas “cópias” de longa duração das memórias são formadas durante sua consolidação celular inicial, por conexões entre o hipocampo e essas regiões mediadas pelo córtex entorrinal.

EVOCAÇÃO E LABILIZAÇÃO DE MEMÓRIAS: RECONSOLIDAÇÃO

A evocação pode ser só mental (recordação) ou consistir em uma resposta determinada. Para que ocorra evocação, precisa-se de algum estímulo apropriado, que pode ser um estímulo relevante à memória a ser evocada, ou outra memória, ou alguma intervenção da vontade do sujeito. A evocação requer a reativação de memórias, e, quanto mais complexas estas forem, mais complexa deverá ser sua reativação. Não é a mesma coisa recordar o nome de um cantor e recordar uma partitura musical completa.

Por isso, não deve chamar a atenção o fato de que, na evocação de memórias, embora seja em geral muito rápida, intervmem mais áreas cerebrais do que em sua formação. Na evocação entram em ação, simultaneamente, o hipocampo, a amígdala basolateral, o córtex entorrinal, o córtex pré-frontal ventromedial, o córtex cingulado anterior e o córtex parietal posterior, os receptores glutamatérgicos NMDA, AMPA e metabotrópicos, as ERKs e a PKA. Ao evocar, o animal ou o humano, dependendo da situação experimental, faz simplesmente uma recordação (*recall*) ou um reconhecimento. Como a memória que consiste apenas em uma recordação mental é impossível de medir em animais, nestes se estuda mais a memória de reconhecimento, que pode ser de objetos, de lugares ou de outros animais, geralmente da mesma espécie. A falha da memória de reconhecimento em humanos caracteriza a doença de Alzheimer.

Se a evocação é seguida de um reforço, repete-se o processo de aprendizado que

levou a constituir essa memória em particular. Se não, a memória simplesmente se labiliza e fica mais “fraca” (menos evocável) em repetições sucessivas; prova disso é o processo de extinção visto anteriormente. Porém, essa mesma labilidade leva a um processo de *reconsolidação*, em que a memória recém-evocada pode incorporar informação adicional, pelo menos em humanos. A reconsolidação requer expressão gênica e síntese proteica ribossomal no hipocampo e na amígdala basolateral. Foi verificada em muitas tarefas e em diferentes espécies. Não ocorre se o intervalo entre o aprendizado original e o teste for longo demais (mais de 1 a 2 semanas); talvez isso se deva ao fato de que a memória passa a ser armazenada só no córtex além desse tempo.

A reconsolidação não envolve uma segunda consolidação, mas apenas uma interrupção eventual da decadência das memórias, que, se não tiverem sido bem gravadas (consolidadas) ou refirmadas (ver próxima seção), pode acontecer pela extinção ou pela falta de uso. John Eccles demonstrou, há mais de 50 anos, que a falta de uso atrofia as sinapses e cancela as memórias; ninguém lembra de um colega de aula visto apenas uma vez há muitos anos, ou do nome do segundo goleiro suplente de nosso time em 1967 de quem nunca mais ouviu falar.

MODULAÇÃO DA EVOCÇÃO: OS “BRANCOS”

A evocção é modulada por numerosos neurotransmissores, hormônios e fatores cognitivo-comportamentais, entre eles outras evocções e outros aprendizados. A acetilcolina, via receptores muscarínicos, a noradrenalina, por meio de receptores β , a dopamina, por meio de receptores D1, e o ACTH modulam positivamente a evocção em animais. É de supor que tenham efeitos semelhantes no humano. Tais substâncias agem estimulando indiretamente a PKA, por ações sobre a adenilil ciclase. Os glicocorticoides inibem a evocção, agindo sobre

mecanismos noradrenérgicos na amígdala basolateral.

Os “brancos”, ou inibições repentinas da evocção, que ocorrem em momentos de ansiedade ou estresse, são explicados pela liberação de corticoides pelas suprarrenais nesses momentos.

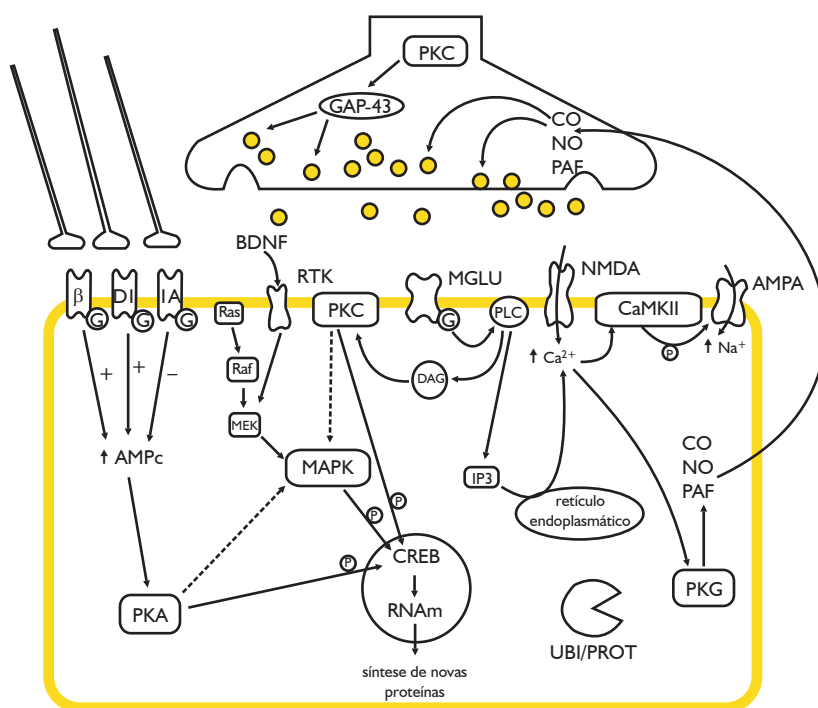
PERSISTÊNCIA DAS MEMÓRIAS

Um fator-chave para que uma memória seja persistente é, como vimos, seu conteúdo emocional, que decorre do fato de ela ter sido consolidada sob um estado de alerta emocional com intervenção de dopamina e noradrenalina cerebrais.

Outros mecanismos reguladores da persistência da memória depois da fase hipocampal de consolidação celular envolvem a ativação dopaminérgica da produção de BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) pelo hipocampo por volta de 12 horas após a aquisição das memórias. Essa ativação origina-se na área tegmental ventral, e as fibras que se dirigem desta ao hipocampo atuam sobre receptores D1 neste. O BDNF é conhecido por sua ação trófica sobre sinapses recentemente ativadas e estimula, mediante ERKs, o desenvolvimento de dendritos e o de circuitos neurais. Se esse mecanismo não for ativado a tempo, as memórias de longa duração persistirão por, no máximo, 2 ou 3 dias. Se o mecanismo dopamina tegmental-BDNF hipocámpico for ativado 12 horas após a aquisição, essas mesmas memórias poderão persistir por várias semanas (Fig. 7.1).

Há evidência, ainda mais especulativa do que factual, de que diversas fases do sono favorecem a persistência de memórias adquiridas na vigília. Essa possibilidade deve ser explorada em mais detalhe.

Há evidência, ainda mais especulativa do que factual, de que diversas fases do sono favorecem a persistência de memórias adquiridas na vigília. Essa possibilidade deve ser explorada em mais detalhe.



Abreviaturas:

IA – um subtipo de receptor serotoninérgico
 AMPA – um dos receptores ionotrópicos ao glutamato
 AMPc – adenosina monofosfato cíclico
 β – receptor betanoradrenérgico
 CaMKII – proteína quinase dependente de cálcio e calmodulina
 CO – monóxido de carbono, neuromodulador retrógrado
 CREB – fator de transcrição que responde ao AMPc
 DAG – dialilglicerol
 DI – receptor dopaminérgico tipo I
 G – proteína G
 GAP43 – substrato da PKC
 IP3 – inositol trifosfato
 MAPK, MEK – proteína quinase ativada por mitógenos e/ou fatores extracelulares

MGLU – receptor metabotrópico ao glutamato
 NO – óxido nítrico, mensageiro retrógrado
 NMDA – o outro receptor ionotrópico ao glutamato
 PAF – fator de ativação plaquetária, mensageiro retrógrado
 PKA – proteína quinase dependente de AMPc
 PKC – proteína quinase dependente de cálcio
 PKG – proteína quinase dependente de GMPc
 PLC – fosfolipase C
 Ras, Raf – proteínas vinculadas a ERKs ou MAPKs
 RNAm – ácido ribonucleico mensageiro
 RTK – receptor para tirosina quinase
 UBI/PROT – sistema ubiquitina/proteassoma

FIGURA 7.1

Principais sistemas moleculares envolvidos na formação de memórias de curta e longa duração na região CA1 do hipocampo e em outras regiões cerebrais.

REFERÊNCIAS

- BEKINSCHTEIN, P. et al. Persistence of long-term memory storage requires a late protein synthesis- and BDNF-dependent phase in the hippocampus. *Neuron*, v. 53, n. 2, p. 261-267, 2007.
- BORGES, J. L. Funes el memorioso. In: BORGES, J. L. *Ficciones*. Barcelona: Planeta-Agostini, 1985. p. 121-132.
- CLARKE, J. R. et al. Plastic modifications induced by object recognition memory processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of the America*, v. 107, n. 6, p. 2652-2657, 2010.
- FREY, S.; FREY, J. U. 'Synaptic tagging' and 'cross-tagging' and related associative reinforcement processes of functional plasticity as the cellular basis for memory formation. *Progress in Brain Research*, v. 169, p. 117-143, 2008.
- GOLDMAN-RAKIC, P. S. Regional and cellular fractionation of working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of the America*, v. 93, n. 24, p. 13473-13480, 1996.
- IZQUIERDO, I. et al. Age-dependent and age-independent human memory persistence is enhanced by delayed posttraining methylphenidate administration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of the America*, v. 105, n. 49, p. 19504-19507, 2008.
- IZQUIERDO, I. et al. Different molecular cascades in different sites of the brain control consolidation. *Trends in Neurosciences*, v. 29, n. 9, p. 496-505, 2006.
- IZQUIERDO, I. et al. Mechanisms for memory types differ. *Nature*, v. 393, n. 6686, p. 635-636, 1998.
- IZQUIERDO, I. *Memória*. Porto Alegre: Artmed, 2002.
- MCGAUGH, J. L. Memory: a century of consolidation. *Science*, v. 287, n. 5451, p. 248-251, 2000.
- PARKER, E. S.; CAHILL, L.; MCGAUGH, J. L. A case of unusual autobiographical remembering. *Neurocase*, v. 12, n. 1, p. 35-49, 2006.
- PAVLOV, I. P. *Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex*. London: Oxford University Press, 1927.
- ROSSATO, J. I. et al. Dopamine controls persistence of long-term memory storage. *Science*, v. 325, n. 5943, p. 1017-1020, 2009.
- SACCO, T.; SACCHETTI, B. Role of secondary sensory cortices in emotional memory storage and retrieval in rats. *Science*, v. 329, n. 5992, p. 649-656, 2010.
- SLIPCZUK, L. et al. BDNF activates mTOR to regulate GluR1 expression required for memory formation. *PLoS One*, v. 4, n. 6, p. e6007, 2009.
- SQUIRE, L. R. Memory and brain systems: 1969-2009. *Journal of Neuroscience*, v. 29, n. 41, p. 12711-12716, 2009.
- SQUIRE, L. R.; KANDEL, E. R. *Memórias: da mente às moléculas*. Porto Alegre: Artmed, 2003.
- THOMPSON, R. F. In search of memory traces. *Annual Review of Psychology*, v. 52, p. 1-23, 2005.
- TRONSON, N. C.; TAYLOR, J. R. Molecular mechanisms of memory reconsolidation. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 8, n. 4, p. 262-275, 2007.
- VIANNA, M. R. M. et al. Role of hippocampal signaling pathways in long-term memory formation of a nonassociative learning task in the rat. *Learning & Memory*, v. 7, n. 5, p. 333-340, 2000.
- WHITLOCK, J. R. et al. Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science*, v. 31, n. 5790, p. 1058-1059, 2006.

Neuroimagem em psiquiatria

José Alexandre de Souza Crippa
Geraldo Busatto Filho

8

Desde as clássicas descrições clínicas propostas para os diferentes transtornos mentais, como a esquizofrenia e o transtorno bipolar, a existência de alterações neurobiológicas subjacentes aos sintomas dessas doenças vem sendo considerada. Nos últimos anos, cada vez mais evidências advindas da biologia molecular, da neuroendocrinologia e da ciência genética, entre outras áreas, têm dado base empírica a essas sugestões. Dessa forma, esforços consideráveis têm sido dirigidos na busca de evidências neuroanatômicas de anormalidades cerebrais em pacientes com transtornos psiquiátricos (Busatto; Garrido; Crippa, 2003), visando encontrar substratos biológicos dessas condições. Nesse sentido, grandes avanços foram obtidos com o uso de diferentes técnicas de neuroimagem.

Os achados pioneiros de neuroimagem em psiquiatria foram realizados no início do século passado, quando estudos utilizando a invasiva técnica de pneumoencefalografia verificaram alargamento ventricular na maioria dos sujeitos diagnosticados com esquizofrenia. Na mesma época, foi descrito o uso da pneumoencefalografia para auxílio no diagnóstico de demências e para descartar a presença de lesões cerebrais expansivas. Os efeitos adversos e a limitada resolução das imagens restringiram o amplo uso de pesquisa dessa técnica. Porém, no início da década de 1970, a tomografia computadorizada (TC) de crânio trouxe grande entusiasmo à psiquiatria, pois possibilitou, de modo inovador, a investigação de anormalidades cerebrais com simplicidade e sensibilidade, de forma menos invasiva em relação às técnicas disponíveis até então.

Métodos mais confiáveis e muito menos invasivos de neuroimagem estrutural, como a ressonância magnética (RM), além de técnicas funcionais, que incluem as tomografias por emissão de pósitron (PET) e de fóton único (SPECT), começaram a ser desenvolvidas a partir de então. Assim, pode-se dizer que o advento da neuroimagem tornou possível o estudo *in vivo* do cérebro humano, o que viabilizou maior entendimento da estrutura anatômica e funcional, bem como do metabolismo regional e neuroquímico em diferentes transtornos psiquiátricos, permitindo integrar conhecimento e gerar novas hipóteses.

O presente capítulo aborda os princípios básicos das técnicas de neuroimagem mais usadas até aqui na investigação de transtornos psiquiátricos e discute as implicações desse corpo de pesquisas no entendimento atual a respeito da fisiopatologia dessas condições.

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

A TC consiste em um aparelho que emite raios X ao mesmo tempo em que realiza um movimento circular ao redor da cabeça do paciente. No outro lado da fonte emissora de raios X, há uma série de detectores que transformam a radiação absorvida em impulsos elétricos, os quais são convertidos, pelo computador, em uma sequência de imagens bidimensionais, sendo que as imagens correspondem às seções do crânio do paciente. A intensidade (“brilho”) representa a absorção dos raios X em relação à água

(que é zero) e, em geral, pode ser medida em uma escala (unidades Hounsfield – UH), que vai de -1.000 (representando o menos denso, o ar) até +1.000 (representando o mais denso, o osso). Com o passar dos anos, significativos avanços foram ocorrendo na tecnologia de TC de crânio, com ampliação na qualidade das imagens e diminuição de artefatos, simultaneamente à redução no tempo de aquisição e de incorporação de programas de informática para analisar de forma quantitativa os volumes cerebrais. A partir disso, tornou-se possível a avaliação das imagens sobre as matrizes originais e com o auxílio de programas computacionais.

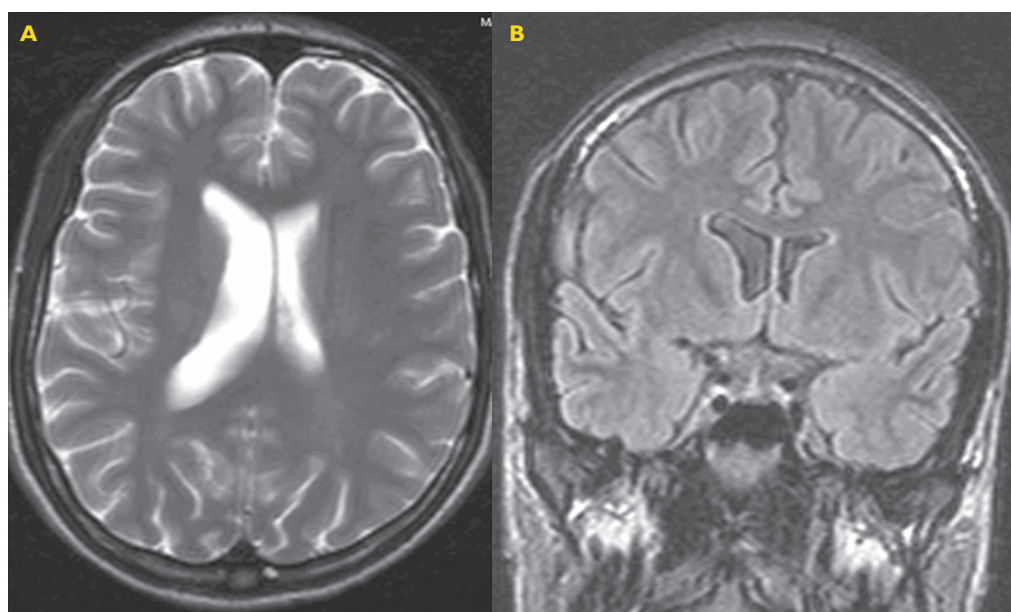
A TC foi, a princípio, utilizada na área de neuropsiquiatria para a avaliação qualitativa de imagens cerebrais, como, por exemplo, na demonstração de sinais de atrofia associadas ao envelhecimento, na avaliação de demências e na exclusão de lesões cerebrais que poderiam estar mimetizando quadros psiquiátricos. Na mesma época, o estudo seminal de Johnstone e colaboradores (1976) demonstrou, por meio de medidas planimétricas sobre os filmes de imagens de TC, significativo alargamento dos ventrículos laterais de pacientes com esquizofrenia crônica, em comparação a um grupo de voluntários saudáveis. Posteriormente, vários estudos confirmaram esses achados, sendo que alguns autores encontraram correlação direta entre o alargamento ventricular e a gravidade dos sintomas, a intensidade de déficits cognitivos e o pior prognóstico (Shenton et al., 2001). Entretanto, outros trabalhos demonstraram que as atrofia cortical e subcortical então verificadas em pacientes esquizofrênicos não eram específicas para esse diagnóstico, pois também ocorriam em amostras de pacientes com condições psiquiátricas “funcionais”, como transtornos do humor e transtornos de ansiedade (Arnone et al., 2009; Elkis et al., 1995). De qualquer maneira, essas observações representaram marcos importantes na investigação neurobiológica dos transtornos mentais, sugerindo fortemente a existência de alterações orgânicas cerebrais subjacentes a transtornos psiquiátricos.

Apesar das melhorias na tecnologia de TC de crânio, os maiores avanços na investigação de alterações estruturais em transtornos psiquiátricos ocorreram com o desenvolvimento e o uso da técnica de RM.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA ESTRUTURAL

Devido às várias vantagens sobre a TC – como melhor contraste e resolução do tecido; imagens nos três planos de orientação; ausência de radiação ionizante –, a RM se tornou a técnica de neuroimagem estrutural *in vivo* mais utilizada na pesquisa em psiquiatria. Quando comparada à TC, permite maior diferenciação entre substância cinzenta e branca e, assim, a visualização de estruturas e áreas cerebrais específicas com mais detalhes e muito maior qualidade (Fig. 8.1).

Para a realização do exame de RM, o sujeito é colocado em uma longa estrutura, semelhante a um tubo, que contém um ímã potente em forma de solenoide. Isso leva à formação de um campo de força magnética elevada – entre 1,5 e 3 tesla na maioria dos equipamentos atuais, o que equivale a cerca de 30 a 60 mil vezes o campo magnético da Terra –, usado para que núcleos de átomos de hidrogênio contidos em moléculas (como água, por exemplo) se alinhem paralelamente ao campo magnético do aparelho. O fato de o núcleo do hidrogênio, que é composto por um próton, ter propriedade magnética (como se fosse uma pequena agulha magnetizada) permite que ele se comporte como uma bússola em relação ao campo magnético. Porém, essas pequenas agulhas (vetores dos prótons) não estão estaticamente dispostas no espaço, pois elas realizam um movimento denominado *precessão*. Esse movimento é similar àquele que um pião realiza em torno do eixo de gravidade, de modo que o eixo do próton movimentasse como um cone no espaço ao redor do campo magnético do aparelho. A frequência desse movimento é determinada com precisão, e sabemos exatamente quantas vezes por segundo (Hz) esse movimento é

**FIGURA 8.1**

Corte axial (A) e coronal (B) de imagem de ressonância magnética de um paciente de 21 anos com esquizofrenia paranoide. Note-se a intensa dilatação ventricular à esquerda, marcada por importante assimetria.

realizado pelo próton em determinado campo magnético. Para que se possa obter imagens, o equipamento de RM produz ondas de radiofrequência (RF) que fazem as moléculas girarem 90 ou 180° em seus eixos. Esse pulso de RF também faz as moléculas perderem sua condição inicial de orientação, sendo que, após um curto período de tempo, a RF é desligada, e os prótons retornam ao estado original de orientação. Essa manobra de recuperação da condição inicial, ou “relaxamento”, libera energia por meio da emissão de ondas de RF captadas pela antena (parte do equipamento de RM que é colocada perto da região do corpo da qual se pretende obter as imagens), que é detectada pelo equipamento.

O hidrogênio em forma de água ocorre abundantemente no corpo humano e é capaz de produzir sinais mais intensos em comparação aos demais átomos, pois os diferentes tipos de tecidos no cérebro (líquido cerebrospinal, sangue, substância branca e cinza) são desiguais em termos de conteúdo

de água. Assim, os diversos tecidos cerebrais apresentam diferentes respostas ao pulso de RF, o que permite a visualização e a diferenciação das estruturas.

As imagens de RM podem ser mais sensíveis a diferentes propriedades dos tecidos, dependendo do modo e do tempo que os átomos são excitados. Dessa maneira, diversos tipos de sequências de aquisição de imagens podem ser utilizados, dependendo dos objetivos do investigador. Por exemplo, as imagens pesadas em T1 são particularmente adequadas para a diferenciação de detalhes anatômicos específicos, incluindo a distinção entre substância branca (axônios) e cinzenta (neurônios). Com a utilização dessa sequência, a substância branca é mais clara, e áreas com alto conteúdo de proteína e tecido adiposo,

Os diversos tecidos cerebrais apresentam diferentes respostas ao pulso de RF, o que permite a visualização e a diferenciação das estruturas.

em geral, têm maior sinal. Já as imagens ponderadas em T2 são boas sobretudo para distinguir áreas anatomopatológicas, pois o líquido cefalorraquiano (LCS) e áreas de edema no tecido cerebral e de desmielinização se mostram mais claras.

Ao longo das últimas décadas, diversos estudos de RM ampliaram os achados iniciais de dilatação ventricular e atrofia cortical verificados com TC em amostras de pacientes com esquizofrenia e em sujeitos com outros transtornos psiquiátricos. Adicionalmente, a técnica de RM facilitou a investigação de alterações cerebrais regionais qualitativas e por meio da quantificação dos volumes de estruturas regionais específicas.

Com a difusão do uso da RM na avaliação psiquiátrica, houve um incremento no estudo de alterações cerebrais qualitativas, como, por exemplo, relatos de casos de lipoma e agenesia de corpo caloso, maior incidência de *cavum septum pellucidum* alargado e de não adesão intertálâmica verificados em transtornos do espectro de esquizofrenia (Trzesniak et al., 2011a; 2011b). Apesar de nem sempre reproduzidos, esses achados sugerem que as alterações estruturais amplamente descritas na esquizofrenia tenham como causa a disgenesia cerebral, em vez da atrofia, e também contribuem para a hipótese da esquizofrenia como distúrbio do neurodesenvolvimento.

Nos últimos anos, um número crescente de pesquisas tem documentado diminuições volumétricas cerebrais em pacientes com esquizofrenia, difusas em várias áreas em alguns estudos, e, em outros, localizadas em subregiões do córtex temporal, do pré-frontal, do corpo caloso, dos gânglios da base, do tálamo e do cerebelo (Shenton et al., 2001). Trabalhos sugerem que algumas dessas alterações já estão presentes desde o início dos primeiros sintomas psicóticos, o que reforçaria a ideia de que a esquizofrenia poderia resultar de alterações do neurodesenvolvimento, com fatores causais atuantes já em vida intrauterina ou em fases precoces pós-nascimento (Murray; Lewis, 1987).

Do mesmo modo, diversos grupos também descreveram com RM alterações

volumétricas envolvendo circuitos cerebrais multifocais em outras condições psiquiátricas, com algum grau de especificidade em termos de estruturas cerebrais acometidas, dependendo do transtorno estudado. Por exemplo, existem achados razoavelmente consistentes de alterações volumétricas em áreas pré-frontais, dos gânglios da base, do cerebelo e em estruturas límbicas como a amígdala, o hipocampo e o giro do cíngulo em pacientes com transtornos do humor (Arnone et al., 2009; Lorenzetti et al., 2009). Em relação aos transtornos de ansiedade, estudos têm descrito alterações volumétricas nos gânglios da base, nos córtices orbitofrontal e pré-frontal ventromedial no transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e anormalidades em porções do lobo temporal no transtorno de pânico. A redução do volume do hipocampo e do cíngulo anterior é a alteração mais reproduzida em pacientes com transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), em especial naqueles com formas crônicas e mais graves (Ferrari et al., 2008; Freitas-Ferrari et al., 2010). Do mesmo modo, anormalidades de volumes regionais também vêm sendo descritas em outras condições psiquiátricas, como autismo, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, transtornos da alimentação, entre outros. É interessante verificar o aumento do uso da RM para quantificar o impacto no volume regional do uso de diferentes drogas de abuso, em particular no estudo de eventuais alterações cerebrais decorrentes do uso da maconha, estimulando o atual debate sobre a capacidade dessa droga de induzir danos centrais que permanecem após a interrupção do uso (Martín-Santos et al., 2010).

NEUROIMAGEM FUNCIONAL

Técnicas de medicina nuclear para mapeamento do metabolismo regional cerebral

Sabe-se que os sinais e sintomas mais floridos dos transtornos psiquiátricos em geral têm curso episódico e grande variabilidade

em termos de manifestação e gravidade. Por isso, as técnicas de neuroimagem funcional, que permitem a investigação dos padrões de funcionamento cerebral subjacentes a variações de estado mental, despertaram enorme interesse na psiquiatria.

As primeiras técnicas de neuroimagem funcional na investigação psiquiátrica foram a PET e a SPECT. Ambas envolvem a construção de mapas tridimensionais da atividade cerebral a partir da detecção de raios gama emitidos por traçadores marcados com isótopos radioativos, que são captados rapidamente pelo cérebro após sua administração. Assim, dependendo do tipo de traçador marcado, pode-se obter imagens tomográficas do fluxo sanguíneo cerebral regional (FSCr) ou do metabolismo de glicose, ambos os quais constituem correlatos da atividade cerebral local.

Na técnica de SPECT (Fig. 8.2), os isótopos administrados emitem no paciente, de modo direto e em todas as direções, raios gama detectados por câmeras que giram ao redor do crânio, filtrando e registrando a chegada dos raios a partir dos seus focos de emissão no cérebro. Já na técnica de PET (Fig. 8.3), detectores dispostos ao redor do cérebro registram a chegada simultânea de

pares de raios gama emitidos em direções opostas como resultado da interação entre pósitrons emitidos pelo isótopo radioativo no cérebro e elétrons teciduais. Os traçadores marcados para SPECT são de fácil aquisição e manuseio, fazendo dessa técnica um recurso mais barato e disponível. Já os isótopos utilizados com PET têm produção complexa e meia-vida curta, o que torna a técnica cara e menos acessível, apesar de sua maior sensibilidade e maior resolução espacial em comparação com a SPECT.

As técnicas empregadas em maior escala até hoje têm sido as de mapeamento de glicose por PET após injeção venosa de fluorodeoxiglicose marcada com flúor 18 (^{18}F -FDG) e mapeamento de FSCr com PET após injeção venosa de água marcada com oxigênio 15 (H_2^{15}O), ou com SPECT após injeção de aminas altamente lipofílicas marcadas com tecnécio 99m.

Nos estudos iniciais com o uso das técnicas de PET e SPECT, o desenho experimental mais utilizado era a comparação de médias de captação regional do traçador entre amostras de pacientes com condições psiquiátricas e voluntários saudáveis estudados em repouso, sob estimulação sensorial ambiental mínima. Com o passar dos

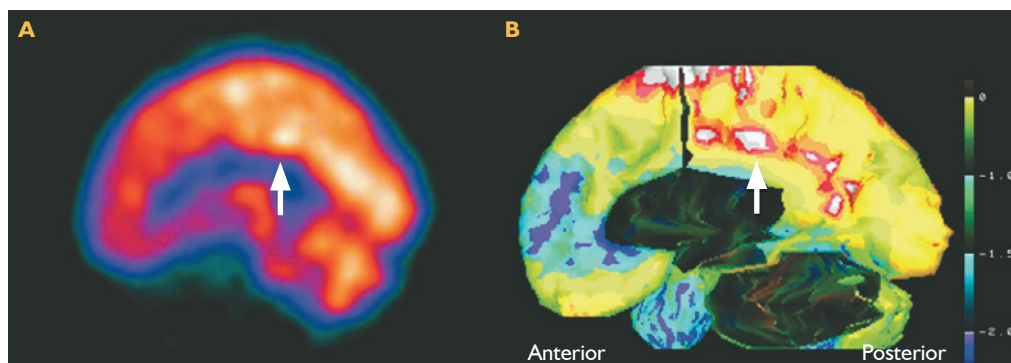


FIGURA 8.2

Aumento perfusional acentuado nos giros do cíngulo médio e posterior (setas brancas), em paciente com esquizofrenia com surto psicótico. (A) Visão sagital da SPECT cerebral; (B) mapeamento perfusional de SPECT cerebral comparado com um banco de dados de pacientes jovens, evidenciando a significância da hiperfusão cingular.

Cortesia do Prof. Dr. Lauro Wichert-Ana, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.

anos, à medida que as metodologias progrediam, as técnicas de PET e SPECT também passaram a ser usadas para obter imagens durante a execução de paradigmas de ativação envolvendo estimulação sensorial, motora, cognitiva ou emocional. Esses estudos têm fornecido dados sobre os padrões de funcionamento cerebral associados a tarefas neuropsicológicas relevantes para a fisiopatologia de transtornos mentais específicos, o que tem permitido o mapeamento de padrões de anormalidades de funcionamento cerebral subjacentes a sintomas mentais e alterações neuropsicológicas específicas. Nesse sentido, são clássicos os achados como diminuição de atividade em córtex frontal em repouso (“hipofrontalidade”) em amostras de pacientes com esquizofrenia crônica com sintomas negativos (retraimento, embotamento, avolição), enquanto, em pacientes com sintomas positivos proeminentes (delírios e alucinações), se verifica

hiperatividade límbica, pré-frontal e nos gânglios da base (Ragland et al., 2007).

Diversos estudos demonstraram diminuição de atividade cortical de repouso em pacientes com doença de Alzheimer (DA), especialmente em áreas temporoparietais e com relação direta com a gravidade dos déficits cognitivos da doença (Matsuda, 2001; Pakrasi; O'Brien, 2005). Alterações da atividade frontal em associação à gravidade dos sintomas de humor e ao retardo psicomotor em pacientes com episódios depressivos maiores têm sido descritas, bem como alterações funcionais em porções do giro do cíngulo, da amígdala e dos gânglios da base (Drevets, 2001; Fossati; Ergis; Allilaire, 2002). Também existem evidências de que alterações de atividade no cíngulo anterior em pacientes com depressão podem prever a resposta ao tratamento medicamentoso (Fossati; Ergis; Allilaire, 2002; Mayberg et al., 1997). Além disso, vários estudos de

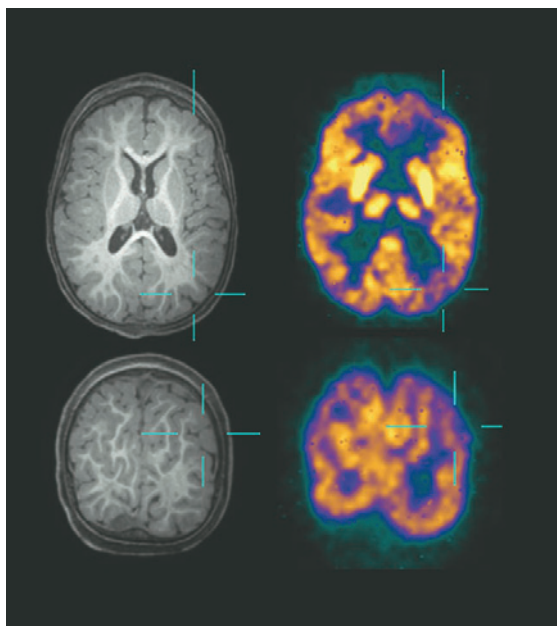


FIGURA 8.3

Alinhamento entre ressonância magnética (esquerda) e PET (direita) cerebral, evidenciando área de hipometabolismo glicolítico no lobo parietal esquerdo em paciente com episódio depressivo maior. Cortesia do Prof. Dr. Lauro Wichert-Ana, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.

neuroimagem funcional com PET e SPECT demonstraram alterações de hiper ou hipopatividade de repouso em circuitos específicos envolvendo o córtex orbitofrontal, os gânglios da base, o cíngulo anterior e o tálamo no TOC (Radua; Mataix-Cols, 2009).

Por meio do uso da técnica de PET e SPECT, tem sido possível avaliar o efeito agudo e crônico de diferentes drogas de abuso, como maconha, álcool, cocaína e metanfetamina, tanto em usuários ocasionais como regulares (Martín-Santos et al., 2010; Reneman et al., 2006). Adicionalmente, essas técnicas de neuroimagem funcional também permitiram o estudo do efeito de diferentes medicamentos e técnicas psicoterápicas de eficácia comprovada (como terapia cognitivo-comportamental) na regressão das anormalidades no funcionamento dos circuitos acometidos, comparando as imagens antes e após o tratamento. Essas modalidades também têm sido utilizadas para estudar os mecanismos de ação e os efeitos centrais de novas medicações com potencial uso terapêutico em transtornos psiquiátricos específicos (Crippa et al., 2011).

Ressonância magnética funcional

O desenvolvimento da ressonância magnética funcional (RMf) trouxe grandes avanços no estudo dos transtornos psiquiátricos e da ação de psicofármacos. Por meio dessa técnica, é possível medir mudanças na atividade neuronal local mediante imagens de contraste dependente dos níveis de oxigenação do sangue (*blood-oxygenation level dependent* – efeito BOLD). Esse efeito BOLD é decorrente da observação de que mudanças na proporção relativa no sangue entre hemoglobina oxigenada (que contém ferro diamagnético) e hemoglobina deoxigenada (que contém ferro paramagnético) podem ser detectadas como variações em um dos tipos de tempo de relaxamento (T2) usados para gerar os sinais das imagens de RM (imagens pesadas em T2) (Ogawa et al., 1990). É notório que aumentos de fluxo sanguíneo cerebral regional ocorrem em resposta a elevações

na demanda funcional local, como, por exemplo, durante a realização de uma tarefa mental. Esse aumento de fluxo sanguíneo também provoca aumento considerável no aporte de oxigênio, porém o aumento na extração de oxigênio pelo tecido cerebral é bastante discreto. O excesso de oxigênio sanguíneo leva a uma diminuição relativa da concentração de deoxi-hemoglobina em capilares e vênulas que drenam o sangue do tecido, e essa mudança é detectada como aumento do sinal em imagens pesadas em T2. Assim, ocorre uma mudança de sinal que reflete de forma confiável as variações do FSCr (Fig. 8.4).

Bobinas especiais “ecoplanares”, capazes de produzir centenas de imagens sequenciais de todo o cérebro em poucos minutos, são utilizadas em equipamentos mais sofisticados para RMf. Essa metodologia possibilita a detecção de mudanças transitórias de atividade em circuitos cerebrais multifocais durante a execução de tarefas mentais, com a sensibilidade e a resolução espacial superiores que caracterizam a RM e sem a necessidade de uso de isótopos radioativos, permitindo um número ilimitado de repetições de estudos em um mesmo sujeito ao longo de uma sessão ou durante ocasiões repetidas. A isso se soma o fato de que as imagens de RMf podem ser corregristadas com imagens de RM estrutural de elevada resolução espacial obtidas na mesma sessão experimental, permitindo a localização precisa dos focos de mudança da atividade cerebral durante as tarefas de estimulação. Todas essas vantagens, associadas ao constante aumento de disponibilidade da RMf em diversos centros, já deram origem a vários estudos em psiquiatria sobre diferentes transtornos, com diversos tipos de paradigmas de estimulação.

Estudos que utilizaram essas técnicas forneceram dados sobre os padrões de fun-

Aumentos de fluxo sanguíneo cerebral regional ocorrem em resposta a elevações na demanda funcional local, como, por exemplo, durante a realização de uma tarefa mental.

cionamento cerebral associados a tarefas relevantes para a fisiopatologia de transtornos psiquiátricos específicos. Nesse sentido, são consistentes os trabalhos que indicaram “hipofrontalidade” em amostras de pacientes com esquizofrenia durante tarefas que demandam flexibilidade mental, atenção seletiva, memória de trabalho ou geração espontânea de palavras (Minzenberg et al., 2009).

O aumento da sofisticação dos estudos de ativação cerebral com tarefas neuropsicológicas tem permitido o mapeamento de áreas corticais, cujo funcionamento é comprometido em pacientes psiquiátricos, e trazido novas informações sobre como a integração do funcionamento entre essas áreas está prejudicada durante a execução das tarefas (Fletcher et al., 1999). Cada vez mais, novos paradigmas de estimulação têm sido desenhados para investigar padrões de funcionamento cerebral subjacentes a sintomas mentais. Do mesmo modo, a provocação de sintomas mentais também tem sido usada como paradigma de estimulação, como, por exemplo, a provocação de sintomas de pânico por meio farmacológico, a rememoração de experiências traumáticas em

pacientes com TEPT, a exposição a imagens de conteúdo emocional, o reconhecimento de faces expressando emoções e a indução de sintomas no TOC. Esses estudos têm demonstrado a participação de vários circuitos, envolvendo, com frequência, porções do córtex pré-frontal, do cíngulo anterior, da amígdala, da ínsula e do córtex orbito-frontal, bem como dos gânglios da base, com variações no grau de envolvimento de cada uma, dependendo do tipo de emoção e da forma de estimulação escolhida em cada transtorno avaliado (Freitas-Ferrari et al., 2010; Phan et al., 2002). O avanço no desenvolvimento metodológico e de pós-processamento poderá continuar a refinar os modelos de circuitos subjacentes aos diversos transtornos psiquiátricos avaliados.

Espectroscopia por ressonância magnética

A técnica de espectroscopia por RM (ERM) é norteada pelos princípios básicos de RM, permitindo avaliação *in vivo* da química cerebral. Em vez de imagens, a ERM fornece espectros que refletem a composição bio-

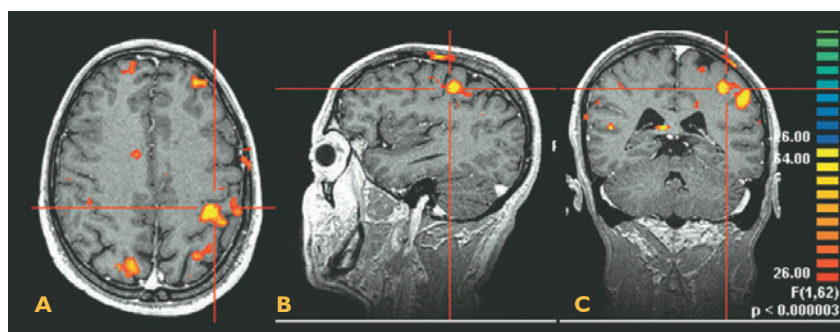


FIGURA 8.4

(A) Vista axial; (B) vista sagital; e (C) vista coronal, com a barra de significância do valor de P no extremo direito. Sobre a imagem anatômica, a imagem colorida mostra a significância do valor de P para a correspondência entre o aumento de fluxo sanguíneo relacionado com a tarefa. Nesse caso, foi uma tarefa motora com a mão direita, ativando a área motora primária esquerda, no giro pré-central, marcado no cruzamento das retas. As outras áreas ativadas são áreas associativas relacionadas com o planejamento da ação motora. Cortesia do Prof. Dr. Antonio Carlos dos Santos, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.

Em vez de imagens, a ERM fornece espectros que refletem a composição bioquímica (metabólito/composto) de determinada região de interesse cerebral.

química (metabólito/composto) de determinada região de interesse cerebral. O método permite avaliar de modo quantitativo e qualitativo a presença de átomos de elementos químicos específicos em função de suas propriedades nucleares, ou seja, essa modalidade de neuroimagem é capaz de medir o sinal proveniente de diferentes núcleos atômicos, dos quais o hidrogênio é o mais amplamente usado. Assim, moléculas contendo hidrogênio podem ser distinguidas umas das outras, pois os prótons presentes no núcleo do hidrogênio se comportam de maneira diferente de acordo com a composição do microambiente magnético proporcionado pela molécula à qual se encontra ligado. Dessa forma, algumas moléculas apresentam uma conformação que “deixa” os núcleos de hidrogênio 1 (que são feitos de um só próton) expostos à interação química/magnética, que pode aumentar ou diminuir a frequência de precessão dos prótons. Portanto, no caso de medirmos essas pequenas variações na frequência de precessão, é possível obter “assinaturas” de determinados compostos químicos.

As poucas diferenças na frequência são chamadas de “movimento químico” e foram convencionalmente organizadas ao longo do eixo horizontal, da direita para esquerda, de um espectro de RM, em unidades de partes por milhão (ppm). Ao se fazer um gráfico, a ordenada representa variações da frequência de precessão em partes por milhão (a frequência de precessão do próton de hidrogênio é de cerca de 63,8 MHz, ou 63,8 milhões de voltas por segundo no campo de 1,5 T), e a abscissa representa a quantidade de sinal de RM obtida do tecido cerebral. Assim, 1 ppm significa que o próton realiza uma volta a mais a cada segundo em relação ao esperado, devido às especificidades da molécula à qual está ligada. No caso de obtermos o

espectro de N-acetil-aspartado (NAA), por exemplo (essa substância é tida como marcador de neurônios), veremos que o espectro obtido apresenta um pico na região de 2 ppm e outros espalhados ao redor de 3 ppm. Esses picos representam o comportamento magnético dos núcleos dos átomos de hidrogênio presentes nessa molécula. O espectro é, então, obtido selecionando-se uma área específica do cérebro. No caso de serem detectados os mesmo picos correspondentes à assinatura do NAA, é possível saber que tal substância está presente nessa parte do cérebro. Além disso, pode-se quantificá-la (em mMol), o que também vale para outras substâncias presentes nessa região. Ocorre relativamente pouca variação de frequências para o hidrogênio, e, assim, os espectros do tecido cerebral consistem em muitas sobreposições de sinais de muitos componentes constituintes. Mesmo assim, sua única posição (ou movimento químico) junto com o eixo de frequência de um espectro de RM pode identificar cada metabólito de modo preciso, e sua concentração pode ser determinada de imediato, pois é proporcional à área abaixo do pico ou à intensidade do pico (Malhi et al., 2002).

A ERM do núcleo de hidrogênio 1 é melhor para medir moléculas contendo NAA, creatina e colina, embora a ERM também possa detectar glutamato, glutamina, lactato e mioinositol. A ERM de fósforo 31 pode ser usada para determinar o pH de regiões cerebrais e concentrações de componentes que contêm fósforo (p. ex., fosfocreatina), que são importantes no metabolismo energético do cérebro. A ERM de carbono 13, além de permitir medidas de concentrações metabólicas, serve para medidas cinéticas de metabolismo energético e da neurotransmissão. Uma indicação adicional da ERM inclui o uso de ERM para avaliar a concentração de medicamentos no cérebro, como o lítio e a fluoxetina. Dessa maneira, a ERM proporciona uma maneira única de “biópsia química” não invasiva do cérebro, possibilitando estudos *in vivo* da fisiopatologia de transtornos psiquiátricos e o estudo de mecanismos de ação de psicotrópicos.

Diversos transtornos têm sido estudados em psiquiatria por meio da técnica de ERM, com destaque para a esquizofrenia. Por meio de ERM de próton ^1H MRS, a identificação de redução de NAA ou moléculas contendo NA parece ser o achado mais robusto em esquizofrenia, em especial no córtex temporal, no pré-frontal e no tálamo, além de alterações específicas no metabolismo de fosfato na membrana neuronal (Malhi et al., 2002; Sanches et al., 2004), o que está em sintonia com vários achados de RM estrutural, PET, SPECT e RMf. Assim, esses dados apoiam os atuais modelos etiológicos desse transtorno e aumentam o entendimento da sua neuroquímica e neurobiologia. Entretanto, os níveis reduzidos de NAA (ou moléculas contendo NA) coincidem com a perda de volume da substância cinzenta nas mesmas áreas e, por isso, pode apenas refletir atrofia cerebral.

Nos últimos anos, o emprego da ERM para a pesquisa em outros transtornos psiquiátricos tem aumentado bastante. Recentes estudos demonstraram que existem diferenças metabólicas significativas entre pacientes com transtornos de ansiedade e controles saudáveis em várias regiões cerebrais. Por exemplo, foram observados menores níveis de NAA no hipocampo de pacientes com transtorno de pânico, o que é consistente com anormalidades previamente descritas nessa área cerebral com outras técnicas de imagem. Em determinados transtornos de ansiedade, algumas das alterações na concentração de metabólitos em áreas e circuitos classicamente associados a ansiedade e resposta emocional têm demonstrado ser reversíveis com o tratamento psicoterápico ou medicamentoso (Trzesniak; Araújo; Crippa, 2008). Entretanto, transtornos como a ansiedade social e a ansiedade generalizada ainda foram pouco investigados por meio de ERM quando comparados com TOC e pânico (Trzesniak; Araújo; Crippa, 2008). Os com transtorno bipolar em episódio depressivo demonstraram maiores níveis de colina e fosfomonoésteres em comparação a pacientes eutímicos, o que sugere que essas alterações são estado-dependentes e podem

ser modificadas pelo tratamento (Yildiz et al., 2001). Alterações específicas de NAA e glutamato também foram relatadas em pacientes com transtornos afetivos em áreas que têm sido amplamente relacionadas a geração de emoções, como o cíngulo anterior e o córtex pré-frontal (Auer et al., 2000). Por fim, a ERM também tem documentado importantes informações no estudo da neurobiologia de outros transtornos neuropsiquiátricos, como demências, autismo, doença de Parkinson, abuso de drogas e transtornos da alimentação.

Imageamento neuroquímico por meio de técnicas de radioisótopos

As metodologias de PET e SPECT, além de usadas para estudo do FSCr, podem ser usadas para obter imagens sobre a distribuição *in vivo* de receptores e terminais sinápticos para sistemas específicos de neurotransmissão cerebral. Para tal, isótopos radioativos que marcam moléculas (ligantes) que atuam como antagonistas de subtipos específicos de neurorreceptores ou como bloqueadores de transportadores pré-sinápticos são administrados por via venosa no paciente. Há radioligantes de PET ou SPECT disponíveis para o mapeamento de receptores dopaminérgicos D_1 e D_2 ; serotoninérgicos 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} ; GABAérgicos; colinérgicos M_1 ; e para transportadores dopaminérgicos e serotoninérgicos. O avanço no desenvolvimento de novos radioligantes tem permitido a investigação de sistemas de neurotransmissão descobertos mais recentemente, como o endocanabinoide, por exemplo.

Métodos de mapeamento de neurorreceptores ou terminais sinápticos por PET ou SPECT têm atraído cada vez mais interesse em psiquiatria para a investigação de alterações neuroquímicas nos diversos transtornos mentais e a elucidação dos mecanismos de ação de psicotrópicos. Por exemplo, alterações na densidade, distribuição e função de receptores dopaminérgicos D_2 e D_3 têm sido consistentemente observadas na esquizofrenia, dando suporte para a hipótese

dopaminérgica desse transtorno. Do mesmo modo, foi documentado que os receptores de serotonina (5-HT_{2A}) estão reduzidos no córtex pré-frontal de pacientes com esquizofrenia nunca tratados. Por meio de PET/SPECT, também foi demonstrado que os sintomas positivos em pacientes com esquizofrenia são aliviados quando 60 a 80% dos receptores dopaminérgicos D₂ estão ocupados pela medicação antipsicótica, enquanto níveis maiores do que esse limiar levam ao aparecimento dos indesejáveis sintomas extrapiramidais. Ainda na investigação desse transtorno, há também achados de diminuições marcantes na captação do radioligante em sítios D₂ após a administração de anfetamina, o que sugere a liberação excessiva de dopamina endógena em pacientes com esquizofrenia (Jones; Pilowsky, 2002). Alterações colinérgicas e serotoninérgicas foram descritas em pacientes com transtorno depressivo maior (Nikolaus; Antke; Müller, 2009). Anormalidades de receptores GABA_A em grupos de pacientes com transtornos de ansiedade (Freitas-Ferrari et al., 2010; Malizia et al., 1998), bem como redução da ligação opioide no cíngulo anterior e aumento da ligação nicotínica no hipocampo em pacientes com TEPT, indicam o envolvimento desses sistemas nos sintomas do transtorno. Com a consolidação da técnica de neuroimagem molecular, será possível aumentar o entendimento da neurobiologia subjacente em outros transtornos psiquiátricos, bem como no desenvolvimento e na investigação dos mecanismos de ação de novos psicofármacos.

Análise de imagens de ressonância magnética, PET e SPECT

Na pesquisa na área de neuropsiquiatria, os desenhos dos estudos normalmente envolvem a comparação de médias entre um grupo de sujeitos com determinada condição *versus* um grupo de controles saudáveis, ou, ainda, subgrupos com determinadas características. Além disso, é possível avaliar as mudanças de padrões específicos de

imagens em diversas condições ao longo do tempo, como antes e após o tratamento ou para avaliar os efeitos da presença do transtorno sobre a morfologia ou o funcionamento cerebral. Isso é diferente da prática clínica diária, na qual os neurorradiologistas ou médicos nucleares costumam inspecionar as imagens e elaborar um laudo sobre possíveis alterações.

Uma das abordagens mais aceitas para quantificar os dados de imagens envolve o delineamento de regiões de interesse (conhecido como ROI) sobre estruturas anatómicas específicas. Em sua forma mais convencional, a abordagem baseada em ROI requer o traçamento manual de regiões cerebrais em cortes sequenciais de RM, e as áreas obtidas em

cada corte são somadas para fornecer uma medida de volume da estrutura cerebral de interesse. A fim de minimizar vieses do observador, pontos de referências e regras para o delineamento manual têm de ser definidos *a priori*, além do rigoroso treinamento do avaliador. Mes-

mo assim, nem sempre se consegue evitar baixa confiabilidade inter e intra-avaliador, o que pode colocar em risco a fidedignidade dos achados. Do mesmo modo, o procedimento é trabalhoso, o que limita o número de regiões cerebrais analisadas e o tamanho da amostra, também requerendo que os investigadores tenham uma hipótese *a priori* a respeito de regiões cerebrais específicas. Além disso, estudos baseados na metodologia de ROI são limitados ao neocórtex, devido às dificuldades inerentes em definir estruturas variáveis e complexas do córtex cerebral. Por isso, foram desenvolvidos vários programas automatizados de processamento e análise de imagens, denominados de métodos de análise *voxel a voxel* (conhecidos

A abordagem baseada em ROI requer o traçamento manual de regiões cerebrais em cortes sequenciais de RM, e as áreas obtidas em cada corte são somadas para fornecer uma medida de volume da estrutura cerebral de interesse.

como *voxel based morphometry*, VBM), que permitem a avaliação do cérebro como um todo. Essas técnicas foram desenvolvidas a partir de métodos automatizados desenvolvidos na década de 1990 para análise de dados de PET, mais comumente usando o programa nomeado *Statistical Parametric Mapping* (SPM). A aplicação dessa metodologia para dados de RM estrutural permite a comparação de concentração/volume de substância branca e cinzenta entre grupos de interesse para cada voxel do volume cerebral, sem a necessidade de definir as margens das regiões de interesse. As imagens de RM são normalizadas espacialmente e segmentadas nos compartimentos substância cinzenta, substância branca e LCS. Em versões otimizadas, essa metodologia permite a criação de um molde específico para o estudo, com as imagens de RM adquiridas no mesmo equipamento e com os mesmos parâmetros de aquisição. Outras etapas de processamento são incluídas para minimizar a influência de voxels extracerebrais nas rotinas de normalização e segmentação e para preservar os volumes das estruturas cerebrais, que podem ter sido deformados durante a normalização (Ferrari et al., 2008).

EXISTEM APLICAÇÕES CLÍNICAS DE NEUROIMAGEM EM PSIQUIATRIA?

Até o momento, nenhuma medida única apresenta sensibilidade e especificidade adequadas a ponto de ser capaz de servir como marcador biológico para o diagnóstico psiquiátrico. É natural que os achados de pesquisas de neuroimagem tenham gerado a expectativa de que esses dados possam ser translacionados para a prática clínica, auxiliando no diagnóstico, na avaliação de prognóstico e na monitoração de resposta a tratamento. Entretanto, é importante destacar que a maioria dos resultados de neuroimagem em psiquiatria revisados no presente capítulo são orientados para a pesquisa e não foram concebidos para ter uma aplicação clínica imediata. Por exemplo, muitos dos achados positivos dos estudos são rela-

cionados a diferenças de médias entre grupos de pacientes e de controles, sendo que existe uma sobreposição considerável, o que dificulta o uso de um paciente de modo isolado para o contexto clínico. Nesses estudos, apenas uma parcela dos pacientes investigados apresenta valores nitidamente fora dos padrões normais, mesmo no caso das observações mais clássicas, como, por exemplo, dilatação ventricular ou “hipofrontalidade” na esquizofrenia. Além disso, os achados de neuroimagem apresentam baixa especificidade, pois determinado padrão de alteração pode ocorrer em associação a diferentes diagnósticos psiquiátricos – como o caso de alargamento ventricular, que pode ocorrer tanto na esquizofrenia como no transtorno bipolar, ou a redução de hipocampo no pânico, na depressão, no TEPT e na esquizofrenia.

Uma das raras áreas da psiquiatria em que as técnicas de neuroimagem têm aplicação clínica bem definida é a investigação diagnóstica diferencial dos quadros demenciais, com achados de atrofia temporal medial pela RM estrutural e de hipoatividade temporoparietal por PET ou SPECT sendo altamente sugestivos de DA. Além disso, esses métodos são importantes do ponto de vista clínico nos casos em que sintomas mentais constituem a manifestação clínica de condições médicas insuspeitadas, como na presença de massas expansivas cerebrais, tendo como exemplos neoplasias cerebrais e hamatomas subdurais. Essas e outras doenças cerebrais podem, ainda que raramente, apresentar sintomas psiquiátricos como manifestação clínica inicial, o que justifica a inclusão da TC ou da RM estrutural de crânio na avaliação inicial de pacientes em primeiro episódio psicótico; em quadros afetivos de início tardio e/ou refratários ao tratamento; e em pacientes com história de traumatismo craniano importante. Do mesmo modo, exames de neuroimagem são indicados na presença de alterações neurológicas focais; alucinações visuais, táteis e olfativas; flutuação de sintomas; déficits cognitivos proeminentes; e ausência de história familiar psiquiátrica.

A exclusão de causas orgânicas em casos psiquiátricos de apresentação clínica atípica e a detecção de envolvimento do sistema nervoso central em pacientes com doenças sistêmicas, como lúpus eritematoso disseminado e aids, que apresentam sintomas psiquiátricos, são outras aplicações a serem consideradas para os exames de neuroimagem. É possível que, no futuro, técnicas como a RMf possam contribuir para a prática clínica psiquiátrica, como já ocorre em centros de cirurgia de epilepsia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, é difícil encontrar um transtorno mental de cuja investigação neurológica a neuroimagem não faça parte. Isso pode ser atestado na constante presença dessa modalidade de investigação em artigos publicados nas mais importantes revistas internacionais

de divulgação científica. De modo geral, as alterações encontradas até o presente se mostram discretas, porém consistentes, em diversos transtornos. Assim, esses achados contribuíram para o abandono da antiga dicotomização entre transtornos “orgânicos” e “funcionais” dentro da psiquiatria. Além disso, devido a sua utilidade prática na exclusão de condições médicas gerais e à grande perspectiva de sua influência no diagnóstico e tratamento psiquiátrico, tem sido encorajado que os avanços científicos no campo da neuroimagem sejam incorporados ao ensino médico e aos programas de residência em psiquiatria e áreas relacionadas.

Por meio da ampliação do uso da neuroimagem, com a incorporação de avanços tecnológicos e desenhos de pesquisa inovadores, como as imagens pesadas em difusão e tensor de difusão (DTI, Fig. 8.5) ou espectroscopia multivoxel, poderá ser possível aumentar nosso conhecimento sobre as

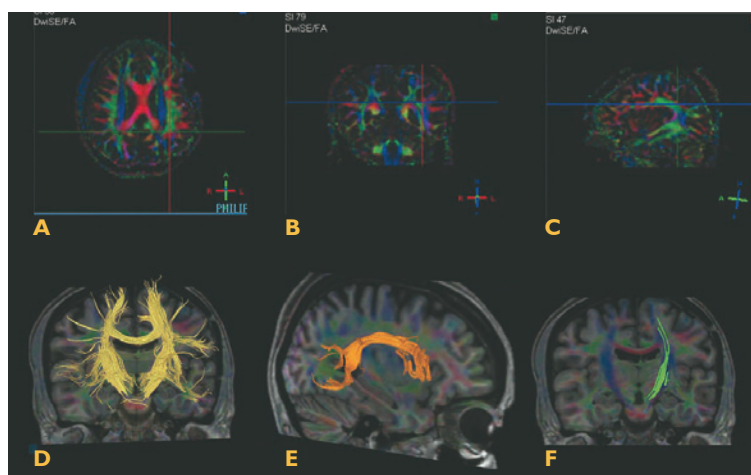


FIGURA 8.5

Em **A**, **B** e **C**, respectivamente, estão os planos axial, coronal e sagital do volume adquirido, com a representação em cores dos trajetos das fibras de substância branca, obtidas com imagens em 32 posições para cada voxel do volume que englobou todo o encéfalo. Por convenção, as fibras com trajeto laterolateral são mostradas em vermelho, as anteroposteriores em verde e as superoinferiores em azul. A partir desse conjunto de informações, é possível calcular valores de difusibilidade para diferentes regiões, como é feito com o VBM, por exemplo, ou também selecionar grupos específicos de fibras escolhidos manualmente, como na imagem **D**, em que foram escolhidos os tratos do corpo caloso, da coroa radiada e da cápsula interna; na imagem **E**, em que foi escolhido o fascículo arqueado; e na imagem **F**, em que foi escolhido o trato corticospinal. Cortesia do Prof. Dr. Antonio Carlos dos Santos, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.

alterações cerebrais associadas aos sintomas mentais. A integração de outras medidas biológicas (como genéticas e de biologia molecular) na investigação dos transtornos com achados mais consistentes poderá ampliar o conhecimento da neurobiologia dessas condições. Com a maior disponibilidade das tecnologias de neuroimagem em vários serviços, estudos multicêntricos com amostras significativas poderão trazer informações sobre como essas alterações progridem ao longo do tempo e, quem sabe, sua possível prevenção por meio de novas estratégias de tratamento.

REFERÊNCIAS

- ARNONE, D. et al. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, v. 195, n. 3, p. 194-201, 2009.
- AUER, D. P. et al. Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biological Psychiatry*, v. 47, n. 4, p. 305-313, 2000.
- BUSATTO, G. F.; GARRIDO, G.; CRIPPA, J. A. S. Neuroimagem em psiquiatria. In: KAPCZINSKI, E.; QUEVEDO, J.; IZQUIERDO, I. *Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2003.
- CRIPPA, J. A. et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *Journal of Psychopharmacology*, v. 25, n. 1, p. 121-130, 2011.
- CRIPPA, J. A. S.; BUSATTO, G. F.; MCGUIRE, P. K. Achados de neuroimagem nos transtornos de ansiedade. In: HETEM, L. A.; GRAEFF, F. G. (Org.). *Transtornos de ansiedade*. Rio de Janeiro: Atheneu, 2003.
- DREVETS, W. C. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current Opinion Neurobiology*, v. 11, n. 2, p. 240-249, 2001.
- ELKIS, H. et al. Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders. Comparisons with controls or patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, v. 52, n. 9, p. 735-746, 1995.
- FERRARI, M. C. et al. Structural magnetic resonance imaging in anxiety disorders: an update of research findings. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 30, n. 3, p. 251-264, 2008.
- FLETCHER, P. et al. Abnormal cingulate modulation of fronto-temporal connectivity in schizophrenia. *Neuroimage*, v. 9, n. 3, p. 337-342, 1999.
- FOSSATI, P.; ERGIS, A. M.; ALLILAIRE, J. F. Executive functioning in unipolar depression: a review. *L'Encéphale*, v. 28, n. 2, p. 97-107, 2002.
- FREITAS-FERRARI, M. C. et al. Neuroimaging in social anxiety disorder: a systematic review of the literature. *Progress in Neuro-psychopharmacol & Biological Psychiatry*, v. 34, n. 4, p. 565-580, 2010.
- JOHNSTONE, E. C. et al. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*, v. 2, n. 7992, p. 924-926, 1976.
- JONES, H. M.; PILOWSKY, L. S. Dopamine and antipsychotic drug action revisited. *The British Journal of Psychiatry*, v. 181, p. 271-275, 2002.
- LORENZETTI, V. et al. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. *Journal of Affective Disorders*, v. 117, n. 1/2, p. 1-17, 2009.
- MALHI, G. S. et al. Magnetic resonance spectroscopy and its applications in psychiatry. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, v. 36, n. 1, p. 31-43, 2002.
- MALIZIA, A. L. et al. Decreased brain GABA(A)-benzodiazepine receptor binding in panic disorder: preliminary results from a quantitative PET study. *Archives of General Psychiatry*, v. 55, n. 8, p. 715-720, 1998.
- MARTÍN-SANTOS, R. et al. Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *Psychological Medicine*, v. 40, n. 3, p. 383-398, 2010.
- MATSUDA, H. Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease. *Annals Nuclear Medicine*, v. 15, n. 2, p. 85-92, 2001.
- MAYBERG, H. S. et al. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport*, v. 8, n. 4, p. 1057-1061, 1997.
- MINZENBERG, M. J. et al. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, v. 66, n. 8, p. 811-822, 2009.
- MURRAY, R. M.; LEWIS, S. W. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British Medical Journal*, v. 295, n. 6600, p. 681-682, 1987.

- NIKOLAUS, S.; ANTKE, C.; MÜLLER, H. W. In vivo imaging of synaptic function in the central nervous system: II. mental and affective disorders. *Behavioural Brain Research*, v. 204, n. 1, p. 32-66, 2009.
- OGAWA, S. et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of the America*, v. 87, n. 24, p. 9868-9872, 1990.
- PAKRASI, S.; O'BRIEN, J. T. Emission tomography in dementia. *Nuclear Medicine Communications*, v. 26, n. 3, p. 189-196, 2005.
- PHAN, K. L. et al. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, v. 16, n. 2, p. 331-348, 2002.
- RADUA, J.; MATAIX-COLS, D. Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry*, v. 195, n. 5, p. 393-402, 2009.
- RAGLAND, J. D. et al. Neuroimaging of cognitive disability in schizophrenia: search for a pathophysiological mechanism. *International Review of Psychiatry*, v. 19, n. 4, p. 417-427, 2007.
- RENEMAN, L. et al. Neuroimaging findings with MDMA/ecstasy: technical aspects, conceptual issues and future prospects. *Journal of Psychopharmacology*, v. 20, n. 2, p. 164-175, 2006.
- SANCHES, R. F. et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the frontal lobe in schizophrenics: a critical review of the methodology. *Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*, v. 59, n. 3, p. 145-152, 2004.
- SHENTON, M. E. et al. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, v. 49, n. 1/2, p. 1-52, 2001.
- TRZESNIAK, C. et al. Adhesio interthalamica alterations in schizophrenia spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2011a. Publicação eletrônica anterior à impressa.
- TRZESNIAK, C. et al. Are cavum septum pellucidum abnormalities more common in schizophrenia spectrum disorders? A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, v. 125, n. 1, p. 1-12, 2011b.
- TRZESNIAK, C.; ARAÚJO, D.; CRIPPA, J. A. S. Magnetic resonance spectroscopy in anxiety disorders. *Acta Neuropsychiatrica*, v. 20, n. 2, p. 56-71, 2008.
- YILDIZ, A. et al. 31P Nuclear magnetic resonance spectroscopy findings in bipolar illness: a meta-analysis. *Psychiatry Research*, v. 106, n. 3, p. 181-191, 2001.



parte II

Terapias biológicas

Psicofarmacologia

9

Felipe Filardi da Rocha
Humberto Corrêa
Rodrigo Nicolato
Marco Aurélio Romano-Silva

A psicofarmacologia existe, de certa forma, desde os primórdios da humanidade. A arqueologia nos mostra que, desde épocas remotas, há relatos de uso de substâncias ou extratos vegetais com o objetivo intencional de alcançar estados alterados de consciência, conduta sendo partilhada, inclusive, por outras espécies animais, como javalis e primatas. Tal consumo seria um fato aparentemente universal na história humana, presente em todos os continentes, sendo, em geral, ligado a práticas mágico-religiosas e comportando diversas finalidades, como autoconhecimento, curas, divinação, auxílio à caça, comunicação com entidades espirituais, produção artística, etc.

Foi na década de 1950 que a psicofarmacologia emergiu de maneira significativa na prática médica.

No entanto, foi na década de 1950 que a psicofarmacologia emergiu de maneira significativa na prática médica. Tratamentos para episódios maníacos com o uso do

lítio são datados de 1949, enquanto os efeitos antipsicóticos da clorpromazina, descritos por Delay e Deniker, surgiram poucos anos depois, em 1952. Rapidamente, cinco classes de fármacos mostraram eficácia na abordagem de transtornos psiquiátricos: os antipsicóticos, os antidepressivos tricíclicos, os antimaníacos, os ansiolíticos e os antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (MAO). O impacto para a prática clínica foi enorme, possibilitando abordagens mais eficazes e humanas de diversos transtornos, além de reduzir drasticamente o número e

a duração de hospitalizações. Só nos Estados Unidos, de um número aproximado de 554 mil pacientes psicóticos hospitalizados em 1954, observamos uma redução de quase 1.000% após 50 anos.

Só nos Estados Unidos, de um número aproximado de 554 mil pacientes psicóticos hospitalizados em 1954, observamos uma redução de quase 1.000% após 50 anos.

Como consequência do aprimoramento dos psicofármacos e da elucidação da sua farmacodinâmica, sugeriram, já na década de 1960, hipóteses fisiopatológicas postulando a presença de alterações neuroquímicas na base dos transtornos psiquiátricos. Entre elas, destacaram-se a hipótese dopaminérgica da esquizofrenia, em que um estado “hiperdopaminérgico” estaria associado aos sintomas psicóticos; e a teoria monoaminérgica da depressão, que associa o transtorno a uma redução de monoaminas na fenda sináptica (serotonina [5-HT], noradrenalina e dopamina).

Nos últimos anos, houve aumento considerável do número de psicofármacos, tanto em relação às classes citadas anteriormente quanto o surgimento de medicamentos com novos mecanismos de ação que se enquadram em classes distintas, como, por exemplo, os psicoestimulantes. Observamos também o aprimoramento de técnicas bioquímicas, resultando no desenvolvimento de fármacos mais seletivos e, consequentemente, em melhora do perfil de efeitos colaterais. Contudo, no quesito eficácia, o êxito não parece ter sido tão proeminente. É

provável que esse fato deva-se a uma lenta evolução na elucidação dos mecanismos de ação desses fármacos. Somado a isso, a própria fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos carece de conhecimentos científicos mais aprofundados, dificultando, assim, o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes.

O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e seu tratamento atual exemplificam com perfeição esse ponto. A observação de que a clomipramina, que tem grande afinidade pelo sítio de recaptura da 5-HT, apresenta bons resultados no tratamento do TOC foi a primeira indicação de que esta poderia exercer papel nesse transtorno. Posteriormente outras evidências vieram a fortalecer a hipótese da mediação serotoninérgica na ação farmacológica anti-TOC. Por exemplo, alguns estudos demonstraram que antidepressivos com maior ação noradrenérgica são menos eficazes do que a clomipramina, e inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRSs), como fluoxetina, fluvoxamina e sertralina, mostraram eficácia no tratamento do transtorno. Ainda hoje a clomipramina é considerada “padrão ouro” na abordagem farmacológica do TOC, apesar de cerca de 40% dos pacientes não responderem ao tratamento, sugerindo a importância de outras vias de neurotransmissão em sua fisiopatologia.

Em uma época em que a psiquiatria se apoiava fortemente em conceitos e teorias psicanalíticas, a revolução desencadeada pela psicofarmacologia, associada à elaboração de modelos neuroquímicos para os transtornos psiquiátricos, contribuiu para a retomada de sua vertente biológica.

Em uma época em que a psiquiatria se apoiava fortemente em conceitos e teorias psicanalíticas, a revolução desencadeada pela psicofarmacologia, associada à elaboração de modelos neuroquímicos para os transtornos psiquiátricos, contribuiu para a retomada de sua vertente biológica.

A seguir, serão desenvolvidas rápidas explanações a respeito das princi-

pais classes de psicofármacos, com ênfase nas descobertas recentes a respeito dos mecanismos extra e/ou intracelulares desencadeados pelos fármacos e que regem a modulação das vias de neurotransmissão. Essas alterações propiciam modificações na atividade funcional do sistema nervoso central, fundamentais para o processo de plasticidade, sendo, portanto, interessantes sob o ponto de vista do estudo do mecanismo de ação de fármacos como os antidepressivos e os antipsicóticos. Entretanto, também é provável que essas alterações estejam envolvidas nos processos degenerativos presentes em várias doenças psiquiátricas, como as doenças de Parkinson e de Huntington.

NEUROLÉPTICOS OU ANTIPSICÓTICOS

A clorpromazina foi o primeiro neuroléptico introduzido na prática médica. Seu mecanismo de ação, assim como o de todos os outros antipsicóticos desenvolvidos posteriormente, baseia-se na hipótese dopaminérgica da esquizofrenia. A ação farmacodinâmica básica da clorpromazina é o antagonismo de receptores D2 direcionado à região mesolímbica, buscando reduzir o estado de hiperativação do sistema dopaminérgico associado aos estados psicóticos.

A ação farmacodinâmica básica da clorpromazina é o antagonismo de receptores D2 direcionado à região mesolímbica, buscando reduzir o estado de hiperativação do sistema dopaminérgico associado aos estados psicóticos.

Os neurolépticos convencionais ou de primeira geração têm sua potência associada à afinidade por esses receptores, podendo ser classificados em baixa (clorpromazina), média ou alta potência (haloperidol). De maneira bem prática, uma dose de 50 mg de clorpromazina apresenta equivalência a 1 mg de um neuroléptico de alta potência, como o haloperidol ou a flufenazina.

A taxa de ocupação dos receptores D2, determinada por técnicas de neuroimagem,

A taxa de ocupação dos receptores D2, determinada por técnicas de neuroimagem, está associada a eficácia clínica e efeitos colaterais. A obtenção de ocupação de aproximadamente 65 a 70% dos receptores é necessária para a redução dos sintomas psicóticos. Taxas superiores a 80% estão associadas a sintomas extrapiramidais.

está associada a eficácia clínica e efeitos colaterais. A obtenção de ocupação de aproximadamente 65 a 70% dos receptores é necessária para a redução dos sintomas psicóticos. Taxas superiores a 80% estão associadas a sintomas extrapiramidais.

A falta de resposta clínica em até um terço dos pacientes e os efeitos colaterais decorrentes da ocupação dos receptores de outras vias

dopaminérgicas (piora dos sintomas negativos, sintomas parkinsonianos e hiperprolactinemia) resultaram no desenvolvimento dos neurolépticos de segunda geração, também conhecidos como antipsicóticos atípicos. Esses fármacos (risperidona, quetiapina, ziprasidona e clozapina) atuam em diversos outros receptores, sem uma clara demonstração dessa característica nos efeitos clínicos dos fármacos. Contudo, o efeito antagonista dos receptores 5-HT2A parece ser o ponto determinante para diferenciar essa classe dos neurolépticos convencionais. Uma maior ocupação de 5-HT2A em relação a D2 (coe-

ficiente 5-HT2A/D2) parece ser, segundo os diversos textos especializados no assunto, o ponto-chave que caracteriza a “atipicidade” desses fármacos. Além disso, maior efeito sobre os receptores serotoninérgicos em relação aos dopaminérgicos confere um melhor perfil de efeitos colaterais (ação benéfica nos sintomas negativos; índices reduzidos de sintomas extrapiramidais e de elevação da prolactina) com manutenção do efeito terapêutico sobre os sintomas positivos.

O principal problema dos neurolépticos atípicos é o elevado ganho de peso associado a seu uso (sobretudo com a olanzapina e a clozapina), ocasionando síndrome plurimetabólica em diversos pacientes.

Os mecanismos associados a esse efeito ainda não são conhecidos, mas parecem estar vinculados ao elevado coeficiente 5-HT2A/D2 (“atipicidade”) desses dois fármacos especificamente. Além disso, a ação em diversos outros receptores, como os histamínicos e os muscarínicos, também parece estar associada (Tab. 9.1).

Recentemente, estudos mostraram que o já conhecido aumento de peso decorrente do antagonismo de receptores H1 está

O principal problema dos neurolépticos atípicos é o elevado ganho de peso associado a seu uso (sobretudo com a olanzapina e a clozapina), ocasionando síndrome plurimetabólica em diversos pacientes.

TABELA 9.1

Resumo dos receptores e sua(s) contribuição(ões) para ganho de peso e síndrome plurimetabólica

RECEPTOR E AÇÃO	EFEITO COLATERAL
Antagonismo 5-HT2C	Ganho de peso e diabetes*
Antagonismo 5-HT1A	Ganho de peso e diabetes**
Antagonismo H1	Ganho de peso e sedação
Antagonismo D2	Efeitos extrapiramidais, ganho de peso, efeito neuroendócrinos
Antagonismo M1	Efeitos anticolinérgicos (boca seca, constipação, visão turva)
Antagonismo M3	Diabetes***

* Parece reduzir a sensibilidade à insulina, sobretudo na musculatura esquelética.
** Parece diminuir a responsividade das células beta do pâncreas, resultando em níveis reduzidos de insulina.
*** Diminui a liberação de insulina pelas células pancreáticas.

associado a aumento da avidez por líquidos calóricos por meio de mecanismos que parecem envolver núcleos subtalâmicos.

A clozapina, o fármaco mais “atípico” desse grupo, é eficaz em uma considerável parcela de pacientes esquizofrênicos refratários às outras medicações. Apesar da modesta afinidade pelos receptores D2, estudos laboratoriais mostram alta eficácia para antagonizar outros tipos de receptores dopaminérgicos (como D1 e D4). Antagoniza, também, vários subtipos de receptores serotoninérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos e colinérgicos, além de exercer ação sobre a transmissão de glutamato no córtex cerebral. Essa variedade de locais de ação levanta inúmeras hipóteses para seu efeito clínico em casos refratários, sem, no entanto, haver uma hipótese consistente no presente momento.

Mais recentemente, foi lançado o aripirazol, o único representante de uma terceira geração de neurolépticos. Ele possui uma característica muito interessante: é um antagonista parcial de receptores D2 e 5-HT_{1A} e antagonista de 5-HT_{2A}. Esse perfil é, teoricamente, importante por poder diminuir a atividade dopaminérgica nas regiões em que está exacerbada, sem, no entanto, inibi-la por completo. Contudo, ele também pode estimular regiões pouco ativadas.

ANTIDEPRESSIVOS

Sabe-se que os antidepressivos de primeira geração, como a tranilcipromina e a fenelzina, inibem de modo irreversível a MAO, e os tricíclicos, como a imipramina, a amitriptilina e a clomipramina, inibem a proteína transportadora de noradrenalina e 5-HT em diferentes proporções. Essas ações têm como efeito imediato o aumento desses neurotransmissores na fenda sináptica, reduzindo, assim, a alteração básica do episódio depressivo: redução de monoaminas na fenda sináptica.

O perfil de efeitos colaterais altamente desfavoráveis desses fármacos estimulou a busca por antidepressivos que propiciassem melhor adesão terapêutica (Tab. 9.2).

Os ISRSs aparentaram, na época do seu lançamento, um avanço enorme no tratamento de diversos transtornos psiquiátricos, pelo fato de não atuarem em outros receptores (como os tricíclicos) ou requererem dieta ausente de tiramina (como os inibidores da MAO). Assim, seu perfil de efeitos colaterais era extremamente favorável, mas com importante interferência na libido, devido à ação em receptores 5-HT_{2A}.

As gerações seguintes de antidepressivos são compostas por grupos heterogêneos de fármacos. Elas inibem a recaptação de

TABELA 9.2

Principais efeitos colaterais decorrentes do bloqueio de receptores pelos antidepressivos

ANTICOLINÉRGICOS	HISTAMINÉRGICOS	ALFA-1 ADRENÉRGICOS	5-HT ₂
Boca seca, visão turva, constipação intestinal, aumento da pressão ocular, taquicardia, retenção urinária, confusão mental, ganho de peso	Sonolência, sedação, fadiga, náusea, tontura, ganho de peso, hipotensão e potencialização de drogas depressoras do sistema nervoso central		

* No caso dos inibidores da MAO, o consumo de alimentos com tiramina pode desencadear séria crise hipertensiva, em razão da inibição de sua degradação pela MAO em nível gastrointestinal.

noradrenalina (reboxetina) ou noradrenalina e 5-HT (venlafaxina), antagonizam receptores serotoninérgicos (mirtazapina, trazodona) ou inibem reversivelmente a isoenzima MAO-A (moclobemida).

Todas essas ações descritas ocorrem logo após a administração desses fármacos e atingem o efeito máximo em poucas horas. Entretanto, a latência de 3 a 4 semanas

A latência de 3 a 4 semanas entre o início do tratamento e a resposta terapêutica é uma evidência de que são necessárias alterações na função neural para se obter o efeito terapêutico.

entre o início do tratamento e a resposta terapêutica é uma evidência de que são necessárias alterações na função neural para se obter o efeito terapêutico.

Os efeitos adaptativos decorrentes do uso crônico desses fármacos começaram a ser foco de

pesquisas, já que muitos deles são observados justamente no intervalo de tempo necessário para o início da resposta clínica. Uma das primeiras alterações observadas com o uso prolongado desses medicamentos foi a redução na densidade e na função dos receptores β -adrenérgicos. Outro exemplo dessas alterações adaptativas envolve o sistema serotoninérgico. No tratamento agudo com antidepressivos que bloqueiam a recaptação de 5-HT, os autorreceptores inibitórios 5-HT_{1A}, localizados nos corpos celulares dos neurônios serotoninérgicos no núcleo da rafe, estão expostos a uma concentração mais alta de 5-HT, resultando em diminuição no disparo neuronal e na liberação de 5-HT. No tratamento prolongado, ocorre *down-regulation* desses receptores, levando a um aumento na liberação de 5-HT.

Esses achados implicaram tentativas de potencializar o efeito dos antidepressivos com fármacos que atuassem em receptores β -adrenérgicos e 5-HT_{1A}, como o pindolol. Apesar de estudos indicarem resultados positivos, sua relevância clínica não se mostrou muito satisfatória.

Apesar dos avanços obtidos, nenhuma descoberta foi capaz de explicar de forma satisfatória o mecanismo responsável pela ação terapêutica a partir do seu efeito agudo sobre os neurotransmissores ou a partir das alterações na sensibilidade dos receptores decorrentes da administração crônica. Com base nesse impasse, reconhece-se que é essencial entender as alterações moleculares produzidas por fármacos que resultam em alterações prolongadas em determinados circuitos neuronais.

Uma série de estudos demonstrou que uma importante via associada a sobrevivência e plasticidade celular, a cascata cAMP-CREB, é estimulada pelo tratamento crônico com antidepressivos. Mais especificamente, observa-se hiperfosforilação da CREB, hiperex-

Uma série de estudos demonstrou que uma importante via associada a sobrevivência e plasticidade celular, a cascata cAMP-CREB, é estimulada pelo tratamento crônico com antidepressivos.

pressão do gene responsável pela síntese de BDNF e aumento da expressão do seu receptor, o TrkB. As alterações resultantes dessas alterações já observadas em estudos laboratoriais são: aumento da plasticidade sináptica e da neurogênese em nível hipocampal e redução da atrofia induzida por estresse dos neurônios piramidais da camada C3 do hipocampo. As repercussões clínicas dessas alterações ainda são incertas, mas a melhora das disfunções cognitivas, sobretudo as alterações da memória de fixação observadas nos episódios depressivos, correlaciona-se muito bem com essas modificações na sinalização intracelular.

Observando todos os fármacos citados até aqui, notamos que agem basicamente aumentando a disponibilidade de monoaminas na fenda sináptica, ação decorrente da clássica teoria monoaminérgica da depressão. Essa abordagem, apesar de demonstrar resultados clínicos, carece de novas desco-

bertas, já que parte dos pacientes não responde de modo satisfatório ao tratamento.

Há pouco tempo, um novo antidepressivo chegou ao mercado com um mecanismo de ação totalmente distinto dos citados: a agomelatina. É um potente agonista dos receptores melatoninérgicos M1 e M2, além de antagonizar receptores 5-HT_{2C}. Seu efeito parece decorrer da ressincronização dos ritmos circadianos que estão alterados nos episódios depressivos. Corroborando essa ideia, estudos mostram uma correlação positiva entre a gravidade dos sintomas depressivos e a desregulação do ritmo circadiano. A eficácia clínica desses fármacos tem se mostrado melhor do que a dos antidepressivos convencionais e com reduzido número de efeitos colaterais. Além disso, parece haver uma forte influência na melhora cognitiva do paciente, principalmente em relação às funções associadas à região dorsolateral do córtex pré-frontal, como, por exemplo, memória operacional e flexibilidade cognitiva.

ESTABILIZADORES DO HUMOR

O primeiro fármaco usado no tratamento de quadros maníacos foi o carbonato de lítio, considerado um estabilizador do humor “padrão ouro”, com efeito terapêutico nos episódios depressivos bipolares e maníacos, além de ser profilático após a estabilização clínica do paciente.

O lítio é um cátion monovalente que interfere nos sistemas intracelulares de segundos mensageiros. Exerce várias ações bioquímicas, como a inibição da liberação (dependente de cálcio) de certos neurotransmissores, o bloqueio da formação do fosfatidilinositol por meio da inibição da enzima inositol monofosfatase e a modificação das respostas mediadas pelos sistemas adenilato ciclase e AMPc. Interfere, assim, na transdução de sinais, na transcrição e na expressão gênica por meio da síntese de novas proteínas. Esses efeitos teriam influência em vários aspectos do funcionamento neuronal e, provavelmente, seriam os responsáveis

pela ação profilática do uso continuado do lítio nos transtornos bipolares do humor.

O lítio é capaz de aumentar os níveis da proteína citoprotetora Bcl-2 em várias áreas do cérebro de roedores e em culturas de células humanas. Também consegue inibir a enzima GSK-3B, associada a vários processos responsáveis pela maturação e pela sobrevivência celular. Corroborando esses efeitos, o lítio, em concentrações terapêuticas, promove efeito citoprotetor em relação a vários tipos de agressão celular, como, por exemplo, aumento da atividade glutamatérgica, ativação de receptores NMDA, radiação e oclusão da artéria cerebral média. Além disso, promove neurogênese no hipocampo de roedores adultos. Para avaliar os efeitos neurotróficos no cérebro de humanos *in vivo*, estudos de neuroimagem avaliaram a presença de N-acetil-aspartato (NAA), um marcador da viabilidade e do funcionamento neuronal, em pacientes que receberam lítio. Após quatro semanas de uso da medicação, elevados níveis de NAA foram observados na substância negra do córtex de forma global.

Esses achados indicam que uma das hipóteses da eficácia terapêutica do lítio é baseada em efeitos neurotróficos e citoprotetores. No entanto, precisam de maiores elucidações quanto aos mecanismos envolvidos e seus respectivos significados clínicos.

Fármacos antiepilépticos também mostraram efeitos como estabilizadores do humor. Os dois principais são o valproato e a carbamazepina. Ambos, assim como o lítio, atuam *in vitro* na enzima inositol monofosfatase, bloqueando a formação do fosfatidilinositol. Outras vias de neurotransmissão

O lítio é capaz de aumentar os níveis da proteína citoprotetora Bcl-2 em várias áreas do cérebro de roedores e em culturas de células humanas. Também consegue inibir a enzima GSK-3B, associada a vários processos responsáveis pela maturação e pela sobrevivência celular.

associadas a esses fármacos são a GABAérgica e a glutamatérgica. Ambas parecem reduzir o *turnover* de GABA e aumentar a expressão de receptores GABA-B no sistema límbico, além de reduzir a frequência de disparos dos receptores NMDA. Dentro dessa classe, há também a lamotrigina e o topiramato. Enquanto este apresenta efeito GABAérgico e antiglutamatérgico, a lamotrigina, por meio da diminuição do sistema glutamatérgico, apresenta efeitos clínicos importantes nos episódios depressivos bipolares.

Assim como o lítio, o valproato também mostrou alterar vias de sinalização intracelular com efeitos citoprotetores e neurotróficos. Estudos recentes associaram seu uso à inibição de GSK-3B e Bcl-2. Ele também parece estar envolvido na ativação de outra via de sinalização associada à neuroproteção, a ERK-MAP-quinase.

Os neurolépticos de segunda geração vêm apresentando excelentes resultados na abordagem do paciente bipolar. A olanzapina já foi aprovada nos Estados Unidos como monoterapia desse transtorno, apesar de outros fármacos, como, por exemplo, a quetiapina, parecerem apresentar eficácia próxima ou até superior ao lítio. Os mecanismos envolvidos ainda não foram elucidados, mas parecem envolver a expressão gênica de fatores neurotróficos.

ANSIOLÍTICOS

O auxílio dos psicofármacos na proposta de modelos neuroquímicos para explicar transtornos psiquiátricos pode ser novamente notado aqui. A observação de que os benzodiazepínicos e os barbitúricos apresentam potente efeito ansiolítico levou à proposta de que o GABA estaria associado à ansiedade. Assim, fármacos com ação ansiolítica sem efeitos sedativos ou que causem amnésia e/ou dependência têm sido alvo de inúmeras pesquisas, como, por exemplo, fármacos agonistas do subtipo α_2 de receptores GABA-A.

Contudo, a vertente mais promissora no tratamento dos transtornos da ansieda-

de é baseada na utilização de fármacos que atuam na via serotoninérgica, sobretudo os ISRSs. Essa indicação teve origem na observação de que antidepressivos tricíclicos eram eficazes em reduzir sintomas ansiosos. No entanto, a maneira pela qual a modulação serotoninérgica causada por esses fármacos pode reduzir a ansiedade ainda é um enigma.

Esforços têm sido realizados explorando fármacos que ajam em subtipos distintos de receptores serotoninérgicos. Apesar dos escassos resultados, o antagonismo dos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} parecem ser alvos importantes para a compreensão desse efeito. O efeito ansiolítico de fármacos que atuam nesses receptores, como, por exemplo, a mirtazapina, a trazodona e os neurolépticos atípicos, corroboram esse achado.

A vertente mais promissora no tratamento dos transtornos da ansiedade é baseada na utilização de fármacos que atuam na via serotoninérgica, sobretudo os ISRSs. Essa indicação teve origem na observação de que antidepressivos tricíclicos eram eficazes em reduzir sintomas ansiosos. No entanto, a maneira pela qual a modulação serotoninérgica causada por esses fármacos pode reduzir a ansiedade ainda é um enigma.

MODULADORES DO SONO

A insônia é o transtorno do sono mais comum, afetando de 10 a 50% da população. Desde a década de 1950, a psicofarmacologia vem evoluindo no tratamento dessa condição, em busca do hipnótico ideal, que mantenha um sono fisiológico e, principalmente, que seja seguro para uso a longo prazo, uma vez que a insônia é um transtorno crônico.

Os agonistas dos receptores benzodiazepínicos são a principal classe farmacológica dos moduladores do sono. Eles agem de forma muito homogênea, ligando-se a um sí-

tio de reconhecimento específico nos canais GABAérgicos (canais de cloro) e potencializando a ação do GABA. Assim, a frequência de abertura dos canais aumenta, permitindo maior influxo de cloro para o meio intracelular, diminuindo, com isso, o potencial de membrana celular. Como consequência, há uma redução dos potenciais de ação desencadeados, o que justifica o efeito inibitório sobre o sistema nervoso central. Por serem fármacos muito lipofílicos, atingem rapidamente o sistema nervoso central, com rápido início de ação.

Os verdadeiros benzodiazepínicos, como o diazepam, o lorazepam, o clonazepam e o alprazolam, vêm caindo em desuso, devido aos efeitos colaterais (sonolência, dependência química e amnésia anterógrada), apesar de o número de prescrições com o objetivo de induzir o sono ainda ser muito alto. Esse padrão observado nas prescrições manteve-se mesmo com acesso a benzodiazepínicos com meia-vida curta, como o midazolam, que apresentam um melhor perfil de efeitos colaterais.

A busca por moduladores do sono com perfil mais seguro levou aos hipnóticos de segunda geração. O zolpidem, uma imidazopiridina, foi o primeiro agonista seletivo do receptor GABA-A para a subunidade $\alpha 1$. Apresenta uma meia-vida de cerca de duas horas e não tem metabólitos ativos. Sua principal indicação é para rápida indução, com algum efeito na consolidação sono.

A zopiclona é uma ciclopirlolona e difere do zolpidem por ter uma meia-vida maior (aproximadamente cinco horas) e por ser menos seletiva, atuando em receptores que contêm subunidades $\alpha 1$ e $\alpha 2$. Apresenta maior potencial de sonolência residual pela manhã e alterações similares aos benzodiazepínicos.

A zaleplona é uma pirazolopirimidina de meia-vida ultracurta (cerca de 50 minutos) e perfil de ligação ao receptor GABA-A similar ao do zolpidem. Sua principal indicação é para rápida indução de sono, com pouco efeito em sua manutenção, podendo ser utilizada no meio da noite em casos de despertar precoce.

O zolpidem e a zaleplona alteram pouco a estrutura do sono, são bem tolerados e estão pouco associados à ocorrência de tolerância e dependência ao uso prolongado. Ambos reduzem a latência para o início do sono, e o zolpidem pode causar aumento adicional do tempo total de sono.

Os novos agonistas melatoninérgicos e os novos antagonistas 5-HT₂ mostram que o efeito sedativo das diferentes medicações investigadas dá-se por ativação ou inibição de sistemas de neurotransmissão distintos, o que pode determinar maior ou menor eficácia de cada um desses medicamentos. Entre esses novos fármacos, a agomelatina ocasiona melhora na sincronização dos ritmos circadianos; diminui a latência para início do sono e o número de despertares; e pode aumentar o sono de ondas lentas e a eficiência do sono.

O zolpidem e a zaleplona alteram pouco a estrutura do sono, são bem tolerados e estão pouco associados à ocorrência de tolerância e dependência ao uso prolongado. Ambos reduzem a latência para o início do sono, e o zolpidem pode causar aumento adicional do tempo total de sono.

PERSPECTIVAS FUTURAS

O aprimoramento da pesquisa com psicofármacos passa pelo grande desafio do entendimento mais profundo da anatomia e da fisiologia do sistema nervoso central, bem como dos processos psicopatológicos.

Espera-se que a incorporação de técnicas modernas, como as moleculares, o uso de marcadores genéticos e as técnicas de imagem, tragam avanços significativos que permitam o desenvolvimento de novas moléculas terapêuticas específicas para regular as alterações subjacentes aos transtornos psiquiátricos.

A expressão de receptores (clonados) específicos em células, assim como os estudos envolvendo mutações sítio-dirigidas e

os estudos de quimeras dos genes que expressam esses receptores, pode levar à seleção de fármacos com alta afinidade pelo receptor-alvo e maior especificidade, por meio da diminuição da afinidade a outros sítios inespecíficos.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, C. et al. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 71, n. 12, p. 1565-1575, 2010.
- BARNES, T. R.; THE SCHIZOPHRENIA CONSENSUS GROUP OF THE BRITISH ASSOCIATION FOR PSYCHOPHARMACOLOGY. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, v. 25, n. 5, p. 567-620, 2011.
- CARR, G. V.; LUCKI, I. The role of serotonin receptor subtypes in treating depression: a review of animal studies. *Psychopharmacology*, v. 213, n. 2/3, p. 265-287, 2011.
- CHANG, T.; FAVA, M. The future of psychopharmacology of depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 71, n. 8, p. 971-975, 2010.
- GORENSTEIN, C.; SCAVONE, C. Advances in psychopharmacology: mechanism of action of psychoactive drugs today. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 21, n. 1, p. 64-73, 1999.
- GRÜNDER, G.; HIPPIUS, H.; CARLSSON, A. The 'atypicality' of antipsychotics: a concept re-examined and re-defined. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 8, n. 3, p. 197-202, 2009.
- KRISHNAN, V.; NESTLER, E. J. The molecular neurobiology of depression. *Nature*, v. 455, p. 894-902, 2008.
- LÓPEZ-MUÑOZ, F.; ALAMO, C. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Current Pharmaceutical Design*, v. 15, n. 14, p. 1563-1586, 2009.
- MELTZER, H. Y.; HORIGUCHI, M.; MASSEY, B. W. The role of serotonin in the NMDA receptor antagonist models of psychosis and cognitive impairment. *Psychopharmacology*, v. 213, n. 2/3, p. 289-305, 2011.
- NASRALLAH, H. A. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Molecular Psychiatry*, v. 13, n. 1 p. 27-35, 2008.
- OHAERI, J. U.; AKANJI, A. O. Metabolic syndrome in severe mental disorders. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, v. 9, n. 2, p. 91-98, 2011.
- SUKYS-CLAUDINO, L. et al. The newer sedative-hypnotics. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 32, n. 3, p. 288-293, 2010.
- VAN DEN ANKER, J. N. Developmental pharmacology. *Developmental Disabilities Research Reviews*, v. 16, n. 3, p. 233-238, 2010.
- WILSON, S. J. et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *Journal of Psychopharmacology*, v. 24, n. 11, p. 1577-1601, 2010.

A eletroconvulsoterapia é uma terapêutica baseada na neuroestimulação que envolve a aplicação de uma corrente elétrica mínima em áreas neurocorticais com o propósito de induzir uma convulsão generalizada controlada.

A eletroconvulsoterapia (ECT) é uma terapêutica baseada na neuroestimulação que envolve a aplicação de uma corrente elétrica mínima em áreas neurocorticais com o propósito de induzir uma convulsão generalizada controlada (American

Psychiatric Association, 2001). Esse tratamento tem gerado considerável discussão desde o começo de sua utilização, no século XX.

Até a década 1930, os pacientes psiquiátricos tinham limitações terapêuticas, em especial aqueles mais graves, que necessitavam de cuidados hospitalares intensivos. Em 1934, um neuropsiquiatra húngaro chamado Ladisla Joseph von Meduna concluiu, por meio de suas observações clínicas, que pacientes com epilepsia estavam “protegidos” de desenvolvimento de sintomas psicóticos, e, a partir de observações anatomopatológicas, chegou à conclusão de que havia um espessamento de neuroglia em pacientes com epilepsia, enquanto, naqueles com esquizofrenia, parecia ocorrer o oposto. Assim, a hipótese de Meduna foi a de que a indução de convulsões em pacientes psicóticos acarretaria uma diminuição de seus sintomas. A hipótese foi posteriormente comprovada, ou seja, os sintomas psicóticos diminuía com o tratamento por indução de convulsões repetidas; contudo, não foi comprovada sua observação inicial de que indivíduos com epilepsia estariam

protegidos do desenvolvimento de psicose (Fink, 1984).

As convulsões induzidas por pentilenotetrazol foram usadas como tratamento eficaz durante quatro anos, antes da introdução da ECT. Em abril de 1938, Ugo Cerletti e Lucio Bini iniciaram o tratamento de indução de convulsões com eletricidade. As convulsões induzidas por estímulos elétricos mostraram-se mais práticas, devido à facilidade de indução e à diminuição do número de convulsões recorrentes (Fink, 1984). A ECT substituiu rapidamente o método com pentilenotetrazol, tornando-se um dos tratamentos dominantes não apenas para psicoses por esquizofrenia, mas também para transtornos do humor. Em torno dos anos 1950, houve um declínio do uso da ECT, sobretudo em função da descoberta de psicofármacos, como antidepressivos, antipsicóticos e lítio, que se mostravam menos invasivos que a ECT. Além disso, havia uma imagem social negativa associada a essa terapia. Nos últimos anos, melhorias na técnica e indicações precisas fizeram com que esse tratamento fosse novamente considerado parte do arsenal terapêutico dos transtornos psiquiátricos.

INDICAÇÕES

A ECT, ao longo de sua história, tem sido indicada, muitas vezes, não pelos resultados apresentados em estudos clínicos, mas pelas percepções do público, pelo meio cultural, pela legislação local, pelo hospital e pela inclinação teórica dos profissionais envolvidos. Apesar disso, já existem evidências suficientes para que o médico

psiquiatra possa embasar sua indicação terapêutica.

Ao considerar o uso de ECT, deve-se levar em consideração sua indicação e o momento desta no curso do transtorno. A princípio, o uso da ECT era destinado a psicoses decorrentes de esquizofrenia; contudo, com o passar do tempo, esse tratamento também foi indicado para outros transtornos psiquiátricos. A decisão por essa terapêutica depende de diversos fatores, como a gravidade e a cronicidade da doença, a probabilidade de eficácia, a preferência do paciente e uma ponderação entre riscos e benefícios (Lisanby et al., 2007). As principais indicações da ECT são descritas na Tabela 10.1.

LEGISLAÇÃO ATUAL E SEGURANÇA

Hoje, a ECT permanece como um dos tratamentos de escolha para transtornos do humor. Algumas inovações técnicas contribuíram para a maior segurança e a aceitação desse tratamento, como a utilização de anestesia, a oxigenação adequada, o relaxamento muscular, a monitoração da convulsão e a modernização da indução de eletricidade. Certos cuidados são necessários para um correto tratamento com ECT. Conforme a resolução Nº 1.640/2002 do Conselho Federal de Medicina (CFM), o emprego da ECT é um

ato médico que deve ser feito com o consentimento informado do paciente. A resolução reporta, ainda, que devem existir condições necessárias e suficientes para a realização do procedimento, com avaliação prévia do estado clínico do paciente, e que só poderá ser realizado sob procedimento anestésico, em ambiente que assegure a privacidade. O CFM orienta que os aparelhos de ECT a serem utilizados sejam, de preferência, máquinas com dispositivo de ajuste da corrente e de corrente de pulsos breves (em vez de ondas sinusoidais), em que a energia envolvida no estímulo é menor, com consequente diminuição das alterações cognitivas.

Atualmente, a ECT possui maior rigor em sua utilização. Além disso, muitos estudos têm demonstrado sua eficácia e segurança; contudo, muita atenção deve ser dada aos efeitos colaterais. Alguns dos efeitos adversos devem ser levados em consideração para a realização da ECT. No passado, eram relatadas fraturas induzidas pelas convulsões; hoje, são raras, devido ao uso de relaxantes musculares. É possível observar, no momento da convulsão, episódios breves de hipotensão ou hipertensão, bem como bradiarritmias e taquiarritmias, mas esses efeitos, em geral, não são sérios.

A amnésia retrógrada é o efeito colateral mais comum da ECT, junto com cefaleia e náuseas. Logo após a sessão, muitos pacientes têm lacunas na memória em re-

TABELA 10.1

Principais indicações para o uso de eletroconvulsoterapia

- Depressão maior unipolar e bipolar
- Mania, em especial episódios mistos e psicóticos
- Certas formas de esquizofrenia (sobretudo a forma catatônica)
- Sintomas de esquizofrenia de forma aguda e produtiva resistentes aos neurolépticos atuais
- Transtorno esquizoafetivo
- Certas condições mentais secundárias a condições clínicas (estados confusionais e catatônicos secundários a doenças tóxicas e metabólicas)
- Certas formas de doença de Parkinson
- Pacientes impossibilitados de usar a terapêutica psicofarmacológica

lação a eventos que aconteceram antes do tratamento, e a amnésia retrógrada pode abranger meses a anos. A memória de informações autobiográficas é menos prejudicada pela ECT do que a memória de eventos de natureza impessoal (Lisanby et al., 2000). Na maioria dos pacientes, o prejuízo da memória retrógrada é restaurado nos primeiros meses após o início do tratamento; contudo, em alguns pacientes, a recuperação da memória é incompleta, e existe uma amnésia prolongada relacionada a eventos ocorridos próximo ao tratamento. A presença de prejuízo cognitivo prévio é preditivo de amnésia após ECT. Além disso, a ECT bilateral está associada a maior comprometimento cognitivo e de memória quando comparada ao tipo unilateral aplicado no hemisfério dominante do cérebro (American Psychiatric Association, 2001; National Institute for Clinical Excellence, 2003). Uma possível explicação para a amnésia induzida pela ECT é uma redução da potenciação de longa duração (LTP) no hipocampo, o qual está associado ao aprendizado e à memória, uma vez que foi demonstrada diminuição da LTP em eletroconvulsões em animais (Ishihara; Sasa, 1999).

A mortalidade é similar àquela observada em pequenos procedimentos cirúrgicos, variando entre 2 e 4 a cada 100 mil aplicações e 1 a cada 10 mil pacientes; esse risco não difere daquele observado em induções anestésicas breves. Em um estudo retrospectivo, Philibert e colaboradores (1995) observaram que pacientes tratados com ECT apresentaram menores taxas de mortalidade e uma melhora clínica maior em comparação com aqueles que receberam apenas psicofármacos. Apesar das preocupações relacionadas à lesão cerebral, não há qualquer estudo em animais ou em humanos que tenha demonstrado alguma evidência de lesão anatômica. Hoje em dia, a ECT é considerada um método terapêutico eficaz, seguro, internacionalmente reconhecido e aceito (Lisanby et al., 2007).

É essencial que todos os pacientes que iniciarão o tratamento com ECT rece-

bam uma orientação detalhada sobre o tratamento. As explicações devem envolver o maior número de informações voltadas para a diminuição da ansiedade do paciente acerca do procedimento. O fornecimento, a pacientes e familiares, de um panfleto explicativo, associado a uma conversa esclarecedora, pode diminuir distorções e auxiliar no entendimento da ECT. O entendimento do mecanismo de ação que está envolvido na ECT pode melhorar a aceitação e levar a uma visão menos distorcida desse tratamento.

PROVÁVEIS MECANISMOS DE AÇÃO

A maioria dos estudos que desenvolve as teorias referentes aos mecanismos de ação da ECT utiliza a estimulação eletroconvulsiva (EEC) aplicada de forma experimental em animais, a qual tem sido amplamente utilizada como um modelo de ECT. Assim, ao longo deste capítulo, serão utilizados os termos EEC e ECT para o entendimento das alterações neurobiológicas induzidas pela ECT.

São diversas as teorias propostas para explicar o mecanismo de ação desse procedimento. Entre as teorias biológicas, estão envolvidos sistemas de neurotransmissores, neurotróficos e neuroendócrinos.

Essa segmentação de sistemas influenciados pelo tratamento com a ECT é meramente didática, pois seus mecanismos de ação são diversos, integrativos entre si e complexos, envolvendo alterações globais da neuroquímica e de outros aspectos da fisiologia cerebral. A convulsão generalizada induz alterações fisiológicas que desenvolvem efeitos endógenos anticonvulsivantes e um aumento da transmissão de neurotransmissores inibitórios e de neuropeptídeos. Além disso, a ECT aumenta o fluxo sanguíneo cerebral, a utilização de glicose e oxigênio e a permeabilidade da barreira hematoencefálica. O estado convulsivo é seguido de um período de supressão pós-ictal, em que diminuem o metabolismo e o fluxo sanguíneo, de forma mais marcada nos lobos frontais. Essa

diminuição parece estar relacionada com a boa resposta terapêutica, e esses efeitos podem durar de semanas a meses (Sackeim et al., 2008; Schmidt et al., 2008).

Sistemas de neurotransmissores

Vários estudos evidenciaram que as ações neuroquímicas da ECT na produção de receptores cerebrais e neurotransmissores são semelhantes àsquelas dos fármacos antidepressivos. As principais evidências após EEC são nos sistemas GABAérgico, adrenérgico, noradrenérgico, serotoninérgico e dopaminérgico.

A ECT tem uma ação anticonvulsivante, uma vez que, ao se induzir uma convulsão pela eletricidade, se inicia uma gama de processos inibitórios endógenos para o término da crise convulsiva. Um dos principais modelos para explicar a fisiopatologia da

Um dos principais modelos para explicar a fisiopatologia da ECT é o mecanismo de ação sugerido pela “hipótese anticonvulsivante”, em que ocorre um aumento da depleção do ácido γ -aminobutírico (GABA), um neurotransmissor com função inibitória, nas regiões corticais.

ECT é o mecanismo de ação sugerido pela “hipótese anticonvulsivante”, em que ocorre um aumento da depleção do ácido γ -aminobutírico (GABA), um neurotransmissor com função inibitória, nas regiões corticais. ECT é o mecanismo de ação sugerido pela “hipótese anticonvulsivante”, em que ocorre um aumento da depleção do ácido γ -aminobutírico (GABA), um neurotransmissor com função inibitória, nas regiões corticais. ECT é o mecanismo de ação sugerido pela “hipótese anticonvulsivante”, em que ocorre um aumento da depleção do ácido γ -aminobutírico (GABA), um neurotransmissor com função inibitória, nas regiões corticais.

pressivo após ECT. Outro estudo, este em modelo animal de ECT, demonstrou uma diminuição na razão glutamato/GABA nas regiões hipocâmpais e no córtex pré-frontal (Sartorius et al., 2007), ratificando o papel do GABA no mecanismo de ação da ECT. Talvez essa ação anticonvulsivante da terapia seja responsável pelo aumento gradual na energia, que é, muitas vezes, necessário ao longo das sessões, devido ao aumento do limiar convulsivo. Ocorre, também, uma redução progressiva da duração das convulsões e um enfraquecimento de sua expressão. Alguns autores sustentam, inclusive, o valor da ECT no tratamento de transtornos convulsivos resistentes (Merkl; Heuser; Bajbove, 2009).

Em relação aos outros sistemas de neurotransmissores, sabe-se que as monoaminas adrenalina, noradrenalina, serotonina e dopamina são possíveis mediadores da resposta ao tratamento com ECT. Foi observado que, após EEC, ocorre uma diminuição dos receptores α -adrenérgicos, em geral no hipocampo e no córtex frontal, além de um maior aumento no potencial excitatório do campo pós-sináptico hipocâmpal quando comparado ao da fluoxetina (Stewart; Reid, 2000). O número de receptores α_2 em neurônios noradrenérgicos do *locus ceruleus* parece reduzido após uma única aplicação de EEC, diminuindo a função dos autorreceptores desses neurônios. Sabe-se que a liberação de noradrenalina aumenta o estímulo de receptores noradrenérgicos pós-sinápticos, e esse efeito parece estar envolvido nos sintomas depressivos (Ishihara; Sasa, 1999).

Existem também alterações na função dos receptores serotoninérgicos, e essas modificações parecem ter um papel na resposta terapêutica da ECT. A serotonina (5-hidroxi-triptamina, 5-HT) possui envolvimento comprovado em diversos sintomas presentes nos transtornos do humor, bem como no mecanismo de ação de diversos antidepressivos e de alguns antipsicóticos. Alguns experimentos demonstraram que sessões repetidas de EEC promovem uma *up-regulation* de receptores 5-HT1A em neurônios pós-sinápticos

do hipocampo e do prosencéfalo. Ocorre um aumento das respostas serotoninérgicas via esses receptores 5-HT_{1A} do hipocampo. Entretanto, receptores 5-HT_{1A} em neurônios serotoninérgicos (autorreceptores) não sofrem alterações após estímulos repetidos de EEC. Outros estudos demonstraram aumento do número de receptores 5-HT_{2A} na região pré-frontal e aumento da função de receptores 5-HT₃ em neurônios da região CA1 do hipocampo depois de repetidas sessões de EEC em roedores (Ishihara; Sasa, 1999). As alterações no sistema serotoninérgico não se limitam a essas modificações nos receptores 5-HT, atingindo também os transportadores. O transportador funciona na recaptação de serotonina, e uma diminuição na expressão leva a um aumento do neurotransmissor na fenda sináptica. Em um estudo em modelo animal, a expressão do RNA mensageiro (RNAm) do transportador de serotonina mostrou-se diminuída após EEC aguda e crônica nas regiões do núcleo da rafe (Shen et al., 2001).

O papel da neurotransmissão dopaminérgica na terapêutica antidepressiva tem sido minimizado pela atuação bem definida dos neurotransmissores de serotonina e noradrenalina; contudo, pode-se observar uma ação dopaminérgica não apenas na terapêutica da depressão, mas também no tratamento das psicoses. Alguns sintomas associados aos transtornos psiquiátricos, como anedonia e falta de motivação, estão diretamente relacionados com o sistema de recompensa que envolve a dopamina. Além disso, a hipótese dopaminérgica da esquizofrenia é uma teoria bastante difundida. Alguns estudos sugerem que a concentração de dopamina e de receptores dopaminérgicos cerebrais esteja associada com a eficácia do tratamento com a ECT (Merkel; Heuser; Bajbove, 2009). Em um estudo de Landau e colaboradores (2011) realizado em primatas não humanos com tomografia por emissão de pósitrons (PET), foi observado um aumento da neurotransmissão dopaminérgica na região estriatal como consequência da aplicação repetida da ECT. Esse achado é compatível

com outros estudos realizados em roedores, nos quais também foi observado um aumento da ligação em receptores de dopamina D₁ e D₃ na região estriatal após EEC repetida. Outro estudo avaliou o impacto no tratamento com ECT da interação de dois polimorfismos funcionais em uma amostra de pacientes com depressão resistente. Cento e dezoito pacientes foram avaliados em relação ao genótipo do polimorfismo C957T do gene do receptor 2 de dopamina (DRD2) e do polimorfismo do Val158Met do gene da catecol-O-metiltransferase (COMT). Os pacientes que apresentavam o genótipo CC do polimorfismo do gene do DRD2 em associação com o genótipo Val/Val do polimorfismo da COMT alcançaram a remissão do episódio depressivo com maior frequência. Os autores sugeriram que a interação desses genótipos pode estar associada com a resposta a ECT (Merkel; Heuser; Bajbove, 2009).

Neurotrofinas

As neurotrofinas são moléculas envolvidas na neurogênese e têm papel fundamental no crescimento, na diferenciação e na manutenção de células neuronais. As neurotrofinas possuem uma relação com o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA), sendo influenciadas pelo estresse e envolvidas nas funções cognitivas, no comportamento e no humor. Uma das hipóteses de desenvolvimento dos transtornos do humor atribui à ação dos fatores de crescimento um papel relevante no desenvolvimento neuronal e na manifestação das funções mentais.

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) foi uma das primeiras moléculas que se alteram com o uso da ECT a ser identificada (Kato, 2009). A administração repetida de medicamentos antidepressivos aumenta a expressão de BDNF nas regiões límbicas, sobretudo no hipocampo, tanto em modelos animais como em humanos. A ECT parece induzir também a produção de BDNF e, dessa forma, provavelmente, leva a uma proliferação neuronal no giro denteado

e ao surgimento de fibras musgosas (Chen et al., 2001). Uma das implicações desses achados foi a formulação da ideia de que a ECT induziria a produção dos fatores de crescimento, desfazendo o ciclo de neurodegeneração que leva à patogênese dos transtornos do humor.

Ocorre um aumento da expressão não apenas do BDNF, mas de outros fatores de crescimento com o uso da EEC. A ECT aumenta a expressão do fator neurotrófico derivado da glia (GDNF), um fator de crescimento envolvido no sistema dopaminérgico. Alguns dos fatores de crescimento relacionados à ECT são responsáveis pela facilitação na neurogênese e na proliferação neuronal, enquanto outros estão envolvidos na proliferação vascular. Essa relação da ECT com um aumento na expressão de fatores de crescimento envolvidos na vascularização sugere que a ECT, além de induzir fatores de crescimento implicados na neurogênese, também suporta esses novos neurônios com suprimento vascular. De fato, um estudo observou aumento na densidade de vascularização no hipocampo com a ECT. Assim, as alterações séricas do BDNF têm sido sugeridas como um biomarcador de resposta terapêutica à ECT (Chen et al., 2001; Kato, 2009).

Sistema neuroendócrino

A ECT está relacionada com alterações no eixo HHA. Em um estudo multicêntrico (Kunugi et al., 2005), a ECT restaurou as alterações no eixo HHA por meio da normalização do teste da supressão de dexametasona em pacientes deprimidos. Esse resultado mostrou uma associação com a resposta clínica. Além disso, a ECT produz um pico nas concentrações plasmáticas de catecolaminas, hormônio do crescimento, ocitocina e prolactina (Merkel; Heuser; Bajbove, 2009). Até o momento, não foi encontrada associação entre o aumento da concentração dessas alterações bioquímicas e a eficácia da ECT.

As alterações em prolactina e betaendorfina também foram avaliadas em pacientes tratados com ECT em episódio maníaco.

As concentrações séricas de prolactina e de betaendorfina apresentaram um aumento transitório após a terapia (Chaudhry et al., 2000).

Alguns estudos que utilizam PET têm encontrado consistência de achados envolvendo uma diminuição no metabolismo da glicose após ECT nas regiões frontais anterior e posterior. Outros resultados isolados relatam diminuição na região parietal bilateral, no giro do cíngulo posterior e nos lobos temporais inferior e medial esquerdo. Já um aumento no metabolismo da glicose foi encontrado nas áreas com inervação dopaminérgica, como o gânglio basal direito, o lobo occipital e o tronco cerebral. Curiosamente, há relatos de uma associação entre diminuição do metabolismo da glicose em região frontal e diminuição do número e da gravidade de episódios depressivos (Schmidt et al., 2008). Muitas alterações nos padrões metabólicos estão relacionadas a mudanças em variáveis comportamentais, refletindo a gravidade dos transtornos e, por vezes, encontrando uma ligação entre modificações na atividade frontal e melhora dos sintomas clínicos, sendo que o grau de diminuição no metabolismo frontal medial e pré-frontal logo após ECT foi correlacionado com melhora clínica sustentada após dois meses do tratamento (Schmidt et al., 2008).

Os efeitos da ECT nos níveis de grelina, leptina e colesterol foram avaliados antes e dois dias após a ECT. Os níveis de colesterol total estavam aumentados em pacientes deprimidos, enquanto os níveis de grelina estavam diminuídos, e os de leptina, inalterados.

Os níveis de neuropeptídeos também foram avaliados em relação à ECT. O fator de liberação de corticotropina (CRF), o neuropeptídeo Y (NPY) e a somatostatina (STS) estão relacionados a sintomas depressivos e ansiosos, enquanto a neurotensina (NT) e a neuroquinina estão envolvidas no sistema dopaminérgico. Aplicações em série de EEC alteraram a síntese e a liberação, aumentando as concentrações de NPY, neuroquinina e STS no hipocampo, no córtex frontal e no córtex occipital de ratos. Em humanos, em

avaliações do líquido cefalorraquidiano antes e depois do tratamento com ECT, foi observado um aumento da concentração de NPY, STS e CRF, em paralelo com a melhora clínica dos pacientes (Mathé, 1999).

TÉCNICA DE USO DA ECT

O princípio fundamental da ECT é a passagem de corrente elétrica por meio da aplicação de eletrodos no crânio para indução da convulsão. Podem ocorrer modificações da resposta terapêutica da ECT e da intensidade de efeitos colaterais decorrentes do posicionamento dos eletrodos (bilateral, bifrontal ou unilateral), da dosagem de energia utilizada (baixa, moderada ou alta) e do parâmetro de indução do estímulo (sinusoidal, breve ou ultrabreve).

Os posicionamentos de eletrodos mais utilizados são o bilateral, o bifrontal e o unilateral. No posicionamento bilateral, são posicionados eletrodos à direita e à esquerda da cabeça, cerca de 3 cm acima de uma linha imaginária que passa entre o canto externo do olho e o trágus da orelha. No posicionamento bifrontal, os eletrodos também estão nos dois lados da cabeça, porém em uma posição mais frontal em comparação ao bilateral. Já no posicionamento unilateral, ambos os eletrodos são posicionados no hemisfério não dominante. Um deles é colocado na área frontotemporal, como na ECT bilateral, e o outro, no mesmo lado da cabeça, é posto cerca de 3 cm lateralmente ao vértice do crânio (Beyer; Weiner; Glenn, 1998). Quando comparadas as técnicas de posicionamento de eletrodos bilateral e unilateral, muitos estudos demonstram que os déficits cognitivos são superiores com a colocação do eletrodo bilateral à colocação do eletrodo unilateral direito. Contudo, alguns estudos demonstraram que a ECT bilateral parece ser mais efetiva quando comparada à unilateral (Lisanby et al., 2007; National Institute for Clinical Excellence, 2003; Sackeim et al., 2000).

Em relação à dosagem de energia utilizada, sabe-se que esta deve ser suficiente para induzir uma convulsão. Um dos proce-

dimentos utilizados é a titulação do limiar convulsivo, que envolve o aumento gradual de energia durante as aplicações iniciais até a obtenção da convulsão; depois, selecionam-se as dosagens com alguns percentuais acima do limiar convulsivo para utilização nas sessões seguintes. Alguns estudos demonstram que, quanto maior a dosagem utilizada, maior a eficácia, mas também parecem ser mais frequentes os efeitos cognitivos (Beyer; Weiner; Glenn, 1998; Lisanby et al., 2007; National Institute for Clinical Excellence, 2003).

O estímulo elétrico aplicado durante a ECT pode originar diferentes formas de ondas elétricas. Essas formas reproduzem o tipo de estímulo elétrico em função do tempo. As duas formas mais utilizadas ao longo do tempo foram as ondas sinusoidais e o pulso breve. A amplitude de pulso retangular oferecida até pouco tempo por muitas máquinas de ECT variava de 0,5 a 2 ms. Em contrapartida, a amplitude ideal para despolarização neuronal é estimada em, no máximo, 0,1 a 0,2 ms. Pulsos excessivamente amplos parecem ser ineficientes, com a maior parte da energia sendo administrada durante o período refratário seguinte à despolarização. A modificação da técnica da ECT, que pôs fim à estimulação por onda sinusoidal, com um período de fase de 8,33 ms (60 Hz) e iniciando com impulsos breves retangulares (duração de 0,5 a 2,0 ms), resultou em uma redução drástica dos efeitos adversos cognitivos. Atualmente, alguns estudos demonstraram que poderia haver uma melhoria semelhante com uma mudança no estímulo do pulso breve (0,5 a 2 ms) para ultrabreve (< 0,5 ms) (Sackeim et al., 2008). Talvez o entendimento da diferença nas respostas e nos efeitos colaterais relativos à mudança de parâmetros de aplicação da ECT possa auxiliar na elucidação de seus mecanismos de ação.

INTERAÇÕES ENTRE MEDICAMENTOS E ECT

A eficácia e a segurança da ECT estão associadas a uma avaliação apropriada antes

do procedimento. A partir dessa avaliação, será definido o manejo adequado para condições clínicas e para medicações associadas. De preferência, todos os psicofármacos devem ser suspensos, com exceção dos antipsicóticos em pacientes com sintomas ativos.

Os anticonvulsivantes dificultam a indução das convulsões; por isso, dentro do possível, suas doses devem ser diminuídas, e a tomada da medicação deve ser distante do horário da aplicação da ECT. Conforme uma revisão sobre o uso concomitante de ECT e anticonvulsivantes, não foram encontrados efeitos colaterais graves que contraindiquem essa combinação. Além disso, não há evidências que comprovem um aumento da eficácia com o uso combinado (Sienaert; Peuskens, 2007).

Existem algumas evidências que contraindicam o uso do lítio concomitantemente à ECT. Em um estudo de revisão, foram avaliados três grupos de pacientes: em uso concomitante de ECT e lítio, em uso de lítio 24 horas antes da ECT e em uso de lítio 48 horas após ECT. Foi demonstrada uma associação significativa entre pouco tempo de uso de lítio antes da ECT e confusão grave ou prolongada pós-ECT. Não houve diferença entre os grupos no número de complicações, nem no tempo de internação (Penney et al., 1990). Alguns estudos de caso também alertam sobre importantes efeitos colaterais dessa interação. Contudo, também deve ser ponderado o risco de virada maníaca em pacientes bipolares deprimidos. Portanto, riscos e benefícios devem ser levados em consideração ao se avaliar o uso concomitante de lítio e ECT.

O uso de benzodiazepínicos é uma prática comum em pacientes bipolares, em especial durante a internação hospitalar. Os benzodiazepínicos são medicações que aumentam o limiar convulsivante; assim, devem ser usados com parcimônia. Além disso, há relatos de uma diminuição da resposta à ECT com o uso dessa classe de medicações (Jha; Stein, 1996). Em pacientes agitados, deve-se dar preferência ao uso de antipsicóticos.

A combinação tanto de antidepressivos tricíclicos (ADTs) como de inibidores da MAO com ECT deve ser realizada com cautela, devido a alguns relatos de riscos cardiovasculares. Alguns estudos avaliam a potencialização do efeito terapêutico da ECT com o antidepressivo. Em um estudo que avaliou retrospectivamente 5.482 tratamentos em 455 pacientes, a duração da convulsão não foi afetada pela maioria dos antidepressivos, nem foram registrados efeitos colaterais graves. Um aumento significativo da eficácia terapêutica pôde ser visto no grupo de pacientes que recebiam ADTs, inibidores seletivos da recaptação de serotonina ou mirtazapina (Baghai et al., 2006).

Qualquer medicação a ser utilizada antes da aplicação de ECT deve ser ingerida até duas horas antes do procedimento e com o mínimo de água possível, para manutenção de um jejum correto.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ECT é um tratamento biológico, seguro e de extrema utilidade na psiquiatria, em especial devido a sua alta eficácia nos casos de pacientes graves e refratários a medicações. Essa importante ferramenta do arsenal terapêutico não pode deixar de ser utilizada por causa de percepções distorcidas, em função da inexistência de uma explicação simplista de seu funcionamento. Os mecanismos de ação da ECT parecem ser tão complexos quanto as bases biológicas dos transtornos psiquiátricos. A terapêutica da ECT desfaz a lógica de entendimento de que uma alteração de um sistema fisiológico único leva a doenças do comportamento, pois a crise convulsiva induzida possui diversas manifestações, em diferentes sistemas neuronais.

O esforço de futuras pesquisas para uma melhora no entendimento da ECT deve ser direcionado não apenas para o aperfeiçoamento da técnica e a minimização dos efeitos colaterais da terapêutica, mas também para uma maior elucidação dos transtornos psiquiátricos.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. *The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training, and privileging: a task force report of the American Psychiatry Association*. 2nd ed. Washington: American Psychiatry Association, 2001.
- BAGHAI, T. C. et al. The influence of concomitant antidepressant medication on safety, tolerability and clinical effectiveness of electroconvulsive therapy. *The World Journal of Biological Psychiatry*, v. 7, n. 2, p. 82-90, 2006.
- BEYER, J. L.; WEINER, R. D.; GLENN, M. D. *Electroconvulsive therapy: a programmed text*. 2nd ed. Washington: American Psychiatric Press, 1998.
- CHAUDHRY, H. R. et al. Prolactin and beta-endorphin serum elevations after ECT in manic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 102, n. 5, p. 386-389, 2000.
- CHEN, B. et al. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biological Psychiatry*, v. 50, n. 4, p. 260-265, 2001.
- FINK, M. Meduna and the origins of convulsive therapy. *The American Journal of Psychiatry*, v. 141, n. 9, p. 1034-1041, 1984.
- ISHIHARA, K.; SASA, M. Mechanism underlying the therapeutic effects of electroconvulsive therapy (ECT) on depression. *Japanese Journal of Pharmacology*, v. 80, n. 3, p. 185-189, 1999.
- JHA, A.; STEIN, G. Decreased efficacy of combined benzodiazepines and unilateral ECT in treatment of depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 94, n. 2, p. 101-104, 1996.
- KATO, N. Neurophysiological mechanisms of electroconvulsive therapy for depression. *Neuroscience Research*, v. 64, n. 1, p. 3-11, 2009.
- KUNUGI, H. et al. Assessment of the dexamethasone/CRH test as a state-dependent marker for hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis abnormalities in major depressive episode: a multicenter study. *Neuropsychopharmacology*, v. 31, n. 1, p. 212-220, 2005.
- LANDAU, A. M. et al. Electroconvulsive therapy alters dopamine signaling in the striatum of non-human primates. *Neuropsychopharmacology*, v. 36, n. 2, p. 511-518, 2011.
- LISANBY, S. H. et al. Electroconvulsive therapy for depression. *The New England Journal of Medicine*, v. 357, n. 19, p. 1939-1945, 2007.
- LISANBY, S. H. et al. The effects of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events. *Archives of General Psychiatry*, v. 57, n. 6, p. 581-590, 2000.
- MATHÉ, A. A. Neuropeptides and electroconvulsive treatment. *The Journal of ECT*, v. 15, n. 1, p. 60-75, 1999.
- MERKL, A.; HEUSER, I.; BAJBOUG, M. Antidepressant electroconvulsive therapy: mechanism of action, recent advances and limitations. *Experimental Neurology*, v. 219, n. 1, p. 20-26, 2009.
- NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE. *Guidance on the use of electroconvulsive therapy*. London: NICE, 2003.
- PENNEY, J. F. et al. Concurrent and close temporal administration of lithium and ECT. *Convulsive Therapy*, v. 6, n. 2, p. 139-145, 1990.
- PHILIBERT, R. A. et al. Effect of ECT on mortality and clinical outcome in geriatric unipolar depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 56, n. 9, p. 390-394, 1995.
- SACKEIM, H. A. et al. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Archives of General Psychiatry*, v. 57, p. 425-434, 2000.
- SACKEIM, H. A. et al. Effects of pulse width and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *Brain Stimulation*, v. 1, n. 2, p. 71-83, 2008.
- SARTORIUS, A. et al. Elevated spectroscopic glutamate/gamma-amino butyric acid in rats bred for learned helplessness. *Neuroreport*, v. 18, n. 14, p. 1469-1473, 2007.
- SCHMIDT, E. Z. et al. Changes in brain metabolism after ECT-positron emission tomography in the assessment of changes in glucose metabolism subsequent to electroconvulsive therapy: lessons, limitations and future applications. *Journal of Affective Disorders*, v. 106, n. 1/2, p. 203-208, 2008.
- SHEN, H. et al. Electroconvulsive shock regulates serotonin transporter mRNA expression in rat raphe nucleus. *Psychiatry Clinical Neuroscience*, v. 55, n. 1, p. 75-77, 2001.
- SIENAERT, P.; PEUSKENS, J. Anticonvulsants during electroconvulsive therapy: review and recommendations. *The Journal of ECT*, v. 23, n. 2, p. 120-123, 2007.
- STEWART, C. A.; REID, I. C. Repeated ECS and fluoxetine administration have equivalent effects on hippocampal synaptic plasticity. *Psychopharmacology*, v. 148, n. 3, p. 217-223, 2000.



parte III

Os transtornos psiquiátricos

Transtornos de ansiedade

11

Michelle Levitan
Marcos Hortes N. Chagas
José Alexandre de Souza Crippa
Antonio Egidio Nardi

Os principais transtornos de ansiedade incluem transtorno de pânico (TP), transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), transtorno de ansiedade social (TAS) e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC),

Os transtornos de ansiedade impõem ônus individuais e sociais e tendem a ser crônicos e incapacitantes, sobrecarregando o sistema de saúde.

com uma prevalência ao longo da vida de 31,2%. Os transtornos de ansiedade impõem ônus individuais e sociais e tendem a ser crônicos e incapacitantes, sobrecarregando o sistema de saúde.

Os custos econômicos desses transtornos incluem emergência, internação, medicamentos com receita médica, redução de produtividade, absenteísmo e suicídio.

Acredita-se que os transtornos de ansiedade apresentam uma variedade de alterações em neurotransmissores, neuroendócrinas e neuroanatômicas. Avanços notáveis nas neurociências têm possibilitado um refinamento da compreensão da fisiopatologia desses transtornos e um maior entendimento dos mecanismos de tratamentos mais eficazes, os quais, por sua vez,

Acredita-se que os transtornos de ansiedade apresentam uma variedade de alterações em neurotransmissores, neuroendócrinas e neuroanatômicas.

permitem gerar hipóteses testáveis para futuras investigações neurobiológicas e psicofarmacológicas. Este capítulo visa a realização de uma revisão do conhecimento atual da neurobiologia acerca dos transtornos de ansiedade, dividida entre essas diversas áreas de investigação.

TRANSTORNO DE PÂNICO

O TP é caracterizado pela presença de ataques de pânico recorrentes e inesperados, definidos como episódios de intenso medo ou desconforto, com alta ativação cognitiva e autonômica. Estudos epidemiológicos indicam

O TP é caracterizado pela presença de ataques de pânico recorrentes e inesperados, definidos como episódios de intenso medo ou desconforto, com alta ativação cognitiva e autonômica.

que a prevalência do TP durante toda a vida situa-se entre 1,5 e 3,5%. As taxas de prevalência anual estão entre 1 e 2%.

Modelo neuroanatômico

Segundo a hipótese neuroanatômica de Gorman e colaboradores (2000), os ataques de pânico se originariam de uma disfunção na rede cerebral do medo, que integra várias estruturas do tronco encefálico, a amígdala e os hipotálamos medial e cortical. O núcleo

Segundo a hipótese neuroanatômica de Gorman e colaboradores (2000), os ataques de pânico se originariam de uma disfunção na rede cerebral do medo, que integra várias estruturas do tronco encefálico, a amígdala e os hipotálamos medial e cortical.

da amígdala atua como ponto principal de disseminação de informações, o qual coordena respostas autonômicas e comportamentais. Conexões eferentes no núcleo central da amígdala alcançariam o núcleo parabraquial, produzindo aumento na respiração; o núcleo lateral do hipotálamo, ativando o sistema

nervoso simpático; o *locus ceruleus*, causando um aumento na pressão sanguínea e nos batimentos cardíacos, bem como a resposta

comportamental de medo; e o núcleo paraventricular do hipotálamo, provocando aumento na liberação de adrenocorticoides. Além disso, há uma projeção à região cinzenta peridural, responsável por comportamentos defensivos adicionais, como o *freezing* (Fig. 11.1).

Neuroimagem

Ao longo das últimas décadas, técnicas de neuroimagem vêm sendo implementadas com o objetivo de melhor esclarecer as estruturas cerebrais envolvidas nos transtornos de ansiedade.

Utilizando a tomografia computadorizada com emissão de fóton único (SPECT), um estudo identificou menor metabolismo

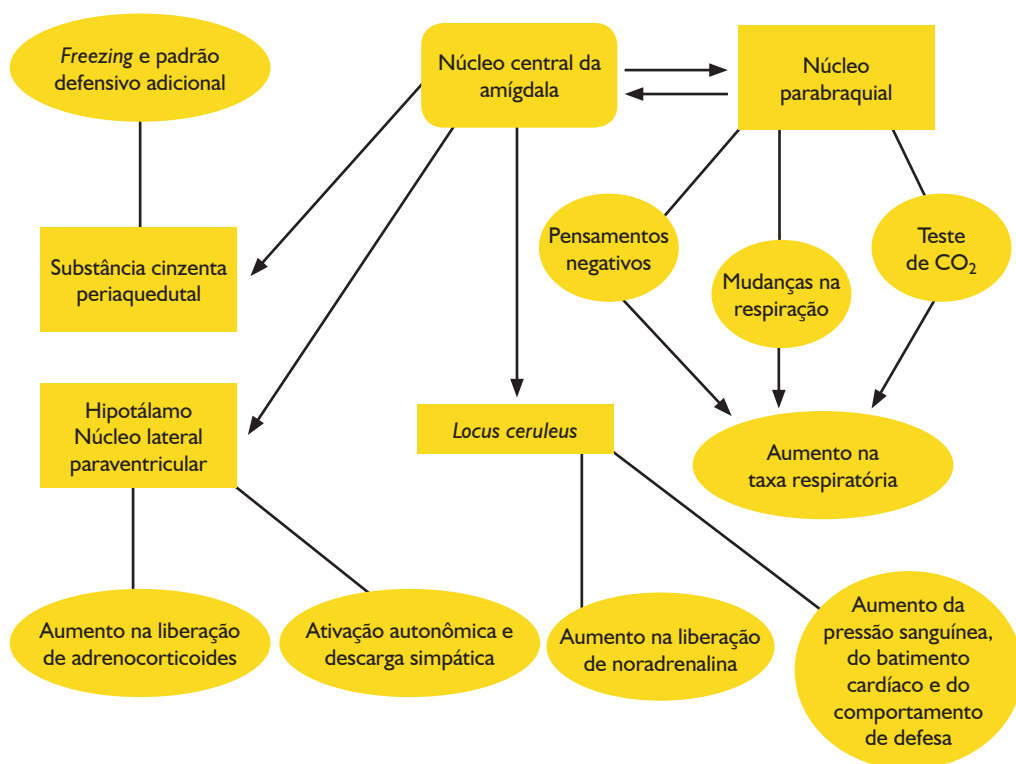


FIGURA 11.1

Circuito do medo.

no lobo parietal inferior e fluxo de sangue cerebral (FSC) diminuído globalmente em pacientes com TP quando comparados a controles (Lee et al., 2006).

Os resultados de estudos com tomografia por emissão de pósitron (PET) têm demonstrado elevadas taxas de captação de glicose na amígdala, no hipocampo, no tálamo, na medula e no cerebelo, as quais tendem a se normalizar com tratamento farmacológico ou terapia cognitivo-comportamental (TCC), sugerindo que o aumento nessas regiões é estado-dependente.

Em uma revisão da literatura sobre estudos com ressonância nuclear magnética funcional (RNMf) no TP, não foram identificadas anormalidades nos gânglios de base, mas houve redução no volume do lobo temporal. Em estudos com RNMf durante o repouso, foi detectada atividade anormal no hipocampo, na amígdala e no giro do cíngulo, e, quando usada na apresentação de estímulos negativos, evidenciou a ativação do giro do cíngulo esquerdo posterior e do córtex frontal medial esquerdo (Bystritsky et al., 2001; Maddock et al., 2003).

Além disso, por meio da técnica de morfometria baseada em voxel (VBM), identificou-se uma diminuição da substância cinzenta no giro para-hipocampal esquerdo de pacientes com TP quando comparados a controles.

Sistemas neuroendócrinos

Estudos com TP encontraram concentrações aumentadas de cortisol noturno, com valores correspondentes àqueles encontrados em distúrbios do sono.

Estudos com TP encontraram concentrações aumentadas de cortisol noturno, com valores correspondentes àqueles encontrados em distúrbios do sono, além de maior concentração de cortisol plasmático basal, correlacionado positivamente com o risco de ataque de pânico depois da administração de lactato de sódio. Em um experimen-

to com doxapram, foi observado um aumento exagerado do hormônio adrenocorticotrópico, aventando a hipótese de que esses pacientes sejam hipersensíveis à ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA) em situações ameaçadoras.

Neurotransmissores

A maior evidência para a hipótese da alteração na função serotoninérgica no TP provém do fato de que agentes inibidores da recaptação do 5-HT pré-sináptico, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), são muito eficazes no tratamento do TP.

No tratamento com fluoxetina por 12 semanas, pacientes com TP apresentaram uma diminuição nos níveis plasmáticos de 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol, o maior metabólito de noradrenalina. Sugere-se que, aumentando a atividade serotoninérgica no sistema nervoso central, ocorra um efeito secundário de desaceleração da atividade noradrenérgica, como diminuição dos sintomas cardiovasculares associados aos ataques de pânico. Além disso, o tratamento a longo prazo com antidepressivos ISRSs parece reduzir a liberação hipotalâmica do fator de liberação de corticotropina (CRF), associado à ativação de áreas associadas ao medo.

Em pacientes com TP não medicados, vem sendo observado um aumento de sítios de ligação de benzodiazepínicos (BDZs) no córtex temporal e no giro frontal lateral direito, bem como uma diminuição de sítios de ligação no hipocampo esquerdo. Em um estudo com espectroscopia por ressonância magnética (ERM), foram encontradas baixas concentrações do neurotransmissor ácido γ -aminobutírico (GABA) no córtex occipital e nos gânglios da base. Além disso, pacientes com TP e história familiar de transtornos de ansiedade e do humor apresentaram uma diminuição cortical das concentrações do GABA (Cortese; Phan, 2005).

Estudos com SPECT revelaram diminuição nos sítios de ligação da sertralina no mesencéfalo, no lobo bilateral temporal e no tálamo. A magnitude da diminuição pa-

rece estar correlacionada com a gravidade dos sintomas e se normaliza em pacientes com TP em remissão.

Neurotransmissores nos desafios farmacológicos

A indução farmacológica de ataques de pânico em laboratório tem sido uma das estratégias na pesquisa com TP. Essa técnica permite a avaliação da eficácia de drogas para o TP e torna possível o estudo dos ataques de pânico em condições controladas.

A indução farmacológica de ataques de pânico em laboratório tem sido uma das estratégias na pesquisa com TP. Essa técnica permite a avaliação da eficácia de drogas para o TP e torna possível o estudo dos ataques de pânico em condições controladas (Valença et al., 2002).

Em um estudo duplo-cego randomizado com alprazolam e placebo, pacientes com TP submeteram-se a inalação de CO₂ a 35%, sendo que 7 dos 10 que receberam placebo apresentaram ataques de pânico, contra apenas 1 dos 10 submetidos ao alprazolam antes do experimento. Em outro estudo, o grupo submeteu pacientes com TP a CO₂ a 35% e, uma semana depois, a cafeína. Durante o teste de CO₂, 61,4% dos indivíduos apresentaram ataque de pânico *versus* 45,8% daqueles que receberam cafeína. Todos os pacientes que apresentaram ataques de pânico durante o experimento com cafeína também os apresentaram com CO₂.

Com o objetivo de avaliar a eficácia de antidepressivos, 70 pacientes com TP iniciaram tratamento com imipramina (20 mg/dia), paroxetina (10 mg/dia) ou sertralina (25 mg/dia) após resposta positiva ao teste de indução de pânico com CO₂ a 35%. Após o sétimo dia, a queda das respostas positivas ao CO₂ foi estatisticamente significativa nos grupos, com a diminuição da sensibilidade ao CO₂ no período inicial de uma semana.

Nos estudos com neuroimagem, a partir da administração do estimulante respi-

ratório doxapram, os pacientes com TP, se comparados ao grupo-controle, exibiram uma maior diminuição no FSC e aumento na atividade no giro do cíngulo e na amígdala enquanto experimentavam sintomas de pânico. Em algumas pesquisas com lactato de sódio, a RNMf evidenciou a ativação do córtex orbifrontal e do córtex esquerdo occipital, além de menor ativação no hipocampo e na amígdala.

Neurotransmissores e tratamento

Os ISRSs atualmente são considerados medicações de primeira linha para o TP, em função de sua eficácia com o perfil adequado de efeitos colaterais.

Em estudos controlados randomizados (ECRs), a paroxetina (40 mg/dia) utilizada por 10 semanas reduziu o número de ataques de pânico, assim como a sertralina (50-100 mg/dia). Essa melhora também foi observada em estudos com fluoxetina (20 mg/dia) e escitalopram (10-20 mg/dia) durante 12 semanas. Em um estudo comparativo entre a venlafaxina (75-150 mg/dia) e a paroxetina (40 mg/dia) durante 12 semanas, foi observada melhora semelhante com as duas medicações.

Apesar de não serem a primeira escolha no tratamento do TP, os BDZs também apresentam boa taxa de sucesso. Em uma coorte de três anos com o uso de clonazepam (1-4 mg/dia) no TP, 95% do grupo não apresentava mais ataques de pânico ao final do tratamento.

Genética

O TP é considerado o mais hereditário dos transtornos de ansiedade, sendo possivelmente transmitido pelo

Os ISRSs atualmente são considerados medicações de primeira linha para o TP.

O TP é considerado o mais hereditário dos transtornos de ansiedade.

modelo de agregação familiar. Parentes de primeiro grau de pacientes com TP apresentam risco de 5 a 16% de desenvolvê-lo (Smoller et al., 2008). Além disso, o risco de TP entre parentes de primeiro grau é 17 vezes maior quando há início precoce do transtorno (antes dos 20 anos) e seis vezes maior quando ocorre após os 20 anos. Estudos com gêmeos apontam para uma taxa de 30 a 40% na variância da vulnerabilidade ao TP determinada por fatores genéticos. As regiões cromossômicas 13q, 14q, 22q, 4q31-q34 e, provavelmente, 9q31 parecem estar associadas com a transmissão de fenótipos do TP.

TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

O TAG é caracterizado por preocupações excessivas referentes a acontecimentos ou atividades na maioria dos dias.

O TAG é caracterizado por preocupações excessivas referentes a acontecimentos ou atividades na maioria dos dias. Em uma amostra da comunidade, a prevalência em um ano para o

TAG foi de aproximadamente 3%, e a taxa de prevalência durante a vida, de 5%.

Neuroimagem

Por meio da tomografia por emissão de pósitrons, observaram-se elevadas taxas metabólicas nos lobos occipital, temporal e frontal, bem como metabolismo reduzido nos gânglios basais no grupo com TAG comparado ao controle.

Por meio da tomografia por emissão de pósitrons, observaram-se elevadas taxas metabólicas nos lobos occipital, temporal e frontal, bem como metabolismo reduzido nos gânglios basais no grupo com TAG comparado ao controle. A RNMf e a SPECT evidenciaram homogeneidade na distribuição do

receptor de ligação BDZ em indivíduos com TAG e uma redução significativa no polo temporal esquerdo (Maron et al., 2004).

Em estudos com imagem estrutural do TAG em crianças, altas taxas de substância cinzenta e branca no lobo superior temporal foram reportadas (De Bellis et al., 2002), além de maior volume da amígdala, provavelmente devido à hipertrofia induzida pelo estresse (Cortese; Phan, 2005). Uma alta atividade no córtex pré-frontal ventrolateral foi encontrada em adolescentes com TAG em repouso, enquanto, no processo emocional negativo (p. ex., observar rostos com raiva), se observou elevada ativação da amígdala e da ínsula (Engel et al., 2009).

Sistemas neuroendócrinos

Poucos estudos examinaram a reatividade do eixo HPA em pacientes com TAG, com poucas evidências de hipercortisolismo ou alta concentração de fator liberador da corticotrofina (CRF). Dois estudos evidenciaram taxas de não supressão de dexametasona entre 27 e 38%, sugerindo anormalidades na regulação do HHA no TAG.

Neurotransmissores

Uma desregulação do receptor regulatório GABA_A é observada em pacientes com TAG, fato que vem sendo envolvido nas hipóteses sobre sua etiologia (Nutt, 2001). Como suporte para essa teoria está o fato de que os sintomas do TAG são tratados de modo eficaz com facilitadores do GABA_A, como BDZs e barbitúricos (Nemeroff, 2003).

Além disso, um menor número de sítios de ligação de BDZs nas plaquetas e nos linfócitos vem sendo relatado em pacientes com TAG. Em dois estudos, o tratamento com BDZ levou ao aumento no número de sítios de ligação periféricos, contribuindo com a noção de que o TAG se manifesta pela atividade diminuída dos receptores de BDZ.

O envolvimento do 5-HT no TAG vem sendo pesquisado em estudos clínicos. Pesquisas apontam para uma diminuição dos

sítios de ligação de paroxetina plaquetária em pacientes com TAG, além da diminuição de líquido cefalorraquidiano de 5-HT. Em geral, resultados reiteram o envolvimento dos receptores 5-HT_{2c} e 5-HT_{2a} e sugerem que as drogas com efeitos serotoninérgicos apresentam potencial de tratamento para o TAG.

Estudos também evidenciam uma hipersensibilidade de pacientes com TAG aos antagonistas do hormônio colicistoquinina (CCK), que, em animais, está associado ao medo, e apontam o CCK-4 e o CCK-8S no envolvimento com o TAG. O CCK também parece integrar-se com o sistema noradrenérgico no TAG, aumentando a atividade do *locus ceruleus*. Dessa forma, a ação ansiogênica do CCK pode ser direta ou indireta pelo efeito modulatório sobre o 5-HT ou noradrenalina.

Neurotransmissores nos desafios farmacológicos

Estudos que utilizaram a inalação de CO₂ a 5% em pacientes com TAG não evidenciaram a ocorrência de ataques de pânico. Por outro lado, pacientes submetidos a CO₂ a 35% apresentaram menos ansiedade e ataques de pânico do que aqueles com TP, mas com aumentos similares nos sintomas somáticos. Em um experimento com lactato de sódio, pacientes com TAG tiveram ataques de pânico em uma menor taxa (11 *versus* 41%) do que os com TP, porém com mais sintomas de ansiedade do que os controles. Em outro estudo com a mesma metodologia, as taxas de ataques de pânico foram de 26% para pacientes com TP *versus* 13% para aqueles com TAG.

Neurotransmissores e tratamento

Os BDZs são eficazes no tratamento do TAG, especialmente no controle de sintomas autonômicos, porém menos eficazes, ou até piorando os sintomas psíquicos, como irritação e preocupação. Dos poucos estudos controlados que comprovaram o benefício do uso de BDZs a longo prazo, observou-se que

essa medicação é, em geral, bem tolerada e apresenta rápida eficácia.

Alguns ECRs duplos-cegos, controlados por placebo, demonstraram a eficácia dos ISRSs e dos inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina (ISRNs) para o TAG. Em dois estudos de oito semanas, a paroxetina em doses fixas (20-40 mg) ou flexíveis (20-50 mg/dia) levou a maior diminuição na ansiedade do que o grupo-placebo, com taxas de remissão de 68 e 47%, respectivamente. O escitalopram, um ISRS, também se mostrou eficaz em doses flexíveis (10-20 mg/dia), levando a melhora de 58% no grupo com TAG *versus* 38% no grupo-placebo. O ISRN venlafaxina XR, com doses fixas de 37,5 e 75 mg/dia e flexíveis de 75 a 225 mg/dia, provocou maior diminuição da ansiedade em comparação ao grupo-placebo.

Genética

A contribuição genética do TAG é menos substancial do que em outros transtornos de ansiedade. As evidências genéticas são apoiadas pelo modelo de agregação familiar. Estudos mostraram que parentes de primeiro grau de pacientes com TAG apresentam taxas elevadas de transtornos de ansiedade e de humor. Um grupo de pesquisa evidenciou que 19,5% dos parentes de primeiro grau de pacientes com TAG desenvolveram o TAG *versus* 3,5% do grupo-controle, com risco relativo de 5,6, quando comparado a outros transtornos de ansiedade.

Um estudo com mais de 3 mil pares de gêmeos encontrou uma agregação mode-

Os BDZs são eficazes no tratamento do TAG, especialmente no controle de sintomas autonômicos, porém menos eficazes, ou até piorando os sintomas psíquicos, como irritação e preocupação.

A contribuição genética do TAG é menos substancial do que em outros transtornos de ansiedade.

rada do TAG, com similar herdabilidade em mulheres e homens no mesmo sexo ou em sexo oposto de pares (Hettema et al., 2001). Em outro estudo com 12 pares de gêmeos monozigóticos e 20 pares de gêmeos dizigóticos, nenhum dos monozigóticos e só um dos dizigóticos foi concordante para TAG. Outros autores constataram que 21,5% de 63 pares de gêmeos monozigóticos eram concordantes para o TAG, em comparação com 13,5% de 81 pares dizigóticos. Em geral, pesquisas com gêmeos estimam que o TAG tenha aproximadamente 30% de herdabilidade.

TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO

O TEPT ocorre devido à exposição a um evento traumático, havendo revivência da experiência, esquiva, entorpecimento e excitabilidade aumentada. Estudos comunitários revelam uma prevalência durante a vida que varia de 1 a 14%.

O TEPT ocorre devido à exposição a um evento traumático, havendo revivência da experiência, esquiva, entorpecimento e excitabilidade aumentada. Estudos comunitários revelam uma prevalência durante a vida que varia de 1 a 14%.

Ainda que 50 a 90% da população possa ser exposta a eventos traumáticos na vida, a prevalência de TEPT é de cerca de 8%. Clinicamente, o TEPT é caracterizado por revivências do evento traumático (*flashbacks*, pesadelos), sintomas dissociativos e ativação psicomotora (hipervigilância, distúrbios do sono, dificuldades de concentração).

Modelo neuroanatômico

O hipocampo tem sido a principal estrutura investigada no TEPT, dado seu clássico envolvimento no processo da memória. A diminuição hipocampal devido à exposição a múltiplos estressores foi inicialmen-

te estudada em animais, sendo mais tarde confirmada em diversos estudos com pacientes com TEPT.

Outras regiões neuroanatômicas com relação funcional com sistemas subcorticais que regulam o medo, em particular a amígdala, também vêm sendo associadas ao TEPT. O envolvimento dessas regiões poderia explicar os múltiplos sintomas de ansiedade presentes no TEPT. Recentemente, uma maior atenção tem sido dada ao cíngulo anterior, estrutura relacionada ao medo condicionado, a qual poderia explicar a hiper-reatividade emocional e comportamental presente no TEPT.

O hipocampo tem sido a principal estrutura investigada no TEPT, dado seu clássico envolvimento no processo da memória.

Neuroimagem

Uma das técnicas de neuroimagem utilizadas para estudar o TEPT é a ERM, a qual é utilizada para mensurar metabólitos cerebrais *in vivo* e, assim, avaliar de forma indireta a viabilidade e atividade neuronal.

Uma recente metanálise dos estudos de EMS no TEPT encontrou evidências de redução das concentrações de N-acetil-aspartato (NAA) no hipocampo esquerdo de pacientes com TEPT, comparados a sujeitos saudáveis ou com história de exposição a eventos traumáticos, mas que não desenvolveram TEPT. No hipocampo direito, também se evidenciou diminuição da concentração de NAA, mas apenas na comparação do grupo TEPT e não TEPT. A relação NAA/fosfocreatina (Cr) também parece estar diminuída no cíngulo anterior ao se comparar um grupo TEPT com um grupo de sujeitos saudáveis. A redução de NAA pode refletir uma diminuição da viabilidade e da densidade neuronal nessas regiões.

Outro metabólito estudado foi a colina (Cho). Trata-se de um marcador que reflete o *turnover* da membrana celular e apresenta alta concentração de substância branca em função da presença de células da glia. A

relação Cho/Cr parece estar aumentada no cíngulo anterior no TEPT, mas os resultados ainda são inconclusivos. Esses dados podem sugerir uma desproporção entre substância branca e cinzenta, resultante de uma possível atrofia de substância cinzenta no TEPT, porém mais estudos são necessários.

Entre os estudos de neuroimagem estrutural, a diminuição do hipocampo é um achado frequente (Ferrari et al., 2008). Atualmente, outras estruturas têm recebido interesse na investigação da etiologia do TEPT, como a redução volumétrica do cíngulo anterior, apesar de alguns estudos divergirem em relação à lateralidade, e o córtex cingulado anterior, por sua relação com regiões envolvidas na ansiedade, como a amígdala e o *locus ceruleus*. Da mesma forma, alguns estudos apontam para uma redução volumétrica da ínsula, outra estrutura estreitamente relacionada à amígdala (Ferrari et al., 2008).

Sistemas neuroendócrinos

O eixo HHA é o principal sistema neuroendócrino de resposta ao estresse. O TEPT

O eixo HHA é o principal sistema neuroendócrino de resposta ao estresse. O TEPT tem sido associado a alterações no funcionamento desse sistema.

tem sido associado a alterações no funcionamento desse sistema.

Sabe-se que, em eventos estressores agudos, existe uma ativação do eixo HHA, com consequente aumento

das concentrações de cortisol. Todavia, os estudos com pacientes com TEPT parecem caminhar na contramão desses achados, com diminuição da concentração sanguínea e urinária do cortisol, quando comparado com controles saudáveis ou com outros diagnósticos. Apesar de ainda existirem controvérsias relativas a esses resultados, os pacientes com TEPT parecem apresentar hipoativação do eixo HHA e hiperativação simpática.

Neurotransmissores

Acredita-se que o sistema serotoninérgico está amplamente envolvido na manifestação de estresse e ansiedade, e respostas ao tratamento com ISRSs confirmam o envolvimento desse sistema na etiopatologia do TEPT. Um estudo avaliou o efeito da depleção aguda de triptofano, aminoácido

Acredita-se que o sistema serotoninérgico está amplamente envolvido na manifestação de estresse e ansiedade, e respostas ao tratamento com ISRSs confirmam o envolvimento desse sistema na etiopatologia do TEPT.

necessário para a produção de serotonina, em 10 voluntários com TEPT em remissão. Nesse estudo, os pacientes eram expostos aos elementos mais marcantes de suas experiências traumáticas e, em seguida, eram realizadas medidas psicofisiológicas. Os sintomas de reexperiências, evitação/dissociação e hipervigilância foram maiores na depleção aguda de triptofano se comparados com o *sham* da depleção de triptofano. Esses dados sugerem que a serotonina desempenha um importante papel na resposta de estresse, provavelmente por meio do aumento da disponibilidade sináptica de serotonina e da ligação aos receptores pré e pós-sinápticos.

Neurotransmissores e tratamento

Os ISRSs são as medicações mais estudadas no TEPT, mostrando-se efetivas em ensaios clínicos com até 12 semanas e na manutenção para prevenção de recaídas no período entre 6 a 12 meses. No tratamento de pacientes com TEPT e depressão maior, foram encontra-

Os ISRSs são as medicações mais estudadas no TEPT, mostrando-se efetivas em ensaios clínicos.

dos resultados mais satisfatórios em pacientes em uso de antidepressivos predominantemente serotoninérgicos (sertralina e fluoxetina) do que naqueles em uso dos predominantemente noradrenérgicos (nortriptilina e desipramina).

Estudos com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), sobretudo a fenelzina, são inconsistentes, assim como aqueles com antidepressivos tricíclicos. Os BDZs parecem diminuir sintomas de ansiedade, porém não atuam diretamente nos sintomas nucleares do TEPT, devendo, assim, ser usados como adjuvantes no tratamento.

Genética

Existem evidências para herdabilidade tanto de sintomas gerais do TEPT como para os sintomas específicos (*flashbacks* e revivências, evitação, hipervigilância, sintomas dissociativos).

Existem evidências para herdabilidade tanto de sintomas gerais do TEPT como para os sintomas específicos (*flashbacks* e revivências, evitação, hipervigilância, sintomas dissociativos). O TEPT parece apresentar herdabilidade moderada, com os fatores ge-

néticos explicando aproximadamente 28 a 36% da variação dos *clusters* de sintomas do TEPT e 38% dos sintomas gerais.

Modelos cognitivo-comportamentais de transtornos de ansiedade têm associado a aquisição do medo condicionado com o alelo curto 5-HTTLPR. Estudos com TEPT apontam para uma baixa expressão da variante desse gene.

TRANSTORNO DE ANSIEDADE SOCIAL

O TAS é o transtorno de ansiedade mais frequente e pode estar presente em até 16% da população. Seu quadro clínico é caracterizado por um medo excessivo de ser observado, avaliado negativamente ou humi-

lhado em situações sociais, em geral acompanhado de sintomas físicos e/ou evitação da situação temida.

Neuroimagem

A grande maioria dos estudos com RNMf e TAS aponta para uma ativação da amígdala em relação a um grupo-controle, mesmo utilizando diferentes paradigmas. Outras estruturas envolvidas no TAS nos estudos com RNMf são: ínsula, giro para-hipocampal e córtex cingulado anterior.

Em relação à utilização da técnica de ERM, os estudos apontam para uma diminuição da razão NAA/Cho e NAA/Cr nos gânglios da base. Além disso, um aumento dos níveis de glutamato (em relação à creatina) no cíngulo anterior em pacientes com TAS em comparação a controles saudáveis também foi relatado (Trzesniak et al., 2008).

Os primeiros estudos com PET mostraram aumento do fluxo sanguíneo cerebral regional (FSCr) na região do complexo amigdalóide direito em indivíduos com TAS em comparação com controles, durante a fase de indução de ansiedade de uma tarefa de falar em público. Em relação às regiões corticais, houve diminuição do FSCr no grupo TAS e aumento no grupo-controle durante o falar em público na região orbitofrontal e na ínsula. Esses autores propõem que o aumento do FSCr no complexo amigdalóide

O TAS é o transtorno de ansiedade mais frequente e pode estar presente em até 16% da população. Seu quadro clínico é caracterizado por um medo excessivo de ser observado, avaliado negativamente ou humilhado em situações sociais, em geral acompanhado de sintomas físicos e/ou evitação da situação temida.

A grande maioria dos estudos com RNMf e TAS aponta para uma ativação da amígdala em relação a um grupo-controle, mesmo utilizando diferentes paradigmas.

e a diminuição na região cortical poderiam estar associados a uma desregulação emocional, com falha na inibição dos afetos negativos.

Estudos neuroendócrinos

O efeito da infusão de hormônio liberador da tireotrofina (TRH) em pacientes com TAS e com TP não apresentou diferenças significativas em relação ao grupo-controle, com exceção de um aumento da pressão arterial média após um minuto de infusão de TRH.

Em relação à dosagem de cortisol urinário e ao teste de supressão de dexametasona, os estudos não encontraram diferenças significativas nos níveis urinários de cortisol dos sujeitos com fobia social e do grupo-controle. Os testes de supressão de dexametasona também falharam na procura de diferenças: tanto o nível de supressão quanto o cortisol sérico não diferiram do grupo-controle às 16 horas do dia seguinte ao teste. Evidências para uma alteração no eixo hormônio-liberador de GH-GH-fator GI-1 vêm dos estudos da resposta à clonidina e da observação de cães da raça pointer. Esses dados sugerem normalidade nos eixos neuroendócrinos hipotalâmicos-hipofisários.

Em um estudo que avaliou o efeito da mudança da posição supina para a ortostática em 14 pacientes com TAS, 20 com transtorno de pânico e 20 voluntários normais, os pacientes com TAS apresentaram níveis plasmáticos de noradrenalina maiores que os dos outros grupos, antes e depois de cinco minutos, e aumento absoluto e percentual dos níveis de noradrenalina idêntico aos outros grupos.

Neurotransmissores

Os dois principais sistemas envolvidos no TAS parecem ser o serotoninérgico e o dopaminérgico.

Os dois principais sistemas envolvidos no TAS parecem ser o serotoninérgico e o dopaminérgico. Um estudo de neuroi-

magem (PET) recente utilizou um marcador para investigar a ligação ao receptor 5-HT_{1A} e encontrou uma ligação significativamente menor ao receptor 5-HT_{1A} em regiões límbicas e paralímbicas (amígdala, núcleo dorsal da rafe, ínsula e cíngulo anterior) nos pacientes com TAS em comparação aos controles saudáveis. Esses achados apontam para um possível papel dos receptores 5-HT_{1A} na fisiopatologia do TAS.

De forma semelhante, estudos com SPECT buscaram avaliar o envolvimento dos receptores dopaminérgicos na neurobiologia do TAS (Freitas-Ferrari et al., 2010). Sítios de recaptação de dopamina marcadamente mais baixos foram encontrados em pacientes com TAS, se comparados a indivíduos saudáveis. Em outro estudo, da mesma forma, o potencial de ligação dos receptores D₂ no estriado foi significativamente menor no grupo com TAS do que no grupo-controle. Todavia, outros estudos falharam em reproduzir tais achados (Freitas-Ferrari et al., 2010).

Neurotransmissores e tratamento

As principais classes de medicamentos utilizadas para o tratamento do TAS, com eficácia comprovada em ECRs controlados por placebo e com perfil favorável de efeitos adversos, são os ISRSs e os IRSNs. Os IMAOs e os BDZs também apresentam forte evidência de eficácia, mas não são considerados medicações de primeira escolha nos algoritmos de tratamento, em função do perfil pouco favorável de efeitos adversos e do risco de abuso e dependência, respectivamente.

A eficácia dos ISRSs é evidenciada em muitos estudos. Em um ECR com sertralina, o uso desse antidepressivo em doses flexíveis entre 50 e 200 mg/dia mostrou-se eficaz em reduzir os sintomas fóbicos ansiosos após 12 semanas, com taxa de resposta de 55,6 *versus* 29% com o uso de placebo. Da mesma forma, em um estudo de 28 semanas utilizando um IRSN, a venlafaxina de liberação estendida demonstrou eficácia no TAS tanto em doses baixas

(75 mg/dia) como em doses maiores (150 e 225 mg/dia), com taxa de resposta e remissão de 58 e 31% dos pacientes, respectivamente. O grupo-placebo apresentou taxas de resposta e remissão inferiores, de 33 e 16%, respectivamente.

Em relação às outras medicações, a fenelzina (IMAO irreversível) mostrou-se eficaz no TAS, enquanto os estudos com moclobemida (IMAO reversível) apresentaram resultados conflitantes na literatura. Recentemente, nosso grupo relatou a eficácia da agomelatina em um caso de TAS refratário a outras classes medicamentosas.

Estudos com BDZs demonstraram a eficácia dessa classe, possivelmente por sua ação em receptores gabaérgicos e inibição dos sintomas ansiosos.

Genética

Os fatores genéticos parecem exercer papel importante no desenvolvimento do TAS. A frequência de TAS é maior em parentes de primeiro grau de sujeitos com o transtorno do que em controles saudáveis.

Os fatores genéticos parecem exercer papel importante no desenvolvimento do TAS. A frequência de TAS é maior em parentes de primeiro grau de sujeitos com o transtorno do que em controles saudáveis (16 versus 5%). Além disso, a transmissão familiar pa-

rece ser três vezes maior no TAS generalizado do que no TAS circunscrito.

Em relação aos estudos com gêmeos, existe maior taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos (24%) em comparação com dizigóticos (15%). Estima-se que a herdabilidade seja de 0,65. Alguns estudos têm avaliado características relacionadas ao TAS, como comportamento inibido e medo da avaliação negativa. Em uma amostra de adultos, foi encontrada uma herdabilidade de 0,48 para o medo de avaliação negativa.

Poucos genes vêm sendo associados a fobias, embora uma associação com o

COMT (MAO-A) e o transportador de dopamina (DAT1) tenha sido citada. Outra hipótese seria uma associação entre traços de ansiedade e de genes responsáveis pelo transporte de 5-HT.

TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO

O TOC é caracterizado pela presença de pensamentos obsessivos/intrusivos, comportamentos compulsivos ou ambos. Segundo o National Comorbidity Survey Replication, a prevalência de TOC na vida é de 2,3% e, nos últimos 12 meses, de 1,2% (Kessler et al., 2005). Apesar da prevalência relativamente baixa, mais de um quarto das pessoas relatou apresentar experiências obsessivas/compulsivas alguma vez na vida.

O TOC é caracterizado pela presença de pensamentos obsessivos/intrusivos, comportamentos compulsivos ou ambos. Segundo o National Comorbidity Survey Replication, a prevalência de TOC na vida é de 2,3% e, nos últimos 12 meses, de 1,2% (Kessler et al., 2005).

Modelo neuroanatômico

Os principais modelos neuroanatômicos propostos para o TOC apontam para o envolvimento de estruturas corticais e subcorticais e seus circuitos.

O envolvimento do córtex orbitofrontal, do cíngulo anterior, dos gânglios da base e do tálamo é sustentado pelo conhecido papel dos circuitos orbitofrontal-subcortical no processamento de informações responsáveis pelo iní-

Os principais modelos neuroanatômicos propostos para o TOC apontam para o envolvimento de estruturas corticais e subcorticais e seus circuitos.

cio de repostas comportamentais que necessitam da consciência apenas de modo breve. Classicamente, esse circuito consiste em uma via direta e uma indireta, de forma que, no TOC, poderia existir uma hiperativação desta via.

Neuroimagem

Um grande número de estudos na área de neuroimagem vem sendo realizado em pacientes com TOC. Os principais modelos postulam alterações envolvendo, sobretudo, o circuito orbitofrontal-estriado-talâmico.

Um grande número de estudos na área de neuroimagem vem sendo realizado em pacientes com TOC, buscando propor novas hipóteses etiológicas para esse transtorno de ansiedade (Van Den Heuvel et al., 2005). Os principais modelos postulam alterações envolvendo, sobretudo, o circuito

orbitofrontal-estriado-talâmico.

Estudos de neuroimagem estrutural encontraram redução volumétrica do córtex orbitofrontal, bilateral ou somente à esquerda, apesar de alguns estudos terem falhado em reproduzir tais achados (Ferrari et al., 2008). Em estudos com população infantil que não havia recebido tratamento, um menor volume do globo pálido e um maior volume do córtex cingulado anterior foram encontrados, assim como um aumento da hipófise. Outros achados incluem: menor volume do hipocampo e da amígdala, aumento do cíngulo anterior e deformidades talâmicas.

Um estudo com SPECT sugeriu menor disponibilidade de receptores D2 no estriado. Dois estudos de RNMf demonstraram diminuição da ativação no córtex orbitofrontal, no tálamo e nos gânglios da base. Uma metanálise sumarizou os estudos com as técnicas PET e SPECT em pacientes com TOC e reforçou os achados anteriores, enfatizando as regiões do giro orbital e a cabeça do núcleo caudado.

Sistemas neuroendócrinos

A arginina vasopressina (ArgV) é um neuropeptídeo hormonal secretado pelo lobo posterior da hipófise. Sabe-se que neurônios nos núcleos supraquiasmático e paraventricular contendo ArgV projetam-se para áreas límbicas, como o hipocampo e o núcleo ventral da amígdala. A observação de sintomas obsessivo-compulsivos em pacientes com diabetes insípido, nos quais os níveis de ArgV estão aumentados, sugeriram uma possível relação entre a ArgV e o TOC. Estudos mostrando a associação entre ArgV e reforçamento de componentes da memória como aquisição, manutenção e recordação e comportamentos de *grooming* destacaram ainda mais essa relação.

Comparados a controles saudáveis, pacientes com TOC demonstram níveis aumentados de ArgV no LCS. A interação entre 5-HT e ArgV também foi descrita, e, possivelmente, a 5-HT age estimulando a liberação de ArgV. Sabe-se que vias originadas no núcleo dorsal da rafe com direção ao hipocampo e à amígdala são essenciais para os efeitos da ArgV na memória.

A ocitocina, outro neuropeptídeo produzido na hipófise, apresenta uma ação de atenuar a consolidação da memória e da recordação. Além disso, parece facilitar a extinção da resposta ativa de esquiva e atenuar o comportamento passivo de esquiva. Em estudos com ratos, a administração central de ocitocina aumentou o comportamento de *grooming*.

O CRF e o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) também foram estudados, mas os resultados obtidos em estudos com pacientes com TOC foram inconsistentes.

Neurotransmissores

A melhora dos sintomas obsessivo-compulsivos com o uso de ISRSs aponta o envolvimento do sistema serotoninérgico na fisiopatologia do TOC. Os receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} têm sido considerados os mais im-

A melhora dos sintomas obsessivo-compulsivos com o uso de ISRSs aponta o envolvimento do sistema serotoninérgico na fisiopatologia do TOC.

estimula o receptor 5-HT_{2C}, exacerba os sintomas obsessivos.

Apesar da eficácia dos ISRSs, cerca de 40 a 60% dos pacientes com TOC não respondem de modo adequado ao tratamento

etiologia do TOC. Recentemente, uma atenção especial vem sendo dada ao sistema glutamatérgico, e investigações com ERM têm relatado evidências de níveis elevados de glutamato em diversas regiões do cérebro.

Neurotransmissores e tratamento

Apesar de a maioria dos pacientes com TOC manifestar um curso crônico, os ensaios clínicos com ISRSs e clomipramina, um antidepressivo tricíclico com ação predominantemente serotoninérgica, mostraram uma superioridade desses agentes sobre o placebo. Em relação a antidepressivos com outros mecanismos de ação, a venlafaxina mostrou-se efetiva sobretudo em estudos comparativos com medicações ativas, e a mirtazapina foi efetiva em um estudo aberto.

Estudos com antipsicóticos apresentam resultados controversos. A potencialização com risperidona parece mostrar benefícios. A clozapina apresenta efeito duplo, podendo tanto melhorar como exacerbar os sintomas obsessivos e compulsi-

portantes receptores implicados no TOC. A ativação do receptor 5-HT_{2C} parece induzir o comportamento de *grooming* em ratos, além de ter sido relatado que o uso de metaclofenilpiperazina (m-CPP), que es-

Apesar da eficácia dos ISRSs, cerca de 40 a 60% dos pacientes com TOC não respondem de modo adequado ao tratamento, o que tem despertado interesse para outras vias envolvidas na

vos. Da mesma forma, fármacos que atuam no sistema opioide, como a naloxona e o tramadol, apresentaram resultados contraditórios.

Um estudo aberto com minociclina, um antibiótico que atua na via glutamatérgica, sugeriu uma melhora em pacientes com TOC de início precoce, mas não de início tardio, apontando para diferenças entre as duas formas de apresentação.

Genética

Estudos de agregação familiar têm confirmado o envolvimento genético no TOC. Parentes em primeiro grau de pacientes com TOC apresentam mais obsessões e compulsões, com maiores evidências para obsessões, quando comparado com parentes de controles (11,7 *versus* 2,7%).

Quanto aos estudos com gêmeos, a herdabilidade de sintomas obsessivos e compulsivos em crianças variou de 45 a 65%. Estudos com adultos encontraram resultados de herdabilidade mais discretos (entre 27 e 47%).

Análises de segregação têm sido usadas para avaliar alguns subtipos de TOC, por exemplo: grupos com predominância de sintomas de simetria e ordem, grupos com comorbidade com transtornos da alimentação, grupos com início precoce e grupos com associação de tiques. Os principais resultados têm apontado para genes principais envolvidos com influência familiar residual poligênica.

Até o momento, os principais genes envolvidos no TOC são 22q11, DAT, DRD4, COMT, SERT e SLC1A1. Outros genes relacionados aos sistemas serotoninérgico, glutamatérgico e opioide também estão sendo estudados. Do mesmo modo, estudos do genoma sugeriram *linkage* nos cromossomos 9q24 e 3q27-28.

Estudos de agregação familiar têm confirmado o envolvimento genético no TOC.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este capítulo visou realizar uma atualização sobre os vários aspectos do desenvolvimento da neurobiologia dos transtornos de ansiedade até o momento. Não é difícil perceber que várias hipóteses tentam explicar os achados, formulando teorias que vão se integrando. A base de conhecimento sobre os transtornos de ansiedade vem se fortalecendo e, certamente, avançará de modo consistente nos próximos anos, por meio de novas pesquisas com neurotransmissores, genética, sistema neuroendócrino e neuroimagem. Esses estudos ajudarão a melhor compreender os tratamentos, ao mesmo tempo em que permitirão a abertura de novas abordagens terapêuticas.

REFERÊNCIAS

- ARSENEAULT, L. et al. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*, v. 325, n. 7374, p. 1212-1213, 2002.
- BERTOLINO, A.; BLASI, G. The genetics of schizophrenia. *Neuroscience*, v. 164, n. 1, p. 288-299, 2009.
- BYSTRITSKY, A. et al. Functional MRI changes during panic anticipation and imagery exposure. *Neuroreport*, v. 12, p. 3953-3957, 2001.
- CASPI, A. et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological Psychiatry*, v. 57, n. 10, p. 1117-1127, 2005.
- CHAVES, C. et al. Glutamate-N-methyl-D-aspartate receptor modulation and minocycline for the treatment of patients with schizophrenia: an update. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 42, n. 11, p. 1002-1014, 2009.
- CORTESE, B. M.; PHAN, K. L. The role of glutamate in anxiety and related disorders. *CNS Spectrums*, v. 10, p. 820-830, 2005.
- DE BELLIS, M. D. et al. Superior temporal gyrus volumes in pediatric generalized anxiety disorder. *Biological Psychiatry*, v. 51, p. 553-562, 2002.
- DEAKIN, J. F.; SIMPSON, M. D. A two-process theory of schizophrenia: evidence from studies in post-mortem brain. *Journal of Psychiatric Research*, v. 31, n. 2, p. 277-295, 1997.
- ENGEL, K. et al. Neuroimaging in anxiety disorders. *Journal of Neural Transmission*, v. 116, p. 703-716, 2009.
- FERRARI, M. C. et al. Structural magnetic resonance imaging in anxiety disorders: an update of research findings. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 30, n. 3, p. 251-264, 2008.
- FREITAS-FERRARI, M. C. et al. Neuroimaging in social anxiety disorder: a systematic review of the literature. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 34, n. 4, p. 565-580, 2010.
- FUSAR-POLI, P. et al. Neurofunctional correlates of vulnerability to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 31, n. 4, p. 465-484, 2007.
- GORMAN, J. M. et al. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *The American Journal of Psychiatry*, v. 157, n. 4, p. 493-505, 2000.
- HALLAK, J. E. et al. Total agenesis of the corpus callosum in a patient with childhood-onset schizophrenia. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 65, n. 4B, p. 1216-1219, 2007.
- HETTEMA, J. M. et al. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry*, v. 158, p. 1568-1578, 2001.
- INSEL, T. R. Rethinking schizophrenia. *Nature*, v. 468, n. 7321, p. 187-193, 2010.
- KAPUR, S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, v. 160, n. 1, p. 13-23, 2003.
- KARAYIORGOU, M.; SIMON, T. J.; GOGOS, J. A. 22q11.2 microdeletions: linking DNA structural variation to brain dysfunction and schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 11, n. 6, p. 402-416, 2010.
- KENT, J. M. et al. Molecular targets in the treatment of anxiety. *Biological Psychiatry*, v. 52, p. 1008-1030, 2002.
- KESSLER, R. C. et al. Prevalence, severity, and comorbidity of twelve-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Archives of General Psychiatry*, v. 62, n. 6, p. 617-627, 2005.

- LARUELLE, M. et al. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 93, n. 17, p. 9235-9240, 1996.
- LEE, Y. S. et al. Decreased blood flow of temporal regions of the brain in subjects with panic disorder. *Journal of Psychiatric Research*, v. 40, p. 528-534, 2006.
- LIEBERMAN, J. A. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biological Psychiatry*, v. 46, n. 6, p. 729-739, 1999.
- MADDOCK, R. J. et al. Brain regions showing increased activation by threat-related words in panic disorder. *Neuroreport*, v. 14, n. 3, p. 325-328, 2003.
- MARON, E. et al. SPECT imaging of serotonin transporter binding in patients with generalized anxiety disorder. *European Archives of Psychiatry Clinical Neuroscience*, v. 254, p. 392-396, 2004.
- MEYER-LINDENBERG, A. From maps to mechanisms through neuroimaging of schizophrenia. *Nature*, v. 468, n. 7321, p. 194-202, 2010.
- MIYAMOTO, S. et al. Recent advances in the neurobiology of schizophrenia. *Molecular Interventions*, v. 3, n. 1, p. 27-39, 2003.
- MORRISON, P. D.; MURRAY, R. M. Schizophrenia. *Current Biology*, v. 15, n. 24, p. R980-R984, 2005.
- MURRAY, R. M.; LAPPIN, J.; DI FORTI, M. Schizophrenia: from developmental deviance to dopamine dysregulation. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, v. 18, p. 129-134, 2008.
- NEMEROFF, C. B. The role of GABA in the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. *Psychopharmacology Bulletin*, v. 37, p. 133-146, 2003.
- NUTT, D. J. Neurobiological mechanisms in generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 62, n. 11, p. 22-27, 2001.
- ROSS, C. A. et al. Neurobiology of schizophrenia. *Neuron*, v. 52, n. 1, p. 139-153, 2006.
- SHENTON, M. E.; WHITFORD, T. J.; KUBICKI, M. Structural neuroimaging in schizophrenia: from methods to insights to treatments. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, v. 12, n. 3, p. 317-332, 2010.
- SMOLLER, J. W. et al. The genetic basis of panic and phobic anxiety disorders. *American Journal of Medical Genetics Part C, Seminars in Medical Genetics*, v. 148, p. 118-126, 2008.
- STAHL, S. M.; BUCKLEY, P. F. Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 115, n. 1, p. 4-11, 2007.
- STEEN, R. G.; HAMER, R. M.; LIEBERMAN, J. A. Measurement of brain metabolites by ¹H magnetic resonance spectroscopy in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, v. 30, n. 11, p. 1949-1962, 2005.
- TRZESNIAK, C. et al. Magnetic resonance spectroscopy in anxiety disorders. *Acta Neuropsychiatrica*, v. 20, n. 2, p. 56-71, 2008.
- VALENÇA, A. M. et al. Early carbon dioxide challenge test may predict clinical response in panic disorder. *Psychiatry Research*, v. 112, p. 269-272, 2002.
- VALENÇA, A. M. et al. The lifetime trajectory of schizophrenia and the concept of neurodevelopment. *Dialogues Clinical Neuroscience*, v. 12, n. 3, p. 409-415, 2010.
- VAN DEN HEUVEL, O. A. et al. Disorder-specific neuroanatomical correlates of attentional bias in obsessive-compulsive disorder, panic disorder, and hypochondriasis. *Archives of General Psychiatry*, v. 62, p. 922-933, 2005.
- VAN OS, J.; KENIS, G.; RUTTEN, B. P. The environment and schizophrenia. *Nature*, v. 468, n. 7321, p. 203-212, 2010.
- WHALEN, P. J. et al. A functional magnetic resonance imaging predictor of treatment response to venlafaxine in generalized anxiety disorder. *Biological Psychiatry*, v. 63, n. 9, p. 858-863, 2008.

Transtornos do humor são condições neurológicas complexas. Para os transtornos unipolares – depressão maior e transtorno distímico –, a alteração do humor segue um dos polos do espectro afetivo. Para as condições bipolares – transtorno bipolar tipo I, transtorno bipolar tipo II e transtorno ciclotímico –, as alterações do humor atingem os dois polos do espectro, envolvendo tanto episódios de depressão quanto de mania.

Os transtornos do humor são, de forma geral, muito comuns. Evidências apontam para uma prevalência da depressão maior de cerca de 10 a 25% para mulheres e de 5 a 12% para homens, enquanto a prevalência do transtorno bipolar é de cerca de 1,5%, afetando igualmente homens e mulheres. Trata-se de condições crônicas que causam prejuízos funcionais significativos, justificando a importância do estudo de sua neurobiologia para um melhor entendimento e para o desenvolvimento de terapias novas e mais eficazes.

Diversos estudos independentes têm sugerido que a neurobiologia dos transtornos do humor é complexa e envolve múltiplos sistemas. Os mecanismos implicados em sua fisiopatologia englobam tanto fatores genéticos, que conferem suscetibilidade, alterações neuroquímicas, disfunção em circuitos cerebrais, desregulação no processamento de informações e cognições negativas, como fontes ambientais de estressores precipitantes.

Neste capítulo, serão discutidos aspectos clínicos dos transtornos do humor, suas bases genéticas, seus neurotransmissores e as vias de sinalização intracelulares envolvidas.

ASPECTOS CLÍNICOS

Os transtornos do humor estão entre as principais causas de prejuízo funcional e de suicídio. Com base em suas sintomatologias e em seus padrões de transmissão familiar, esses transtornos são divididos em duas grandes categorias. Indivíduos com depressão unipolar apresentam apenas episódios de depressão, enquanto aqueles com transtorno bipolar têm pelo menos um episódio de mania, mas, comumente, passam por múltiplos episódios de mania e depressão durante o curso da doença.

Os episódios depressivos são caracterizados por humor triste, falta de interesse e anedonia, acompanhados por alterações de sono, apetite, energia, libido e motivação. Outras características podem incluir retardo psicomotor ou agitação e alterações de pensamento, como sentimentos de culpa, desesperança e ideação suicida. Os sinais e sintomas de depressão são os mesmos, independentemente do diagnóstico, se no contexto de uma depressão unipolar ou de um transtorno bipolar.

Já os episódios maníacos são caracterizados por euforia ou irritabilidade, aumento de energia e diminuição da necessidade de sono. Os pacientes com frequência tornam-se intrusivos, hipersexualizados e impulsivos, com autoestima elevada, a qual pode ser delirante. Cognitivamente, tornam-se distraídos, com discurso acelerado e pressão de fala. Sintomas psicóticos também são comuns.

Em geral, os transtornos do humor são caracterizados por um curso episódico, apesar de muitos casos tornarem-se crônicos. Classicamente diferenciado da esquizofre-

Em geral, os transtornos do humor são caracterizados por um curso episódico, apesar de muitos casos tornarem-se crônicos.

nia por apresentar recuperação interepisódica em contraste com uma deterioração progressiva e crônica, hoje em dia, o transtorno bipolar tem recebido atenção especial por também estar associado a significativa deterioração cognitiva e funcional à medida que progride. Esse fato tem intensificado os esforços para diagnóstico e tratamento precoces, enfatizando a ideia de *neuroproteção* promovida pelos tratamentos farmacológicos e diminuindo as chances de recorrência e, conseqüentemente, de deterioração.

O diagnóstico dos diferentes transtornos do humor é baseado nos critérios do *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*, quarta edição (DSM-IV; American Psychiatry Association, 1994) (Fig. 12.1). Os critérios diagnósticos do DSM-IV apresentam grande confiabilidade; no entanto, a valida-

de desses construtos é questionável quanto à representação de mecanismos fisiopatológicos distintos.

GENÉTICA

Os fatores genéticos representam papéis importantes no desenvolvimento dos transtornos do humor. Estes apresentam características de herança genética quantitativa, ou seja, uma gravidade gradual de sintomas e não um fenótipo dicotômico, com a simples presença ou ausência do transtorno. Por causa de seus fenótipos contínuos de apresentação, os transtornos do humor possuem um padrão de trans-

Por causa de seus fenótipos contínuos de apresentação, os transtornos do humor possuem um padrão de transmissão de herança não mendeliana e, em geral, ocorrem em famílias com um modo de herança complexo.

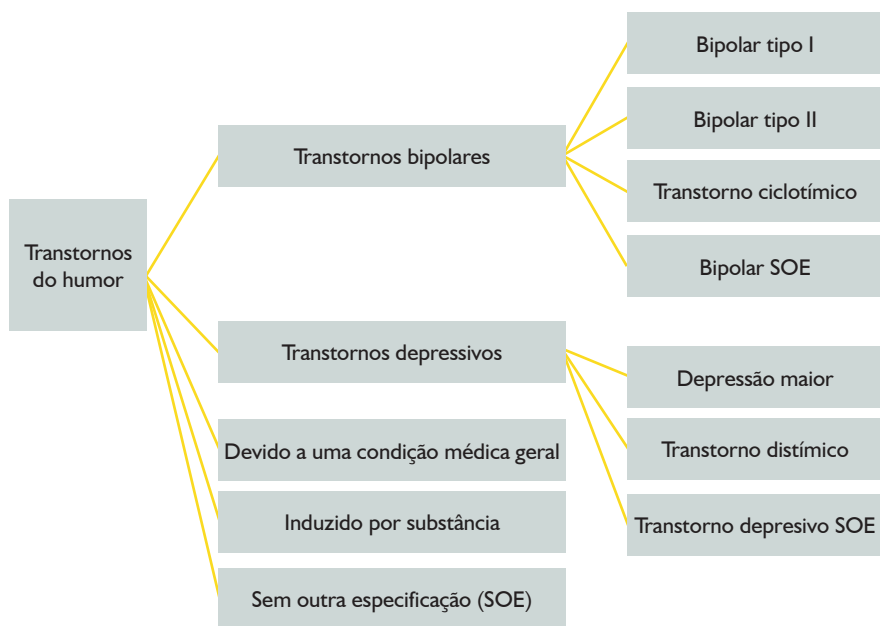


FIGURA 12.1

Transtornos do humor segundo o DSM-IV.

missão de herança não mendeliana e, em geral, ocorrem em famílias com um modo de herança complexo (provavelmente multifatorial poligênico, resultante da interação de múltiplos genes de vulnerabilidade com o ambiente). De acordo com estudos com gêmeos monozigóticos e dizigóticos, cerca de 65 a 80% do risco de desenvolvimento do transtorno bipolar é atribuível a fatores genéticos (Berretini, 2002). Além disso, há um aumento significativo no risco de desenvolvimento do transtorno bipolar ao longo da vida em parentes de primeiro grau de probandos bipolares (Craddock; Jones, 1999).

Os estudos de genética quantitativa (que avaliam a herdabilidade de doenças) incluem estudos com gêmeos, com familiares e de adoção. Os primeiros estudos genéticos sobre transtornos do humor foram realizados há cerca de 70 anos e avaliaram a concordância entre gêmeos monozigóticos (MZ) e dizigóticos (DZ) (Luxenberger, 1930; Rosanoff; Handy; Plesset, 1935). Esses estudos evidenciam que problemas de humor são 2 a 3 vezes maiores em gêmeos MZ que em DZ, reforçando a hipótese de que há um componente genético nessas enfermidades. Além disso, os resultados permitem inferir uma herdabilidade de cerca de 40% na depressão unipolar e de 70% no transtorno do humor bipolar.

No caso de estudos familiares, alguns trabalhos documentaram que os transtornos do humor se agregam em famílias. O risco de recorrência para o transtorno bipolar em parentes de primeiro grau de pacientes com o transtorno é de aproximadamente 9% (Smoller; Finn, 2003), quase 10 vezes maior do que para a população em geral. Parentes de probandos bipolares também apresentam um risco aumentado (cerca de três vezes) de desenvolver depressão unipolar, se comparados a parentes de controles não afetados. De fato, em razão de a taxa basal da depressão maior ser maior do que a do transtorno bipolar, parentes de indivíduos com transtorno bipolar são mais propensos a desenvolver depressão maior do que transtorno bipolar (Smoller; Finn, 2003).

A natureza familiar desses transtornos não pode, por si só, estabelecer a contribuição dos genes em sua patogênese, visto que tanto os genes como o ambiente podem causar a agregação familiar. Além dos estudos com gêmeos, os estudos de adoção representam uma nova alternativa a essa limitação, distinguindo influências genéticas e ambientais. Nesse caso, o indivíduo adotado compartilha o ambiente de criação sem compartilhar os genes com os outros membros da família. De forma geral, os estudos de adoção não geraram fortes evidências de efeitos genéticos para a depressão unipolar, embora pequenos tamanhos de amostra e poderes limitados desses estudos possam ter contribuído para os achados não conclusivos.

Já que a concordância em gêmeos MZ não é 100%, os genes não podem ser as causas “suficientes” para os transtornos do humor, embora sejam “necessários”. Não existem mutações em genes únicos que levem a esses transtornos, mas há fatores genéticos que aumentam o risco de seu desenvolvimento. Os estudos de genética molecular (que buscam regiões específicas do genoma associadas aos transtornos) incluem estudos de ligação e estudos de associação.

Os estudos de ligação avaliam a localização de genes vulneráveis por meio da análise de fragmentos de cromossomos herdados junto com a doença. Um marcador genético é ligado à doença se este for mais prevalente entre indivíduos afetados do que em membros familiares não afetados. Esse tipo de abordagem tem apresentado sucesso em determinar as causas genéticas de doenças mendelianas, mas seu êxito na genética psiquiátrica tem sido limitado. Como resultado, os esforços têm se voltado para os chamados estudos de associação, que examinam se a variação específica de um

Não existem mutações em genes únicos que levem a esses transtornos, mas há fatores genéticos que aumentam o risco de seu desenvolvimento.

gene está associada à doença. Esses estudos representam um método mais preciso para identificar a localização exata de marcadores genéticos e são mais eficazes em detectar genes de efeitos modestos.

Entre os vários genes já estudados, muitos se tornaram candidatos por seus papéis centrais em vias de neurotransmissão, como a dopamina, a serotonina e o glutamato. Vários genes já foram associados com o transtorno bipolar em amostras independentes ou metanálises, incluindo DISC1, transportador de dopamina (SLC6A3), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), receptor de glutamato NMDA, subunidade 2B (GRIN2B), ativador de d-aminoácido oxidase (DAOA), receptores ativados de proliferador de peroxissomo (PPARD), neuregulina 1 (NRG1), transportador 5-HT (SLC6A4), triptofano hidroxilase-2 (TPH2) e catecol-O-metiltransferase (COMT). Os genes associados à depressão unipolar incluem o transportador de serotonina (5-HTT e 5-HTT2A), o BDNF e o TPH2, entre outros.

Uma abordagem mais recente nos estudos genéticos em psiquiatria é a utilização de fenótipos intermediários, chamados de endofenótipos. Endofenótipos são características neurofisiológicas, bioquímicas, endocrinológicas, neuroanatômicas ou neuropsicológicas herdadas que constituem os diferentes diagnósticos psiquiátricos. A hipótese levantada por esse tipo de abordagem é a de que seria mais fácil identificar genes associados a diferentes endofenótipos do que a diagnósticos propriamente ditos.

No entanto, a principal mudança conceitual em estudos genéticos foi a investigação da interação entre gene e ambiente. Essa abordagem assume que doenças psiquiátricas são causadas por fatores ambientais e que genes influenciariam a suscetibilidade a esses fatores. Um dos estudos que melhor ilustra essa abordagem avaliou um polimorfismo funcional na região promotora do gene transportador de serotonina (5-HTT) como moderador da influência de eventos vitais estressores sobre a depressão. Indivíduos com uma ou duas cópias do alelo curto do 5-HTT apre-

sentaram mais sintomas depressivos, diagnóstico de depressão e suicídio decorrentes de eventos estressores do que indivíduos com duas cópias do alelo longo (Caspi et al., 2003).

NEUROTRANSMISSORES

Um foco substancial de pesquisa tem sido as alterações em sistemas monoaminérgicos causadas pela eficácia de medicações antidepressivas que têm como alvo neurotransmissores como a noradrenalina, a serotonina e, menos comum, a dopamina. Apesar de reconhecido que tais tratamentos farmacológicos afetam sinapses não relacionadas à fisiopatologia da depressão ou da mania, um grande número de estudos examinou, entre outras coisas, o *turnover* de monoaminas e os receptores de monoaminas em células de sangue periférico, além dos efeitos neuroendócrinos e comportamentais de diferentes desafios farmacológicos, como a depleção de sistemas monoaminérgicos específicos.

Níveis sinápticos alterados de neurotransmissores, como serotonina ou catecolaminas, têm uma influência marcante no comportamento. No entanto, suas ações devem ser examinadas no contexto adequado. Do ponto de vista histórico, hipóteses ligando os transtornos do humor aos sistemas serotoninérgico e noradrenérgico eram relativamente simplistas, baseando-se não na anatomia e na fisiologia desses sistemas, mas apenas em observações farmacológicas. Por exemplo, a observação de que muitos pacientes em uso da medicação antidepressiva reserpina desenvolviam uma síndrome depressiva; concomitantemente, foi descoberto que a reserpina depletava neurônios de noradrenalina, serotonina e dopamina. Da mesma forma, estudos com os primeiros antidepressivos revelaram que eles influenciavam de modo direto monoaminas (p. ex., os inibidores da MAO diminuem o metabolismo de monoaminas neurotransmissoras). Assim, foi proposto que, por estar localizada em certos terminais pré-sinápticos, a inibição da MAO prolonga a permanência de

monoaminas no citoplasma pré-sináptico e, como consequência, aumenta a quantidade disponível desses transmissores. De forma semelhante, foi descoberto que a imipramina e outros antidepressivos tricíclicos inibem a recaptação de noradrenalina e serotonina, o que levou à conclusão de que a ação dessas medicações se dava pelo aumento da quantidade desses neurotransmissores nas sinapses.

Essas observações farmacológicas levaram a uma hipótese simples: a depressão é o resultado de transmissões sinápticas disfuncionais, e antidepressivos clinicamente eficazes funcionam por aumentar a disponibilidade de monoaminas. No entanto, tal hipótese não pode explicar a observação de que são necessárias semanas de tratamento com antidepressivos antes de a eficácia clínica se tornar aparente, apesar do fato de os mecanismos de ação desses agentes serem imediatos. Esse atraso do efeito terapêutico levou a investigações quanto a adaptações de longo prazo do funcionamento cerebral às ações das medicações.

As principais ideias atuais são de que o aumento de concentrações de monoaminas cause mudanças adaptativas em neurônios-alvo. Uma das principais teorias é que essas mudanças ocorrem por alteração de vias de sinalização intracelular, levando a fosforilação de proteínas e alteração de expressão gênica.

Certos medicamentos antidepressivos têm se mostrado eficazes para uma variedade de transtornos psiquiátricos, incluindo depressão, transtorno de pânico, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de estresse pós-traumático, transtornos da alimentação e dor crônica. Assim, serotonina e noradrenalina não estão associadas apenas a depressão, e, aparentemente, a modulação dos sistemas serotoninérgico e noradrenérgico pode resultar em efeitos paliativos sobre diversos mecanismos fisiopatológicos.

No caso da mania, a principal hipótese envolvendo neurotransmissores é a desregulação dopaminérgica, com diferentes estudos sugerindo que o aumento dos níveis de dopamina nas sinapses mediará os sin-

tomas maníacos e que a redução da transmissão dopaminérgica por meio da redução da síntese de dopamina ou do bloqueio de receptores dopaminérgicos D2 seria o mecanismo associado a efeitos antimaníacos.

De forma geral, a hipótese monoaminérgica dos transtornos do humor evoluiu de forma considerável nas últimas décadas e contribuiu para o entendimento dos mecanismos celulares envolvidos nesses transtornos, bem como para a aplicação desse conhecimento na psicofarmacologia atual.

VIAS DE SINALIZAÇÃO INTRACELULAR

Evidências sugerem que vias de sinalização intracelular representam papéis fundamentais na disfunção de múltiplos sistemas de neurotransmissores e processos fisiológicos nos transtornos do humor. Redes complexas de sinalização estão envolvidas na regulação de diversas funções, como o humor, o apetite e o estado de alerta, e, além disso, diferentes vias são alvo dos mais eficazes tratamentos farmacológicos nos transtornos do humor.

Redes complexas de sinalização estão envolvidas na regulação de diversas funções, como o humor, o apetite e o estado de alerta, e, além disso, diferentes vias são alvo dos mais eficazes tratamentos farmacológicos nos transtornos do humor.

Os multicomponentes das vias de sinalização celular interagem em vários níveis, formando redes de sinalização complexas que permitem à célula receber, processar e responder a diferentes informações. As vias de sinalização envolvidas na patogênese da depressão maior e do transtorno bipolar são ativadas principalmente pela serotonina, pela noradrenalina, pela dopamina, pelo glutamato e pelo ácido γ -aminobutírico (GABA), isto é, elas são conectadas a processos nos sistemas da adenilato ciclase e do fosfoinositídeo, ativando, também, mudanças nas concentrações iônicas intracelu-

lares. Os efeitos clínicos dos antidepressivos são, obviamente, causados por suas habilidades de induzir mudanças adaptativas na neurotransmissão, sobretudo na serotonérgica e na noradrenérgica. No entanto, as mudanças nos níveis desses neurotransmissores não são suficientes para explicar a origem dos transtornos do humor ou o mecanismo de ação dos antidepressivos e dos estabilizadores do humor. Acredita-se que os responsáveis pelos efeitos terapêuticos finais sejam os processos intracelulares que levam à ativação do fator de transcrição, chamado proteína de ligação ao elemento responsivo ao AMPc (CREB), e, conseqüentemente do aumento na expressão gênica do BDNF e do seu receptor tirosina quinase B (TrkB).

As principais vias de sinalização intracelulares são: adenilato ciclase, guanilato

ciclase, fosfoinositídeo, induzida por cálcio, via da Wnt e tirosina quinase.

Via da adenilato ciclase

Neurotransmissores e outros agonistas podem se ligar a sítios específicos em receptores acoplados à proteína G (GPCRs). As proteínas G regulam a atividade da enzima de membrana adenilato ciclase (AC), que, quando ativada, catalisa a conversão de ATP em AMPc. O AMPc, por sua vez, ativa quinases dependentes de AMPc (PKA), as quais fosforilam e ativam mensageiros *downstream* (entre os quais, o fator de transcrição CREB) (Fig. 12.2A). Uma série de evidências independentes sugere anormalidades na cascata de sinalização, via proteínas G,

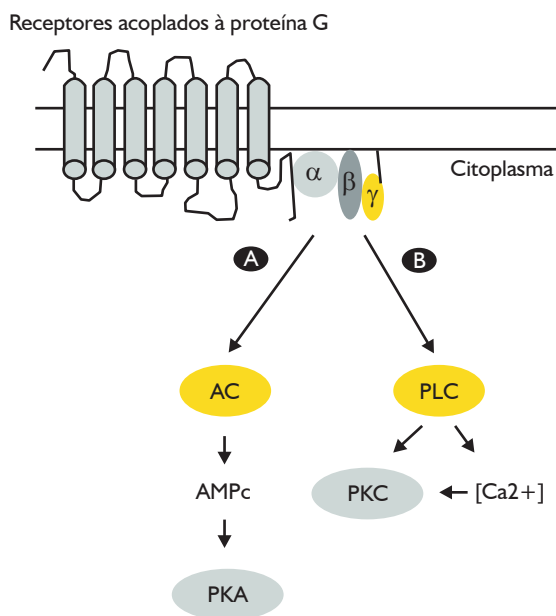


FIGURA 12.2

Vias de sinalização ativadas por receptores acoplados à proteína G. Receptores acoplados à proteína G são proteínas com sete domínios transmembrana ativados por ligantes específicos. Os receptores ativados iniciam uma cascata de eventos que leva à amplificação do sinal original. Primeiro, o receptor ativa uma proteína G heterotrímica consistindo de subunidades α , β e γ . Proteínas G podem ativar adenilato ciclase (AC) (A) para gerar monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) ou fosfolipase C (PLC) (B) para liberar cálcio intracelular. O AMPc pode ativar a proteína quinase A (PKA), enquanto a PLC ou o cálcio intracelular podem ativar a proteína quinase C (PKC). Fonte: Adaptada de Townsend e colaboradores (2007).

nos transtornos do humor. Estudos cerebrais *post mortem* sugerem níveis aumentados de proteína G estimulatória (Gas), acompanhados de aumento na atividade de AC no transtorno bipolar, o que corrobora os resultados mostrando um aumento na ligação de [^{35} S]GTP γ S a subunidades $G\alpha$ no córtex pré-frontal de pacientes com o transtorno.

Via da guanilato ciclase

A enzima guanilato ciclase (GC) catalisa a produção de guanosina monofosfato cíclica (GMPc) a partir de GTP. As GCs ocorrem tanto no citosol como associadas a membranas. A forma ligada à membrana é ativada por hormônios peptídeos, enquanto a forma solúvel é um receptor para o óxido nítrico (NO), que pode ser produzido em resposta ao aumento nos níveis intracelulares de cálcio. As principais funções da GC no sistema nervoso central incluem a modulação da atividade simpática, a inibição da secreção de arginina vasopressina e efeitos nas regiões cerebrais reguladoras de pressão/volume sanguíneo.

Via do fosfoinositídeo

Essa via inclui a ativação de fosfoinositídeo fosfolipase C (PLC), que participa do metabolismo do fosfatidilinositol bifosfato (PIP $_2$) e na via de sinalização de lipídeos de uma maneira dependente de cálcio. As PLCs localizam-se nas membranas plasmáticas e catalisam a produção de diacilglicerol (DAG), inositol trifosfato (IP $_3$) e cálcio. O DAG permanece localizado na membrana plasmática e permite a ativação das proteínas quinase C (PKCs) (ver Fig. 12.2B).

O interesse nessa via surgiu a partir das observações de que o estabilizador do humor lítio reduz os níveis cerebrais de inositol. Estudos posteriores mostraram que pacientes em episódio de mania apresentam níveis significativamente maiores de PIP $_2$ na membrana de plaquetas, o que já foi replicado em pacientes sem uso de medi-

cação. Além disso, estudos *post mortem* em pacientes com transtorno bipolar revelaram níveis reduzidos de inositol livre no córtex pré-frontal, assim como um *turnover* de IP induzido por agonista reduzido no córtex occipital.

Via de sinalização induzida por cálcio

O cálcio pode atuar como segundo ou terceiro mensageiro e tem seus níveis aumentados tanto após a ativação de receptores conectados com o sistema fosfoinositídeo como em resposta à abertura dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem. A liberação de Ca^{2+} dos seus estoques intracelulares no retículo endoplasmático pela ativação dos receptores de IP $_3$ é fundamental para a sinalização do Ca^{2+} nas células. O aumento nos níveis citoplasmáticos de Ca^{2+} leva à ativação de uma série de enzimas, incluindo a calmodulina e, posteriormente, calcineurina e quinase dependente de calmodulina (CAMK). Uma série de estudos tem mostrado elevação nos níveis intracelulares de cálcio em plaquetas, linfócitos e neutrófilos de pacientes com transtorno bipolar.

Via da Wnt

A via canônica da Wnt descreve uma série de eventos que ocorrem quando as glicoproteínas Wnt se ligam ao receptor transmembrana da família Frizzled (WntR) (Fig. 12.3). O sinal é transferido para a proteína citosólica Dishevelled (Dsh), que aumenta a fosforilação da glicogênio sintase quinase β (GSK β). Assim, o complexo que inclui a GSK β , a axina, a proteína APC e a caseína quinase 1α (CK 1α) é inibido porque a fosforilação das proteínas axina e β -catenina (mediada por GSK β) é diminuída (e a axina não fosforilada é degradada). Estudos mostram que a enzima GSK β é inibida pelos estabilizadores do humor lítio e valproato, o que confirma o envolvimento dessa via nos transtornos do humor.

Via da tirosina quinase

A via da tirosina quinase é ativada por fatores de crescimento. Essa via não é ativada de modo direto por neurotransmissores; no entanto, é conectada com as vias de sinalização descritas anteriormente. Os fatores de crescimento que promovem a sobrevivência, o desenvolvimento e a função de neurônios são conhecidos como fatores neurotróficos (ou neurotrofinas), os quais agem por prevenir a morte programada (apoptose) em neurônios e incluem o fator de crescimento neural (NGF), o BDNF, a neurotrofina 3 (NT3) e a neurotrofina 4/5 (NT4/5). Cada um desses fatores neurotróficos ativa um ou mais receptores tirosina quinase (Trks) com atividade de tirosina quinase intracelular, chamados TrkA, TrkB e TrkC.

As neurotrofinas ativam várias vias de sinalização MAPK. As MAPKs regulam atividades celulares como expressão gênica, mitose, diferenciação e sobrevivência celular/apoptose em resposta a estímulos extracelulares, incluindo o estresse. Tanto antidepressivos quanto estabilizadores do humor aumentam os níveis de BDNF *in vitro* e *in vivo*, além de modularem de forma específica os diferentes sinalizadores envolvidos nas cascatas iniciadas pelos receptores Trk.

Tanto antidepressivos quanto estabilizadores do humor aumentam os níveis de BDNF *in vitro* e *in vivo*, além de modularem de forma específica os diferentes sinalizadores envolvidos nas cascatas iniciadas pelos receptores Trk.

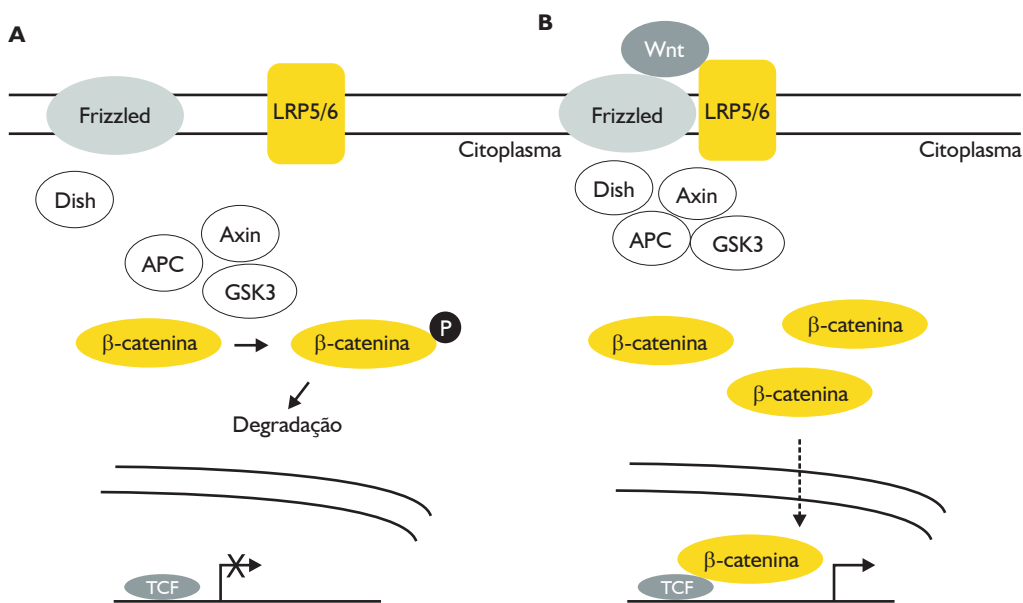


FIGURA 12.3

Via intracelular canônica a partir de receptores Wnt. Em células não estimuladas (A), um complexo formado pelas proteínas Axin, APC e GSK (glicogênio sintase quinase) fosforila a β-catenina, o que causa sua degradação via proteassomo. Quando um ligante Wnt está presente (B), as proteínas Frizzled e LRP se associam e criam um sítio de ligação para axin, APC e GSK3 em cooperação com a proteína *disheveled* (Dsh). Assim, a fosforilação da β-catenina é evitada, o que permite seu acúmulo no citoplasma e translocação para o núcleo. Uma vez no núcleo, ela se complexa com o fator de célula T (TCF) e promove a transcrição de uma série de genes. Fonte: Adaptada de Abelloff e colaboradores (2008).

los receptores Trk. Outra característica importante do BDNF é seu poder de inibição da cascata de morte celular. Várias evidências mostram que essa proteína inibe a morte celular ao ativar a via da MAPK e aumentar a expressão da proteína antiapoptótica Bcl-2.

A importância do BDNF já foi demonstrada em uma série de estudos independentes que evidenciaram o valor dessa neurotrofina nos mecanismos de neuroplasticidade e seu papel fundamental na cognição. Os níveis séricos de BDNF estão diminuídos em pacientes com depressão maior, em comparação com controles, e seus níveis plasmáticos parecem ser menores em pacientes mais graves. Além disso, esses níveis já foram correlacionados com a gravidade da depressão. Da mesma forma, os níveis séricos de BDNF estão diminuídos em pacientes com transtorno bipolar em episódio maníaco ou

depressivo, em comparação com pacientes eutímicos ou controles saudáveis, além de estarem reduzidos em indivíduos com longo tempo de duração da doença. Esses dados levaram à hipótese de que as mudanças em neurotrofinas relacionadas aos episódios podem, em parte, explicar as alterações estruturais cerebrais observadas nesses pacientes. Os níveis séricos de BDNF já foram negativamente correlacionados com o tempo de doença em pacientes com transtorno bipolar, sugerindo mais uma vez seu envolvimento na fisiopatologia desse transtorno.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma explicação neurobiológica dos transtornos do humor deve ser capaz de demonstrar como diferentes regiões do cérebro são afetadas, por que as anormalidades associadas

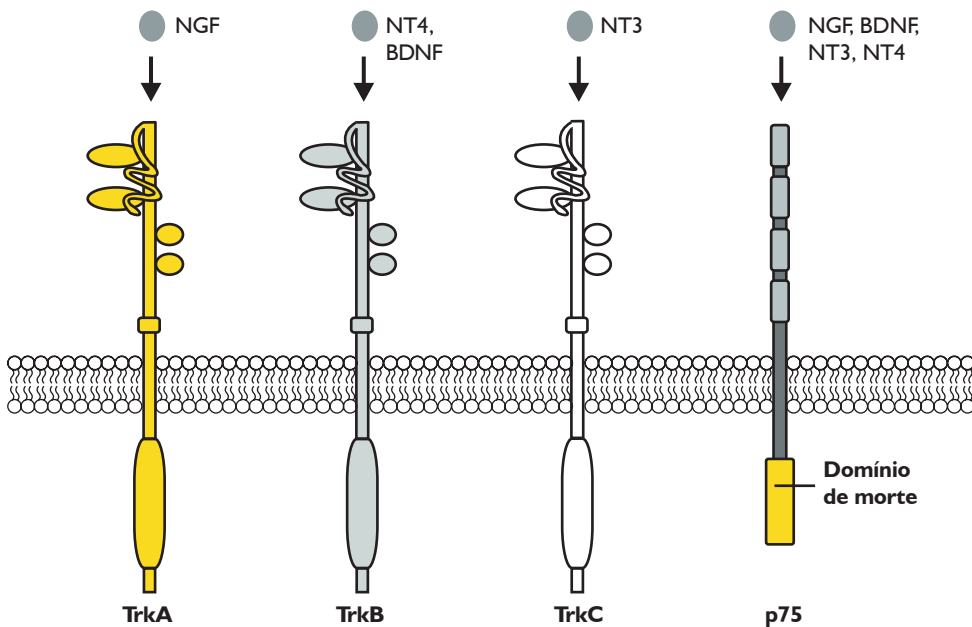


FIGURA 12.4

Esquema mostrando os diversos tipos de Trk e suas diferentes afinidades por neurotrofinas. A ligação de neurotrofinas resulta na dimerização de cada receptor. Fonte: Modificada de Chao (2003).

são episódicas e como tanto genes quanto ambiente podem afetar a patogênese desses transtornos. Um progresso significativo já foi feito na busca por esses mecanismos.

Já se pode dizer que os transtornos do humor são condições hereditárias, sendo o componente genético mais forte no transtorno bipolar do que na depressão maior. Além disso, evidências associando diferentes vias de sinalização apontam fortemente para um prejuízo na neuroplasticidade envolvido nesses transtornos. Nesse contexto, uma das principais proteínas envolvidas é o BDNF.

Anormalidades em sistemas de neurotransmissores também já foram identificadas nos transtornos do humor, porém ainda não está claro se estas fazem parte de um processo patológico primário ou secundário a anormalidades funcionais em neurônios. Em conjunto com os estudos das cascatas de sinalização intracelulares, essas evidências demonstram a grande variedade de alvos a serem explorados na pesquisa de novos tratamentos para esses transtornos.

O entendimento desses mecanismos favorecerá, também, o desenvolvimento de biomarcadores, que poderão servir como ferramentas úteis para o diagnóstico precoce, a escolha terapêutica adequada e a monitoração de resposta farmacológica e de risco de recorrência.

REFERÊNCIAS

- ABELOFF, M. D. et al. *Abeloff's clinical oncology*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2008.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV*. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
- BARNETT, J. H.; SMOLLER, J. W. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience*, v. 164, n. 1, p. 331-343, 2009.
- BERRETTINI, W. Review of bipolar molecular linkage and association studies. *Current Psychiatry Reports*, v. 4, n. 2, p. 124-129, 2002.
- BOCCHIO-CHIAVETTO, L. et al. Serum and plasma BDNF levels in major depression: a replication study and meta-analyses. *World Journal of Biological Psychiatry*, v. 11, n. 6, p. 763-773, 2010.
- CASPI, A. et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, v. 301, n. 5631, p. 386-399, 2003.
- CHAO, M. V. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nature reviews: Neuroscience*, v. 4, n. 4, p. 299-309, 2003.
- CHARNEY, D. S.; NESTLER, E. J. *Neurobiology of mental illness*. 3. ed. New York: Oxford University Press, 2009.
- CRADDOCK, N.; JONES, I. Genetics of bipolar disorder. *Journal of Medical Genetics*, v. 36, n. 8, p. 585-594, 1999.
- CUNHA, A. B. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neuroscience Letters*, v. 398, n. 3, p. 215-219, 2006.
- DELEOSSO, L. et al. Associations between brain-derived neurotrophic factor plasma levels and severity of the illness, recurrence and symptoms in depressed patients. *Neuropsychobiology*, v. 62, n. 4, p. 207-212, 2010.
- FISAR, Z.; HROUDOVÁ, J. Intracellular signaling pathways and mood disorders. *Folia Biologica*, v. 56, n. 4, p. 135-148, 2010.
- KAPCZINSKI, F. et al. Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder. *Expert Reviews of Neurotherapeutics*, v. 8, n. 7, p. 1101-1113, 2008.
- KAUER-SANT'ANNA, M. et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 12, n. 4, p. 447-458, 2009.
- LAU, J. Y. F.; ELEY, T. C. The genetics of mood disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*, v. 6, p. 313-337, 2010.
- LUXENBERGER, H. Psychiatrisch-neurologische willings pathologie. *Zentrbl. Ges. Neurol. Psychiat.*, v. 14, p. 145-180, 1930.
- MARCHAND, W. R. et al. Neurobiology of mood disorders. *Hospital Physician*, v. 43, p. 17-26, 2005.
- NESTLER, E. J.; HYMAN, S. E.; MALENKA, R. C. *Molecular neuropharmacology: a Foundation for Clinical Neuroscience*. 2nd ed. New York: McGraw Hill Medical, 2009.

OLIVEIRA, G. S. et al. Decreased brain-derived neurotrophic factor in medicated and drug-free bipolar patients. *Journal of Psychiatric Research*, v. 43, n. 14, p. 1171-1174, 2009.

ROSANOFF, A. J.; HANDY, L. M.; PLESSET, I. R. The etiology of manic-depressive syndromes with special reference to their occurrence in twins. *The American Journal Psychiatry*, v. 91, p. 725-762, 1935.

SMOLLER, J. W.; FINN, C. T. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics*, v. 123C, n. 1, p. 48-58, 2003.

TOWNSEND, C. M. et al. *Sabiston textbook of surgery*. 18th ed. Philadelphia: Saunders, 2007.

A esquizofrenia é, provavelmente, o mais grave dos transtornos psiquiátricos e afeta cerca de 1% da população mundial. O indivíduo acometido pode apresentar delírios, alucinações, desorganização da fala e do comportamento, apatia e deterioração do funcionamento social. Além disso, em torno de 10% dos pacientes com esquizofrenia cometem suicídio. O típico aparecimento dessa doença é observado em adultos jovens, e seu curso tende a ser crônico (Andreasen, 2000).

A esquizofrenia pode ser entendida como um transtorno heterogêneo, com variações em sua fisiopatologia.

A esquizofrenia pode ser entendida como um transtorno heterogêneo, com variações em sua fisiopatologia. Não há um sintoma ou sinal patognomônico, e, ao longo do tempo, os sinto-

mas podem mudar em um mesmo paciente. A esquizofrenia foi descrita há mais de cem anos, e sua neuropatologia ainda é desconhecida. Vale ressaltar que Kraepelin e Bleuler, que cunharam os termos “demência precoce” e “esquizofrenia”, respectivamente, acreditavam que anormalidades cerebrais estavam ligadas à etiologia desse transtorno. Suas observações ocorreram no mesmo período da descrição de algumas doenças neurodegenerativas, como coreia de Huntington, doença de Pick e doença de Alzheimer. Destaque-se que Alzheimer foi um dos pioneiros no estudo da neuropatologia da esquizofrenia. Todavia, os achados de estu-

dos *post mortem* foram inicialmente decepcionantes, ante a precariedade dos instrumentos de medida e a alta expectativa de encontrar anormalidades patológicas típicas, à semelhança do que ocorreu com a doença de Pick e com a sífilis terciária (Shenton; Whitford; Kubicki, 2010).

Ao longo das últimas décadas, houve um grande avanço tecnológico no campo da neurociência,

o que levou a descobertas relevantes acerca da esquizofrenia. Esses estudos evidenciaram diversas alterações sutis que implicam anomalias presentes no neurodesenvolvimento e que ocorrem antes do primeiro episódio psicótico, além da progressão de diversas anormalidades após a instalação da doença. Não obstante a falta de identificação precisa da etiologia e da fisiopatologia da esquizofrenia, importantes revelações têm sido feitas por estudos modernos de genética, psicofarmacologia, neuroanatomia e neuroimagem. Neste capítulo, será dado destaque ao estado da arte atual desses campos de pesquisa. Haverá um enfoque translacional, com exemplos de integração de diversos métodos de investigação em esquizofrenia.

Estudos evidenciaram diversas alterações sutis que implicam anomalias presentes no neurodesenvolvimento e que ocorrem antes do primeiro episódio psicótico, além da progressão de diversas anormalidades após a instalação da doença.

GENÉTICA

Estudos epidemiológicos apontam para uma importante hereditariedade da esquizofrenia, com destaque para o risco relativo de quase 50% de desenvolvimento de esquizofrenia em gêmeos idênticos (Tab. 13.1).

Apesar das fortes evidências de fatores genéticos na etiologia da doença, a identificação de *loci* específicos tem sido desafiadora. A esquizofrenia apresenta-se como

A esquizofrenia apresenta-se como um traço complexo, com forma de herança não mendeliana e com significativas interações com fatores ambientais.

um traço complexo, com forma de herança não mendeliana e com significativas interações com fatores ambientais. A frequência divergente de esquizofrenia em gêmeos monozióticos sugere que, em vez de a herança

da doença em si ser resultado de determinação do genótipo, ocorre uma predisposição para o desenvolvimento desse transtorno. Dessa forma, conclui-se que fatores genéticos específicos que conferem maior suscetibilidade à esquizofrenia são transmitidos, mas podem não ser expressos. Além disso, é provável que haja a presença de múltiplos ge-

nes com pequenos efeitos e penetrância incompleta, os quais podem interagir entre si e com diversos fatores ambientais (Bertolino; Blasi, 2009; Miyamoto et al., 2003).

Essa dificuldade em isolar genes específicos torna-se ainda mais complexa ante a natureza sindrômica da esquizofrenia, que é diagnosticada a partir de uma coleção de sinais e sintomas de etiologia desconhecida. Ou seja, apesar da confiabilidade diagnóstica dos critérios operacionais utilizados hoje em dia (DSM-IV e CID-10), a esquizofrenia possui validade diagnóstica questionável. Dessa forma, é possível supor-se, com base em evidências clínicas, que o transtorno que atualmente se chama esquizofrenia seja, na verdade, um conjunto de diferentes transtornos, com desfechos clínicos distintos (Insel, 2010). Outra possibilidade é que diferentes combinações de genes e fatores ambientais levem a um quadro final comum de esquizofrenia. Essa dificuldade em definir o(s) exato(s) fenótipo(s) da esquizofrenia pode ser uma condição antecedente neces-

Outra possibilidade é que diferentes combinações de genes e fatores ambientais levem a um quadro final comum de esquizofrenia.

TABELA 13.1

Risco de desenvolvimento de esquizofrenia ao longo da vida em diferentes classes de familiares

CLASSE DE FAMILIAR	RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE ESQUIZOFRENIA
População em geral	1%
Primo em primeiro grau	2%
Tio em primeiro grau	2%
Sobrinho	4%
Neto	5%
Meio-irmão	6%
Um dos pais	6%
Irmão	9%
Filho	13%
Irmão	17%
Gêmeo idêntico	48%

Fonte: Adaptada de Gottesman (1991).

sária para a identificação de sua etiologia e fisiopatologia. Apesar dessas limitações, importantes descobertas têm sido feitas sobre a genética da esquizofrenia. Aqui será dada ênfase a alguns dos principais genes candidatos encontrados em associação com esse transtorno.

Estudos genéticos por análise de ligação têm apresentado resultados promissores, de forma que alguns genes candidatos para o desenvolvimento da esquizofrenia já foram identificados. O gene DTNBP1, ou disbindina-1, foi identificado em um estudo irlandês de famílias com alta densidade de indivíduos com esquizofrenia. Esse gene codifica a proteína disbindina, que está relacionada a processos de plasticidade sináptica e transdução de sinal e pode influenciar a neurotransmissão de receptores nicotínicos e glutamatérgicos do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA). Outro gene é o NRG1, ou neurorregulina-1, que tem papel importante nos processos de migração neuronal e de desenvolvimento cerebral, além de associações com diversos sistemas de neurotransmissão, como em receptores NMDA e do ácido γ -aminobutírico (GABA). A investigação de uma linhagem familiar escocesa com alta taxa de esquizofrenia levou à identificação do gene DISC-1 (Disrupted In Schizophrenia 1), que aparenta ter papéis tanto no desenvolvimento cerebral como no funcionamento neuronal adulto (Bertolino; Blasi, 2009; Miyamoto et al., 2003; Morrison; Murray, 2005; Ross et al., 2006).

Outra interessante linha de pesquisa é focada no cromossomo 22q11. Indivíduos com deleção do cromossomo 22q11 apresentam a síndrome de DiGeorge (ou síndrome velocardiofacial) e impressionantes taxas de esquizofrenia (cerca de 25 a 30%). Apesar da dificuldade em determinar os genes específicos do cromossomo 22q11 que intermedeiam o desenvolvimento da esquizofrenia nessa síndrome, destaca-se o gene candidato que codifica a catecol-O-metiltransferase (COMT), uma enzima pós-sináptica que metaboliza a dopamina liberada na fenda sináptica (Miyamoto et al., 2003; Morrison;

Murray, 2005). O polimorfismo genético da COMT, por meio da substituição do aminoácido metionina por valina, foi encontrado em maiores taxas tanto em pacientes com esquizofrenia como em seus irmãos saudáveis. Esse polimorfismo genético que contém o alelo valina resulta em uma atividade enzimática da COMT quatro vezes maior do que o alelo metionina, o que implica maior catabolismo da dopamina nesses indivíduos e pode estar associado à hipótese de estado hipodopaminérgico frontal associado a déficits cognitivos e sintomas negativos. Esses dados corroboram outras pesquisas que mostram um papel singular da COMT no córtex pré-frontal por meio de anormalidades da função dopaminérgica. Tais achados sugerem que o polimorfismo da COMT com o alelo valina (maior atividade enzimática) interfere em funções cognitivas no córtex pré-frontal e está associado a maior risco de esquizofrenia (Miyamoto et al., 2003; Morrison; Murray, 2005; Ross et al., 2006).

A Tabela 13.2 mostra os principais genes candidatos associados à esquizofrenia.

O polimorfismo da COMT com o alelo valina (maior atividade enzimática) interfere em funções cognitivas no córtex pré-frontal e está associado a maior risco de esquizofrenia.

FATORES AMBIENTAIS

Apesar do claro papel que a genética exerce na etiologia da esquizofrenia, estudos epidemiológicos também indicam a importância de fatores ambientais. Observa-se a presença de fatores ambientais precoces (complicações obstétricas, infecções maternas, nascimento em zona urbana) e tardios (imigração, abuso crônico de *cannabis*, eventos de vida adversos e estresse), os quais têm sido associados a maior risco relativo de esquizofrenia (Morrison; Murray, 2005; Van Os; Kenis; Rutten, 2010), conforme apresentado na Tabela 13.3.

TABELA 13.2

Genes candidatos para esquizofrenia

GENE	FUNÇÃO
Neuroregulina-1	Migração neuronal e sinalização glutamatérgica
Disbindina	Liberção de glutamato
DISC1	Migração neuronal
RGS4	Sinalização sináptica
AKT1	Sinalização sináptica
COMT	Catabolismo da dopamina
Prolina desidrogenase	Sinalização glutamatérgica
GRM3	Sinalização glutamatérgica
DAOA/G72	Sinalização glutamatérgica

Fonte: Adaptada de Morrison e Murray (2005).

Uma variedade de infecções maternas durante a gestação está associada a maior risco de desenvolvimento de esquizofrenia.

Uma variedade de infecções maternas durante a gestação está associada a maior risco de desenvolvimento de esquizofrenia. Esses achados podem ser devidos a respostas inflamatórias à infecção, particularmente a produção de citocinas geradas pela mãe, pela placenta ou pelo feto. Essas citocinas inflamatórias geradas em resposta a infecção materna podem ter efeitos neurotóxicos no desenvolvimento cerebral, já que diversas citocinas exercem um papel regulatório importante em processos de neurodesenvolvimento, como apoptose e desenvolvimento sináptico (Miyamoto et al., 2003).

Outros estudos populacionais mostram evidências de diferentes complicações obstétricas associadas à esquizofrenia. Algumas dessas complicações podem estar associadas a dano isquêmico cerebral, que pode levar a hemorragias intra e periventriculares e, a longo prazo, a alargamento ventricular, redução do volume hipocampal e anormalidades do corpo caloso. Todavia, esses achados são limitados em função do pequeno aumento associado a complicações obstétricas no risco de desenvolvimento posterior de esquizofrenia (Miyamoto et al., 2003).

Entre as influências ambientais tardias, vale destacar as crescentes evidências de que o uso precoce e pesado de *cannabis* aumenta de forma significativa o risco de desenvolvimento posterior de esquizofrenia. Estudos longitudinais dão suporte à ideia de que o uso de *cannabis* pode precipitar um episódio psicótico em pessoas vulneráveis. Arseneault e colaboradores (2002) conduziram um estudo de coorte com crianças e adolescentes e observaram que o uso de *cannabis* aos 15 anos de idade representou um aumento de 4,5 vezes na tendência de esses indivíduos serem diagnosticados com esquizofrenia aos 26 anos.

Um interessante resultado de pesquisa translacional sobre interações gene-ambiente foi reportado, em 2005, por Caspi e colaboradores, por meio do relato de fatores genéticos que exercem um papel mediador na psicose induzida por *cannabis*. Em um estudo de coorte longitudinal, esses auto-

O uso precoce e pesado de *cannabis* aumenta de forma significativa o risco de desenvolvimento posterior de esquizofrenia.

Um polimorfismo funcional do gene da COMT moderou a influência do uso da *cannabis* no desenvolvimento posterior de psicose.

TABELA 13.3
Fatores de risco ambientais para a esquizofrenia

FASE DO DESENVOLVIMENTO	FATOR DE RISCO	TAMANHO DE EFEITO ^a
Precoce	Complicações obstétricas	2
	Infecções maternas	2
	Nascimento em zona urbana	1,4
Tardio	Imigração	4
	Abuso crônico de <i>cannabis</i>	2
	Eventos de vida adversos	1,5
	Estresse	1,5

^a Odds ratio. Fonte: Adaptada de McDonald e Murray (2000).

res descobriram que um polimorfismo funcional do gene da COMT moderou a influência do uso da *cannabis* no desenvolvimento posterior de psicose. Portadores do alelo valina no gene da COMT que fizeram uso de *cannabis* apresentaram maior incidência de quadro psicótico.

HIPÓTESES DE NEUROTRANSMISSORES NA ESQUIZOFRENIA

A maior parte dos genes de suscetibilidade encontrados para esquizofrenia codifica proteínas sinápticas e interfere na neurotransmissão sináptica. Além disso, há diversas evidências de alterações dos sistemas de neurotransmissores na esquizofrenia. Existem evidências de alterações dos siste-

Existem evidências de alterações dos sistemas dopaminérgico, glutamatérgico, GABAérgico, serotoninérgico, colinérgico e endocanabinoide na esquizofrenia.

mas dopaminérgico, glutamatérgico, GABAérgico, serotoninérgico, colinérgico e endocanabinoide na esquizofrenia. O papel definitivo de cada sistema é complexo, devido aos múltiplos tipos de receptores e diferen-

tes papéis funcionais em regiões cerebrais distintas. Considerando-se a grande intera-

ção entre os diferentes sistemas de neurotransmissores, é possível evidenciar retrato ainda mais complexo. Além disso, permanece pouco claro se as alterações neuroquímicas refletem anormalidades primárias ou secundárias, tais como mecanismos compensatórios e influências ambientais. Apesar dessas ressalvas, existem evidências muito consistentes de alterações neuroquímicas na esquizofrenia, sobretudo em relação aos sistemas dopaminérgico e glutamatérgico, que serão o foco principal deste capítulo.

Hipótese dopaminérgica

A hipótese dopaminérgica da esquizofrenia postula uma hiperatividade da transmissão dopaminérgica em receptores D2 na via mesolímbica. Vale ressaltar os principais desenvolvimentos dessa teoria. Primeiramente, Arvid Carlsson, que recebeu o prêmio Nobel em medicina por seus trabalhos em neurotransmissão, aventou, em 1963, a hipótese de que os antipsicóticos agiam pelo bloqueio de receptores monoaminérgicos. Mais tarde, observou-se uma estreita correlação entre as dosagens terapêuticas de antipsicóticos típicos e suas afinidades por receptores D2. Além disso, agonistas dopaminérgicos (p. ex., anfetaminas, cocaína) podem induzir psicose em indivíduos saudáveis e provo-

Pacientes psicóticos agudos liberam maior quantidade de dopamina no estriado em resposta à provocação farmacológica com anfetaminas.

no estriado em resposta à provocação farmacológica com anfetaminas (Laruelle et al., 1996). Além disso, há uma correlação positiva entre o grau de liberação de dopamina e a gravidade dos sintomas positivos. Recentemente, Kapur (2003) propôs a hipótese de que, em indivíduos normais, a dopamina liberada na via mesolímbica constitui

A dopamina liberada na via mesolímbica constitui um substrato biológico para o significado ou a saliência a estímulos externos ou internos (pensamentos).

uma atribuição de saliência ou significado a estímulos externos ou internos normais, o que contribui para a formação de pensamento delirante (Murray; Lappin; Di Forti, 2008).

A visão atual sobre a hipótese dopaminérgica é de que há um excesso de dopamina em via mesolímbica associado a sintomas positivos, enquanto sintomas negativos e cognitivos estão associados, em parte, a déficit de dopamina no córtex frontal. A desregulação dopaminérgica parece ser um estágio final do desenvolvimento de psicose em indivíduos suscetíveis. Não obstante, destaca-se que há importante interação entre os diversos sistemas de neurotransmissores. Como exemplos, tanto o tetra-hidrocanabinol (THC) como os antagonistas NMDA geram um aumento secundário de dopamina no estriado.

car sintomas psicóticos com pequenas doses em pacientes com esquizofrenia. Todavia, apenas em 1996, foi demonstrado que pacientes psicóticos agudos liberam maior quantidade de dopamina

um substrato biológico para o significado ou a saliência a estímulos externos ou internos (pensamentos). Dessa forma, como o estado psicótico agudo está relacionado ao aumento de dopamina nessa via, ocorrerá

Hipótese glutamatérgica

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central (SNC) e está implicado em funções cognitivas como memória e aprendizado. Duas hipóteses assinalam seu papel na esquizofrenia:

1. hipótese da hipofunção glutamatérgica;
2. hipótese da hiperfunção glutamatérgica (Chaves et al., 2009).

Apesar de essas duas hipóteses serem aparentemente opostas, elas não são contraditórias, como será explicado a seguir.

Deakin e Simpson (1997) publicaram evidências de que marcadores glutamatérgicos estão expressos de forma anormal em amostras *post mortem* de cérebros de pacientes com esquizofrenia. A hipótese glutamatérgica postula que uma disfunção da neurotransmissão mediada pelos receptores glutamatérgicos NMDA pode representar um déficit primário nesse transtorno e, possivelmente, teria como consequência o aumento compensatório da liberação de glutamato nos receptores glutamatérgicos não NMDA. A principal evidência de que a disfunção glutamatérgica esteja envolvida na psicose é sustentada pelo fato de que antagonistas do receptor NMDA induzem sintomas psicóticos em voluntários saudáveis e levam à exacerbação dos sintomas psicóticos em pacientes com esquizofrenia. Além disso, o modelo de psicose induzida por antagonistas NMDA é mais próximo de certos aspectos clínicos da esquizofrenia do que o modelo anfetamina/dopamina, sobretudo em função da produção adicional de sintomas negativos e défi-

A hipótese glutamatérgica postula que uma disfunção da neurotransmissão mediada pelos receptores glutamatérgicos NMDA pode representar um déficit primário nesse transtorno.

Diversos genes de suscetibilidade à esquizofrenia fazem parte do sistema glutamatérgico, como neuregulina-1 e disbindina.

É provável que a esquizofrenia envolva uma alteração complexa dos receptores glutamatérgicos em diferentes redes neurais, de forma que existam áreas cerebrais em estado hipoglutamatérgico e outras em estado hiperglutamatérgico. De maneira complementar, o sistema glutamatérgico está integrado ao sistema dopaminérgico, apresentando grandes interações no SNC. Estudos em animais demonstram que a administração de antagonistas NMDA também produz um estado hiperdopaminérgico em via mesocortical, o qual está associado aos sintomas positivos da esquizofrenia (Chaves et al., 2009).

HIPÓTESE DO NEURODESENVOLVIMENTO DA ESQUIZOFRENIA

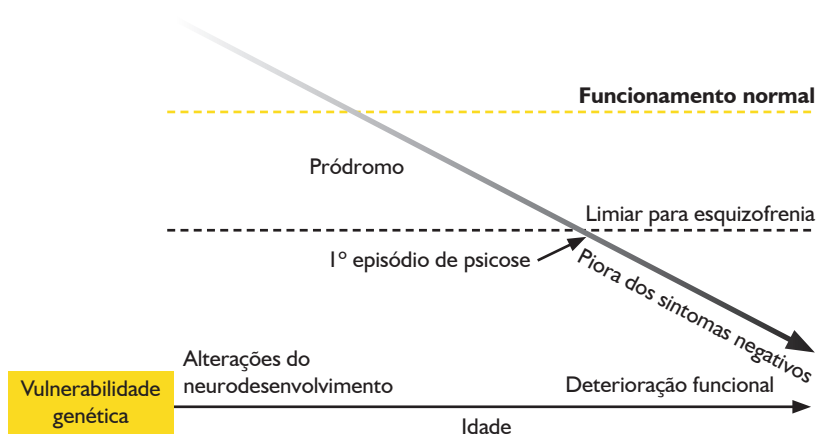
É cada vez maior o número de evidências que apontam para a presença de alterações do neurodesenvolvimento na esquizofrenia por meio de fatores etiológicos e patológicos que precedem (provavelmente já no período gestacional) o aparecimento clínico dessa doença (Meyer-Lindenberg, 2010). Isso ocorre devido a alterações no curso normal do neurodesenvolvimento, resultando em alterações patológicas de neurônios específicos em circuitos neurais e em disfunção que costuma se apresentar após um período de latência de 2 a 3 décadas.

Essa mudança conceitual da esquizofrenia como um transtorno do neurodesenvolvimento passa a considerar o primeiro episódio psicótico um estágio tardio da doença, e não seu início. Apesar de o

cits cognitivos (Chaves et al., 2009). Além disso, diversos genes de suscetibilidade à esquizofrenia fazem parte do sistema glutamatérgico, como neuregulina-1 e disbindina.

primeiro surto psicótico em geral ocorrer no final da adolescência ou no início da vida adulta, crianças que posteriormente desenvolvem esquizofrenia com frequência apresentam atrasos e déficits no desenvolvimento motor e cognitivo. Além disso, elas costumam ser mais solitárias e apresentam maior ansiedade social. Em adição, diversos fatores ambientais, presentes ao longo do desenvolvimento do indivíduo, estão associados ao surgimento posterior da esquizofrenia (p. ex., crescimento em zona urbana, grupos sociais minoritários, uso de *cannabis* na adolescência e adversidades perinatais). Diversos estudos de morfologia cerebral em esquizofrenia também têm demonstrado alterações estruturais em várias regiões anatômicas em comparação com sujeitos-controle. Alterações típicas do neurodesenvolvimento são encontradas com maior frequência em pacientes com esquizofrenia, como, por exemplo, persistência e alargamento de *cavum septum pellucidum*, agenesia de corpo caloso e heterotopias de substância cinzenta (Hallak et al., 2007). Estudos com populações de muito alto risco de desenvolvimento de psicose e com indivíduos em primeiro episódio psicótico também salientam a presença de alterações neuroanatômicas presentes antes do aparecimento do primeiro episódio psicótico (os achados de neuroimagem serão discutidos de modo mais detalhado a seguir). Outro aspecto importante é que os sintomas negativos estão com frequência presentes bem no início do curso da esquizofrenia, seguindo um processo de deterioração funcional que pode contribuir para a piora dos sintomas negativos com a idade (Stahl; Buckley, 2007), conforme mostrado na Figura 13.1.

Essa mudança conceitual da esquizofrenia como um transtorno do neurodesenvolvimento passa a considerar o primeiro episódio psicótico um estágio tardio da doença, e não seu início.

**FIGURA 13.1**

Sintomas negativos ao longo do curso da esquizofrenia. Fonte: Adaptada de Stahl e Buckley (2007).

CURSO DETERIORATIVO DA ESQUIZOFRENIA

Apesar das crescentes evidências de que alterações do neurodesenvolvimento têm importante papel na diátese para o surgimento da esquizofrenia, outros processos fisiopatológicos também podem estar envolvidos. O curso progressivo da esquizofrenia, após o primeiro episódio de psicose, leva alguns autores a considerarem que o episódio psicótico tem um efeito neurotóxico.

A piora e a persistência de sintomas psicóticos, negativos e cognitivos, assim como a perda de funcionamento global que ocorre após o início da esquizofrenia, têm sido chamadas de deterioração clínica. As causas subjacentes e os limites temporais dessa deterioração são incertos, embora sejam geralmente atribuídos à progressão da doença e associados a períodos de exacerbação psicótica. Essa deterioração ocorre, sobretudo, no estágio inicial da doença, havendo uma relativa estabilização após cinco anos do início da esquizofrenia. Em comparação com doenças neurodegenerativas clássicas, não se observa uma progressão linear ou deterioração inexorável para morte ou incapacidade física grave na esquizofrenia. Apesar da atual grande disponibilidade de antipsicóti-

cos, o curso da esquizofrenia permanece bastante variável, ressaltando que uma deterioração funcional progressiva é a observação mais comum (Lieberman, 1999).

O processo de deterioração na esquizofrenia fica mais visível quando pacientes no estágio inicial da doença são comparados com pacientes crônicos, que já tiveram múltiplos episódios de exacerbação psicótica. Uma possível hipótese é a de que pacientes crônicos representam um subgrupo mais grave de pacientes. Todavia, diversos estudos de coortes longitudinais com pacientes em primeiro episódio psicótico têm demonstrado progressão em vários índices da doença (Lieberman, 1999).

Essas alterações envolvem, sobretudo, redução de substância cinzenta (no hipocampo; na amígdala; no córtex frontal e no temporal; no tálamo, entre outras áreas) e alargamento dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo, do espaço subaracnóideo e dos giros corticais. Esses achados de neuroimagem serão mais bem discutidos na seção seguinte.

O curso da esquizofrenia permanece bastante variável, ressaltando que uma deterioração funcional progressiva é a observação mais comum.

NEUROIMAGEM EM ESQUIZOFRENIA

Aspectos históricos

Até a década de 1970, os estudos do cérebro humano eram restritos a estudos *post mortem* e estudos por pneumoencefalografia. Essa última técnica era invasiva e consistia em introduzir ar nas cavidades cerebrais. Todavia, novos avanços tecnológicos permitiram a avaliação *in vivo* do cérebro humano. O primeiro estudo de neuroimagem em esquizofrenia foi realizado em 1976, por meio de imagens de tomografia computadorizada, e demonstrou um alargamento de ventrículos laterais em pacientes esquizofrênicos, o que já era previamente registrado tanto em estudos *post mortem* como em estudos de pneumoencefalografia. Logo após o advento da tomografia computadorizada, ainda na década de 1970, foi introduzida a técnica de imagem por ressonância nuclear magnética, com base nos estudos seminais de Peter Mansfield e Paul Lauterbur, que dividiram o Prêmio Nobel de Medicina em 2003, devido à aplicabilidade dessa nova modalidade de imagem *in vivo*. Os primeiros aparelhos de imagem por ressonância magnética (RM) foram construídos no início da década de 1980. Em 1984, foi realizado o primeiro estudo de RM em esquizofrênicos, seguido pelo primeiro estudo quantitativo com imagens por RM em pacientes com esquizofrenia, em 1986, e pelo primeiro estudo de correlação entre imagens por RM e parâmetros clínicos, em 1992. Houve um notório avanço na resolução dessas imagens nas duas últimas décadas, assim como o desenvolvimento de novas técnicas a partir da RM, tais como ressonância magnética funcional, imagem por tensor de difusão e espectroscopia. Também surgiram outras técnicas que permitem a avaliação *in vivo* do funcionamento cerebral, como a tomografia por emissão de pósitron (PET, do inglês *positron emission tomography*) e a tomografia por emissão de fóton único (SPECT, do inglês *single photon emission computed tomography*). Como resultado, houve um avanço sem precedentes na avaliação tanto da estrutura como da fun-

ção *in vivo* do cérebro. Por conseguinte, presenciamos o grande crescimento de estudos e achados de neuroimagem em pacientes com esquizofrenia nos últimos 20 anos.

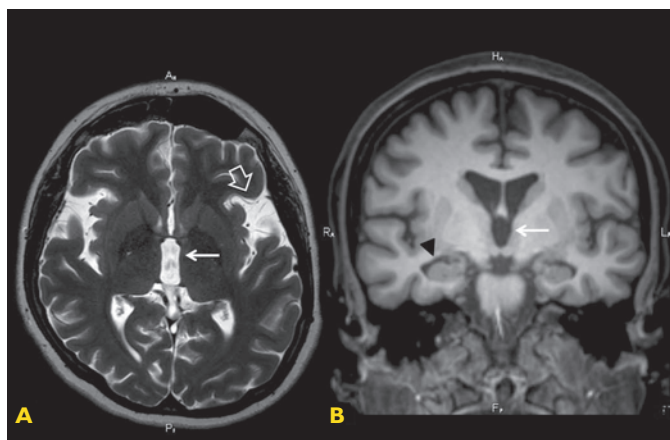
Houve um avanço sem precedentes na avaliação tanto da estrutura como da função *in vivo* do cérebro.

Achados de neuroimagem

O alargamento dos ventrículos laterais é um achado sistematicamente replicado em esquizofrenia. Todavia, essa alteração não é patognomônica, em razão de sua falta de especificidade, já que também é encontrada em diversas doenças neurodegenerativas. Além disso, nem todos os pacientes com esquizofrenia apresentam alargamento ventricular. Além disso, também são encontrados alargamento de terceiro ventrículo cerebral e pequena redução global de substância cinzenta (Fig. 13.2).

Ressalta-se que imagens por RM permitem uma melhor avaliação da substância cinzenta em relação à substância branca, de forma que a maior parte dos estudos de RM encontra reduções de substância cinzenta em estruturas do lobo temporal, com destaque para amígdala, hipocampo, giro parahipocampal e giro temporal superior. Alterações de estruturas do lobo frontal também foram encontradas, em particular nos córtices pré-frontal e no orbitofrontal. Outras estruturas também vêm sendo sucessivamente implicadas, tais como o giro do cíngulo, o tálamo e o cerebelo. Essa diversidade de estruturas cerebrais implicadas na esquizofrenia sugere que a fisiopatologia desse transtorno não se con-

Essa diversidade de estruturas cerebrais implicadas na esquizofrenia sugere que a fisiopatologia desse transtorno não se concentra em determinada estrutura, mas envolve, sobretudo, uma alteração dos circuitos cerebrais.

**FIGURA 13.2**

Imagens de ressonância magnética estrutural de uma paciente com esquizofrenia. Em **A** está uma imagem T2 axial e, em **B**, uma imagem T1 coronal. As setas finas em **A** e **B** apontam o terceiro ventrículo dilatado nas duas imagens. A paciente tem 25 anos, e a largura máxima do terceiro ventrículo seria de 5 mm para essa idade. Aqui, o terceiro ventrículo está medindo 10 mm de largura. Em adição, existe um aumento das cisternas laterais (seta aberta em **A**) e uma discreta redução do hipocampo (cabeça de seta escura em **B**, apontando o hipocampo logo abaixo).

centra em determinada estrutura, mas envolve, sobretudo, uma alteração dos circuitos cerebrais. É importante destacar que essas alterações ocorrem ao longo do tempo, mais particularmente após o primeiro episódio psicótico. Todavia, estudos em indivíduos com risco muito alto de desenvolvimento de psicose e em pacientes em primeiro episódio psicótico demonstraram que diversas alterações estão presentes antes do surgimento da psicose. Algumas pequenas alterações são observadas até mesmo em familiares de pacientes com esquizofrenia, ainda que de forma mais atenuada (Shenton; Whitford; Kubicki, 2010).

Se há um razoável consenso de que existem alterações cerebrais que precedem o surgimento da psicose e que incluem alterações do neurodesenvolvimento, o mesmo não ocorre para a forma de interpretação da progressão das alterações cerebrais após o primeiro episódio psicótico. Apesar de estudos longitudinais mostrarem uma evolução dessas alterações após o primeiro episódio psicótico, a esquizofrenia não é uma

doença neurodegenerativa clássica, haja visto a ausência de gliose em estudos *post mortem* de cérebros de esquizofrênicos. Apesar de as teorias de neurodesenvolvimento e neurodegeneração não excluírem, necessariamente, uma a outra, alguns autores (Andreassen, 2010) argumentam que a explicação mais parcimoniosa desses achados consiste em um processo de neurodesenvolvimento que se estende por toda a vida, e que a esquizofrenia ocorre devido a falhas no processo de neurodesenvolvimento que podem aparecer em diversos estágios ao longo da vida.

A esquizofrenia ocorre devido a falhas no processo de neurodesenvolvimento que podem aparecer em diversos estágios ao longo da vida.

Há também uma grande gama de estudos que mostram associações entre alterações de regiões cerebrais e sintomas clínicos, como, por exemplo, associações entre déficits cognitivos e anormalidades de córtex frontal e associações entre alucinações au-

ditivas e redução da substância cinzenta do giro temporal superior, entre outras.

Os estudos longitudinais têm observado que a progressão das alterações neuro-

A progressão das alterações neuroanatômicas são mais acentuadas nos estágios iniciais da esquizofrenia do que em seu curso tardio.

anatômicas são mais acentuadas nos estágios iniciais da esquizofrenia do que em seu curso tardio. Esses estudos também sugerem que alterações neuro-

anatômicas estão associadas a pior desfecho clínico e a maior gravidade de sintomas negativos e déficits cognitivos. Em suma, estudos longitudinais com pacientes em primeiro episódio psicótico sugerem que anormalidades neuroana-

Estudos longitudinais com pacientes em primeiro episódio psicótico sugerem que anormalidades neuroanatômicas já estão presentes no primeiro episódio.

tômicas já estão presentes no primeiro episódio e que algumas dessas anormalidades continuam a progredir principalmente nos primeiros anos após o primeiro episódio psicótico. Todavia, estudos longitudinais

com maior tempo de seguimento (p. ex., 10 ou 15 anos) ainda são necessários para definir a natureza da progressão dessas alterações.

Outro enfoque de estudos de neuroimagem tem sido populações em risco muito alto de desenvolvimento de esquizofrenia. Essa abordagem é promissora e encontra respaldo em programas de pesquisa que, pela utilização de critérios operacionais clínicos, observam cerca de 35% de taxa de conversão para esquizofrenia até um ano após a identificação do indivíduo. Estudos com grupos de muito alto risco observaram que indivíduos que desenvolveram esquizofrenia apresentam alterações cerebrais, sobretudo no córtex pré-frontal e no córtex temporal, em comparação com indivíduos de muito alto risco que não desenvolveram a doença. Dessa forma, indivíduos que tiveram transição para o transtorno refletem

uma maturação anormal do cérebro, provavelmente associada a eventos ambientais (p. ex., abuso de substâncias e estresse) e, possivelmente, envolve danos cerebrais precoces associados ao neurodesenvolvimento.

Destacam-se, por exemplo, pesquisas translacionais que observaram que indivíduos com o polimorfismo genético Val158Met do gene da COMT têm risco aumentado de conversão para esquizofrenia.

Outro campo de estudo engloba familiares saudáveis de pacientes esquizofrênicos. Pesquisas de neuroimagem têm reportado

alterações neuroanatômicas em familiares saudáveis, com gravidade intermediária entre indivíduos saudáveis e pacientes com esquizofrenia, de forma similar ao encontrado em pessoas com risco muito alto de desenvolvimento desse transtorno. Até agora, a alteração encontrada com maior frequência em familiares saudáveis é a redução da substância cinzenta do hipocampo. Apesar da existência de resultados negativos, esses achados iniciais constituem nova via de pesquisa para o entendimento da neuropatologia dessa doença. Estudos capazes de dissecar fatores que diferenciam indivíduos que convertem ou não para esquizofrenia também são de grande valia para futuras intervenções preventivas.

A natureza multifocal das alterações da substância cinzenta em pacientes esquizofrênicos é compatível com a visão de que há um distúrbio nas conexões entre diferentes regiões cerebrais. Dessa forma, suspeita-se que haja uma anormalidade na conectividade cerebral em pacientes com esquizofrenia, com alterações principalmente de tratos frontotemporais. Estudos com imagem por tensor de difusão, que permite a avaliação

Indivíduos que tiveram transição para o transtorno refletem uma maturação anormal do cérebro, provavelmente associada a eventos ambientais (p. ex., abuso de substâncias e estresse) e, possivelmente, envolve danos cerebrais precoces associados ao neurodesenvolvimento.

Suspeita-se que haja uma anormalidade na conectividade cerebral em pacientes com esquizofrenia, com alterações principalmente de tratos frontotemporais.

cículo uncinado, que liga o córtex orbito-frontal e o giro frontal inferior à amígdala, e para o feixe do cíngulo, que conecta estruturas límbicas a diversas estruturas do córtex frontal.

Estudos de neuroimagem funcional são outro importante enfoque de pesquisa em esquizofrenia nas últimas décadas. Esses estudos medem a atividade cerebral em estado de repouso, durante tarefas cognitivas e durante provocação farmacológica de sintomas psicóticos. Um dos achados mais consistentes é de que há uma hipofrontalidade na esquizofrenia, particularmente observa-

Há uma hipofrontalidade na esquizofrenia, particularmente observada durante tarefas cognitivas que envolvem a ativação do lobo frontal.

da durante tarefas cognitivas que envolvem a ativação do lobo frontal. Estudos com PET mostram que essa hipofrontalidade ocorre tanto em pacientes crônicos como naqueles em primeiro episódio e que nunca foram tratados. Essas alterações estão correlacionadas, sobretudo, com déficits cognitivos e sintomas negativos. Destaca-se, entre outros, que a redução da ativação do córtex pré-frontal dorsolateral durante testes cognitivos tem sido a alteração mais observada em estudos de neuroimagem funcional em esquizofrenia. Outra região cerebral com frequência implicada é o cíngulo anterior. Alguns estudos com PET mostram, ainda, que essa hipofrontalidade está inversamente correlacionada com o desempenho dos pacientes em testes cognitivos. Uma recente metanálise de estudos

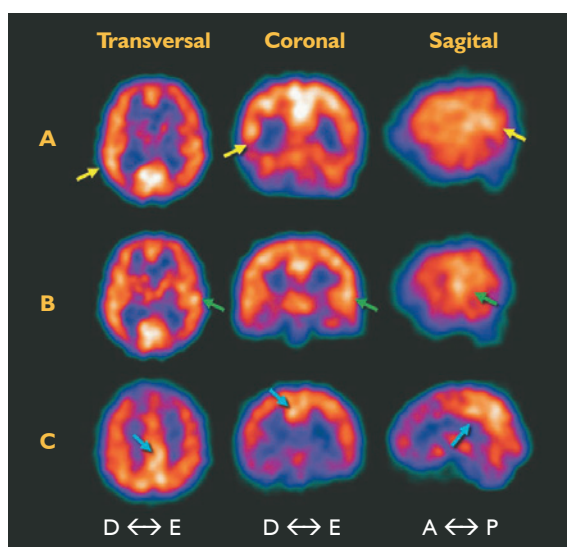
da substância branca, têm sido consonantes com essa hipótese. Diversos tratos de substância branca que conectam o lobo frontal a estruturas límbicas têm sido apontados como alterados na esquizofrenia, com destaque para o fas-

com RM funcional de familiares saudáveis de pacientes esquizofrênicos e indivíduos em risco muito alto de desenvolvimento de esquizofrenia encontrou anormalidades semelhantes no córtex pré-frontal, embora em intensidade menor do que a observada em pacientes em primeiro episódio psicótico (Fusar-Poli et al., 2007). Dessa forma, alterações funcionais do córtex pré-frontal podem estar presentes mesmo antes do primeiro episódio psicótico. Achados menos consistentes também foram encontrados no lobo temporal de pacientes com esquizofrenia (Fig. 13.3). Vale ressaltar que alguns resultados apontam para alterações da atividade de córtices de processamento da audição e da fala durante experiências alucinatórias em pacientes esquizofrênicos.

Alterações funcionais do córtex pré-frontal podem estar presentes mesmo antes do primeiro episódio psicótico.

Alguns resultados apontam para alterações da atividade de córtices de processamento da audição e da fala durante experiências alucinatórias em pacientes esquizofrênicos.

A espectroscopia por RM tem sido outro método de investigação em esquizofrenia. Essa técnica permite a avaliação de níveis de metabólitos *in vivo* em regiões cerebrais predefinidas. Entre os metabólitos quantificáveis, destacam-se os níveis de N-acetilaspártato (NAA), glutamato/glutamina (Glx), colina (Cho) e creatina (Cre). Os índices relativos podem ser calculados por meio da divisão da concentração de NAA pela concentração de metabólitos, os quais são, em geral, estáveis, como a creatina e a colina (Fig. 13.4). O NAA é considerado um marcador de integridade neuronal, e pode haver uma redução das concentrações absolutas e relativas de NAA tanto em pacientes esquizofrênicos como em indivíduos com risco muito alto de desenvolvimento da doença. Uma recente metanálise (Steen; Hamer; Lieberman, 2005) in-

**FIGURA 13.3**

Projeções transversal, coronal e sagital de SPECT cerebral de um paciente com esquizofrenia. Observa-se hiperperfusão de grau moderado nos giros temporais superiores direito (seta amarela em **A**) e esquerdo (seta verde em **B**). Em **C**, nota-se uma hiperperfusão acentuada em giro do cíngulo posterior (seta azul). D = direita; E = esquerda; A = anterior; P = posterior.

dicou que as reduções desse metabólito são encontradas primariamente no córtex pré-frontal e no hipocampo. Estudos com espectroscopia por próton têm demonstra-

Há evidências, a partir de estudos de neuroimagem estrutural e funcional, que apontam para anormalidades do tálamo, o qual está associado à filtração de estímulos sensoriais e pode ter particular relevância na patogênese da esquizofrenia.

do um aumento de Glx no cíngulo anterior, que também ocorre em indivíduos na fase prodrômica, achados que são congruentes com a hipótese glutamatérgica da esquizofrenia.

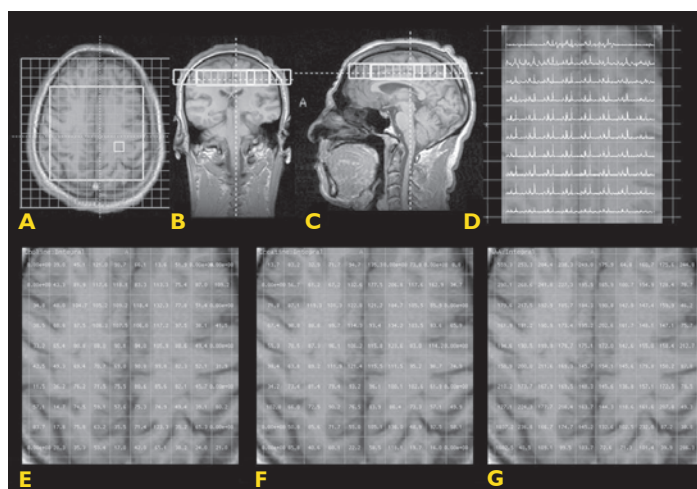
Também há evidências, a partir de estudos de neuroimagem estrutural e funcional, que apon-

tam para anormalidades do tálamo, o qual está associado à filtração de estímulos sensoriais e pode ter particular relevância na patogênese da esquizofrenia.

PESQUISA TRANSLACIONAL EM ESQUIZOFRENIA

As pesquisas com enfoque translacional mostram-se cada vez mais importantes na investigação da esquizofrenia. Esse tipo de pesquisa tem como objetivo principal o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas a partir da integração de diferentes áreas do conhecimento científico, sobretudo por meio de uma dupla via de comunicação entre as áreas básicas (modelos animais, genética, biomarcadores, entre outros) e pesquisas clínicas. Dessa forma, a medicina translacional é a aplicação integrada de novas tecnologias nas áreas de farmacologia, biomarcadores e métodos clínicos, a fim de se obter maior entendimento das doenças e novos tratamentos.

Observamos ao longo deste capítulo diversos exemplos de tentativas de integração de diferentes focos científicos (p. ex., associação de estudos de neuroimagem e

**FIGURA 13.4**

Imagens ilustrativas de espectroscopia por ressonância magnética em um paciente com esquizofrenia. Em **A**, **B** e **C**, são mostrados os três planos ortogonais (axial, coronal e sagital, respectivamente), com o volume de interesse da aquisição de espectroscopia delineado acima do corpo caloso, centrado no giro do cíngulo e nos lobos frontal e parietal. Note-se, em **A**, que o volume de interesse é dividido em diversos pequenos volumes, com 1x1x2 cm de tamanho. A partir de cada um desses volumes, é obtido um espectro, exemplificado em **D**. A área sob cada pico é utilizada para o cálculo dos valores de colina (mapa **E**), creatina (mapa **F**) e NAA (mapa **G**). Esses valores, por fim, podem ser utilizados para o cálculo de índices relativos NAA/Cre ou NAA/Cho + Cre.

genética) visando a obtenção de um maior entendimento da esquizofrenia e de benefícios práticos ao tratamento desse transtorno. Um exemplo de nosso grupo de pesquisa envolveu o ensaio duplo-cego randomizado de minociclina ou placebo em pacientes com esquizofrenia de início recente (dados ainda não publicados), no qual se observou eficácia dessa medicação em sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. Esse estudo foi elaborado a partir de dados neurocientíficos translacionais em modelos animais de psicose, os quais indicaram que o pré-tratamento com minociclina pode reduzir os efeitos comportamentais de antagonistas NMDA em camundongos, assim como atenuar significativamente o aumento de dopamina no córtex frontal e no estriado após a administração de antagonistas NMDA (Chaves et al., 2009).

Existem também exemplos de caminhos inversos, partindo de pesquisas clíni-

cas para a pesquisa básica. Vale destacar, entre outros, estudos em modelo animal de alto risco genético (microdeleção do cromossomo 22q11) que mostram uma conectividade anormal entre córtex pré-frontal e hipocampo (Karayiorgou; Simon; Gogos, 2010). Esses estudos animais integram dois tipos de pesquisas clínicas anteriores:

- a) evidências de uma conectividade anormal entre córtex pré-frontal e hipocampo em pacientes com esquizofrenia;
- b) associação entre o cromossomo 22q11 e esquizofrenia.

Estudos clínicos têm demonstrado diversos sistemas de neurotransmissores e substratos neurais envolvidos na esquizofrenia. Todavia, alterações do neurodesenvolvimento ocorridas antes da manifestação da psicose, aliadas à heterogeneidade da esquizofrenia, dificultam o mapeamento da etio-

logia desse transtorno. Dessa forma, estudos neurocientíficos que esclareçam os mecanismos de risco da esquizofrenia podem ser promissores e úteis para intervenções preventivas. Adicionalmente, é necessário um maior conhecimento das alterações moleculares e neurais da esquizofrenia, assinalando um papel fundamental de pesquisas translacionais que incluam melhores modelos animais, modelos celulares (neurais), psicofarmacologia, neuroimagem e variáveis de riscos genéticos e ambientais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As últimas décadas de pesquisa sobre a neurobiologia da esquizofrenia apontam para anormalidades estruturais, funcionais e neuroquímicas em diversas regiões e circuitos cerebrais. Essas alterações parecem ocorrer precocemente durante o neurodesenvolvimento, e há posterior progressão ao longo do curso desse transtorno.

O desafio para as próximas pesquisas inclui a integração de aspectos genéticos e ambientais que contribuem para o desfecho do que chamamos esquizofrenia. Outra dificuldade é a melhor caracterização dos fenótipos que compõem esse transtorno, que pode ser mais bem entendido como uma síndrome. Apesar disso, a maior parte dos pesquisadores concorda que a esquizofrenia é um transtorno genético complexo que envolve múltiplos genes, cada gene com um pequeno tamanho de efeito, insuficientes para causarem, sozinhos, a doença. As associações de complicações periparto, infecções maternas e outros fatores ambientais com o desenvolvimento posterior de esquizofrenia apontam para um novo campo de pesquisa que inclua interações entre gene e ambiente.

Com base nas pesquisas sobre a neurobiologia da esquizofrenia, pode-se afirmar que esse transtorno apresenta anormalidades anatômicas significativas, porém sutis, que são multifocais e envolvem diversos circuitos neurais, os quais estão associados a sintomas cognitivos e clínicos.

Apesar dos resultados promissores, ainda não se conhecem as causas da esquizofrenia, nem o quadro completo de sua neuropatologia. A combinação de estudos que envolvem estrutura, função, neuroquímica e genética levar a um maior entendimento desse quebra-cabeça. Outro ponto de pesquisa para o futuro inclui estudos longitudinais desde o período prodrômico até estágios mais tardios da doença. Vale destacar, mais uma vez, que recentes pesquisas sugerem que o fenótipo heterogêneo da esquizofrenia pode ser o resultado de múltiplos processos fisiopatológicos que ocorrem em diferentes estágios da vida.

Dessa forma, é possível afirmar que o estágio atual de conhecimento da fisiopatologia da esquizofrenia se assemelha a uma antiga parábola indiana, na qual seis homens cegos apalpam diferentes partes de um mesmo elemento e chegam a uma conclusão diferente, sem conseguir integrar o todo, que é um elefante. Esse paralelo tem sido bastante utilizado por outros autores em diversas áreas da ciência, pois representa diferentes perspectivas de uma mesma entidade, assim como ocorre na esquizofrenia. A integração de diferentes modalidades de pesquisa em neurociência pode significar um melhor entendimento desses homens cegos, e a figura do elefante pode, finalmente, começar a surgir. Na parábola indiana, todos esses homens cegos concordam que há um elefante que todos poderiam ver se enxergassem. Quanto à esquizofrenia, essa percepção pode estar incorreta, já que é possível que haja mais de um elefante ou diferentes animais, os quais a ciência ainda não consegue enxergar.

Esse transtorno apresenta anormalidades anatômicas significativas, porém sutis, que são multifocais e envolvem diversos circuitos neurais.

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*:

- DSM-IV. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
- ANDREASEN, N. C. Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Research. Brain Research Reviews*, v. 31, n. 2-3, p. 106-112, 2000.
- ANDREASEN, N. C. The lifetime trajectory of schizophrenia and the concept of neurodevelopment. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, v. 12, n. 3, p. 409-415, 2010.
- ARSENEAULT, L. et al. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*, v. 325, n. 7374, p. 1212-1213, 2002.
- BERTOLINO, A.; BLASI, G. The genetics of schizophrenia. *Neuroscience*, v. 164, n. 1, p. 288-299, 2009.
- CASPI, A. et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological Psychiatry*, v. 57, n. 10, p. 1117-1127, 2005.
- CHAVES, C. et al. Glutamate-N-methyl-D-aspartate receptor modulation and minocycline for the treatment of patients with schizophrenia: an update. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 42, n. 11, p. 1002-1014, 2009.
- DEAKIN, J. F.; SIMPSON, M. D. A two-process theory of schizophrenia: evidence from studies in post-mortem brain. *Journal of Psychiatric Research*, v. 31, n. 2, p. 277-295, 1997.
- FUSAR-POLI, P. et al. Neurofunctional correlates of vulnerability to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 31, n. 4, p. 465-484, 2007.
- GOTTESMAN, I. I. *Schizophrenia genesis: the origins of madness*. New York: Freeman, 1991.
- HALLAK, J. E. et al. Total agenesis of the corpus callosum in a patient with childhood-onset schizophrenia. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, v. 65, n. 4B, p. 1216-1219, 2007.
- INSEL, T. R. Rethinking schizophrenia. *Nature*, v. 468, n. 7321, p. 187-193, 2010.
- KAPUR, S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, v. 160, n. 1, p. 13-23, 2003.
- KARAYIORGOU, M.; SIMON, T. J.; GOGOS, J. A. 22q11.2 microdeletions: linking DNA structural variation to brain dysfunction and schizophrenia. *Nature Reviews. Neuroscience*, v. 11, n. 6, p. 402-416, 2010.
- LARUELLE, M. et al. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 93, n. 17, p. 9235-9240, 1996.
- LIEBERMAN, J. A. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biological Psychiatry*, v. 46, n. 6, p. 729-739, 1999.
- MCDONALD, C.; MURRAY, R. M. Early and late environmental risk factors for schizophrenia. *Brain Research. Brain Research Reviews*, v. 31, n. 2/3, p. 130-137, 2000.
- MEYER-LINDENBERG, A. From maps to mechanisms through neuroimaging of schizophrenia. *Nature*, v. 468, n. 7321, p. 194-202, 2010.
- MIYAMOTO, S. et al. Recent advances in the neurobiology of schizophrenia. *Molecular Interventions*, v. 3, n. 1, p. 27-39, 2003.
- MORRISON, P. D.; MURRAY, R. M. Schizophrenia. *Current Biology*, v. 15, n. 24, p. R980-984, 2005.
- MURRAY, R. M.; LAPPIN, J.; DI FORTI, M. Schizophrenia: from developmental deviance to dopamine dysregulation. *European Neuropsychopharmacology*, v. 18, Suppl 3, p. S129-S134, 2008.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *CID-10: Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde*. Geneva: Organização Mundial da Saúde, 1997.
- ROSS, C. A. et al. Neurobiology of schizophrenia. *Neuron*, v. 52, n. 1, p. 139-153, 2006.
- SHENTON, M. E.; WHITFORD, T. J.; KUBICKI, M. Structural neuroimaging in schizophrenia: from methods to insights to treatments. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, v. 12, n. 3, p. 317-332, 2010.
- STAHL, S. M.; BUCKLEY, P. F. Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 115, n. 1, p. 4-11, 2007.
- STEEN, R. G.; HAMER, R. M.; LIEBERMAN, J. A. Measurement of brain metabolites by 1H magnetic resonance spectroscopy in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, v. 30, n. 11, p. 1949-1962, 2005.
- VAN OS, J.; KENIS, G.; RUTTEN, B. P. The environment and schizophrenia. *Nature*, v. 468, n. 7321, p. 203-212, 2010.

Transtornos relacionados ao uso de substâncias

André Malbergier
Hercilio de Oliveira Jr.

14

O consumo de substâncias psicoativas é um fenômeno disseminado em todo o mundo e presente em diferentes países, culturas, classes sociais, gêneros e faixas etárias. O uso de substâncias é claramente associado à ocorrência de transtornos e agravos à saúde, que podem variar de acordo com o padrão de utilização e o tipo de droga consumida.

As classificações diagnósticas da Organização Mundial da Saúde (CID-10, 1997) e da American Psychiatric Association (DSM-IV, 1994) incluem duas categorias diagnósticas principais: o Uso Nocivo e a Dependência, segundo a CID-10, e o Abuso e a Dependência, segundo o DSM-IV.

O uso nocivo e o abuso de substâncias incluem padrões nocivos de consumo associados às consequências pessoais e sociais adversas que podem ocorrer na vigência do uso, sem que haja critério diagnóstico para dependência, condição em que devem estar caracterizados fenô-

menos fisiológicos de abstinência, tolerância ou alterações comportamentais associadas à busca pelo consumo de substâncias.

Nos próximos anos, as classificações terão a tendência de unificar as categorias diagnósticas descritas em uma única categoria descrita como transtornos associados ao uso

de substâncias. A nova classificação, redigida em língua inglesa, deverá priorizar a utilização do termo *addiction*, em oposição ao atual termo *dependence*. Essa mudança tem como objetivo diferenciar fenômenos fisiológicos como a tolerância e a abstinência, que podem ocorrer de maneira frequente, inclusive com drogas de prescrição médica, sem, necessariamente, o desencadeamento do comportamento de busca ativa e uso descontrolado da substância que caracterizaria as alterações neurofisiológicas específicas que configuram o transtorno relacionado ao uso de substâncias.

EPIDEMIOLOGIA

O álcool é a substância lícita mais consumida em todo o mundo. Segundo a OMS (2009), a cada ano, cerca de 2 bilhões de indivíduos consomem bebidas alcoólicas, o que corresponde a 40% da população mundial acima de 15 anos de idade, e cerca de 2 milhões morrem em decorrência das consequências negativas desse uso.

Em relação à população brasileira, segundo dados do II Levantamento Domiciliar Sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas (Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas, 2005), 12,3% da população brasileira é dependente de

As classificações diagnósticas da Organização Mundial da Saúde (CID-10) e da American Psychiatric Association (DSM-IV) incluem duas categorias diagnósticas principais: o Uso Nocivo e a Dependência, segundo a CID-10, e o Abuso e a Dependência, segundo o DSM-IV.

Em relação à população brasileira, segundo dados do II Levantamento Domiciliar Sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas (Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas, 2005), 12,3% da população brasileira é dependente de álcool.

álcool. O mesmo estudo apresentou prevalências de dependência de 10,1% para o tabaco, 1,2% para a maconha e 0,2% para os solventes. A proporção descrita de brasileiros que experimentaram cocaína e *crack* foi de 2,9 e 0,7%, respectivamente.

NEUROFISIOLOGIA

Ainda que as diversas substâncias psicoativas apresentem variabilidades em relação a seu mecanismo de ação no sistema nervoso central, existem alterações neurofisiológicas comuns que permeiam o desenvolvimento da dependência de substâncias. Nos últimos anos, foram realizados avanços importantes em relação ao conhecimento de como essas substâncias desencadeiam tais alterações. Essa evolução no conhecimento deve-se ao desenvolvimento de técnicas de pesquisa progressivamente mais avançadas, as quais incluem métodos de imagem, biologia molecular e genética.

A dependência de substâncias é considerada uma doença do cérebro, crônica e

A dependência de substâncias é considerada uma doença do cérebro, crônica e recidivante, caracterizada pelo comportamento de busca ativa pela substância a partir de um intenso desejo pelo consumo, a despeito das consequências negativas a ele associadas.

recidivante, caracterizada pelo comportamento de busca ativa pela substância a partir de um intenso desejo pelo consumo, a despeito das consequências negativas a ele associadas. A manutenção de um consumo acentuado dessas substâncias produz alterações cerebrais específicas, as quais serão descritas a seguir.

Desenvolvimento da dependência de substâncias

Diversos fatores, genéticos, culturais, familiares, psicopatológicos, sociais e ambientais, podem propiciar o contato do indiví-

duo com determinada substância e o desenvolvimento de um padrão de uso acentuado e dependência. Por exemplo, populações específicas podem ser mais vulneráveis à dependência do álcool devido a um perfil diferenciado de metabolismo hepático da substância, ou, ainda, em razão do polimorfismo de receptores μ -opioide. A ocorrência de uma vulnerabilidade biológica, no entanto, não significa que o indivíduo, necessariamente, se tornará dependente do álcool. Essa vulnerabilidade poderá gerar abuso ou dependência caso essa pessoa esteja inserida em um ambiente de oferta, facilitação, aceitação e manutenção do uso. Por exemplo, se esse indivíduo viver em um país muçulmano, onde o acesso ao álcool é dificultado e, muitas vezes, proibido por lei, essa vulnerabilidade pode não ser um problema.

Uma vez que essas condições sejam preenchidas e o indivíduo consuma a substância de modo frequente, ele tende a desenvolver alterações fisiológicas progressivas associadas à dependência. Entre as estruturas cerebrais associadas ao desencadeamento e à manutenção da dependência, destaca-se o sistema de recompensa.

O sistema de recompensa é a estrutura cerebral responsável pelas sensações prazerosas e, consequentemente, pelo aprendizado que pode gerar repetição de um comportamento. Esse sistema neurofisiológico está presente, inclusive, em animais inferiores e, do ponto de vista filogenético, é associado primariamente às sensações de prazer ligadas ao sexo e à alimentação (atividades ligadas à sobrevivência). Outros estímulos, como música, dinheiro, toque sensorial, ativam esse sistema de maneira secundária. Dentro da conceituação atual em relação a aspectos neurofisiológicos das dependên-

Diversos fatores, genéticos, culturais, familiares, psicopatológicos, sociais e ambientais, podem propiciar o contato do indivíduo com determinada substância e o desenvolvimento de um padrão de uso acentuado e dependência.

cias, considera-se que todas as substâncias com potencial de desencadeamento de dependência tenham

As vias mais importantes do sistema de recompensa são a mesolímbica e a mesocortical. A via mesolímbica compreende a região da área tegumentar ventral que projeta neurônios ao *nucleus accumbens* (NA) no sistema límbico.

ação direta ou indireta nesse sistema.

As vias mais importantes do sistema de recompensa são a mesolímbica e a mesocortical. A via mesolímbica compreende a região da área tegumentar ventral que projeta neurônios ao *nucleus accumbens* (NA) no siste-

ma límbico. Outras projeções da amígdala, do córtex pré-frontal e do hipocampo chegam ao NA, que desempenha importante papel na regulação da emoção, da motivação e da cognição. O neurotransmissor associado ao funcionamento desse sistema é a dopamina.

As drogas psicoativas, apesar de seus diferentes mecanismos de ação, produzem um aumento da descarga de dopamina no sistema de recompensa. Tal descarga pode

As drogas psicoativas, apesar de seus diferentes mecanismos de ação, produzem um aumento da descarga de dopamina no sistema de recompensa.

ocorrer de maneira direta (aumento da liberação ou inibição da recaptura de dopamina, como no caso da cocaína) ou indireta (modulação de outros sistemas de neurotransmissores, como no uso de opioides, álcool

e maconha) (Fig. 14.1). Estima-se que a magnitude da liberação de dopamina desencadeada pelas substâncias geradoras de dependência seja muito maior em relação aos estímulos naturais.

A ativação do sistema de recompensa repetidas vezes desencadeia um mecanismo de aprendizado que modula o comportamento para a repetição da experiência de consumo da droga. De modo progressivo, os comportamentos associados ao uso da

droga ganham relevância, e estímulos previamente neutros passam a ser associados ao consumo, desencadeando a fissura.¹ Por exemplo, um usuário de *crack*, ao passar pelo ponto de venda da droga, pode sentir um desejo intenso de utilizá-la. Nesse caso, aspectos sensoriais são integrados a registros mnêmicos do consumo de substância, os quais, por sua vez, ativam o desejo de uso, e, por fim, esse desejo intenso modula o comportamento de busca. Essa liberação de dopamina repetidamente leva ao aprendizado do comportamento de obtenção e uso da droga. Na persistência do consumo, um fenômeno de sensibilização acontece nas vias mesolímbicas por plasticidade sináptica, levando a um consumo mais intenso e persistente.

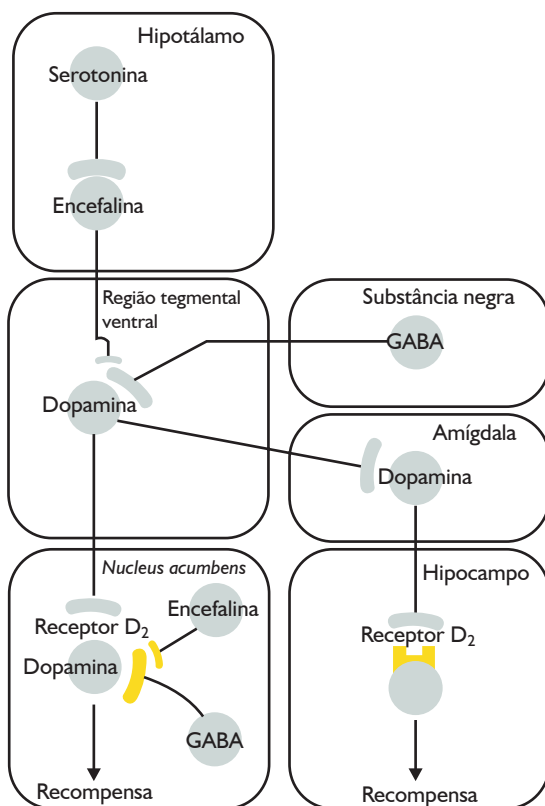
Manutenção da dependência

No início do processo de estabelecimento da dependência, o consumo de substâncias visa a obter prazer e bem-estar. Com o passar do tempo, que varia para cada substância e indivíduo, tende a haver um esgotamento neurofisiológico do mecanismo de repetição das sensações de recompensa, e os usuários mantêm o uso também devido à ativação de outras regiões cerebrais mais relacionadas à modulação do estresse associado aos sintomas de abstinência das drogas.

O sistema hipotalâmico-hipofisário-adrenal (circuito de estresse) é normalmente ativado na abstinência das drogas psicoativas e se relaciona a estados aversivos e ansiosos. Na ocorrên-

O sistema hipotalâmico-hipofisário-adrenal (circuito de estresse) é normalmente ativado na abstinência das drogas psicoativas e se relaciona a estados aversivos e ansiosos.

¹ Fissura é um termo leigo muito utilizado como tradução livre do inglês *craving* e significa um intenso desejo de uso.

**FIGURA 14.1**

Vias cerebrais associadas à dependência.

cia da abstinência, encontra-se um aumento de corticosterona, hormônio adrenocorticotrófico e fator liberador de corticotropina (CRF) na amígdala. Drogas antagonistas do CRF diminuem a autoadministração de cocaína e diminuem os sintomas de abstinência da droga.

A seguir serão descritas as bases biológicas pertinentes às principais substâncias de abuso e dependência e os princípios para o desenvolvimento de tratamentos eficazes.

ÁLCOOL

O etanol é uma molécula pequena que penetra com facilidade diversos tecidos e alcan-

ça o sistema nervoso central. A alcoolemia alcança um pico após 30 minutos da ingestão, havendo, inicialmente, um efeito estimulante, seguido de uma fase depressiva. Alcoolemia é expressa em gramas de etanol por litro (p. ex., 0,3 g/L). O consumo de uma dose de bebida alcoólica por um homem de 70 kg resulta em uma alcoolemia em torno de 0,2 g/L. Em uma mulher de 60 kg, essa mesma dose gera uma alcoolemia em torno de 0,3 g/L. Um indivíduo adulto metaboliza e excreta cerca de uma dose por hora.

O etanol é rapidamente absorvido e distribuído para a maioria dos órgãos e sistemas. A absorção ocorre nas membranas mucosas da boca e do esôfago (em pequenas quantidades), do estômago e do intesti-

no grosso (em quantidades moderadas) e na porção proximal do intestino delgado, onde ocorre a principal absorção.

A maior parte do álcool é metabolizada no fígado, sendo que a mais importante via ocorre no citosol das células hepáticas, no qual a álcool desidrogenase (ADH) produz o acetaldeído. O acetaldeído produzido é rapidamente destruído pelo aldeído desidrogenase (ALDH) no citosol e na mitocôndria do hepatócito. Entre 2 e 10% do etanol são excretados diretamente pelos pulmões, pela urina ou pelo suor.

Uma vez presente no sistema nervoso central, o etanol apresenta mecanismos de ação complexos. Os principais efeitos sedativos, ansiolíticos e hipnóticos do álcool podem ser associados a sua interação com receptores γ -aminobutíricos (GABA)_A. A ação crônica do etanol sobre esses receptores desencadeia um mecanismo de dessensibilização progressiva que, junto com a sensibilização de receptores *N*-metil-*D*-aspartato, podem desempenhar um papel crucial nos fenômenos associados à dependência do álcool e sintomas de abstinência.

Outros neurotransmissores e sistemas têm papel relevante na farmacodinâmica do etanol. Receptores canabinoides tipo I (CB1), nicotínicos, μ -opioides e serotoninérgicos podem ter um papel fundamental na modulação da descarga de dopamina no *nucleus accumbens* desencadeada pelo consumo do álcool. Assim, novos fármacos propostos para o tratamento da dependência do álcool têm esses sistemas como alvos em potencial.

O tratamento da dependência de álcool pode ser dividido em duas etapas: tratamento da abstinência e, posteriormente, sua manutenção, ou prevenção de recaídas.

Abstinência de álcool

O consumo continuado de álcool em quantidade e frequência crescentes é associado ao desencadeamento de dependência e, de forma mais específica, à ocorrência de sintomas de abstinência. Os sintomas em geral

iniciam-se 6 a 8 horas após a última dose, alcançam pico entre 24 e 28 horas e tendem a remitir em até sete dias. A abstinência do álcool tem quadro clínico bastante variado, cuja gravidade de sintomas pode ser associada a fatores como tempo de consumo, quantidades ingeridas, associação com o consumo de outras substâncias e existência de condições clínicas comórbidas associadas. O *delirium tremens*, um quadro de confusão mental, pode ocorrer em até 5% dos pacientes, tem mortalidade de até 20%, devendo ser considerado uma emergência médica.

Os sintomas da síndrome de abstinência incluem manifestações psíquicas e físicas. As alterações psíquicas mais comuns são: ansiedade, irritabilidade, agressividade, julgamento prejudicado, desorientação auto e alopsíquica e alterações da sensopercepção. As alterações físicas mais comuns são: sudorese, insônia, tremores de extremidades, perda de coordenação motora, alterações da fala, nistagmo, convulsões, coma e morte. Ao exame físico e nos exames complementares, outros parâmetros podem estar alterados, como a presença de taquicardia, aumento da pressão arterial e distúrbios metabólicos.

Essa heterogeneidade de sintomas é associada às alterações fisiológicas relacionadas à dependência do álcool que incluem modificações de padrões de neurotransmissão do sistema nervoso central, os quais, subitamente, são alterados com a interrupção do consumo do álcool, gerando um desequilíbrio. Diversos sistemas neurotransmissores estão implicados, mas predomina um desequilíbrio entre os sistemas GABA e glutamato.

O tratamento da abstinência do álcool pode se dar em regime de internação ou ambulatorial. Entre os critérios fundamentais para a desintoxicação ambulatorial, devem ser considerados sintomas de intensidade leve a moderada, ausência de doença neurológica ou física em geral, quadro psiquiátrico estável, inexistência de história de convulsões ou *delirium tremens*, presença de familiares ou pessoas que deem suporte e reavaliação em 24 horas. Caso esses critérios não sejam satisfeitos, é preferível a

indicação de internação hospitalar para a disponibilização de recursos mais complexos. O tratamento deve incluir exames complementares, como hemograma completo, glicemia, teste das funções hepática e renal, coagulograma, eletrólitos, sorologias e detecção de outras drogas. Se houver sinais neurológicos focais, recomenda-se a realização de exame de imagem do sistema nervoso central (tomografia computadorizada ou ressonância magnética nuclear).

O tratamento farmacológico da abstinência do álcool deve ser realizado com reposição de tiamina (vitamina B₁) parenteral nos primeiros dias para a correção da carência dessa vitamina, a qual pode ser associada à ocorrência da síndrome de Wernicke-Korsakoff (alterações neurológicas como nistagmo, ataxia e oftalmoplegia associadas à amnésia retrógrada e anterógrada persistentes). É importante a monitoração dos níveis de magnésio, pois esse íon é um cofator para o metabolismo da tiamina. Além da reposição da tiamina, o tratamento inclui utilização de benzodiazepínicos, os quais podem ser considerados o método mais seguro de tratamento.

Os benzodiazepínicos mais utilizados são o clordiazepóxido e o diazepam, embora o lorazepam seja indicado em casos de hepatopatia. Os benzodiazepínicos devem ser ministrados por via oral a cada hora até a melhora de alguns parâmetros (tremores de extremidades, taquicardia, hipertensão arterial) e continuados por cerca de 10 dias em doses menores. É importante ressaltar que a manutenção dos benzodiazepínicos por período maior pode desencadear dependência, não sendo, por essa razão, recomendada.

Perspectivas terapêuticas para o tratamento da dependência de álcool

Dissulfiram

O mecanismo de ação do dissulfiram (DSF) se dá pela inibição da enzima aldeído desi-

drogenase (ALDH). Uma vez que o indivíduo ingere álcool e há uma inibição dessa enzima, ocorre um acúmulo de acetaldeído, o qual gera uma série de sinais e sintomas desagradáveis, como ansiedade, taquicardia, rubor facial, sudorese e hipotensão. Dentre as contraindicações para seu uso, destacam-se: cirrose hepática com hipertensão portal, gravidez (devido o risco de anomalias congênitas), doenças cardiovasculares e síndrome mental orgânica. Os pacientes não devem consumir qualquer dose de álcool e ter um completo entendimento sobre os riscos. O dissulfiram foi a primeira intervenção farmacológica aprovada pela Food and Drug Administration (FDA), órgão regulatório de medicamentos dos Estados Unidos, para o tratamento da dependência de álcool.

O dissulfiram oral supervisionado é eficaz quando incorporado a um tratamento de abordagem psicossocial. A medicação tem boa tolerabilidade. A hepatite é um efeito adverso raro, que ocorre principalmente nos primeiros meses de tratamento.

O dissulfiram oral supervisionado é eficaz quando incorporado a um tratamento de abordagem psicossocial.

Recomenda-se monitoração da função hepática a cada três meses na fase de manutenção. No primeiro mês de tratamento, esses exames laboratoriais podem ser realizados a cada duas semanas. A dose recomendada é de 250 mg por dia, mas pode ser adequada de acordo com a estratégia do tratamento. A administração supervisionada da medicação apresenta maior eficácia terapêutica.

Naltrexona

O mecanismo de ação da naltrexona baseia-se no antagonismo do receptor μ -opioide. Essa medicação é utilizada no tratamento do alcoolismo devido a sua ação como atenuante dos efeitos prazerosos do álcool, por meio da modulação da secreção de dopamina no *nucleus accumbens*. A naltrexona foi

O mecanismo de ação da naltrexona baseia-se no antagonismo do receptor μ -opioide. Essa medicação é utilizada no tratamento do alcoolismo devido a sua ação como atenuante dos efeitos prazerosos do álcool, por meio da modulação da secreção de dopamina no *nucleus accumbens*.

aprovada em 1995 pela FDA para o tratamento do alcoolismo. As principais contraindicações ao uso da naltrexona são doenças hepáticas agudas e crônicas.

A posologia recomendada da naltrexona no tratamento do alcoolismo é de 50 mg por dia, embora estudos mais recentes já utilizem doses de 100 mg. A naltrexona re-

duz as taxas de recaída e a quantidade ingerida de álcool nos dias em que o paciente bebe. Recomenda-se a realização de monitoração das transaminases séricas nos três primeiros meses. A naltrexona deve ser suspensa se houver elevação persistente das transaminases. O principal efeito adverso desse medicamento é a náusea, que geralmente coincide com os níveis plasmáticos atingidos em um período de até 90 minutos após a ingestão do medicamento.

Acamprosato

O acamprosato inibe a atividade excitatória glutamatérgica, agindo nos receptores de glutamato (NMDA). Conforme já descrito, a sensibilização desses receptores, que ocorre na vigência da dependência do álcool, pode estar associada aos fenômenos de abstinência e ser um fator para a perpetuação do consumo do álcool. A idealização de um fármaco que estabilizaria esse desequilíbrio pode ser um recurso terapêutico importante.

O período de uso da medicação é variável. A dose utilizada é de 1.998 mg por dia (6 comprimidos divididos em 3 tomadas diárias). Os ensaios clínicos realizados utilizaram o fármaco por 6 a 12 meses. Os efeitos adversos relatados foram náuseas e

vômitos, cefaleia, dor abdominal e reações dermatológicas (prurido, *rash* máculo-papular e reações bolhosas). No momento, essa medicação não está disponível em nosso país.

Topiramato

O mecanismo de ação do topiramato no sistema nervoso central é complexo. O fármaco liga-se a um sítio não benzodiazepínico do receptor GABA_A, estimulando esse receptor, além de atuar como antagonista dos receptores glutamatérgicos AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-metilisoxazol-propionato) e de cainato. O aumento do tônus GABA diminui a liberação de dopamina induzida pelo álcool no *nucleus accumbens*, rompendo o aumento do tônus glutamatérgico excitatório característico da dependência alcoólica. Esse mecanismo de ação atenua os efeitos do álcool e leva à estabilização da atividade aumentada do glutamato causada pelo uso crônico.

Outro mecanismo de ação do topiramato é a inibição das isoenzimas anidrase carbônica CA-II e CA-IV no cérebro e nos rins. No sistema nervoso central, a anidrase carbônica é responsável pela conversão de dióxido de carbono em ácido carbônico, que resultaria no paladar prazeroso de bebidas gaseificadas. Assim, os inibidores da anidrase carbônica são conhecidos por gerar alterações no paladar da cerveja e de outras bebidas gaseificadas, tornando-as menos agradáveis ao paladar.

Esse medicamento, em geral, é bem tolerado, sendo os efeitos colaterais mais comuns: parestesias, alterações do paladar, anorexia, dificuldade de concentração e alterações cognitivas. O topiramato deve ser evitado em indivíduos com história pessoal ou familiar de nefrolitíase. As doses recomendadas ficam em torno de 200 mg por dia.

O topiramato deve ser evitado em indivíduos com história pessoal ou familiar de nefrolitíase.

Ondansetrona

A ondansetrona tem como mecanismo de ação o antagonismo de receptores 5-HT₃, que exerce seus efeitos sobre o sistema mesolímbico-mesocortical dopaminérgico. Uma condição particular para a prescrição desse fármaco são os pacientes com casos de dependência precoce, principalmente aqueles com história familiar significativa. Os efeitos adversos são leves (em geral, constipação, dores de cabeça e sedação), e a dose inicial é de 4 mg/kg, duas vezes ao dia, que deve ser mantida durante o tratamento. A ondansetrona ainda não é aprovada pelas agências reguladoras para tratamento da dependência de álcool.

Bacofeno

O baclofeno, agonista de receptores GABA_B, é uma substância conhecida há décadas e tem aplicação principal no tratamento de doenças neurológicas. Há evidências de que pode reduzir o consumo de álcool por meio da ativação de receptores GABA_B neutralizando a resposta dopaminérgica induzida pelo álcool no *nucleus acumbens* e na área tegmental ventral.

O baclofeno deve ser introduzido e retirado com cautela, pois há descrição na literatura de efeitos como confusão, alucinações, ansiedade, distúrbios de percepção e rigidez muscular extrema. Entre outros efeitos adversos associados ao baclofeno, podem ser referidos: dores de cabeça, insônia, náusea, hipotensão arterial e aumento da frequência urinária. Apesar de ensaios clínicos terem mostrado a eficácia do baclofeno no tratamento da dependência alcoólica, outro estudo recente não encontrou evidências de eficácia quando comparado ao placebo. Esse medicamento ainda não é aprovado para tratamento da dependência de álcool.

É importante ressaltar que todos os tratamentos farmacológicos são estudados e avaliados em associação com algum tipo de abordagem terapêutica (aconselhamen-

to, terapia cognitivo-comportamental, entre outras).

TABACO

Há cerca de 4 mil substâncias presentes na fumaça produzida pela queima do tabaco. O cigarro é o método mais popular de uso de tabaco, sendo que cada cigarro possui, em média, 1 a 2 mg de nicotina, a principal substância associada à dependência. Quando o tabaco é fumado, a nicotina rapidamente atinge níveis máximos na corrente sanguínea e penetra o cérebro, sendo que um fumante típico traga cerca de 10 vezes durante um período de cinco minutos. Há variações de acordo com o método de consumo do tabaco. No fumo mascado, em cachimbos ou em charutos, dos quais a fumaça não é tragada, a nicotina é absorvida de maneira mais lenta pelas mucosas, não produzindo picos plasmáticos tão rápidos como o cigarro.

A nicotina é metabolizada principalmente no fígado e, em menor intensidade, nos pulmões e no cérebro. Seu principal metabólito é a cotinina, utilizada para a detecção do tabagismo em provas biológicas, sendo formada em reação catalisada pela enzima CYP2A6, pertencente à família do citocromo P450. Uma pequena fração (5 a 10%) da nicotina é excretada pelos rins na forma não metabolizada.

Além da nicotina, estudos em animais têm apontado que o acetaldeído, um dos componentes químicos encontrado no fumo do tabaco, pode aumentar drasticamente as propriedades de reforço da nicotina, podendo, também, contribuir para a dependência do tabaco.

Há cerca de 4 mil substâncias presentes na fumaça produzida pela queima do tabaco. O cigarro é o método mais popular de uso de tabaco, sendo que cada cigarro possui, em média, 1 a 2 mg de nicotina, a principal substância associada à dependência.

No momento em que atinge o sistema nervoso central, o principal sítio de ação da nicotina é o receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha_4\beta_2$. A ativação desses receptores produz o fluxo de íons Na^+ e Ca^{2+} e a descarga dopaminérgica de neurônios na área tegmental ventral (ATV) e, posteriormente, no *nucleus accumbens*. O tratamento farmacológico do tabagismo pode ser realizado por meio de intervenções de reposição de nicotina ou utilização de outros fármacos.

Reposição de nicotina

As terapias de reposição de nicotina foram os primeiros tratamentos farmacológicos aprovados pela FDA para dependência de nicotina. As formas disponíveis de reposição de nicotina no

As terapias de reposição de nicotina foram os primeiros tratamentos farmacológicos aprovados pela FDA para dependência de nicotina.

Brasil são o adesivo, a goma de mascar e a pastilha de nicotina. As doses disponibilizadas nos adesivos e nas gomas de mascar podem ser variáveis, e o princípio do tratamento é a substituição da nicotina disponibili-

zada pelo tabaco pela nicotina da medicação. Há extensa literatura que dá suporte ao uso da reposição de nicotina como tratamento eficaz. Os adesivos são disponibilizados em doses de 7, 14 e 21 mg, sendo a escolha baseada na quantidade habitual de tabaco utilizada pelo usuário. Em geral, utiliza-se 1 mg da medicação para cada cigarro consumido pelo paciente por dia. A dose do adesivo deve ser reduzida gradativamente em um período de até 12 semanas. A goma de mascar, disponibilizada em doses de 2 ou 4 mg, pode ser utilizada de modo isolado ou em associação com adesivos para momentos em que o paciente apresenta maior fissura, bem como com tomadas programadas a cada 2 a 3 horas. A pastilha de nicotina, também apresentada em doses de 2 e 4 mg, é utilizada a cada 2

a 4 horas, dependendo da gravidade da dependência (medida pelo tempo de uso do primeiro cigarro ao acordar) e do número de cigarros por dia.

Vareniclina

A vareniclina, agonista parcial do receptor $\alpha_4\beta_2$ colinérgico nicotínico, apresenta maior afinidade a esse receptor do que a nicotina. Esse agonismo parcial pode diminuir sintomas de abstinência associados à interrupção da nicotina e reduzir o prazer associado ao consumo dos ci-

garros. A vareniclina teve resultados superiores em ensaios clínicos quando comparada a bupropiona, terapia de reposição de nicotina e placebo. Os efeitos colaterais mais frequen-

tes são: náuseas, insônia, cefaleia e sonhos vívidos. A dose utilizada é 2 mg por dia, divididos em duas tomadas. Tal dose é atingida no período de sete dias, e deve-se marcar o dia da parada do cigarro após 10 a 15 dias do uso da medicação. A medicação deve ser mantida por, pelo menos, três meses. Alguns relatos de possíveis efeitos adversos neuropsiquiátricos, como depressão e tentativas de suicídio, ainda merecem confirmação.

A vareniclina teve resultados superiores em ensaios clínicos quando comparada a bupropiona, terapia de reposição de nicotina e placebo.

Bupropiona

A bupropiona é um antidepressivo cujo mecanismo de ação se dá pela inibição da recaptação de dopamina e noradrenalina nos receptores pré-sinápticos.

Nos estudos, apresenta resultados superiores ao placebo, porém inferiores à vareniclina. Pode haver utilização associa-

A bupropiona é um antidepressivo cujo mecanismo de ação se dá pela inibição da recaptação de dopamina e noradrenalina nos receptores pré-sinápticos.

da com a reposição de nicotina. A dose total recomendada é de 300 mg por dia, em duas tomadas, e o efeito colateral mais perigoso é a convulsão, que pode ocorrer em indivíduos vulneráveis em uso de doses altas. Seu uso deve ser mantido por três meses.

Nortriptilina

A nortriptilina é um antidepressivo tricíclico. Os efeitos colaterais mais comuns são boca seca, aumento de peso e obstipação. A

Apesar da eficácia já demonstrada para a cessação do tabagismo, seu uso é limitado pela maior frequência de efeitos colaterais.

dose diária é de 100 a 150 mg, atingida de forma gradativa. Apesar da eficácia já demonstrada para a cessação do tabagismo, seu uso é limitado pela maior frequência de efeitos colaterais. Toda-

via, pelo seu custo reduzido, pode ser uma opção terapêutica. Deve-se utilizar a medicação pelo período de três meses.

MACONHA

A substância psicoativa associada aos efeitos da maconha é o THC (delta-9-tetra-hidrocanabinol), isolado na década de 1960.

Em 1988, foi identificado o primeiro receptor canabinoide em roedores, que recebeu o nome de CB1 (*Cannabinoid receptor 1*). Esse receptor está presente em regiões cerebrais como o hipocampo, o cerebelo, os gânglios da base e o neocórtex. Anos depois, foi descrito um segundo receptor canabinoide denominado CB2 (*Cannabinoid receptor 2*), presente predominantemente em células do sistema imunológico.

A elucidação dos ligantes endógenos dos receptores descritos ocorreu em seguida, com a descrição da anandamida e do 2-aracdonoilglicerol (2-AG). Essas substâncias estão relacionadas aos efeitos endógenos do sistema canabinoide sobre a modulação de funções diversas e complexas, como cognição,

dor e emoções, e funções neurovegetativas, como sono e apetite. O sistema canabinoide pode ser um modulador da neurotransmissão mediada principalmente pelo GABA e pelo glutamato. Os receptores canabinoides ocorrem com predominância nos terminais pré-sinápticos e seriam responsáveis por uma importante alça de *feedback*, cuja existência é fundamental na regulação dessa neurotransmissão.

Tratamentos farmacológicos para dependência de maconha

Não há medicações aprovadas para o tratamento da dependência de maconha. Alguns medicamentos foram testados (atomoxetina, bupropiona, buspirona, clonidina, divalproato, naltrexona, nefazodona e rimonabanto), mas não se mostraram eficazes no tratamento da abstinência e da dependência de *cannabis*. Um artigo recente de Budney e colaboradores apresenta uma revisão atualizada sobre as intervenções farmacológicas para os transtornos associados ao uso dessa substância.

Não há medicações aprovadas para o tratamento da dependência de maconha.

COCAÍNA

A cocaína, ao ligar-se ao receptor dopaminérgico, diminui a recaptura da dopamina. O aumento da disponibilidade de dopamina na fenda sináptica é associado aos efeitos agudos e às propriedades geradoras de dependência da substância.

Os efeitos da cocaína aparecem imediatamente após

A cocaína, ao ligar-se ao receptor dopaminérgico, diminui a recaptura da dopamina. O aumento da disponibilidade de dopamina na fenda sináptica é associado aos efeitos agudos e às propriedades geradoras de dependência da substância.

uma única dose e desaparecem em minutos ou poucas horas. A via pode ser um fator relevante no padrão de consumo da cocaína. As vias endovenosa e pulmonar produzem efeito imediato, com duração mais curta, e a via nasal apresenta efeito mais lento e de maior duração. A utilização da cocaína propicia aos usuários sensação de energia, aceleração do pensamento e das reações, euforia, fluência verbal e maior sensibilidade para visão, tato e audição, além de redução do sono e do apetite.

Os sintomas podem incluir reações físicas que incluem vasoconstrição, dilatação pupilar, aumento da temperatura corporal, aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial. Doses maiores consumidas da substância ou padrões diferenciados de sensibilidade podem levar a comportamento bizarro, agitado e violento, bem como inquietação, irritabilidade, ansiedade, tremores, vertigens, contrações musculares e paranoia.

Entre as complicações clínicas mais comuns, destacam-se as cardiovasculares, como arritmias e infarto agudo do miocárdio; as neurológicas, como cefaleia, convulsões, acidentes vasculares cerebrais e coma; e as gastrintestinais, como dor abdominal e náusea.

Dependência

As vias de administração pulmonar e endovenosa produzem aumento abrupto da dopamina extracelular e têm efeito reforçador maior se comparadas às vias nasal e oral.

As vias de administração pulmonar e endovenosa produzem aumento abrupto da dopamina extracelular e têm efeito reforçador maior se comparadas às vias nasal e oral. Por essa razão, a forma *crack* (pedras fuma-

das em cachimbos improvisados) apresenta alto risco para o desenvolvimento de dependência.

A cocaína é uma droga facilmente indutora de dependência, sendo que os sinto-

mas mais frequentes de abstinência incluem anedonia e fissura. Outros sintomas associados são humor deprimido, fadiga, ideação suicida, disforia e dificuldade de sono.

Tratamento

De modo geral, o tratamento da dependência de cocaína é multidisciplinar e envolve estratégias de intervenção psicoterapêuticas e psicossociais. Até o momento, não existem medicações aprovadas para o tratamento da dependência de cocaína. Porém, algumas medicações têm sido estudadas com resultados promissores, as quais serão descritas a seguir.

De modo geral, o tratamento da dependência de cocaína é multidisciplinar e envolve estratégias de intervenção psicoterapêuticas e psicossociais. Até o momento, não existem medicações aprovadas para o tratamento da dependência de cocaína.

Dissulfiram

Estudos que avaliaram o dissulfiram no tratamento da dependência de cocaína em associação com a dependência de álcool e na dependência de cocaína isolada obtiveram resultados positivos. De maneira diferenciada em relação à dependência do álcool, na qual a ação é primariamente hepática, o mecanismo de ação na dependência de cocaína deve-se à inibição da β -hidroxilase, enzima que converte a dopamina em noradrenalina.

Modafinila

A modafinila é uma medicação aprovada para o tratamento da narcolepsia e pode ser útil na redução da fissura, dos sintomas de abstinência e da euforia em dependentes de cocaína. Ela age produzindo um aumento do tônus da neurotransmissão de glutamato, gerando, assim, efeito excitatório. Essa

substância pode ser utilizada como promotora da abstinência, principalmente por reduzir os efeitos reforçadores no caso de consumo da droga. Estudos apontam que pacientes tratados com a modafinila apresentam maior número de amostras de urina negativas e passam mais tempo abstinentes quando comparados aos pacientes tratados com placebo. As doses utilizadas variam de 200 a 400 mg por dia.

Topiramato

O topiramato, medicação promissora para a dependência do álcool, pode também ter um papel importante no manejo da dependência da cocaína. Seu mecanismo de ação (descrito anteriormente) produziu redução significativa da intensidade e da duração da fissura em uma amostra constituída por 28 homens dependentes de cocaína.

Vacina

Uma nova perspectiva para o tratamento farmacológico da dependência de cocaína é a produção de uma vacina.

Uma nova perspectiva para o tratamento farmacológico da dependência de cocaína é a produção de uma vacina. Seu princípio reside na união da cocaína

com anticorpos, impedindo sua entrada no cérebro e bloqueando, assim, os efeitos da substância. Os primeiros estudos utilizando a vacina como tratamento da dependência têm se mostrado promissores.

REFERÊNCIAS

ABBOT, J. A.; QUINN, D.; KNOX, L. Ambulatory medical detoxification for alcohol. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, v. 21, p. 549-563, 1995.

ADDOLORATO, G. et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis:

randomised, double-blind controlled study. *Lancet*, v. 370, n. 9603, p. 1915-1922, 2007.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.

ANDERSON, A. L. et al. Modafinil for the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, v. 104, n. 1-2, p. 133-139, 2009.

AVEYARD, P. et al. Nortriptyline plus nicotine replacement versus placebo plus nicotine replacement for smoking cessation: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ*, v. 336, n. 7655, p. 1223-1227, 2008.

BREBNER, K. et al. Nucleus accumbens long-term depression and the expression of behavioral sensitization. *Science*, v. 310, n. 5752, p. 1340-1343, 2005.

BUDNEY, A. J.; VANDREY, R. G.; STANGER, C. Pharmacological and psychosocial interventions for cannabis use disorders. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 32, p. S46-S55, 2010. Suplemento 1.

CARELLI, R. M. The nucleus accumbens and reward: neurophysiological investigations in behaving animals. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, v. 1, n. 4, p. 281-296, 2002.

CENTRO BRASILEIRO DE INFORMAÇÕES SOBRE DROGAS PSICOTRÓPICAS. *II levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país*. Brasília: Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas, 2005.

EISENBERG, M. J. et al. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*, v. 179, n. 2, p. 135-144, 2008.

GALANTER, M.; KLEBER, H. D. *Textbook of substance abuse treatment*. Washington: American Psychiatric Publishing, 2008.

GARBUTT, J. C. et al. Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, v. 34, n. 11, p. 1849-1857, 2010.

JOHNSON, B. A. Medication treatment of different types of alcoholism. *The American Journal of Psychiatry*, v. 167, n. 6, p. 630-639, 2010.

KENNA, G. A. et al. Review of topiramate: an antiepileptic for the treatment of alcohol dependence. *Current Drug Abuse Reviews*, v. 2, n. 2, p. 135-142, 2009.

NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE. *Cocaine: abuse and addiction*. Washington: NIDA, 2009.

NIE, Z. et al. Ethanol augments GABAergic transmission in the central amygdala via CRF1 receptors. *Science*, v. 303, n. 5663, p. 1512-1514, 2004.

ONCKEN, C. et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Archives Internal Medicine*, v. 166, n. 15, p. 1571-1577, 2006.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde: CID-10*. Geneva: Organização Mundial da Saúde, 1997.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. Geneva: Organização Mundial da Saúde, 2009.

ORSON, F. M. et al. Vaccines for cocaine abuse. *Human Vaccines*, v. 5, n. 4, p. 194-199, 2009.

PANI, P. P. et al. Disulfiram for the treatment of cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 1, 2010. CD007024.

REIS, A. D. et al. Craving decrease with topiramate in outpatient treatment for cocaine dependence: an open label trial. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 30, n. 2, p. 132-135, 2008.

Transtornos do controle dos impulsos

Ygor Arzeno Ferrão
Gabriela de Moraes Costa
Ellis D'Arrigo Busnello

15

A impulsividade é um componente mensurável do comportamento, de bases fisiológicas. Ela faz o comportamento ocorrer sem

A impulsividade é um componente mensurável do comportamento, de bases fisiológicas. Ela faz o comportamento ocorrer sem oportunidade para reflexão, portanto, não condizendo com o contexto em que está inserido.

oportunidade para reflexão, portanto, não condizendo com o contexto em que está inserido.

Mesmo sendo mencionada diretamente em diversas patologias da quarta edição do *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM-IV; American Psychiatric Association, 1994) e im-

plicada nos critérios diagnósticos de tantas outras, a impulsividade ainda não foi explicitamente definida. A falta de especificidade acerca de seu papel nos transtornos psiquiátricos resulta, em parte, da discordância na literatura sobre como defini-la e mensurá-la.

A impulsividade vem sendo definida de diversas formas, algumas delas procurando aproximar a clínica da pesquisa, como, por exemplo: predisposição a agir sem refletir, a despeito das consequências; tendência a agir com menor premeditação do que a maioria dos indivíduos de igual capacidade e conhecimento; comportamento relacionado com exposição a riscos, falta de planejamento e tomada rápida de decisão. Também pode ser entendida como contendo três componentes: agir no impulso (ativação motora), sem focar na atividade em questão (atenção) e sem planejar ou pensar

cuidadosamente (falta de planejamento). Além disso, a impulsividade pode ser estudada em comparação a outros fenômenos comportamentais, por exemplo, pode ser situada como extremo oposto de compulsão em um espectro psicopatológico.

Alguns transtornos psiquiátricos, reconhecidamente fundamentados em aspectos psicopatológicos do controle inadequado da impulsividade, foram agrupados nos manuais diagnósticos sob o título de transtornos do controle dos impulsos (TCIs). Com base no fato de a impulsividade ser um sintoma discreto ou uma característica difusa da personalidade, sugeriu-se que os TCIs podem ser divididos em dois grupos maiores. O primeiro, caracterizado por “um ou mais atos isolados de impulsividade com uma característica em geral recorrente”, incluiria três subgrupos:

1. neuroses impulsivas: cleptomania, piromania, comprar compulsivo, tricotilomania, escoriação neurótica;
2. perversões ou desvios sexuais impulsivos: parafilias;
3. crises catatímicas (um ato de violência isolado e não repetitivo): transtorno explosivo intermitente.

O segundo grupo, que também pode ser dividido em três subgrupos, seria caracterizado por “uma difusividade perturbadora de impulsos que permeiam a personalidade sem, especificamente, pertencer a nenhum tipo de descontrole dos impulsos”:

1. síndromes orgânicas;

2. personalidade psicopática (hoje conhecida por personalidade antissocial);
3. transtorno neurótico do caráter (semelhante ao que hoje se conhece por transtorno da personalidade *borderline*).

IMPULSIVIDADE E COMPULSÃO

Em sua forma de execução, distinguem-se os atos compulsivos dos impulsivos pela maneira

Enquanto as compulsões têm como principal objetivo evitar riscos, os atos impulsivos expõem o paciente a situações potencialmente perigosas ou danosas. A impulsividade, de modo oposto à compulsão, é caracterizada por ser egossintônica e possuir um componente prazeroso no momento da execução do ato.

ritualizada com que se realizam os primeiros, em contraste com a subitaneidade e o caráter explosivo dos últimos. Além disso, a finalidade da compulsão é reduzir a ansiedade ou prevenir sofrimentos, enquanto os atos impulsivos, em geral (embora nem sempre), vinculam-se à obtenção de prazer. Enquanto as compulsões têm como principal objetivo evitar riscos, os atos impulsivos expõem o pa-

ciente a situações potencialmente perigosas ou danosas. A impulsividade, de modo oposto à compulsão, é caracterizada por ser egossintônica e possuir um componente prazeroso no momento da execução do ato.

Sob outro enfoque, algumas semelhanças podem ser evidenciadas: falta da capacidade de controle da vontade (existindo, contudo, algum grau de resistência por parte do paciente), comportamento de padrão repetitivo e possibilidade de coexistência na mesma pessoa. Muitos pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) têm obsessões com conteúdo semelhante aos temas agressivos dos atos dos pacientes com transtornos do controle dos impulsos, sendo este um tópico que necessita de maior estudo descritivo e analítico. No TOC, os impulsos aliviam a ansiedade (embora haja resistência ou análise

crítica e reprovação do ato em momentos lúcidos); eles podem ser deslocados para outros objetos e atuados de forma diversa do desejo do impulso inicial, substituídos por uma forma de pensar e/ou agir que anula, isola ou transforma o conteúdo inicial do pensamento e a ação que pode decorrer dele.

CLASSIFICAÇÃO DIAGNÓSTICA

No DSM-IV, há uma seção que compreende transtornos do controle dos impulsos não classificados como parte da apresentação de transtornos descritos em outras seções do manual (p. ex., transtornos relacionados a substâncias, parafilias, transtorno da personalidade antissocial, transtorno da conduta, esquizofrenia, transtornos do humor) (American Psychiatric Association, 1994). A característica essencial dos TCIs é o fracasso em resistir a um impulso ou a uma tentação de executar um ato perigoso para a própria pessoa ou para outros. Na maioria dos transtornos descritos nessa seção, o indivíduo sente uma crescente tensão ou excitação antes de cometer o ato. Após cometê-lo, pode ou não haver arrependimento, autorrecreinação ou culpa. Os transtornos incluídos nessa seção encontram-se descritos no Quadro 15.1.

A característica essencial dos TCIs é o fracasso em resistir a um impulso ou a uma tentação de executar um ato perigoso para a própria pessoa ou para outros.

Na *Classificação de transtornos mentais e de comportamento*, da Classificação Internacional de Doenças, em sua décima edição (CID-10; Organização Mundial da Saúde, 1997), os TCIs são chamados de transtornos de hábitos e impulsos e estão localizados na seção de Transtornos da Personalidade e Comportamento em Adultos (F60-F69). Essa categoria compreende certos transtornos do comportamento que não podem ser classificadas sob outras rubricas. O sujeito indica que seu comportamento está associado a impulsos para agir, caracterizados por atos repetidos, sem motivação racional clara, in-

QUADRO 15.1**CLASSIFICAÇÃO DOS TRANSTORNOS DO
CONTROLE DOS IMPULSOS PELO DSM-IV****TRANSTORNOS DO CONTROLE DOS IMPULSOS: DSM-IV**

Transtorno Explosivo Intermitente: caracterizado por episódios distintos de fracasso em resistir a impulsos agressivos, resultando em sérias agressões ou destruição de propriedades.

Cleptomania: caracteriza-se por um fracasso recorrente em resistir a impulsos de roubar objetos desnecessários para o uso pessoal ou em termos de valor monetário.

Piromania: padrão de comportamento incendiário por prazer, gratificação ou alívio de tensão.

Jogo Patológico: comportamento maladaptativo, recorrente e persistente, relacionado a jogos de azar e apostas.

Tricotilomania: ato de arrancar de forma recorrente os próprios cabelos por prazer, gratificação ou alívio de tensão, acarretando perda capilar perceptível.

Transtorno do Controle dos Impulsos Sem Outra Especificação: é incluído para a codificação de transtornos que não satisfazem os critérios para qualquer um dos transtornos específicos do controle dos impulsos descritos anteriormente ou em outras seções do manual.

Fonte: American Psychiatric Association (1994).

controláveis e que vão, em geral, contra os interesses do próprio sujeito e de outrem. A causa para esses transtornos não é conhecida. Estão agrupados em razão de semelhanças em suas descrições e não devido a outras importantes características comuns co-

Desde o início da década de 1990, alguns pesquisadores vêm sugerindo que os TCIs poderiam ser conceituados como parte de um espectro obsessivo-compulsivo, com base em suas características clínicas, transmissão familiar e resposta a intervenções farmacológicas e psicossociais (Dell’Osso et al., 2006).

nhecidas. Estão excluídos: transtornos mentais e comportamentais decorrentes do uso de substâncias psicoativas (F10-19) e transtornos de hábitos e impulsos envolvendo comportamento sexual (F65) ou alimentar (F52).

Desde o início da década de 1990, alguns pesquisadores vêm sugerindo que os TCIs poderiam ser conceituados como parte

de um espectro obsessivo-compulsivo, com base em suas características clínicas, transmissão familiar e resposta a intervenções farmacológicas e psicossociais (Dell’Osso et

al., 2006). Avanços científicos levaram uma força-tarefa do DSM-V a considerar importantes mudanças: a separação do TOC dos transtornos de ansiedade, colocando-o em uma categoria própria (Transtornos do Espectro Obsessivo-compulsivo), e a criação de novos transtornos autônomos a partir dos atualmente empregados nos TCIs sem outra especificação, incluindo de modo específico transtornos impulsivo-compulsivos de uso da Internet, compras, comportamento sexual e escoriação da pele. Esses transtornos seriam chamados de impulsivo-compulsivos devido a suas características de ativação e persistência ao longo do tempo.

As principais comorbidades com TCIs estão relacionados na Tabela 15.1.

Em decorrência da escassez de estudos epidemiológicos que incluam os TCIs como um grupo, serão descritas a seguir as características epidemiológicas e demográficas individuais de cada transtorno.

JOGO PATOLÓGICO (LUDOMANIA)

Como categoria diagnóstica, o jogo patológico (JP) foi incluído na seção denominada “Transtornos do Controle dos Impulsos Não

TABELA 15.1
Resumo dos estudos de comorbidade dos transtornos de controle dos impulsos com outros transtornos psiquiátricos

	JOGO PATOLOGICO	TRICOTI- LOMANIA/ DERMATOTI- LEXOMANIA	COMPRAR COMPULSIVO	TRANSTORNO EXPLOSIVO INTERMITENTE	CLEPTOMANIA	PIROMANIA
Transtornos do humor	até 84%	43 a 72%	até 63%	até 58%	até 100%	p
Transtorno de ansiedade generalizada	até 22%	até 53%			p	
Transtornos de pânico		7%	15%		até 40%	
Agorafobia		15%	6,1%		5%	
Fobia social		8%	9%		até 40%	
Fobia simples		até 32%	até 24%		até 30%	
Transtorno obsessivo-compulsivo	p	15%	3%		até 45%	
Transtorno da personalidade	até 56%	até 70%		p	p	p
Transtornos psicóticos		2%				p
Abuso de substâncias psicoativas	até 42%	até 23%	21 a 45%	até 40%	10%	até 40%
Transtorno da conduta				p		até 47%
Déficit de atenção/hiperatividade	até 20%					12%
Transtornos da alimentação			8%	4,6 a 20%	p	
Transtorno do estresse pós-traumático					p	

p = Existem relatos da presença dessas comorbidades, mas sem estudos que quantifiquem os percentuais.

Classificados em “Outro Lugar” na terceira edição do DSM. Após cerca de sete anos, foi publicado o primeiro instrumento de reconhecimento do JP, traduzido para diversas línguas e com uma versão para adolescentes: o South Oaks Gambling Screen (SOGS). A partir dele, jogadores compulsivos puderam ser identificados por um conjunto de critérios objetivos, por meio de um instrumento confiável, e o final da década de 1980 testemunhou considerável aumento de contribuições científicas originais em jogo. Apesar de sua ampla utilização, o SOGS recebeu também muitas críticas: devido a seu alto índice de falso-positivos (identificar jogadores não patológicos como patológicos) quando utilizado em estudos de prevalência, sua ênfase excessiva nos problemas financeiros e uso dos critérios do DSM-III. Essas críticas levaram ao desenvolvimento de vários outros instrumentos de triagem para o JP, sendo os mais utilizados o National Opinion Research Center DSM-IV Screen for Gambling Problems (NODS) e o Canadian Problem Gambling Index (CGPI).

De acordo com o DSM-IV-TR, o JP é um transtorno do hábito ou do impulso que consiste em episódios frequentes/repetidos de apostas, os quais dominam a vida do paciente, em detrimento de valores e compromissos sociais, ocupacionais, materiais e familiares.

De acordo com o DSM-IV-TR, o JP é um transtorno do hábito ou do impulso que consiste em episódios frequentes/repetidos de apostas, os quais dominam a vida do paciente, em detrimento de valores e compromissos sociais, ocupacionais, materiais e familiares.

das e malsucedidas tentativas de parar ou reduzir o jogar; inquietação ou irritabilidade ao reduzir ou deixar o jogo de azar; uti-

lização do jogo de azar como uma forma de fuga dos problemas ou humor negativo; tentativa de reverter perdas; mentiras para família, amigos ou outros sobre o próprio hábito de apostar, a fim de esconder a extensão do problema; colocar em risco relacionamentos, oportunidades de emprego, estudos ou carreira por causa do jogo de azar; buscar auxílio de terceiros para aliviar uma situação financeira desesperadora causada pelo jogo. Os jogadores que vivenciam mais de dois, porém menos de cinco dos sintomas acima descritos, podem ser chamados de “jogadores problemáticos” (modalidade associada a dificuldades psicossociais menos graves, mas em risco de desenvolver o JP, podendo, muitas vezes, necessitar de tratamento).

Estudos epidemiológicos em todo o mundo sugerem uma prevalência de JP na população geral variando entre 0,4 e 2,1%. A variabilidade encontrada nessas estimativas provavelmente deve-se aos instrumentos e à metodologia utilizados para avaliar o JP, bem como à disponibilidade do jogo de azar. Estudos baseados em entrevistas telefônicas tendem a apresentar altos índices de rejeição (mais de 35% em estudos conduzidos nos Estados Unidos); estudos que utilizam o SOGS frequentemente encontram prevalências mais altas do que as medidas baseadas no DSM-IV ou em entrevistas clínicas. A disponibilidade e a aceitação social do jogo por dinheiro também têm impacto sobre a prevalência do JP (Shaffer; Hall; Vander Bilt, 1999; Welte et al., 2001). Em um estudo com rigor metodológico utilizando amostra de mais de 43 mil indivíduos, proveniente da National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC), foi encontrada prevalência de JP durante a vida de 0,42% na população geral dos Estados Unidos (Petry et al., 2005). O índice de resposta chegou a 81%, e foi utilizado um instrumento baseado no DSM (o que poderia justificar a prevalência relativamente baixa encontrada nessa amostra). No Brasil, uma pesquisa domiciliar publicada em 2010 com indivíduos de ambos os sexos, maiores de 14 anos e procedentes de todas as regiões do país (inclusive as rurais) mostrou uma prevalência

No Brasil, uma pesquisa domiciliar publicada em 2010 com indivíduos de ambos os sexos, maiores de 14 anos e procedentes de todas as regiões do país (inclusive as rurais) mostrou uma prevalência na vida de 1% para jogo patológico e 1,3% para jogo problemático (Tavares et al., 2010).

na vida de 1% para jogo patológico e 1,3% para jogo problemático (Tavares et al., 2010). Nesse estudo, a relação masculino:feminino para o JP foi de 3,2:1. Os dados sugeriram a existência de dois subgrupos de jogadores patológicos (um jovem e mais grave e outro mais velho e menos grave), e os indivíduos jovens, homens, desemprega-

dos ou não engajados em atividades de educação continuada parecem apresentar maior risco para JP. Em nosso país, a corrida de cavalos, as loterias estatais e os jogos de cartas com aposta têm sido tradicionalmente os métodos de jogo favoritos, uma vez que o jogo em cassinos é proibido.

De maneira geral, de acordo com as pesquisas supracitadas, percebe-se que os homens possuem cerca de 2 a 3 vezes mais chance de preencherem os critérios diagnósticos para JP, o que pode ser explicado pelo fato de eles começarem a jogar em idade mais precoce do que as mulheres. No entanto, as mulheres progredem em direção a problemas com o jogo com maior rapidez e procuram tratamento mais cedo do que os homens. Os estudos de prevalência também encontraram outras características sociodemográficas associadas ao JP: região específica dentro de um país, etnia, viuvez ou separação e presença de um transtorno psiquiátrico atual ou passado (Weinstock et al., 2008). Educação e renda têm sido investigadas, mas resultados conflitantes são frequentes. Com relação às comorbidades, as mais recorrentes estão associadas ao uso de substâncias (os jogadores patológicos apresentam risco seis vezes maior de ter o diagnóstico de abuso de álcool em suas vidas e 4,4 vezes maior para dependência de drogas ilícitas). Transtornos do humor também são mais prevalentes

(cerca de três vezes para depressão maior e distímia); o transtorno bipolar é geralmente considerado um critério de exclusão para JP, a menos que as duas condições ocorram de forma independente (pois os episódios de jogo de azar podem ser explicados por um episódio maníaco) e, na amostra da NESARC, a frequência de um episódio maníaco foi oito vezes maior em jogadores patológicos do que em não jogadores.

O estudo da NESARC concluiu que todos os transtornos de ansiedade avaliados ocorreram com frequência significativamente maior em jogadores patológicos, incluindo transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de pânico com e sem agorafobia, fobias específicas e fobia social, com razões de chances maiores que 3 para todos os transtornos (Petry et al., 2005). Lamentavelmente, faltam dados relativos à associação entre o JP e outras condições psiquiátricas.

COMPORTAMENTO INCENDIÁRIO PATOLÓGICO (PIROMANIA)

A literatura ainda é escassa em estudos sobre a piromania, dificultando seus entendimento e tratamento. A maioria das pesquisas baseia-se em pacientes indicados para avaliação psiquiátrica em decorrência de solicitações judiciais. Estudos encontraram maior prevalência no sexo masculino, com idades de início variando desde a infância até a idade adulta, presença de desemprego, baixas condições socioeconômicas e pobreza de relacionamentos psicossociais (Grant; Won Kim, 2007; O'Sullivan; Kelleher, 1987; Puri; Baxter; Cordess, 1995).

Um estudo publicado em 2010 analisou a prevalência de comportamento incendiário e seus correlatos em indivíduos norte-americanos maiores de 18 anos (Vaughn et al., 2010). Nesse estudo, a prevalência ao longo da vida foi de 1% e houve associação com sexo masculino, cor branca, uso de álcool e maconha, transtorno da conduta, personalidades antissociais e obsessivo-compulsiva e história familiar de conduta antissocial.

Com relação ao comportamento incendiário na infância, parece ser mais comum entre crianças menores de 8 anos e adolescentes, com ambiente familiar caótico (incluindo ausência paterna ou materna), problemas escolares, histórias de abuso, negligência, adoção ou famílias muito numerosas e presença de transtornos psiquiátricos na família. Cerca de 18% dos homens incendiários e 44% das mulheres foram vítimas de abuso sexual na infância, e aproximadamente 40% dos incendiários apresentavam problemas relacionados ao uso e ao abuso do álcool. Alguns fatores predisponentes e precipitantes têm especial associação. Dentre os predisponentes estariam fatores psiquiátricos (como esquizofrenia), psicológicos (como história de abuso sexual) e psicossociais (como isolamento social); dentre os precipitantes estariam, da mesma forma, fatores psiquiátricos (como problemas relacionados a bebidas alcoólicas), psicológicos (como falecimento de figura parental) e psicossociais (como desemprego).

CLEPTOMANIA

A cleptomania (do grego *kléptein* = roubar), também denominada roubo patológico ou furto compulsivo, tem sido mencionada na literatura médica e legal durante séculos. O psiquiatra suíço Andre Matthey foi o primeiro a utilizar o termo *klopemanie* para descrever os ladrões que roubavam de modo impulsivo itens desnecessários devido à insanidade. Posteriormente, os médicos franceses Jean Etienne Esquirol e C. C. Marc alteraram o termo para *kleptomanie*, a fim de descrever o comportamento caracterizado por impulsos irresistíveis e involuntários, sendo a pessoa forçada a roubar por causa de uma doença mental, não devido à falta de consciência moral.

Estudos de amostras clínicas sugerem que a cleptomania não é tão rara como se supunha (o estigma parece levar muitos pacientes a não procurarem tratamento) (Grant et al., 2005; Grant, 2006). Ainda que sua prevalência na população geral seja,

ainda, desconhecida, ela foi estimada (na população dos Estados Unidos) em seis para cada mil pessoas, o que se traduz em aproximadamente 1,2 milhões de norte-americanos adultos. Acredita-se que a cleptomania corresponda a 5% dos casos de *shoplifting*.

Além disso, a similaridade entre os índices em adolescentes e adultos pode significar que a cleptomania seja um transtorno crônico quando não tratada.

Roubo patológico parece ser mais comum em mulheres (cerca de dois terços dos pacientes); os homens parecem cometer o roubo inicialmente na adolescência, enquanto as mulheres apresentam idade de início bimodal (da puberdade ao início da vida adulta e ao redor da menopausa); não parece haver diferença entre as classes socioeconômicas; cerca de metade dos indivíduos rouba por cinco anos ou mais; tanto em homens quanto em mulheres, houve comorbidade psiquiátrica em algum momento da vida (outros TCIs = 20-46%; uso de substâncias = 23-50%; transtornos do humor = 45-100%). Ainda que a maioria das apreensões não resulte em pena com privação de liberdade, evidências iniciais sugerem que 15 a 23% dos pacientes sofreram algum tipo de condenação por furto.

Deve ser dada especial atenção ao diagnóstico diferencial entre cleptoma-

Estudos de amostras clínicas sugerem que a cleptomania não é tão rara como se supunha (o estigma parece levar muitos pacientes a não procurarem tratamento) (Grant et al., 2005; Grant, 2006).

Ao contrário do transtorno da personalidade antissocial, a cleptomania caracteriza-se pela presença de culpa ou remorso e ausência de motivos para o roubo, como ganho monetário, uso pessoal, roubar para impressionar alguém ou para sustentar uma adição a drogas.

nia e transtorno da personalidade antissocial. Ao contrário da última, a cleptomania caracteriza-se pela presença de culpa ou remorso e ausência de motivos para o roubo, como ganho monetário, uso pessoal, roubar para impressionar alguém ou para sustentar uma adição a drogas. Entretanto, muitos pacientes com cleptomania furtam itens desejáveis e valiosos, sendo, para alguns, o ímpeto associado ao furto proporcional ao valor monetário do item. Os itens furtados são, em geral, acumulados, descartados, envolvidos à loja ou doados.

Os roubadores patológicos descrevem o impulso para furtar como incongruente com o caráter, incontrolável ou moralmente errado. Ainda que um sentimento de prazer, gratificação ou alívio seja vivenciado no momento do furto, os pacientes descrevem culpa, remorso ou depressão logo após o ato. Em geral, devido a esse sentimento de vergonha, apresentam-se para o tratamento muitos anos após o início dos furtos e com queixas de depressão ou ansiedade (muitas vezes não relatando os roubos).

TRICOTILOMANIA

Em 1889, o dermatologista francês Hallopeau descreveu o primeiro caso de tricotilomania, doença caracterizada pelo impulso incontrolável de arrancar os próprios cabelos ou pelos, sendo, na maior parte das vezes, recorrente ou persistente. Desde então, ela vem recebendo pouca importância na literatura especializada, não sendo, ainda, bem compreendida.

Estudos mostram prevalências na vida de tricotilomania entre 0,6 e 4% da população geral, parecendo haver predominância no sexo feminino: 1,5% dos homens e 3,4% das mulheres (exceto na infância, quan-

do a proporção se equilibra) (Christenson; Mackenzie; Mitchell, 1991); o início se dá, em média, aos 10 anos de idade (mas há casos em menores de 5 anos), sendo o escalpo a área corporal mais acometida (82%), seguida de cílios (54%) e sobrancelhas (51%) – embora cada paciente possa exibir regiões específicas, únicas ou múltiplas, para arrancar pelos ou cabelos (p. ex., pelos faciais ou pubianos).

Mesmo fazendo parte dos TCIs, alguns autores compartilham a opinião de que, no DSM-V, a tricotilomania deveria ser incluída na categoria dos transtornos motores do espectro obsessivo-compulsivo (Stein et al., 2010).

TRANSTORNO EXPLOSIVO INTERMITENTE

O transtorno explosivo intermitente caracteriza-se por episódios recorrentes de atos agressivos desproporcionais, com estressores psicossociais e que não são mais bem explicados nem por outro transtorno mental, nem por efeitos fisiológicos de uma substância. Algumas dúvidas, porém, persistem com relação ao seu diagnóstico, tais como a natureza ou o limiar desses atos agressivos.

Apesar de sua inclusão no DSM há mais de duas décadas, há poucos estudos sobre a prevalência na vida do transtorno explosivo intermitente, tanto em amostras psiquiátricas como em comunitárias. Em pacientes psiquiátricos, a prevalência está entre 1 e 2%. Alguns estudos, entretanto, divulgaram taxas bem maiores: 11,1% ao lon-

Os roubadores patológicos descrevem o impulso para furtar como incongruente com o caráter, incontrolável ou moralmente errado.

O transtorno explosivo intermitente caracteriza-se por episódios recorrentes de atos agressivos desproporcionais, com estressores psicossociais e que não são mais bem explicados nem por outro transtorno mental, nem por efeitos fisiológicos de uma substância.

go da vida e 3,2% no mês em uma amostra comunitária de 253 indivíduos (podendo tal aumento dever-se às modificações nos critérios diagnósticos do DSM-III para o DSM-IV) e 7,3% ao longo da vida e 3,9% no último mês em pesquisa domiciliar de amostra representativa da população norte-americana ($n = 8.282$) (Coccaro et al., 2004; Kessler et al., 2006). Esses estudos evidenciam maior prevalência do transtorno em indivíduos do sexo masculino, jovens, com história de uso de substâncias ou de outra patologia mental.

COMPRAR COMPULSIVO (ONIOMANIA)

Kraepelin (1915) nomeou o comprar excessivo em mulheres de *oniomania* (do grego *oné* = compras e *mania* = loucura, frenesi) e comparou-o ao comportamento de jogar descontrolado identificado em homens. Bleuler (1924) incluiu a oniomania entre os “impulsos reativos”, junto com a piromania e a cleptomania. A classificação do transtorno de comprar compulsivo (TCC) continua sendo incerta e ele não está incluído nos sistemas nosológicos contemporâneos, como o DSM e a CID-10. Trata-se de uma preocupação maladaptativa ou uma necessidade urgente de comprar, tida como irresistível, intrusiva ou sem sentido, frequentemente acompanhada de episódios de aquisição de itens desnecessários ou que custam além do poder aquisitivo do indivíduo, podendo seguir-se de sensação de alívio ou gratificação após a compra e que não ocorre exclusivamente durante períodos de mania ou hipomania.

Os estudos estimam uma prevalência de oniomania entre 1,4 e 8% em amostras comunitárias de adultos, chegando a 9% em amostras psiquiátricas. A maioria dos acometidos por esse transtorno é do sexo feminino (80 a 95%) (Black, 2007). O TCC tem início no final da adolescência ou nos primeiros anos da segunda década de vida, o que pode relacionar-se com a emancipação do núcleo familiar ou com a idade em que os indivíduos obtêm crédito pela primei-

ra vez. Emoções negativas (como raiva, ansiedade, tédio e pensamentos autocríticos) costumam anteceder os episódios de compras, ao passo que euforia ou alívio das emoções negativas são as consequências mais frequentes. Roupas, sapatos, joias, maquiagem e CDs costumam ser as categorias preferenciais dos itens adquiridos, sendo que alguns pacientes re-

latam comprar um produto baseado em sua atratividade ou porque estava em oferta. Além disso, muitos têm “surto” de comprar ocasionais, particularmente em festividades, como o Natal (ainda que o gasto excessivo episódico por si só não confirme o diagnóstico de TCC).

Alguns pesquisadores têm considerado o TCC como dependência e o agruparam com os transtornos por uso de álcool e drogas. Outros o consideram parte do espectro dos transtornos obsessivo-compulsivos ou do humor (essa é uma categoria que foi proposta e que combina dependências comportamentais, incluindo jogo patológico, cleptomania, piromania, dependência de Internet e comportamento sexual compulsivo) (Glatt; Cook, 1987; Hollander et al., 1996; Lejoyeux et al., 1996).

Emoções negativas (como raiva, ansiedade, tédio e pensamentos autocríticos) costumam anteceder os episódios de compras, ao passo que euforia ou alívio das emoções negativas são as consequências mais frequentes.

ESCORIAÇÃO NEURÓTICA DA PELE (SKIN PICKING)

A escoriação patológica da pele não é formalmente reconhecida no DSM-IV. Ela começa como uma vontade de tocar, arranhar, apertar ou cavocar a pele, muitas vezes em resposta a uma pequena falha ou acne; instrumentos (tais como pinças) são com frequência utilizados, podendo causar desde leves danos a graves complicações (cicatrizes,

A escoriação é considerada patológica quando se torna habitual, crônica ou extensa, levando a vergonha, disfunção e prejuízo social.

celulite, desfiguração). A escoriação é considerada patológica quando se torna habitual, crônica ou extensa, levando a vergonha, disfunção e prejuízo social. A maior parte

dos indivíduos acometidos por esse transtorno é do sexo feminino, e a condição é crônica, podendo apresentar-se com remissões e exacerbações ao longo da vida. Mesmo podendo envolver locais únicos ou múltiplos e qualquer área do corpo, é mais comum a escoriação da face. Sua prevalência na população geral é ainda desconhecida, sendo estimada em aproximadamente 2% dos pacientes de clínicas dermatológicas e 5,4% em uma amostra comunitária (na qual esteve associada a sintomas depressivos, ansiosos e obsessivo-compulsivos).

DEPENDÊNCIA DE INTERNET E JOGOS ELETRÔNICOS

Dependência de Internet, uso problemático de Internet, uso patológico da Internet e uso compulsivo de Internet são alguns dos termos utilizados para descrever indivíduos incapazes de controlar seu uso da rede mundial de computadores, fazendo-o sem qualquer finalidade acadêmica ou profissional (ficando clara a ausência de propósito específico) e que terminam por apresentar prejuízos ou dificuldades psicológicas, sociais, laborais e na vida pessoal.

Pesquisas advogam que o uso médio relatado pelos usuários pesados é de 4 a 10 horas por dia durante a semana, aumentando para 10 a 14 horas aos fins de semana (isso representa algo em torno de 40 a 78 horas/semana) (Young, 1998). A média de uso semanal naqueles que preencheram os critérios para dependência é de cerca de 38 horas/semana, embora os estudos constatem propósitos e números de horas muito distintos.

Diversas tentativas de classificar esse transtorno vêm sendo realizadas, seguindo

os modelos de dependência a substâncias, jogo patológico ou transtornos do controle dos impulsos sem outra especificação. Não há consenso na literatura acerca de sua classificação, mas alguns estudos apoiam a ideia de que seja considerado um novo subtipo de TCI (Cao et al., 2007; Treuer; Fábíán; Füredi, 2001).

INTEGRANDO CONCEITOS NEUROBIOLÓGICOS E COMPORTAMENTAIS EM IMPULSIVIDADE: DO LABORATÓRIO À CLÍNICA

Estudos de casos com lesões neurológicas específicas e que se manifestam principalmente pela impulsividade auxiliam na identificação das estruturas que intermedeiam esse sintoma (p. ex., o caso de Phineas Gage, que apresentou alterações de personalidade e comportamento após lesão no lobo frontal esquerdo) (Harlow, 1848).

As estruturas neuroanatômicas mais estudadas em impulsividade são: córtex pré-frontal, hipotálamo, tálamo, amígdala e gânglios da base.

O córtex orbitofrontal (COF) é composto pelas regiões mais ventrais do córtex pré-frontal e está conectado ao polo temporal e à insula por projeções neuronais recíprocas, sendo a única região do córtex pré-frontal a possuir forte associação com a amígdala. Esta é uma estrutura límbica que exerce papel associativo entre o afeto e o comportamento, pois recebe projeções neurais de várias áreas corticais e emite projeções para o sistema extrapiramidal e o hipotálamo. Do COF também partem projeções para o hipotálamo lateral e para o córtex entorrinal e, deste, para o hipocampo. Lesões do córtex entorrinal produzem significativo prejuízo em tarefas cerebrais ligadas à memória. O hipotálamo é o principal gânglio do sistema nervoso autônomo, recebe projeções de vários tipos de neurorreceptores e envia projeções para a hipófise e para centros motores do tronco cerebral. As projeções do COF para os gânglios da base conectam o estria-

do, o globo pálido e o tálamo. O fluxo de informações segue unidirecionalmente do COF para o estriado e daí para o globo pálido, retornando, então, ao COF via núcleos talâmicos mediodorsal e anterior. O estriado também recebe projeções dos córtices de associação temporais superior e inferior (auditivo e visual).

Mais recentemente, avanços tecnológicos permitiram uma nova abordagem para estudar a neurobiologia e o comportamento humano. Técnicas como a tomografia computadorizada de crânio, a ressonância magnética (RM), a tomografia por emissão de pósitron (PET), a tomografia por emissão de fóton único (SPECT) e a ressonância magnética com espectroscopia, dentre outras, permitiram alguns avanços no entendimento de transtornos cerebrais. Ainda assim, foram poucos os estudos realizados até hoje acerca da neuroimagem cerebral dos TCIs, e os trabalhos existentes focaram o JP.

Indivíduos com JP revelam atividade relativamente diminuída nos córtices frontal e orbitofrontal, nos gânglios da base/caudado e no tálamo. A ativação, relativamente reduzida dos circuitos córtico-gânglios da base-talamocorticais em indivíduos com JP em comparação aos controles é diferente da ativação relativamente aumentada dessa rede que se observa em estudos de provocação de estímulos no TOC. Como um todo, os dados sugerem que uma rede complexa de regiões cerebrais distingue indivíduos com JP e controles durante estados motivacionais relacionados ao jogo e que esses processos neuronais são dinâmicos ao longo do tempo. Outro grupo de pesquisadores estudou 12 indivíduos com JP e controles, pareados sem JP, usando uma tarefa de simulação de jogo e envolvendo o processamento de ganhos e perdas monetárias durante RM funcional (Reuter et al., 2005). Observou-se uma ativação bastante menor do estriado ventral direito relacionada aos contrastes de ganhos e perdas em indivíduos com JP quando comparados aos controles. Os jogadores também demonstraram uma ativação relativamente mais baixa no córtex pré-frontal ventromedial, que é consistente com

estudos anteriores. As técnicas de neuroimagem também têm demonstrado menor integridade microestrutural da substância branca nas regiões cerebrais frontais ventromediais, sendo essas imagens consistentes com achados de impulsividade aumentada em cleptomaníacos.

Assim, tem sido levantada a hipótese de que a disfunção serotoninérgica no córtex pré-frontal ventromedial seja subjacente à capacidade prejudicada de tomar decisões observada nesses doentes (Fig. 15.1).

Tem sido levantada a hipótese de que a disfunção serotoninérgica no córtex pré-frontal ventromedial seja subjacente à capacidade prejudicada de tomar decisões observada nesses doentes.

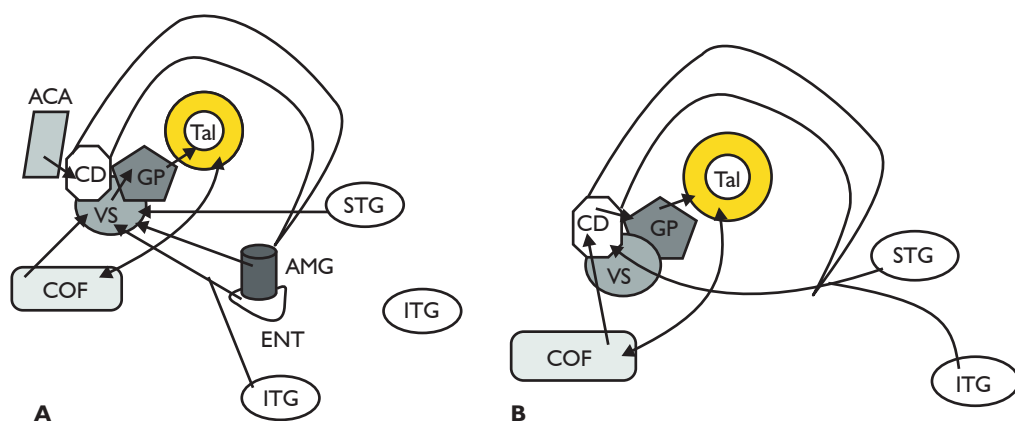
ELETROFISIOLOGIA

Anormalidades eletroencefalográficas foram encontradas em áreas do lobo frontal (podendo levar a alterações visuoespaciais) e do lobo temporal de pacientes com jogo patológico. Essas alterações foram semelhantes às encontradas em crianças com transtorno de déficit de atenção.

Alterações patológicas em uma região cerebral podem afetar outras áreas cerebrais distantes. Assim, dados eletrofisiológicos que mostrem alterações parieto-temporais podem ser sugestivos de lesões temporais ou frontais, tornando os achados eletroencefalográficos inespecíficos em várias patologias neuropsiquiátricas, inclusive nos TCIs. Sua utilidade faz-se vingar no estudo de sintomas impulsivos em pacientes com epilepsia ou pacientes impulsivos de difícil manejo.

BIOQUÍMICA E NEUROPSICOLOGIA

Anormalidades na atividade dos neurotransmissores dopamina, serotonina e noradrenalina têm sido relatadas no JP. Evidências indiretas do envolvimento desses sistemas

**FIGURA 15.1**

A – Circuito córtex orbitofrontal lateral-gânglios da base.

B – Circuito córtex orbitofrontal medial-gânglios da base.

Legenda: CD= núcleo caudado; GP= globo pálido; ITG= giro temporal inferior; COF= córtex orbitofrontal; STG= giro temporal superior; Tal= tálamo; ACA= área cingular anterior; AMG= amígdala; ENT= córtex entorrinal; VS= estriado ventral.

de neurotransmissores são derivadas de considerações diagnósticas e de tratamento farmacológico.

Serotonina

A serotonina (5-HT) é um dos neurotransmissores mais relacionados aos TCIs e, em particular, ao JP. A 5-HT está envolvida na regulação dos estados de humor, do sono e dos comportamentos prazerosos. Neurotransmissão por 5-HT reduzida tem sido associada a impulsividade aumentada em modelos humanos e animais.

Em laboratório, uma das maneiras de definir operacionalmente o comportamento impulsivo dá-se pela escolha de uma recompensa pequena e imediata em vez de uma grande, porém tardia. Manipulações neurofarmacológicas afetando a concentração cerebral de 5-HT modificam a efetividade de uma recompensa quando esta é adiada. Por exemplo, a administração de inibidores seletivos da recaptação de serotonina aumenta a resposta a uma recompensa tardia, enquanto lesões no sistema 5-HT diminuem a

prontidão de ratos para responder a essa recompensa.

Em humanos, o primeiro estudo neuroquímico publicado nessa área encontrou baixas concentrações de ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) no líquido cefalorraquiano (LCS) de pacientes deprimidos que haviam tentado suicídio de forma violenta, ao contrário daqueles que não haviam tentado o suicídio (Asberg; Träskman; Thorén, 1976). Desde então, muitos outros estudos têm evidenciado a relação entre impulsividade e agressividade e níveis reduzidos de 5-HIAA no LCS. Entretanto, as medidas cerebrais de serotonina não são facilmente determi-

Manipulações neurofarmacológicas afetando a concentração cerebral de 5-HT modificam a efetividade de uma recompensa quando esta é adiada. Por exemplo, a administração de inibidores seletivos da recaptação de serotonina aumenta a resposta a uma recompensa tardia, enquanto lesões no sistema 5-HT diminuem a prontidão de ratos para responder a essa recompensa.

nadas pelos níveis de 5-HIAA. Estudos com testes biológicos e de desafios farmacológicos podem auxiliar na obtenção dessas medidas. Outras medidas de função do sistema serotoninérgico têm se mostrado anormais em pacientes impulsivos: a ligação aumentada aos receptores 5-HT₂ pós-sinápticos no córtex pré-frontal de cérebros de vítimas de suicídio e as medidas de captação da serotonina em plaquetas mostraram correlação inversa com impulsividade em pacientes masculinos com episódios agressivos. Existem algumas evidências, em estudos animais, de que a estimulação de alguns subtipos de receptores serotoninérgicos (5-HT₁) pode resultar na redução da impulsividade e da agressividade (Fig. 15.2). Uma tentativa do uso de m-clorofenilpiperazina (m-CPP, um agonista serotoninérgico parcial) em pacientes com tricotilomania mostrou que não houve aumento da sintomatologia, diferentemente do que ocorre quando m-CPP é administrada a pacientes com TOC, podendo revelar que a tricoti-

lomania está mais associada à impulsividade do que à compulsão. Contudo, comparando-se tratamentos diferentes de pacientes com tricotilomania (um grupo com clomipramina e o outro com desipramina, um potente inibidor da recaptação da noradrenalina), observou-se que a clomipramina foi significativamente mais efetiva, com uma interseção neurobiológica da tricotilomania com o TOC.

Contudo, um ponto sobre as teorias serotoninérgicas da impulsividade humana permanece: elas não conseguem explicar de modo adequado por que alguns indivíduos exibem determinada sintomatologia impulsivo-agressiva, enquanto outros a exibem de forma diversa. Alguns autores sugerem que a impulsividade possa ser geneticamente determinada e que a atividade, ou a realização do impulso, da mesma forma, sofra determinação genética de um modo geral, mas que pode ser alterada pela experiência pessoal (Eisenberg et al., 2007).

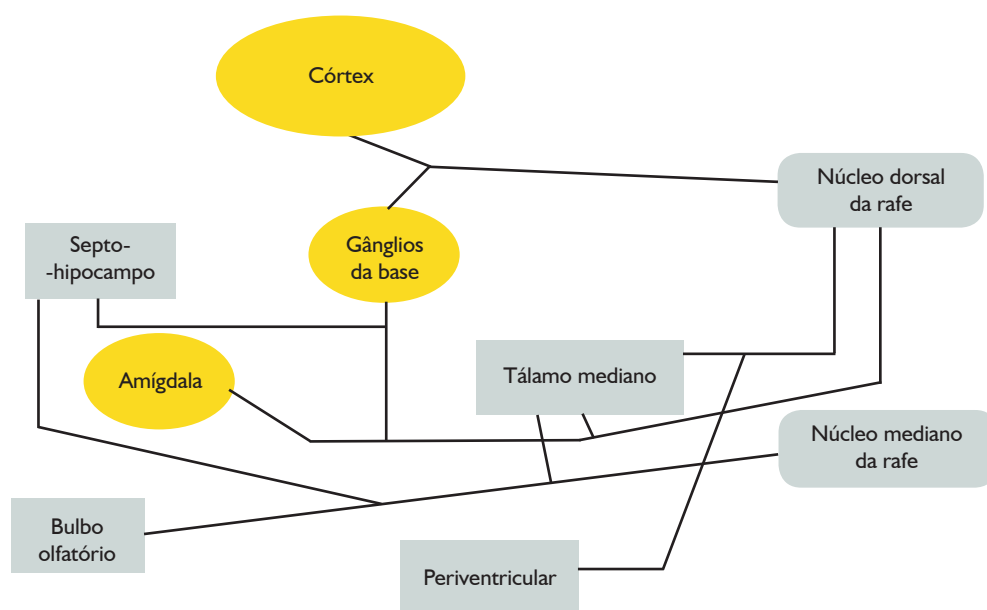


FIGURA 15.2

Vias serotoninérgicas interligando algumas estruturas implicadas na mediação da impulsividade.

Outros autores acreditam que os sistemas dopaminérgicos e noradrenérgicos possam ser responsáveis pela modulação da expressão dessa impulsividade.

Noradrenalina

A noradrenalina está envolvida nos processos cognitivos, sobretudo naqueles relacionados com a atenção e a excitação, e tem sido implicada no JP, no qual a atividade noradrenérgica central está aumentada. Acha-

Achados sugerem que o sistema noradrenérgico medeia a atenção seletiva no JP e está relacionado a maior excitação e prontidão para jogar ou assumir riscos.

dos sugerem que o sistema noradrenérgico medeia a atenção seletiva no JP e está relacionado a maior excitação e prontidão para jogar ou assumir riscos (Kavoussy; Coccaro, 1996). Dosegens mais elevadas de noradrenalina e seus metabólitos têm sido encontradas em amostras de urina e de LCS em jogadores patológicos e em pacientes depressivos.

Dopamina

O sistema dopaminérgico (DA) influencia os mecanismos de recompensa e reforço dos comportamentos humano e animal, tendo sido, também, implicado na dependência de substâncias. As alterações nas vias dopaminérgicas podem ser subjacentes à busca de recompensas (jogo, drogas) que disparam a secreção de dopamina e produzem sentimentos prazerosos. Foi proposta a existência de um mecanismo de dependência, o qual seria desencadeado pela diminuição de DA, por meio do en-

O sistema dopaminérgico (DA) influencia os mecanismos de recompensa e reforço dos comportamentos humano e animal, tendo sido, também, implicado na dependência de substâncias.

volvimento de múltiplos genes e estímulos ambientais. Entretanto, não foram publicados estudos com avaliação por imagem de ligantes de receptores em indivíduos com JP ou outros TCIs que pudessem apoiar essa hipótese. Há estudos demonstrando que níveis aumentados de dopamina tornam o indivíduo predisposto a optar por gratificação instantânea (Pine et al., 2010).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O interesse da comunidade científica acerca dos TCIs vem aumentando de maneira considerável nos últimos anos, havendo particular interesse no encurtamento da distância entre a neurobiologia da impulsividade e sua interface clínica. As fontes de informação na sociedade atual inundam as pessoas com notícias sobre novas oportunidades potencialmente gratificantes, encurtando o tempo para ponderar e decidir-se de modo adequado. Como referiram Tavares e colaboradores (2008), o autocontrole se tornou, ao mesmo tempo, um desafio e um objetivo para homens e mulheres da pós-modernidade, sendo a sua perda representada pelos TCIs, seus antagonistas naturais.

REFERÊNCIAS

- ABREU, C. N. et al. Internet and videogame addiction: a review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 30, n. 2, p. 156-167, 2008.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-III-R*. 3rd ed. Washington: American Psychiatric Association, 1987.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
- ARAÚJO, D. C. L. et al. Cleptomania; jogo patológico; compras compulsivas; dependência de internet e de jogos eletrônicos: aspectos atuais. *Neurobiologia*, v. 73, n. 1, p. 161-173, 2010.
- ASBERG, M.; TRÄSKMAN, L.; THORÉN, P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid: a biochemical suicide

- predictor? *Archives of General Psychiatry*, v. 33, n. 10, p. 1193-1197, 1976.
- BECHARA, A. et al. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*, v. 123, n. 11, p. 2189-2202, 2000.
- BLACK, D. W. A review of compulsive buying disorder. *World Psychiatry*, v. 6, n. 1, p. 14-18, 2007.
- BLEULER, E. *Textbook of psychiatry*. New York: McMillan, 1924.
- BLUM, K. et al. Reward deficiency syndrome. *American Scientist*, v. 84, p. 132-145, 1996.
- CAO, F. et al. The relationship between impulsivity and internet addiction in a sample of Chinese adolescents. *European Psychiatry*, v. 22, n. 7, p. 466-471, 2007.
- CHRISTENSON, G. A.; MACKENZIE, T. B.; MITCHELL, J. E. Characteristics of 60 adult chronic hair pullers. *The American Journal of Psychiatry*, v. 148, n. 3, p. 365-370, 1991.
- COCCARO, E. F. et al. Lifetime and 1-month prevalence rates of intermittent explosive disorder in a community sample. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 65, n. 6, p. 820-824, 2004.
- DELLOSSO, B. et al. Epidemiologic and clinical updates on impulse control disorders: a critical review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, v. 256, n. 8, p. 464-475, 2006.
- EISENBERG, D. T. et al. Examining impulsivity as an endophenotype using a behavioral approach: a DRD2 TaqI A and DRD4 48-bp VNTR association study. *Behavioral and Brain Functions*, v. 3, p. 2, 2007.
- FROSCH, J.; WORTIS, S. B. A contribution to the nosology of the impulse disorders. *The American Journal of Psychiatry*, v. 111, n. 2, p. 132-138, 1954.
- GLATT, M. M.; COOK, C. C. Pathological spending as a form of psychological dependence. *British Journal of Addiction*, v. 82, n. 11, p. 1257-1258, 1987.
- GRANT, J. E. et al. Impulse control disorders in adult psychiatric inpatients. *The American Journal of Psychiatry*, v. 162, n. 11, p. 2184-2188, 2005.
- GRANT, J. E. et al. White matter integrity in kleptomania: a pilot study. *Psychiatry Research*, v. 147, n. 2-3, p. 233-237, 2006.
- GRANT, J. E. Understanding and treating kleptomania: new models and new treatments. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, v. 43, n. 2, p. 81-87, 2006.
- GRANT, J. E.; WON KIM, S. Clinical characteristics and psychiatric comorbidity of pyromania. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 68, n. 11, p. 1717-1722, 2007.
- GRANT, J. E.; WON KIM, S. Clinical characteristics and psychiatric comorbidity of pyromania. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 68, n. 11, p. 1717-1722, 2007.
- GRANT, J.; ODLAUG, B. L. Kleptomania: clinical characteristics and treatment. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 30, n. 1, p. s11-s15, 2008.
- HARLOW, J. M. Passage of an iron rod through the head. *Boston Medical and Surgical Journal*, v. 39, p. 389-393, 1848.
- HAYES, S. L. et al. Skin picking behaviors: an examination of the prevalence and severity in a community sample. *Journal of Anxiety Disorders*, v. 23, n. 3, p. 314-319, 2009.
- HOLLANDER, E. et al. Obsessive-compulsive and spectrum disorders: overview and quality of life issues. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 57, n. 8, p. 3-6, 1996.
- KAVOUSSY, R. J.; COCCARO, E. F. Biology and pharmacological treatment of impulse-control disorders. In: OLDHAM, J. M.; HOLLANDER, E.; SKODOL, A. E. (Ed.). *Impulsivity and compulsivity*. Washington: American Psychiatric Press, 1996.
- KESSLER, R. C. et al. The prevalence and correlates of DSM-IV intermittent explosive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, v. 63, n. 6, p. 669-678, 2006.
- KIM, K. et al. Internet addiction in Korean adolescents and its relation with depression and suicidal ideation: a questionnaire survey. *International Journal of Nursing Studies*, v. 43, n. 2, p. 185-192, 2006.
- KRAEPELIN, E. *Psychiatrie*. Leipzig: Verlag Von Johann Ambrosius, 1915.
- LEJOYEUX, M. et al. Phenomenology and psychopathology of uncontrolled buying. *The American Journal of Psychiatry*, v. 153, n. 12, p. 1524-1529, 1996.
- MACKAY, S. et al. Epidemiology of fire-setting in adolescents: mental health and substance use correlates. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, v. 50, n. 10, p. 1282-1290, 2009.
- MOELLER, F. G. et al. Psychiatric aspects of impulsivity. *The American Journal of Psychiatry*, v. 158, n. 11, p. 1783-1793, 2001.
- O'SULLIVAN, G.; KELLEHER, M. J. A study of fire-setters in the south-west of Ireland. *The British Journal of Psychiatry: the journal of mental*, v. 151, p. 818-823, 1987.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde: CID-10*. Geneva: Organização Mundial da Saúde, 1997.

PARAKH, P.; SRIVASTAVA, M. The many faces of trichotillomania. *International Journal of Trichology*, v. 2, n. 1, p. 50-52, 2010.

PETRY, N. M. et al. Comorbidity of DSM-IV pathological gambling and other psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 66, n. 5, p. 564-574, 2005.

PINE, A. et al. Dopamine, time and impulsivity in humans. *The Journal of Neuroscience*, v. 30, n. 26, p. 8888-8896, 2010.

PURI, B. K.; BAXTER, R.; CORDESS, C. C. Characteristics of fire-setters: a study and proposed multiaxial psychiatric classification. *The British Journal Psychiatry: the journal of mental*, v. 166, n. 3, p. 393-396, 1995.

REUTER, J. et al. Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nature Neuroscience*, v. 8, n. 2, p. 147-148, 2005.

SHAFFER, H. J.; HALL, M. N.; VANDER BILT, J. Estimating the prevalence of disordered gambling behavior in the United States and Canada: a research synthesis. *American Journal of Public Health*, v. 89, n. 9, p. 1369-1376, 1999.

STEIN, D. J. et al. Trichotillomania (hair pulling disorder), skin picking disorder and stereotypic movement disorder: toward DSM-V. *Depression and Anxiety*, v. 27, n. 6, p. 611-626, 2010.

STEIN, D. J.; TOWEY, J.; HOLLANDER, E. Neuropsychiatry of impulsive aggression. In: HOLLANDER, E.; STEIN, D. (Ed.). *Impulsivity and Compulsivity*. Chichester: Wiley, 1995. p. 91-108.

TAVARES, H. et al. Compulsive buying disorder: a review and a case vignette. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 30, n. 1, p. S16-S23, 2008.

TAVARES, H. et al. Gambling in Brazil: lifetime prevalences and sociodemographic correlates. *Psychiatry Research*, v. 180, n. 1, p. 35-41, 2010.

TREUER, T.; FÁBIÁN, Z.; FÜREDI, J. Internet addiction associated with features of impulse control disorder: is it a real psychiatric disorder? *Journal of Affective Disorders*, v. 66, n. 2/3, p. 283, 2001.

VAUGHN, M. et al. Prevalence and correlates of fire-setting in the United States: results from the National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions. *Comprehensive Psychiatry*, v. 51, n. 3, p. 217-223, 2010.

WEINSTOCK, J. et al. Ludomania: cross-cultural examinations of gambling and its treatment. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 30, p. S3-S10, 2008. Suplemento I.

WELTE, J. et al. Alcohol and gambling pathology among U.S. adults: prevalence, demographic patterns and comorbidity. *Journal of Studies on Alcohol*, v. 62, n. 5, p. 706-712, 2001.

WILLIAMS, W. A.; POTENZA, M. N. The neurobiology of impulse control disorders. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 30, n. 1, p. s24-s30, 2008.

YOUNG, K. S. Internet addiction: the emergence of a new clinical disorder. *Cyberpsychology & Behavior*, v. 1, n. 3, p. 237-244, 1998.

Transtornos da alimentação

16

Anny de Mattos Barroso Maciel
Ana Clara Franco Flores
Alexandre Pinto de Azevedo
Fabio Tapia Salzano
Táki Athanássios Cordás

Os transtornos da alimentação (TAs) são quadros psiquiátricos que acometem, sobretudo, adolescentes e adultos jovens do sexo feminino, causando aumento de morbimortalidade.

Os transtornos da alimentação (TAs) são quadros psiquiátricos que acometem, sobretudo, adolescentes e adultos jovens do sexo feminino, causando aumento de morbimortalidade. Potencialmente crônicos, causam grande prejuízo

no funcionamento global e estão associados a comportamentos alimentares alterados, controle do peso por meio de atitudes caóticas e arriscadas, motivadas por percepção distorcida do corpo, da imagem e do peso.

A anorexia nervosa caracteriza-se por grande e inexplicável medo de engordar, obsessão pela magreza, perda de peso à custa de restrição alimentar, distorção da imagem corporal e amenorreia. A bulimia nervosa caracteriza-se por episódios bulímicos acompanhados de práticas compensatórias inadequadas para o controle de peso.

Entre os TAs, é possível identificar duas síndromes principais: a anorexia nervosa (AN) e a bulimia nervosa (BN).

A anorexia nervosa caracteriza-se por grande e inexplicável medo de engordar, obsessão pela magreza, perda de peso à custa de restrição alimentar, distorção da imagem corporal e amenorreia. A bulimia nervosa caracteriza-se por episódios bulímicos (grande e rá-

pida ingestão de alimentos com a sensação de perda de controle) acompanhados de práticas compensatórias inadequadas para o controle de peso, como vômitos induzidos, uso de diuréticos, inibidores de apetite e laxantes, exercícios físicos e dietas. A maioria dos pacientes com BN apresenta padrão alimentar altamente irregular, e a via da saciedade pode estar comprometida.

HISTÓRICO

Já no século XIII, havia descrições de mulheres que jejuavam de maneira extrema, como forma de se aproximarem espiritualmente de Deus, as chamadas “santas anoréxicas”. Na segunda metade do século XIX, a AN emerge como uma entidade autônoma, a partir dos relatos do francês Charles Lasègue, que descreve a *anorexie hystérique* (Vandereycken; Van Deth, 1989). Um ano depois, Wiliam Gull descreve três meninas com quadro anoréxico restritivo, denominado aepsia histérica (Vandereycken; Van Deth, 1989). A discussão sobre quem foi o primeiro a relatar o quadro é mais uma das longas novelas médicas existentes até hoje.

O termo *boulimos* já era usados séculos antes de Cristo. Hipócrates o empregava para designar uma fome doentia, diferente da fome fisiológica, e Aristófanes o usava para referir-se a um apetite voraz, desencadeado por algo pouco comum. A descrição de BN, tal como conhecemos hoje, partiu de Gerald Russell, que, em 1979, descreveu pacientes com peso normal e história de AN no passa-

do que apresentavam episódios bulímicos e vômitos autoinduzidos. Em função dos antecedentes mórbidos desses pacientes, o autor, a princípio, considerou o quadro uma mera evolução da AN, percebendo, posteriormente, a independência entre as duas entidades.

EPIDEMIOLOGIA

A realização de estudos epidemiológicos para TAs tem algumas dificuldades, como a recusa do paciente em procurar ajuda profissional, o pouco reconhecimento por parte dos profissionais de saúde e a busca por tratamento apenas nos casos de maior gravidade. Essas dificuldades contribuem para uma subavaliação da realidade, embora, atualmente, haja uma tendência ao aumento dos dados de incidência e prevalência, em parte pelo melhor diagnóstico médico e pela maior familiaridade dos pais com o tema.

Pesquisadores e médicos têm observa-

Pesquisadores e médicos têm observado que TAs clinicamente significativos podem estar presentes em crianças e adolescentes mesmo na ausência de critérios diagnósticos estabelecidos.

do que TAs clinicamente significativos podem estar presentes em crianças e adolescentes mesmo na ausência de critérios diagnósticos estabelecidos (Golden et al., 2003).

A incidência média anual de novos casos de AN em mulheres é de 14,1 por 100 mil, enquanto a prevalên-

cia é estimada entre 0,9 e 1,2% para mulheres e em 0,29% para homens (Bulik et al., 2006; Hudson et al., 2007).

Os estudos epidemiológicos da BN apresentam as mesmas dificuldades metodológicas já citadas. A prevalência desse transtorno atinge entre 1 e 4% da população feminina e 0,5% da masculina (Hudson et al., 2007). Essa taxa pode ser maior, caso os quadros parciais sejam considerados.

A AN costuma começar no início da adolescência, porém têm sido observados

casos isolados de início na infância ou após os 40 anos de idade. Já a BN acomete adolescentes um pouco mais velhos e adultos jovens.

Cerca de 90% dos pacientes são do sexo feminino, a grande maioria da raça branca e de classe social entre média e alta. Esses dados, no entanto, enfrentam grandes críticas, em função de trabalhos realizados em diferentes culturas, os quais desmentem o mito de a doença acometer classes privilegiadas. Em relação aos pacientes do sexo masculino, o número mostra-se crescente, em face da maior preocupação dos homens com a imagem corporal; um dado curioso é a maior incidência em homens homossexuais.

Há maior frequência de indivíduos com TAs em profissões nas quais a estética e o corpo são valorizados, como no caso de modelos e outros profissionais da moda, bailarinos, atores e atletas, bem como entre estudantes universitários de medicina, psicologia e nutrição.

A AN costuma começar no início da adolescência, porém têm sido observados casos isolados de início na infância ou após os 40 anos de idade. Já a BN acomete adolescentes um pouco mais velhos e adultos jovens.

Há maior frequência de indivíduos com TAs em profissões nas quais a estética e o corpo são valorizados.

QUADRO CLÍNICO

A AN geralmente começa com uma dieta por insatisfação com o peso ou com a imagem corporal. O paciente com o transtorno muda seu padrão alimentar, a princípio eliminando de sua dieta alimentos muitos calóricos. A restrição alimentar piora de modo progressivo, com diminuição do número de refeições até o ponto em que o paciente passa a jejuar ou alimentar-se escassamente durante todo o dia. Nesse momento, a distorção da imagem corporal já encontra-se estabelecida, o que leva o

paciente a esforçar-se para manter o baixo peso. O paciente com AN queixa-se permanentemente de obesidade ou de algumas partes de seu corpo ainda precisarem ser reduzidas.

Além de dietas restritivas, outras técnicas compensatórias para evitar o ganho de peso são utilizadas, como exercícios físicos vigorosos e vômitos autoinduzidos. Laxantes, diuréticos, inibidores de apetite,

Provocar vômitos e o uso de laxantes caracterizam o subtipo purgativo ou bulímico; caso esses recursos não sejam usados, classifica-se o quadro como anorexia de subtipo restritivo.

hormônios tireoidianos, drogas ilícitas (cocaína) e substâncias usadas no tratamento para a obesidade são consumidos para a perda de peso. Provocar vômitos e o uso de laxantes caracterizam o subtipo purgativo ou bulímico; caso

esses recursos não sejam usados, classifica-se o quadro como anorexia de subtipo restritivo.

Assim como a AN, a BN decorre de uma dieta inadequada, mesmo que inicialmente prescrita por médicos. Alguns estudos apontam para uma possível alteração da saciedade que predisporia os pacientes com BN à compulsão. Não é incomum, em pacientes bulímicos, história passada de AN. Com a tendência a restrição dietética, em algum momento, surgem episódios de fome incontrolável e propensão a ingerir alimentos em quantidades muito acima das normais em um curto espaço de tempo, gerando a sensação de perda de controle. Também para evitar o ganho de peso, os pacientes passam a utilizar compensações, como as já descritas para a AN. É possível encontrar aumento de impulsividade, manifestada por comportamentos como cleptomania; tricotilomania e outros tipos de automutilação; abuso de drogas ilícitas e de álcool; promiscuidade sexual; e tentativas de suicídio.

A AN e a BN compartilham condições emocionais e cognitivas que possibilitam a transição entre as duas doenças, sendo mais

comum a AN migrar para a BN, o que ocorre em até 50% dos casos (Milos; Spindler; Schnyder, 2005).

PROGNÓSTICO

As taxas de recuperação da AN são variáveis, dependendo do trabalho consultado, mas estima-se que em torno de 50% dos pacientes tenham recuperação completa, não voltando a apresentar outros episódios da doença. Outros 30% têm uma evolução mediana, oscilando entre períodos de melhora e de recidiva da doença, podendo evoluir para BN. O restante tem curso grave, com complicações físicas e psicológicas mais sérias. O índice de mortalidade varia de 6 a 15%, sendo que aproximadamente 54% morrem por complicações clínicas do transtorno, 27% por suicídio e 19% por causas desconhecidas ou outras causas.

Alguns fatores são indicativos de uma evolução ruim da doença, como peso muito baixo no início do tratamento, aparecimento tardio, demora para procurar ajuda médica, práticas purgativas, relações familiares comprometidas e comorbidade psiquiátrica.

O curso da BN pode variar de acordo com o estudo, sendo o critério de melhora clínica bastante variável. Alguns autores consideram a remissão do quadro mesmo na presença de vômitos ocasionais, desde que não preencham a frequência exigida para o diagnóstico. Uma boa recuperação ocorre em torno de 50 a 60% dos casos. Alguns fatores são considerados indicativos de mau prognóstico, como grande frequência de vômitos, aparecimento tardio da doença, maior gravidade no quadro, comorbilidade associada e relações interpessoais conturbadas.

BASES GENÉTICAS DA ANOREXIA NERVOSA

Estudos demonstram que a AN é de herança familiar, e estudos com gêmeos indicam que há fatores genéticos que contribuem para a agregação familiar dessa doença (Tab. 16.1).

TABELA 16.1
Genes estudados na anorexia nervosa: apenas associação significativa

GENE	FENÓTIPO (N)	POLIMORFISMO	VALOR p ^a	NOTA
Serotonina				
Receptor de serotonina	AN (196) Controles (98)	C 1080T (rs17850242)	0,01	OR 2,63, TDT NS Controles Estados Unidos, Inglaterra e Alemanha OR 1,44
ID HTR1D (1p36)	ANr (122) AN subtipo purgativo (104) Controles (678)	T-1123C (rs674386)	0,01 (genótipo) 0,026 para ANr/controles	
	ANr (1220) AN subtipo purgativo (104) Controles (678)	rs856510	0,02 para ANr/controles	OR 1,51
Catecolaminas				
Receptor de dopamina D2	ANr (108) AN purgativa (88) Controles (98)	725 bp 3_C/T (rs6278)	0,042 (genótipo PAN)	Haplo rs6275 0,038 TDT nos Estados Unidos, na Inglaterra e na Alemanha Haplo rs6275 0,021 (RAN); TDT nos Estados Unidos, na Inglaterra e na Alemanha LRS Haplo C-521T & C-616G & A-809G & 120 bp bandas de repetição p=0,0001; C-521T & A-809G & éxon III & 120 bp bandas de repetição p=0,007. TDT
DRD2 (11q23)	ANr (108) AN purgativa (88) Controles (98)	C 10620T (rs1800497)	0,045 (genótipo PAN)	
Receptor de dopamina	AN (202 trios, incluindo 111 ANr e 67 AN purgativa)	C(521)T (rs1800955)	0,009 para TDT	
D4 (1p15.5)	Controles (418 famílias, 542 filhas)			
	AN (202 trios, incluindo 11 ANr e 67 AN purgativa) Controles (418 famílias, 542 filhas)	D4 120 bp repetições	0,018 para AN purgativa	
Neuropeptídeos e regulação da satisfação				
Receptor opioide delta-1 OPRD1	AN (196) Controles (98)	T8214C (rs536706)	0,045	OR 1,46, TDT NS Alemanha, Reino Unido e Estados Unidos.

(continua)

TABELA 16.1 (continuação)
Genes estudados na anorexia nervosa: apenas associação significativa

GENE	FENÓTIPO (N)	POLIMORFISMO	VALOR p ^a	NOTA
(1p35)	AN (196) Controles (98) AN (196) Controles (98)	G23340A (rs760589) A47821G (rs204081)	0,046 0,01 0,03 (genótipo)	OR 0,68, TDT NS Alemanha, Reino Unido e Estados Unidos. OR 0,61, TDT 0,06 Alemanha, Reino Unido e Estados Unidos
Preprorelina gene (3p26-25)	AN r (131) AN purgativa (97) BN purgativa (108) Controles (300) AN r (131) AN purgativa (97) BN purgativa (108) Controles (300)	Leu72Met (408 C>A) (rs696217) Leu72Met 3056 T>C (rs2075356)	0,0002 (gene) 0,0410 (alelos) para BN purgativa caso/controles 0,006 (gene) 0,0035 (alelo) para BN purgativa/controles	Leu72Met (408 C>A) e 3056 T>C Haplo na BN pacientes 0,0059, OR = 1,71).
Outros genes candidatos				
Fator neurotrófico cerebral (BDNF) (11p13-14)	AN não classificada (98) ANr (347) AN purgativa (308) BN (389) Controles (510) ANr (219) AN purgativa (140)	Val-66-Met (rs6265) Val-66-Met (rs6265)	0,0008 (AN versus C; genótipo) 0,003 (ANr versus C; genótipo) 0,012 (AN purgativa versus C; genótipo) <0,001 (BN versus C; genótipo) 0,019 (ANr versus C; HRR)	OR AN 1,37 (Met-alelo) OR ANr 1,43 (Met-alelo) OR AN purgativa 1,29 (Met-alelo) OR BN 1,59 (Met-alelo) França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido HRR e TDT Áustria, França, Alemanha, Itália, Eslovênia, Espanha e Reino Unido

p^a = valor se reporta ao alelo do polimorfismo.
Legenda: AN, anorexia nervosa; ANr, anorexia nervosa restritiva; BN, bulimia nervosa; COMT, catecol-O-metiltransferase; DRD2, receptor de dopamina D2; HCRTR1, receptor de hipocretina1; HRR, haplótipo risco relativo; OPRD1, receptor opioide delta-1; TDT, teste de transmissão de desequilíbrio; OR, odds ratio (razão de chances); NS, não significativo; LRS, (likelihood ratio statistic), estatística de razão de probabilidades; bp, posição do gene.
Fonte: Adaptada de Pinheiro, Root e Bulik (2009).

Até agora, pesquisas de genética molecular, incluindo genoma e estudos de associação caso-controle, não obtiveram sucesso em identificar uma variante de DNA inequivocadamente relacionada a AN. Mais estudos são necessários para pesquisa genética para refinamento do fenótipo, uso de endofenótipo e implicações na nosologia. O futuro da pesquisa genética para AN é a discussão em termos de genoma e a necessidade de incluir grande número de amostra nos estudos.

BASES GENÉTICAS DA BULIMIA NERVOSA

Mulheres sem BN com história familiar da doença apresentaram redução da atividade serotoninérgica 5-HTT semelhante àquela das pacientes com BN. Esses achados apontam para a importância do desequilíbrio serotoninérgico na genética da BN, assim como ressaltam a utilidade do endofenótipo para identificar fatores de riscos genéticos para o transtorno da alimentação (Steiger et al., 2006).

FISIOLOGIA DO CONTROLE DO APETITE

O ato de comer é um comportamento sujeito ao controle voluntário. Na prática, é possível observar que muitos indivíduos, como os pacientes com BN ou transtorno da compulsão alimentar periódica, fazem referência a uma perda de controle durante a ingestão alimentar. Modelos teóricos tentam demonstrar a interação entre os componentes ambientais e biológicos que controlam essa ingestão. Contudo, pela intervenção individual no controle da alimentação por padrões particulares de comportamento, a ingestão alimentar deve refletir interações entre componentes biológicos, ambientais e tentativas autoimpostas de controle.

Por vários anos, acreditou-se que o controle da ingestão alimentar fosse uma função desempenhada apenas pelo hipotálamo. Seu envolvimento foi inferido pelas

evidências de que lesões em sua estrutura podiam determinar aumento ou diminuição da ingestão de alimentos. Por exemplo, lesões na região mais lateral do hipotálamo determinam, em animais, afagia e adipsia, mesmo na disponibilidade de alimentos. Além disso, lesões nos núcleos hipotalâmicos ventromediais levam a um aumento da ingestão alimentar, determinando obesidade. Se forem aplicados estímulos elétricos nessas duas regiões, os efeitos encontrados são opostos, ou seja, hiperfagia e afagia, respectivamente. Assim, foram criados os conceitos de centro da fome, correspondente ao hipotálamo lateral (HL), e centro da saciedade, correspondente ao núcleo ventromedial (NVM) hipotalâmico. Hoje, é impossível identificar diferentes núcleos do hipotálamo envolvidos no controle do apetite de forma mista, sem uma definida separação, localizada, em centros reguladores da saciedade ou da fome.

O conceito atual de controle do apetite envolve a compreensão mais ampla da regulação neuroendócrina do equilíbrio energético. É possível identificar três componentes envolvidos nessa regulação: um sistema aferente, a unidade de processamento do sistema nervoso central (UPNSC) e o sistema eferente (Fig. 16.1).

Sistema aferente

Em resposta a uma refeição ou a sua ausência, uma série de hormônios e sinais neurais são gerados. Esses sinais levam informações ao sistema nervoso central (SNC), no qual essas respostas são interpretadas e determinam a saciedade ou a orexigênese (aumento do apetite). Podem ser diferenciados por sua ação rápida ou prolongada, por induzir saciedade ou fome, por determinar perda ou ganho de peso e por serem gerados central ou periféricamente. Alguns desses sinais podem ser liberados mesmo antes da ingestão alimentar, por meio de estímulos visuais, auditivos e olfatórios.

Correspondem aos sinais orexigênicos centrais o neuropeptídeo Y (NPY), a greli-

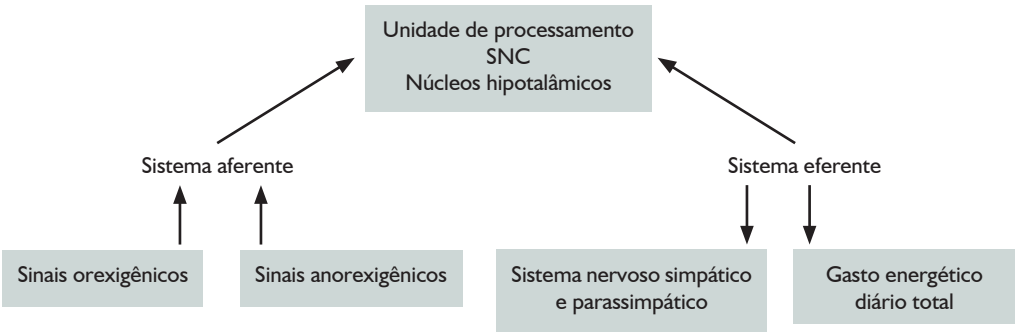


FIGURA 16.1
Regulação neuroendócrina do equilíbrio energético.

na, a galanina, os peptídeos opioides endógenos, o *melanin-concentrating hormone* (MCH), o glutamato, o ácido γ -aminobutírico (GABA), as hipocretinas e as orexinas. Os sinais anorexigênicos centrais são a família de peptídeos de hormônios liberadores de corticotrofina (CRH), a neurotensina, o *glucagon-like peptide-1* (GLP1), o *agouti related peptide*, a melanocortina e a *cocaine and amphetamine-regulated transcript* (CART) (Quadro 16.1).

O NPY é um membro da família de peptídeos pancreáticos com potente efeito estimulatório do apetite. Estudos em ratos, nos quais o NPY foi administrado no terceiro ventrículo, sugeriram uma ação preferencial sobre o núcleo paraventricular (NPV) do hipotálamo, embora também ocorra ação

orexigênica quando ampliado sobre outros sítios hipotalâmicos e extra-hipotalâmicos. A liberação desse peptídeo é influenciada pelo ritmo circadiano, pela serotonina e por hormônios reguladores de sua secreção (esteroides gonadais, glicocorticoides adrenais, insulina e citicinas). Discute-se sua participação na etiologia da obesidade por questões genéticas ou por falha no controle de sua sinalização em nível hipotalâmico.

A grelina, um peptídeo estimulador da liberação do hormônio do crescimento, foi isolada no estômago de ratos em 1999. Ela atua estimulando a ingestão alimentar por meio da estimulação dos neurônios produtores do neuropeptídeo Y no núcleo arqueado do hipotálamo. A secreção endógena da grelina pelo estômago é maior durante

QUADRO 16.1 SINAIS AFERENTES OREXIGÊNICOS E ANOREXIGÊNICOS

SINAIS OREXIGÊNICOS	SINAIS ANOREXIGÊNICOS
Neuropeptídeo Y	Família de peptídeos CRH
Grelina	Neurotensina
Galanina	<i>Glucagon-like peptide-1</i> (GLP 1)
Peptídeos opioides endógenos	<i>Agouti related peptide</i>
<i>Melanin-concentrating hormone</i> (MCH)	Melanocortina
Glutamato	<i>Cocaine and amphetamine-regulated transcript</i>
GABA	Leptina
Hipocretinas e orexinas	

períodos de jejum, sendo reduzida após a administração de nutrientes.

Em modelos animais, a introdução de grelina intracerebroventricular estimula a ingesta alimentar e o ganho de peso. Quando administrada em voluntários humanos, também promove aumento da fome e da ingesta alimentar (Wren et al., 2001).

Em pacientes com AN, o nível sérico de grelina é elevado, voltando ao normal após o peso ser recuperado (Jimerson; Wolfe, 2004). Mais estudos são necessários para explorar uma possível resistência à grelina na caquexia relacionada ao TA.

Na BN, observa-se decréscimo da grelina pós-prandial, dado compatível com redução da resposta à saciedade desse quadro (Kojima et al., 2005a; Monteleone et al., 2005).

A galanina também atua como agente orexigênico, porém essa ação é menos importante quando comparada à do NPY. Ainda que já se soubesse que os opioides promoviam aumento do apetite, o interesse quanto ao papel dos peptídeos opioides endógenos (POEs) sobre o controle da alimentação surgiu após a caracterização de três POEs ativos no hipotálamo: o β -END, a dinorfina e as encefalinas. Sua ação parece estar intimamente relacionada com a de outros agentes sinalizantes.

A ação do MCH não está totalmente definida. Estudos sugerem que, administrado experimentalmente em altas doses, esse hormônio produziria aumento do apetite; contudo, quando administrado em doses muito baixas, poderia apresentar uma ação anorexigênica. O glutamato e o GABA são produzidos em vários sítios hipotalâmicos e são os mais abundantes neurotransmissores do hipotálamo, atuando em sítios diferentes do hipotálamo; ambos determinam o aumento do apetite.

Recentemente, uma nova classe de neuropeptídeos orexigênicos foi isolada e classificada em dois subtipos, as hipocretinas I e II e as orexinas A e B. As primeiras parecem ser preferencialmente produzidas no HL, enquanto as segundas são identificadas em diferentes pontos do hipotálamo.

O CRH, hormônio liberador de corticotrofina, secretado no NPV hipotalâmico, age estimulando a secreção de corticosterona da adrenal. Níveis elevados de CRH estão relacionados a supressão do apetite. A neurotensina parece atuar em sinergia com o neurotransmissor dopamina, inibindo o apetite. O GLP1 é processado do proglucagon em células intestinais e é considerado um hormônio relacionado com a família do glucagon. Assim como outros peptídeos gastrintestinais, o GLP1 pode ser encontrado em diferentes sítios cerebrais, porém apresenta ação anorexigênica, provavelmente mediada pela inibição do NPY.

Sinais periféricos aferentes incluem macronutrientes (proteína) e os hormônios colecistocinina (CCK), bombesina, glucagon, insulina e polipeptídeo pancreático (PP), além da glicose.

A CCK, polipeptídeo secretado pelo sistema gastrintestinal após a ingestão alimentar, pode ser considerada um dos fatores responsáveis pela sinalização de saciedade ao cérebro por meio de aferências vagais. Tal função tem sido demonstrada pela redução da alimentação em animais e humanos após administração exógena de CCK. A bombesina, liberada pela distensão gástrica, atua como um mensageiro, informando ao SNC que o indivíduo está saciado. Hormônios pancreáticos, como o glucagon e o PP, reduzem a ingestão alimentar. Níveis de insulina e glicose podem influenciar a ingestão alimentar de forma dinâmica. Quando a queda da glicemia é evitada, a próxima refeição pode ser atrasada. Tal queda é seguida por uma elevação dos níveis de insulina, e a liberação desta deverá diminuir a glicose circulante, levando a estímulo para alimentação.

A leptina é um hormônio produzido em adipócitos que atua como importante sinalizador aferente do equilíbrio energético.

Sinais periféricos aferentes incluem macronutrientes (proteína) e os hormônios colecistocinina (CCK), bombesina, glucagon, insulina e polipeptídeo pancreático (PP), além da glicose.

co para o NVM hipotalâmico. É um produto do gene *ob* e é um sinalizador de saciedade. Seu papel neuroendócrino primário é enviar informações sobre a reserva energética periférica dos adipócitos. A leptina é considerada um sinal necessário para o controle adequado dos processos de alto gasto energético, como a puberdade e a gravidez.

Processamento central dos sinais de balanço energético

Os núcleos hipotalâmicos envolvidos no controle do apetite são os núcleos arqueado,

Os núcleos hipotalâmicos envolvidos no controle do apetite são os núcleos arqueado, ventromedial, lateral, dorsomedial, paraventricular e supraquiasmático (controle temporal).

ventromedial, lateral, dorsomedial, paraventricular e supraquiasmático (controle temporal). Os locais precisos dos sítios receptores de sinais orexigênicos ou anorexigênicos ainda não foram determinados. Provavelmente, esses sítios

são morfológica e funcionalmente interligados, tornando difícil a separação de possíveis centros de saciedade ou fome.

Depois de os sinais periféricos atingirem o córtex cerebral, informações secundárias são enviadas ao hipotálamo com o objetivo de coordenar o balanço energético pelo equilíbrio do apetite, da saciedade e da energia ingerida e gasta. Os neurotransmissores dopamina (do núcleo dorsomedial) e GABA (do hipotálamo posterior) e os neuromoduladores neurotensina e CRH (de diferentes regiões do cérebro, incluindo a área pré-frontal), liberados em situações de estresse, vigília e dor têm um impacto negativo (redução) na expressão do apetite. Além disso, os neuropeptídeos hipotalâmicos metencefalina, orexina A e B, hormônio concentrador de melanina e galanina, produzidos no NPV e no HL, apresentam efeitos estimulatórios específicos no comportamento alimentar e no estoque de energia. Em especial, os neurotransmissores noradrenalina (do lo-

cus ceruleus) e serotonina (da rafe medial) apresentam papéis essenciais na transdução central dos sinais de apetite e saciedade. A noradrenalina parece apresentar ação paradoxal: se mediada por receptores centrais α_2 e β -adrenérgicos, a noradrenalina estimula a ingestão alimentar; se mediada por receptores α_1 -agonistas, determina redução da ingestão alimentar. Já a serotonina, de forma geral e por diferentes mecanismos, está envolvida na estimulação de saciedade.

Sistema eferente

O sistema eferente da UPSNC coordena o equilíbrio entre a reserva e o gasto de energia. Pode ser organizado em:

O sistema eferente da UPSNC coordena o equilíbrio entre a reserva e o gasto de energia.

- apetite e seus componentes motores, sistema nervoso autônomo simpático (SNS) e parassimpático (SNP); e
- componentes de gasto energético diário total: o gasto energético basal, o efeito termogênico do alimento e o gasto energético voluntário.

Sinais endócrinos periféricos, vias neurais aferentes do nervo vago e do sistema simpático cervical e vias eferentes do NPV e do HL encontram-se em uma área medular, o núcleo do trato solitário (NTS). O NTS tem receptores neuronais para sinalizadores do apetite ou da saciedade, sugerindo uma capacidade inerente de interpretar esses sinais de forma independente do hipotálamo.

O SNS é responsável pelo estímulo ao gasto energético por diferentes vias: estímulo à termogênese; estímulo à lipólise dos adipócitos; aumento da secreção de hormônio estimulante da tireoide (TSH) e, consequentemente, aceleração do metabolismo; elevação da pressão arterial; aumento da exigência cardíaca durante a atividade física. O SNP atua de forma contrária ao SNS, determinando um aumento da estocagem

de energia por meio da influência da interação glicose-insulina. O NVM envia projeções eferentes inibitórias para o núcleo dorsal motor do nervo vago (SNP).

ALTERAÇÃO DE NEUROTRANSMISSORES

Os mecanismos para o controle da ingestão alimentar envolvem uma interação complexa entre sistemas neurotransmissores periféricos e centrais. Como a alteração do comportamento alimentar é a principal característica dos TAs, vários estudos têm procurado determinar quais fatores desses sistemas estariam modificados nessas patologias e quais seriam seus significados. Várias substâncias estão alteradas na fase sintomática dos TAs (Quadro 16.2). Todavia, ainda se desconhece se essas modi-

ficações são primárias, ou seja, se determinam os transtornos, ou se são secundárias a desnutrição ou má nutrição, ou, ainda, consequência de um mau hábito alimentar. Muitos achados parecem sustentar especialmente a segunda hipótese, uma vez que, retomando o ganho de peso ou o padrão alimentar adequado, ocorre a normalização da maioria dessas substâncias; outros, ainda de forma pouco estudada, apontam para a persistência de distúrbios das monoaminas, mesmo após a recuperação sintomática. Os dados disponíveis no momento não permitem identificar um componente como fator etiológico dos TAs, sobretudo se tomados isoladamente. A importância das pesquisas nessa área reside na provável interação entre essas modificações, que, em conjunto, parecem capazes de determinar algumas características clínicas, de perpetuar sintomas ou de contribuir para recidivas.

QUADRO 16.2		ALTERAÇÕES NEUROENDOCRINOLÓGICAS DOS TRANSTORNOS DA ALIMENTAÇÃO (FASE SINTOMÁTICA)	
		ANOREXIA NERVOSA	BULIMIA NERVOSA
Neurotransmissores	Serotonina	↓	N ou ↓
	Noradrenalina	↓	?
	Dopamina	↑	↓
Neuromoduladores	Colecistocinina	–	↓
	CRH	↑	–
	Peptídeo Y	↑	N
	Peptídeo YY	–	↑
	Leptina	↓	–
	Vasopressina	alterada	alterada
	Opioides	↓	ou ↑↓
Substâncias neuroendócrinas	LH	↓	–
	FSH	↓	–
	GnRH	–	–
	TSH	N	–
	T3	↓	–
	T4	N ou inferiores	–
	CRH	↑	–
	Cortisol	↑	–
	Hormônio do crescimento	alterado	–
	Insulina	–	–

CRH, hormônio liberador de corticotrofina; LH, hormônio luteinizante; FSH, hormônio foliculo-estimulante; GnRH, hormônio liberador de gonadotrofina; TSH, hormônio estimulante da tireoide; T3, tri-iodotiroxina; T4, tiroxina.

Distúrbios de neurotransmissores monoaminérgicos

Serotonina

Dados consideráveis de estudos em animais e humanos apontam para a ação de sistemas serotoninérgicos cerebrais na modulação do apetite, no humor e no controle de impulsos. Tratamentos que aumentam a serotonina intrassináptica ou ativam receptores serotoninérgicos tendem a produzir saciedade. Intervenções que diminuem as transmissões serotoninérgicas ou a ativação de receptores de serotonina aumentam o consumo alimentar e promovem o ganho de peso. Além disso, a serotonina pode diminuir o consumo de carboidratos e poupar a seleção de proteínas.

Pacientes com AN com baixo peso apresentam redução significativa nas concentrações de 5-HIAA (metabólico da serotonina) no líquido cefalorraquidiano quando comparados com controles. Têm, ainda, diminuição da ligação da ^3H -imipramina e da resposta da prolactina plasmática a fármacos com atividade serotoninérgica. Essas alterações indicam redução da atividade da serotonina e, possivelmente, decorrem da menor ingestão de triptofano, precursor desse neurotransmissor. Após ganho ponderal a curto prazo (menos de seis meses), ocorre normalização das concentrações de 5-HIAA no líquido cefalorraquidiano. Em um estudo de Kaye e colaboradores (1990), níveis aumentados desse metabólico foram encontrados em pacientes anoréxicos com peso restabelecido há mais de seis meses (longo prazo). As causas dessas variações serotoninérgicas associadas a mudanças ponderais ao longo do tempo permanecem desconhecidas.

Na BN, foram evidenciados níveis diminuídos a normais de 5-HIAA, sendo estes inversamente proporcionais à frequência de compulsões e purgações.

Na BN, foram evidenciados níveis diminuídos a normais de 5-HIAA, sendo estes inversamente proporcionais

à frequência de compulsões e purgações. A hipofunção da serotonina pode contribuir para a redução da saciedade e para o aumento do tamanho, da duração e do ritmo das refeições, bem como para a quantidade de carboidratos ingeridos. Após a reativação de padrões alimentares saudáveis, parece haver níveis de 5-HIAA acima do normal.

Concentrações reduzidas de 5-HIAA estão associadas a comportamentos impulsivos e agressivos que permeiam os quadros clínicos tanto da AN quanto da BN. Já os níveis aumentados do metabólito da serotonina nesses pacientes após a recuperação estão relacionados com aspectos característicos dessa fase, como obsessão e perfeccionismo.

Noradrenalina

Estudos com pacientes anoréxicos sugerem que há uma diminuição da atividade da noradrenalina nessa patologia e que tal diminuição seria secundária a desnutrição.

Por meio da ativação de receptores α -noradrenérgicos periventriculares em níveis aumentados, a noradrenalina tende a ativar a alimentação, o que, pelo menos hipoteticamente, pode indicar sua participação na gênese das compulsões alimentares da BN. Todavia, tal atividade aumentada pode ser causada pela modificação do estado nutricional e hormonal, do humor, da atividade física, do equilíbrio de sódio ou de sistemas neuroendócrinos. Os dados de estudos realizados não permitem, até o momento, determinar se, de fato, existe um aumento da regulação de receptores α -noradrenérgicos hipotalâmicos ou se alterações noradrenérgicas contribuem para um padrão alimentar patológico.

Estudos com pacientes anoréxicos sugerem que há uma diminuição da atividade da noradrenalina nessa patologia e que tal diminuição seria secundária a desnutrição.

Dopamina

De uma forma geral, sistemas dopaminérgicos inibem o apetite. Em teoria, uma atividade dopaminérgica aumentada auxiliaria no desenvolvimento da AN, enquanto uma atividade reduzida pode contribuir para compulsões alimentares. Paralelamente, disfunções dopaminérgicas desempenham algum papel no humor disfórico e nas irregularidades menstruais encontradas na AN e na BN.

Kaye e colaboradores (1990), discorrendo sobre o tema, apontam para a possibilidade de alguns fatores participarem do desenvolvimento dos subtipos dos TAs, determinando uma vulnerabilidade específica. Dessa forma, os achados de concentrações diminuídas de ácido homovanílico, principal metabólito da dopamina, em pacientes anoréxicos subtipo restritivo indicariam uma redução da atividade desse neurotransmissor e, como consequência, o aparecimento de características opostas àquelas relacionadas a ele (inatividade motora, ausência de recompensa e evitação de novidade).

Um estudo recente demonstrou também que indivíduos com AN têm frequentemente polimorfismos funcionais de genes de receptores dopaminérgicos D2, o que pode afetar a transcrição do receptor e a eficiência da translação (Bergen et al., 2005).

Distúrbios de neuromoduladores

Nas duas últimas décadas, o modo como os neuropeptídeos influenciam o comportamento alimentar tem sido bastante estudado.

Sabe-se que o controle da ingesta alimentar envolve interações complexas entre o sistema nervoso periférico (respostas aferentes vagais, secreção de peptídeos gastrintestinais e estimulação gustatória) – via aferente – e o sistema nervoso central (neuropeptídeos e/ou monoaminas como mediadores) – via eferente.

Estudos em animais demonstram que opióides endógenos, CCK e neuropeptídeo Y regulam a frequência, a duração e o vo-

lume da refeição, bem como a escolha de macronutrientes (Morley; Blundell, 1998; Saper; Chou; Elmquist, 2002; Schwartz et al., 2000).

Os neurotransmissores do SNC interagem na via neuroendócrina, regulando, simultaneamente, o comportamento alimentar.

Estudos clínicos têm avaliado a possibilidade de o desequilíbrio de neuropeptídeos do SNC contribuir para desequilíbrio da secreção dos hormônios gonadotróficos, cortisol, tireoidiano e do crescimento nos TAs (Jimerson; Wolfe, 2004).

Na AN, a desnutrição, a restrição, a perda de peso e o humor disfórico podem causar alterações dos neuropeptídeos, e a alteração destes pode perpetuar o ciclo anoréxico.

O controle da ingesta alimentar envolve interações complexas entre o sistema nervoso periférico (respostas aferentes vagais, secreção de peptídeos gastrintestinais e estimulação gustatória) – via aferente – e o sistema nervoso central (neuropeptídeos e/ou monoaminas como mediadores) – via eferente.

Hormônio liberador de corticotrofina

Os pacientes anoréxicos com baixo peso apresentam níveis aumentados de cortisol, atribuídos à hipersecreção endógena de CRH, cuja ação é anoréxigena. Verificações no líquido cerebrospinal demonstraram concentração elevada desse neuropeptídeo nesses pacientes. Acredita-se que tais mudanças ocorram em resposta à desnutrição, já que há normalização desses valores com a recuperação do peso normal.

É interessante observar as reações provocadas pela administração de CRH intracerebroventricular em experiência com animais, pois se assemelham às mudanças fisiológicas e comportamentais presentes na AN, tais como diminuição da atividade sexual, hipogonadismo hipotalâmico, hipervati-

dade e redução da alimentação. Este último fator, em especial, pode influenciar a manutenção de sintomas ou, ainda, recaídas.

Peptídeos opioides

O fato de pacientes bulímicos darem preferência a determinados tipos de alimentos (doces ou aqueles ricos em gordura) durante suas compulsões suscitou questionamento sobre as variações da atividade de opioides endógenos nesses casos.

Trabalhos evidenciaram níveis alterados (aumentados ou reduzidos) de opioides (β -endorfinas, hormônio adrenocorticotrófico, β -lipotrofina) em pacientes bulímicos e níveis diminuídos em pacientes anoréxicos muito emagrecidos. Essas modificações parecem ser consequências da má nutrição ou do baixo peso, desaparecendo na fase de recuperação.

Neuropeptídeo Y e peptídeo YY

O neuropeptídeo Y e o peptídeo Y estão entre os mais potentes estimulantes endógenos para a ingesta alimentar. O peptídeo YY (PYY) é cerca de três vezes mais potente que o NPY para estimular a ingesta alimentar.

O neuropeptídeo Y e o peptídeo Y estão entre os mais potentes estimulantes endógenos para a ingesta alimentar (Kalra et al., 1991; Morley et al., 1985; Schartz et al., 2000). O peptídeo YY (PYY) é cerca de três vezes mais potente que o NPY para estimular a ingesta alimentar, e ambos são seleti-

vos para a busca de alimentos ricos em carboidratos.

Indivíduos anoréxicos com baixo peso apresentam alto nível de NPY no líquido cerebrospinal e nível normal de PYY (Kaye et al., 1990). O nível elevado de NPY em pacientes com baixo peso não estimula a ingesta alimentar, mas sua participação na obsessão e no preparo de dietas pelo pacien-

te tem sido estudada. O nível plasmático de PYY na AN é semelhante ou um pouco superior ao dos controles (Stock et al., 2005).

Os níveis de NPY e PYY parecem estar normais em indivíduos com BN na fase aguda da doença. Após cerca de um mês de controle da ingesta e purgação, os níveis de PYY se elevam até valores compatíveis com quadro remitido de BN e controles (Gendall et al., 1999). Estudos iniciais apontam que o nível plasmático de PYY na BN é semelhante ao encontrado em controles (Kojima et al., 2005b; Monteleone et al., 2005b).

Colecistoquinina

A CCK é um peptídeo secretado pelo sistema gastrointestinal em resposta à ingesta alimentar. Parece ser um dos mediadores de saciedade liberados como resposta vagal para o SNC (Gibbs; Young; Smith, 1973).

A CCK é um peptídeo secretado pelo sistema gastrointestinal em resposta à ingesta alimentar. Parece ser um dos mediadores de saciedade liberados como resposta vagal para o SNC.

Os pacientes com BN parecem liberar menor quantidade de CCK pós-prandial se comparados a controles (após ingesta de alimentos padronizados e controlados) (Geraciotti; Liddle, 1988; Keel et al., 2007; Phillip et al., 1991), e a resposta à CCK pós-prandial em pacientes bulímicos retorna ao normal após tratamento das compulsões/purgações (Geraciotti; Liddle, 1988).

Estudos com a CCK na AN têm menos dados consistentes. Alguns apontam para nível basal elevado no plasma (Phillipp et al., 1991; Tamai et al., 1993), bem como níveis de liberação pós-prandiais elevados (Harty et al., 1991; Phillip et al., 1991).

Mais estudos são necessários para avaliar a relação entre as alterações da regulação da CCK e outros mediadores de função gástrica em pacientes sintomáticos com AN e BN.

Leptina

A leptina é um produto proteico do gene *ob*, secretada predominantemente pelas células do tecido adiposo. No hipotálamo, interage com o neuropeptídeo Y, a serotonina e as melanocortinas para reduzir a ingesta ali-

A leptina é um produto proteico do gene *ob*, secretada predominantemente pelas células do tecido adiposo. No hipotálamo, interage com o neuropeptídeo Y, a serotonina e as melanocortinas para reduzir a ingesta alimentar, regulando a reserva energética de gordura corporal.

mentar, regulando a reserva energética de gordura corporal (Zigman; Elmquist, 2003).

Os pacientes com AN apresentam níveis séricos de leptina inferiores aos dos controles (pacientes com peso normal) (Monteleone et al., 2005). Em modelos animais, níveis séricos baixos de leptina contribuem para amenorreia e outros distúr-

bios neuroendócrinos (Ahima; Osei, 2004). Em pacientes com AN e longo tempo de permanência com índice de massa corporal baixo, são encontrados níveis séricos de leptina acima do esperado (Frederich et al., 2002; Jimerson, 2002).

Alguns estudos apontam que a recuperação rápida dos pacientes com AN propiciaria alterações séricas muito bruscas da leptina, podendo contribuir negativamente para a obtenção do peso normal e sua manutenção (Holtkamp et al., 2003; Lob et al., 2003).

Os pacientes com BN, quando comparados com controles, apresentam significativamente menor concentração de leptina (Frederich et al., 2002). Os estudos demonstram que os níveis séricos de leptina permanecem baixos mesmo após longo tempo de controle da BN. Essas alterações podem estar associadas ao metabolismo basal mais lento e à tendência a ganho de peso desses pacientes, contribuindo para a preocupação com o peso corporal comum nessa doença.

Vasopressina

A presença frequente de poliúria em pacientes anoréxicos acarretou a investigação do papel da vasopressina nos TAs. Sua administração em animais provoca aumento da memória e tem efeito ansiogênico, e concentrações alteradas de vasopressina foram evidenciadas em pacientes com AN e BN.

ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS

Eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal

Na AN, o eixo hipotalâmico-hipofisário do cortisol parece ser ativado pela perda de peso.

Além da amenorreia, mudanças hormonais provocam involução do tamanho das mamas, perda parcial dos pelos pubianos e perda óssea. Níveis diminuídos de hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH) e estrógeno são encontrados em pacientes com baixo peso. Além disso, observa-se ausência de pulsos de LH, tornando sua secreção semelhante à do padrão pré-puberal. Acredita-se que hiposecreção do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) seja responsável por tais anormalidades hormonais. A cessação da restrição alimentar, associada à melhora psicológica, permite a retomada de ciclos menstruais normais e do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários.

Irregularidades menstruais com frequência estão presentes em pacientes bulímicas. Padrões alimentares irregulares e estressores psicológicos podem contri-

Irregularidades menstruais com frequência estão presentes em pacientes bulímicas. Padrões alimentares irregulares e estressores psicológicos podem contribuir para mudanças neuroendócrinas que acabam de determinar essas irregularidades, as quais podem levar, inclusive, a infertilidade.

buir para mudanças neuroendócrinas que acabam determinado essas irregularidades, as quais podem levar, inclusive, a infertilidade.

Existem poucos estudos até o momento que demonstram que as possíveis alterações neuroendócrinas normalizam com a recuperação do TA.

Eixo hipotalâmico-hipofisário-tireóideo

Pacientes anoréxicos apresentam redução da conversão periférica da tiroxina (T4) em tri-iodotiroxina (T3), havendo um desvio para a formação de T3 inativa. Assim, há níveis normais de TSH, normais inferiores de T4 e diminuídos de T3. Esse processo diminui o consumo de energia, sendo adaptativo à restrição calórica e produzindo, clinicamente, sintomas de hipotireodismo (hipotermia, bradicardia, constipação).

Existem relatos contraditórios da função tireoidiana em bulímicos, provavelmente decorrentes de variação da gravidade sintomatológica entre esses pacientes.

Eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal

Um hipercortisolismo leve, com ritmo diurno reduzido, costuma estar presente na AN e é secundário à elevação dos níveis de CRH. Ambos retornam ao normal após ganho ponderal.

Hormônio do crescimento

Pacientes com AN apresentam distúrbio de secreção do hormônio do crescimento, provavelmente em resposta à desnutrição, o que se resolve com o aumento de peso. Tal alteração parece ter origem em uma disfunção hipotalâmica.

Já os dados sobre variações do hormônio do crescimento na BN são contraditórios.

Insulina

Na AN, a insulina e a glicemia de jejum estão diminuídas ou em níveis normais inferiores. A tolerância à glicose está alterada e também pode refletir o estado de desnutrição.

ALTERAÇÃO DE NEUROIMAGEM

Neurocircuito nos transtornos da alimentação

Estudos recentes de neuroimagem evidenciam possível distúrbio do processo gustatório nos TAs, o qual envolve a região anterior da ínsula e regiões estriatais. Esses achados aumentam a probabilidade de que indivíduos com AN apresentem mecanismos do apetite alterados, os quais envolvem partes sensoriais, interoceptivas, ou o sistema de recompensa.

Outros estudos apontam que tanto para BN como para AN pode ocorrer desregulação da via ventral anterior estriatal. Tal desequilíbrio pode promover maior vulnerabilidade a fatores emocionais para os comportamentos alimentares. Os indivíduos com AN podem ser capazes

de inibir o apetite e ter um extraordinário autocontrole pelo tônus do circuito cognitivo dorsal. Já os indivíduos com BN seriam vulneráveis e reagiriam em excesso quando com fome, pois têm menos habilidade em controlar os impulsos.

Os pacientes com AN e BN costumam apresentar temperamento disfórico. Há evidências de que a disforia aumenta o comportamento compulsivo/purgativo e diminui o restritivo. Também existem evidências de

Outros estudos apontam que tanto para BN como para AN pode ocorrer desregulação da via ventral anterior estriatal. Tal desequilíbrio pode promover maior vulnerabilidade a fatores emocionais para os comportamentos alimentares.

complexa interação entre as vias límbicas e as de saciedade, e esses achados são reforçados por estudos de neuroimagem.

Quando mulheres com AN são expostas a imagens de comida, apresentam atividade anormal na ínsula, no córtex orbitofrontal e no córtex temporal medial, parietal e cingular anterior (Ellison et al., 1998; Gordon et al., 2001; Naruo et al., 2000; Nozoe et al., 1993; Nozoe et al., 1995; Uher et al., 2004). As mulheres com AN e AN remitida apresentam maior aumento da atividade do córtex cingular anterior e do córtex pré-frontal medial em comparação com controles. Já as mulheres com BN demonstram menor ativação que controles (mulheres sem BN) na região anterior direita insular como resposta antecipatória a *milk shake* de chocolate (*versus* solução sem sabor) e na parte esquerda medial do giro frontal, da ínsula posterior e do giro precentral direito, bem como na região medial dorsal direita da ínsula, em resposta à ingesta de *milk shake* de chocolate (*versus* solução sem sabor).

A BN pode estar relacionada a hipofunção do sistema de recompensa, o qual pode predispor os indivíduos a compulsão para compensar tal déficit. Essa hipofunção pode estar relacionada a história de compulsão pré-mórbida por comidas muito palatáveis.

Distorção de imagem corporal

O sintoma marcante da AN é a grave e intensa distorção de imagem corporal, a qual leva pessoas extremamente magras a se perceberem como obesas. Teoricamente, a distorção de imagem corporal pode ser rela-

tada como síndrome de negligência (Mesulam, 1981). Pode haver alterações nas regiões parietal, frontal e cingular, responsáveis pela relevância motivacional a eventos sensoriais. É sabido que lesões no córtex

parietal direito podem ocasionar agnosias e desorientações em relação a partes do corpo, bem como distorção de imagem corporal. O córtex parietal é conhecido por contribuir com a experiência de ser agente de suas próprias ações (proprioceptivos) (Farfar et al., 2003).

Alguns estudos apontam para um desequilíbrio na via serotoninérgica parietal esquerda como contribuinte para a distorção da imagem corporal (Bailer et al., 2004).

Ínsula

A ínsula tem importante função na informação interoceptiva das funções fisiológicas de todo o corpo, como temperatura, tato, sintomas viscerais, fome, rubor, entre outras (Craig., 2002). Essas percepções integram processos cognitivos e afetivos e, consequentemente, informações sobre o “estado” corporal (Paulus; Stein, 2006).

Estudos com tomografia por emissão de pósitrons

A utilização de tomografia por emissão de pósitrons (PET), com uso de determinados neurotransmissores radioligantes, tem resultado em novos achados sobre a especificidade de 5-HT e neurotransmissores DA em humanos, bem como sua relação com comportamentos diversos.

Bailer e colaboradores (2007) demonstraram que pacientes com AN têm 50 a 70% de aumento do potencial de ligação de receptores 5-HT1A nas regiões subgenual, mesotemporal, orbitofrontal, regiões da rafe, pré-frontal, lateral temporal, cíngulo anterior e regiões parietais. Atividade aumentada de 5-HT1A tem sido reportada em pacientes com BN (Tiihonen et al., 2004). Outro achado recente sobre o assunto foi o aumento de 20 a 40% do potencial de ligação de receptores 5-HT1A nas mesmas regiões em pacientes recuperadas de AN purgativa e BN. De forma contrastante, mulheres em remissão de AN restritiva não demonstraram diferença em relação a potencial de ligação

O sintoma marcante da AN é a grave e intensa distorção de imagem corporal, a qual leva pessoas extremamente magras a se perceberem como obesas.

de 5-HT1A quando comparadas a controles (Bailer et al., 2005).

Estudos com PET em pacientes com AN ou BN têm encontrado significativa correlação entre comportamento de evitação de danos e ligação de 5-HT1A, 5-HT2A e receptores DA D2/D3 na região mesotemporal e em outras regiões límbicas. Em pacientes com AN, o potencial de ligação de [¹⁸F]altanserina também tem sido positivamente rela-

cionado com evitação de danos nas regiões do cíngulo supraparagenuar, frontal e parietal.

Os achados utilizando imagens de PET demonstram que vias neuronais alteradas de 5-HT persistem após a melhora do quadro de AN e BN e sustentam a possibilidade de que essas alterações psicobiológicas possam con-

tribuir com alguns traços, como o aumento de ansiedade.

Os achados utilizando imagens de PET demonstram que vias neuronais alteradas de 5-HT persistem após a melhora do quadro de AN e BN e sustentam a possibilidade de que essas alterações psicobiológicas possam contribuir com alguns traços, como o aumento de ansiedade.

foi encontrada entre índice de massa corporal e quantidade de sono de ondas lentas, a qual parece ser consistente com as consequências neurobiológicas do estado de desnutrição crônica.

Na BN, não parece haver alterações na polissonografia em comparação com controles saudáveis, exceto pela tendência a uma maior densidade da fase de sono REM (movimento rápido dos olhos) no primeiro período de registro do sono.

Queixas como insônia inicial, despertares noturnos frequentes, despertar precoce e má qualidade do sono podem fazer parte do quadro do TA, independentemente da presença de comorbidade psiquiátrica.

ALTERAÇÕES DO SONO

A insônia costuma ser uma das queixas de pacientes com TAs. Queixas como insônia inicial, despertares noturnos frequentes, despertar precoce e má qualidade do sono podem fazer parte do quadro do TA, independentemente da presença de comorbidade psiquiátrica. A presença de episódio depressivo, por exemplo, parece não influenciar de modo específico o registro polissonográfico desses pacientes.

Os pacientes com TAs parecem apresentar alterações inespecíficas do registro eletroencefalográfico do sono. Os anoréxicos apresentam um número maior de despertares após o início do sono e uma redução da eficiência e do sono de ondas lentas (estágios 3 e 4). Uma correlação positiva

REFERÊNCIAS

- AHIMA, R. S.; OSEI, S. Y. Leptin signaling. *Physiology & Behavior*, v. 81, n. 2, p. 223-241, 2004.
- ANDO, T. et al. Possible role of preproghrelin gene polymorphisms in susceptibility to bulimia nervosa. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, v. 141B, n. 5, p. 929-934, 2006.
- BAILER, U. F. et al. Altered 5-HT(2A) receptor binding after recovery from bulimia-type anorexia nervosa: relationships to harm avoidance and drive for thinness. *Neuropsychopharmacology*, v. 29, n. 6, p. 1143-1155, 2004.
- BAILER, U. F. et al. Altered brain serotonin 5-HT1A receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [carbonyl¹¹C]WAY-100635. *Archives General Psychiatry*, v. 62, n. 9, p. 1032-1041, 2005.
- BAILER, U. F. et al. Serotonin transporter binding after recovery from eating disorders. *Psychopharmacology*, v. 195, n. 3, p. 315-324, 2007.
- BERGEN, A. W. et al. Association of multiple DRD2 polymorphisms with anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology*, v. 30, n. 9, p. 1703-1710, 2005.
- BERGEN, A. W. et al. Candidate genes for anorexia nervosa in the 1p33-36 linkage region: serotonin 1D and delta opioid receptor loci exhibit significant association to anorexia nervosa. *Molecular Psychiatry*, v. 8, n. 4, p. 397-406, 2003.

- BRAY, G. A. Afferent signals regulating food intake. *The Proceedings of the Nutrition Society*, v. 59, n. 3, p. 373-84, 2000.
- BROWN, K. M. et al. Further evidence of association of OPRD1 & HTR1D polymorphisms with susceptibility to anorexia nervosa. *Biological Psychiatry*, v. 61, n. 3, p. 367-373, 2007.
- BULIK, C. M. et al. Prevalence, heritability and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Archives General Psychiatry*, v. 63, n. 3, p. 305-312, 2006.
- CRAIG, A. D. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature Reviews. Neuroscience*, v. 3, n. 8, p. 655-666, 2002.
- EIBER, R.; ESCANDE, M. Sleep electroencephalography in depression and mental disorders with depressive comorbidity. *L'Encéphale*, v. 25, n. 5, p. 381-90, 1999.
- ELLISON, Z. et al. Functional anatomy of calorie fear in anorexia nervosa. *Lancet*, v. 352, n. 9135, p. 1192, 1998.
- FARRER, C. et al. Modulating the experience of agency: a positron emission tomography study. *NeuroImage*, v. 18, n. 2, p. 324-333, 2003.
- FAVA, M. et al. Neurochemical abnormalities of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *The American Journal of Psychiatry*, v. 146, n. 8, p. 963-971, 1989.
- FREDERICH, R. et al. Leptin in anorexia nervosa and bulimia nervosa: importance of assay technique and method of interpretation. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, v. 139, n. 2, p. 72-79, 2002.
- GENDALL, K. A. et al. Leptin, neuropeptide Y, and peptide YY in long-term recovered eating disorder patients. *Biological Psychiatry*, v. 46, n. 2, p. 292-299, 1999.
- GERACIOTI JR, T. D.; LIDLLE, R. A. Impaired cholecystokinin secretion in bulimiam nervosa. *The New England Journal of Medicine*, v. 319, n. 11, p. 683-688, 1988.
- GIBBS, J.; YOUNG, R. C.; SMITH, G. P. Cholecystokinin decreases food intake in rats. *Obesity Research*, v. 5, n. 3, p. 284-290, 1993.
- GLOWA, J. R.; GOLD, P. W. Corticotropin releasing hormone produces profound anorexigenic effects in the rhesus monkey. *Neuropeptides*, v. 18, n. 1, p. 55-61, 1991.
- GOLDEN, N. H. et al. Eating disorder in adolescents: position paper of the Society for Adolescent Medicine. *The Journal of Adolescent Health*, v. 33, n. 6, p. 496-503, 2003.
- GORDON, C. M. et al. Neural substrates of anorexia nervosa: a behavioral challenge study with positron emission tomography. *The Journal of Pediatrics*, v. 139, n. 1, p. 51-57, 2001.
- HALMI, K. A. Basic biological overview of eating disorders. In: BLOOM, F. E.; KUPFFER, D. J. (Ed.). *Psychopharmacology: the forth generation of progress*. New York: Raven, 1995.
- HALMI, K. A. Physiology of anorexia nervosa and bulimia nervosa. In: FAIRBURN, C. G.; BROWNELL, K. (Ed.). *Eating disorders and obesity: a comprehensive handbook*. New York: The Guilford, 2002.
- HARTY, R. F. et al. Cholecystokinin, vasoactive intestinal peptide and peptide histidine methionine responses to feeding in anorexia nervosa. *Regulatory Peptides*, v. 36, n. 1, p. 141-150, 1991.
- HERHOLZ, K. Neuroimaging in anorexia nervosa. *Psychiatry Research*, v. 62, n. 1, p. 105-110, 1996.
- HERZOG, D. B.; NUSSBAUM, K. M.; MARMOR, A. K. Comorbidity and outcome in eating disorders. *The Psychiatric Clinics of North America*, v. 19, n. 4, p. 843-859, 1996.
- HOLTKAMP, K. et al. Reproductive function during weight gain in anorexia nervosa. Leptin represents a metabolic gate to gonadotropin secretion. *Journal of Neural Transmission*, v. 110, n. 4, p. 427-435, 2003.
- HSU, L. K. G. Epidemiology of the eating disorders. *The Psychiatric Clinics of North America*, v. 19, n. 4, p. 681-700, 1996.
- HUDSON, J. I. et al. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biological Psychiatry*, v. 61, n. 3, p. 348-358, 2007.
- INUI, A. et al. Paracentral cord atrophy in patients with eating disorder. *The American Journal of Medicine*, v. 112, p. 681-683, 2002.
- JIMERSON, D. C. et al. Psychobiology of purging disorder: reduction in circulating leptin levels in purging disorder in comparison with controls. *The International Journal of Eating Disorders*, v. 43, n. 7, p. 584-588, 2010.
- JIMERSON, D. C. Leptin and the neurobiology of eating disorders. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, v. 139, n. 2, p. 70-71, 2002.
- JIMERSON, D. C.; WOLFE, B. E. Neuropeptides in eating disorders. *CNS Spectrums*, v. 9, n. 7, p. 516-522, 2004.
- KALRA, S. P. et al. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocrine Reviews*, v. 20, n. 1, p. 68-100, 1999.

- KALRA, S. P. et al. Neuropeptide Y secretion increases in the paraventricular nucleus in association with increased appetite for food. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 88, n. 23, p. 10931-10935, 1991.
- KAYE, W. Central nervous system neurotransmitter activity in anorexia nervosa and bulimia nervosa. In: FAIRBURN, C. G.; BROWNELL, K. (Ed.). *Eating disorders and obesity: a comprehensive handbook*. New York: The Guilford Press, 2002.
- KAYE, W. H. et al. Altered cerebrospinal fluid neuropeptide Y and peptide YY immunoreactivity in anorexia and bulimia nervosa. *Archives of General Psychiatry*, v. 47, n. 6, p. 548-556, 1990.
- KEEL, P. K. et al. Clinical features and physiological response to a test meal in purging disorder and bulimia nervosa. *Archives of General Psychiatry*, v. 64, n. 9, p. 1058-1066, 2007.
- KOJIMA, S. et al. Altered ghrelin and peptide YY responses to meals in bulimia nervosa. *Clinical Endocrinology*, v. 62, n. 1, p. 74-78, 2005b.
- KOJIMA, S. et al. Comparison of regional cerebral blood flow in patients with anorexia nervosa before and after weight gain. *Psychiatry Research*, v. 140, n. 3, p. 251-258, 2005a.
- LAUER, C. J. et al. A polysomnographic study in young psychiatric inpatients: major depression, anorexia nervosa, bulimia nervosa. *Journal of Affective Disorders*, v. 18, n. 4, p. 235-245, 1990.
- LOB, S. et al. Serum leptin monitoring in anorectic patients during refeeding therapy. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, v. 111, n. 5, p. 278-282, 2003.
- LUSTING, R. H. The neuroendocrinology of obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, v. 30, n. 3, p. 765-785, 2001.
- MESULAM, M. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Annals of Neurology*, v. 10, n. 4, p. 309-325, 1981.
- MILOS, G.; SPINDLER, A.; SCHNYDER, U. Instability of eating disorder diagnoses: prospective study. *The British Journal of Psychiatry*, v. 187, p. 573-578, 2005.
- MONTELEONE, P. et al. Investigation of peptide YY and ghrelin responses to a test meal in bulimia nervosa. *Biological Psychiatry*, v. 57, n. 8, p. 926-931, 2005.
- MORLEY, J. E. et al. Peptides and feeding. *Peptides*, v. 6, p. 181-192, 1985.
- MORLEY, J. E.; BLUNDELL, J. E. The neurobiological basis of eating disorders: some formulations. *Biological Psychiatry*, v. 23, n. 1, p. 53-78, 1988.
- NAKAI, Y. et al. Role of fenfluramine in women with eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, v. 26, n. 1, p. 29-35, 1999.
- NARUO, T. et al. Characteristic regional cerebral blood flow patterns in anorexia nervosa patients with binge/purge behavior. *The American Journal of Psychiatry*, v. 157, n. 9, p. 1520-1522, 2000.
- NOZOE, S. et al. Changes in regional cerebral blood flow in patients with anorexia nervosa detected through single photon emission tomography imaging. *Biological Psychiatry*, v. 34, n. 8, p. 578-580, 1993.
- NOZOE, S. et al. Comparison of regional cerebral blood flow in patients with eating disorders. *Brain Research Bulletin*, v. 36, n. 3, p. 251-255, 1995.
- PARRY-JONES, B. Historical terminology of eating disorders. *Psychological Medicine*, v. 21, n. 1, p. 21-28, 1991.
- PAULUS, M. P.; STEIN, M. B. An insular view of anxiety. *Biological Psychiatry*, v. 60, n. 4, p. 383-387, 2006.
- PHILLIPS, E. et al. Disturbed cholecystokinin secretion in patients with eating disorders. *Life Sciences*, v. 48, n. 25, p. 2443-2450, 1991.
- PINHEIRO, A. P.; ROOT, T.; BULIK, C. M. The genetics of anorexia nervosa: current findings and future perspectives. *International Journal of Child and Adolescent Health*, v. 2, n. 2, p. 153-164, 2009.
- RIBASÉS, M. et al. Association of BDNF with anorexia, bulimia and age of onset of weight loss in six European populations. *Human Molecular Genetics*, v. 13, n. 12, p. 1205-1212, 2004.
- RIBASÉS, M. et al. Association of BDNF with restricting anorexia nervosa and minimum body mass index: a family-based association study of eight European populations. *European Journal of Human Genetics*, v. 13, n. 4, p. 428-434, 2005.
- RUSSELL, G. F. M. Bulimia nervosa: an ominous variant of anorexia nervosa. *Psychological Medicine*, v. 9, n. 3, p. 429-448, 1979.
- SAPER, C. B.; CHOU, T. C.; ELMQUIST, J. K. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron*, v. 36, n. 2, p. 199-211, 2002.
- SCHWARTZ, M. W. et al. Central nervous system control of food intake. *Nature*, v. 404, n. 6778, p. 661-671, 2000.
- STEIGER, H. et al. Intrafamilial correspondences on platelet [3H]-paroxetine-binding indices in bulimic probands and their unaffected first-degree relatives. *Neuropsychopharmacology*, v. 31, n. 8, p. 1785-1792, 2006.

- STOCK, S. et al. Ghrelin, peptide YY, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, and hunger responses to a mixed meal in anorexic, obese, and control female adolescents. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 90, n. 4, p. 2161-2168, 2005.
- TAMAI, H. et al. Changes in plasma cholecystokinin concentrations after oral glucose tolerance test in anorexia nervosa before and after therapy. *Metabolism: clinical and experimental*, v. 42, n. 5, p. 581-584, 1993.
- TIIHONEN, J. et al. Brain serotonin 1A receptor binding in bulimia nervosa. *Biological Psychiatry*, v. 55, n. 8, p. 871-873, 2004.
- UHER, R. et al. Medial prefrontal cortex activity associated with symptom provocation in eating disorders. *The American Journal of Psychiatry*, v. 161, n. 7, p. 1238-1246, 2004.
- VANDEREYCKEN, W.; VAN DETH, R. Who was the first to describe anorexia nervosa: Gull or Lasègue. *Psychological Medicine*, v. 19, n. 4, p. 837-845, 1989.
- WAYE, W. et al. Altered serotonin activity in anorexia after long-term weight restoration. *Archives of General Psychiatry*, v. 48, n. 6, p. 556-562, 1991.
- WREN, A. M. et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 86, n. 12, p. 5992, 2001.
- ZIGMAN, J. M.; ELMQUIST, J. K. Minireview: from anorexia to obesity--the yin and yang of body weight control. *Endocrinology*, v. 144, n. 9, p. 3749-3756, 2003.

Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade

17

Marcelo Schmitz
Gabriel Ferreira Pheula
Henrique Tschoepke Ludwig
Luís Augusto Rohde

O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) está entre os transtornos mentais mais frequentes em amostras clínicas ou populacionais de crianças e adolescentes, sendo a síndrome mental da infância mais extensamente estudada na atualidade. A prevalência mundial desse transtorno em crianças e adolescentes até 18 anos de idade situa-se em 5,3%.

O texto revisado da quarta edição do *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM-IV-TR; American Psychiatric Association, 1994) possibilita a classificação clínico-fenomenológica do TDAH a partir de dois grandes grupos de sintomatologias: desatenção e hiperatividade/impulsividade. Atenta-se, ainda, para a possibilidade diagnóstica de três subtipos de TDAH, um apresentando predominantemente sintomas de desatenção; um com predomínio de hiperatividade/impulsividade; e o último agregando sintomatologias dos outros dois subtipos, denominado TDAH subtipo combinado.

A desatenção pode ser caracterizada pelos seguintes sintomas: incapacidade em prestar atenção a detalhes; dificuldade em manter a atenção por longos períodos; não prestar atenção ao que é dito; dificuldade em seguir regras e instruções; dificuldade em organizar tarefas e atividades; evitar atividades que exijam um esforço mental continuado; perder objetos importantes para a execução de tarefas e atividades; distrair-se facilmente com estímulos externos; e esquecer-se de compromissos e tarefas.

A hiperatividade é definida pela presença dos seguintes sintomas: dificuldade em permanecer sentado por longos perío-

dos; ficar remexendo as mãos e/ou os pés; pular ou correr excessivamente em situações inadequadas ou sensação subjetiva de inquietude; dificuldade no envolvimento com atividades de lazer silenciosas; estar sempre “ligado” ou “movido a motor”; e falar em excesso. Os sintomas de impulsividade são: responder às perguntas antes de concluídas; dificuldade em aguardar sua vez; e interromper/intrometer-se em conversas alheias.

O TDAH apresenta um impacto elevado na sociedade, estando associado a estresse familiar, aumento na incidência de acidentes de trânsito, prejuízo nas atividades acadêmicas e vocacionais e efeitos negativos na autoestima. Indivíduos com esse diagnóstico apresentam aumento do risco do desenvolvimento de outros transtornos psiquiátricos na infância, na adolescência e na idade adulta.

O TDAH apresenta um impacto elevado na sociedade, estando associado a estresse familiar, aumento na incidência de acidentes de trânsito, prejuízo nas atividades acadêmicas e vocacionais e efeitos negativos na autoestima.

ASPECTOS BIOLÓGICOS DO TDAH

Estudos de neurobiologia, neuropsicologia, neuroimagem e genética molecular demonstram extensas evidências associando o TDAH a disfunções em estruturas cerebrais, principalmente aquelas relacionadas ao cór-

tex pré-frontal (CPF) e ao córtex cingulado dorsoanterior, bem como a suas conexões com o corpo estriado (núcleo caudado e putame) e o cerebelo, contribuindo, dessa forma, para um melhor entendimento da fisiopatologia desse transtorno.

Evidências neurobiológicas

Estudos em animais e humanos apontam para a importância do CPF no controle dos processos cognitivos, incluindo a atenção, a regulação do comportamento e o planejamento motor.

Estudos em animais e humanos apontam para a importância do CPF no controle dos processos cognitivos, incluindo a atenção, a regulação do comportamento e o planejamento motor. De modo geral, o CPF desempenha papel determinante em re-

lação às atenções seletiva e sustentada, atuando de forma a inibir estímulos externos, selecionando-os. Contudo, de forma autônoma, o hemisfério direito atua diretamente na inibição comportamental, enquanto áreas corticais posteriores são essenciais para a percepção e a alocação dos temas atencionais. Além disso, modelos demonstrando lesões no CPF produzem claramente um perfil sintomático de hiperatividade locomotora, impulsividade, distratibilidade, esquecimento e empobrecimento nos planejamentos, corroborando a hipótese de envolvimento direto dessa estrutura na etiologia do TDAH. O conceito atual da fisiopatologia do TDAH destaca alterações bioquímicas envolvendo os sistemas de neurotransmissão de dopamina, noradrenalina, serotonina e monoaminas, bem como a anormalidade de suas conexões neuronais em regiões corticais e límbicas, resultando em alterações de funções cognitivas.

Novas teorias, no entanto, destacam a necessidade de explicar a variabilidade intraindividual (variabilidade no “tempo de reação”) em sujeitos com TDAH durante a execução de tarefas que exijam esfor-

ço atencional contínuo, além de enfocarem a primazia da necessidade de suprimento energético neuronal contínuo para um funcionamento cerebral consistente e eficiente em todos os aspectos cognitivos. Nesse contexto, a atenção recai sobre as células neuronais dos astrócitos e oligodendrócitos, os quais, no desenvolvimento fisiopatológico do TDAH, teriam uma deficiência relativa de lactato e, consequentemente, de energia (adenosina trifosfato – ATP – reduzida), gerando milissegundos de atraso na informação neuronal e prejudicando a síntese de mielina na formação axonal durante o desenvolvimento cerebral por meses e anos. As consequências comportamentais seriam ineficácia e inconstância no desempenho durante atividades que requerem velocidade de respostas sustentadas, além de um complexo processamento de informações, implicando prejuízo funcional das atividades diárias dos indivíduos com TDAH. A longo prazo, o déficit de suprimento energético (ATP reduzida) resultaria em consequências estruturais cerebrais regionais, como a redução de tamanho e volume em áreas de maior demanda.

Evidências de neuropsicologia

Em relação à avaliação neuropsicológica de pacientes com TDAH, atualmente dá-se ênfase à utilização de testes que avaliam componentes cognitivos específicos, como a atenção (focada e difusa), o raciocínio lógico (verbal e numérico), a linguagem verbal (escrita e falada), a memória em seu aspecto geral e a memória de trabalho (*working memory*), além das funções executivas de forma ampla. As funções executivas, a partir de subcomponentes como atenção, programação e planejamento de ações, inibição de processos e informações concorrentes e monitoramento amplo, regulam, controlam e integram os processos cognitivos do comportamento. Já a memória de trabalho, ou operacional, constituída por um componente executivo central e dois outros de apoio (um fonológico e outro visuoespacial), en-

As funções executivas, a partir de subcomponentes como atenção, programação e planejamento de ações, inibição de processos e informações concorrentes, e monitoramento amplo, regulam, controlam e integram os processos cognitivos do comportamento.

volve a capacidade de atentar-se à informação, fixá-la por pouco tempo e processá-la na memória, para, posteriormente, emitir uma resposta adequada ao estímulo inicial. Dessa forma, os testes padronizados para avaliação de funções corticais lançam mão de análises subjetivas e objetivas, a fim

de avaliar o funcionamento de regiões cerebrais específicas (lobo pré-frontal e quadrante posterior encefálico), correlacionando os achados com a sintomatologia apresentada, auxiliando, assim, no entendimento mais amplo do TDAH.

Resultados recentes de metanálises indicam que o TDAH está associado a déficits na resposta inibitória e no controle executivo, bem como a uma maior lentidão e variabilidade de respostas em uma extensa gama de testes cognitivos.

A neuropsicologia do TDAH é de caráter multifatorial em quase sua totalidade. Resultados recentes de metanálises indicam que o TDAH está associado a déficits na resposta inibitória e no controle executivo, bem como a uma maior lentidão e variabilidade de respostas em uma extensa gama de testes cognitivos. O desempenho dos pacientes nos testes neurocognitivos se correlaciona de forma inversa à quantidade de sintomas de TDAH, seja ele do grupo predominantemente desatento ou do tipo combinado, aliando sintomas de hiperatividade/impulsividade aos de atenção mesmo após controlar para potenciais fatores de confusão. Estudos de regressões múltiplas e metanálises demonstraram maior ocorrência de sintomas de desatenção com as medidas de atenção sustentada, deficiência no controle executivo, velocidade de

processamento, habilidades de linguagem e função motora em comparação aos sintomas do subtipo predominantemente hiperativo/impulsivo, em função da maior dificuldade na identificação de déficits específicos nesse subtipo. Ademais, crianças e adolescentes com elevados níveis de desatenção apresentam um desempenho inferior àquele do grupo de TDAH subtipo hiperativo/impulsivo em medidas neuropsicológicas como velocidade de processamento, vigilância, variabilidade de resposta e vários domínios da função executiva, sendo inferiores também a grupos-controle sem TDAH em quase todas as medidas neuropsicológicas.

Evidências de neuroimagem

Usando técnicas de computação neuroanatômica, Shaw e colaboradores (2007) demonstraram um marcado atraso em alcançar o pico global de maturação cerebral em 223 crianças com TDAH em comparação a controles de padrão desenvolvimental típico. Os indivíduos com TDAH apresentaram uma média de três anos de atraso na maturação de 50% do cérebro quando comparados aos controles, que o fizeram aos 7,5 anos, em média. O atraso se deu de forma mais proeminente em regiões pré-frontais do córtex, apontando, assim, para a maior possibilidade de o transtorno dever-se a um atraso na maturação cerebral, em vez de ser o resultado de um desvio completo do padrão desenvolvimental típico.

Avaliações relacionadas ao modelo de “rede-padrão cerebral” (*brain's default network*) têm se expandido nos últimos anos a partir de estudos utilizando exames de imagem de ressonância magnética funcional (RMF). Fair

Fair e colaboradores (2010) demonstraram que as conexões funcionais de rede-padrão cerebral em crianças com TDAH são atípicas, sugerindo, com isso, a ocorrência de alterações ou falhas no processo de maturação cerebral desses pacientes.

e colaboradores (2010) demonstraram que as conexões funcionais de rede-padrão cerebral em crianças com TDAH são atípicas, sugerindo, com isso, a ocorrência de alterações ou falhas no processo de maturação cerebral desses pacientes. Sabe-se, também, que o uso de psicoestimulantes em jovens com TDAH melhora a supressão de atividade na “rede-padrão cerebral” nos circuitos dos córtices cingulado posterior e ventral anterior, os quais se correlacionaram a sintomas de desatenção durante testes baseados em tarefas atencionais. A melhora dos sintomas de TDAH, nesse caso, ocorre a partir da normalização da atividade desses circuitos, aperfeiçoando, dessa forma, suas interações funcionais com o córtex pré-frontal lateral.

Recentemente, no entanto, houve uma mudança na perspectiva de modelos etiológicos do TDAH, que passou de pontual, o qual buscava explicar o transtorno a partir da associação de uma região única de comprometimento cerebral, para um modelo mais amplo, o qual visa ao entendimento do transtorno a partir de disfunções na “organização de distribuição em rede” (*distributed network organization*). Konrad e Eickhoff (2010) corroboraram essa ideia demonstrando falhas em conexões anatômicas cerebrais e na substância branca a partir da aplicação de testes cognitivos monitorados por exames de neuroimagem. Os autores também sugeriram que fatores genéticos e ambientais influenciam as falhas de interação entre as diferentes regiões do cérebro, apontando para o efeito modulador de ativação de regiões específicas do cérebro, assim como para o efeito regulador de medicações estimulantes nesse complexo sistema de rede disfuncional relacionado ao TDAH.

Evidências genéticas

Um crescente corpo de estudos comportamentais e de biologia molecular aponta para o envolvimento de fatores genéticos e ambientais na etiologia do TDAH. Estudos

de transmissão familiar, de gêmeos e de adoção fornecem evidências robustas o suficiente para indicar a atuação do componente genético na suscetibilidade ao TDAH, revelando elevados coeficientes de herdabilidade (0,7), ao mesmo tempo em que não excluem a influência do fator ambiental na etiologia do transtorno.

A ênfase atual recai sobre os genes envolvendo os sistemas dopaminérgico, serotoninérgico e noradrenérgico. Faraone e Khan (2006) demonstraram correlação estatisticamente significativa de sete diferentes genes no contexto do TDAH: genes para os receptores de tipo 4 (DRD4) e 5 da dopamina (DRD5); gene do transportador de dopamina (DAT); gene para a enzima β -hidroxilase da dopamina (DBH); gene do receptor de serotonina (5-HTT); gene 1B do receptor de serotonina (HTR1B); e gene da proteína 25 associada a sinapse (SNAP25). Quanto ao sistema noradrenérgico, os mais investigados são os genes para o receptor α_{2A} -adrenérgico (ADRA2A). Estudos recentes de eletrofisiologia em animais sugerem que a noradrenalina atua no córtex pré-frontal, acentuando o “sinal” na fenda sináptica dos receptores α_{2A} -adrenérgicos, ao passo que a dopamina tem um efeito redutor no “ruído” da transmissão durante o estímulo aos receptores dopaminérgicos. Arnstein (2006) demonstrou que o bloqueio dos receptores α_{2A} -adrenérgicos no CPF de macacos recriou alguns dos sintomas de TDAH, resultando em prejuízo para a memória de trabalho e aumento nos sintomas de impulsividade e hiperatividade locomotora. Em razão de o CPF ser uma

Estudos de transmissão familiar, de gêmeos e de adoção fornecem evidências robustas o suficiente para indicar a atuação do componente genético na suscetibilidade ao TDAH, revelando elevados coeficientes de herdabilidade (0,7), ao mesmo tempo em que não excluem a influência do fator ambiental na etiologia do transtorno.

região cerebral muito sensível ao ambiente neuroquímico, elevados níveis de noradrenalina e dopamina são necessários para que ele execute suas funções de controle do comportamento e da atenção de forma plena.

Com o aprimoramento das técnicas de genética molecular e de neuroimagem, além do progresso nos estudos em neurobiologia e neuropsicologia, uma maior compreensão acerca das evidências de múltiplos sistemas cerebrais envolvendo a etiologia do TDAH foi possível, auxiliando na realização de estudos baseados na teoria dos endofenótipos e, mais recentemente, no campo da medicina translacional, apontando, assim, para um futuro promissor no arsenal diagnóstico do TDAH.

O Quadro 17.1 resume os principais aspectos biológicos do TDAH.

TDAH: UMA ABORDAGEM TRANSLACIONAL

A abordagem de pesquisa em medicina translacional diz respeito à fronteira entre a pesquisa experimental e a pesquisa clínica, bem como a seus aspectos de transição e integração. O processo de busca da integração interdisciplinar é fundamental para a aplicação clínica dessa abordagem. Segundo Moreira-Filho e Wroclawski (2005), essa atividade inclui:

1. definição de biomarcadores clinicamente relevantes;
2. pesquisa experimental e modelos animais; e
3. pesquisa clínica que envolva a neurofarmacologia e ensaios clínicos para a descoberta de novos fármacos.

QUADRO 17.1

ASPECTOS BIOLÓGICOS DO TDAH

Aspectos neurobiológicos: circuitos corticais

- Dopamina: receptores da família D1 (D1 e D5) e família D2 (D2, D3 e D4)
- Noradrenalina: receptores α_1 , α_2 , β_1 , β_2 e β_3

Aspectos neuropsicológicos

- Prejuízo em funções executivas (planejamento, execução de tarefas, controle motor), na memória operacional, na linguagem (compreensão verbal), na organização perceptual e na velocidade de processamento – córtex pré-frontal e circuito frontoestriatal.
- Prejuízo em *span* atencional e atenção concentrada (lobo parietal)
- Prejuízo em monitoramento e inibição de perseverações
- Prejuízo no processamento visual (lobo temporal inferior) e no processamento auditivo (lobo temporal superior)

Aspectos de neuroimagem estrutural e funcional

- Menor homogeneidade no circuito frontoestriatal-cerebelar
- Diminuição da conexão funcional entre estruturas corticais do cíngulo anterior e posterior
- Menores volume do corpo caloso e do cerebelo, diminuição do tamanho do lobo temporal direito e do núcleo caudado esquerdo
- Menor fluxo sanguíneo para o lobo frontal

Aspectos genéticos

- Gene receptor da dopamina D4 (DRD4): polimorfismo – éxon III VNTR, 7 repetições
- Gene transportador da dopamina (DAT): polimorfismo – 10 repetições
- Gene dopamina β -hidroxilase (DBH): polimorfismo TaqI, alelo I
- Gene transportador de serotonina (5-HTT): polimorfismo, alelo longo
- Gene do receptor adrenérgico α_{2A} (ADRA2A): homozigose do alelo G

A seguir, é apresentada a abordagem do TDAH sob uma perspectiva translacional, incluindo os modelos animais, a pesquisa de biomarcadores, a abordagem em neurofarmacologia e as implicações clínicas (modelos *in vivo*).

Modelos animais

Os modelos animais são usados para identificar mudanças em sistemas nervosos relativamente simples que estão associados a comportamentos que mimetizam transtornos em humanos. Assim, oferecem informações valiosas que podem ser usadas para gerar hipóteses passíveis de teste em situações clínicas. Os tratamentos de doenças que não têm modelos animais fizeram bem menos progresso do que os daquelas que os têm. Um modelo animal ideal deveria ser seme-

Um modelo animal ideal deveria ser semelhante ao transtorno que se propõe a estudar em termos de etiologia, bioquímica, sintomatologia e tratamento.

lhante ao transtorno que se propõe a estudar em termos de etiologia, bioquímica, sintomatologia e tratamento. Os modelos animais oferecem diversas vantagens em relação à pesquisa clínica: sistemas ner-

vosos mais simples, comportamentos facilmente interpretados, homogeneidade genética, ambiente controlado e uma maior variedade de intervenções. É muito comum o uso de roedores. Seus cérebros não podem ser usados para estudar comportamentos humanos complexos como a fala, mas podem ser usados para as funções básicas (controle da atividade motora, resposta ao estresse, regulação do sono, alimentação, etc.).

Os modelos animais de TDAH não mimetizam o transtorno, mimetizam apenas alguns aspectos do complexo grupo de sintomas comportamentais apresentados por pacientes afetados. Diversos modelos animais foram propostos para o TDAH. Esses mode-

los foram gerados como resultado de manipulação genética, exposição a toxinas ou privação ambiental, e muitos não satisfazem os critérios descritos por Sagvolden e colaboradores (2005) para a definição de um modelo animal para o TDAH, a saber:

- Validade de face – um modelo animal deve mimetizar as características comportamentais básicas do TDAH (p. ex., a impulsividade deve estar inicialmente ausente e desenvolver-se de forma gradual ao longo do tempo).
- Validade de construto – o modelo deve atender a uma explicação teórica para o transtorno. Os dois principais processos propostos na etiologia do TDAH (alteração na capacidade de reforço de novos comportamentos e na extinção de comportamentos que não são mais úteis) devem ser demonstrados.
- Validade preditiva – o modelo deve prever aspectos comportamentais, genéticos e neurobiológicos do TDAH.
- O modelo deve ser neurodesenvolvimental, de preferência genético.

Diversos modelos animais mimetizam aspectos fundamentais do comportamento do TDAH (atenção sustentada prejudicada e/ou a hiperatividade/impulsividade que se desenvolve ao longo do tempo no ambiente familiar) e fornecem informações úteis sobre as mudanças neuroquímicas que acompanham as alterações comportamentais. Os modelos animais que têm dado origem a descobertas sobre os mecanismos de base dos aspectos comportamentais do TDAH incluem:

- rato espontaneamente hipertensivo (SHR, do inglês *spontaneously hypertensive rat*);
- roedores jovens com lesão cerebral neonatal induzida por 6-hidroxidopamina;
- camundongo *knockout* para o transportador de dopamina;
- animais com mau desempenho no teste 5-CSTR (*5-choice serial reaction time task*);

- camundongo mutante coloboma (*SNAP-25 knockout*);
- anoxia neonatal;
- rato de alta excitabilidade Naples;
- camundongo da raça *acallosal*;
- camundongo transgênico para o receptor $\beta 1$ do hormônio tireóideo;
- camundongo sem α -sinucleína;
- ratos com retardo desenvolvimental cerebral;
- camundongos com “mãe” submetida a estresse.

De todos os modelos animais de TDAH, o rato espontaneamente hipertensivo (SHR) tem sido o mais investigado e provê o melhor modelo para o subtipo combinado do transtorno.

De todos os modelos animais de TDAH, o rato espontaneamente hipertensivo (SHR) tem sido o mais investigado e provê o melhor modelo para o subtipo combinado do transtorno. Sagvolden (2000) desenvolveu sofisticadas técnicas comportamentais para investigar aspectos específicos do comportamento no TDAH. Usando esquemas semelhantes de reforço, mas com diferentes contextos e tipos de gratificação (p. ex., bijuterias para crianças, água para ratos), ele mostrou que os SHRs se comportam como as crianças com TDAH quando comparadas a controles. Ambos apresentaram prejuízo na atenção sustentada e hiperatividade/impulsividade que se desenvolveu de forma gradual em um ambiente familiar. Apesar de controversa, há uma limitação comumente descrita nesse modelo. A hipertensão não é característica do TDAH e pode estar funcionando como um fator confundidor nesse modelo animal, pois não se pode descartar a hipótese de que o aumento na pressão arterial afete o comportamento. Os prejuízos comportamentais nos SHRs podem refletir disfunção ou lesão cerebral causada pela hipertensão. Alguns estudos em humanos demonstraram um efeito negativo da hipertensão

na cognição. Contudo, sabe-se que SHRs jovens não apresentam hipertensão, e um estudo demonstrou que eles já têm prejuízo cognitivo, que não piora com o tempo.

Outros modelos animais de TDAH ajudam a prover descobertas adicionais em aspectos específicos do transtorno, em sua maioria dando suporte aos achados com os SHRs. Todos os modelos apresentam formação de memória e aprendizado prejudicados, mas os ratos que foram selecionados por mau desempenho no teste 5-CSRT são um modelo muito bom para o subtipo desatento do TDAH. Eles são selecionados pela atenção sustentada prejudicada e, além disso, são impulsivos (definidos como respondedores prematuros), mas não são hiperativos. Os outros modelos apresentam hiperatividade.

Graças à ação da noradrenalina no cérebro, aprendemos a evitar situações potencialmente perigosas. A noradrenalina atua fortalecendo as conexões sinápticas entre os neurônios em rede que originam respostas comportamentais apropriadas para despertar diante de estímulos potencialmente ameaçadores no ambiente externo. Graças à ação da dopamina no cérebro, tendemos a repetir comportamentos que levam à recompensa e a evitar ações que levam a consequências desagradáveis. Esses neuromoduladores podem também enfraquecer conexões sinápticas em circuitos que convertem comportamentos que podem ter sido adequados em um estágio inicial, mas que precisam ser modificados em função de uma mudança na situação. Por exemplo, a dopamina tem um papel importante em processos de extinção, nos quais respostas aprendidas a certos estímulos não produzem mais recompensa, precisando modificar o comportamento.

A neuroquímica do TDAH tem sido extensivamente investigada e fornece evidências convincentes de que, no transtorno, o sistema dopaminérgico está hipofuncionante, o sistema noradrenérgico está hiperfuncionante, e a transdução de sinal do cálcio pode estar prejudicada. O cálcio

A neuroquímica do TDAH tem sido extensivamente investigada e fornece evidências convincentes de que, no transtorno, o sistema dopaminérgico está hipofuncionante, o sistema noradrenérgico está hiperfuncionante, e a transdução de sinal do cálcio pode estar prejudicada.

cio é um importante segundo mensageiro, e qualquer prejuízo em sua transdução prejudicaria a neurotransmissão. É possível que as mudanças observadas na dopamina e na noradrenalina reflitam uma resposta compensatória a um defeito na transdução de sinal do cálcio. Todos os modelos animais de TDAH apresentam hipofunção dopami-

nérgica. A teoria comportamental desenvolvimental dinâmica (TCDD) de Sagvolden e colaboradores (2005) sugere que o sistema dopaminérgico está hipoativo no TDAH e explica como mudanças comportamentais associadas ao TDAH podem resultar de alteração nos processos de reforço e extinção. Há três sistemas dopaminérgicos principais no cérebro: mesocortical, mesolímbico e nigroestriatal. Neurônios dopaminérgicos mesolímbicos se projetam da área tegmental ventral do mesencéfalo para áreas límbicas do cérebro. A ativação da projeção para o estriado ventral (*nucleus accumbens*) parece ser responsável pelo reforço de comportamentos apropriados na predição de desfechos de recompensa. O sistema dopaminérgico mesocortical se origina na área tegmental ventral e se projeta para áreas corticais, incluindo as estruturas corticais pré-frontal, parietal e temporal. Essas projeções dopaminérgicas modulam circuitos que sabidamente desempenham um importante papel em uma variedade de funções executivas, incluindo controle motor, inibição comportamental, atenção e memória de trabalho. Os neurônios dopaminérgicos nigroestriatais se projetam da substância negra *pars compacta* para o estriado dorsal (núcleo caudado e putame). Um prejuízo na modulação dopaminérgica dos circuitos corticoestriatotal-mocortical pode prejudicar a função motora

e causar uma deficiência no aprendizado de hábitos. Evidências a partir de diversos modelos animais de TDAH sugerem que, além de hipofunção dos sistemas dopaminérgicos no cérebro, o sistema noradrenérgico pode estar hiperativo no TDAH, o que está de acordo com o efeito terapêutico dos fármacos noradrenérgicos.

Além disso, vários outros achados importantes surgiram de estudos com modelos animais de TDAH. Por exemplo, testes comportamentais foram desenhados para investigar aspectos específicos do comportamento do TDAH em ratos SHR e, posteriormente, aplicados a crianças com o transtorno, possibilitando a comparação direta do comportamento. Outro achado importante foi a demonstração, em diversos estudos, de que os cérebros de modelos animais de TDAH não reagem a psicoestimulantes da mesma maneira que os cérebros de animais normais. Isso é especialmente importante na distinção entre resultados obtidos com crianças com TDAH e controles normais quando se interpretam os efeitos dos fármacos no comportamento. Evidências obtidas de modelos animais sugeriram que os psicoestimulantes podem não agir no transportador de dopamina para produzir o aumento esperado na concentração de dopamina extracelular no tratamento do TDAH. Há evidência sugerindo que os psicoestimulantes podem diminuir a atividade motora pelo aumento dos níveis de serotonina.

Modelos animais estão sendo usados para testar novas substâncias para o tratamento do TDAH. Assim, pesquisas futuras em modelos animais seguramente proporcionarão um melhor entendimento da contribuição de fatores neurobiológicos específicos nos componentes comportamentais (atenção, reforço e extinção) que parecem ser fundamentais no TDAH.

Biomarcadores

Um biomarcador é uma medida utilizada como um indicador de ação biológica. No momento de pesquisa atual, ainda não exis-

No momento de pesquisa atual, ainda não existem biomarcadores específicos para os transtornos psiquiátricos. Assim, os diagnósticos clínicos são definidos por bases fenotípicas, fundamentados em critérios de sintomas.

tem biomarcadores específicos para os transtornos psiquiátricos. Assim, os diagnósticos clínicos são definidos por bases fenotípicas, fundamentados em critérios de sintomas. A definição de biomarcadores específicos apresenta um potencial para a área de diagnóstico e trata-

mento, sendo um dos objetivos da pesquisa translacional.

Marcadores potenciais para o TDAH incluem a análise de neurotransmissores em amostras de urina, pois os pacientes apresentam diminuição dos níveis urinários de β -feniletilamina (PEA). O PEA é uma monoamina que apresenta funções *anfetamina-like*, tendo efeito importante na atenção. Assim, baixos níveis de PEA estão associados a elevados escores de desatenção. Em amostras clínicas, o tratamento com metilfenidato causou aumento dos níveis de PEA.

Em modelos animais, o envolvimento da via dopaminérgica é o achado mais bem estabelecido em TDAH. Estudos em genética molecular têm mostrado que camundongos que não possuem o gene DAT apresentam hiperatividade extrema. O bloqueio do receptor adrenérgico α_{2A} , em estudos pré-clínicos, também produz sintomas TDAH-like.

Além dos efeitos no sistema dopaminérgico e noradrenérgico, existe um possível prejuízo na transdução de sinal do íon cálcio. Este, por ser um importante segundo mensageiro, exerce um papel fundamental na neurotransmissão. Como já ressaltado, em um modelo de rato hipertensivo, as alterações na transdução de sinal precedem as disfunções monoaminérgicas, as quais podem ser compensatórias. Tais distúrbios estão associados, em ratos, a comprometimento em tarefas de aprendizagem e formação de memória. Em pacientes com quadros de demência, há uma tendência de

exploração terapêutica do uso de substâncias com potencial para corrigirem a transdução, como inibidores da fosfodiesterase tipo 4 e agonistas dopaminérgicos, com possível ganho cognitivo global. No entanto, tais questões não foram extrapoladas para o TDAH.

O uso de correlatos específicos biomarcadores-TDAH é limitado por baixa sensibilidade e especificidade. Tal aspecto é válido, sobretudo, para os marcadores de estresse oxidativo, mais estudados em pacientes com transtorno bipolar e doença de Alzheimer. Pesquisas com déficits metodológicos importantes tentaram associar o TDAH com múltiplos déficits de substâncias minerais, como magnésio (para hiperatividade) e zinco (para desatenção), além de déficit de substâncias imunomoduladoras e hormônios. Tais pesquisas, análogas àquelas realizadas em pacientes autistas, não encontraram potencial terapêutico significativo.

Outro foco em pesquisas com modelos animais é o estudo da regulação da neurotransmissão dopaminérgica por parte dos neuromodulares ácido γ -aminobutírico (GABA) e glutamato. Acosta-García e colaboradores (2009) encontraram que a expressão de receptores D4 de dopamina no globo pálido está associada com a inibição da neurotransmissão GABAérgica. O déficit na transdução de sinal pelo receptor DRD4, em ratos, causou um bloqueio na transmissão GABAérgica, a qual tem efeito cerebral inibidor. Assim, este último achado foi associado com o desenvolvimento de sintomas de hiperatividade, tendo sido importante por trazer à luz a importância do GABA na neuroquímica de modelos pré-clínicos em TDAH. Além disso, o tônus dopaminérgico está relacionado à neurotransmissão glutamatérgica (efeito cerebral estimulante) no *nucleus acumbens* e no córtex pré-frontal. Estudos realizados em macacos demonstraram que a liberação de glutamato é mediada pela ação do receptor de dopamina D4. A não inibição da transmissão glutamatérgica, no lobo frontal, mediada pelo receptor D4, causa hipersensibilidade a estímulos externos, contribuindo para pobre concentração

e hiperatividade. De modo reverso, circuitos neurais que utilizam o glutamato como neuromodulador podem exercer controle na estimulação da função noradrenérgica e dopaminérgica, ou seja, a ativação excessiva de neurônios glutamatérgicos pode causar uma sensibilização excessiva de neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral. Essa sensibilização contínua pode causar uma adaptação ao excesso de dopamina no espaço extracelular, com subsequente perda de função dopaminérgica. Esses aspectos também são derivados de modelos animais e constituem a base da teoria da hipofunção dopaminérgica, a mais aceita como fundamento neuroquímico do TDAH.

Em estudos pré-clínicos, a tendência atual para o estudo de biomarcadores e do aspecto bioquímico do TDAH inclui uma determinação da importância de outros sistemas de neurotransmissão (serotonina, noradrenalina) em outras áreas cerebrais (córtex pré-frontal, circuito frontoestriatal). Estudos preliminares demonstraram que, em ratos com lesão na via dopaminérgica, o bloqueio do transportador de serotonina (5-HT), com subsequente aumento da transmissão serotonérgica, diminuiu os sintomas de hiperatividade. Pressupõe-se, assim, que a ação agonista em receptores 5-HT₂ pode contrabalançar os efeitos deletérios da hipofunção dopaminérgica.

Neurofarmacologia

O tratamento de primeira linha para TDAH é o uso de medicamentos estimulantes (metilfenidato e dextroanfetamina). O uso de estimulantes está associado a melhora dos sintomas-chave do transtorno (desatenção, hiperatividade e impulsividade) e dos comportamentos associados, como desempenho de tarefas, desempenho acadêmico e funcionamento social. Outros medicamentos que demonstraram resposta clínica são os antidepressivos tricíclicos, a bupropiona, a clonidina, a atomoxetina e o modafinil. Todos os medicamentos eficazes atuam em sistemas dopaminérgicos (DA) e/ou noradrenérgicos (NE).

O principal efeito é o bloqueio da recaptação de DA e NE no neurônio pré-sináptico, com aumento da liberação dos mesmos no espaço extraneuronal.

Os estudos de modelos animais em neurofarmacologia do TDAH envolvem a administração de agonistas de receptores monoaminérgicos, verificando seus efeitos resultantes. No contexto da hipótese monoaminérgica, o efeito de estimulantes pode estar relacionado com o aumento da transmissão inibitória frontal cortical, em direção a estruturas subcorticais. Por exemplo, a administração de quimpirol, um agonista de receptor D₂, causou um aumento da inibição mediada por autorreceptores pré-sinápticos no núcleo estriado (caudado-putame), mas não no córtex pré-frontal. Provavelmente, trata-se de uma resposta compensatória à exposição crônica a altos níveis de dopamina extracelular.

A eficácia de estimulantes tem sido comprovada em vários estudos de modelos animais, sendo o metilfenidato o mais utilizado. Estudos em primatas auxiliaram a verificar o efeito dessa substância sobre os sintomas de atenção no córtex frontal, auxiliando na memória de longo prazo, melhorando a atenção sustentada e levando a menor distratibilidade, e, no córtex parietal, melhorando a percepção e, os recursos para recrutar maior concentração. Os estimulantes aumentaram a estimulação endógena de receptores de dopamina D₁ no córtex pré-frontal e de α_{2A} adrenorreceptores. Este último receptor também é sítio de ação da clonidina, um agonista α_{2A} que atua como

O tratamento de primeira linha para TDAH é o uso de medicamentos estimulantes (metilfenidato e dextroanfetamina). O uso de estimulantes está associado a melhora dos sintomas-chave do transtorno (desatenção, hiperatividade e impulsividade) e dos comportamentos associados, como desempenho de tarefas, desempenho acadêmico e funcionamento social.

A eficácia de estimulantes tem sido comprovada em vários estudos de modelos animais, sendo o metilfenidato o mais utilizado. Estudos em primatas auxiliaram a verificar o efeito dessa substância sobre os sintomas de atenção no córtex frontal, auxiliando na memória de longo prazo, melhorando a atenção sustentada e levando a menor distratibilidade, e, no córtex parietal, melhorando a percepção e, os recursos para recrutar maior concentração. Os estimulantes aumentaram a estimulação endógena de receptores de dopamina D₁ no córtex pré-frontal e de α_{2A} adrenorreceptores. Este último receptor também é sítio de ação da clonidina, um agonista α_{2A} que atua como

regulador da transmissão noradrenérgica. Do ponto de vista clínico, a clonidina tem sua utilização limitada pelos efeitos colaterais de sedação e hipotensão, devido a sua ação em receptores α_{2B} e α_{2C} , respectivamente. Assim, o uso de agonistas específicos de receptor α_{2A} , como a guanfacina, tem maior utilidade clínica, mas essa substância não está disponível no mercado brasileiro.

Em uma extensa revisão, Solanto (1998) comparou os aspectos neurofarmacológicos da dextroanfetamina (D-AMP) e do metilfenidato (MPH) em modelos animais, com foco em potencial de dependência e efeitos em processos cognitivos. A administração de D-AMP ocasionou importantes efeitos na autoestimulação de uso e no reforço condicionado. Esses efeitos foram mediados pelo aumento da transmissão dopaminérgica no circuito mesolímbico da área tegmental ventral ao *nucleus accumbens*. Os efeitos do MPH foram menos pronunciados. Clinicamente, tais efeitos podem ser úteis em técnicas de reforço positivo (maior incentivo para realizar a tarefa desejada) e no aumento do *span* atencional (persistência na mesma tarefa). No entanto, o uso de D-AMP pode contribuir para o desenvolvimento de tolerância para os efeitos benéficos, o que não é observado com o MPH. O estudo de processos cognitivos com estimulantes, em animais, costuma ser realizado medindo o tempo de resposta a um estímulo luminoso e a escolha anterior do local do reforçador. Esses testes são análogos aos realizados em humanos, nos quais se mede o tempo de reação em uma tarefa. Em animais, o uso de D-AMP em baixas doses diminui a latência para escolha, mas o aumento das doses prejudica o desempenho total. De maneira análoga, testes para medir memória de trabalho mostraram que, após um treino inicial sem medicação, a *performance* imediata era superior com a administração conjunta de D-AMP e um agonista específico do receptor D2 de dopamina, o que sugeria uma ação preferencial nesse receptor. No entanto, o uso isolado de agonistas dopaminérgicos puros, como piribedil e amantadina, apresenta eficácia irregular em humanos. Em

modelos animais, o uso de antagonistas dopaminérgicos, como haloperidol, apresentou eficácia apenas em sintomas de hiperatividade, mas não de desatenção, como é observado em humanos. A eficácia de antagonistas dopaminérgicos está relacionada, provavelmente, com os efeitos em receptores pré *versus* pós-sinápticos, ainda pouco estudada em modelos animais.

Em relação ao MPH, existe uma preocupação recente quanto à segurança cardiovascular e aos efeitos em longo prazo. Wakamatsu e colaboradores (2009) exami-

Em relação ao MPH, existe uma preocupação recente quanto à segurança cardiovascular e aos efeitos em longo prazo.

naram os efeitos cardiovasculares do MPH após administração em cães. Foram verificadas medidas de desfecho clínico (pressão arterial, frequência cardíaca) e análise *in vitro* do potencial de ação da musculatura miocárdica, uma vez que a inibição do canal de potássio muscular é o mais provável causador do retardo da repolarização ventricular, expressa no eletrocardiograma como prolongamento do intervalo QT. Foram utilizadas doses crescentes de até 30 mg/kg, 10 vezes maior do que a dose terapêutica máxima em humanos. Com exceção de aumento da pressão arterial, não foram observadas alterações nos demais parâmetros.

Os tricíclicos eficazes no tratamento do TDAH incluem as aminas terciárias (imipramina, amitriptilina) e as aminas secundárias (desipramina, nortriptilina). Enquanto as secundárias são mais seletivas para a transmissão noradrenérgica, as terciárias aumentam a transmissão pela via serotoninérgica (5-HT). Em modelos animais, a participação do 5-HT foi evidenciada por Gainetdinov e colaboradores (1999), que administraram estimulantes a ratos que não apresentavam o gene do transportador da dopamina (DAT), evidenciando que, nesse modelo, a neurotransmissão serotoninérgica mediou os efeitos de melhora da hiperatividade.

Recentemente, a atomoxetina (ATX), um inibidor específico da recaptação de

noradrenalina, tem sido utilizada no tratamento do TDAH. Existem evidências, em modelos animais, de que a atomoxetina causa uma remodelação dos circuitos monoaminérgicos, o que pode ter implicações na neuroplasticidade. Fumagalli e colaboradores (2010) utilizaram o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) como marcador de neuroplasticidade, pois suas expressão e transdução de sinal podem servir como marcador de sintomas. Assim, os autores compararam o efeito, no BDNF, da administração de MPH ou ATX. Constataram que a administração de ATX aumenta a expressão e a transdução do BDNF no córtex pré-frontal, ao contrário do MPH. Este, por sua vez, causou *up-regulation* dos níveis de BDNF no núcleo estriado, ao contrário da ATX. Tais achados não foram relacionados com os níveis de noradrenalina, a via de transmissão comum aos dois tratamentos. O estudo mostrou que, a longo prazo, ambas as substâncias possuem efeito em nível molecular e de neuroplasticidade, independentemente de efeitos de transmissão neuronal, o que pode ter implicações clínicas no uso por prazo longo. O achado de reduzida expressão do BDNF no córtex pré-frontal por parte do MPH pode levar a um risco teórico de desenvolvimento de falta de resposta à medicação a longo prazo e chance de sintomas depressivos. No entanto, tais achados, embora sugeriram um melhor perfil da ATX, devem ser replicados.

Existem evidências, em modelos animais, de que a atomoxetina causa uma remodelação dos circuitos monoaminérgicos, o que pode ter implicações na neuroplasticidade.

Implicações clínicas: modelos *in vivo*

Na medicina translacional, uma das áreas de aplicação clínica é o teste de simulação de sintomas. O objetivo é constituir um modelo *in vivo* de expressão fenotípica do transtorno. A partir daí, em situações controladas e estruturadas, podem ser realizados pro-

cedimentos experimentais e estudos de resposta a intervenções. Em nosso meio, tal abordagem tem sido aplicada no estudo da fobia social circumscrita.

Em um contexto restrito, não temos conhecimento de protocolos análogos para TDAH. No entanto, a verificação de aspectos relacionados ao TDAH exige uma análise mais detalhada da variação da sintomatologia entre os pacientes. Tal estratégia é realizada pesquisando-se intermediários em uma abordagem em cascata, desde o gene até a constituição da síndrome. Tais níveis, em sequência, incluem: gene → proteína → sistema intracelular → sistema de neurotransmissão → alterações cognitivas → sintomas → síndrome clínica (diagnóstico).

Nesse paradigma, os intermediários no caminho entre o gene e o diagnóstico são denominados endofenótipos. A fim de caracterizar um modelo *in vivo*, é importante o estudo dos itens imediatamente anteriores à síndrome clínica. Assim, o estudo das alterações cognitivas relacionadas com o TDAH pode ser o mais fidedigno precursor das manifestações clínicas.

O mecanismo inicial de explicação dos sintomas de TDAH incluía a pesquisa dos sintomas-chave, como déficit de atenção sustentada e do controle motor, além de aumento da impulsividade, o que era caracterizado como um déficit cognitivo específico. Posteriormente, a maior ciência das funções associadas ao córtex pré-frontal levou ao paradigma da disfunção na função executiva. O córtex pré-frontal está associado a processos cognitivos específicos do TDAH, como memória de trabalho, atenção sustentada, concentração, racionalização, planejamento e outras formas de pensamento abstrato. No entanto, os modelos de déficit dos sintomas-chave e da disfunção executiva não explicam totalmente os prejuízos associados ao

Na medicina translacional, uma das áreas de aplicação clínica é o teste de simulação de sintomas. O objetivo é constituir um modelo *in vivo* de expressão fenotípica do transtorno.

TDAH, como, por exemplo, os déficits nas habilidades sociais e os sintomas de humor, comuns em indivíduos com o diagnóstico.

Com base nesses princípios, Sonuga-Barke e Halperin (2010) sugeriram que o modelo biomédico constitui uma barreira para a pesquisa translacional no TDAH. Os autores argumentam que a pesquisa de novos tratamentos é baseada apenas no modelo único de neurotransmissores e que a perspectiva atual não considera os processos cognitivos relacionados ao TDAH. A pesquisa em modelos *in vivo* deve, obrigatoriamente, avaliar o uso de abordagens não farmacológicas que atuem de modo direto nos processos cognitivos envolvidos, como treino em habilidades atencionais, *neurofeedback* e treinamento em habilidades de memória de trabalho.

Por fim, os autores sugerem que o planejamento da pesquisa translacional *in vivo* deve basear-se no modelo biopsicossocial. Nesse paradigma, derivado da psicologia do desenvolvimento, os seguintes aspectos devem ser considerados:

- Fatores neurobiológicos devem ser entendidos como causas não determinantes do TDAH, e seus efeitos finais são mediados por inúmeros outros fatores.
- Os efeitos de qualquer fator de risco, isoladamente, são pequenos. É provável que os efeitos sejam resultados da interação de vários fatores de risco, com expressão variável em nível individual.
- A pesquisa de modelos de estudos *in vivo* deve, obrigatoriamente, pesquisar a correlação entre alterações em testes neuropsicológicos e prejuízos em atividades de vida diária, não apenas a presença de sintomas.
- A abordagem deve considerar que, do ponto de vista fenomenológico, a heterogeneidade dos sintomas permite que a idade de início do prejuízo possa variar, inclusive na idade adulta, e que o padrão pode ser flutuante, em vez de persistente.
- As alterações em testes neuropsicológicos devem ser avaliadas dentro de

um contexto clínico, ou seja, se servem como mediadores de trajetória específica de prejuízo ou se compreendem um fenótipo específico relacionado ao desenvolvimento.

- Os testes devem simular situações da vida real e ser claramente relacionados com processos causais do TDAH.
- O conceito de multifinalidade deve ser aplicado, o qual sugere que múltiplos fatores de risco podem levar a múltiplos desfechos. Assim, devem ser valorizadas a interação de aspectos neuropsicológicos com fatores neurobiológicos e neurocomportamentais (a fim de avaliar fatores de risco) e a pesquisa de intervenções precoces (a fim de avaliar desfechos).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TDAH é uma síndrome psiquiátrica de alta prevalência em crianças, adolescentes e adultos. O prejuízo causado pelos sintomas inclui déficits significativos na esfera acadêmica, ocupacional e social. A medicina translacional representa uma oportunidade de aplicar os achados da pesquisa básica no âmbito clínico. A aplicação integrada dos achados dessa abordagem de pesquisa pode trazer ganhos importantes para a compreensão do TDAH, que incluem a pesquisa de marcadores biológicos específicos; a integração entre achados genéticos e neurobiológicos; a pesquisa de novos agentes terapêuticos, com mecanismos farmacológicos distintos; e a utilização de modelos *in vivo* para a pesquisa de endofenótipos neuropsicológicos e clínicos.

REFERÊNCIAS

- ACOSTA-GARCÍA, J. et al. D4 and D1 dopamine receptors modulate [3H]GABA release in the substantia nigra pars reticulata of the rat. *Neuropharmacology*, v. 57, n. 7-8, p. 725-730, 2009.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*:

- DSM-IV-TR. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
- ARNSTEN, A. F. T. Fundamentals of attention-deficit/hyperactivity disorder: circuits and pathways. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 67, Suppl 8, p. 7-12, 2006.
- CICCHETTI, D.; TOTH, S. L. The past achievements and future promises of developmental psychopathology: the coming of age of a discipline. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, v. 50, n. 1/2, p. 16-25, 2009.
- FAIR, D. A. et al. Atypical default network connection in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, v. 68, n. 12, p. 1084-1091, 2010.
- FARAONE, S. V.; KAHN, S. A. Candidate gene studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 67, Suppl 8, p. 13-20, 2006.
- FUMAGALLI, F. et al. Sub-chronic exposure to atomoxetine up-regulates BDNF expression and signalling in the brain of adolescent spontaneously hypertensive rats: comparison with methylphenidate. *Pharmacological Research*, v. 62, n. 6, p. 523-529, 2010.
- GAINETDINOV, R. R. et al. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science*, v. 283, n. 5400, p. 397-401, 1999.
- HALLAK, J. E. C. et al. National Science and Technology Institute for Translational Medicine (INCT-TM): advancing the field of translational medicine and mental health. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 32, n. 1, p. 83-90, 2010.
- KONRAD, K.; EICHKOFF, S. B. Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Human Brain Mapping*, v. 31, n. 6, p. 904-916, 2010.
- MOREIRA-FILHO, C. A.; WROCLAWSKI, E. R. O desafio da moderna pesquisa biomédica. *Einstein*, v. 3, Suppl 1, p. 1-3, 2005.
- POLANCZYK, G. et al. Association of the adrenergic α 2A receptor gene with methylphenidate improvement of inattentive symptoms in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, v. 64, p. 218-224, 2007.
- POLANCZYK, G. V. et al. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *The American Journal of Psychiatry*, v. 164, n. 6, p. 942-948, 2007.
- RUSSELL, V. A. Hypodopaminergic and hypernoradrenergic activity in prefrontal cortex slices of an animal model for attention-deficit hyperactivity disorder: the spontaneously hypertensive rat. *Behavioural Brain Research*, v. 130, p. 191-196, 2002.
- RUSSELL, V. A. Neurobiology of animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Neuroscience Methods*, v. 161, n. 2, p. 185-198, 2007.
- SAGVOLDEN, T. Behavioral validation of the spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 24, n. 1, p. 31-39, 2000.
- SAGVOLDEN, T. et al. Rodent models of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, v. 57, n. 11, p. 1239-1247, 2005.
- SHAW, P. et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 104, n. 49, p. 19649-19654, 2007.
- SOLANTO, M. V. Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behavioural Brain Research*, v. 94, n. 1, p. 127-152, 1998.
- SONUGA-BARKE, E. J. S.; HALPERIN, J. M. Developmental phenotypes and causal pathways in attention deficit/hyperactivity disorder: potential targets for early intervention? *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and allied disciplines*, v. 51, n. 4, p. 368-389, 2010.
- WAKAMATSU, A. et al. Effects of methylphenidate hydrochloride on the cardiovascular system in vivo and in vitro: a safety pharmacology study. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, v. 59, n. 3, p. 128-134, 2009.

Os quadros demenciais são caracterizados por comprometimento progressivo da função cognitiva, sobretudo do componente mnêmico, e por pelo menos uma das seguin-

Os quadros demenciais são caracterizados por comprometimento progressivo da função cognitiva, sobretudo do componente mnêmico, e por pelo menos uma das seguintes alterações cognitivas: afasia, apraxia, agnosia ou alteração do funcionamento executivo.

tes alterações cognitivas: afasia, apraxia, agnosia ou alteração do funcionamento executivo. Os déficits cognitivos devem ser graves o suficiente a ponto de comprometer o funcionamento ocupacional ou social e representar um declínio em relação a um nível anterior de funcionamento (American Psychiatric Association, 2002).

A abordagem clínica da síndrome demencial exige o afastamento de quadros potencialmente reversíveis, que podem incluir alterações metabólicas e hormonais, infecções, intoxicações, deficiências nutricionais, entre outras, para que se possa chegar ao diagnóstico de demência (Gallucci Neto; Tamellini; Forlenza, 2005).

O diagnóstico definitivo das doenças que provocam demência depende de um exame neuropatológico, cuja realização é quase sempre inviável *ante mortem*. Porém, uma avaliação clínica cuidadosa que inclua anamnese detalhada e exame físico minucioso, complementados por exames laboratoriais, bioquímicos e de neuroimagem, aumentam a acurácia do diagnóstico

em até 90%, permitindo o uso de recursos terapêuticos de maneira mais precoce. Esse conjunto de medidas pode, muitas vezes, determinar o curso evolutivo do quadro. Por consequência, essa medida simples de seguir uma rotina para o diagnóstico correto pode significar a ampliação do tempo de funcionamento independente do paciente, com inúmeras repercussões positivas sobre ele, a família e a saúde pública.

Os critérios diagnósticos de uso internacional para a síndrome são os do DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) e da CID-10 (Organização Mundial da Saúde, 1997), enquanto o National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) e o California Alzheimer’s Disease Diagnostic and Treatment Centers (CAD-DTC) são dois exemplos atuais para o diagnóstico de doença de Alzheimer. Já para o diagnóstico de demências vasculares, os critérios mais seguidos são o do National Institute of Neurological Disorders and Stroke e o da Association Internationale pour la Recherche et l’Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN). Esses critérios não são intercambiáveis, devendo ser utilizados um ou mais para estabelecer o diagnóstico com maior precisão, já que, individualmente, nem sempre permitem uma adequada definição da etiologia da demência, com problemas relacionados à sensibilidade e à especificidade.

A descoberta de marcadores biológicos e seu uso clínico remetem a uma discussão quanto aos critérios diagnósticos de demência, sobretudo no caso da doença

Os atuais critérios de classificação não contemplam os indivíduos clinicamente assintomáticos ou com sintomatologia inicial, mas que possuem marcadores biológicos positivos para a doença.

de Alzheimer (Dubois et al., 2010). Os atuais critérios de classificação não contemplam os indivíduos clinicamente assintomáticos ou com sintomatologia inicial, mas que possuem marcadores biológicos positivos para a doença. A adoção de termos como “pré-demência”, “pródromos” ou “demência atípica” configura-se como uma tentativa de incluir essas situações clínicas geradas pela aquisição de novos conhecimentos moleculares sobre as causas de demências. O entendimento dos quadros demenciais como um espectro – que vai desde pacientes assintomáticos, mas com biomarcadores positivos, até aqueles em estágios mais avançados da doença e com importante comprometimento cognitivo, funcional e comportamental – pode redefinir o momento de início de tratamento e o curso evolutivo do quadro. As inovações tecnológicas, servindo-se de métodos de neuroimagem estrutural e funcional, bem como de técnicas de biologia e genética molecular, têm apresentado novas perspectivas para o diagnóstico precoce das demências. Levando-se em consideração esse conjunto de novos conhecimentos, talvez se possa afirmar que em nenhum outro campo da psiquiatria tem-se avançado tanto na interpretação translacional dos dados para uma abordagem das principais causas de demência.

Neste capítulo, serão abordadas as principais doenças capazes de ocasionar demência, como a doença de Alzheimer, a demência por corpos de Lewy e a demência frontotemporal – as principais causas de demência degenerativa –, e a demência vascular (envolvendo o conjunto de etiologias do chamado comprometimento cognitivo vascular), enfocando os aspectos biológicos e moleculares associados a cada uma dessas entidades nosológicas.

DOENÇA DE ALZHEIMER

A doença de Alzheimer (DA) responde por cerca de 60% de todas as demências, o que a torna a principal causa de demência (LoGiudice, 2002). Tem início insidioso e deterioração progressiva, sendo o comprometimento de memória o evento clínico mais importante. Em estágios iniciais, a perda de memória pode ser percebida de maneira episódica e por meio da dificuldade de aquisição de novas habilidades, com os prejuízos evoluindo de forma gradual para outras funções. Nos estágios mais avançados, são comuns alterações autonômicas e comportamentais, como irritabilidade e agressividade, sintomas psicóticos, incapacidade de deambular, falar e realizar cuidados de higiene pessoal.

O diagnóstico definitivo de DA ainda só pode ser feito mediante a análise histopatológica *post mortem* do tecido cerebral. As alterações histopatológicas incluem perda neuronal nas camadas piramidais do córtex cerebral e degenerações sinápticas, em localização hipocampal e neocortical (Braak; Braak, 1991). A característica histopatológica principal é a presença das placas senis, que contêm a proteína β -amiloide e os emaranhados neurofibrilares, ocasionados pela hiperfosforilação da proteína *tau*.

Os fatores genéticos parecem ser muito relevantes, de tal maneira que história familiar positiva para DA é um fator sistemático associado à doença (Heyman et al., 1984). As alterações genéticas localizadas nos cromossomos 14 e 21 estão relacionadas a formas de início precoce da doença. Os cromossomos implicados até o momento nos subtipos genéticos são o 14 (gene PS-1), o 21 (gene APP), o 1 (gene PS-2) e o 19 (apoE ϵ 4/ ϵ 4, apoE ϵ 3/ ϵ 3 (Van Duijn, 1996).

Não há marcadores patognomônicos na investigação laboratorial e de imagem da DA, mas os exames de neuroimagem permitem, além da exclusão de causas reversíveis da doença, a detecção de parâmetros compatíveis com os diferentes estágios clínicos da doença, tais como atrofia cortical, alterações hipocampus e temporais mesiais (Pou-

Não há marcadores patognomônicos na investigação laboratorial e de imagem da DA, mas os exames de neuroimagem permitem, além da exclusão de causas reversíveis da doença, a detecção de parâmetros compatíveis com os diferentes estágios clínicos da doença.

lin et al., 2002). Alguns parâmetros de neuroimagem associados a novas tecnologias podem contribuir para o diagnóstico precoce da doença, como, por exemplo, a determinação volumétrica sequencial de regiões cerebrais específicas, pela ressonância magnética estrutural ou pelo uso de traçadores radioativos para PET, capazes de se ligar es-

pecificamente aos depósitos cerebrais de β -amiloide (Klunk et al., 2004).

A pesquisa de marcadores moleculares, sobretudo no líquido cefalorraquidiano, tem sido estabelecida ainda de forma experimental. Nesse sentido, merece destaque a determinação dos títulos de peptídeo β -amiloide (e suas frações) e proteína *tau* total e fosforilada por métodos que variam do imunodiagnóstico a espectrometria de massa. Todo esse esforço se deve à necessidade de se estabelecer o diagnóstico da doença antes que o processo demencial se instale, ainda que muito precocemente.

Diagnóstico pré-clínico da doença de Alzheimer

Existem evidências que indicam que as alterações neuropatológicas da DA começam alguns anos antes da detecção de seus sintomas neuropsiquiátricos. Pacientes idosos sem queixas ou evidências objetivas de declínio cognitivo podem apresentar alterações neuropatológicas cerebrais consistentes com o diagnóstico de DA, indicando um estágio pré-clínico da doença. Assim, o diagnóstico pré-clínico da DA pode ser sustentado pelo uso de marcadores que, de forma direta ou indireta, são capazes de identificar a presença de alterações compatíveis com DA. (Nitrini, 2010).

Quanto aos biomarcadores, a principal hipótese para a DA aponta para a presença anormal de $A\beta_{42}$, que dá ensejo ao processo da cascata amiloide, com depósito de placas senis que promovem lesão progressiva e atrofia consequente. Dois tipos de biomarcadores podem ser identificados nesse estágio, quando ainda não há mudanças clínicas características da doença. O primeiro avalia a concentração de $A\beta_{42}$ e proteína *tau* total e *tau* fosforilada (*ptau*) no líquido cefalorraquidiano; baixa concentração de $A\beta_{42}$ no líquido cefalorraquidiano associada a alta concentração de proteína *tau* tem sensibilidade e especificidade altas para o diagnóstico de DA. O segundo se baseia no uso de marcador radioativo e posterior exame de neuroimagem. Uma vez injetado na corrente sanguínea e atravessando a barreira hematoencefálica, o marcador se liga a formas fibrilares de $A\beta_{42}$. A quantidade e a localização desse traçador radioativo podem ser avaliadas pela tomografia por emissão de pósitrons.

Mesmo não sendo ideal, considerados o custo e o fato de a sensibilidade e a especificidade não estarem totalmente estabelecidas para prever o risco de desenvolvimento de declínio cognitivo leve (DCL) e DA, o uso desses marcadores pode ser muito útil na identificação de indivíduos assintomáticos e na pesquisa de medicamentos ou de outras formas de tratamento (como vacinas ou manipulação genética) para a prevenção ou a modificação do curso evolutivo da DA.

Comprometimento cognitivo leve

O diagnóstico de comprometimento cognitivo é tarefa complexa e ainda não bem sistematizada na população de idosos. Os quadros leves de comprometimento cognitivo são frequentes, passando, muitas vezes, despercebidos, e há uma necessidade de distinguir entre manifestações iniciais de doença e modificações associadas com o processo normal de envelhecimento. Diante da heterogeneidade clínica e biológica desse grupo de pacientes, a identificação dos casos de DA incipiente re-

quer a correta interpretação das informações clínicas, ou seja, o padrão de déficits cognitivos, aliada à identificação de parâmetros biológicos que ilustrem a progressão do processo patogênico.

Entre os preditores biológicos importantes, a presença do alelo APO ϵ *4 em associação a idade avançada e a declínio da função mnêmica é um dos principais predi-

A presença do alelo APO ϵ *4 em associação a idade avançada e a declínio da função mnêmica é um dos principais preditores para a progressão até DA nos pacientes com comprometimento cognitivo leve.

tores para a progressão até DA nos pacientes com comprometimento cognitivo leve. Além disso, os que convertem para DA, em comparação com aqueles que não convertem, apresentam diminuição da substância β_{42} -amiloide e aumento da *tau*

total e fosfo-*tau* no líquido cerebrospinal (Höglund et al., 2004; Lewczuk et al., 2004). A atrofia cerebral e hipocampal evidenciada aos exames de imagem e a avaliação do fluxo sanguíneo cerebral com tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e do metabolismo cerebral com tomografia por emissão de pósitrons (PET scan), para identificação de *Pittsburgh compound B* (PiB), em combinação com as outras estratégias diagnósticas, parecem aumentar o poder preditivo da identificação de pacientes com DA e dos estágios prodrômicos da doença (Bourgeat et al., 2010; Ikonovic et al., 2008).

Considerações sobre os critérios diagnósticos da DA

O termo DA é empregado em situações clínicas nas quais existe alteração progressiva da memória de maneira característica, com subsequente determinação de aspectos cognitivos, comportamentais e neuropsiquiátricos e comprometimento do convívio social e das atividades da vida diária. É possível identificar dois estágios pré-clínicos de DA,

nos quais os indivíduos ainda não apresentam manifestações clínicas da demência, mas biomarcadores e evidências genéticas positivas para DA (Dubois et al., 2010).

No *estágio assintomático considerado de risco*, encontram-se os indivíduos cognitivamente normais e sem sintomas de DA, mas que apresentam depósito de substância amiloide pelos exames de imagem (PET scan) e baixa concentração de β -amiloide no líquido cerebrospinal. A evolução para quadros instalados da doença pode depender de fatores como suscetibilidade individual, incluindo os fatores genéticos, e a presença de fatores de risco (vasculares, dieta, comorbidades).

A DA dita *pré-sintomática* engloba os indivíduos que, considerada a presença marcada de fatores genéticos, irão desenvolver sintomas da doença, mas que ainda não satisfazem critérios diagnósticos para demência. São casos nos quais a forma familiar da doença é definida por mutações monogênicas e autossômicas de caráter dominante e, portanto, cabe o uso da expressão DA monogênica (Dubois et al., 2010).

O uso de biomarcadores permite o estabelecimento de um subtipo de DA que inclui indivíduos com sintomatologia considerada *atípica*, mas com marcadores biológicos positivos para DA. Esses sintomas atípicos podem incluir afasia não fluente e progressiva, afasia logopênica, variação frontal da DA e atrofia cortical posterior. Além disso, é possível encontrar grupos de pacientes com sintomatologia característica de DA, mas que apresentam evidências biológicas ou exames de neuroimagem com achados que incluem aqueles de outras formas de demência, como a de origem vascular ou a provocada pelo depósito de corpos de Lewy (que serão abordadas mais adiante). Essa apresentação clínica também é chamada de DA mista (Tab. 18.1).

Essas novas terminologias, que tentam conciliar a apresentação clínica de DA com a presença de marcadores biológicos, representam a necessidade de repensar aspectos clínicos dirigidos ao diagnóstico e ao tratamento da demência.

TABELA 18.1

Aspectos comparativos das diferentes condições clínicas envolvendo DA

	DIAGNÓSTICO DE DA	DECLÍNIO EM TESTES MNÊMICOS	EVIDÊNCIA DE BIOMARCADORES <i>IN VIVO</i>	EXIGÊNCIAS ADICIONAIS
DA típica	Sim	Exigido	Exigida	Nenhuma
DA atípica	Sim	Não exigido	Exigida	Apresentação clínica específica
DA prodrômica	Sim	Exigido	Exigida	Ausência de demência
Demência na DA	Sim	Exigido	Exigida	Presença de demência
DA mista	Sim	Exigido	Exigida	Presença de alterações de comorbidades
DA pré-clínica				
Assintomáticos com risco	Não	Ausente	Exigida	Ausência de sintomas
Pré-sintomáticos	Não	Ausente	Não exigida	Ausência de sintomas e presença de mutação monogênica
Comprometimento cognitivo Leve	Não	Ausente	Não exigida	Ausência de sintomas e de marcadores

Fonte: Adaptada de Dubois e colaboradores (2010).

DEMÊNCIA VASCULAR

A demência vascular (DV) tem grande prevalência e é segunda causa de doenças demenciais, sobretudo na faixa senil. A estimativa de prevalência é de 15 a 20%, sendo de 1 a 2% na população de 65 a 70 anos e chegando a 40% na população acima de 80 anos. O número de casos tende a aumentar exponencialmente com o envelhecimento, duplicando a cada cinco anos, até próximo dos 90 anos de idade.

Assim como na DA, o papel da anamnese é de fundamental importância e deve focar as condições cardiovasculares e circulatórias do paciente, já que estas podem aumentar a possibilidade de desenvolver DV.

Os elementos-chave para o diagnóstico são representados pela síndrome demencial, pela causa vascular e por suas evidências e relação adequada entre estas (cronológica e funcional). Do ponto de vista clínico, o escore isquêmico é

um item importante no diagnóstico e se baseia em uma série de perguntas para identificar os fatores de risco vasculares do paciente. O mais utilizado é o escore isquêmico de Hachinski (EIH), baseado exclusiva-

Os elementos-chave para o diagnóstico são representados pela síndrome demencial, pela causa vascular e por suas evidências e relação adequada entre estas.

mente em informações clínicas. Dependendo da pontuação obtida na escala, podem-se definir três grupos de demência: DA (≤ 4 pontos), DA + DV (5 a 6 pontos) e DV (≥ 7 pontos).

A DV é representada por um conglomerado de subtipos, que incluem pós-AVC, e infartos múltiplos, infartos estratégicos e isquemia subcortical (lacunar e difusa). Para o diagnóstico, devem ser considerados diversos aspectos da sintomatologia clínica causada por um distúrbio circulatório cerebral, os quais individualizam grande parte das manifestações: a variabilidade anatômica dos vasos cerebrais e as áreas de irrigação diversas; a localização do segmento ocluído nos quadros de aterotrombose ou de embolia; a existência de circulação colateral, com suplência de proporções variadas; a lesão vascular e sua relação com

a localização e a especialização hemisférica; e a combinação desses fatores citados, diante de lesões múltiplas (Roman, 2002). Os dois critérios clínicos mais utilizados são comparáveis, embora o NINDS-AIREN forneça uma especificidade mais alta que o CDA-DCT (Tab. 18.2).

DEMÊNCIA POR CORPOS DE LEWY

A demência por corpos de Lewy (DLB) acomete cerca de 20% dos pacientes com demência. A característica central e indispensável para o diagnóstico

A característica central e indispensável para o diagnóstico é a existência de declínio cognitivo progressivo similar ao da DA.

TABELA 18.2

Principais diferenças entre os critérios diagnósticos para demência vascular segundo o NINDS-AIREN e o CAD-DTC.

	NINDS-AIREN	CAD-DTC
Demência	Comprometimento de memória em pelo menos dois domínios, suficiente para interferir nas atividades da vida diária.	Deterioração da função intelectual, suficiente para interferir nas atividades corriqueiras da vida diária, que não é isolada a uma única categoria do desempenho intelectual e independe do nível de consciência.
Doença cerebrovascular (DCV)	Sinais neurológicos focais de DCV no exame, além de evidência de DCV relevante em TC ou RMN.	História de dois ou mais acidentes vasculares cerebrais (AVCs), sinais neurológicos e/ou neuroimagem ou um único AVC com relação temporal clara entre ele e o início da demência. Evidência de pelo menos um infarto fora do cerebelo por exames de imagem cerebral.
Relação temporal	Início da demência no período de três meses após o AVC, com deterioração abrupta das funções cognitivas e um curso flutuante.	Relação temporal clara.
Sensibilidade	0,58	0,63
Especificidade	0,80	0,64

TC = tomografia computadorizada; RMN = ressonância magnética nuclear.

Fonte: Adaptada de Gallucci Neto, Tamelini e Forlenza (2005).

tico é a existência de declínio cognitivo progressivo similar ao da DA. Prejuízos na memória são frequentes tanto na DLB como na DA, porém, na primeira, não são necessariamente os achados mais precoces ou proeminentes. Flutuação cognitiva, parkinsonismo leve e espontâneo (em geral bradicinesia e rigidez) e alucinações visuais são as características essenciais na DLB (McKeith et al., 1996). Duas dessas características são suficientes para o diagnóstico provável de DLB, e uma para o diagnóstico possível. A definição exclui casos em que o parkinsonismo precede a síndrome demencial em mais de 12 meses. Esse critério operacional pretende excluir pacientes com doença de Parkinson que se tornaram demenciados depois, mas a praticidade desse critério diagnóstico é questionável (Galvin, 2003).

Os eventos histopatológicos marcantes são os corpos de Lewy, inclusões intracitoplasmáticas eosinofílicas hialinas encontradas geralmente no córtex cerebral e no tronco encefálico (Byrne, 2000).

A acurácia diagnóstica alcançada apenas com anamnese e exame físico é limitada, o que evoca a necessidade da descoberta de marcadores biológicos que possam aperfeiçoar o diagnóstico *ante mortem*. Walter e colaboradores (2006) observaram que pacientes com doença de Parkinson ou com DLB apresentavam menor captação de radioatividade no núcleo caudado e no putame anterior e posterior do que os com DA ou controles. O marcador radioativo utilizado foi $^{123}\text{IFP-CIT}$ [^{123}I -2- β -carbometoxi-3- β -(4-iodofenil)-N-(3-fluoropropil) nortropano], que reflete o grau de captação de marcador no sítio de recaptação dos transportadores de dopamina (DAT).

McKeith e colaboradores (1996), observando imagens de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) após aplicação de $^{123}\text{IFP-CIT}$, calcularam uma sensibilidade de 77,7% para detectar o diagnóstico provável de DLB e uma especificidade de 90,4% na exclusão de demências não DLB (predominantemente DA). Nos atuais critérios consensuais revisados, a baixa captação de DAT nos gânglios da base eviden-

ciada por SPECT ou PET é uma característica sugestiva do diagnóstico de DLB.

A visualização de ^{123}I -metaiodobenzilguanidina (MIGB) por meio de cintilografia ou SPECT em tecido miocárdico mostra que, em pacientes com DLB, existe diminuição da captação de MIGB, resultado da denervação simpática, se comparados a pacientes com DA (Yoshita et al., 2006). Esse seria um marcador extracerebral interessante para o diagnóstico diferencial entre essas duas entidades.

A ultrassonografia transcraniana do parênquima cerebral é uma técnica que apresenta a ecogenicidade do tecido cerebral pelo crânio intacto. Pacientes com doença de Parkinson e com DLB mostram hiperecogenicidade característica da substância negra. Walter e colaboradores (2006) mostraram que a combinação da data do início da doença, do índice de assimetria da substância negra e da soma dos tamanhos ecogênicos dessa substância discriminava os pacientes com demência na doença de Parkinson dos com DLB com sensibilidade de 96%, especificidade de 80% e validade preditiva positiva de 93%. Ainda não existem marcadores genéticos relacionados especificamente com DLB.

DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL

A demência frontotemporal (DFT) caracteriza-se por uma síndrome neuropsicológica marcada por disfunção frontoexecutiva e com alterações marcantes do comportamento, em geral associadas a atrofia dos lobos frontais e temporais e relativa preservação das regiões cerebrais posteriores. Estima-se que a DFT responda por 10 a 15% dos casos de demência degenerativa, ocorrendo sobretudo após os 40 anos de idade, com igual incidência em homens e mulheres. É caracteristicamente uma doença pré-senil, embora existam casos de aparecimento mais tardios (Bathgate et al., 2001).

Os achados histopatológicos típicos da DFT são bastante heterogêneos, e a presença dos corpúsculos de Pick não é patog-

A demência frontotemporal (DFT) caracteriza-se por uma síndrome neuropsicológica marcada por disfunção fronto-executiva e com alterações marcantes do comportamento, em geral associadas a atrofia dos lobos frontais e temporais e relativa preservação das regiões cerebrais posteriores.

queza muscular e fasciculações (doença do neurônio motor) dão suporte ao diagnóstico.

Na DFT, os prejuízos cognitivos começam, em geral, nas funções executivas, mas podem também envolver a linguagem.

consenso para o diagnóstico clínico da DFT (Neary et al., 1998), dividindo-a em três síndromes clínicas: DFT, afasia progressiva não fluente e demência semântica. O envolvimento predominante do lobo frontal está associado a alterações comportamentais, incluindo desinibição, apatia, embotamento afetivo e perda de crítica quando à postura social. Essa síndrome pode ser referida por alguns autores como variante frontal da DFT (Hodges; Miller, 2001).

Em contraste, o acometimento cerebral no lobo frontal esquerdo está associado a perda progressiva da fala, caracterizada por fala hesitante, não fluente. Tal apresentação clínica tem sido denominada afasia progressiva não fluente. Nessa forma clínica, as alterações de comportamento quase sempre estão ausentes nos estágios iniciais da doença (exceto pela ansiedade notável

nomônica. A doença tem início seletivo nos lobos frontais e temporais anteriores, e os pacientes nos estágios iniciais mostram discreto comprometimento na memória episódica, mas exibem importantes alterações comportamentais (Rosen et al., 2002). Início dos sintomas antes do 65 anos, história familiar positiva, presença de paralisia bulbar, acinesia, fra-

queza muscular e fasciculações (doença do neurônio motor) dão suporte ao diagnóstico. Na DFT, os prejuízos cognitivos começam, em geral, nas funções executivas, mas podem também envolver a linguagem. Com base nessas características, desenvolveu-se

decorrente da consciência da dificuldade em se expressar pela fala), podendo aparecer mais tardiamente.

Já o envolvimento primordial do lobo temporal anterior esquerdo está associado com perda do conhecimento em relação a palavras e objetos, caracterizando a demência semântica, na qual as alterações comportamentais apresentam-se de forma muito semelhante às alterações da DFT, porém abundam as alterações de linguagem.

A Tabela 18.3 mostra, de modo resumido, as principais diferenças coligidas no que diz respeito aos biomarcadores das principais doenças listadas até aqui. Esses são os principais dados que podem nortear, em um futuro próximo, o diagnóstico precoce e o tratamento definitivo para essas doenças, evitando, assim, a instalação da demência.

BASES DA TERAPÊUTICA ATUAL

De maneira geral, a mudança de hábitos está indicada em todas as situações clínicas descritas aqui como fator importante para a prevenção da instalação mais precoce da demência, podendo incluir desde a adoção da prática regular de atividade física até a reestruturação do ambiente de convívio do paciente, bem como cuidado e aconselhamento dos familiares. Existem também indicadores objetivos para a análise do nível de estresse dos cuidadores. A análise de estratégias para lidar com o paciente revela que parentes cuja atitude dominante seja estimular o paciente a superar e adaptar-se a suas dificuldades exibem menor grau de estresse do que aqueles com atitude crítica ou com grande envolvimento direto na resolução dos problemas. Pacientes cuidados por indivíduos do primeiro grupo tendem a ser hospitalizados mais tardiamente, sugerindo que os benefícios de uma atitude de estímulo não se restringem ao próprio cuidador.

O tratamento secundário, mais dirigido às causas vasculares de demência, envolve a prevenção de novas lesões cerebrovasculares, devendo incluir não só o controle adequado dos fatores de risco presentes em cada caso,

sobretudo hipertensão arterial, mas também o uso de medicações vasoativas e antitrombóticas, ou, ainda, intervenções cirúrgicas (como endarterectomia e *stent*).

Os fármacos pertencentes às estratégias terciárias de tratamento são os anticolinesterásicos (I-ChEs, estratégia colinérgica) e o antagonista/modulador de receptores

TABELA 18.3

Diferenças entre as doenças causadoras de demência

	DOENÇA DE ALZHEIMER	DEMÊNCIA VASCULAR	DEMÊNCIA POR CORPOS DE LEWY	DEMÊNCIA FRONTO-TEMPORAL
Marcadores genéticos	Cromossomos 1, 14, 19 (APOE*4) e 21	Cromossomos 9 (VLDL-R), 12 (LRP), 17 (ACE), 19 (APOE*4, NOTCH-3) e 21 (AAC) Sexo M > F Etnia		Mutações no gene de progranulina
Marcadores moleculares	↓ Aβ ₄₂ e ↑ tau no líquido cerebrospinal	Interleucina-1, histamina, fator de necrose tissular, complexos imunes circulantes, α-1-antitripsina, α-2-macroglobulina, GH, PRL, androsterona, cortisol urinário; CRH, neuropeptídeos, endotelina-1 e colinesterase no líquido cerebrospinal	Inclusões intracitoplasmáticas eosinofílicas hialinas (corpos de Lewy)	Corpúsculos de Pick ↓ serotonina em região orbito-frontal
Marcadores metabólicos		Hipercolesterolemia, relação LDL/HDL alta, diabetes melito, hiperhomocisteinemia, hiperuricemia, obesidade/sobrepeso, síndrome metabólica		
Neuroimagem	Atrofia hipocampal	Volume lesional, número e topografia das lesões, gravidade de leucaraiose, grau de atrofia e dilatação ventricular	↓ captação de marcador no núcleo caudado e no putame anterior e posterior ↓ captação de DAT nos gânglios da base	Alterações nos lobos frontais e temporais anteriores
Diversos		Idade, menopausa, baixa instrução, sedentarismo, anestesia geral, inflamação, infecção, estresse psicológico, depressão	Diminuição da captação de MIGB no miocárdio	Avaliação eletroencefalográfica com predomínio frontotemporal

GH = hormônio de crescimento; PRL = prolactina; CRH = hormônios liberadores de corticotrofina; LDL = lipoproteína de baixa densidade; HDL = lipoproteína de alta densidade; MIGB = ¹²³I-metaiodobenzil-guandina; DAT = transportador de dopamina.

NMDA (estratégia glutamatérgica), visando estabilizar a perda cognitiva e o declínio funcional e retardar o processo demencial.

Os I-ChEs disponíveis são a donepezila, a rivastigmina e a galantamina. A donepezila e a galantamina são inibidores praticamente específicos da AChE, enquanto a rivastigmina inibe a AChE e a butiril-ChE. O fármaco antagonista/modulador de R-NMDA é a memantina. De maneira geral, o primeiro grupo de medicamentos tem sido mais indicado para casos leves e moderados de demência, especialmente DA, enquanto o segundo, para estágios moderados a mais avançados da doença, embora a donepezila também tenha aprovação para a fase grave da DA.

Diversos estudos bem conduzidos com os I-ChEs e a memantina mostraram resultados apreciáveis no tratamento da DV nas fases leve a moderada. Ainda que os resultados sejam bons em apenas 34% dos pacientes, há benefícios claros em relação aos desfechos cognitivos, funcionais, globais e comportamentais. Ensaio clínico de fase III com os I-ChEs também mostraram benefícios em pacientes com DV, DA+DCV, DA+FRV e DM leve a moderada. A comparação das diversas condições mostra que o desempenho foi melhor e por período mais prolongado na DV “pura” em comparação com DA+DCV, assim como foi superior na DA com carga vascular variada (DA+FRV, DA+DCV e DM) do que na DA “pura”, possivelmente em decorrência da ação desses fármacos sobre a perfusão cerebral.

O uso de memantina em pacientes com DV leve a moderada traz benefício terapêutico. Além disso, os pacientes com doença microangiopática (doença subcortical) apresentam maior resposta terapêutica ao uso de memantina quando comparados àqueles que apresentam macrolesões na neuroimagem.

A utilização de I-ChEs é recomendada no tratamento da DLB. Aarsland, Mosimann e McKeith (2004) relataram que os inibidores da colinesterase têm efeito positivo na função cognitiva, nos sintomas psiquiátricos e no funcionamento global. Na função cognitiva, foram observados benefícios da

rivastigmina na atenção, na memória de trabalho e na memória episódica; na descontinuação do fármaco, esses benefícios foram perdidos. No caso de DLB em estágio avançado, a descontinuação dessa medicação pode ser considerada e é bem tolerada pelos pacientes.

A efetividade da levodopa nos sintomas motores em DLB é menor do que aquela observada em doença de Parkinson não complicada, o que pode ser parcialmente relacionado com um mecanismo diferente de degeneração estriatal. A dose mais baixa efetiva de levodopa deve ser utilizada. A utilização de doses mais elevadas de levodopa ou de outros agentes antiparkinsonianos está associada com maior frequência de alucinações e confusão mental.

Ao contrário do ocorrido em outras demências primárias, como na DA e na DLB, estudos neuroquímicos não evidenciaram alterações no sistema colinérgico da DFT. Assim, os I-ChEs empregados no tratamento dessas demências primárias não beneficiam os pacientes com DFT. É interessante notar que estudos sobre a modulação serotoninérgica na função do córtex pré-frontal indicam que esse neurotransmissor afeta de modo seletivo as tarefas relacionadas a parte orbito-frontal, como tomadas de decisão e aprendizagem reversa, que também são aquelas nas quais os pacientes com DFT mostraram prejuízo mais significativo. Uma série de estudos abertos demonstrou eficácia terapêutica de drogas serotoninérgicas, notadamente inibidores seletivos da recaptação de serotonina, no controle dos sintomas comportamentais da DFT.

A utilização de doses mais elevadas de levodopa ou de outros agentes antiparkinsonianos está associada com maior frequência de alucinações e confusão mental.

PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

Assim como o diagnóstico dos quadros demenciais está sofrendo grande modificação

em razão do surgimento de novos métodos com biomarcadores, há também estudos com tentativas de reverter os processos neurobiológicos por meio de inibição enzimática. A inibição da γ -secretase para diminuir a formação de $\alpha\beta$ -42 e da placa senil está sendo testada atualmente em estudos de fase III. Também estão em andamento estudos com anticorpos monoclonais para combater o depósito de placas amiloides. É de se esperar que, em um futuro próximo, surjam novas terapêuticas para a doença de Alzheimer.

Na DA, é sabido que o peptídeo precursor à substância β -amiloide é produzido por duas clivagens proteolíticas sequenciais, as quais dependem de duas enzimas – β e γ -secretases. A γ -secretase representa um alvo potencialmente atraente, uma vez que determina a solubilidade do fragmento gerado pela criação de peptídeos de vários tamanhos. Porém, a maioria desses compostos não é específica para a clivagem da γ -secretase, podendo inibir do mesmo modo a transformação de outras proteínas envolvidas no desenvolvimento embrionário, na hematopoiese e na adesão celular. Compostos que visam ao substrato de acoplamento em vez do sítio ativo da enzima também estão sendo investigados como uma estratégia alternativa. A constatação de que alguns anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) análogos inibem preferencialmente a formação de $\alpha\beta$ -42 sobre $\alpha\beta$ -40 abriu uma nova janela terapêutica. Os progressos na concepção dos inibidores seletivos, assim como os resultados recentes obtidos em estudos com animais, comprovam que a γ -secretase permanece entre os melhores alvos para o controle terapêutico do acúmulo da proteína amiloide na doença de Alzheimer. O pleno entendimento da regulação da γ -secretase pode ainda descobrir novas diretrizes terapêuticas.

Em relação à DFT, acredita-se que a mutação no gene progranulina, que produz a proteína progranulina, seja responsável pelo desenvolvimento desse tipo de demência. Em estudo recente (Van Deerlin et al., 2010), foram usados tecidos cerebrais pós-

-morte para localizar com precisão variações no gene TMEM106B como fatores de risco para o desenvolvimento da DFT. O que todos os pacientes tinham em comum era o fato de terem lesões de proteínas TDP-43 em neurônios cerebrais. Os pesquisadores descobriram que as variantes do TMEM106B também tinham uma participação na DFT de pacientes com uma mutação da progranulina, os quais apresentavam invariavelmente essas lesões no cérebro.

Pacientes com mutação da progranulina que também herdaram duas cópias do alelo protetor TMEM106B não desenvolveram DFT ou a desenvolveram apenas em uma idade bem mais avançada do que o normal. Pessoas portadoras do alelo protetor TMEM106B têm mais progranulina em seu plasma sanguíneo, o que sugere que o alelo TMEM106B exerce a função de aumentar os níveis da proteína progranulina. A forma protetora desse alelo causa aumento dos níveis de progranulina no sangue, mas se ela também aumenta os níveis de progranulina no cérebro é uma questão ainda a ser estudada.

A compreensão desse mecanismo pode ser a base para o desenvolvimento de uma nova terapia para pacientes com uma mutação de progranulina. Além disso, pode ajudar outras pessoas na faixa de risco de demência.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O paradigma diagnóstico dos quadros demenciais até o advento da descoberta de marcadores biológicos estava sob a perspectiva da probabilidade, permanecendo o diagnóstico de certeza restrito, invariavelmente, às situações *post mortem*.

À medida que o instrumental clínico é acrescido de novas ferramentas, abre-se um novo horizonte para contemplar nomenclaturas diagnósticas para situações clínicas até então ausentes. O enriquecimento quanto às possibilidades de diagnóstico também amplia o espectro terapêutico farmacológico, o qual era restrito ao uso de poucas

substâncias com eficácia terapêutica comprovada.

O custo dessa abordagem clínica ainda restringe seu acesso em larga escala. Porém, à medida que se comprove sua interferência positiva no diagnóstico precoce e no tratamento eficaz nas doenças demenciais, será necessário ampliar seu uso para além das fronteiras da pesquisa. Assim, não é pretensioso falar que em nenhuma outra área da psiquiatria houve tamanha ampliação do conhecimento translacional quanto no campo que envolve o estudo das demências.

REFERÊNCIAS

- AARSLAND, D.; MOSIMANN, U. P.; MCKEITH, I. G. Role of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, v. 17, n. 3, p. 164-171, 2004.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
- AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-IV-TR*. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.
- BATHGATE, D. et al. Behaviour in frontotemporal dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurologica Scandinavica*, v. 103, n. 6, p. 367-378, 2001.
- BOURGEAT, P. et al. Beta-amyloid burden in the temporal neocortex is related to hippocampal atrophy in elderly subjects without dementia. *Neurology*, v. 74, n. 2, p. 121-127, 2010.
- BRAAK, H.; BRAAK, E. Neuropathological staging of alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, v. 82, n. 4, p. 239-259, 1991.
- BYRNE, J. Doença de Parkinson e demência com corpúsculo de Lewy. In: FORLENZA, O. V.; CARAMELI, P. (Ed.). *Neuropsiquiatria geriátrica*. Rio de Janeiro: Atheneu, 2000. p. 107-118.
- DUBOIS, B. et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurology*, v. 9, n. 11, p. 1118-1127, 2010.
- GALLUCCI NETO, J.; TAMELINI, M. G.; FORLENZA, O. V. Diagnóstico diferencial das demências. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 32, n. 3, p. 119-130, 2005.
- GALVIN, J. Dementia with Lewy bodies. *Archives of Neurology*, v. 60, n. 9, p. 1332-1335, 2003.
- HEYMAN, A. et al. Alzheimer's disease: a study of epidemiological aspects. *Annals of Neurology*, v. 15, n. 4, p. 335-341, 1984.
- HODGES, J. R.; MILLER, B. The classification, genetics and neuropathology of frontotemporal dementia. Introduction to the special topic papers: Part I. *Neurocase*, v. 7, n. 1, p. 31-35, 2001.
- HÖGLUND, K. et al. Plasma levels of beta-amyloid (1-40), beta-amyloid (1-42), and total beta-amyloid remain unaffected in adult patients with hypercholesterolemia after treatment with statins. *Archives of Neurology*, v. 61, n. 3, p. 333-337, 2004.
- IKONOMOVIC, M. D. et al. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*, v. 131, p. 1630-1645, 2008.
- KLUNK, W. E., et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of Neurology*, v. 55, n. 3, p. 306-319, 2004.
- LEWCZUK, P. et al. Amyloid beta peptides in cerebrospinal fluid as profiled with surface enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry: evidence of novel biomarkers in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, v. 55, n. 5, p. 524-530, 2004.
- LOGIUDICE, D. Dementia: an update to refresh your memory. *Internal Medicine Journal*, v. 32, n. 11, p. 535-540, 2002.
- MCKEITH, I. G. et al. Consensus guideline for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, v. 47, n. 5, p. 1113-1124, 1996.
- NEARY, D. et al. Frontotemporal lobar regeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, v. 51, n. 6, p. 1546-1554, 1998.
- NITRINI, R. Preclinical diagnosis of Alzheimer's disease: prevention or prediction? *Dementia & Neuropsychologia*, v. 4, n. 4, p. 259-261, 2010.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde: CID-10*. Geneva: Organização Mundial da Saúde, 1997.
- POULIN, P. et al. In vivo neuroanatomy of Alzheimer's disease: evidence from structural and functional brain imaging. *Brain and Cognition*, v. 49, n. 2, p. 220-225, 2002.
- ROMÁN, G. C. Defining dementia: clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. *Acta Neurologica Scandinavica*, v. 106, p. 6-9, 2002.

ROSEN, H. J. et al. Utility of clinical criteria in differentiating frontotemporal lobar degeneration (FTLD) from AD. *Neurology*, v. 58, n. 11, p. 1608-1615, 2002.

VAN DEERLIN, V. M. et al. Common variants at 7p21 are associated with frontotemporal lobar degeneration with TDP-43 inclusions. *Nature Genetics*, v. 42, n. 3, p. 234-239, 2010.

VAN DUIJIN, C. M. Epidemiology of the dementias: recent developments and new approaches. *Journal*

of Neurology Neurosurgery & Psychiatry, v. 60, n. 5, p. 478-488, 1996.

WALTER, U. et al. Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, v. 253, n. 4, p. 448-454, 2006.

YOSHITA, M. et al. Value of 123I-MIBG radioactivity in the differential diagnosis of DLB from AD. *Neurology*, v. 66, n. 12, p. 1850-1854, 2006.

O sono em condições psiquiátricas

Monica L. Andersen
Gabriel Natan Pires
Sergio Tufik

19

ASPECTOS GERAIS DO SONO

O sono é um comportamento biológico essencial na manutenção de diversas funções vitais do organismo, no qual se observa a alternância periódica entre atividade elétrica cerebral sincronizada e dessincronizada. Fisiologicamente, é considerado um estado funcional, cíclico e reversível que está presente em todas as faixas etárias e na maioria das espécies animais. Possui algumas características comportamentais, como uma imobilidade relativa e o aumento do limiar de resposta aos estímulos externos. O sono é também uma função

O sono é um comportamento biológico essencial na manutenção de diversas funções vitais do organismo, no qual se observa a alternância periódica entre atividade elétrica cerebral sincronizada e dessincronizada.

biológica ativamente regulada e organizada, a qual consiste em três processos: homeostático, determinado pela quantidade de sono e vigília; circadiano, que organiza as alternâncias entre sono e vigília durante as 24 horas do dia; ultradiano, que controla essa alternância entre os dois tipos de sono, movimento rápido dos olhos (REM, do inglês *rapid eye movement*) e não REM (NREM). Quando, porém, esse padrão de ciclo sono-vigília é alterado, alguns efeitos decorrentes podem surgir, como diminuição do nível de vigilância e prejuízo de atividades que requerem atenção e concentração, além de efeitos psicológicos, como ir-

ritabilidade, tensão, depressão, ansiedade e confusão.

A compreensão moderna do sono originou-se dos primeiros registros da atividade elétrica cerebral em humanos, mediante eletroencefalograma, que permitiram a identificação de diferentes padrões durante o sono e, ainda, proporcionaram uma riqueza de informações sobre os potenciais corticais relacionados a mudanças fisiológicas distintas em cada fase do sono. Desde 1930, os mecanismos envolvidos no ciclo sono-vigília vêm sendo estudados a fim de elucidar a participação fisiológica do sono no sistema nervoso central, bem como na modulação dos diversos sistemas funcionais do organismo. A ocorrência de períodos de sono com dessincronização da atividade eletrocortical foi descrita, em 1953, por Aserinsky e Kleitman. Esses autores também associaram a ocorrência dessa fase de dessincronização aos movimentos oculares rápidos. A determinação desses eventos concomitantes à ocorrência dos sonhos foi observada por Dement e Kleitman (1957) alguns anos depois.

Muitas alterações eletroencefalográficas acontecem no decorrer de uma noite de sono, indicando uma sucessão bem ordenada e cíclica de frequências de ondas nas fases de sono. As ondas elétricas cerebrais sofrem alterações que configuram diferentes fases do sono. Essas fases também podem ser evidenciadas pela avaliação continuada de diversos parâmetros funcionais, como respiração, movimentos dos olhos e mobilização dos músculos do pescoço e da face. Tais fases se repetem a intervalos mais

ou menos regulares, constituindo os ciclos de sono. A descoberta dos ciclos de sono despertou considerável interesse pelos mecanismos neurais envolvidos na geração e na manutenção do ciclo sono-vigília.

ESTRUTURA DO SONO

A polissonografia (PSG), introduzida na década de 1960, consiste no registro elétrico de vários fenômenos que ocorrem durante o sono, mediante eletroencefalograma (EEG), eletro-oculograma (EOG) e eletromiograma (EMG) submentoniano. Dependendo do objetivo do exame, outros parâmetros podem ser avaliados, tais como: eletrocardiograma (ECG), fluxo aéreo, movimento toracoabdominal, saturação da oxi-hemoglobina (SaO_2), ereção peniana e temperatura. A análise polissonográfica é feita em períodos sucessivos de 30 segundos, denominados épocas, nos quais predominam traçados que são analisados de acordo com o padrão de onda apresentado. Por meio da PSG, pode-se obter diversos parâmetros de sono (Quadro

19.1). Além disso, eventos relacionados ao sono e importantes ao diagnóstico de distúrbios específicos podem ser mensurados, como, por exemplo, apneias e hipopneias, oximetria, movimentos periódicos de pernas e alterações na posição corporal.

O sono é dividido em duas fases bem caracterizadas: o sono NREM e o REM, ou sono paradoxal. Esses dois estágios se alternam durante a noite, e suas funções distintas ainda não são bem esclarecidas. A primeira fase de sono que se manifesta em indivíduos normais é o NREM, caracterizado pela lentificação progressiva da atividade cortical. O sono NREM é composto por quatro estágios, nos quais ocorre progressiva lentificação da frequência e aumento da amplitude das ondas cerebrais. Um ciclo de sono completo consiste em uma sequência de sono NREM e REM, e cada ciclo tem duração média de 90 a 110 minutos. Em geral, são observados de 4 a 6 ciclos durante uma noite de sono. Cada ciclo é constituído de estágios que se diferenciam pelas ondas cerebrais predominantes em cada um, desde a vigília até o início do sono REM. Durante

QUADRO 19.1

DEFINIÇÃO DE VARIÁVEIS MENSURADAS DURANTE A POLISSONOGRRAFIA

VARIÁVEL	DEFINIÇÃO
Latência para o sono	Tempo transcorrido entre o início do registro e o início do sono
Latência do sono REM	Tempo transcorrido entre o início do sono e a primeira época de sono REM
Densidade do sono REM	Quantidade de movimentos oculares rápidos compreendidos em um período de sono REM
Tempo de registro	Tempo compreendido entre o início e o final do registro
Tempo total de sono	Tempo efetivo de sono durante o registro
Eficiência do sono	Porcentagem do tempo total de sono em relação ao tempo de registro
Microdespertares	Mudança súbita de frequência de EEG, englobando atividade alfa, beta e teta, com duração entre 3 e 15 segundos e precedida por, no mínimo, 10 segundos de sono. Deve ser acompanhada de aumento de tônus submentoniano quando associado ao sono REM

o sono, ocorre alternância dessas fases, predominando o sono NREM na primeira metade da noite e o sono REM na segunda (Fig. 19.1).

Vigília ou estágio 0

A vigília é um estado de atividade cerebral intensa que ocorre quando a pessoa está acordada. O registro eletroencefalográfico da vigília se caracteriza por ondas rápidas e de baixa amplitude, que indicam alto grau de atividade dos neurônios corticais. Esse estágio subdivide-se em dois: *vigília atenta*, caracterizada por ondas de baixa amplitude e alta frequência; e *vigília relaxada*, predominando diminuição do grau de atenção e tendência à sonolência. Nesse estado, há dessincronização das ondas e predomínio de atividade beta, cuja frequência é superior a 13 Hz. Movimentos oculares aleatórios, pestanejamento e um acentuado tônus muscular também predominam nesse estágio. Com o fechamento dos olhos,

evidenciam-se variados graus de atividade alfa (8 a 13 Hz), correspondentes ao estado de vigília relaxada.

Estágio 1

O estágio 1 é considerado uma fase de transição entre a vigília e o sono, podendo ser alcançado após alguns minutos do início do registro polissonográfico. Nesse estágio, nota-se o desaparecimento do ritmo alfa (característico da vigília), a atenuação da atividade elétrica cerebral caracterizada pela presença do ritmo teta (3 a 7 Hz) (Fig. 19.2) e a presença de movimentos oculares lentos. No estágio 1 do sono também é possível observar ondas agudas occipitais com amplitude de 20 a 75 μV e com duração de 80 a 120 ms. A transição do estágio 1 para o estágio 2 é caracterizada pelo aparecimento das ondas agudas do vértice, que são ondas com projeção nas regiões centrais, com duração de 50 a 20 ms e amplitude maior do que 250 μV .

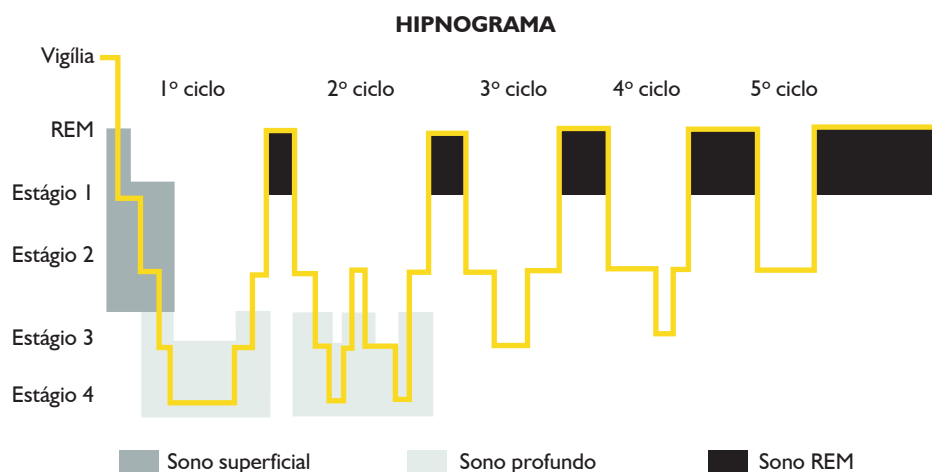


FIGURA 19.1

Hipnograma das fases do ciclo sono-vigília em humanos. Pode-se notar a predominância do sono de ondas lentas (sono profundo – estágios 3 e 4) na primeira metade da noite, ao passo que, na segunda metade, nota-se predomínio do sono REM. Também se observa que a duração dos períodos de sono REM aumenta ao longo da noite.

Estágio 2

O estágio 2 do sono é caracterizado pela sincronização da atividade elétrica cerebral e por ocorrência de grafoelementos típicos, como os fusos do sono e os complexos K (Fig. 19.2). Os fusos do sono têm origem no tálamo e são disparos neuronais súbitos (0,5 a 1,5 segundos), com frequência entre 11,5 e 14,5 Hz. O complexo K consiste em uma sequência de ondas com 2 ou 3 fases, com morfologia aguda, duração maior do que 0,5 segundo e amplitude geralmente maior do que $75 \mu V$, cujas projeções se dão em regiões centrais.

Estágios 3 e 4

Nos estágios 3 e 4 (sono de ondas lentas – SOL), o EEG é caracterizado pelo ritmo delta (0,5 a 2 Hz) e pela baixa atividade neuronal. A presença de 20 a 50% de ondas delta com amplitude superior a $75 \mu V$ caracteriza o estágio 3, e a presença de mais de 50% dessas ondas determina o estágio 4 (Fig. 19.2).

Sono REM

A hipotonia, que pode acentuar-se de forma progressiva desde o início do sono, atinge seu máximo após 70 a 120 minutos, quando tem início o sono REM. Pode-se observar um padrão eletroencefalográfico característico dessa fase, denominado ondas em dente-de-serra, de frequência entre 2 e 6 Hz e com maior amplitude nas regiões centrais. Esse estágio do sono é caracterizado por apresentar eventos tônicos (presentes durante todo o episódio de sono REM) e fásicos (intermitentes). Os principais eventos tônicos são a atonia muscular, a dessincronização do EEG e a perda do controle autonômico da temperatura. O evento fásico característico do sono REM é o movimento ocular rápido; contudo, pequenos abalos musculares, ondas ponto-genículo-occipitais (PGO), entre outros eventos, também podem ser observa-

dos. A frequência e a duração dos episódios de sono REM aumentam do primeiro ao último ciclo de sono, podendo durar até uma hora ao final da noite (ver Fig. 19.1).

O sono REM assemelha-se ao estado de vigília, pois, apesar de ser um estado de sono profundo, observa-se um EEG dessincronizado, porém com desaparecimento do tônus muscular. Essa fase do sono é muito sensível a numerosos fatores externos e internos. Estudos evidenciaram que a maioria dos sonhos ocorre durante o sono REM e apenas uma pequena fração se sucede no sono NREM.

Destaca-se que, segundo a recente classificação recomendada pela American Academy of Sleep Medicine (2005), algumas definições sobre o estagiamento do sono diferem dos estágios aqui apresentados, sobretudo em relação ao agrupamento dos estágios 3 e 4 em um único estágio denominado N3. Todavia, o entendimento da classificação aqui citada é necessário, uma vez que todos os resultados apresentados e debatidos a têm como base.

SONO E NEUROTRANSMISSORES

O sono prepara os indivíduos para retornarem à vigília de forma efetiva. Assim, tanto o sono NREM como o sono REM são fundamentais para manter uma vida saudável. Entretanto, a função de cada uma dessas fases ainda não é de todo conhecida. Assume-se que o sono NREM esteja relacionado com a liberação de hormônios, enquanto o aumento do fluxo sanguíneo cerebral e a consolidação da memória parecem envolver o sono REM. Portanto, pode-se sugerir que as necessidades dos indivíduos sejam supridas fisiologicamente pelo período total de sono. A arquitetura do sono depende da integridade anatômica e neuronal do cérebro; assim, o estudo dos sistemas neuromodulatórios do sistema nervoso central no controle do ciclo sono-vigília torna-se fundamental.

Muitas das funções do sono têm sido inferidas a partir de alterações fisiológicas

observadas em organismos submetidos a privação crônica ou aguda de sono. Com a identificação do sono REM em humanos por Aserinsky e Kleitman (1953), foi possível iniciar uma série de estudos envolvendo a privação seletiva dessa fase. Como consequência, foi possível observar que neurotransmissores distintos apresentam funções específicas nesse estágio. Assim, foi cunhado o conceito de sistemas neuronais REM-on, cuja atividade pode ser observada durante esse estágio, e REM-off, cuja atividade pode ser detectada em outros estágios, mas não no sono REM.

Em virtude de o sono ser gerado por mecanismos ativos do tronco cerebral e

manter a função de catecolaminas, pode-se prever que as alterações comportamentais observadas após a privação de sono REM sejam resultantes das alterações na funcionalidade dos neurotransmissores. Acredita-se que muitas das consequências da privação de sono estejam sob o controle dos sistemas de neurotransmissores. De fato, os neurotransmissores têm um papel muito importante na atividade cerebral durante o ciclo sono-vigília, sendo que cada um deles apresenta uma função específica em cada fase do sono. Assim, a dopamina, a noradrenalina, a acetilcolina e a serotonina, entre outros, são implicadas em diversas alterações comportamentais. Cada um desses circuitos cere-

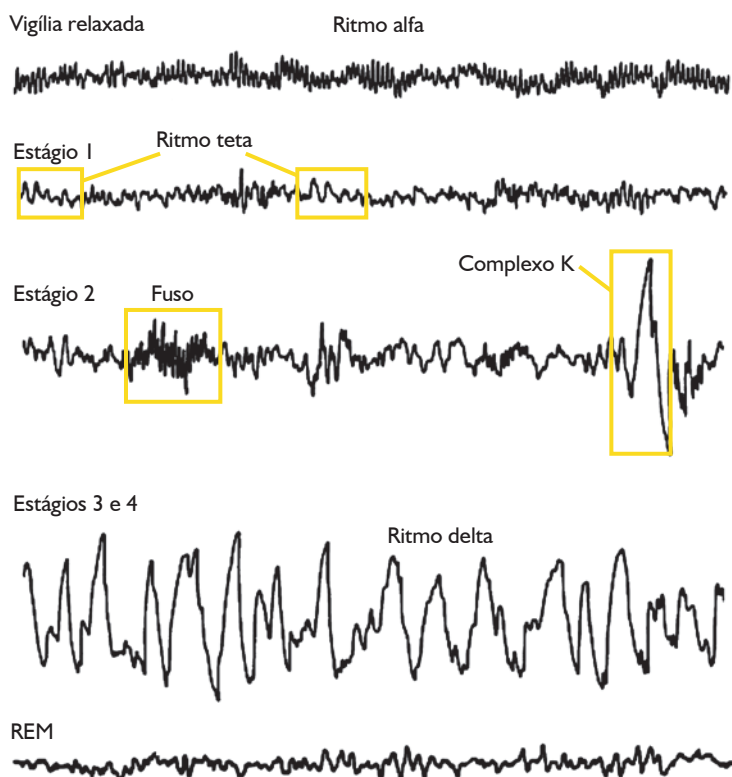


FIGURA 19.2

Registro eletroencefalográfico das fases do ciclo sono-vigília em humanos. Pode-se notar as ondas características de cada estágio de sono. Todavia, deve ser salientado que não basta o registro eletroencefalográfico para o estagiamento do sono, devendo ser adicionados pelo menos o eletro-oculograma e o eletromiograma submentoniano.

brais apresenta características específicas e emite projeções para diferentes regiões do cérebro, evocando efeitos distintos e simultâneos. Portanto, a atividade neuronal dessas moléculas químicas é alterada de acordo com a fase do ciclo sono-vigília em que o organismo se encontra. O Quadro 19.2 apresenta os principais neurotransmissores e neuromoduladores envolvidos com o sono, suas funções no ciclo sono-vigília e sua classificação quanto a REM-on e REM-off.

SONO NOS DIAS ATUAIS

Os hábitos da sociedade moderna têm exercido impactos negativos na qualidade de vida do homem. As longas jornadas de trabalho e o aumento das atividades cotidianas são apenas alguns dos motivos que fazem com que as horas de sono sejam cada vez mais reduzidas. Dados recentes indicam que privação de sono aguda ou débito de sono cumulativo têm sido relacionados

QUADRO 19.2

PRINCIPAIS NEUROTRANSMISORES
RELACIONADOS AO SONO E SUAS FUNÇÕES

NEUROTRANSMISSOR	REM-ON/REM-OFF	FUNÇÕES NO CICLO SONO-VIGÍLIA
Acetilcolina	REM-on	Promove dessincronização cortical. Atividade na vigília e no sono REM.
Adenosina	REM-off	Propõe-se que o aumento das concentrações de adenosina extracelular, proveniente de diversas atividades metabólicas, iniba a atividade de células relacionadas à vigília, promovendo o sono.
Dopamina	REM-on	Atividade constante ao longo do ciclo sono-vigília. Importante à geração do sono REM. Privação de sono REM leva a supersensibilidade dopaminérgica.
GABA	REM-on	Importante para a manutenção do sono de ondas lentas. Responsável pela inibição dos neurônios REM-off monoaminérgicos.
Hipocretina	REM-off	Relacionada à vigília. Deficiência no sistema hipocretinérgico está relacionada a narcolepsia.
Histamina	REM-off	Promove ativação cortical.
Noradrenalina	REM-off	Atividade decrescente da vigília ao sono REM. Estimula ativação cortical e alerta; contudo, não é determinante da indução de vigília.
Serotonina	REM-off	Relacionada à geração do sono. O acúmulo deste neurotransmissor durante a vigília parece facilitar o início do sono.
Glutamato	REM-on	Promove vigília por meio de neurônios que compõem o sistema ativador reticular ascendente (SARA), localizado no tronco encefálico.

Dados recentes indicam que privação de sono aguda ou débito de sono cumulativo têm sido relacionados a doenças metabólicas e cardiovasculares, bem como a diversas comorbidades neurocomportamentais e causas de mortalidade, evidenciando que a duração do sono é essencial para uma vida saudável.

a doenças metabólicas e cardiovasculares, bem como a diversas comorbidades neurocomportamentais e causas de mortalidade, evidenciando que a duração do sono é essencial para uma vida saudável.

Ainda que o sono ocupe aproximadamente um terço do nosso tempo de vida, é cada vez maior o tempo que passamos acordados. A prevalên-

cia dos distúrbios de sono está aumentando nas sociedades modernas, uma vez que a exposição constante a luz artificial e atividades interativas, como a televisão e a Internet, combinam-se com as pressões socioeconômicas, reduzindo o período de sono. A compreensão da fisiologia do sono e da vigília tem dominado o interesse de numerosos estudiosos nas últimas décadas, fazendo com que a função do sono se destaque entre a comunidade científica, sendo que os efeitos de sua perda caminham na mesma direção. Todavia, ainda não há um entendimento global do impacto sobre a saúde e as condições clínicas em consequência da privação de sono.

A privação do sono é uma preocupação social relevante, com implicações importantes na saúde e no desempenho individual. A perda de sono provoca insônia e é responsável pelo aumento da frequência de erros e acidentes, algumas vezes levando a eventos catastróficos. Além disso, provoca deficiências em vários aspectos do funcionamento neurocomportamental, como aprendizagem, atenção e desempenho cognitivo, e no humor, podendo contribuir para resultados prejudiciais em termos de saúde. Pouco se sabe sobre os efeitos da prática comum de diminuir o tempo de sono cronicamente, tendo como resultante um tempo

total menor de sono durante a semana ou mesmo durante períodos mais prolongados. As questões relativas às deficiências no desempenho decorrentes da redução crônica de sono e sua relevância sobre as muitas atividades humanas que necessitam ser desempenhadas durante as 24 horas do dia, sete dias por semana (p. ex., produção industrial, transporte, segurança pública), demandam, ainda, estudos mais profundos.

Se, por um lado, o sono costuma ser visto como um estado livre de qualquer estresse (exceto pelos quadros de distúrbios de sono), que deveria servir para recuperar o organismo dos eventos ocorridos durante a vigília, por outro, sua privação é considerada uma condição inerente ao estresse e é provável que não se possa separar por completo os efeitos da privação do sono daqueles provocados pelo estresse geral. De fato, a supressão do sono por períodos breves ou prolongados gera, indubitavelmente, algum estresse ao organismo. A privação crônica de sono promove elevações recorrentes nas concentrações de glicocorticoides e aumenta significativamente a carga alostática, levando a neuroadaptações (reduções na neuroplasticidade e na neurogênese) que incidem de modo direto no desenvolvimento de doenças, sejam psiquiátricas ou não, sobretudo em indivíduos vulneráveis.

Uma vez que cada sistema orgânico tem um papel distinto e essencial na adaptação de mudanças ambientais contínuas e desafiadoras, torna-se fundamental a condução de estudos que investiguem as maneiras pelas quais esses sistemas são afetados pela perda de sono.

A supressão do sono por períodos breves ou prolongados gera, indubitavelmente, algum estresse ao organismo.

RELAÇÃO ENTRE SONO E TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

A história do estudo do sono a partir de uma perspectiva psiquiátrica data do início do sé-

culo XX, quando relações entre sono e comportamentos específicos, tanto em animais quanto em humanos, foram detalhadamente descritas. Mais tarde, começaram a ser descritas as relações entre a interação do sono e os transtornos psiquiátricos. Esses estudos levaram a resultados diversos, dependendo do transtorno psiquiátrico ou da característica de sono abordada; contudo, algumas conclusões generalistas podem ser previamente elencadas. Dentre elas, pode-se salientar a clara bidirecionalidade da associação entre transtornos psiquiátricos e sono (Fig. 19.3). Ademais, pode-se afirmar o mesmo para comportamentos ou condições psiquiátricas pontuais que não caracterizam, necessariamente, um transtorno.

Assim, pode-se afirmar que o sono influencia e é influenciado por transtornos ou condições psiquiátricas específicas. Como evidência disso, e em caráter de exemplo, pode-se citar os relatos de comportamentos agressivo e antissocial apresentados por indivíduos privados tanto de sono REM quanto de sono total (evidência de manipulação de sono influenciando padrões comporta-

mentais), bem como as alterações na arquitetura do sono de pacientes com transtorno da personalidade antissocial (evidência de transtorno psiquiátrico levando a alteração de sono).

Devido à etiologia difusa e a características distintas entre os diversos transtornos psiquiátricos e à bidirecionalidade dos temas tratados, as seções seguintes abordarão os principais transtornos psiquiátricos e seus efeitos sobre o sono, os principais distúrbios de sono de relevância psiquiátrica e, por fim, os efeitos psiquiátricos e comportamentais da privação e da restrição de sono.

TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS E SEUS EFEITOS SOBRE O SONO

Diversos são os transtornos psiquiátricos que afetam o sono de alguma maneira. De fato, considerando a manifestação diversa dos transtornos psiquiátricos, os efeitos sobre os padrões do sono variam de acordo com a entidade clínica abordada, não havendo achados polissonográficos específicos ou

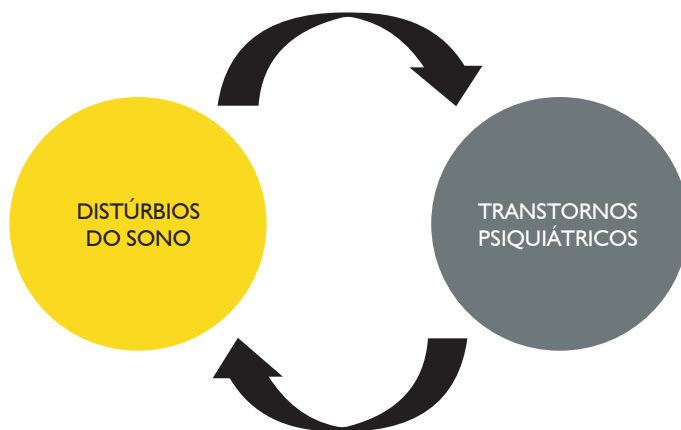


FIGURA 19.3

Bidirecionalidade entre distúrbios de sono e transtornos psiquiátricos. Nota-se que ambos os temas interagem e afetam-se mutuamente, embora não sejam codependentes. Essa bidirecionalidade pode ser explicada por fatores comuns na neurobiologia do sono e de seus distúrbios em relação à dos transtornos psiquiátricos.

exclusivos para qualquer transtorno psiquiátrico, mas um padrão de sono característico, composto pela soma de alterações de sono inespecíficas. Assim, os transtornos psiquiátricos serão abordados separadamente em relação aos efeitos relativos ao sono.

Transtornos do humor

É seguro afirmar que todos os transtornos do humor acarretam alguma alteração sobre o sono. Contudo, essas alterações são bastante variáveis.

É seguro afirmar que todos os transtornos do humor acarretam alguma alteração sobre o sono. Contudo, essas alterações são bastante variáveis. As queixas de sono entre os pacientes com transtornos do

humor vão de sonolência e hipersonia a insônia.

Transtorno depressivo maior

O transtorno depressivo maior (TDM) apresenta diversos efeitos sobre o sono, relativos, sobretudo, aos ritmos circadianos, às queixas subjetivas de sono e à arquitetura do sono.

Sobre os ritmos circadianos, notam-se efeitos no padrão de secreção hormonal, principalmente em relação ao hormônio de crescimento (GH) e ao cortisol. De maneira geral, pacientes depressivos apresentam aumento das concentrações diurnas e diminuição das concentrações noturnas de GH, hormônio que costuma ser secretado à noite, durante o sono de ondas lentas. Já em relação ao cortisol, ocorre um aumento geral da secreção, com consequente diminuição da amplitude circadiana dos padrões de liberação desse hormônio. Somado a isso, pacientes depressivos não tratados apresentam diminuição na amplitude da curva de temperatura circadiana.

Quanto às queixas de pacientes depressivos, os relatos variam de insônia a hipersonia diária. Também são frequentes:

cansaço diurno, fadiga e, sobretudo, despertar precoce e incapacidade de voltar a dormir, caracterizando insônia de despertar precoce.

As alterações polissonográficas relativas ao TDM são diversas e incluem instabilidade do sono NREM, com diminuição da porcentagem de sono de ondas lentas e aumento da de sono REM, bem como da quantidade de movimentos fásicos durante este período. Contudo, o achado polissonográfico mais relevante e característico do TDM é a redução da latência do sono REM.

O achado polissonográfico mais relevante e característico do TDM é a redução da latência do sono REM.

Por fim, destacam-se os efeitos antidepressivos da privação seletiva de sono REM, com significativa melhora nos sintomas. Todavia, essa prática não pode ser tomada como terapia ao TDM, devido aos efeitos deletérios da privação crônica de sono e à efemeridade dos efeitos benéficos.

Distímia

Assim como as características gerais da distímia, o padrão de sono dos pacientes distímicos é semelhante ao daqueles com TDM. Esses pacientes queixam-se tanto de insônia quanto de hipersonia e apresentam diminuição na porcentagem do sono de ondas lentas, aumento da densidade de sono REM e diminuição da latência para sono REM. Além disso, é comum o aumento do estágio 1 no sono NREM.

Transtorno bipolar

As características de sono dos indivíduos com transtorno bipolar não são próprias do transtorno em si, mas, mais especificamente, da fase do transtorno na qual o indivíduo se encontra. Durante a fase depressiva, os achados polissonográficos são muito se-

As características de sono dos indivíduos com transtorno bipolar não são próprias do transtorno em si, mas, mais especificamente, da fase do transtorno na qual o indivíduo se encontra.

melhantes ao encontrado em pacientes com TDM. Já a fase de mania é caracterizada por diminuição da necessidade de sono, sendo que o paciente dorme de 2 a 4 horas por noite sem sensações subjetivas de cansaço ou fadiga posterior.

Nessa fase, os pacientes demonstram marcante diminuição no tempo total de sono, na latência para sono REM e na porcentagem de sono de ondas lentas. Comparando a fase de depressão à de mania, nota-se que a primeira apresenta eficiência de sono maior.

Ciclotimia

Os efeitos da ciclotimia sobre o sono se fazem presentes tanto durante os episódios maníacos quanto durante os períodos depressivos. Durante os episódios de mania, o paciente ciclotímico relata profunda dificuldade de adormecer. Já pacientes em estado depressivo queixam-se de cansaço noturno e fadiga e apresentam sono fragmentado, com diminuição no sono de ondas lentas e na latência para sono REM.

Depressão pós-parto

Debates recentes têm discutido se a depressão pós-parto (DPP) pode ser considerada uma entidade clínica distinta do TDM ou se seria a mesma condição manifestada em um contexto específico. De fato, em relação ao sono, os sintomas de ambos são semelhantes.

Todavia, a principal relação entre sono e DPP difere daquela encontrada em outros transtornos do humor, nos quais o principal foco é o efeito do transtorno em si sobre os parâmetros do sono. Na DPP, nota-se uma

grande importância da qualidade do sono durante a gravidez para seu início e sua prevalência.

O sono durante a gravidez é substancialmente diferente do sono normal e, em geral, de qualidade inferior. Isso se deve a diversos fatores, dentre os quais maior e mais frequente fluxo urinário, nictúria, enjoos, lombalgia, dificuldades de assumir posições habituais de sono, desconforto pelos movimentos fetais, câibras e influências hormonais. Estudos recentes têm demonstrado que o sono de baixa qualidade durante a gravidez, gerado pelos fatores citados, somados a restrição voluntária de sono e possíveis distúrbios do sono, é um grande fator de risco para desencadeamento da DPP, sobretudo em mulheres suscetíveis.

Transtorno afetivo sazonal

O transtorno afetivo sazonal (TAS), também denominado depressão sazonal, é um transtorno do humor de caráter depressivo, cuja manifestação se dá durante os meses de outono e inverno, seguido de remissão nas estações de primavera e verão. Dentre as principais causas para o surgimento desse transtorno, destaca-se a falta de luz natural no inverno, motivo pelo qual as maiores prevalências de TAS são encontradas em países nórdicos, de modo mais específico nos escandinavos. O caráter sazonal da manifestação do TAS e sua estreita relação com a disponibilidade de luz natural tornam esse transtorno especialmente relevante sob a ótica da cronobiologia.

Mesmo sendo o transtorno referido como depressão, alguns sintomas do TAS são antagônicos ou diferentes dos sintomas apresentados por indivíduos com TDM. Enquanto o TDM é acompanhado por perda de peso e apetite e queixas que variam entre insônia e hipersonia, indivíduos com TAS queixam-se majoritariamente de hipersonia, com aumento significativo do tempo total de sono, acompanhado por ganho de peso e aumento do apetite, sobretudo por carboidratos.

Transtornos de ansiedade

Assim como os transtornos do humor, os transtornos de ansiedade apresentam estreita relação com o sono. De modo geral, observa-se nesses transtornos a presença de insônia de início de sono e insônia de manutenção.

Assim como os transtornos do humor, os transtornos de ansiedade apresentam estreita relação com o sono. De modo geral, observa-se nesses transtornos a presença de insônia de início de sono e insônia de manutenção, diferentemente da insônia de despertar precoce observada em pacientes com TDM.

No caso dos transtornos de ansiedade, deve-se ter cuidado ao analisar o sono em indivíduos medicados. Boa parcela dos medicamentos e das terapias para os transtornos de ansiedade são hipnagênicos. Sendo assim, é necessário cautela para estabelecer se determinado padrão ou alteração de sono é característica intrínseca do transtorno de ansiedade ou efeito da medicação empregada.

Transtorno de ansiedade generalizada

As queixas de sono em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (TAG) são bastante características e envolvem dificuldade de iniciar e manter o sono (insônia inicial e de manutenção), sono não reparador e fadiga. Ainda que essas queixas sejam características dessa população de pacientes, nenhuma delas é específica a esse transtorno.

De modo semelhante, os achados polissonográficos nesses indivíduos também são inespecíficos: aumento na latência de sono, na porcentagem de sono de estágio 1 e 2, na latência para sono REM e na frequência e na duração de despertares; e diminuição na eficiência de sono, na porcentagem de sono de ondas lentas e na porcentagem de sono REM. Além disso, escores de ansiedade são positivamente correlacionados a número de

despertares, latência para estágio 1 e porcentagem de estágio 2.

Transtorno de pânico

Entre 44 e 71% dos pacientes com transtorno de pânico apresentam pânico noturno. Essa condição caracteriza-se por despertares abruptos, geralmente na transição entre o estágio 2 e o sono de ondas lentas, e apresentação dos sintomas típicos das crises de pânico. Após a crise, os indivíduos apresentam hiperexcitabilidade e dificuldade de voltar a dormir.

Os pacientes apresentam insônia de início de sono. Essa constatação parece ser advinda da ansiedade antecipatória e do medo de ter um episódio de pânico durante o sono. Além da dificuldade de iniciar o sono, também é relatada a ocorrência de alucinações hipnagógicas e paralisia do sono, bem como de parassonias como terror noturno e sonambulismo. Entre os achados polissonográficos dos pacientes com transtorno de pânico, destaca-se a diminuída eficiência de sono.

Transtorno de estresse pós-traumático

Os pacientes acometidos pelo transtorno de estresse pós-traumático são caracterizados pelo estado de hipervigilância. Decorrem desse estado os sintomas de hiperexcitabilidade, dificuldade de concentração e dificuldade de adormecer, levando a consequente insônia. São corriqueiros, também, os sonhos relacionados ao evento desencadeador do transtorno, os quais estão associados a despertares ansiosos.

Entre os parâmetros objetivos de sono alterados nos pacientes com esse transtorno, destacam-se a eficiência e a quantidade total de sono diminuídas e o aumento da frequência e da duração de despertares e da latência de sono. Por fim, corroborando o estado de hipervigilância e hiperexcitabilidade, são observados menor tônus

parassimpático, tanto no sono REM como no NREM; aumento da atividade de ondas beta; diminuição da atividade delta e despertares após o sono REM.

Transtorno obsessivo-compulsivo

As características de sono de pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) se assemelham às aquelas apresentadas por indivíduos hígidos. De fato, estudos recentes, sobretudo em pacientes não institucionalizados, não têm demonstrado diferença em relação ao sono normal. Essa afirmação, somada aos diversos estudos que demonstram algum tipo de alteração de sono nos indivíduos com TOC, produz dados inconsistentes, em especial em relação à continuidade e à manutenção do sono. Deve-se atentar para o fato de que diversos estudos direcionados à investigação da relação entre TOC e sono foram conduzidos em pacientes com TDM comórbido. Entre as alterações mais documentadas em pacientes com TOC, destacam-se a diminuição do tempo total, da eficiência de sono e da latência para sono REM, bem como aumento do número de despertares.

Fobia social

Entre os transtornos de ansiedade abordados, a fobia social parece ser aquele cujas características de sono mais se assemelham às do sono normal. Em geral, as variáveis polissonográficas apresentam valores normais. Entretanto, queixas de insônia e de distúrbios idiossincráticos de sono são comuns.

Transtornos da personalidade

Entre os transtornos da personalidade, aqueles com relação mais bem elucidada com o sono são o transtorno da personalidade an-

tissocial e o transtorno da personalidade *borderline*, ambos categorizados como integrantes do grupo B de transtorno do humor. Deve-se salientar de antemão que boa parte dos estudos que abordam as características de sono desses dois transtornos os apresenta de maneira comórbida. Assim, a distinção entre eles deve ser criteriosa para a correta avaliação da adequação dos parâmetros de sono.

Entre os transtornos da personalidade, aqueles com relação mais bem elucidada com o sono são o transtorno da personalidade antissocial e o transtorno da personalidade *borderline*.

Transtorno da personalidade antissocial

De maneira geral, as queixas de sono de indivíduos com transtorno da personalidade antissocial (TPAS) são difusas e marcadas por um sono de baixa qualidade. De fato, parece existir uma forte e positiva correlação entre baixa qualidade do sono e impulsividade e agressividade, características inerentes a pacientes com TPAS. Entre as principais queixas de sono desses pacientes destacam-se a dificuldade de iniciar o sono, o expressivo número de despertares noturnos e a excessiva sonolência diurna.

Ao exame polissonográfico, as principais alterações dizem respeito ao sono NREM. Uma diminuição no tempo de sono nos estágios 2 e 3 e um aumento no tempo de sono no estágio 4 são observados. Quando são considerados indivíduos com TPAS com grave desvio de conduta, essas alterações de arquitetura do sono tornam-se ainda mais evidentes. É interessante salientar que o aumento do tempo do estágio 4 do sono NREM não é um achado específico para o TPAS; contudo, é comum a diversas condições nas quais se observa comportamento agressivo proeminente.

Transtorno da personalidade borderline

Ao contrário do observado em relação ao TPAS, o estágio de sono mais afetado em pacientes com transtorno da personalidade *bordeline* (TPB) é o sono REM. Nesses pacientes, observa-se diminuição da latência e aumento da densidade do sono REM, sobretudo no primeiro ciclo de sono da noite. A relação entre a densidade do sono REM e o TPB é significativa a ponto de esse achado polissonográfico ser considerado por alguns autores como fator de suscetibilidade para o transtorno.

Considerando as demais alterações de sono, os pacientes com TPB podem apresentar diminuição no tempo total de sono, aumento na duração dos despertares e aumento na latência de sono. Além disso, é comum a ocorrência de insônia nesses indivíduos.

Esquizofrenia

Os relatos de alterações no sono de pacientes esquizofrênicos são comuns, embora inespecíficos. Estima-se que 30 a 80% desses indivíduos apresentem alguma queixa, dependendo da gravidade da sintomatologia psicótica considerada. São comuns as queixas de insônia, tanto de início de sono quanto de despertar precoce, despertares noturnos, sono superficial e aumento do tempo no leito. Além disso, são observados distúrbios de ritmo circadiano, podendo incluir a inversão parcial ou completa de ciclo sono-vigília e a adoção de padrão irregular e polifásico de sono.

Em relação aos parâmetros de sono observáveis na PSG, nota-se evidente diferença quando se considera o estágio do transtorno e, sobretudo, a presença de medicação. Essa diferença é especialmente importante em parâmetros relacionados ao sono REM. De modo geral, pacientes esquizofrênicos em fase aguda apresentam aumento na latência de sono, diminuição

do tempo no estágio 4 e latência para sono REM reduzida e de densidade de sono REM aumentada, com tempo variável de sono relativo a esse estágio. Com o desenvolvimento da doença e a adesão à medicação, são observadas melhoras nessas alterações; contudo, elas permanecem intermediárias entre pacientes esquizofrênicos agudos e indivíduos hígidos. Outra interessante diferença nos padrões de sono entre a esquizofrenia no período agudo e no período crônico é a ausência de rebote de sono REM após privação seletiva no primeiro caso, ao passo que, no segundo, esse rebote é maior do que o esperado para indivíduos saudáveis.

Por fim, existe uma interessante correlação entre esquizofrenia e apneia obstrutiva do sono. Considerando as estratégias terapêuticas para tratamento de esquizofrenia, o uso de antipsicóticos atípicos tem se tornado uma opção comum e eficaz. Esses fármacos possuem importante efeito metabólico sobre a resistência à insulina e à leptina, levando a aumento rápido no índice de massa corporal e, consequentemente, a obesidade, predispondo esses pacientes, por fim, a desenvolver a síndrome da apneia obstrutiva do sono. Todavia, deve-se salientar que o surgimento da apneia obstrutiva não é uma consequência da esquizofrenia, mas um efeito indesejado decorrente do tratamento desse transtorno, não havendo relação direta entre essas duas condições.

Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade

Relações interessantes entre transtornos do movimento relacionados ao sono e o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) têm sido descritas. Em estudos recentes, foi demonstrado

Relações interessantes entre transtornos do movimento relacionados ao sono e o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade têm sido descritas.

que cerca de 26% dos adultos acometidos pela síndrome das pernas inquietas apresentavam TDAH. Porcentagens semelhantes não foram encontradas em outros distúrbios do sono, como insônia (5%), nem em indivíduos saudáveis (6%). Além disso, em crianças, tanto a síndrome das pernas inquietas quanto o transtorno dos movimentos periódicos dos membros são correlacionados com o TDAH, sobretudo com o subtipo hiperativo-impulsivo, o qual também apresenta relevante ligação com os distúrbios respiratórios do sono. Os relatos desses distúrbios variam entre 50 a 76% das crianças com TDAH. Do mesmo modo, relatos de ronco são comuns ao mesmo subtipo desse transtorno.

Considerados juntos, a prevalência relativamente alta de transtornos do movimento e distúrbios respiratórios do sono em indivíduos com TDAH explica a baixa qualidade de sono nesses pacientes, com porcentagem diminuída de sono de ondas lentas, bem como queixas de sonolência diurna.

Transtornos da alimentação

Interessantes relações entre sono e transtornos da alimentação têm sido documentadas. Salienta-se a importância do diagnóstico diferencial desses transtornos em relação ao distúrbio alimentar do sono, parassonia na qual o indivíduo é acometido por frequentes despertares e incapacidade de voltar a dormir sem comer ou beber.

Anorexia nervosa

Pacientes anoréxicos geralmente se encontram em estado de hiperexcitabilidade. Em concomitância com esse estado, estudos polissonográficos demonstram sono fragmentado e superficial, explicitado por diminuído tempo total e eficiência de sono, redução no tempo de sono de ondas lentas e aumento no tempo de sono em estágio 1. As queixas de sono de baixa qualidade são comuns,

mas não caracterizam queixa clássica ou condicional para o transtorno.

Devido à alta comorbidade com transtornos do humor, tornam-se comuns os achados de diminuição na latência para sono REM, assim como em pacientes com TDM. Divergências na literatura discutem se as melhoras observadas nos parâmetros de sono de pacientes anoréxicos mediante o ganho de peso são apenas subjetivas ou podem ser objetivas.

Bulimia nervosa

Em relação aos pacientes com bulimia nervosa, é comum a tendência de se alimentar em excesso durante a noite e dormir pela manhã, assim como o aumento da sensação subjetiva de sono após alimentação em padrão *binge*. Além disso, têm sido descritos, nesses pacientes, casos de sonambulismo.

Os parâmetros de sono em pacientes bulímicos parecem não ser muito diferentes do sono normal, exceto por leve aumento na densidade de sono REM no primeiro ciclo de sono da noite.

DISTÚRBIOS DE SONO E EFEITOS PSIQUIÁTRICOS E COMPORTAMENTAIS

Como já referido, a relação entre sono e transtornos psiquiátricos é claramente bidirecional. Na seção anterior, foram abordados os principais transtornos psiquiátricos que levam a distúrbios do sono ou a alteração em seus padrões normais. Em contrapartida, nesta seção, serão abordados os principais distúrbios do sono como doença primária ou em associação com transtornos psiquiátricos, predispondo ou estando relacionados a alterações psiquiátricas e comportamentais.

A nomenclatura e a divisão dos distúrbios abordados neste capítulo se baseiam na *Classificação Internacional de Distúrbios de Sono – Revisada*, publicada pela American Academy of Sleep Medicine (2005) (Quadro 19.3).

QUADRO 19.3**PRINCIPAIS DISTÚRBIOS DO SONO, ADAPTADO
DA CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DOS DISTÚRBIOS
DE SONO – REVISADA****I. Insônias**

Insônia de ajustamento ou aguda
Insônia psicofisiológica
Insônia paradoxal
Insônia idiopática
Insônia devida a doenças mentais
Insônia por higiene inadequada do sono
Insônia comportamental da infância

II. Distúrbios respiratórios do sono

Síndrome da apneia central do sono
Apneia central primária
Apneia central devida a padrão
de respiração de Cheyne-Stokes
Apneia central devida a
respiração periódica de alta altitude
Apneia central devida a condições
médicas que não Cheyne-Stokes
Apneia primária da infância
Síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS)
SAOS do adulto
SAOS pediátrica
Síndromes da hipoventilação/hipoxemia
relacionada ao sono
Hipoventilação alveolar não
obstrutiva do sono, idiopática
Síndrome da hipoventilação
alveolar central congênita

III. Hipersonias de origem central

Narcolepsia com cataplexia
Narcolepsia sem cataplexia
Narcolepsia causada por
condições médicas
Narcolepsia inespecífica
Hipersonia recorrente
Síndrome de Kleine-Levin
Hipersonia relacionada à menstruação
Hipersonia idiopática com
tempo de sono prolongado
Hipersonia idiopática sem
tempo de sono prolongado
Síndrome do sono insuficiente
induzido comportamentalmente

IV. Distúrbios do ritmo circadiano do sono

Distúrbio da fase de sono atrasada
Distúrbio da fase de sono avançada
Ritmo irregular de sono-vigília
Distúrbio do tipo livre curso
Distúrbio do ritmo circadiano por
mudança de fuso horário (*jet lag*)
Distúrbio do ritmo circadiano
do tipo trabalho de turno

V. Parassonias

Distúrbios do despertar (do sono NREM)
Despertar confusional
Sonambulismo
Terror noturno
Parassonias comumente
relacionadas ao sono REM
Distúrbios comportamental do sono REM
Paralisia do sono isolada e recorrente
Pesadelos
Outras parassonias
Distúrbios dissociativos relacionados ao sono
Enurese do sono
Alucinações hipnagógicas
Distúrbio alimentar do sono

**VI. Distúrbios do movimento
relacionados ao sono**

Síndrome das pernas inquietas
Distúrbio dos movimentos
periódicos dos membros
Bruxismo relacionado ao sono

VII. Sintomas isolados

Pequeno ou grande dormidor
Ronco
Sonilóquio
Mioclonia de início de sono
Mioclonia benigna da infância
Tremores hipnagógicos dos pés
Mioclonia proprioespinal de início de sono
Mioclonia fragmentária excessiva

Insônias

A insônia é certamente o distúrbio de sono mais comum na psiquiatria, sendo um achado bastante inespecífico, encontrado em associação a diversas condições psiquiátricas, como transtornos do humor, de ansiedade e psicoses. Do mesmo modo, os efeitos comportamentais também são inespecíficos e in-

A insônia é certamente o distúrbio de sono mais comum na psiquiatria, sendo um achado bastante inespecífico, encontrado em associação a diversas condições psiquiátricas.

cluem sintomas de ansiedade, depressão e irritabilidade, acompanhados de déficit de memória e atenção.

Algumas classificações específicas de insônia são de especial interesse à psiquiatria. Dentre elas, destacam-se a asso-

ciada a uso crônico de substâncias, a psicofisiológica e a paradoxal. A insônia associada a uso crônico de substâncias é relatada principalmente em relação às substâncias depressoras do sistema nervoso central, como o álcool, que, apesar de provocar um estado prévio de sonolência, leva a fragmentação de sono e insônia de despertar precoce. Por modos distintos, substâncias estimulantes também podem levar a quadros de insônia.

A insônia fisiológica é resultado de uma tensão somatizada e aprendida, sendo caracterizada como uma insônia comportamental. Nesse caso, a presença de ansiedade generalizada ou qualquer outro transtorno psiquiátrico não é determinante, estando os problemas centralizados no sono. Assim, a má higiene de sono e a expectativa de uma noite ruim de sono conduzem ao quadro. A insônia paradoxal, também conhecida como insônia de má percepção, caracteriza-se pela queixa de insônia ou de sono não reparador, concomitante com a inobservância de qualquer alteração no tempo total de sono ou qualquer outra variável polissonográfica que possa caracterizar a insônia em si. Desse modo, a queixa de insônia baseia-se na má

percepção do paciente em relação ao próprio sono.

Por fim, queixas de insônia são comuns em transtornos de ansiedade e do humor. No primeiro caso, observa-se, de modo genérico, presença de insônia de início de sono e de manutenção. Isso pode ser devido, por exemplo, a rituais de início de sono em pacientes com TOC, expectativas criadas em relação ao próprio sono em pacientes com TAG ou receio de possíveis acontecimentos durante esse estado em pacientes com transtorno de estresse pós-traumático. No segundo caso, sobretudo em pacientes depressivos, são comuns as queixas de insônia de despertar precoce.

Apneia obstrutiva do sono

Entre os distúrbios respiratórios do sono, a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é a que possui relação mais bem identificada com condições psiquiátricas. Nessa síndrome, são clássicos os relatos de aumento na prevalência de sintomas de transtornos psiquiátricos específicos ou de comportamento isolados, como déficits de memória, de concentração e de atenção, irritabilidade e agressividade. Essas condições podem ser devidas tanto a fragmentação de sono quanto a hipoxemia intermitente e sonolência excessiva diurna inerente a apneia.

Contudo, a relação com transtornos psiquiátricos propriamente ditos não é devidamente caracterizada, existindo relatos da associação da SAOS com ansiedade, episódios de pânico noturno e episódios psicóticos. Ademais, a relação da SAOS com transtorno do humor é bastante abordada. Sabe-se que, dentre os transtornos psiquiátricos,

Entre os distúrbios respiratórios do sono, a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é a que possui relação mais bem identificada com condições psiquiátricas.

a maior prevalência de SAOS ocorre entre pacientes depressivos; entretanto, a natureza dessa relação é pouco entendida.

Narcolepsia

A narcolepsia é uma condição neurológica de caráter genético que afeta a regulação do sono e cuja prevalência é de cerca de 0,02 a 0,18%. Esse distúrbio do sono é caracterizado por quatro sintomas clássicos: sonolência diurna, paralisia do sono, alucinações hipnagógicas e cataplexia.

A narcolepsia é uma condição neurológica de caráter genético que afeta a regulação do sono e cuja prevalência é de cerca de 0,02 a 0,18%. Esse distúrbio do sono é caracterizado por quatro sintomas clássicos: sonolência diurna, paralisia do sono, alucinações hipnagógicas e cataplexia. Os pacientes apresentam latência para sono REM extremamente diminuída, por vezes imediata, sendo que se pode referir à tríade de paralisia, alucinações e cataplexia como intrusões de sono REM durante a vigília. Em geral, os episódios de narcolepsia, sobretudo quando associados a cataplexia, são desencadeados mediante situações de elevada carga emocional.

Como um todo, as características desse distúrbio predis põem os pacientes a quadros de baixa qualidade de vida, equiparáveis aos de pacientes com doença de Parkinson ou epiléticos, levando a aumentadas limitações psicossociais e psiquiátricas. Entre essas limitações, podem ser citados os déficits de memória, cujas causas divergem entre déficit cognitivo *per se* ou incapacidade de permanecer acordado e produzir atenção sustentada.

A relação entre narcolepsia e transtornos psiquiátricos propriamente ditos é um pouco controversa. A prevalência de esquizofrenia em pacientes narcolépticos é avaliada em até 14%, sendo o fator determinante

para esse diagnóstico a proeminência do componente alucinatório. Altas prevalências de TDM também podem ser encontrados entre pacientes narcolépticos, variando entre 5 e 30%. Análises mais genéricas permitem afirmar que dois terços desses pacientes têm algum transtorno psiquiátrico, como TDM, abuso de álcool, esquizofrenia e transtornos da personalidade.

Distúrbios do movimento

Interações interessantes entre transtornos psiquiátricos, condições psiquiátricas diversas e distúrbios do movimento relacionados ao sono, sobretudo síndrome das pernas inquietas, distúrbio dos movimentos periódicos dos membros e bruxismo, são descritas na literatura.

Síndrome dos movimentos periódicos de pernas

A síndrome dos movimentos periódicos de pernas é uma entidade clínica que se manifesta por episódios de contração muscular de 0,5 a 5 segundos de duração a cada 5 a 90 segundos. Diversas associações entre transtornos psiquiátricos e essa síndrome têm sido relatadas, como prevalências aumentadas desse distúrbio do sono em pacientes com TDAH, transtorno de estresse pós-traumático ou pesadelos recorrentes. Além desses transtornos, pacientes afetados por essa condição do sono apresentam pontuações maiores em escalas de ansiedade e depressão, sendo diretamente correlacionadas a TAG e distímia.

Em relação à esquizofrenia, cogita-se a hipótese de que a prevalência desse transtorno seja menor em pacientes com síndrome dos movimentos periódicos das pernas. Essa afirmação se baseia na transmissão dopaminérgica nigroestriatal potencializada em pacientes esquizofrênicos e na atividade dopaminérgica diminuída em pessoas que

sofrem dessa síndrome. Entretanto, estudos recentes sobre o tema divergem acerca de tais conclusões.

Síndrome das pernas inquietas

A síndrome das pernas inquietas pode ser definida resumidamente como uma condição na qual, durante o final do dia e à noite, ocorrem parestesias nas pernas, acompanhadas de desejo intenso e urgência de movimentá-las.

Das possíveis associações entre esse distúrbio do movimento e transtornos psiquiátricos, destacam-se as altas prevalências em pacientes acometidos por TDM, transtornos de ansiedade e cefaleia, bem como por TDAH em crianças. Estudos recentes demonstram que a razão de chances para os pacientes com essa síndrome apresentarem qualquer transtorno psiquiátrico é 1,5 vezes maior do que em

Estudos recentes demonstram que a razão de chances para os pacientes com essa síndrome apresentarem qualquer transtorno psiquiátrico é 1,5 vezes maior do que em pacientes hígidos.

pacientes hígidos. Quando considerada apenas a depressão, relatos indicam que indivíduos acometidos por essa síndrome são 13 vezes mais predispostos a desenvolver tal transtorno.

Bruxismo

O bruxismo relacionado ao sono é comórbido a diversos transtornos e situações de interesse psiquiátrico. De modo geral, esse distúrbio de movimento é observado em pacientes com doença de Parkinson, distúrbio comportamental do sono REM e síndromes diversas que incluem retardo mental. Também se observa bruxismo com uso e, sobretudo, retirada de substâncias psicotrópicas e drogas de abuso, como álcool, cafeína, nicotina, anfetaminas, cocaína e inibidores seletivos da recaptação de serotonina.

Distúrbios de ritmo

Em geral, os distúrbios de ritmo implicam consequências comportamentais como diminuição do alerta e da capacidade de concentração. Outras comorbidades neuropsiquiátricas são relatadas, parecendo diferir entre as de causa extrínseca (como o *jet lag* e o trabalho em turno) e as de causa intrínseca (distúrbios de avanço ou atraso de fase, livre curso ou ritmo irregular).

Em geral, os distúrbios de ritmo implicam consequências comportamentais como diminuição do alerta e da capacidade de concentração.

Jet lag

O *jet lag* apresenta diversas relações com transtornos psiquiátricos, os quais tendem a ser agravados mediante a cronicidade à qual os indivíduos são expostos. Como exemplo clássico de população cronicamente exposta ao *jet lag* e por vezes em associação ao trabalho em turno, pode-se citar a tripulação de companhias aéreas.

Em primeira instância, o *jet lag* pode acarretar sintomas como disforia, anergia, apatia, irritabilidade, ansiedade e distúrbios psicossomáticos gerais. Em relação aos transtornos psiquiátricos, esse distúrbio de ritmo é tido como gatilho em pessoas propensas. Tal predisposição é observada em relação a episódios psicóticos, uma vez que, para pacientes esquizofrênicos, mudanças ambientais abruptas, somadas aos efeitos clássicos do *jet lag*, representam uma situação suscetível a crise.

Em relação a transtornos do humor, a mesma relação do *jet lag* é observada, contudo, com diferenças em relação às características da viagem que originou o distúrbio. Em viagens direcionadas ao oeste, é comum a precipitação de sintomas depressivos, ao passo que viagens para o leste podem exacerbar sintomas de mania. Esse fato se deve ao atraso de fase ocasionado pelas viagens

ao oeste e ao adiantamento de fase nas viagens direcionadas ao leste.

Síndrome da fase de sono atrasada

Indivíduos acometidos por esse distúrbio de ritmo tendem a dormir e acordar horas mais tarde do que a população em geral. Essa característica, associada a tentativas de adequação e sincronização aos padrões de sono e à rotina da sociedade, tende a gerar um quadro crônico de sono insuficiente e sonolência diurna excessiva, levando a irritabilidade e baixo desempenho.

O perfil psiquiátrico desses pacientes inclui TDM, introversão e hipocondríase. Em relação à TDM e transtornos de caráter depressivo em geral, estima-se que estejam presentes ou sejam pregressos em 75% desses indivíduos.

Síndrome da fase de sono adiantada

Esse distúrbio de ritmo é muito menos prevalente do que a fase sono atrasada, e implica horários de dormir e despertar precoces em relação aos horários médios observados na população. Devido às características de

despertar precoce, o diagnóstico de TDM pode ser feito erroneamente, uma vez que a insônia de despertar precoce é comum nesse transtorno do humor.

Parassonias

As parassonias representam um campo de interesse na interface entre sono e psiquiatria, em razão da própria definição dessa classe de distúrbios. Esse

As parassonias representam um campo de interesse na interface entre sono e psiquiatria, em razão da própria definição dessa classe de distúrbios. Esse grupo de distúrbios é definido como manifestações comportamentais, não necessariamente anormais ou patológicas, que ocorrem durante o sono.

grupo de distúrbios é definido como manifestações comportamentais, não necessariamente anormais ou patológicas, que ocorrem durante o sono.

Distúrbios do despertar

Os distúrbios do despertar associados ao sono NREM caracterizam-se por despertares súbitos acompanhados de manifestações específicas, como atividade motora, no caso do sonambulismo; sudorese, palidez e expressão de temor, no caso do terror noturno; e desorientação ao acordar, no despertar confusional.

Destacam-se nesses distúrbios do sono os potenciais comportamentos agressivos apresentados pelos pacientes. Contudo, esses comportamentos parecem ser completamente involuntários e inconscientes, sendo reflexos da proximidade ou do contato do paciente com o parceiro de cama ou com outros indivíduos. Assim, devido às características de despertar desses pacientes, deve-se ter cautela ao conduzi-los novamente ao leito, de modo a evitar acidentes e atos agressivos reflexos.

Distúrbio comportamental do sono REM

Essa parassonia é caracterizada pela perda intermitente da atonia característica do sono REM, com atividade motora elaborada e concomitante a sonhos, geralmente de caráter agressivo. Desse modo, o paciente pode apresentar atos agressivos que, embora inconscientes e involuntários, diferem dos apresentados por aqueles com distúrbios do despertar, por não serem reflexos, podendo ser desencadeados contra pessoas ou objetos. Em geral, os indivíduos que apresentam distúrbio comportamental do sono REM são do sexo masculino e o manifestam a partir dos 60 anos.

Diversas são as relações entre transtornos psiquiátricos e o distúrbio, podendo este ser primário ou secundário. Dentre as doenças relacionadas, citam-se as sinucleopatias

com formação de corpos de Lewy, atrofia olivopontocerebelar, paralisia supranuclear progressiva, doença de Machado-Joseph, síndrome de Shy-Drager, esclerose múltipla e narcolepsia. Entretanto, a relação psiquiátrica mais clássica dessa condição se dá com a doença de Parkinson. Ambas parecem ter patogenia comum, sendo corriqueiro a manifestação do distúrbio comportamental anteceder as demais manifestações clássicas de pacientes com doença de Parkinson.

Pesadelos

Discute-se na literatura se os pesadelos devem ser abordados como sonhos de caráter emocional, angustiante ou amedrontador ou como uma entidade clínica à parte. De qualquer modo, a ocorrência esporádica de pesadelos não requer tratamento nem implica relações psiquiátricas relevantes. No entanto, pesadelos recorrentes são comuns em pacientes com transtorno de estresse pós-traumático e podem ser precipitados pelo uso de substâncias de ação dopaminérgica, retirada de benzodiazepínicos ou de outros supressores do sono REM, bem como por estados emocionais suscetíveis.

Alucinações noturnas

Incluem tanto as alucinações hipnagógicas, que ocorrem no início do sono, quanto as alucinações hipnopômicas, que ocorrem após despertares durante o sono REM. Em geral, são de caráter visual; contudo, podem envolver outras percepções sensoriais, consideradas persistência da atividade onírica após o despertar. Essas alucinações são comuns a diversas doenças neurológicas e psiquiátricas, bem como à narcolepsia.

PRIVAÇÃO E RESTRIÇÃO DE SONO E CONSEQUÊNCIAS PSICOCOMPORTAMENTAIS

A privação de sono é capaz de alterar características comportamentais e modular

transtornos psicológicos de maneira bastante ubíqua. Esses conhecimentos derivam de estudos clássicos da década de 1950, nos quais indivíduos privados de sono REM apresentavam queixas de irritabilidade, ansiedade e dificuldade de concentração.

A privação de sono é capaz de alterar características comportamentais e modular transtornos psicológicos de maneira bastante ubíqua.

Relação entre privação de sono e parâmetros cognitivo-comportamentais

Diversos são os comportamentos influenciados pela privação de sono. Em geral, o conhecimento sobre as consequências comportamentais da privação de sono advém de estudos em animais de experimentação. Posteriormente, essas consequências são abordadas em humanos, podendo ser parte da manifestação de transtornos psiquiátricos diversos.

Um dos primeiros comportamentos cuja alteração foi observada mediante privação de sono foi o comportamento agressivo. Desde a década de 1960, reconhece-

se que tanto a privação total de sono quanto a privação seletiva de sono REM são capazes de potencializar comportamentos agressivos tanto em animais de experimentação, mensurados por meio de testes comportamentais específicos, quanto em humanos, observados pela manifestação de comportamentos antissociais. De modo semelhante, o comportamento sexual apresenta alterações mediante a privação de sono, com dados obtidos em roedores e extrapoláveis a humanos. Sabe-se que a privação de sono é responsável pelo aumento da motivação, porém relacionada à diminuição do desempenho sexual.

Um dos primeiros comportamentos cuja alteração foi observada mediante privação de sono foi o comportamento agressivo.

Sabe-se que a privação de sono é responsável pelo aumento da motivação, porém relacionada à diminuição do desempenho sexual.

O comportamento alimentar, diferentemente dos comportamentos citados anteriormente, apresenta dados discrepantes entre estudos em animais (sobretudo roedores) e humanos.

Enquanto, em roedores, a privação de sono acarreta diminuição de peso corporal, embora haja aumento do comportamento estereotipado de roer, em humanos, há aumento do comportamento alimentar, com subsequente ganho de peso, havendo preferência por alimentos de elevada taxa calórica.

Por fim, o comportamento materno e a relação materno-infantil têm sido abordados exclusivamente em humanos, sobretudo de maneira teórica. Especula-se que a privação de sono durante o período da gravidez, associada aos padrões de sono característicos desse período, pode predispor a déficits na interação entre mãe e filho.

Em relação a variáveis cognitivas, diversas associações podem ser feitas em relação à privação de sono. Dentre elas, destacam-se a diminuição na capacidade de atenção e concentração. Em relação à memória, embora estudos recentes pareçam direcionar o conhecimento para o prejuízo tanto na aquisição quanto na consolidação de novas informações mediante a privação de sono, os dados sobre essa relação não são consensuais: os efeitos da privação de sono parecem depender do tipo de memória analisada e do método e do tempo de privação de sono utilizados.

Privação e restrição do sono e transtornos psiquiátricos

A privação do sono, bem como sua restrição e fragmentação, parece ser uma característica intrínseca tanto de alguns distúrbios do sono, como a insônia e o distúrbio de fase atrasada do sono, como de transtornos psiquiátricos, como transtornos do humor com fase maníaca e transtornos de ansiedade.

Nos transtornos de ansiedade, a restrição de sono parece ser característica da manifestação da doença, tornando-se o motivo da insônia de manutenção e de início de sono. Essa situação torna-se evidente em pacientes com TAG, TOC ou transtorno de pânico, nos quais as características da doença, em especial as expectativas relacionadas ao sono, aumentam a latência de sono e o número de despertares durante a noite.

Em transtornos psiquiátricos caracterizados por quadros de hiperexcitabilidade, como a fase maníaca do transtorno bipolar e a anorexia nervosa, a privação voluntária de sono pode ser observada, porém sem queixas subjetivas de cansaço, fadiga ou sono em quantidade insuficiente.

Quanto à esquizofrenia, os efeitos da privação de sono parecem variar de acordo com a fase do transtorno. Observa-se, em esquizofrênicos agudos, a ausência de rebote de sono REM após privação de sono, contrastando com o aumento expressivo desse rebote em condições crônicas de esquizofrenia.

Por fim, o TDM apresenta melhora de sintomas mediante a privação de sono, sobretudo quando considerada a privação seletiva de sono REM. Todavia, tal privação não pode ser tomada como tratamento para esse transtorno do humor, uma vez que os efeitos deletérios gerais dessa prática a longo prazo superariam seus efeitos benéficos.

De modo geral, pode-se afirmar que a privação de sono está associada ou se faz presente em diversos transtornos psiquiátricos, porém com manifestação inespecífica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo do sono e o dos transtornos psiquiátricos se aproximam em diversos pontos e de diversas maneiras, interagindo de modo bidirecional. Essa interação é complexa devido à ubiquidade do sono, que ocupa cerca de um terço de nossas vidas, e à vastidão de manifestações dos transtornos psiquiátricos. Considerando a complexidade de ambos os temas, torna-se inteligível a ausência de achados polissonográficos que sejam patognomô-

nicos a algum transtorno específico. Assim, é mais seguro e eficaz referir a um padrão de sono característico para cada transtorno psiquiátrico, composto por diversos parâmetros modificados e modulados de maneira inespecífica.

Por fim, este capítulo ressalta a importância do entendimento do sono como assunto intrinsecamente ligado aos transtornos psiquiátricos. Essa forte associação é razão para afirmar que, para a completa avaliação e entendimento dos transtornos psiquiátricos, deve-se ter conhecimento de aspectos básicos da fisiologia e da patogênese dos distúrbios do sono. Em contrapartida, para a análise correta dos efeitos desses distúrbios, é preciso considerar os transtornos psiquiátricos como quesito de fundamental importância.

REFERÊNCIAS

- ABAD, V. C.; GUILLEMINAULT, C. Sleep and psychiatry. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, v. 7, n. 4, p. 291-303, 2005.
- ALVARENGA, T. A. et al. Food restriction or sleep deprivation: which exerts a greater influence on the sexual behaviour of male rats? *Behavioural Brain Research*, v. 202, n. 2, p. 266-271, 2009.
- AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. *The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual*. 2nd ed. Westchester: AASM, 2005.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV*. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
- ASERINSKY, E.; KLEITMAN, N. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science*, v. 118, n. 3062, p. 273-274, 1953.
- BATAGLIA, M. et al. Ambulatory polysomnography of never-depressed borderline subjects: a high-risk approach to rapid eye movement latency. *Biological Psychiatry*, v. 33, n. 5, p. 326-334, 1993.
- COHRS, S. Sleep disturbances in patients with schizophrenia: impact and effect of antipsychotics. *CNS Drugs*, v. 22, n. 11, p. 939-962, 2008.
- COSTA E SILVA, J. A. Sleep disorders in psychiatry. *Metabolism: clinical and experimental*, v. 55, n. 10, p. S40-S44, 2006.
- DEMENT, W.; KLEITMAN, N. The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *Journal of Experimental Psychology*, v. 53, n. 5, p. 339-346, 1957.
- HABA-RUBIO, J. Psychiatric aspects of organic sleep disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, v. 7, n. 4, p. 335-346, 2005.
- HIPÓLIDE, D. C. Bases neurais do ciclo de vigília e sono. In: TUFIK, S. *Medicina e biologia do sono*. São Paulo: Manole, 2008. p. 34-47.
- KLEITMAN, N. *Sleep and wakefulness*. Chicago: Chicago University Press, 1963.
- KYUNG LEE, E.; DOUGLASS, A. B. Sleep in psychiatric disorders: where are we now? *Canadian Journal of Psychiatry*, v. 55, n. 7, p. 403-412, 2010.
- LINDBERG, N. et al. Sleep among habitually violent offenders with antisocial personality disorder. *Neuropsychobiology*, v. 47, n. 4, p. 198-205, 2003.
- LUCCHESI, L. M.; LUCCHESI, M. Sono e transtornos psiquiátricos. In: TUFIK, S. *Medicina e Biologia do Sono*. São Paulo: Manole, 2008. p. 389-397.
- MAGNUSSON, A.; BOIVIN, D. Seasonal affective disorder: an overview. *Chronobiology International*, v. 20, n. 2, p. 189-207, 2003.
- MELLMAN, T. A. Sleep and anxiety disorders. *The Psychiatric Clinics of North America*. v. 29, n. 4, p. 1047-1058, 2006.
- PAPARRIGOPOULOS, T. J. REM sleep behaviour disorder: clinical profiles and pathophysiology. *International Review of Psychiatry*, v. 17, n. 4, p. 293-300, 2005.
- PINTO JUNIOR, L. R.; MORAES, W. A. S. Distúrbios de sono em neurologia. Comportamentos anormais: parassonias. In: TUFIK, S. *Medicina e biologia do sono*. São Paulo: Manole, 2008. p. 218-226.
- PIRES, G. N. et al. Sleep impairment during pregnancy: possible implication on mother-infant relationship. *Medical Hypotheses*, v. 75, n. 6, p. 578-582, 2010.
- SRINIVASAN, V. et al. Pathophysiology of depression: role of sleep and the melatonergic system. *Psychiatry Research*, v. 165, n. 3, p. 201-214, 2009.
- SUCHECKI, D.; D'ALMEIDA, V. Privação de sono. In: TUFIK, S. *Medicina e biologia do sono*. São Paulo: Manole, 2008. p. 71-87.

O termo *epilepsia* advém do verbo grego *ἐπιλαμβάνειν* (*epilamvanein*), que significa “ser pego”, “ser atacado”. Há relatos completos de uma crise secundariamente generalizada datados de 3 mil anos atrás em linguagem acadiana, no Egito (1600 a.C.), na China (1700 a.C.), na Índia (1000 a.C.) e na Babilônia (500 a.C.).

A prevalência das epilepsias é de 1% da população nos países desenvolvidos, podendo ser maior em países em desenvolvimento. Ainda que, na maioria das vezes, o prognóstico seja favorável, as epilepsias

Mesmo com tratamento adequado, em torno de 20% dos indivíduos epiléticos são refratários ao tratamento medicamentoso, necessitando, portanto, de tratamento em centros de referência.

são a segunda maior causa de incapacidade mental, em particular em pacientes jovens. Mesmo com tratamento adequado, em torno de 20% dos indivíduos epiléticos são refratários ao tratamento medicamentoso, necessitando, portanto, de tratamento

em centros de

referência. Esses casos mais graves respondem por 75% do custo da doença nos Estados Unidos.

O termo epileptogênese é aplicável em dois contextos distintos: um refere-se ao processo de “formação” do tecido capaz de gerar crises epiléticas (zona epileptogênica), outro diz respeito ao “início” da crise epilética propriamente dita. Sempre que o termo for empregado neste capítulo, estaremos nos referindo à “formação” do tecido capaz de gerar as crises epiléticas. Os fár-

macos disponíveis no mercado são efetivos no controle do início das crises epiléticas (diminuem parcial ou completamente a manifestação clínica). Até o momento, não há no mercado nenhum fármaco que tenha demonstrado eficácia comprovada para bloquear ou reverter o processo de formação do “tecido epilético”.

As epilepsias estão relacionadas a predisposição genética (idiopáticas), lesões cerebrais (sintomáticas) ou, na maioria das vezes, a ambos os fatores. Nas epilepsias idiopáticas, entende-se que o processo de “formação” do tecido epileptogênico depende, basicamente, de expressão e repressão de genes ao longo da formação e do desenvolvimento do cérebro. Ainda que a participação do ambiente não seja excluída por completo, não parece ser decisiva. Já nas epilepsias sintomáticas, o processo de epileptogênese depende, entre outros, dos seguintes fatores: tipo de insulto, região cerebral afetada, idade do paciente, e resposta tecidual, sendo esta última intimamente relacionada às três primeiras, em combinação com as características genéticas do indivíduo.

Neste capítulo, serão discutidos alguns aspectos envolvidos na fisiopatologia das epilepsias, enfatizando estudos experimentais *in vivo* e *in vitro* e ressaltando alguns dos recentes avanços, limitações e desafios da abordagem translacional aplicável à epileptologia. Aspectos clínicos envolvendo diagnóstico, exames complementares, fatores prognósticos e tratamento não serão abordados em profundidade. Para tanto, os autores sugerem a leitura de capítulos de livros de clínica médica e neurologia, bem como artigos especializados.

DEFINIÇÕES

A seguir, serão explicitados alguns conceitos básicos relacionados à classificação das crises epiléticas e síndromes epiléticas.

Epilepsias ou distúrbios epiléticos: são condições neurológicas crônicas, caracterizadas por ataques epiléticos recorrentes. Como existem diferentes tipos de distúrbios epiléticos, o mais correto seria utilizar a expressão “as epilepsias”.

Ataque epilético ou crise epilética: é a manifestação clínica (sinais e sintomas) resultante da atividade neuronal excessiva, hipsincrônica e anormal de neurônios localizados sobretudo no córtex cerebral. Um paciente pode sofrer um ataque epilético isolado e/ou circunstancial, sem, necessariamente, ter epilepsia.

Convulsão: é um termo leigo relacionado a crises com fenômenos motores exuberantes, acompanhadas de perda de consciência e caracterizadas por manifestações tônicas e/ou tônico-clônicas bilaterais.

Epilepsias idiopáticas, primárias ou essenciais: são presumidamente herdadas. Não são associadas a lesões cerebrais, anormalidades neurológicas e deficiência mental. São com frequência idade-dependentes, autolimitadas ou respondem a fármacos antiepiléticos.

Epilepsias sintomáticas, secundárias ou adquiridas: são decorrentes de uma lesão ou de um fator específico identificável. Presume-se que esse fator seja responsável pela epileptogênese, embora hoje se aceite que uma predisposição genética também esteja envolvida (ver, adiante, aspectos genéticos).

Epilepsias criptogênicas: são presumidamente sintomáticas, porém de causa não identificável. O número de casos criptogênicos vem diminuindo em favor das epilepsias sintomáticas graças aos avanços de neuroimagem, que vêm permitindo identificar anormalidades estruturais antes não detectáveis.

Síndrome epilética: é um tipo específico de epilepsia identificada pela(s) característica(s) da(s) crise(s) epilética(s) – padrão de recorrência, idade de início, manifestações clínicas, sinais neurológicos associados, achados eletroencefalográficos, história familiar e prognóstico.

Período ictal: refere-se ao momento da crise epilética propriamente dita.

Período pós-ictal: são manifestações clínicas e eletroencefalográficas que se seguem ao término da crise epilética. Na prática clínica, admite-se que tenha duração máxima de 48 horas.

Período interictal: compreende o término do período pós-ictal e o início da próxima crise.

Perda da consciência: a perda da consciência associada a uma crise epilética caracteriza-se pela incapacidade de formar memórias e pela ausência de resposta a estímulos do meio durante o período ictal ou parte dele. Pode, eventualmente, ocorrer no período pós-ictal.

Tendo em vista a complexidade da classificação das *síndromes epiléticas* e os objetivos deste capítulo, será citada de forma resumida a classificação das *crises epiléticas* de acordo com sua manifestação clínica e eletroencefalográfica em:

Crises parciais ou focais: são crises nas quais as manifestações clínicas e eletroencefalográficas iniciais indicam ativação de uma região delimitada em um hemisfério cerebral. Dependendo da área comprometida, surgirão sintomas positivos ou negativos relacionados à fisiologia da região. Quando a crise focal envolve estruturas dos lobos temporal (hipocampo, córtex entorrinal, córtex perirrinal e temporal) ou frontal, associadas aos processos de memória, podem ocorrer diferentes graus de comprometimento da consciência. Assim, as crises parciais são divididas em:

- **Simples:** nas quais não ocorre perda de consciência.

- **Complexas:** nas quais ocorre perda de consciência.

As *crises parciais simples* podem, eventualmente, evoluir para *crises parciais complexas*. Caso uma crise de início focal se propague para ambos os hemisférios, tornando-se generalizada, é denominada *crise parcial (simples ou complexa) secundariamente generalizada*.

Crises generalizadas: são crises que iniciam de modo simultâneo em ambos os hemisférios cerebrais e manifestam-se eletroencefalograficamente em toda a superfície cortical. Quando a crise é generalizada, atingindo todo o cérebro, incluindo a formação reticular, em geral ocorre perda de consciência. As crises generalizadas podem ser do tipo:

- **Convulsivas:** tônicas, clônicas, tônico-clônicas, mioclônicas.
- **Não convulsivas:** ausências (típicas e atípicas), atônicas, acinéticas.

Crises não classificadas: são crises que não satisfazem critérios para a classificação mencionada anteriormente. Não é raro ocorrerem em recém-nascidos.

Com base nos avanços ocorridos nas áreas de neuroquímica, biologia molecular, histoquímica, neuroimagem e monitoração videoeletroencefalográfica, a Liga Internacional contra Epilepsia elaborou uma classificação das epilepsias em cinco eixos:

- **Eixo 1:** compreende, basicamente, a descrição da semiologia ictal, empregando um glossário de termos definidos para esse fim.
- **Eixo 2:** com base nas características apresentadas no eixo 1, é possível classificar o tipo de crise.
- **Eixo 3:** a síndrome epilética propriamente dita.
- **Eixo 4:** etiologia da síndrome epilética citada no eixo 3.
- **Eixo 5:** nível de comprometimento psicossocial medido pela *International*

Classification of Functioning and Disability, da OMS (1999).

Em alguns casos, é possível que os eixos 1 e 2 apresentem mais de um tipo de semiologia e crise propriamente ditas. Nem sempre é possível determinar de modo satisfatório os eixos 3 e 4.

EXCITABILIDADE E SINCRONIA

As crises epiléticas são decorrentes de uma excitabilidade hipersincrônica de populações neuronais corticais e subcorticais.

Excitabilidade

Excitabilidade é a propriedade pela qual as populações neuronais despolarizam-se quando estimuladas de modo adequado. É uma característica intrínseca do neurônio que depende de propriedades de sua membrana celular (canais iônicos) e metabólicas (bombas iônicas, mensageiros intracelulares, quinases, fosfatases, aporte energético). Assim, dois neurônios com características fisiológicas intrínsecas diferentes, quando isolados da rede neural, respondem de forma diferente a um mesmo estímulo. Os neurônios também podem interagir com células gliais, e vice-versa, por meio de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato, e liberação de fatores neurotróficos, entre outros. Essa interação neurônio-astrócito tanto em eventos fisiológicos quanto patológicos vem ga-

Excitabilidade é a propriedade pela qual as populações neuronais despolarizam-se quando estimuladas de modo adequado. É uma característica intrínseca do neurônio que depende de propriedades de sua membrana celular (canais iônicos) e metabólicas (bombas iônicas, mensageiros intracelulares, quinases, fosfatases, aporte energético).

nhando importância no cenário das epilepsias. Portanto, uma resposta neuronal aparentemente simples como “sim” ou “não” depende de fatores intrínsecos e extrínsecos à célula ou ao grupo de células neuronais e gliais que estão intimamente relacionadas ou que, eventualmente, interajam a distância em uma rede neuronal.

A fisiologia intrínseca de um tipo de neurônio e sua relação com outras células (neurônais e gliais) podem ser modificadas em resposta a alterações como: hipoxia, isquemia, trauma, processos inflamatórios, hemorragia, hipertermia e crises epilépticas prolongadas. No caso das epilepsias secundárias, a epileptogênese tem características próprias, dependendo do insulto que desencadeou o processo, da região cerebral atingida e dos tipos celulares envolvidos. Estudos experimentais mostram que tanto o neocórtex quanto o hipocampo de animais com epilepsia de lobo temporal mesial associada à esclerose do hipocampo (ELTM-EH) induzida pela pilocarpina apresentam neurônios com propriedades fisiológicas intrínsecas modificadas, quando comparados a animais-controle.

Sincronia

Um paroxismo epileptiforme resulta da *atividade neuronal excessiva, hypersincrônica e anormal* de neurônios. Para tanto, é necessário que, em um dado momento, todos tenham estado simultaneamente repolarizados, para que possam, em conjunto, ser despolarizados. Os interneurônios inibitórios do tipo GABAérgicos são fundamentais para que ocorra sincronização tanto em estruturas subcorticais (hipocampo, amígdala, tálamo) quanto no neocórtex.

Quando um neurônio cortical ou hipocampal recebe um estímulo excitatório, ocorre um potencial excitatório pós-sináptico (PEPS), seguido de um potencial inibitório pós-sináptico (PIPS). O complexo PEPS-PIPS, comumente observado na interação neuronal, deve-se ao estímulo excitatório, seguido do inibitório (*feed-forward* e *feedback*) (Fig. 20.1).

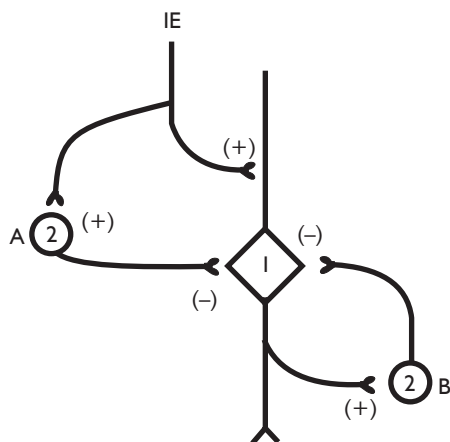
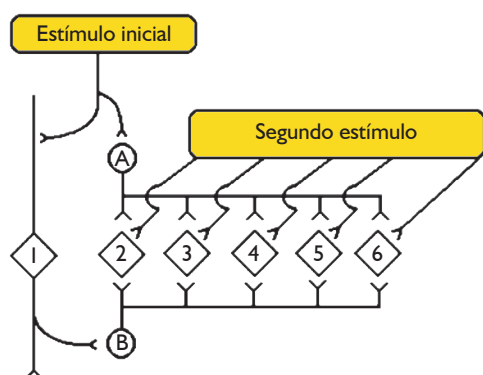


FIGURA 20.1

Representação esquemática do PEPS-PIPS em um grupo de neurônios. O PEPS e o PIPS referem-se aos potenciais excitatórios e inibitórios pós-sinápticos, respectivamente, medidos no neurônio piramidal. O PEPS é decorrente do *input* excitatório (+) no neurônio piramidal (1). O PIPS resulta de mecanismos inibitórios GABAérgicos (-) do tipo *feed-forward* (2A) e *feedback* (2B).

Ainda que os neurônios inibitórios sejam proporcionalmente em menor número, quando comparados aos neurônios excitatórios, seus axônios são distribuídos de maneira mais ampla. Com isso, muitos neurônios excitatórios que não estavam vinculados de modo direto ao estímulo inicial serão coletivamente inibidos e estarão aptos para responderem, em conjunto, a um segundo estímulo (Fig. 20.2).

A anormalidade epileptiforme mais comum no eletroencefalograma de pacientes com epilepsias focais são as pontas e as ondas agudas que surgem sobre a atividade de base do traçado. Esses paroxismos epileptiformes estão relacionados com a zona irritativa, que é a área cortical frequentemente (mas não necessariamente) próxima da zona epileptogênica. Caracterizam breves períodos de excitação síncrona seguida de inibição sináptica (hiperpolarização) de células piramidais pertencentes a uma rede neuronal predisposta à epilepsia. O fenômeno requer que uma população neuronal

**FIGURA 20.2**

Demonstração esquemática do papel dos interneurônios inibitórios na sincronização. O estímulo inicial (EI) causa o PEPS em um neurônio piramidal (1), promovendo a inibição de outros neurônios piramidais (2 a 6), originalmente não envolvidos com o EI, por meio de mecanismos do tipo *feed-forward* (A) e *feedback* (B). Caso o segundo estímulo (SE) excitatório ocorra em frequência adequada, poderá atingir os neurônios piramidais fora do período refratário (repolarizados), desencadeando uma resposta hipsíncrona.

seja despolarizada sincronicamente em decorrência de uma interação harmônica entre mecanismos inibitórios e um próximo estímulo excitatório, que estimulará essa população neuronal em conjunto quando ela estiver fora do período refratário. A transição de pontas interictais para crises epilépticas associadas à despolarização mantida (fase tônica) tem sido atribuída à perda gradual da hiperpolarização (inibição) que ocorreria após as descargas repetidas (*bursts*, do inglês rajada, surto) e o surgimento progressivo dessas descargas durante prolongados períodos de despolarização. A ativação repetida de alta frequência de interneurônios inibitórios acarreta a liberação de grande quantidade de GABA na fenda sináptica, o qual, interagindo com receptores GABA-B do tipo pré-sinápticos (que inibem a liberação de GABA em nível pré-sináptico), promoveria uma diminuição na inibição pós-sináptica. Em última análise, a estimulação de alta frequência pode

bloquear o efeito inibitório de um interneurônio GABAérgico e, consequentemente, permitir a excitação do neurônio ou de grupos de neurônios piramidais modulados por esse interneurônio inibitório. Mais tarde, na fase clônica, surgem *bursts* periódicos, e a atividade neuronal evolui para um período de “abafamento” na atividade cerebral, denominado *depressão pós-ictal*.

Da mesma forma que contribuem para a sincronização, os mecanismos inibitórios GABAérgicos, junto com a hidrólise de ATP, a adenosina na fenda sináptica e a depleção de terminais excitatórios pré-sinápticos, contribuem para o término dos eventos epileptiformes.

Nesse sentido, os neurônios inibitórios GABAérgicos podem ser considerados o *yin* e o *yang* em um evento epiléptico, pois estariam envolvidos com o processo de sincronização e com o término de uma descarga epiléptica.

Neurônios epilépticos ou rede neural epiléptica?

Há décadas se discute a existência de “neurônios epilépticos” ou “circuitos epilépticos”. Hoje, considera-se que ambas as hipóteses não são excludentes. Sabe-se que alguns neurônios da região CA3 do hipocampo e da camada V do neocórtex, por exemplo, são muito suscetíveis à sincronização por agentes que induzem atividade epileptiforme *in vitro* e convulsões *in vivo* (p. ex., penicilina e inibidores da transmissão GABAérgica). Além disso, recentemente, demonstrou-se *in vitro* que neurônios do foco epiléptico no neocórtex e no hipocampo (região CA1) de animais apresentam peculiaridades provavelmente decorrentes de modificações individuais (fisiologia intrínseca) e/ou no circuito neural ao qual pertencem, levando, em última análise, a atividade epileptiforme (ver adiante, neste capítulo). Parece lógico admitir que a epileptogênese esteja associada à interdependência entre a suscetibilidade (fisiologia intrínseca favorável) natural ou adquirida

para hiperexcitabilidade em certas populações neuronais, bem como a uma rede neural adequada para sincronização.

NEOCÓRTEX E EPILEPSIAS FOCAIS

Dadas as características fisiológicas intrínsecas, conexões intralaminares, sistemas de neurotransmissores e projeções axonais, a camada V do neocórtex ocupa um papel-chave na epileptogênese. Essa camada contém quantidades razoáveis de um subgrupo de neurônios piramidais denominados *intrinsically bursting pyramidal cells* (IB). Diferentemente das células corticais do tipo “regular”, que geram um único potencial de ação após um estímulo que atinja o limiar, as células IB respondem com um grupo de potenciais (3 a 5) de alta frequência (150-300 Hz), chamado de *burst*. Os *bursts* podem ocorrer de forma isolada ou em padrões de 5 a 15 Hz (5 a 15 vezes por segundo). As células IB têm sido implicadas no início da atividade epileptiforme neocortical *in vitro*. Atividade epileptiforme pode ser induzida quando a inibição sináptica é deprimida por meio de antagonistas de receptores GABA-A. Quando se promove um leve bloqueio das sinapses GABAérgicas, os neurônios IB da camada V geram eventos excitatórios sincronizados, enquanto outras células piramidais tornam-se inibidas. Reduções de 20 a 30% na inibição GABAérgica induzem uma atividade rítmica e sincronizada que pode se propagar por milímetros através do córtex. Caso o bloqueio da inibição seja mais intenso, os eventos sincronizados tornam-se espontâneos e se propagam livremente pelo córtex. Além disso, quando se dissecam as camadas corticais no sentido horizontal, a fatia que contém a camada V, ou até mesmo essa camada isoladamente, é capaz de iniciar e propagar a sincronia induzida por antagonistas do GABA *in vitro*. A atividade sincronizada também pode ser induzida na camada V, pela diminuição das concentrações extracelulares de magnésio, o que promove liberação dos canais de cálcio associados aos de receptores excitatórios do tipo

NMDA (ver transmissão excitatória). Uma vez desencadeado o evento sincrônico, ele se propaga no sentido vertical e horizontal. Quando se trata de propagação no sentido horizontal, esta também ocorre preferencialmente pela camada V. Convém lembrar que todas as formas de indução de descargas epiléticas no neocórtex mencionadas são “artificiais”. Mesmo sendo um fenômeno bastante peculiar, não há a descrição de ocorrência de descargas espontâneas no neocórtex normal, como se presume que ocorra com as epilepsias.

É sabido que lesões neocorticais, incluindo anormalidades do desenvolvimento cortical (ADCs), tumores, traumatismos, acidentes vasculares e infecções, estão associadas a epileptogênese secundária. De fato, foi demonstrado *in vitro* que o neocórtex lesionado de modo crônico é capaz de gerar tanto eventos epileptiformes evocados (como as células IB) como espontâneos (*burst* espontâneo) que se propagam por vários milímetros. As descargas interictais da área lesionada iniciam na lâmina V, como ocorre em estudos com córtex normal perfundido com antagonistas GABA-A.

É muito provável que essa atividade espontânea se deva a diversos fatores, entre os quais: alterações nas propriedades da membrana (p. ex., condutância aos canais iônicos); diminuição dos mecanismos inibitórios; e brotamento dos neurônios excitatórios, permitindo um reforço recíproco da atividade, facilitando a hipersincronia. No ser humano, as ADCs podem ser acompanhadas de crises epiléticas recorrentes intratáveis. Achados de eletrocorticografia aguda durante tratamento cirúrgico de epilepsias sugerem que, nesses casos, as ADCs sejam intrinsecamente epileptogênicas. Estudos de imuno-histoquímica sugerem aumento

É sabido que lesões neocorticais, incluindo anormalidades do desenvolvimento cortical (ADCs), tumores, traumatismos, acidentes vasculares e infecções, estão associadas a epileptogênese secundária.

no número de neurônios excitatórios e diminuição de neurônios inibitórios em ADCs ressecadas por ocasião do tratamento cirúrgico de epilepsias parciais.

Modificações neuromodulatórias momentâneas sobre os neurônios pertencentes ao foco epilético, incluindo, por exemplo, estímulos do meio externo, podem levar a maior ou menor ativação de um foco epilético ou circuito oscilatório associado à

A hiperventilação induzida (presumivelmente devido a alcalose e constrição dos vasos cerebrais) e a fotoestimulação são manobras muito empregadas para a indução de crise durante a realização do eletroencefalograma.

epilepsia (ver oscilações talamocorticais, a seguir). Nesse sentido, a hiperventilação induzida (presumivelmente devido a alcalose e constrição dos vasos cerebrais) e a fotoestimulação são manobras muito empregadas para a indução de crise durante a realização do eletroencefalograma. Apesar de,

em geral, ser descrito que esses estímulos externos podem induzir a manifestação epilética, focal ou generalizada, em pacientes suscetíveis, os mecanismos envolvidos ainda não foram completamente elucidados.

SISTEMA LÍMBICO E EPILEPSIAS FOCAIS

Fazem parte do sistema límbico o hipotálamo, o tálamo anterior, a formação hipocampal (pré-subículo, subículo, hipocampo), o córtex entorrinal, o córtex cingulado e a amígdala. A formação hipocampal e a amígdala localizam-se no lobo temporal e estão intimamente relacionadas com as crises parciais complexas e a epilepsia de lobo temporal.

Esclerose hipocampal: causa ou consequência?

A formação hipocampal é uma estrutura relacionada de modo íntimo com a memória,

sendo esse aspecto discutido em outro capítulo. A formação hipocampal é composta pelo pré-subículo, pelo subículo e pelo hipocampo propriamente dito (Fig. 20.3). Essa região tem recebido considerável atenção da comunidade científica, por vários motivos:

- a) sua relação com aprendizado e memória;
- b) apresenta um alto grau de plasticidade neuronal, seja fisiológica, seja patológica;
- c) está implicada patologicamente em inúmeros danos neurológicos, incluindo traumatismo craniano, acidentes vasculares, doenças degenerativas (p. ex., doença de Alzheimer);
- d) sua disposição anatômica e fisiológica é particularmente útil na realização de estudo eletrofisiológico;
- e) pode ser uma forma simplificada de córtex;
- f) sua riqueza de conexões com outras estruturas do sistema nervoso central.

As epilepsias parciais correspondem a mais de 50% das epilepsias, sendo as de lobo temporal as mais frequentes, seguidas pelas do lobo frontal. A característica histopatológica clássica da epilepsia de lobo temporal é a chamada esclerose hipocampal (EH). A epilepsia do lobo temporal mesial associada a esclerose hipocampal (EMT-EH) corresponde, em média, a 70% do volume cirúrgico dos centros de tratamento de epilepsia no mundo. O termo EH advém da descrição dos primeiros achados macroscópicos, datados de 1825, e, mais tarde, de estudos microscópicos realizados por Sommer, em 1880. Até a década de 1950, acreditava-se que as crises epiléticas repetidas acarretavam morte neuronal e, conseqüentemente, esclerose hipocampal. Na década seguinte, surge o conceito de que a EH seja uma patologia crônica associada com um dano cerebral, atribuído, a princípio, a dificuldades no parto e hipoxia neonatal. Nos anos 1960, levantaram-se suspeitas acerca da existência de mais de um fator etiológico, incluindo convulsões na infância e traumatismo craneioencefálico. Posteriormente, concluiu-se que as crises

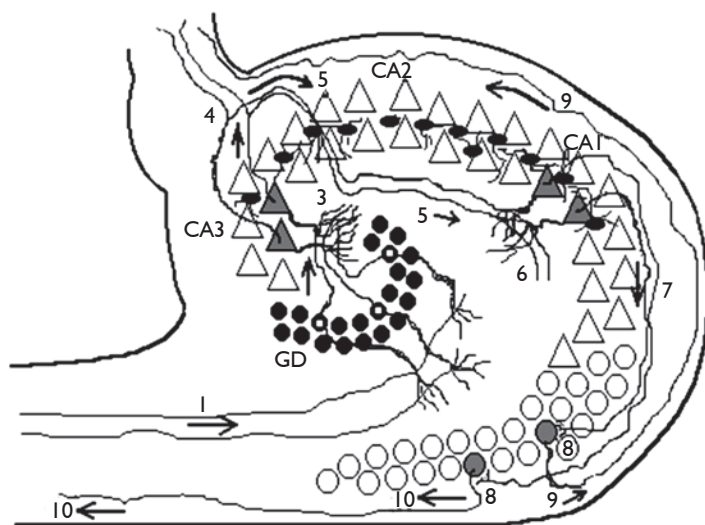
**FIGURA 20.3**

Figura esquemática de um hipocampo humano. Projeções vindas do córtex entorrinal pela via perfurante (1), fazendo sinapse nos dendritos de neurônios (2) do giro denteado (GD, círculos pretos e perfurados), os quais, por sua vez, se projetam pelas fibras musgosas (do inglês *mossy fibers*) para a região CA3 (3) (triângulos cinza e brancos). As células de CA3 podem emitir axônios (4) que se comunicam via fórnice com o hipocampo contralateral, ou, por meio das colaterais de Schafer (5), fazer sinapses com neurônios de CA1 (6) (triângulos brancos e cinza). Os neurônios de CA1 projetam-se (7) para neurônios do subículo (8) (círculos brancos e cinza). Estes, por sua vez, também podem comunicar-se com o hipocampo contralateral (9) ou retornar para o córtex entorrinal (10) e, daí, para outras áreas do cérebro. Desde a região CA3 até CA1, entre os neurônios piramidais (cinza e brancos), podem ser observados os interneurônios GABAérgicos (*basquet cells*), formas ovais (preto).

convulsivas precoces seriam “a causa” da esclerose mesial temporal.

O grupo da University of California, Los Angeles (UCLA), aplicando técnicas de quantificação patológica nas ressecções de lobo temporal realizadas para tratamento de epilepsia refratária, expandiu essas associações clinicopatológicas. Criou-se o conceito de “insulto precipitante inicial” (IPI, do inglês *initial precipitating injury*). Por definição, é um evento que tenha acarretado perda de consciência por mais de 30 minutos ou alteração cognitiva por mais de quatro horas. Além disso, o IPI pode ou não ser uma convulsão propriamente dita. A perda neuronal grave (mais de 40% de neurônios no hipocampo) ocorre com mais frequência em pacientes com história de IPI (88,2%) em comparação com sua ausência

(15,8%). Além disso, a gravidade da perda neuronal nas diferentes regiões do hipocampo varia de acordo com a presença ou não de IPI no passado. Pacientes com história de IPI tinham densidade neuronal diminuída (quando comparados a amostras de autópsias de mesma idade) em todas as regiões do hipocampo, sobretudo nas regiões CA4, CA1 e pró-subículo. Pacientes sem IPI não apresentavam densidade neuronal diminuída nas regiões CA4, CA2 e pró-subículo, sendo a perda neuronal mais uniforme. Além disso, a idade em que ocorre o dano não está, necessariamente, associada a perda neuronal. Esses dados sugerem a necessidade de mais estudos clínicos. Aceita-se, portanto, que o IPI ocorra anos antes do início da epilepsia. E, embora crises subsequentes possam contribuir para uma perda neuronal

progressiva, acredita-se que essa perda adicional, caso ocorra, seja pequena e restrita às regiões CA1 e pró-subículo.

Já os estudos epidemiológicos não apontam para uma incidência elevada de epilepsia de lobo temporal após os insultos. Em um estudo com 137 crianças com crise convulsiva prolongada (mais de 30 minutos de duração), quando uma causa aguda (p. ex., traumatismo) ou progressiva foi excluída, apenas duas crianças apresentaram alguma sequela neurológica reconhecível. Outro estudo recente não demonstrou prejuízo intelectual ou alterações de comportamento em crianças com crise febril na infância. De fato, a controvérsia nesse campo ainda é grande. A discordância entre dados de estudos epidemiológicos e retrospectivos de séries cirúrgicas pode dever-se ao fato de que, além do IPI, outros fatores clínicos, ambientais ou mesmo individuais sejam necessários para que a síndrome epiléptica se instale. Esse tipo de interação entre predisposição genética e fatores ambientais é a marca das doenças multifatoriais, em que a herança é do tipo não mendeliana (ver, adiante, aspectos genéticos).

À luz dos conhecimentos atuais, talvez seja mais prudente considerar que é raro o IPI ou outro evento clínico/cirúrgico “causar” EH e, posteriormente, epilepsia de lobo temporal. Assim, a chance de uma pessoa desenvolver EH e epilepsia a partir de um IPI é pequena. No entanto, entre os pacientes que apresentam EH, a história de IPI é bem frequente, se comparados à população-controle (sem epilepsia de lobo temporal).

Esclerose hipocampal: circuitos e neurônios epilépticos

Contraditoriamente, uma região em que ocorre ampla perda neuronal está envolvida no processo de sincronização das crises epilépticas de lobo temporal. Estudos recentes mostram que, além da perda neuronal observada na esclerose hipocampal, os axônios dos neurônios remanescentes reorganizam-se emitindo “brotamentos” (do inglês *sprouting*), os quais, em última análise, levam à

formação de circuitos funcionais anômalos que contribuem para a gênese da epilepsia. Esses brotamentos ocorrem não apenas em neurônios excitatórios, mas também nos inibitórios (Fig. 20.4). Dentre os achados histopatológicos, pode-se salientar:

1. Células musgosas do giro denteado, cujos dendritos recebem aferência do córtex entorrinal, em vez de projetarem axônios apenas para a região CA3, emitem prolongamentos para o próprio giro denteado (camada molecular interna), provavelmente reinervando células musgosas que permaneceram viáveis.
2. Acredita-se que as fibras musgosas também brotem para a região CA1 e o subículo, possivelmente com o intuito de compensar a perda sináptica das colaterais de Schaffer de CA3 destruídas.
3. Além das fibras musgosas, também ocorre brotamento anormal de axônios contendo neuropeptídeo Y, GABA e outros compostos imunorreativos para as camadas moleculares do giro denteado, consistentes com a sinaptogênese de sinapses inibitórias.
4. A neurogênese que normalmente ocorre no giro denteado em mamíferos adultos de diferentes espécies, incluindo humanos, parece estar aumentada em ratos com epilepsia de lobo temporal induzida por pilocarpina. Essas células em desenvolvimento, do mesmo modo que as remanescentes, podem projetar axônios de forma anormal para a região CA3 e a camada molecular interna do giro denteado.
5. Pacientes com epilepsia de lobo temporal típica em geral apresentam dano hipocampal bilateral. Entretanto, a perda neuronal costuma ser assimétrica, com o lado responsável pelo início da crise sendo mais comprometido. Em alguns casos, ambos os lobos temporais são capazes de gerar crises de forma independente. Não está claro, no entanto, se esse processo ocorreria como regra

ao longo do tempo, o que caracterizaria o fenômeno de epileptogênese secundária.

Os modelos da pilocarpina e do ácido caínico são extremamente úteis para investigar o surgimento, a neuroplasticidade e achados neuropatológicos relacionados com a epilepsia mesial temporal, por meio da investigação experimental de crises prolongadas em roedores (estado de mal epiléptico). Esses agentes, injetados por via sistêmica ou intra-hipocampal, induzem um estado de mal epiléptico relacionado à excitotoxicidade glutamatérgica, dano por espécies reativas de oxigênio (estresse oxidativo) e apoptose. Esse insulto precipitante inicial leva a seletiva perda neuronal, gliose e reorganização sináptica (brotamento sináptico) no hipocampo, bastante similar aos achados observados na esclerose mesial temporal em humanos. Também são observadas lesões em outras

áreas além do hipocampo (p. ex., amígdala, córtex entorrinal, tálamo, córtex piriforme). Em um período variável após a recuperação da crise induzida pela pilocarpina ou ácido caínico (período latente, em média 15 dias), os animais passam a apresentar crises límbicas espontâneas originadas no hipocampo e propagadas para o córtex (período crônico). Todos os animais injetados com pilocarpina tornam-se cronicamente epilépticos, ao passo que, no modelo do ácido caínico, esse número não chega a 50%.

No caso dos animais tratados com pilocarpina, observou-se um aumento no número de neurônios *intrinsically bursting* na região CA1 (47% dos neurônios CA1) em comparação aos controles (apenas 3%). Cerca de 10% desses neurônios do grupo epiléptico comportam-se como *spontaneous bursts*, o que não foi observado nos controles.

Os achados discutidos anteriormente indicam que lesões neocorticais e hipocam-

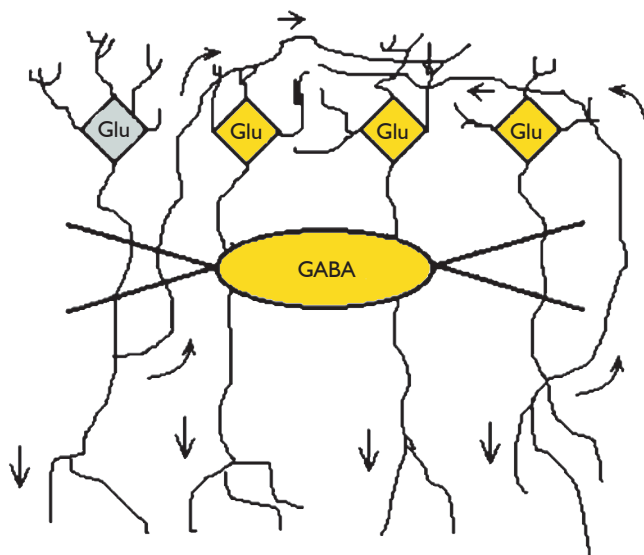


FIGURA 20.4

Figura esquemática demonstrando uma associação entre as hipóteses de “rede neuronal epiléptica” (brotamento e projeção de axônios entre os neurônios excitatórios) e neurônio epiléptico. O “neurônio epiléptico”, representado em cinza, é uma *spontaneous bursting cell*; conectado aos demais, pode acarretar uma despolarização espontânea. Os neurônios inibitórios estão representados na figura por um único neurônio GABAérgico, que é responsável pela sincronização das demais células. Não estão representados na figura os brotamentos de neurônios inibitórios.

pais, além de modificar as características da rede neural na região lesada, são capazes de induzir alterações na fisiologia intrínseca neuronal, levando ao surgimento de neurônios epilépticos.

AS EPILEPSIAS GENERALIZADAS

As epilepsias generalizadas não formam um grupo homogêneo. A princípio, é possível separar as crises epilépticas generalizadas em dois grandes grupos, historicamente conhecidos como: “pequeno mal” e “grande mal”. A crise generalizada do tipo grande mal corresponde à crise epiléptica

A crise generalizada do tipo grande mal corresponde à crise epiléptica mais conhecida pela população leiga, a do tipo tônico-clônica generalizada.

ca mais conhecida pela população leiga, a do tipo tônico-clônica generalizada. O eletroencefalograma apresenta, em geral, descargas rítmicas, bilaterais (ambos os hemisférios) e sincrônicas (ao mesmo tempo)

de cerca de 10 Hz (= 10 espículas em um intervalo de 1 segundo). Em alguns casos, são precedidas por polipontas seguidas de onda lenta, associadas clinicamente a abalos mioclônicos. Por vezes, as crises generalizadas se iniciam em uma região (= focal) e, mais tarde, propagam-se para todo o cérebro. Esse tipo de epilepsia, embora tenha um desfecho clínico semelhante, apresenta particularidades em relação à primariamente generalizada. O uso de modelos animais de crise convulsiva induzida por substâncias (bicuculina, pentilenotetrazol), abrasamento (*kindling*) e animais geneticamente propensos a epilepsia generalizada tem implicado estruturas do tronco cerebral na gênese e na modulação das crises convulsivas, incluindo: corpo geniculado lateral, vias ascendentes dos corpos mamilares e tálamo anterior, substância negra e inervação noradrenérgica do córtex cerebral (*locus ceruleus*). Assim, postulam-se três mecanismos principais envolvidos

na epilepsia primariamente generalizada do tipo tônico-clônica:

1. resposta hiperexcitável anormal do córtex a uma projeção talâmica normal;
2. gatilho subcortical primário;
3. inervação cortical anormal por parte de estruturas subcorticais.

Tais mecanismos podem operar de forma combinada em diferentes síndromes epilépticas, caracterizadas primariamente por crises generalizadas tônico-clônicas em humanos.

O protótipo da crise epiléptica generalizada do tipo pequeno mal é a chamada crise de ausência. Hoje, sabe-se muito mais sobre os mecanismos básicos envolvidos nas crises do tipo ausência, do que sobre os relacionados às primariamente generalizadas do tipo tônico-clônicas.

Circuito talamocortical e epilepsia

A sincronização talamocortical está intimamente relacionada com processos fisiológicos (p. ex., sono) e patológicos (p. ex., epilepsia generalizada do tipo ponta-onda). Para entender as hipóteses envolvidas na patogênese da epilepsia do tipo ausência, é necessário revisar:

1. os circuitos sinápticos do tálamo e do córtex;
2. o ritmo oscilatório talamocortical gerado por esse circuito;
3. os mecanismos celulares responsáveis por essas oscilações;
4. os neurotransmissores envolvidos no tálamo (intrinsecamente), nas vias talamocorticais, corticotálamicas e ascendentes extrínsecas (ao tálamo e ao córtex) que modulam tais estruturas.

O tálamo é dividido em três núcleos: anterior, medial e lateral, separados por substância branca denominada lâmina medular interna. Esta última contém vários pequenos núcleos, denominados,

O tálamo é dividido em três núcleos: anterior, medial e lateral, separados por substância branca denominada lâmina medular interna. Esta última contém vários pequenos núcleos, denominados, conjuntamente, de núcleo intralaminar.

conjuntamente, de núcleo intralaminar. Envolvendo o tálamo em sua extensão lateral e rostral, há uma fina camada de células denominada núcleo reticular do tálamo (NRT), que, diferentemente do tálamo propriamente dito, não emite axônios para o córtex.

Para melhor compreensão, sugere-se visualizar a Figura 20.5. O neurônio talâmico (NT) recebe aferência sensorial e projeta para as camadas III/IV e V/VI do córtex, recebendo *feedback* da camada IV da mesma área cortical. Tanto o neurônio talâmico quanto o cortical proje-

tam axônios para os neurônios do NRT, que, por sua vez, promove um *feedback* no neurônio talâmico. As projeções talamocorticais e corticotálamicas são excitatórias (têm como neurotransmissor aspartato ou glutamato). Os neurônios do NRT são inibitórios do tipo GABAérgico. Os dendritos de interneurônios talâmicos (inibitórios) recebem projeção excitatória da aferência sensorial (2), que também inerva dendritos de neurônio talâmico (1). O interneurônio inibitório (IT), por sua vez, promove a inibição do neurônio talâmico (i1). Essa especialização sináptica tem como objetivo promover uma redução dramática da aferência excitatória do neurônio talâmico por meio de um bloqueio do potencial excitatório pós-sináptico no dendrito, antes que este atinja o corpo do neurônio talâmico, evitando, assim, que o sinal seja traduzido em um potencial de ação que atinja o córtex (5).

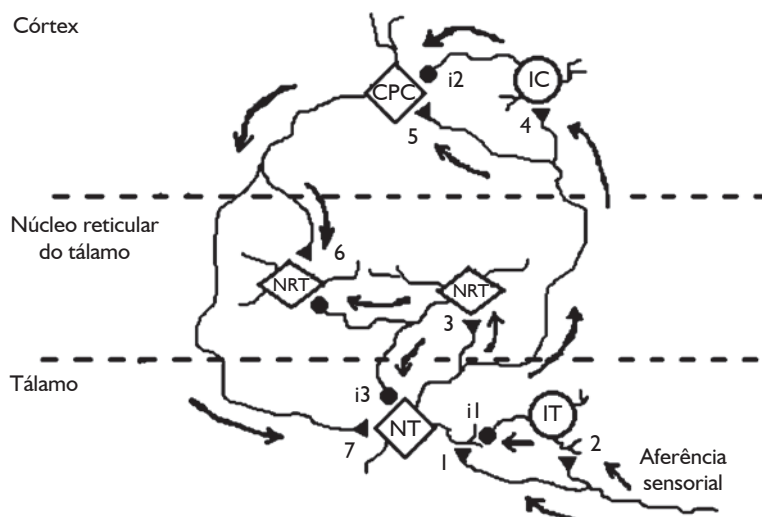


FIGURA 20.5

Circuito talamocortical. Os números de 1 a 7 (terminais triangulares) representam sinapses excitatórias. As letras "i" seguidas de números 1 a 3 representam sinapses inibitórias (terminais arredondados). Aferência sensorial para: (1) o neurônio talâmico (NT) e (2) o interneurônio inibitório talâmico (IT). O NT projeta para: (3) o neurônio do núcleo reticular do tálamo (NRT); (4) o interneurônio inibitório cortical (IC); e (5) a célula piramidal do córtex (CPC), camadas III/IV e V/VI. A CPC da camada IV projeta para: (6) o NRT e (7) a mesma área do tálamo, NT, da qual recebeu a projeção ascendente (5). Os interneurônios inibitórios IT e IC inibem, respectivamente: (i1) o neurônio talâmico (NT) e (i2) a célula piramidal do córtex (CPC). Além disso, os neurônios do núcleo reticular do tálamo promovem uma inibição dos NTs (i3).

Além disso, inúmeras projeções colinérgicas, noradrenérgicas, serotonérgicas vindas de estruturas do tronco cerebral e histaminérgicas vindas do hipotálamo inervam o tálamo e o córtex cerebral. A ativação dessas aferências modulatórias serve para manter o tálamo “ligado”, permitindo a passagem de informação ao córtex. A redução na atividade dessas aferências, de modo geral, acarreta aumento na atividade oscilatória talamocortical de baixa frequência (ver adiante).

Ritmos talamocorticais normais

Caracteristicamente, os neurônios de quase todas as regiões do tálamo apresentam propriedades fisiológicas intrínsecas na membrana celular responsáveis pelo surgimento

de pontas de despolarização (do inglês *spikes*) de grande amplitude. Esses neurônios apresentam correntes de cálcio de baixo limiar, denominadas correntes de cálcio do tipo “T”. Tais correntes são ativadas quando a membrana é mantida abaixo de -60 mV (o que, em um neurônio convencional, não acarreta despolarização). Entretanto, para que ocorra ativação de correntes “T” de cálcio, é necessário que a membrana permaneça em -60 mV por intervalo de tempo suficiente, caso contrário não ocorrerá (Fig. 20.6). Essa sequência de eventos de *remoção da inativação-ativação-inativação* de estados funcionais dos canais “T” de cálcio de forma repetitiva ocorre durante a aparição dos ritmos de baixa frequência do tálamo e no circuito talamocortical. Além disso, os neurônios talâmicos apresentam correntes de Na^+/K^+ que se ativam quando o potencial

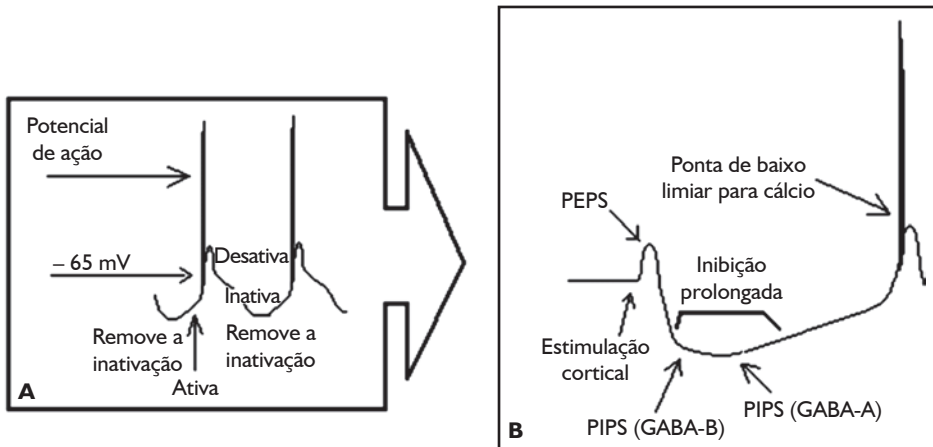


FIGURA 20.6

(A) Propriedades intrínsecas da membrana de neurônios talâmicos os tornam propensos a gerar ritmos de baixa frequência. Ao ocorrer uma inibição para níveis mais negativos que -60 mV, correntes de Na^+ e K^+ (chamadas lh) são lentamente ativadas (remove a inativação), funcionando como marcapasso. Quando o potencial atinge -60 mV, ativam-se as correntes “T” de cálcio que promovem uma despolarização, e esta, por sua vez, inativa as correntes lh de Na^+ e K^+ , levando de novo o neurônio a uma hiperpolarização, que, mais uma vez, acarreta ativação das correntes lh e “T”, e assim sucessivamente. (B) Resposta de um neurônio talâmico à estimulação de vias corticotalâmicas. Após o potencial de ação, segue-se um PIPS por ação GABA-A (decorrente de *feed-forward* e *feedback*), seguido de um PIPS por ação GABA-B. Com isso, a hiperpolarização se mantém por um maior espaço de tempo, levando a ativação das correntes “lh” de Na^+/K^+ e “T” de cálcio. A inibição prolongada do neurônio talâmico por meio de receptores GABA-A e GABA-B é decorrente da estimulação dos neurônios inibitórios (GABAérgicos) do NRT pelo córtex.

de membrana atinge níveis de -70 a -85 mV (Fig. 20.6A). A prolongada manutenção dos neurônios talâmicos hiperpolarizados em níveis inferiores a -60 mV é fundamentalmente decorrente da inibição GABAérgica, do tipo GABA-B, sendo essa modulação responsável pela ativação das correntes “T” de cálcio.

Em animais acordados, os neurônios talâmicos são mantidos em potencial de repouso de -50 a -60 mV por uma combinação de aferências sensoriais e sistemas ascendentes do tronco cerebral. Com isso, as correntes “T” estão inativas, e o tálamo funciona como estação para a informação sensorial enviada ao córtex. Quando se inicia o sono (sonolência), a aferência ascendente do tronco cerebral diminui, acarretando a remoção da inativação das correntes “T” de cálcio, e, com isso, iniciam-se as oscilações de baixa frequência, o que torna o tálamo um filtro das informações sensoriais. Nos estágios iniciais do sono, surgem os fusos de sono, que são ondas “fusiformes” de 7 a 14 Hz, com 2 a 4 segundos de duração, a cada 3 a 10 segundos. Essas oscilações são desencadeadas no tálamo e no NRT, podendo ocorrer mesmo em preparações teciduais isoladas do córtex. As Figuras 20.6 e 20.7 mostram de forma esquemática essa inter-relação córtex-tálamo/NRT. Os fatores que medeiam o término das oscilações são desconhecidos.

Circuito talamocortical e descargas epilépticas do tipo “ponta-onda”

Uma característica da epilepsia do tipo ausência (típica) é a ocorrência de descargas generalizadas (em ambos os hemisférios), sincrônicas (ao mesmo tempo), em frequência de 3 a 4 Hz.

Uma característica da epilepsia do tipo ausência (típica) é a ocorrência de descargas generalizadas (em ambos os hemisférios), sincrônicas (ao mesmo tempo), em frequência de 3 a 4 Hz. As descargas são caracteristicamente pontas

agudas no tálamo e no córtex, seguidas de uma inibição prolongada. A eficácia da maioria dos fármacos usados no tratamento de epilepsia do tipo ausência tem relação com os conhecimentos atuais sobre os circuitos e mecanismos celulares envolvidos nas oscilações talamocorticais. Os anticonvulsivantes

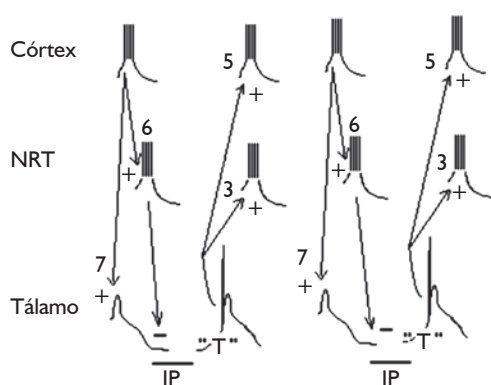
etossuximida e trimetadiona, que bloqueiam as correntes “T” de cálcio, mostram-se eficazes no bloqueio de pontas-ondas induzidas por penicilina intramuscular em felinos, bem como em preparações *in vitro*. De fato, tais fármacos são eficazes no tratamento da epilepsia do tipo ponta-onda. Mesmo sendo de se esperar que substâncias que aumentam o tônus GABAérgico, como valproato e benzodiazepínicos, fossem pró-convulsivantes (por inibição em nível talâmico), a maior seletividade para neurônios GABAérgicos corticais explica sua eficácia contra crises de ausência. Já o fenobarbital, que é igualmente efetivo no aumento da inibição cortical e talâmica, apresenta baixa eficácia no controle das crises de ausência.

A maioria dos conhecimentos a respeito da epilepsia do tipo ausência em humanos provém da correlação com a fisiologia do sono, modelos experimentais e estudos *in vitro*. Estudos em modelos animais, incluindo os geneticamente suscetíveis a epilepsia do tipo ausência, vêm permitindo esclarecer mais aspectos dessa intrigante síndrome epiléptica. Uma boa revisão sobre os aspectos básicos do assunto é apresentada por Snead (1995).

ASPECTOS GENÉTICOS

Ainda que defeitos genéticos tenham sido identificados em epilepsias idiopáticas fo-

Os anticonvulsivantes etossuximida e trimetadiona, que bloqueiam as correntes “T” de cálcio, mostram-se eficazes no bloqueio de pontas-ondas induzidas por penicilina intramuscular em felinos, bem como em preparações *in vitro*.

**FIGURA 20.7**

Desenho esquemático demonstrando a oscilação talamocortical. O estímulo cortical inicial promove a despolarização do neurônio talâmico (NT) e do neurônio do núcleo reticular do tálamo (NRT), representados pelos números 7 e 6, respectivamente (ver Fig. 20.5). Logo após a despolarização dos neurônios talâmicos, segue-se uma inibição prolongada (IP), a qual ativa as correntes “T” de cálcio (“T”), promovendo a despolarização (ver Fig. 20.6B). Com isso, o tálamo estimula o córtex e o NRT, representados pelos números 5 e 3, respectivamente (ver Fig. 20.5). Com a estimulação cortical, inicia-se um novo ciclo.

cais e generalizadas, o papel dos fatores genéticos em epilepsias sintomáticas ainda é obscuro.

A procura de genes relacionados a determinada doença não é tarefa simples. A escolha do gene a ser pesquisado requer conhecimento de aspectos moleculares da patologia, de modo que exista uma “lógica” para que determinada proteína esteja envolvida em seu processo fisiopatológico. Deve-se ter em mente que os sistemas biológicos, em especial o funcionamento cerebral e a rede bioquímica celular dos neurônios e células gliais, são bastante complexos. Portanto, é comum que a “lógica” apoie o envolvimento de determinada proteína (p. ex., subunidade de um canal de membrana ou receptor) no processo de epileptogênese, o que nem sempre acaba se confirmando na prática. Uma segunda estratégia é o desen-

volvimento de animais *knockout* e transgênicos para determinado gene. Os *knockout*, por se desenvolverem sem a expressão de determinado gene, permitem estudar o potencial envolvimento da perda de função de determinada proteína sobre o processo de epileptogênese (ver adiante). Já os transgênicos, que superexpressam determinado gene, permitiriam estabelecer conclusões sobre o ganho de função de determinada proteína sobre o processo de epileptogênese. Obviamente, mesmo que o ganho ou a perda da função de uma proteína ao longo do desenvolvimento contribua para o processo de epileptogênese, deve-se ter em mente que o fenótipo “epiléptico” observado não é produto direto do gene em questão, mas de mecanismos adaptativos decorrentes de sua manipulação. Uma forma de estudar o envolvimento de determinado gene sem que ocorram mecanismos de compensação é por meio de animais cujo *knockout* do gene em estudo seja realizado na vida adulta.

Com excessão de síndromes epiléticas específicas, relacionadas à transmissão de um único gene (herança mendeliana), as epilepsias, em sua grande maioria, se comportam como patologias multifatoriais, com padrão de herança do tipo não mendeliana. Nos casos de patologias multifatoriais, o conjunto dos genes do genoma contribui de forma parcial para o processo de epileptogênese. Assim, mutações (variantes alélicas raras) e diferentes polimorfismos (variantes alélicas mais comuns na população), quando combinados, contribuem para “facilitar” o desenvolvimento da condição epilética. Quando esse “conjunto de alelos” está presente em um indivíduo que se expõe a fatores de risco ambientais, cria-se um terreno fértil para a epileptogênese. No caso das heranças do tipo *threshold* (limiar), o processo só se instala quando a associação “genoma” e o meio predisponente atingem o limiar.

Modificações genéticas podem induzir a epileptogênese de forma direta, devido à transcrição de proteínas cuja função tenha sido suprimida (perda de função) ou modificada (ganho de função). A perda ou o ganho de função também pode levar a mecanismos

compensatórios, relacionados à expressão de outros genes “aparentemente não envolvidos”, o que, por fim, leva ao surgimento da epilepsia. Em outras palavras, a mutação acarreta modificação na expressão de outros genes (compensatórios) e, estes, então, são capazes de levar à formação de neurônios e redes epiléticas. Esses mecanismos compensatórios de lesões cerebrais ou *knockouts* genéticos estão sendo descritos reiteradamente em eventos fisiológicos nos quais a neuroplasticidade é fundamental, como, por exemplo, aprendizado e memória.

DESAFIOS PARA A PESQUISA TRANSLACIONAL APLICÁVEL ÀS EPILEPSIAS

A pesquisa translacional parte da premissa de que as descobertas experimentais tenham aplicabilidade no atendimento de pacientes, levando a melhora na qualidade de vida da população. É amplamente reconhecido que uma grande parcela do conhecimento gerado em pesquisas experimentais não se traduz em real avanço para a prática clínica diária. Há um forte apelo mundial para a busca de aplicabilidade clínica desse conhecimento. Modelos animais têm contribuído para o entendimento dos mecanismos de doenças, inclusive as epilepsias, mas sua utilização na predição de efetividade de estratégias terapêuticas em ensaios clínicos ainda é controversa. Como exemplo, mais de 500 potenciais tratamentos para isquemia cerebral já foram propostos em modelos experimentais, mas apenas dois (uso de ácido acetilsalicílico e trombólise com ativador de plasminogênio tecidual recombinante) foram de fato aprovados e são utilizados clinicamente. Ao revisar estudos de alto impacto realizados em animais (média de citações acima de 800) e publicados em sete revistas de grande reconhecimento, apenas um terço dos estudos traduziu-se, posteriormente, em um ensaio clínico randomizado, e um décimo das intervenções foi aprovado para uso em humanos. A aplicabilidade deve ser

ainda menor quando considerados estudos publicados em revistas cujo rigor editorial seja menor.

A disparidade dos resultados e dos ensaios clínicos pode dever-se à carência de validade interna ou externa. Além disso, há uma forte tendência em se publicar apenas os resultados positivos, deixando-se os negativos em um segundo plano. Assim, por inúmeros motivos, eventualmente, uma modalidade terapêutica publicada pode ter sido satisfatória em um laboratório e não em outros 10, mas a comunidade científica só tem acesso ao que foi publicado.

A validade interna

O comprometimento da validade interna acarreta conclusões excessivamente otimistas em estudos experimentais com falhas metodológicas. Pode-se minimizar esse tipo de problema por meio de randomização dos animais e análise cega dos resultados, evitando vieses (diferenças no cuidado dos animais), detecção (diferenças ou distorções na avaliação do desfecho) e diferenças na prevalência e nos tipos de desvios de protocolo entre os grupos investigados.

A validade externa

As causas mais comuns de redução na validade externa dos estudos experimentais são:

- a) a indução do modelo em animais jovens e saudáveis, enquanto a doença ocorre em pacientes com mais idade e com outras comorbidades;
- b) os animais formam um grupo mais homogêneo quando comparados à heterogeneidade dos pacientes;
- c) uso exclusivo de animais machos ou fêmeas, quando a doença em questão ocorre em ambos os sexos;
- d) carência de similaridade entre a doença ou a lesão induzida experimentalmente e a realidade clínica;

- e) doses ou janela de tempo do tratamento experimental pouco realistas em relação à condição humana; e
- f) dificuldades em aferir o desfecho e o tempo de seguimento dos modelos em relação à clínica.

Em relação às epilepsias, pode-se ressaltar a carência de modelos experimentais nos quais os animais apresentem crises espontâneas. Com exceção do modelo da pilocarpina, e, em parte, do ácido cálnico (que apresentam grandes similaridades com a epilepsia de lobo temporal mesial associada à esclerose do hipocampo), são raros os modelos de crises epiléticas espontâneas (p. ex., o modelo da toxina tetânica e animais geneticamente suscetíveis a crises do tipo ausência). No caso de modelos das epilepsias associadas a malformação do desenvolvimento cortical (que são mais de 30 tipos), assim como no de polimicrogiria induzida por criolesão neonatal, os animais não apresentam crises espontâneas. Entretanto, os modelos de *screening* utilizados na indústria farmacêutica (convulsão por pentilenotetrazol, eletrochoque e *kindling*) utilizam estimulação (farmacológica ou elétrica), gerando crises “artificiais” e não espontâneas.

Quando se trata de estudos em tecido humano ressecado de cirurgias, tem-se a vantagem de poder estudar um material humano, o que, em um primeiro momento parece ser ideal. Todavia, 80% dos pacientes com epilepsia têm suas crises epiléticas controladas farmacologicamente, não sendo candidatos a cirurgia. Assim, o tecido obtido é apenas de casos mais graves. Porém, nem todos os pacientes refratários são passíveis de cirurgia, devido às contraindicações e aos riscos do procedimento. O tecido humano obtido no procedimento cirúrgico carrega consigo toda a história do paciente, incluindo variações nos tratamentos prévios, tempo de doença, crises recorrentes e comorbidades. Essas variáveis nem sempre podem ser controladas de maneira adequada e podem, obviamente, ser causadoras de inúmeros vieses de confusão. Por fim, há inúmeras limitações no uso de cérebros-

-controles de autópsias, já que esse material é retirado de 8 a 10 horas após o óbito, e essa demora pode afetar parâmetros bioquímicos e estruturais importantes, além da dificuldade de se controlar os eventos prévios, ocorridos em vida.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A epileptogênese é um fenômeno complexo dependente da excitabilidade e da sincronia de neurônios. A formação de “neurônios epiléticos” (com propriedades intrínsecas modificadas) inseridos em uma “rede neuronal epilética” (capaz de induzir a sincronização) depende da interação de fatores genéticos e adquiridos. O peso de cada um desses fatores no processo de epileptogênese varia de síndrome para síndrome. O uso adequado de modelos experimentais é uma ferramenta importante para o desenvolvimento de estratégias de tratamento das epilepsias. O conhecimento profundo das limitações experimentais, bem como o desenvolvimento de modelos mais realistas, são desafios não apenas para pesquisadores da área de epileptologia, mas para toda a medicina.

REFERÊNCIAS

- BARKOVICH, A. J. et al. Classification system for malformations of cortical development: update 2001. *Neurology*, v. 57, n. 12, p. 2168- 2178, 2001.
- BLISS, T. V.; COLLINGRIDGE, G. L. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, v. 361, n. 6407, p. 31-39, 1993.
- BONAN, C. D. et al. Changes in synaptosomal ectonucleotidase activities in two rat models of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, v. 39, n. 3, p. 229-238, 2000.
- CONNORS, B. W. Neocortical anatomy and physiology. In: ENGEL, J.; PEDLEY, T. A. (Ed.). *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. p. 303-321.
- DAL-PIZZOL, F. et al. Lipid peroxidation in hippocampus early and late after status epilepticus

- induced by pilocarpine or kainic acid in Wistar rats. *Neuroscience Letters*, v. 291, n. 3, p. 179-182, 2000.
- ENGEL JR, J. Surgery for seizures. *The New England Journal of Medicine*, v. 334, n. 10, p. 647-652, 1996.
- HUMPHREYS, P. et al. Freezing lesions of the developing rat brain: a model for cerebrocortical microgyria. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, v. 50, p. 145-160, 1991.
- LEITE, J. P.; GARCIA-CAIRASCO, N.; CAVALHEIRO, E. A. New insights from the use of pilocarpine and kainate models. *Epilepsy Research*, v. 50, n. 1-2, p. 93-103, 2002.
- LLINAS, R. R. The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science*, v. 242, n. 4886, p. 1654-1664, 1988.
- MATHERN, G. W. et al. The clinical-pathogenic mechanisms of hippocampal neuron loss and surgical outcomes in temporal lobe epilepsy. *Brain*, v. 118, p. 105-118, 1995. Parte 1.
- O'CONNOR, E. R. et al. Astrocytes from human hippocampal epileptogenic foci exhibit action potential-like responses. *Epilepsia*, v. 39, n. 4, p. 347-354, 1998.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *International classification of functioning, disability and health*. Geneva: OMS, 1999.
- PANAYOTOPOULOS, C. P. (Ed.). *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. 2nd ed. London: Springer-Verlag, 2007.
- PARENT, J. M. et al. Dentate granule cell neurogenesis is increased by seizures and contributes to aberrant network reorganization in the adult rat hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, v. 17, n. 10, p. 3727-3738, 1997.
- ROSENOW, F.; LUDERS, H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*, v. 124, p. 1683-1700, 2001. Parte 9.
- SANABRIA, E. R.; SU, H.; YAARI Y. Initiation of network bursts by Ca²⁺-dependent intrinsic bursting in the rat pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *The Journal of Physiology*, v. 532, p. 205-216, 2001. Parte 1.
- SNEAD, O. C. Basic mechanisms of generalized absence seizures. *Annals of Neurology*, v. 37, n. 2, p. 146-157, 1995.
- VERITY, C. M.; GREENWOOD, R.; GOLDING, J. Long-term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions. *The New England Journal of Medicine*, v. 338, n. 24, p. 1723-1728, 1998.
- WALZ, R. et al. Cellular prion protein: implications in seizures and epilepsy. *Cellular and Molecular Neurobiology*, v. 22, n. 3, p. 249-257, 2002.
- WALZ, R. et al. Increased sensitivity to seizures in mice lacking cellular prion protein. *Epilepsia*, v. 40, n. 12, p. 1679-1682, 1999.

Doença de Parkinson: manifestações neuropsiquiátricas

21

Artur F. Schumacher Schuh
Carolina L. M. Francisconi
Carlos R. M. Rieder

A doença de Parkinson (DP) é a segunda enfermidade neurodegenerativa mais comum, ficando atrás apenas da doença de Alzheimer. Apresenta distribuição universal e atinge todos os grupos étnicos e classes socioeconômicas, havendo uma discreta predominância no sexo masculino. Com uma preva-

A doença de Parkinson (DP) é a segunda enfermidade neurodegenerativa mais comum, ficando atrás apenas da doença de Alzheimer. Apresenta distribuição universal e atinge todos os grupos étnicos e classes socioeconômicas, havendo uma discreta predominância no sexo masculino.

lência de 0,3%, cerca de 5 milhões de pessoas no mundo convivem com essa doença. Acomete 1 a 2% da população acima de 60 anos, e sua incidência e prevalência aumentam com o avanço da idade. Mesmo predominando em indivíduos idosos, há casos de DP em pacientes mais jovens, principalmente nas formas com herança monogênica, que

perfazem cerca de 50% do total de casos de Parkinson de início precoce (antes dos 45 anos). Dos pacientes com início não precoce, 2 a 3% apresentam herança familiar com padrão monogênico.

A doença foi descrita pela primeira vez no início do século XIX, e ainda hoje restam inúmeras lacunas a serem preenchidas para o correto entendimento de sua fisiopatologia e suas manifestações clínicas. Sabe-se que há degeneração de neurônios produtores de dopamina da substância negra

pars compacta e acúmulo de material proteico nas células remanescentes (corpos de Lewy). Essas alterações levam a desregulação das alças de controle do movimento nos núcleos da base, determinando maior inibição dessas estruturas sobre o comportamento motor iniciado no córtex. No entanto, as alterações patológicas não são restritas à substância negra, estando presentes também em outros núcleos do tronco cerebral (p. ex., núcleo motor dorsal do vago), no córtex cerebral e até mesmo em neurônios periféricos, como os do plexo mioentérico. Um diagrama esquemático ilustrando as alterações que ocorrem na organização funcional dos gânglios da base na DP está representado na Figura 21.1.

Apesar do conhecimento dessas alterações patológicas, a etiologia da DP esporádica permanece desconhecida, e acredita-se que possa ser decorrente da interação entre fatores genéticos e ambientais.

Suas manifestações clínicas são variadas, com destaque para o quadro motor – composto por tremor de repouso, rigidez e bradicinesia – e, reconhecidas mais recentemente, manifestações não motoras – anosmia, depressão, distúrbios do sono, alterações cognitivas e comportamentais, disfunção autonômica, entre outras.

Suas manifestações clínicas são variadas, com destaque para o quadro motor – composto por tremor de repouso, rigidez e bradicinesia – e, reconhecidas mais recentemente, manifestações não motoras – anosmia, depressão, distúrbios do sono, alterações cognitivas e comportamentais, disfunção autonômica, entre outras.

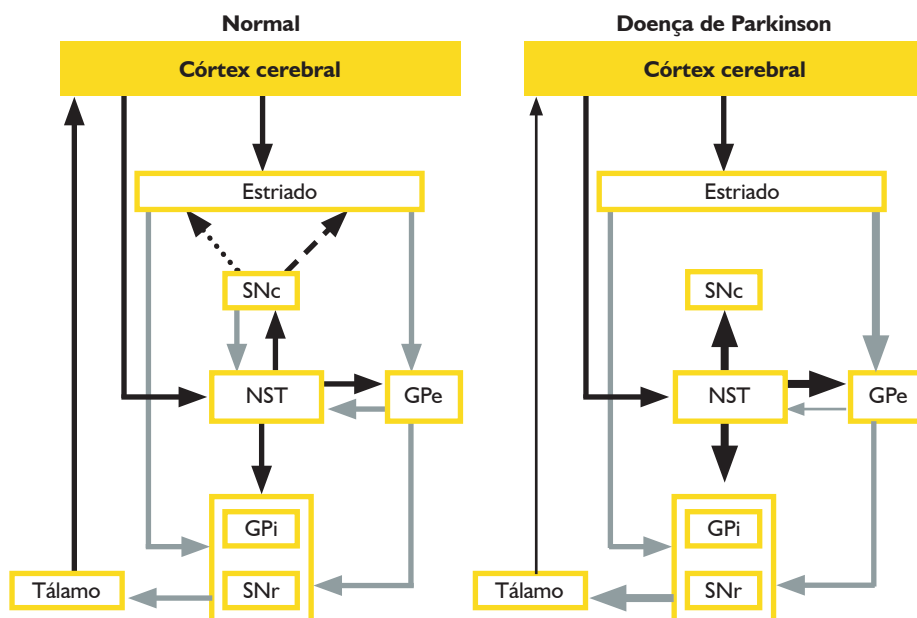


FIGURA 21.1

Diagrama esquemático ilustrando as alterações que ocorrem na organização funcional dos gânglios da base na DP. A espessura relativa das setas indica o grau de ativação/inibição das vias por elas representadas nessa doença. As setas pretas representam projeções glutamatérgicas excitatórias, e as de cor cinza representam projeções GABAérgicas inibitórias. A linha pontilhada representa a via nigroestriatal dopaminérgica. Na DP, a degeneração da via nigroestriatal resulta em alterações nas vias estriatopalidais que levam a hiperatividade das projeções subtalâmicas excitatórias aos núcleos de saída. Como resultado, a atividade GABAérgica dos núcleos de saída encontra-se potencializada, o que representa aumento da inibição exercida sobre o tálamo motor e, consequentemente, redução na sinalização talamocortical.

GPi, divisão interna do globo pálido; GPe, divisão externa do globo pálido; SNr, *pars* reticular da substância negra; NST, núcleo subtalâmico; SNc, substância negra *pars* compacta.

centemente, manifestações não motoras – anosmia, depressão, distúrbios do sono, alterações cognitivas e comportamentais, disfunção autonômica, entre outras. Os sintomas não motores podem ser explicados pelo fato de as vias dopaminérgicas possuírem funções além do exclusivo controle do movimento e de o processo neurodegenerativo ocorrer em estruturas cerebrais variadas.

O tratamento da DP envolve medidas farmacológicas, não farmacológicas e cirúrgicas, o que torna necessária a presença de uma equipe multidisciplinar qualificada. O arsenal terapêutico farmacológico para o tratamento sintomático da DP é vasto e determina melhora significativa dos sintomas

motores, a ponto de tornar as manifestações não motoras o principal fator determinante para a piora da qualidade de vida dos pacientes.

As manifestações neuropsiquiátricas são muito frequentes ao longo da evolução da doença, embora algumas, como a depressão, possam anteceder o surgimento dos sintomas motores. De maneira geral, três mecanismos diferentes estão implicados na gênese dessas manifestações. Primeiro, o fato de as vias dopaminérgicas, que estão deficientes na DP, serem responsáveis não apenas pelo controle do movimento, mas também estarem intimamente relacionadas com a modulação de processos cognitivos e

comportamentais. Segundo, a degeneração não é exclusiva da substância negra, e várias outras áreas do cérebro também são acometidas, como o *locus ceruleus* e os núcleos da rafe. Terceiro, os medicamentos utilizados para o controle motor podem produzir diversas manifestações neuropsiquiátricas como efeitos adversos.

Entre as manifestações neuropsiquiátricas mais comuns, estão depressão, ansiedade, apatia, psicose, compulsões e demência (Quadro 21.1). Neste capítulo, será feita uma breve revisão da apresentação clínica, das bases biológicas e do manejo dessas complicações.

DEPRESSÃO

Quadro clínico

A depressão é o transtorno neuropsiquiátrico mais comum na DP, com prevalência de 40% ao longo de toda a evolução da doença (Quadro 21.2). Está associada com grau de incapacidade, sobrecarga ao cuidador, diminuição da qualidade de vida, nível elevado de ansiedade, pessimismo sobre o futuro, tristeza, irritabilidade, indecisão, ideação suicida (porém com baixa incidência de suicídio), ideação delirante, sentimento de culpa e autocritica excessiva. Esses sintomas podem não ser crônicos e ocorrem em dois momentos na DP – no momento próximo ao diagnóstico e quando as perdas funcionais aumentam. Nesse contexto, sugere-se que o primeiro pico está relacionado ao

ajustamento emocional à DP, e o segundo, a elementos bioquímicos ou degenerativos intrínsecos da doença.

O quadro depressivo com frequência possui aspectos semelhantes à síndrome parkinsoniana, o que dificulta o diagnóstico. Assim, alteração de apetite e sono, mudança de peso, perda de libido, retardo psicomotor, diminuição da memória, diminuição de energia e expressão facial reduzida podem ser originários de ambas as síndromes. Particularmente nos pacientes com DP avançada, pode ser difícil distinguir os sintomas somáticos da DP com o quadro depressivo. Tendo em vista esses confundidores, novos estudos têm focado o aprimoramento de escalas para diagnosticar e graduar a gravidade dos sintomas depressivos na DP.

Ainda que a depressão possa ser superdiagnosticada nessa população – tendo em vista os sintomas motores que se assemelham a sintomas depressivos –, na prática, o que ocorre é o subdiagnóstico e o subtratamento. Estudos sugerem que a frequência de depressão na DP seja superior a 30%, porém, na maioria desses pacientes, a condição não é detectada nem adequadamente tratada. Entre os pacientes tratados, cerca de 50% não apresentam boa resposta ao tratamento, e as doses dos antidepressivos utilizados não são adequadas.

Apatia é outra condição comórbida à DP que pode confundir o diagnóstico de de-

QUADRO 21.1

ALTERAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS NA DOENÇA DE PARKINSON

- Depressão
- Ansiedade
- Apatia
- Sintomas psicóticos
- Comportamento compulsivo
- Prejuízos cognitivos e demência

QUADRO 21.2

DEPRESSÃO NA DOENÇA DE PARKINSON

- Atinge cerca de 30 a 90% dos pacientes com DP
- Difícil diferenciar de sintomas vegetativos
- Independe da idade, do tempo de duração da doença ou da gravidade da doença
- Pode ser uma manifestação pré-motora
- Costuma responder bem aos antidepressivos
- Eletroconvulsoterapia melhora os sintomas motores

pressão. A diferenciação entre depressão e apatia é fundamental, pois apresentam mecanismos fisiopatológicos distintos, e ambas podem simular quadros de declínio cognitivo. Na depressão, a falta de motivação está associada a tristeza e é percebida pelo paciente como algo negativo, enquanto a apatia associa-se a uma neutralidade afetiva. Em relação ao declínio cognitivo, deve-se estar atento ao diagnosticar quadros demenciais em pacientes parkinsonianos, uma vez que os sintomas depressivos podem, por si só, provocar quadros semelhantes à demência (pseudodemência).

Bases biológicas

A depressão na DP parece ter dois componentes distintos: um exógeno e outro endógeno. O primeiro estaria associado à percepção das limitações funcionais que a doença impõe e parece ser significativo, sobretudo nos pacientes com início precoce, que devem lidar com modificações significativas no estilo de vida pessoal e profissional. O segundo pode ser explicado pela deficiência de monoaminas que sabidamente ocorre nesses pacientes. Soma-se a isso o fato de que pacientes com DP apresentam maior prevalência de depressão quando comparados a indivíduos com outras doenças crônicas e que os quadros depressivos muitas vezes precedem o surgimento dos sintomas motores. Essas evidências sugerem que a depressão seja parte integral do processo neurodegenerativo que ocorre na DP.

Do ponto de vista bioquímico, a depressão na DP pode estar relacionada com um ou mais de três importantes sistemas neurotransmissores: dopaminérgico, serotoninérgico e noradrenérgico.

Do ponto de vista bioquímico, a depressão na DP pode estar relacionada com um ou mais de três importantes sistemas neurotransmissores: dopaminérgico (projeções mesocorticolímbicas), serotoninérgico (núcleos da rafe do tronco cerebral) e noradrenérgico (lo-

cus ceruleus). A diminuição da dopamina no sistema mesocorticolímbico e a redução da atividade do transportador de dopamina no estriado ventral também estão associadas a depressão e declínio da motivação. O papel da dopamina nas alterações de humor é reforçado pela observação de que há piora na sintomatologia depressiva durante o período *off* (período em que o paciente permanece sem os efeitos da medicação dopaminérgica). Estudos anatomopatológicos demonstraram que estruturas serotoninérgicas e noradrenérgicas, como os núcleos da rafe e o *locus ceruleus*, estão provavelmente envolvidas no desenvolvimento de depressão, estando acometidos de modo precoce na DP. Parece haver também uma predisposição genética, pois parentes de primeiro grau de pacientes com DP apresentam mais depressão ou ansiedade.

Tratamento

O tratamento dos sintomas depressivos envolve aconselhamento e educação tanto para o paciente como para o cuidador, por causa do grande impacto da depressão na qualidade de vida de ambos. Do ponto de vista farmacológico, a primeira conduta a ser tomada, tanto na depressão endógena quanto na exógena, é a otimização do tratamento antiparkinsoniano, para só depois considerar terapias mais específicas (com exceção dos quadros depressivos graves). É conhecida a associação de sintomas depressivos com o período *off*, e o ajuste medicamentoso para contornar esse problema poderia ser eficaz para o tratamento da depressão.

Poucos estudos avaliaram a eficácia dos antiparkinsonianos na depressão da DP.

Do ponto de vista farmacológico, a primeira conduta a ser tomada, tanto na depressão endógena quanto na exógena, é a otimização do tratamento antiparkinsoniano, para só depois considerar terapias mais específicas.

Alguns agentes dopaminérgicos usados para tratar elementos motores da DP parecem ter propriedades antidepressivas adicionais, como os inibidores da MAO-B e os agonistas dopaminérgicos. Em relação aos inibidores da MAO-B, nenhum estudo avaliou resposta antidepressiva com esses agentes na DP. O pramipexol mostrou melhora de sintomas depressivos em pacientes com DP. A levodopa parece não ter efeito direto sobre os sintomas depressivos.

Diferentes classes de antidepressivos têm sido empregadas com resultados satisfatórios no tratamento da depressão na DP, incluindo-se os antidepressivos tricíclicos e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina: fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram e fluvoxamina. Entretanto, como são poucos os ensaios terapêuticos com antidepressivos em DP conduzidos sob metodologia rigorosa, não há evidências conclusivas que permitam selecionar os mais adequados, e a escolha do antidepressivo para tratar o paciente com DP acaba sendo baseada na experiência pessoal do médico e no perfil de efeitos colaterais de cada medicamento.

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) são os agentes terapêuticos mais utilizados para o tratamento da depressão na DP. São efetivos e apresentam perfil de efeitos colaterais mais favorável quando comparados aos tricíclicos. Há apenas relatos de caso isolados de efeitos extrapiramidais associados aos ISRSs; entretanto, isso não restringe de forma alguma o uso desses medicamentos em parkinsonianos. A associação de ISRSs com inibidores da MAO-B é segura, porém deve-se atentar para o risco, ainda que muito baixo, de síndrome serotoninérgica e crise hipertensiva.

Os antidepressivos tricíclicos são eficazes no controle dos sintomas depressivos de pacientes com DP, porém apresentam perfil de efeitos adversos que pode ser desfavorável para essa população, com destaque para a ação anticolinérgica, que provoca sedação, confusão e hipotensão postural. Seu efeito mais sedativo pode ser útil entre os pacientes com maior sin-

tomatologia ansiosa. Quando se optar por tratamento com algum agente dessa classe, deve-se dar preferência à nortriptilina, à desipramina e à trazodona, pois apresentam menor efeito anticolinérgico e são metabolizadas mais rapidamente.

Outra modalidade de tratamento a ser considerada em casos de depressão grave e resistência à terapêutica farmacológica é a eletroconvulsoterapia. A depressão da DP responde bem a esse tratamento, e observa-se também melhora transitória dos sintomas motores. Existe um interesse crescente nos estimuladores cerebrais profundos (DBS, do inglês *deep brain stimulation*), que reconhecidamente melhoram o quadro motor e a qualidade de vida dos pacientes. Parece haver melhora de sintomas de humor, porém há relatos de suicídios pós-operatórios, sobretudo com estimulação talâmica e palidal. O uso da estimulação magnética transcraniana repetitiva ainda é considerado experimental, embora haja alguma evidência de seu benefício clínico.

ANSIEDADE

Quadro clínico

A ansiedade ocorre em 40% dos pacientes com DP e, muitas vezes, coexiste com quadros depressivos. Ataques de pânico foram relatados como mais frequentes em pacientes com DP quando comparados com a popula-

ção geral, podendo manifestar-se de maneira crônica ou episódica, associados a situações específicas ou não. Os tipos mais comuns de transtornos de ansiedade na DP são: crises de pânico (em geral no período off), transtorno de ansiedade generalizada e fobias simples e social. A ansiedade pode es-

Os tipos mais comuns de transtornos de ansiedade na DP são: crises de pânico (em geral no período off), transtorno de ansiedade generalizada e fobias simples e social.

tar associada a flutuações motoras, frequentemente ocorrendo durante a transição do período *on* para o *off*. As crises de pânico do período *off* costumam ser mais incapacitantes do que os sintomas motores.

Bases biológicas

Por causa da frequente associação com a depressão, a base biológica para a compreensão da ansiedade sobrepõe-se aos mecanismos propostos para a depressão e está rela-

A base biológica para a compreensão da ansiedade sobrepõe-se aos mecanismos propostos para a depressão e está relacionada com os mesmos sistemas neuroquímicos (dopaminérgico, serotoninérgico e noradrenérgico).

cionada com os mesmos sistemas neuroquímicos (dopaminérgico, serotoninérgico e noradrenérgico). Soma-se a eles o neurotransmissor GABA, pois os agentes que potencializam sua ação apresentam efeito positivo sobre os sintomas de ansiedade.

Tratamento

O tratamento atual inclui aconselhamento focado no esclarecimento da realidade da progressão da DP para pacientes e cuidadores. Em relação ao tratamento farmacológico, os ataques de pânico associados ao período *off* podem apresentar melhora sig-

nificativa com o ajuste dos medicamentos antiparkinsonianos. O próximo passo deve ser o emprego dos ansiolíticos usuais (benzodiazepínicos), com a ressalva de que esses fármacos podem piorar a instabilidade postural e a confusão mental. Aqueles de meia-vida mais curta, como o alprazolam e o lorazepam, são os mais indicados. Além dessas medicações, os tricíclicos e os ISRSs são eficazes no manejo desses sintomas, com a ressalva dos efeitos adversos provocados pelos últimos, já comentados. Os quadros de ansiedade associados a depressão podem melhorar com o tratamento dessa.

SINTOMAS PSICÓTICOS

Quadro clínico

Os sintomas psicóticos são as manifestações neuropsiquiátricas mais estudadas em pacientes com DP. São quadros que, por sua sintomatologia incomum, costumam ser identificados em fase precoce tanto por pacientes como por médicos e familiares. Apresentam uma prevalência de 30 a 45% entre os pacientes em uso de tratamento antiparkinsoniano. Os fatores de risco associados a essa condição são idade avançada, declínio cognitivo prévio, gravidade da doença, uso de antiparkinsonianos, déficit visual e presença de depressão e ansiedade (Quadro 21.3).

O espectro das alucinações é variado, mas a alucinação visual é a mais frequente.

QUADRO 21.3

SINTOMAS PSICÓTICOS NA DOENÇA DE PARKINSON

- Ocorrem em 15 a 20% dos pacientes
- Se consideradas ilusões e sintomas psicóticos menores, atinge 40%
- Se demência presente: 50%
- Tipicamente visual
- Delírios são geralmente de conteúdo paranoide
- Diferenciar de alucinações da demência de Lewy, que ocorrem precocemente no curso da doença

No início, os pacientes percebem vultos, interpretações inadequadas de objetos e imagens pouco complexas, que não provocam intimidação. Nessa fase, como há preservação do nível de consciência, o paciente dá-se conta da natureza não real dessas imagens e pode conviver de maneira adequada com elas. Entretanto, essas alucinações benignas iniciais podem ser um prenúncio de piora tanto cognitiva como do nível de consciência, quando, então, surgem alucinações visuais elaboradas, que podem ser ameaçadoras, e cuja origem irreal o paciente não percebe; podem surgir, ainda, delírios em relação a essas imagens. Essa condição provoca impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, limita o médico no uso de medicações para o controle motor e representa risco para institucionalização e demência.

Bases biológicas

Existem três teorias e linhas de pesquisa em relação à base anatômica e fisiopatológica da alucinação na DP, que não são mutuamente excludentes. Disfunções da retina e nas vias visuais primárias podem estar envolvidas na gênese dessa complicação, uma vez que pacientes com déficit visual e diminuição da capacidade de discriminação de cores e contrastes apresentam maior risco de desenvolver alucinações. O tronco cerebral é outro possível candidato, por ser responsável pelo controle do ciclo sono-vigília. Evidências apontam que alucinações podem estar associadas a intromissão de fragmentos de sono REM durante a vigília, e pacientes parkinsonianos que apresentam alucinação possuem padrões alterados em exames de polissonografia. Um terceiro candidato seria a desregulação cortical. Em diversos estudos de perfusão cerebral e ressonância magnética cerebral funcional, identificou-se hipofluxo/hipoativação de áreas do córtex occipital de pacientes com alucinação visual, bem como maior fluxo/ativação em áreas do córtex frontal. Ou seja, as regiões do cérebro responsáveis pelo processamento mais básico

da informação visual estariam diminuídas em relação às regiões de associação multimodal.

Tratamento

O manejo de quadros de psicose na DP segue, em linhas gerais, quatro passos:

1. Investigação de outras causas que possam estar provocando ou contribuindo para a gravidade dos sintomas: infecções, distúrbios hidreletrolíticos, privação sensorial, lesão estrutural, etc.
2. Suspender o uso de medicações psicotrópicas não antiparkinsonianas e aquelas com efeito anticolinérgico (p. ex., tricíclicos e oxibutina).
3. Suspender o uso de agentes antiparkinsonianos com maior potencial de induzir psicose e menor efeito motor, seguindo a ordem: anticolinérgicos, amantadina, inibidores da MAO-B, agonistas dopaminérgicos, inibidores da COMT e levodopa. Esses medicamentos devem ser descontinuados de maneira gradual, até a obtenção da melhora da alucinação com o maior efeito motor, se possível. A redução da dose noturna pode ser eficaz para as alucinações que costumam ocorrer nesse período. A retirada dessas medicações deve ser feita com cautela e de maneira lenta, a fim de evitar a síndrome maligna. Após a suspensão de todos os antiparkinsonianos, o paciente deve ser mantido em uso de preparação regular de levodopa na menor dose possível e com um controle motor satisfatório. Muitas vezes, não se encontra um ponto de equilíbrio entre o controle motor e os sintomas psicóticos, sendo necessário utilizar uma dose que provoque o menor desconforto para o paciente e seus cuidadores.
4. Apenas neste momento, considerar o uso de antipsicóticos (neurolépticos).

Os antipsicóticos típicos, como haloperidol e clorpromazina, são contraindicados

na DP, pois promovem bloqueio de receptores estriatais D2 e podem piorar os sintomas motores. Já os atípicos são eficazes no controle da psicose e da alucinação e podem ser especialmente úteis naqueles pacientes que apresentam alucinação importante, pois o controle desse sintoma permite um tratamento mais efetivo para os sintomas motores. Esses antipsicóticos são chamados de atípicos porque têm maior afinidade por receptores dopaminérgicos límbicos e corticais, preservando, dentro do possível, os receptores estriatais do seu bloqueio. Apesar de sedativos, as doses utilizadas costumam ser bem mais baixas do que aquelas utilizadas no tratamento de pacientes com esquizofrenia. É importante ressaltar também que o uso dessas medicações, embora melhore a psicose induzida por agentes dopaminérgicos, não é eficaz em quadros demenciais. Nesses pacientes, observou-se aumento da mortalidade, e esse grupo de medicamentos pode provocar piora paradoxal da confusão.

A clozapina é o agente atípico mais bem estudado para o tratamento da psicose na DP, sendo o único com eficácia comprovada em metanálise. Deve ser iniciada em doses baixas (6,5-12,5 mg), com incremento gradual, chegando até 25 a 75 mg, doses muito menores que aquelas utilizadas no tratamento da esquizofrenia, as quais costumam oscilar entre 200 e 600 mg/dia. Apesar de ter eficácia comprovada em vários estudos, seu uso pode ser limitado, pois requer controle hematológico frequente em função do risco de agranulocitose.

A quetiapina é outro agente atípico que não apresenta evidência de piora dos sintomas motores, e alguns estudos apontam para benefício na psicose, porém inferior à clozapina. Por não apresentar risco de agranulocitose nem necessitar de controles hematológicos periódicos, costuma ser a primeira escolha em centros especializados em DP, sendo substituída por clozapina se não houver controle satisfatório das alucinações. Outros atípicos, como risperidona, olanzapina e aripiprazol, parecem ser efica-

zes no controle da psicose, mas provocam piora do quadro parkinsoniano.

COMPORTAMENTO COMPULSIVO

Quadro clínico

Os pacientes com DP podem apresentar diversas alterações comportamentais, as quais podem ser estudadas em conjunto, por sua característica compulsiva.

A mais comum dessas alterações é o descontrole de impulsos, tais como comprar, comer, colecionar objetos, jogo patológico e preocupação excessiva com sexo. Essas alterações são mais associadas ao uso de altas doses de agonistas dopaminérgicos, sendo observadas em todos os agentes dessa classe. Há também o *punding*, que consiste em uma série de comportamentos repetitivos e sem propósito, como desmontar e montar aparelhos eletrônicos ou arrumar e desarrumar armários. Esse comportamento está mais associado ao uso crônico de levodopa. Por último, há a síndrome de desregulação dopaminérgica, que consiste em um comportamento aditivo em relação à levodopa, em que o paciente faz uso abusivo da medicação, sem apresentar benefício no controle dos sintomas motores. Uma parcela desses pacientes pode apresentar, ainda, pensamentos obsessivos.

A ocorrência desses sintomas situa-se ao redor de 6% entre os pacientes tratados, sendo o jogo patológico e a hipersexualidade os mais comuns. São condições subdiagnosticadas, pois apresentam início lento e insidioso. Além disso, os pacientes não associam esse comportamento com a DP, e os médicos não costumam perguntar especificamente sobre esses sintomas. Os fatores de risco associados são idade precoce do início da doença, uso de agonistas dopaminérgicos (sobretudo em altas doses) e história

Os pacientes com DP podem apresentar diversas alterações comportamentais, a mais comum é o descontrole de impulsos.

pregressa ou familiar de transtornos compulsivos ou depressão.

Bases biológicas

A fisiopatologia desses distúrbios está relacionada à desregulação dopaminérgica do estriado ventral e do *nucleus acumbens* e ao desequilíbrio dos estímulos tônico e fásico da dopamina, que se associam aos mecanismos de recompensa, motivação e antecipação.

A fisiopatologia desses transtornos está relacionada à desregulação dopaminérgica do estriado ventral e do *nucleus acumbens* e ao desequilíbrio dos estímulos tônico e fásico da dopamina, que se associam aos mecanismos de recompensa, motivação e antecipação. Em indivíduos com jogo patológico, foi demonstrado hiper-

metabolismo das vias dopaminérgicas entre o estriado ventral e as áreas pré-frontais, o que reforça a hipótese de uma estimulação dopaminérgica anormal nessas vias. Em pacientes com DP, a restauração do tônus dopaminérgico está longe de ser fisiológica, o que pode justificar esses sintomas geralmente associados a uma hiperatividade dopaminérgica. Acredita-se que o receptor D3 tenha participação na fisiopatologia desses fenômenos, já que os agonistas dopaminérgicos apresentam significativa afinidade por esse tipo de receptor, e o D3 apresenta alta concentração no estriado ventral.

O uso de antiparkinsonianos – agonistas dopaminérgicos para des controle de impulsos e levodopa para *punding* e síndrome da desregulação dopaminérgica – é necessário, mas não suficiente, para o surgimento dessa condição. Parece haver uma interação entre esses medicamentos e o processo neurodegenerativo da doença, como se o estímulo dopaminérgico provocado pelas medicações provocasse uma ativação aberrante em um sistema degenerado. Entretanto, esse comportamento também foi observado em pa-

cientes usuários de agonistas dopaminérgicos que não apresentavam DP, como na síndrome das pernas inquietas, sugerindo que essa complicação deva-se mais à medicação em si do que ao processo neurodegenerativo.

Tratamento

O médico deve estar atento a esses sintomas, uma vez que podem ter consequências psicossociais prejudiciais para o paciente e seus familiares. Aconselhamento, educação e suporte ao cuidador devem fazer parte do manejo inicial dessas condições, visando à diminuição dos danos potenciais. Além disso, deve ser feita uma revisão cuidadosa das medicações utilizadas, atentando para associação temporal entre o início ou o aumento de determinada medicação e o surgimento dos sintomas. Em relação ao des controle de impulsos, deve-se diminuir ou suspender o uso de agonistas e aumentar a dose de levodopa para melhorar o controle motor. Nos pacientes com síndrome de desregulação dopaminérgica, deve-se tentar diminuir a dose da levodopa e introduzir agonistas dopaminérgicos.

Outras opções de manejo incluem a tentativa de fármacos psicoativos, como clozapina e quetiapina, e mesmo o uso de antidepressivos, especialmente para aqueles pacientes com pensamentos obsessivos. Medicamentos antiandrogênicos podem ser considerados em casos de hipersexualidade. A cirurgia para implante de estimulador cerebral profundo pode promover benefício motor suficiente para permitir a diminuição dos fármacos dopaminérgicos e promover melhora dos sintomas compulsivos.

DECLÍNIO COGNITIVO E DEMÊNCIA

Quadro clínico

O déficit cognitivo costuma acompanhar a DP em toda a sua evolução. Por meio da avaliação neuropsicológica formal, um estudo

demonstrou frequência de 24% de disfunção executiva e déficit de memórias em pacientes com DP recém-diagnosticados (Quadro 21.4). Demência, segundo a definição do *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM-IV; American Psychiatric Association, 1994), também é uma condição frequente entre esses pacientes, e sua prevalência situa-se ao redor de 30 a 60%, conforme a população estudada, a idade dos indivíduos e a gravidade da doença. Em um seguimento de 15 anos, apenas cerca de 15% dos pacientes estavam livres de declínio cognitivo, e 50% apresentavam quadro demencial. Na coorte de Sidnei, que acompanhou pacientes ao longo de 20 anos desde o diagnóstico, a prevalência de demência foi de 83% entre os sobreviventes, ressaltando a possível inevitabilidade desse quadro com a evolução da doença. Os fatores de risco para demência na DP são idade avançada, disfunção executiva precoce, alucinações visuais e gravidade dos sintomas motores.

A apresentação clínica nos pacientes com DP é típica de uma demência subcortical, em que há comprometimento preferencial e precoce do processamento do pensamento, da tomada de decisão, da atenção, da memória e da fluência verbal, bem como preservação relativa da linguagem e do comportamento social e alterações visuoespaciais e construcionais. A característica mais marcante da demência da DP é a disfunção executiva, que afeta habilidades de planejamento, organização de sequências e inovação. A memória também é afetada de maneira precoce, porém

de maneira menos intensa do que na doença de Alzheimer. Nesta, predomina um prejuízo no armazenamento da memória, enquanto, na DP, há prejuízo na evocação da memória. Outra característica é a presença frequente de alucinações visuais. Além da sintomatologia típica de quadros cognitivos, a demência na DP está associada a uma maior frequência de outros transtornos neuropsiquiátricos, como depressão, ansiedade, apatia, psicose e agitação.

Bases biológicas

O mecanismo fisiopatológico da demência na DP confunde-se com o mecanismo geral de neurodegeneração (o mesmo que provoca a DP sem demência e a doença de Alzheimer), e alguns autores consideram que possa haver sobreposição entre os diagnósticos, sendo as apresentações clínicas das principais doenças neurodegenerativas expressões fenotípicas extremas de um espectro fisiopatológico comum. Sustentando esse ponto de vista, foi demonstra-

O mecanismo fisiopatológico da demência na DP confunde-se com o mecanismo geral de neurodegeneração (o mesmo que provoca a DP sem demência e a doença de Alzheimer), e alguns autores consideram que possa haver sobreposição entre os diagnósticos.

QUADRO 21.4

SINTOMAS COGNITIVOS E DEMÊNCIA NA DOENÇA DE PARKINSON

- 10 a 20% dos pacientes desenvolvem demência
- A prevalência de demência é 6 a 12 vezes maior do que na população controlada pela idade
- Demência depende da idade e da duração da doença
- Predominam as disfunções do lobo frontal: prejuízo de planejamento, iniciação e monitoramento de tarefas, reconhecimento visuoespacial
- Quando considerados pacientes com mais de 10 anos de doença, quase 80%
- Antecedente de alucinação é um importante fator de risco para o desenvolvimento de demência

do que patologia amiloide, típica da doença de Alzheimer, é mais frequente entre pacientes com DP, e que aqueles com Alzheimer têm risco aumentado de desenvolver sinais parkinsonianos. A diferenciação entre demência da DP e demência com corpos de Lewy é baseada em critérios arbitrários determinados por consenso de especialistas. Na demência por corpos de Lewy, o surgimento de declínio cognitivo não deve ocorrer além de 12 meses após os sintomas parkinsonianos; do contrário, o paciente seria classificado como DP. A análise patológica do cérebro desses indivíduos mostra alterações essencialmente semelhantes entre essas duas últimas condições, com a diferença de que, na demência com corpos de Lewy, a neurodegeneração é mais grave, e a deposição desses corpos é disseminada no encéfalo desde a apresentação.

Estudos clinicopatológicos em pacientes com DP associam o grau de degeneração (da substância negra, do *locus ceruleus*, do núcleo basal de Meynert e do córtex em geral) e a presença de corpos de Lewy com disfunção cognitiva, evidenciando que o processo neurodegenerativo é o responsável pelo quadro demencial. Estudos que utilizaram marcadores de imuno-histoquímica para α -sinucleína demonstraram que a quantidade de corpos de Lewy no córtex e em regiões límbicas é o substrato patológico com melhor correlação com o diagnóstico de demência.

Tratamento

A identificação e o manejo dos quadros demenciais são importantes, pois esses quadros determinam maiores custos à família e ao sistema de saúde, maiores índices de mortalidade e de institucionalização, sobrecarga ao cuidador e piora significativa da qualidade de vida de pacientes e familiares. O manejo dos pacientes com essa condição inclui educação e aconselhamento à família, suporte ao cuidador e atenção multidisciplinar.

Inicialmente, deve-se prosseguir uma investigação para outras causas de de-

memência, como outras condições médicas, e assegurar-se de que não haja transtorno do humor sobreposto. Deve-se revisar os medicamentos em uso e eliminar os desnecessários, com a suspensão de benzodiazepínicos e outros sedativos, se possível; diminuir ou suspender os antiparkinsonianos na mesma ordem indicada para o manejo da psicose e da alucinação: anticolinérgicos, amantadina, inibidores da MAO-B, inibidores da COMT e agonistas dopaminérgicos; e dar preferência por manter monoterapia com as menores doses necessárias de levodopa.

Os estudos com o uso de anticolínes-terásicos no declínio cognitivo da DP devem ser interpretados com cautela, tendo em vista que os instrumentos utilizados foram primariamente desenvolvidos para aferir déficits cognitivos em pacientes com doença de Alzheimer. Tanto a rivastigmina quanto o donepezil foram testados em grandes estudos duplos-cegos, controlados por placebo, e demonstraram efeito positivo, embora pequeno, em comparação com controles. Essas medicações não foram associadas à piora dos sintomas parkinsonianos. O seguimento dos pacientes do estudo com a rivastigmina sugere que esse efeito positivo seja mantido. Até o momento, não há evidências que sustentem o uso dessas medicações no declínio cognitivo da DP, embora alguns especialistas acreditem haver benefício com base no fato de existir, nesses pacientes, um processo degenerativo em andamento que afete gravemente as vias colinérgicas.

Em resumo, uma vez diagnosticada demência em um paciente parkinsoniano, deve-se excluir e tratar depressão comórbida, bem como buscar

condições que possam vir a provocar ou piorar disfunção cognitiva. Após o manejo não farmacológico, que inclui apoio ao cuidador e orientação à família, deve-se proceder à retirada de medicações que contribuam para o quadro e à eliminação gradual dos

**Uma vez diagnos-
ticada demência
em um paciente
parkinsoniano,
deve-se excluir e
tratar depressão
comórbida.**

agentes antiparkinsonianos, buscando o manejo com monoterapia com levodopa nas menores doses necessárias. Então, após discussão de custos, benefícios e efeitos adversos, deve ser considerada a introdução de anticolinesterásicos. Além disso, deve-se observar se as necessidades básicas de cuidados dos pacientes estão sendo satisfeitas e, em caso negativo, considerar a institucionalização.

REFERÊNCIAS

- AARSLAND, D.; MARSH, L.; SCHRAG, A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, v. 24, n. 15, p. 2175-2186, 2009.
- ADLER, C. H. Nonmotor complications in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, v. 20, n. 11, p. S23-S29, 2005. Suplemento
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV*. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
- BARONE, P. et al. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, v. 24, n. 11, p. 1641-1649, 2009.
- CHAUDHURI, K. R.; SCHAPIRA, A. H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurology*, v. 8, n. 5, p. 464-474, 2009.
- EVANS, A. H. et al. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, v. 24, n. 11, p. 1561-1570, 2009.
- FRANK, M. J. et al. Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science*, v. 318, n. 5854, p. 1309-1312, 2007.
- GOETZ, C. G. New developments in depression, anxiety, compulsiveness, and hallucinations in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, v. 25, n. 1, p. S104-S109, 2010. Suplemento.
- OLANOW, C. W.; STERN, M. B.; SETHI, K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology*, v. 72, n. 21, p. S1-S136, 2009. Suplemento.
- ZESIEWICZ, T. A. et al. Practice Parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, v. 74, n. 11, p. 924-931, 2010.

Instruções – os números de páginas seguidos pelas letras:

* **f**, indicam que o termo se refere a uma figura;

* **q**, indicam que o termo se refere a um quadro;

* **t**, indicam que o termo se refere a uma tabela.

A

Abordagem translacional (TDAH), 265-273

Acetilcolina, 46, 47

 síntese e degradação, 46f

Adeno-hipófise, 59-64

 eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal,
 59

 avaliação, 60

 teste de supressão da

 dexametasona, 60

 teste de estimulação do ACTH, 61

 teste de estimulação do CRH, 61

 medida da atividade basal do eixo
 HHA, 61

 eixo hipotalâmico-hipofisário-tireóide
 (HHT), 61

 gonadotrofinas, 63

 hormônio do crescimento, 62

 hormônio luteinizante, 63

 prolactina (PRL), 62

Alteração (ões)

 de neurotransmissores (transtorno da
 alimentação), 250-254

 neuroendócrinas, 73-75

 alterações do córtex da adrenal, 74

 feocromocitoma, 75

 hipertireoidismo, 74

 hipotireoidismo, 74

 lesões no sistema nervoso central, 73

 paratireoides, 74

Aminoácidos neurotransmissores, 37-40

 GABA (ácido γ -aminobutírico), 39

 glicina, 39

 glutamato, 37

Amnésia, 113

 hipermnésia, 113

AN *ver* Anorexia Nervosa

Anorexia nervosa

 bases genéticas, 243-246

 genes estudados, 244, 245t

 catecolaminas, 244t

 neuropeptídeos e regulação da
 satisfação, 244, 245t

 outros genes candidatos, 245t

 serotonina, 244t

Ansiedade, 71, 72

 transtorno de estresse pós-traumático,
 71

Ansiolíticos, 151

Antidepressivos, 148-150

 bloqueio de receptores, 148t

 efeitos colaterais, 148t

Antipsicóticos, 146-148

Aprendizado

 associativos, 117

 reflexos condicionados, 114, 115

 não associativo

 habituação, 113, 114

B

Bases biológicas da memória, 111-125

 extinção, 115, 116

Bulimia nervosa

 bases genéticas, 246

C

- Catecolaminas, 40-43
 - adrenalina, 40
 - dopamina (DA), 40
 - noradrenalina (NE), 40
- Circuito
 - córtex orbitofrontal lateral-gânglios da base, 236f
 - córtex orbitofrontal medial-gânglios da base, 236f
 - do medo, 168f
 - talamocortical, 322f
- Cleptomania, 231, 232
- Comportamento
 - circuitos envolvidos, 32, 33
 - circuito córtico-talâmico-estriado-cortical, 32
 - circuitos corticocorticais, 32
- Comportamento incendiário patológico (piromania), 230, 231
- Comprar compulsivo (oniomania), 233
- Compulsão, 226
- Conceitos neurobiológicos e comportamentais em impulsividade
 - laboratório e clínica, 234, 235
 - bioquímica e neuropsicologia, 235-238
 - dopamina (DA), 238
 - noradrenalina (NE), 238
 - serotonina, 236-238
 - eletrofisiologia, 235
- Controle do apetite
 - fisiologia, 246-250
 - processamento central dos sinais de balanço energético, 249
 - sinais aferentes anorexigênicos, 247q
 - sinais aferentes orexigênicos, 247q
 - sistema aferente, 246
 - sistema eferente, 249

D

- DA *ver* Doença de Alzheimer
- Demência, 275-287
 - bases da terapêutica atual, 282-284
 - Doença de Alzheimer, 276-279
 - frontotemporal, 281, 282
 - perspectivas terapêuticas, 284, 285
 - por corpos de Lewy, 280, 281
 - vascular, 279, 280
 - critérios diagnósticos, 280q
- Dependência
 - de internet, 234
 - de jogos eletrônicos, 234
- Depressão, 69, 70
 - etiologia, 69
 - pós-parto, 298
 - tratamento, 70
- DFT *ver* Demência frontotemporal
- Distúrbios de sono, 302-309
 - apneia obstrutiva do sono, 304
 - distúrbios de ritmo, 306
 - Jet lag*, 306
 - síndrome da fase de sono adiantada, 307
 - síndrome da fase de sono atrasada, 307
 - distúrbios do movimento, 305
 - bruxismo, 306
 - síndrome das pernas inquietas, 306
 - síndrome dos movimentos periódicos de pernas, 305
 - efeitos comportamentais, 302-309
 - efeitos psiquiátricos, 302-309
 - insônias, 304
 - narcolepsia, 305
 - parassônias, 307
 - alucinações noturnas, 308
 - distúrbio comportamental do sono REM, 307
 - distúrbios do despertar, 307
 - pesadelos, 308
- DLB *ver* Demência por corpos de Lewy
- DNA
 - representação unidimensional, 88f
- Doença de Alzheimer, 72, 73, 276-279
 - condições clínicas, 279t
 - diagnóstico pré-clínico, 277
 - comprometimento cognitivo leve, 277
 - critérios diagnósticos, 278
- Doença de Parkinson, 329-340
 - alterações neuropsiquiátricas, 331q
 - ansiedade, 333, 334
 - bases biológicas, 334
 - quadro clínico, 333
 - tratamento, 334
 - comportamento compulsivo, 336, 337

- declínio cognitivo e demência, 337-339
 - bases biológicas, 338
 - quadro clínico, 337
 - tratamento, 339
- demência, 338q
- depressão, 331-333, 331q
 - bases biológicas, 332
 - quadro clínico, 331
 - tratamento, 332
- manifestações neuropsiquiátricas, 329-340
- sintomas cognitivos, 338q
- sintomas psicóticos, 334-336, 334q
 - bases biológicas, 335, 336
 - quadro clínico, 334, 336
 - tratamento, 335, 337
- Doença psiquiátrica
 - alterações imunes, 81-84, 84t
- Doente, comportamento do, 80, 81
- DP *ver* Doença de Parkinson
- DPP *ver* Depressão Pós-Parto
- Drogas de abuso
 - teste da autoadministração, 109f
- DV *ver* Demência vascular
- E**
- ECT *ver* Eletroconvulsoterapia
- Eletroconvulsoterapia, 155-163
 - indicações, 155, 156, 156t
 - interação entre medicamentos e, 161
 - legislação atual, 156, 157
 - prováveis mecanismos de ação, 157-161
 - neurotrofinas, 159
 - sistema neuroendócrino, 160
 - sistemas de neurotransmissores, 158
 - técnicas de uso, 161
 - segurança, 156, 157
- Endofenótipos, 90-96
 - ansiedade, 94
 - depressão maior, 92
 - esquizofrenia, 94
 - interação genético-ambiental, 91
 - transtorno bipolar, 93
- Epilepsia (s), 311-328
 - aspectos genéticos, 324-326
 - definições, 312
 - ataque epiléptico ou crise epiléptica, 312
 - convulsão, 312
 - crises focais, 312
 - crises parciais, 312
 - epilepsias adquiridas, 312
 - epilepsias criptogênicas, 312
 - epilepsias essenciais, 312
 - epilepsias idiopáticas, 312
 - epilepsias ou distúrbios epiléticos, 312
 - epilepsias primárias, 312
 - epilepsias secundárias, 312
 - epilepsias sintomáticas, 312
 - perda da consciência, 312
 - período ictal, 312
 - período interictal, 312
 - período pós-ictal, 312
 - síndrome epiléptica, 312
- excitabilidade, 313
 - e sincronia, 313-316
- generalizadas, 321-324
 - circuito talamocortical, 321
 - circuito talamocortical e descargas epiléticas do tipo “ponta-onda”, 324
 - ritmos talamocorticais normais, 323
- neocórtex e epilepsias focais, 316, 317
- neurônios epiléticos, 315
- pesquisa translacional, 326, 327
 - validade externa, 326
 - validade interna, 326
- rede neural epiléptica, 315
- sincronia, 314
- sistema límbico e epilepsias focais, 316, 317
 - esclerose hipocampal, 317, 319
- Equilíbrio energético
 - regulação neuroendócrina, 247f
- ERM *ver* Espectroscopia por ressonância magnética
- Esclerose hipocampal,
 - causa, 317
 - circuitos, 319
 - consequência, 317
 - neurônios epiléticos, 319
- Escoriação neurótica da pele (*skin picking*), 233, 234
- Espectroscopia por ressonância magnética, 208f
- Esquizofrenia, 73, 195-210
 - curso deteriorativo, 202

- espectroscopia por ressonância magnética, 208f
 - fatores ambientais, 197-199
 - fatores de risco ambientais, 199t
 - genes candidatos para, 198t
 - genética, 196, 197
 - hipótese de neurotransmissores, 199-201
 - hipótese dopaminérgica, 199
 - hipótese glutamatérgica, 200
 - hipótese da hiperfunção glutamatérgica, 200
 - hipótese da hipofunção glutamatérgica, 200
 - hipótese do neurodesenvolvimento, 201
 - neuroimagem, 203-207
 - achados de, 203
 - aspectos históricos, 203
 - pesquisa translacional, 207-209
 - projeção
 - coronal de SPECT cerebral, 207f
 - sagital de SPECT cerebral, 207f
 - transversal de SPECT cerebral, 207f
 - ressonância magnética estrutural, 204f
 - risco de desenvolvimento ao longo da vida, 196t
 - sintomas negativos, 202f
 - Estabilizadores do humor, 150, 151
 - Estresse, 64-69
 - alterações comportamentais, 64
 - alterações físicas, 64
 - alterações no sistema nervoso central, 67
 - conceito, 64
 - crônico, 65
 - desenvolvimento dos efeitos do estresse crônico, 65f
 - efeitos sobre a memória, 68
 - resposta ao, 65f
- G**
- Gânglios da base na DP
 - diagrama esquemático, 330f
 - Genética
 - conceito, 87-90
 - DNA (estrutura), 87
 - transtornos psiquiátricos, 87-97
 - GH *ver* Hormônio do crescimento
 - Glândula adrenal, 60f
- H**
- Habituação
 - aprendizado não associativo, 113, 114
 - Hiperatividade induzida por anfetamina em ratos, 104f
 - Hipermnésia, 113
 - Hipocampo humano, 318f
 - Hipotálamo, 55-57
 - conexões do hipotálamo, 56
 - sistema endócrino, 56
 - Hipóteses de “rede neuronal epiléptica”
 - associação, 320f
 - Hormônio do crescimento, 62, 255
 - Hormônio luteinizante, 63
- I**
- Impulsividade, 226
 - Indolaminas, 43-46
 - histamina, 45
 - serotonina, 43
 - Interações neuroimunoendócrinas, 78-80
- J**
- Jogo patológico (ludomania), 227-230
 - JP *ver* Jogo Patológico
- L**
- LH *ver* Hormônio Luteinizante
- M**
- Mapeamento perfusional de SPECT cerebral, 131f
 - Maturação cortical
 - trajetória, 24f
 - Medo condicionado, 116, 117
 - Memória (s)
 - armazenamento, 122
 - bases biológicas, 111-125
 - “brancos”, 123
 - classificação por sua duração, 117, 118
 - componentes emocionais, 121, 122
 - consolidação, 118-121
 - celular, 118
 - de sistemas, 120
 - de curta e longa duração
 - sistemas moleculares, 124f

- de procedimentos, 112, 113
- declarativas, 112, 113
- evocação, 122
 - reconsolidação, 122, 123
- função, 111, 112
- labilização
 - reconsolidação, 122, 123
- mecanismos moleculares da
 - consolidação, 119q
- modulação da evocação, 123
- persistência, 123
- priming*, 113
- regulação emocional, 121, 122
- tipos de, 111, 112
- Modelos animais de
 - ansiedade, 105-108
 - caixa claro-escuro, 106
 - esquiva discriminativa no labirinto em cruz elevada, 106
 - labirinto em cruz elevada, 106
 - resposta defensiva de congelamento, 108
 - teste do odor de gato, 108
 - dependência química, 108, 109
 - autoadministração de drogas de abuso, 109
 - discriminação de drogas, 109
 - preferência condicionada por lugar, 109
 - sensibilização comportamental, 108
- depressão, 101-103
 - estresse crônico variado, 101
 - privação maternal, 102
 - teste do nado forçado, 102
- esquizofrenia, 99-101
 - efeito da administração crônica de clozapina, 101f
 - modelo animal dopaminérgico, 99
 - modelo animal glutamatérgico, 100
- mania, 103-105
 - induzida por anfetamina, 104
 - induzida por ouabaína, 105
 - transtornos psiquiátricos, 99-110
- Moduladores do sono, 151, 152

N

- Neuroanatomia, 21-142
 - comportamental, 23-34
 - funcional, 23-34
- Neurodesenvolvimento, 23-25
- Neurofisiologia, 35-54
- Neuro-hipófise, 57-59
- Neuroimagem
 - em psiquiatria, 127-141
 - aplicações clínicas, 138
 - neuroimagem funcional, 130-138
 - ressonância magnética estrutural, 128-130
 - tomografia computadorizada, 127, 128
 - funcional, 130-138
 - análise de imagens de ressonância magnética PET, 137
 - análise de imagens de ressonância magnética SPECT, 137
 - espectroscopia por ressonância magnética, 134
 - imageamento neuroquímico por meio de técnicas de radioisótopos, 136
 - ressonância magnética, 133
 - técnicas de medicina nuclear, 130
 - vista axial, 134f
 - vista coronal, 134f
 - vista sagital, 134f
 - transtornos psiquiátricos, 33, 34
- Neurolépticos, 146-148
- Neurolépticos *ver também* antipsicóticos
- Neurônio
 - epiléptico
 - associação, 320f
 - talâmico, 323f
- Neuropeptídeos, 49-53
- Neuropeptídeos *ver também* Peptídeos
- Neuroquímica, 35-54
- Neurotransmissores e vias, 28-32
 - acetilcolina, 28
 - circuitos da acetilcolina, 28
 - circuitos histamínicos, 28
 - dopamina (DA), 28
 - GABA (ácido γ -aminobutírico), 32
 - glutamato, 32
 - histamina, 28
 - noradrenalina (NE), 28
 - serotonina, 28
 - vias dopaminérgicas, 28
 - vias noradrenérgicas, 28
 - vias serotoninérgicas, 28

O

Oscilação talamocortical, 325f

P

Peptídeos, 49

PET cerebral, 132f

Plano

axial do volume adquirido, 139f

coronal do volume adquirido, 139f

sagital do volume adquirido, 139f

Polissonografia

variáveis mensuradas, 290q

densidade do sono REM, 290q

eficiência do sono, 290q

latência do sono REM, 290q

latência para o sono, 290q

microdespertares, 290q

tempo de registro, 290q

tempo total do sono, 290q

Priming (memória), 113

Projeções

colinérgicas, 30f, 31f

dopaminérgicas, 29f

histaminérgicas, 31f

noradrenérgicas, 29f

serotonérgicas, 30f

Psicofarmacologia, 145-153

ansiolíticos, 151

antipsicóticos, 146-148

estabilizadores do humor, 150, 151

moduladores do sono, 151, 152

neurolépticos, 146-148

perspectivas futuras, 152, 153

Psiconeuroendocrinologia, 55-76

Psiconeuroimunologia, 77-85

Psiquiatria, neuroimagem em,
127-141

R

Receptores Wnt

via intracelular canônica, 190f

Reflexos condicionados

aprendizados associativos,

114, 115

Regulação hipotalâmica do sistema

endócrino, 57q

Ressonância magnética, 129f

alinhamento, 132f

corte axial, 129f

corte coronal, 129f

estrutural, 128-130

RNA traduzido em proteína, 89f

S

SAOS *ver* Síndrome da Apneia Obstrutiva
do Sono, 304

Sinais aferentes

anorexigênicos, 247q

orexigênicos, 247q

Sinapse

elétrica, 35

química, 35, 36f

Síndrome da apneia obstrutiva do sono,
304

Síntese

da serotonina, 44f

das catecolaminas, 41f

Sistema (s)

dopaminérgico, 238

imune

fisiologia, 77, 78

purinérgico, 48

neurotransmissores

doenças neurológicas e psiquiátricas,
50-52q

Sistema nervoso

critérios de classificação, 23

anatômicos, 23

comportamental, 23

embriológicos, 23

segmentação ou metameria, 23

Sistema nervoso central

componentes, 25-28

lobo da ínsula, 27

lobos frontais, 25

lobos occipitais, 26

lobos parietais, 26

lobos temporais, 26

sistema límbico, 27

amígdala, 27

giro do cíngulo, 28

hipocampo, 27

hipotálamo, 28

SNC *ver* Sistema Nervoso Central

Sono, 289-310

aspectos gerais, 289, 290

bidirecionalidade entre distúrbios
de sono e transtornos
psiquiátricos, 296f

condições psiquiátricas, 289-310

consequências psicocomportamentais,
308, 309

dias atuais, 294, 295

distúrbios, 302-309

estrutura, 290-292

- estágio 1, 291
- estágio 2, 292
- estágio 3 e 4, 292
- sono REM, 292
- vigília ou estágio 0, 291

funções, 294q

neurotransmissores, 292

principais distúrbios, 303q

- distúrbios do movimento, 303q
- distúrbios do ritmo circadiano, 303q
- distúrbios respiratórios, 303q
- hipersonias de origem central, 303q
- insônias, 303q
- parassonias, 303q
- sintomas isolados, 303q

principais neurotransmissores e sua
funções, 294q

privação, 308, 309

- e parâmetros
 - cognitivo-comportamentais,
308
- e restrição, 309
- e transtornos psiquiátricos, 309

restrição, 308, 309

sono-vigília

- hipnograma, 291f
- registro eletroencefalográfico, 293f

transtornos psiquiátricos, 295

- efeitos, 296
- esquizofrenia, 301
- transtorno da alimentação, 302
 - anorexia nervosa, 302
 - bulimia nervosa, 302
- transtorno da personalidade, 300
- transtorno da personalidade
antissocial, 300
- transtorno da personalidade
borderline, 301
- transtorno de ansiedade, 299
- fobia social, 300

transtorno de ansiedade
generalizada, 299

transtorno de estresse
pós-traumático, 299

transtorno de pânico, 299

transtorno

- obsessivo-compulsivo, 300

transtorno de déficit de atenção/
hiperatividade, 301

transtornos do humor, 297

- ciclotimia, 298
- depressão pós-parto, 298
- distímia, 297

transtorno afetivo sazonal, 298

transtorno bipolar, 297

transtorno depressivo maior,
297

T

TAG *ver* Transtorno de Ansiedade
Generalizada

TAs *ver* Transtorno da Alimentação

TDAH *ver* Transtorno do Déficit de
Atenção/Hiperatividade

TDM *ver* Transtorno Depressivo Maior

TEPT *ver* Transtorno de Estresse
Pós-Traumático

Terapias biológicas, 143-164

Teste do labirinto em cruz elevada, 107

Teste do nado forçado, 103f

- efeito da administração aguda
 - e crônica dos
antidepressivos, 103f

TOC *ver* Transtorno Obsessivo-Compulsivo

Tomografia computadorizada, 127, 128

TP *ver* Transtorno do Pânico

TPAS *ver* Transtorno da Personalidade
Antissocial

TPB *ver* Transtorno da Personalidade
Borderline

Transtorno alimentar, 255

- alterações de neuroimagem, 255-257
 - distorção de imagem corporal, 256
 - estudos com tomografia por emissão
de pósitrons, 256
- ínsula, 256
- neurocircuito nos transtornos da
alimentação, 255
- alterações do sono, 257

- alterações endócrinas, 254-255
 - eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, 255
 - eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, 254
 - eixo hipotalâmico-hipofisário-tireóide, 255
 - hormônio do crescimento, 255
 - insulina, 255
- Transtorno da alimentação, 70, 71, 241-260
- alteração neuroendocrinológicas
 - fase sintomática, 250q
- alteração de neurotransmissores, 250-254
 - distúrbios de neuromoduladores, 252
 - colecistoquinina, 253
 - hormônio liberador de corticotrofina, 252
 - leptina, 254
 - neuropeptídeo Y, 253
 - peptídeo YY, 253
 - peptídeos opioides, 253
 - vasopressina, 254
 - distúrbios de neurotransmissores
 - monoaminérgicos, 251
 - dopamina (DA), 252
 - noradrenalina (NE), 251
 - serotonina, 251
- anorexia nervosa, 70
- bases genéticas da anorexia nervosa, 243-246
- bases genéticas da bulimia nervosa, 246
- bulimia, 71
- epidemiologia, 242
- fase sintomática, 250q
- fisiologia do controle do apetite, 246-250
- histórico, 241, 242
- prognóstico, 243
- quadro clínico, 242, 243
- Transtorno da personalidade antissocial, 300
- Transtorno da personalidade borderline, 301
- Transtorno de ansiedade generalizada, 171-173
 - genética, 172
 - neuroimagem, 171
 - neurotransmissores, 171
 - e tratamento, 172
 - nos desafios farmacológicos, 172
 - sistemas neuroendócrinos, 171
- Transtorno de ansiedade social, 175-177
 - estudos neuroendócrinos, 176
 - genética, 177
 - neuroimagem, 175
 - neurotransmissores e tratamento, 176
- Transtorno de estresse pós-traumático, 173-175
 - genética, 175
 - modelo neuroanatômico, 173
 - neuroimagem, 173
 - neurotransmissores e tratamento, 174
 - sistemas neuroendócrinos, 174
- Transtorno depressivo maior, 297
- Transtorno do pânico, 167-171
 - genética, 170
 - modelo neuroanatômico, 167
 - neuroimagem, 168
 - neurotransmissores e tratamento, 170
 - nos desafios farmacológicos, 170
 - sistemas neuroendócrinos, 169
- Transtorno explosivo intermitente, 232, 233
- Transtorno obsessivo-compulsivo, 177
 - genética, 179
 - modelo neuroanatômico, 177
 - neuroimagem, 176
 - neurotransmissores, 178, 179
 - sistemas neuroendócrinos, 178
- Transtornos de ansiedade, 167-181
- Transtornos de controle dos impulsos
 - estudos de comorbidades, 228q
- Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, 261-274
 - abordagem translacional, 265-273
 - biomarcadores, 268
 - modelos animais, 266
 - modelos *in vivo*, 272
 - neurofarmacologia, 270
 - aspectos biológicos, 261-265, 265q
 - aspectos de neuroimagem estrutural e funcional, 265q
 - aspectos genéticos, 265q

- aspectos neurobiológicos, 265q
- evidências de neuroimagem, 263
- evidências de neuropsicologia, 262
- evidências genéticas, 264
- evidências neurobiológicas, 262
- Transtornos do controle dos impulsos, 225-240
 - classificação, 227q
 - cleptomania, 227q
 - jogo patológico, 227q
 - piromania, 227q
 - transtorno explosivo intermitente, 227q
 - transtorno do controle dos impulsos sem outra especificação, 227q
 - tricolomania, 227q
 - classificação diagnóstica, 226, 227
 - cleptomania, 231, 232
 - comportamento incendiário patológico (piromania), 230, 231
 - comprar compulsivo (oniomania), 233
 - compulsão, 226
 - crises catatímicas, 225
 - transtorno explosivo intermitente, 225
 - dependência de internet, 234
 - dependência de jogos eletrônicos, 234
 - escoriação neurótica da pele (*skin picking*), 233, 234
 - impulsividade, 226
 - jogo patológico (ludomania), 227-230
 - neuroses impulsivas 225
 - cleptomania, 225
 - comprar compulsivo, 225
 - escoriação neurótica, 225
 - piromania, 225
 - tricotilomania, 225
 - personalidade psicopática, 226
 - perversões ou desvio sexuais impulsivos, 225
 - parafilias, 225
 - síndromes orgânicas, 225
 - transtorno explosivo intermitente, 232, 233
 - transtorno neurótico do caráter, 226
 - tricotilomania, 232
- Transtornos do humor, 183-193, 184f
 - aspectos clínicos, 183, 184
 - genética, 184-186
 - interações neuroimunoendócrinas, 79f
 - neurotransmissores, 186, 187
 - vias de sinalização intracelular, 187-191
 - via da adenilato ciclase, 188
 - via da Wnt, 189
 - via da tirosina quinase, 190
 - via de guanilato ciclase, 189
 - via de sinalização induzida por cálcio, 189
 - via do fosfoinositídeo, 189
- Transtornos psiquiátricos, 73, 165-340
 - demências, 275-287
 - doença de Parkinson, 329-340
 - epilepsias, 311-328
 - esquizofrenia, 195-210
 - genética, 87-97
 - transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, 261-274
- transtornos da alimentação, 241-260
- transtornos de ansiedade, 167-181
- transtornos do controle dos impulsos, 225-240
- transtornos do humor, 183-193
- transtornos do sono, 289-310
- transtornos relacionados ao uso de substâncias, 211-223
- Transtornos relacionados ao uso de substâncias, 211-223
 - álcool, 214-218
 - abstinência de álcool, 215
 - perspectivas terapêuticas para o tratamento da dependência de, 216
 - dissulfiram, 216
 - naltrexona, 216
 - acamprosato, 217
 - topiramato, 217
 - ondansetrona, 218
 - bacofleno, 218
- cocaína, 220-222
 - dependência, 221
 - tratamento, 221
 - dissulfiram, 221
 - modafinila, 221
 - topiramato, 222
 - vacina, 222

epidemiologia, 211, 212
maconha, 220
 tratamento farmacológico para
 dependência de, 220
neurofisiologia, 212-214
 desenvolvimento da dependência
 de substâncias, 212
 manutenção da dependência, 213
tabaco, 218-220
 bupropiona, 219

 nortriptilina, 220
 reposição de nicotina, 219
 vareniclina, 219
Tricotilomania, 232
TrK (tipos), 191f

V

Vias serotoninérgicas, 237f
Visão sagital da SPECT cerebral,
 131f

Flávio Kapczinski

João Quevedo

Iván Izquierdo

& colaboradores

bases biológicas dos transtornos psiquiátricos

Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos chega à sua terceira edição acompanhando os mais recentes avanços no entendimento da fisiopatologia dos transtornos mentais. Baseada na pesquisa translacional – daí o subtítulo *Uma abordagem translacional* –, esta edição busca identificar relações entre os achados das ciências básicas e a clínica psiquiátrica.

Mantendo, em parte, a estrutura original das edições anteriores, este livro reúne alguns dos mais proeminentes grupos de pesquisa brasileiros na área, a fim de contemplar os principais transtornos mentais e quadros neurológicos de interesse para a psiquiatria.

“Bons livros mantêm seu lugar no ensino e na educação médica continuada por permitirem uma visão longitudinal, coordenada, crítica e didática de um conjunto de assuntos inter-relacionados... Este livro faz isso por meio de textos bem elaborados, objetivos, precisos, relevantes, confiáveis e atualizados.”

—Valentim Gentil

Professor Titular de Psiquiatria,
Faculdade de Medicina

PSQUIATRIA

ISBN 978-85-363-2670-2



9 788536 326702



www.grupoa.com.br

grupo **a**
Conhecimento que transforma.