José Belon Fernandes Neto

ANEXO AO PROCESSO Nº 948/2003
DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM: 19/17/05
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FILOSOFIA

Uma Crítica Filosófica à Explicação Reducionista da Esquizofrenia

98
c
1819

Marília/SP
2005

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

CAMPUS DE MARÍLIA – FACULDADE DE FILOSOFIA E CIÊNCIAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FILOSOFIA

UMA CRÍTICA FILOSÓFICA À EXPLICAÇÃO REDUCIONISTA DA ESQUIZOFRENIA

JOSÉ BELON FERNANDES NETO

Marília/ SP
2005

JOSÉ BELON FERNANDES NETO

TESE 14 1000 1819

UMA CRÍTICA FILOSÓFICA À EXPLICAÇÃO REDUCIONISTA DA ESQUIZOFRENIA

1819

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia e Ciências da Universidade Estadual "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Marília, para obtenção do título de Mestre em Filosofia no Programa de Pós-Graduação em Filosofia (Área de Concentração: Ciência Cognitiva Filosofia da Mente Epistemologia e Lógica).

Orientador: Prof. Dr. Alfredo Pereira Junior

Marília/SP

2005

Fac. de Filosofia e Ciências - BIBLIOTECA - Campus de Marília

UN0014189794010400J
Nº cham. 132.198 F363c
Nº Tombo 1819
Aquisição D
Preço Cb5.00
Data 10/02/06
Proced. autor

107 p.
- Esquizofrenia - Aspectos psicológicos.
- Neurociência
- Psiquiatria

F363u Fernandes Neto, José Belon
Uma Crítica Filosófica à Explicação Reducionista da Esquizofrenia/ José Belon Fernandes Neto. -- Marília, 2005.
107f.; 30 cm.

Dissertação (Mestrado em Filosofia) – Faculdade de Filosofia e Ciências, Universidade Estadual Paulista, 2005.
Bibliografia: f98-107
Orientador: Prof. Alfredo Pereira Junior

1. Neurociência 2. Filosofia 3. Psiquiatria I. Autor. II. Título.

CDD 612.82

JOSÉ BELON FERNANDES NETO

UMA CRÍTICA FILOSÓFICA À EXPLICAÇÃO REDUCIONISTA DA ESQUIZOFRENIA

BANCA EXAMINADORA

Dissertação para Obtenção do Grau de Mestre

Presidente e Orientador:

- Prof. Dr. Alfredo Pereira Junior – Departamento de Educação/Instituto de Biociências de Botucatu

Examinadoras:

- Prof. Dra. Maria Cândida Soares Del Masso - Departamento de Educação Especial/Faculdade de Filosofia e Ciências de Marília.

- Prof. Dr. Richard Theisen Simake - Departamento de Filosofia e Metodologia das Ciências/ UFSCAR .

Suplentes

- Prof. Dr.Antonio Carlos Siqueira Junior – Docente Disciplina de Enfermagem psiquiátrica/ FAMEMA.

- Prof. Dr.Lauro Frederico B. da Silveira – Departamento de Filosofia/ Faculdade de Filosofia e Ciências de Marília.

Dedico
esta dissertação
aos meus filhos
Marina e Théo,
as minhas razões e
sentido de viver.

AGRADECIMENTOS

Orientador: Professor Dr. Alfredo Pereira Junior, pelas idéias.

Aos professores da Pós-Graduação em Filosofia, em especial a Maria Cândida Soares Del-Masso pelo apoio e ao Professor Dr. Antonio Trajano Meneses Arruda pelo estímulo inicial e contribuição na elaboração do projeto inicial. Programa de Pós-Graduação Interdisciplinar em Filosofia da Unesp-Campus Marília. Área de Concentração Ciência Cognitiva Filosofia da Mente Epistemologia e Lógica.

À funcionária da pós-graduação Aline da Silva Ribeiro.

Aos colegas de turma da pós-graduação, em especial à Patrícia Dátilo.

Em especial à Lisete, minha esposa e companheira que também se sacrificou, mas se postou ao meu lado e me ajudou a transformar sonho em realidade.

Aos meus familiares principalmente meus país Cezira e José Belon.

A todas as pessoas que me apoiaram e contribuíram com este trabalho.

À Débora Link pela força no português.

Agradecimento especial à Regina Helena Gregório Menita por sua disponibilidade, atenção e cuidado na correção das referências bibliográficas.

À Heloisa Spadotto Panetine Garcia pela contribuição com a formatação da dissertação.

À Fábio e Napoleão pelo estímulo e apoio.

À todos os meus pacientes esquizofrênicos por estimular-me na busca do conhecimento.

FERNANDES NETO, J. B. Uma Crítica Filosófica à Explicação Reducionista da Esquizofrenia. 2005. 100f. Dissertação (Mestrado em Filosofia) – Faculdade de Filosofia e Ciências, Campus de Marília, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Marília, 2005.

Resumo

Neste trabalho enfocamos uma teoria bastante difundida atualmente na Psiquiatria, a qual procura explicar a Esquizofrenia como resultante de determinados eventos ocorridos durante o processo de neurodesenvolvimento. Esta teoria consegue dar conta de dados anatômicos identificados no cérebro esquizofrênico, mas encontra dificuldades de explicar como tais eventos produzem os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. Em particular, a teoria do neurodesenvolvimento não oferece uma explicação cabal da manifestação da doença na adolescência ou na vida adulta, e também deixa de explicar como a plasticidade neuronal deixa de compensar os defeitos do neurodesenvolvimento. Em conclusão, proponho que a teoria do neurodesenvolvimento sofre de um viés epistemológico que a faz enfocar apenas os aspectos estruturais do cérebro esquizofrênico, deixando de lado os aspectos funcionais biológicos, que seriam igualmente importantes para se entender o fenômeno.

PALAVRAS-CHAVE: 1. Filosofia 2. Neurociência 3. Psiquiatria

FERNANDES NETO, J. B. A phylosophical criticism to reductionist explication of Schizophrenia. 2005. 100f. Dissertação (Mestrado em Filosofia) – Faculdade de Filosofia e Ciências, Campus de Marília, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Marília, 2005.

Abstract

This study was undertaken focused on a theory which is nowadays very well known in Psychiatry and that tries to explain the Schizophrenia as a result of some events occurred during the neurodevelopment process. This theory handles anatomic data identified in the schizophrenic brain but it's not able to explain how such events produce the positive and the negative schizophrenic symptoms. In particular, the neurodevelopment theory does not offer an explanation of the illness in teenagers and adults and also doesn't explain how the neuronal plasticity doesn't compensate the neurodevelopment defects. In conclusion, I suggest that the neurodevelopment theory has an epistemologic sloping which makes it only focus on the structural aspects in the schizophrenic brain, leaving aside the biologic functional aspects that would be equally important in order to understand the phenomenon.

KEY-WORDS: Philosophy; Neuroscience; Psychiatry

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 1 12 13 14 15 16 17 18

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO **09**

1. CAPÍTULO I – ESQUIZOFRENIA **12**
1.1. Aspectos Históricos **12**
1.2. Sintomas Clínicos **16**
1.3. Evolução e Prognóstico **21**
1.4. Tratamento da Esquizofrenia **24**

2. CAPÍTULO II – PRINCÍPIOS DO NEURODESENVOLVIMENTO **31**
2.1. A Origem do Sistema Nervoso **32**
2.2. Desenvolvimento do Córtex Cerebral **37**
2.3. Neuroplasticidade **45**

3. **CAPÍTULO III – ANÁLISE CRÍTICA À HIPÓTESE DO NEURODESENVOLVIMENTO DA ESQUIZOFRENIA** **55**
3.1. Hipótese Reducionista do Neurodesenvolvimento **55**
3.2. Reducionismo **67**
3.3. As Evidências da Hipótese do Neurodesenvolvimento **73**

3.4. Anomalias Físicas Secundárias (AFS) **73**
3.5. Anormalidades Cognitivas e Neuromotoras Pré-Mórbidas **74**
3.6. Aumento das Complicações Obstétricas (CO) **75**
3.7. Os Desvios Morfológicos Não São Progressivos **78**
3.8. Estudos de Necropsia As Alterações Morfométricas Não Apresentam Gliose **79**
3.9. Aumento Da Incidência De Esquizofrenia Após Exposição Viral Pré-Natal **79**
3.10. Anormalidades Citoarquiteturais **80**
3.11. A Análise Crítica A Hipótese Do Neurodesenvolvimento **82**

4. CONCLUSÃO **95**

5. REFERÊNCIAS **98**

INTRODUÇÃO

Tenho como objetivo neste trabalho fazer uma análise crítica da explicação da esquizofrenia pela hipótese do neurodesenvolvimento. Acho bastante pertinente esta crítica, pois desde Wilhelm Griesinger, um anatomista, médico, fisiologista, físico e psicólogo alemão do século XIX, a psiquiatria passa apostular a doença mental como um transtorno orgânico do sistema nervoso central. (Louzã Neto; Motta; Wang; 1995). Atualmente, detecta-se um movimento de consolidação do conhecimento psiquiátrico baseado exclusivamente no estudo das alterações biológicas que acompanham as doenças mentais. A psiquiatria biológica desenvolveu-se rapidamente com o advento de novas técnicas que permitiram o estudo do sistema nervoso central "in vivo". As neurociências contribuíram e continuam a contribuir para a compreensão do sistema nervoso em seus aspectos fisiológicos, bioquímicos e moleculares. A década de 90 foi considerada a "década do cérebro". Há uma esperança de que com as novas tecnologias, projeto genoma, projeto proteoma e um aprofundamento dos estudos haja uma maior compreensão da fisiopatologia e etiologia das doenças mentais.

O interesse da pesquisa no biológico tem como fundamento o conhecimento e controle do desenvolvimento normal do cérebro e suas alterações, pois com esse conhecimento posso desenvolver tratamentos que poderão controlar as patologias tanto neurológicas quanto psiquiátricas.

A complexidade do conhecimento aumenta progressivamente, porém parece que esse aumento não está garantindo maior compreensão e entendimento

unesp

do processo esquizofrênico, pois na prática clínica não observamos um incremento da capacidade de controle sobre a doença.

O cérebro é associado a doenças mentais e passa a ser dissecado. Primeiramente foi dividido em células, as células decompostas em lipídeos, aminoácidos e proteínas. As moléculas estão sendo divididas em átomos. A redução da biologia à química e da química à física vai nos possibilitar um entendimento do porquê do comportamento alterado na esquizofrenia? Estamos sabendo mais a respeito das doenças mentais do que sabiam no passado? Estamos sim, porém é um conhecimento de "partes" de um todo. Sabemos que a dopamina, serotonina e glutamato têm uma participação no desenvolvimento de sintomas da esquizofrenia. Sabemos que o lobo frontal, temporal e sistema límbico estão relacionados com o desenvolvimento da afecção, temos o conhecimento da participação genética. Porém são conhecimentos encapsulados em suas respectivas áreas de pesquisa, nos levando a um isolacionismo que não permite um conhecimento do "todo" da esquizofrenia. Segundo BERTALANFFY (1968, p.31) assinala:

> [...] A ciência moderna se caracteriza por uma especialização sempre crescente imposta por uma imensa quantidade de dados, pela complexidade das técnicas e das estruturas teóricas dentro de cada campo. Dessa forma a ciência é cindida em inúmeras disciplinas que sem parar geram novas sub-disciplinas. Em conseqüência, o físico, o biólogo, o psicólogo e o cientista social estão, por assim dizendo, encapsulados em seus universos privados, e é difícil trocar informações entre si[...]

Sob este prisma, assistimos ao psiquiatra preocupado em fazer o diagnóstico da esquizofrenia e poder tratá-la. O biólogo molecular preocupado com as possíveis moléculas, suas estruturas, funções. E o geneticista vai se ater exclusivamente ao gene. O cientista social focará sua atenção nas possíveis

contribuições das relações interpessoais no desenvolvimento da doença. O psicólogo estará preocupado com o "funcionamento mental".

Quando será possível quebrarmos nossas cápsulas isolacionistas?

No meu ponto de vista, seria preciso uma mudança de paradigma. A medicina não é uma ciência fechada em si, auto-suficiente. É imprescindível sairmos da compartimentalização do homem e passar a vê-lo como um todo, um sistema dentro de outro sistema, interconectado com vários outros sistemas.

Estarei desenvolvendo este trabalho em três capítulos. O primeiro capítulo vai ser dividido em quatro unidades. Na primeira unidade apresento a história da esquizofrenia e as mudanças em relação ao seu conceito. Na segunda unidade estarei falando dos sintomas clínicos. Na terceira unidade abordarei a evolução e o prognóstico da esquizofrenia. Por fim falarei sobre o tratamento.

No segundo capítulo faço um resumo do neurodesenvolvimento, o que será abordado em três unidades. Na primeira me dedicarei aos aspectos iniciais do desenvolvimento cerebral, na segunda unidade passarei a discorrer sobre o desenvolvimento do córtex cerebral e na terceira unidade tratarei da neuroplasticidade discutindo como a experiência é importante na padronização do córtex cerebral.

O terceiro capítulo será dividido em quatro unidades. Estarei abordando na primeira unidade as teorias da hiperatividade e hipoatividade dopaminérgica. Posteriormente passo à hipótese do neurodesenvolvimento, e na última unidade desse capítulo faço a minha análise crítica à hipótese do neurodesenvolvimento e redijo minhas considerações finais.

CAPÍTULO I - ESQUIZOFRENIA

1.1 Aspectos Históricos

Neste capítulo pretendo discorrer um pouco sobre a história da esquizofrenia, relatando como o conceito foi modificado no decorrer dos anos. Em seguida passarei aos sintomas da esquizofrenia e, posteriormente, abordarei superficialmente o tratamento existente atualmente para tal afecção.

O homem tem procurado explicações de como a mente funciona e de como adoece, porém até agora ainda não foi capaz de estruturar um modelo integral de compreensão. Ainda esbarramos na terrível dicotomia de o que é mental e de o que é cerebral.

Fazendo uma retrospectiva, é possível perceber os movimentos que a ciência fez na tentativa de entender a doença mental. Da concepção sobrenatural passou para uma visão natural, que por sua vez também variou do mentalismo até o biologicismo. A concepção da ciência em relação às doenças mentais é cíclica, evoluindo e retrocedendo ao longo da história.

A insanidade vem afligindo a humanidade durante toda a história. Existem escritas de sintomas da esquizofrenia datadas do século XV a.C. Os médicos gregos, nos séculos I e II da Era Cristã, descreveram a deterioração de funções cognitivas e da personalidade e de delírios observados em pacientes esquizofrênicos na atualidade. (LOUZÃ NETO; MOTTA; WANG; 1995).

Na Idade Média, considerada a Idade das Trevas, a insanidade deixa de ser considerada natural e passa a ser uma questão mística, religiosa, e o indivíduo insano não é mais visto como doente e sim como um portador de Demônio. A

unesp

esquizofrenia só vai reemergir como condição médica digna de estudo e tratamento a partir do século XVIII.

As descrições clínicas de insanidade, de meados a final do século XIX, continham muitas categorias descritas, mas nenhum enfoque geral era capaz de integrar as manifestações amplamente diversas das várias formas de insanidade em grupos de doença. No final do século XIX, Emil Kraepelin, juntamente com sua equipe de psiquiatras, da qual fazia parte Alois Alzheimer, foi quem primeiro delineou os primeiros conceitos de esquizofrenia. Emil Kraepelin originalmente denominou-a como *Dementia Praecox* e primeiramente a distinguiu da demência do idoso (mais tarde denominada Demência de Alzheimer). Com base em sua evolução, Kraepelin a diferenciou da doença maníaco-depressiva. A *Dementia Praecox* era considerada mais crônica e persistente, enquanto a doença maníaco-depressiva era vista como intermitente e propensa à remissão espontânea. (ANDREASEN; MOUSSAOUI; YOSHIBUMI; 1994; ELKINS; 2000; PALHA; ESTEVES, 1997; SHIRAKAWA, 1993).

A conceituação de *Dementia Praecox* de Kraepelin enfatiza os aspectos de severidade e de cronicidade. A síndrome que ele definiu tendia a iniciar-se relativamente cedo, daí o termo *Praecox*, e produzir um prejuízo pervasivo e persistente em muitos aspectos diferentes da função cognitiva e comportamental – *Dementia*. Kraepelin enfatiza a diversidade de sinais e sintomas e sugeria que as anomalias na volição e no afeto eram de especial importância, porém ele considerava o curso crônico e o desfecho pobre para estabelecer características definitivas.

Em 1911, Eugen Bleuler discordando de Kraepelin reconhece que a demência não era uma característica costumeira da *Dementia Praecox*, sugere o termo "esquizofrenia", que significa divisão da mente.

unesp

Bleuler estava particularmente interessado em tentar identificar quais, entre a multiplicidade de sintomas, poderiam ser considerados os mais básicos ou fundamentais. Para Bleuler, o sintoma mais importante era a fragmentação na formulação e expressão do pensamento identificando-a como afrouxamento das associações.

Bleuler também identificou outros sinais que ele considerava fundamentais. Por começarem todos com a letra "A", esses sintomas foram denominadas de "os quatros As bleulerianos". Na realidade são seis sintomas fundamentais: associação (dissociação dos processos de pensamento); ambivalência; autismo; embotamento afetivo; avolição e prejuízo de atenção. (ANDREASEN; MOUSSAOUI; YOSHIBUMI, 1994; CARPENTER; BUCHANAN, 1999).

O conceito bleuleriano da esquizofrenia não requer a presença de sintomas positivos e não enfatiza a cronicidade e a deterioração (demência). Para Bleuler, o aspecto central é o sintoma negativo. Outra contribuição importante do pensamento de Bleuler foi a ênfase sobre o "grupo das esquizofrenias" ele acreditou que as esquizofrenias eram um grupo heterogêneo de distúrbios que podiam ser produzidos por uma variedade de fatores diferentes. (ANDREASEN; MOUSSAOUI; YOSHIBUMI, 1994).

As opiniões de um terceiro psiquiatra, Kurt Schneider, foram também decisivas para a conceituação da esquizofrenia. K. Schneider, assim como Bleuler, estava interessado em identificar sintomas patognomônicos e desenvolveu uma descrição de um conjunto de "sintomas de primeira ordem (SPO)" que ele acreditava serem específicos da esquizofrenia e de seu diagnóstico. Os sintomas de primeira ordem schneiderianos são tipos específicos de delírios e alucinações, tais como:

pensamentos audíveis; vozes argumentando, discutindo ou ambos; vozes tecendo comentários; experiências de passividade somática; subtração de pensamento e outras experiências de pensamento influenciado; irradiação de pensamentos, percepções delirantes e todas as outras experiências envolvendo volição, afetos e impulsos fabricados. Os SPO derivaram de ampla observação clínica realizada por K. Schuneider e enfatizam a psicose. Para K. Schuneider a presença de sintomas psicóticos floridos e proeminentes caracterizava a esquizofrenia. (ELKINS, 2000; CARPENTER; BUCHANAN, 1999; VILELA, 1993).

Essas três correntes: Kraepeliana, Bleuleriana e Schneideriana – coexistem no pensamento contemporâneo no que se relaciona à natureza da esquizofrenia. Alguns psiquiatras tendem a discordar sobre o valor e a ênfase que atribuem a cada uma delas, o que às vezes conduz a uma discussão se um indivíduo apresenta ou não esquizofrenia. Alguns psiquiatras baseiam seus diagnósticos principalmente na ênfase Kraepeliana da cronicidade e deterioração (demência), enquanto outros enfatizam os sintomas bleulerianos negativos e o distúrbio de pensamento.

E ainda outros insistem na presença de sintomas psicóticos schneiderianos.

Essas diferenças refletem uma real discordância sobre a essência básica da esquizofrenia. Creio que tal debate só se encerrará quando pudermos definir a esquizofrenia ou as esquizofrenias em termos de sua fisiopatologia e etiologia.

Apesar da discordância sobre a essência básica da esquizofrenia, sua validade nosológica e importância para saúde pública estão bem estabelecidas.

Baseado em a minha experiência clínica do tratamento e seguimento de pacientes esquizofrênicos, sou propenso a me conceituar com um kraepeliano.

unesp

Discordo de Kraepelin quanto ao desenvolvimento de uma síndrome demencial. Porém, a esquizofrenia causa algum grau de comprometimento no funcionamento do indivíduo, seja no âmbito relacional ou no profissional e cognitivo. O paciente esquizofrênico dificilmente constitui uma família, suas relações afetivas são empobrecidas e superficiais, dificilmente consegue manter um circulo de amizades. Não consegue manter vínculos estáveis e duradouros. No âmbito profissional é difícil aquele esquizofrênico que consegue manter um trabalho e se manter independentemente. Poucos indivíduos afetados pela esquizofrenia conseguem manter seus estudos.

1.2 Sintomas Clínicos

A esquizofrenia é uma afecção mental que vem chamando a atenção do homem há aproximadamente 30 séculos. Sua conceituação tem sofrido variações no tempo e no espaço.

A esquizofrenia se caracteriza por apresentar clínica e evolução heterogêneas e por uma desorganização de diversos processos mentais tais como: pensamento, afeto, memória e funções executivas. O portador apresenta vários sintomas tais como, por exemplo: desagregamento do pensamento, alucinações, delírios e agitação. Geralmente manifesta-se por crises agudas, quando os sintomas apresentam-se mais intensamente, intercalados com períodos de remissão, quando há abrandamento dos sintomas, podendo restar alguns deles em menor intensidade. Acredita-se tratar de uma doença do cérebro com manifestações psíquicas. Sua manifestação inicia, geralmente, na adolescência ou início da idade adulta.

unesp

Sabe-se que ela existe em todas as culturas, afetando cerca de 1% da população. (BLEULER, 1983; KARNO; NORQUIST, 1999).

Considerando a população do Brasil em torno de 180 milhões de habitantes, pode-se estimar a população de esquizofrênicos no Brasil em torno de 1,8 milhões, número alto, exigindo grande volume de investimentos na atenção a esta população.

São vários os sintomas da esquizofrenia considerados para avaliação diagnóstica e para a conduta terapêutica. Eles variam de pessoa para pessoa e também conforme a evolução da afecção, o que, na prática, significa que nem todos os portadores de esquizofrenia apresentam necessariamente todos os sintomas da afecção.

Os numerosos sintomas que podem ser observados na esquizofrenia vêm sendo agrupados em positivos, negativos, cognitivos e afetivos. (BLEULER, 1983).

Sintomas Positivos ou Psicóticos: são considerados sintomas positivos os delírios, alucinações e alterações do pensamento. (ANDREASEN et. al.1994).

Considera-se que a via mesolímbica é a responsável pelos sintomas psicóticos. A via mesolímbica origina-se nas células da região tegumental ventral e estende-se até a região límbica medial (núcleo accumbens, estriado ventral, amígdala, hipocampo, núcleo septal, córtex etorrinal, córtex frontal medial e córtex do cingulado). O neurotransmissor que está relacionado a esta via é a dopamina. (STAHL, 2002).

Delírios são crenças, idéias ou pensamento falsos, que não correspondem à realidade. Embora as idéias sejam falsas, o portador acredita nelas realmente e não se convence do contrário, mesmo diante de evidências claras. Os

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 11 12 13 14 15 16 17 18

temas dos delírios são variados, muitas vezes bizarros, implausíveis (acreditar que falam com extraterrestres, com Deus etc...).

O delírio pode ter conteúdo paranóide e o esquizofrênico acredita que está sendo perseguido e vigiado pela polícia, ou por uma organização secreta, ou religião ou seita. Outros acreditam que o vizinho faz macumba ou feitiços. Podem acreditar que o telefone, celular, computador, TV, rádio e internet os vigiam e controlam seu pensamento, emoções e ações motoras.

Outros sintomas que podem ocorrer na esquizofrenia são percepções irreais dos sentidos, são as chamadas alucinações. As alucinações podem ser auditivas, visuais, gustativas, olfativas e táteis.

Na esquizofrenia são as alucinações auditivas as mais freqüentes. O indivíduo diz ouvir vozes na ausência de pessoas ao seu redor. Essas vozes fazem comentários ou acusações ao portador. Falam diretamente ao esquizofrênico ou comentam entre elas como se fosse uma discussão a respeito do portador. Geralmente o conteúdo da discussão é pejorativo. As vozes podem ser de pessoas conhecidas ou desconhecidas. Pode ser uma voz ou várias vozes, podem ser perfeitamente audíveis ou soar como um cochicho difícil de entender, mas a experiência é ameaçadora. (BLEULER, 1983; LIPTON; CANCRO,1999).

Pode ocorrer ainda alucinação visual. Cena ocorrendo no ambiente externo ou imagens projetadas na parede, ou ainda, vultos mal delineados. Nas alucinações olfativas o portador diz sentir odores pútridos, de sangue de veneno ou de medicamentos. Com alucinações gustativas os pacientes queixam-se que a comida está com gosto de sangue, de metal ou de veneno. Nas alucinações táteis o esquizofrênico sente choques, formigamentos, toques em seu corpo.

unesp

O esquizofrênico que apresenta uma alteração do pensamento tem um discurso com perda da seqüência lógica, levando a uma desorganização, tornando a fala desconexa e incompressível, parecendo que o portador "não diz coisa com coisa".

Outro grupo de sintomas que podem estar presente na esquizofrenia são os sintomas negativos: alterações da afetividade, alogia, anedonia e avolição. (ANDREASEN et. al. 1994).

A via mesocortical está relacionada com estes sintomas e ela origina nas células da região tegumental ventral e liga-se aos neurônios do neocórtex, particularmente com o córtex pré-frontal. Essa via está envolvida com a organização temporal, na motivação, no planejamento, na atenção e no comportamento social. O neurotransmissor associado a esta via é também a dopamina e a teoria é que existe uma diminuição de sua função nesta via. (STAHL, 2002).

Alteração da afetividade: as pessoas normalmente têm capacidade de expressar as mais diversas emoções, tanto verbalmente, falando delas, quanto não-verbalmente, pela sua expressão facial e corporal. Alguns portadores de esquizofrenia têm uma diminuição dessa capacidade de expressar emoções, mostrando-se indiferentes às diversas situações do cotidiano. Outros dizem que se sentem vazios ou frios de emoções, sem colorido da vida. Em ambos os acasos, sua mímica facial é inalterável, seus movimentos espontâneos são diminuídos e seus gestos expressivos escassos. Têm fraco contato visual e o tom da voz é monótono, sem entonações. (BEULER, 1983).

O esquizofrênico pode se tornar afetivamente inadequado, isto é, manifesta uma incongruência entre uma situação em que se encontra e sua

unesp

afetividade, em uma situação triste o paciente ri, em uma situação de alegria ele chora. (LIPTON; CANCRO, 1999).

Paciente esquizofrênico com predomínio de sintoma negativo pode ainda apresentar alogia, que se caracteriza por um empobrecimento da fala e latência de resposta aumentada. Ele demora a responder o que lhe é questionado e é monossilábico, sua fala é pobre em conteúdo de imagens e idéias.

Outro sintoma negativo descrito na esquizofrenia é a avolição. O paciente torna-se apático e descuidado com sua higiene, aparência e vestuário. Não tem persistência no trabalho ou na escola, tem dificuldade para iniciar e terminar ações com um objetivo sente-se sem energia.

Anedonia é uma perda do interesse por atividades sociais, laborativas, recreacionais e sexuais. O esquizofrênico deixa de se relacionar com amigos, abandona emprego ou a escola.

Os sintomas cognitivos que podem aparecer na esquizofrenia são: alteração da atenção, alteração da memória e alterações das funções executivas. Os sintomas cognitivos parecem estar relacionados com a diminuição dopaminérgica na via mesocortical. (GOLDEBERG; GREEN, 2002).

Atenção: o portador mostra um pobre desempenho nas três modalidades atencionais, falha na seleção e focalização de um estímulo, incapacidade de priorizar a informação importante e desprezar o irrelevante. Apresenta dificuldade no manejo dos sentidos diferentes e simultâneos. O esquizofrênico apresenta alterações na concentração, dificuldade esta que aumenta com o esforço contínuo, além de diminuição na velocidade de processamento perceptual e cognitivo. Seu tempo de reação aos estímulos é lentificado.

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 11 12 13 14 15 16 17 18

Memória: os déficits de memória são freqüentes e configuram uma síndrome amnésica e uma deterioração seletiva relativamente mais severa que outros déficits neuropsicológicos. Os transtornos de memória e de aprendizado parecem estar relacionados a uma falha no uso espontâneo de chaves contextuais, por exemplo, categorias semânticas, da codificação e da recuperação da informação. O portador tem alterações na capacidade de aprendizagem de informação verbal e não-verbal e apresenta comprometimento da memória de trabalho porque tem dificuldade de manejar a informação. (ADAD; CASTRO; MATTOS, 2000; LÓPEZ-MATO; MALAGOLD, 2001).

As funções executivas são os processos neuropsicológicos necessários para a adaptação ao meio, tais como preparação, iniciação e modulação da ação, manutenção do estado de alerta, resolução de problemas cujas soluções não são óbvias (raciocínio abstrato) e o monitoramento voluntário. Numerosos estudos têm relatado falhas nas tarefas executivas de esquizofrênicos. (ADAD; CASTRO; MATTOS, 2000; GOLDBERG, 2002).

O início dos sintomas pode ocorrer agudamente e o paciente apresentar predominantemente sintomas positivos ou ter um início insidioso onde os sintomas negativos são mais proeminentes. A sintomatologia pode variar de paciente para paciente e nem sempre todos os sintomas estão presentes.

1.3 Evolução e Prognóstico

A evolução é crônica com períodos de remissão e re-agudizações.

Esquizofrenia é uma doença devastadora e afeta 1% da população geral mundial. Sua apresentação clínica é complexa e de curso variável. Embora alguns

unesp

pacientes tenham boa evolução, a maioria continua a apresentar alguma incapacidade e freqüentemente necessitam de medicação para o resto de suas vidas e são incapazes de manter um trabalho, de completar os estudos ou casar-se e constituir uma família. (Bleuler et. al. 1983; CARPENTER; BUCHANAN, 1999; TOSTES, 1993).

Esquizofrenia é uma doença do jovem, ela geralmente o afeta no final da adolescência ou no início dos 20 anos, justamente no momento em que o indivíduo está preparado para alcançar a vida adulta e iniciar sua vida produtiva. As vítimas da esquizofrenia freqüentemente sentem como se estivessem perdido sua identidade, autonomia e capacidade mental. Em torno de 10% dos indivíduos esquizofrênicos morrem por suicídio. Este triste dado estatístico é importante principalmente quando estamos lidando com esquizofrênicos de nível sócio-cultural elevado e com um bom funcionamento mental prévio. Estes pacientes, após o início da afecção, "percebem" a limitação imposta pela esquizofrenia, deprimem-se e tentam o suicídio.

A esquizofrenia pode inicialmente parecer clinicamente confusa porque ela afeta diferentes funções cerebrais. Talvez o aspecto mais notável da esquizofrenia é seu amplo dano a um grande conjunto de funções cognitivas e emocionais do cérebro humano. Os sinais e os sintomas da esquizofrenia são diversos e nenhum deles pode ser considerado patognomônico. (BLEULER, 1983; LIPTON; CANCRO, 1999).

Geralmente a esquizofrenia se manifesta em crises agudas, quando os sintomas se apresentam mais intensamente intercalados com períodos de remissão, quando há um abrandamento dos sintomas, restando alguns deles em menor intensidade.

unesp

Devido aos sinais e sintomas da esquizofrenia serem tão complexos e diferentes, esforços têm sido feitos na tentativa de simplificar o pensamento sobre a afecção. A mais aceita subdivisão é a descrição em sintomas positivos, sintomas negativos, sintomas cognitivos e sintomas do humor.

Embora a esquizofrenia seja sempre severa em suas manifestações, o curso a longo prazo varia de paciente para paciente, sendo, algumas vezes, relativamente benigno. Embora a doença nem sempre progrida para um estado final de deterioração, existem conseqüências adversas substanciais e persistentes para a maior parte dos pacientes.

O curso da esquizofrenia pode ser dividido em três fases gerais. A primeira fase pode ser insidiosa em metade dos pacientes, com sinais mais precoces de envolvimento ocorrendo muitos anos antes das manifestações mais óbvias de psicose. Em outros casos o começo pode ser súbito ou agudo, com sintomas psicóticos marcando uma alteração no desenvolvimento do indivíduo. O início insidioso de esquizofrenia tende a caracterizar-se por retraimento emocional, diminuição no engajamento e motivação social. O desempenho na escola, interação social e respostas emocionais são gradualmente empobrecidos, muito antes do início dos sintomas psicóticos. Os indivíduos esquizofrênicos com um início insidioso tendem a ter um curso intermediário e de longo prazo fraco. Ao contrário, pacientes com desenvolvimento normal e personalidade pré-mórbida bem adaptada, que experienciam um aparecimento agudo de sintomas psicóticos, variam muito em termos de evolução a longo prazo e intermediário, uns apresentam boa evolução e outros evolução ruim.

A segunda fase no curso da doença inclui aqueles anos intermediários após o início dos sintomas psicóticos. Nesta fase existem dois padrões de

unesp

desenvolvimento da doença. Em um padrão de evolução o processo psicótico permanece contínuo, com uma certa redução na severidade dos sintomas e sinais, mas com o paciente jamais atingindo a plena recuperação. O outro padrão caracteriza-se por episódios psicóticos seguidos por recuperação completa ou relativamente completa.

A terceira fase refere-se ao curso e evolução em longo prazo. A intensidade da doença tende a diminuir com a idade, e muitos pacientes com prejuízos em longo prazo readquirem algum grau de competência social e ocupacional. Embora a doença se torne menos perturbadora e mais fácil de manejar, os efeitos de anos de disfunção raramente são superados. Seria muito incomum um esquizofrênico crônico obter lugar na sociedade e qualidade de vida pessoal que teriam sido possíveis se a doença não estivesse presente. Mais freqüentemente os pacientes continuam a apresentar sintomas e sinais da doença durante toda a vida. (CARPENTER; BUCHANAN,1999).

1.4 Tratamento da Esquizofrenia

Devido a esquizofrenia ser uma doença crônica e poder afetar todos os aspectos da vida do paciente, o seu tratamento tem como objetivo eliminar ou reduzir sintomas, melhorar a qualidade de vida e as funções adaptativas e possibilitar a recuperação.

O tratamento da esquizofrenia é dividido em somático e não-somático. O somático relaciona-se com os antipsicóticos e o não-somáticos às abordagens psicossociais.

unesp

Os tratamentos medicamentosos atuais não podem evitar ou curar a esquizofrenia, porém podem ter um efeito na melhora do curso da doença. Existem evidências da experiência clínica sugerindo que quanto antes o medicamento antipsicótico for administrado no curso inicial da doença, mais benigno é o prognóstico. (SCHULZ, 1999).

O primeiro antipsicótico a ser descoberto foi a clorpromazina. A descoberta dela no início dos anos 50 trouxe uma esperança de controle e de cura da esquizofrenia. Porém a esperança foi se esmaecendo, pois apesar da descoberta de outros antipsicóticos, o controle da afecção não se mostrou tão incisivo assim. Sabe-se que um terço dos pacientes esquizofrênicos permanecem sintomáticos em uso de antipsicóticos típicos, são os chamados pacientes refratários. (SCHULZ, 1999).

Hoje temos uma outra classe de antipsicóticos, os chamados atípicos. Os antipsicóticos típicos agem nos receptores neuronais D_2 da dopamina, bloqueando sua ação agindo na via mesolímbica promovem alívio dos sintomas positivos. Os antipsicóticos típicos também agem em outros sítios do SNC promovendo sintomas adversos. A sua ação na via mesoestriatal (tem origem nas células da substância negra e tegumento ligando-se ao putamem, núcleo caudado, núcleo accumbens e estria terminal) provoca efeitos motores adversos: parkinsonismo, acatsia, distonias musculares, discinesia tardia. (SCHULZ, 1999).

Os antipsicóticos atípicos agem respectivamente nos receptores serotominérgicos do tipo $5HT_{2A}$ e sobre os receptores dopaminérgicos tipo D_2. O conceito de antipsicótico atípico não é unânime, porém tem-se mencionado algumas características básicas, destacando sua eficácia antipsicótica, sem induzir sintomas adversos (sintomas extrapiramidais, aumento de prolactina ou distonia tardia). Os

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 11 12 13 14 15 16 17 18

antipsicóticos atípicos devem ser mais eficazes para os sintomas negativos da esquizofrenia e eficazes no tratamento da esquizofrenia refratária. (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 2004).

O tratamento medicamentoso da esquizofrenia pode ser dividido em tratamento de fase aguda, relacionada com sintomas psicóticos agudos e tratamento de manutenção, quando paciente está estável. (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 2004).

O objetivo do tratamento da fase aguda é prevenir risco de suicídio e agressividade contra os outros e outro comportamento violento; controlar distúrbios comportamentais; reduzir a severidade da psicose e os sintomas associados: agitação, agressão, sintomas negativos, sintomas afetivos; determinar e tratar os fatores que levam à ocorrência dos episódios agudos como, por exemplo, estressores ambientais, uso de drogas e não aderência ao tratamento; promover condições que permitam um rápido returno ao melhor nível de funcionamento; desenvolver uma aliança com paciente e sua família; planejar tratamento de curto e longo prazo. O tratamento da fase aguda inicia quando do início do primeiro episódio psicótico ou após uma re-agudização de sintomas. Nesta fase é de fundamental importância a avaliação da saúde do paciente para descartar condições clínicas outras que levam a sintomas semelhantes às da esquizofrenia.

É recomendado que o tratamento medicamentoso inicie rapidamente, pois agudização de sintomas psicóticos é associada com estresse emocional para paciente e familiares, ruptura da vida do paciente e risco de comportamento agressivo.

A escolha do antipsicótico é orientada pela experiência anterior do paciente, incluindo o efeito terapêutico e efeitos adversos da droga. A dose

unesp

recomendada é a dose efetiva e que não causa sintomas adversos não tolerados pelo paciente. (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 2004).

Em geral, é possível tratar o quadro agudo ambulatorialmente. Porém, quando o estado do paciente é de extrema gravidade, com forte agitação, a ponto de colocar em risco sua própria vida ou de seus familiares, pode-se recorrer à internação. Com início imediato do tratamento medicamentoso, em poucas semanas o paciente melhora e pode retornar para sua casa. A continuidade do tratamento será realizada em regime ambulatorial. Uma vez que a medicação esteja adequada, paciente sem sintomas psicóticos e sem efeitos colaterais da medicação, a mesma será mantida por meses ou anos.

O tratamento medicamentoso da esquizofrenia é essencial, mas não suficiente. Tomar medicação não quer dizer que tudo está resolvido.

A intervenção psicossocial na fase aguda é muito importante e visa a reduzir estímulos estressores relacionais, ambientais e de eventos da vida do paciente. Nesta fase é importante manter contatos com familiares para orientação sobre a esquizofrenia. Tais contatos têm como função diminuir a expectativa da família quanto à evolução do quadro baixar suas exigências de desempenho do paciente estruturar um ambiente acolhedor e relaxado e reduzir a excitação.

A fase de manutenção é de fundamental importância. O objetivo do tratamento nesta fase é melhorar relação médico-paciente, reduzir o estresse sobre o paciente e promover suporte para minimizar a possibilidade de re-agudizações; acentuar sua adaptação à vida em comunidade; facilitar uma contínua redução de sintomas e consolidação da remissão. (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 2004).

unesp

É de fundamental importância nesta fase do tratamento a orientação ao paciente e familiares sobre fatores que possam interferir na evolução e prognóstico, tais como: não aderência à medicação, pressão familiar para que o paciente tenha um alto nível de desempenho vocacional e social. O ambiente familiar estressante está associado com recaídas mais freqüentes. Um programa psicopedagógico tem a finalidade de diminuir as tensões no ambiente familiar, e de melhorar o funcionamento social do portador e evitar re-agudizações. (SHIRAKAWA, 2000).

A grande maioria dos esquizofrênicos evolui com seqüelas, principalmente deficiências da afetividade e da vontade. O paciente torna-se uma pessoa apática, perde motivação e interesse, seu afeto embota e tem dificuldades para tomar iniciativas em seu dia-a-dia. Além dessas dificuldades, o paciente esquizofrênico apresenta uma deterioração cognitiva. Assim, o esquizofrênico tem dificuldades de atenção, tanto em sua forma auditiva como visual. O indivíduo tem déficit no processamento de informação.

Os déficits cognitivos não são epifenômenos resultantes de falta de cooperação ou distratibilidade do paciente. São sintomas primários e permanentes, que não melhoram com tratamento com antipsicóticos clássicos. O paciente esquizofrênico tem limitações e, por isso, não adianta exigir dele algo que não consegue realizar. Portanto, além da medicação, vários outros procedimentos serão necessários para auxiliar o paciente em sua reintegração global. O tratamento da esquizofrenia envolve um trabalho de equipe, onde vários profissionais atuam de modo simultâneo colaborando no processo de reabilitação. A meta da reabilitação é propiciar ao paciente esquizofrênico uma melhor qualidade de vida possível dentro dos limites impostos pela doença.

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 11 12 13 14 15 16 17 18

As abordagens a serem utilizadas variam para cada paciente, e ao longo da doença, desse modo, se faz necessário uma constante avaliação do paciente e de seus déficits para um melhor planejamento das abordagens terapêuticas.

No quadro agudo da doença se faz necessário o acompanhamento psicopedagógico de pacientes e familiares visando esclarecer sobre a doença e seu tratamento. Quando as condições do paciente lhe permitirem iniciam-se as abordagens psicossociais. Primeiramente com o intuito de propiciar um contato mais satisfatório com a realidade. Posteriormente, avaliar quais são os déficits do paciente e quais são suas capacidades preservadas, para que se possam ser oferecidas atividades adequadas a cada caso.

Algumas abordagens psicossociais utilizadas no tratamento do esquizofrênico são:

Hospital-dia: paciente permanece durante o dia retornando para sua casa diariamente. No hospital-dia são oferecidas diversas atividades visando à interação social do paciente. Muitas vezes o H.D. serve como intermediário entre a internação e o acompanhamento ambulatorial.

Hospital noite e pensão protegida: recomendado para aqueles pacientes que têm algum tipo de trabalho e não têm como morar sozinhos ou junto com familiares. O paciente esquizofrênico acompanhado no HN ou PP é supervisionado por uma equipe. (LOUZÃ NETO, 1995).

Terapia Ocupacional: são desenvolvidas atividades manuais e de expressão, tais como pintura, trabalho em argila, desenho e outras. Objetiva o incentivo ao contato com a realidade e a reorganização da capacidade de expressão do paciente. (BENETTON, 1993).

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 11 12 13 14 15 16 17 18

Oficina Abrigada: tem como objetivo mais específico treinamento de habilidades para um trabalho ou atividade profissional. Como já foi dito o esquizofrênico dificilmente consegue voltar à atividade que desenvolvia anteriormente. Portanto, é necessário fazer uma re-orientação vocacional e prepará-lo para exercer uma outra profissão. Nas oficinas abrigadas, além de o paciente aprender uma nova atividade, é submetido às condições de competição, estresse e produtividade de um trabalho, permitindo, assim, uma melhor avaliação de sua capacidade de tolerar a pressão do trabalho.

Treinamento de Habilidade Social: o esquizofrênico tem grande problema na sua vida devido à perda de habilidades sociais, que ocorre em função da própria afecção e potencializada por institucionalizações, hospitalizações, uso de anti-psicóticos, isolamento social, redução do convívio com pessoas sadias. Existem passos que podem ser estruturados na tentativa de reduzir o problema. (ABREU, SOUZA, LOBATO, 1993).

Psicoterapia Cognitiva Comportamental: o terapeuta irá ajudar o paciente a lidar com as dificuldades que enfrentará ao longo da vida.

É de fundamental importância esclarecer os familiares quanto às suas expectativas frente ao esquizofrênico. Muita exigência e expectativa elevada ou tratar o esquizofrênico como sendo um incapaz interfere na evolução da doença piorando seu prognóstico.

O tratamento do esquizofrênico requer uma equipe multidisciplinar bastante coesa. O seguimento não é simples e requer esforços de toda a equipe. A frustração é algo constante, pois a melhora do paciente pode ser muito lenta, porém muito gratificante.

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 11 12 13 14 15 16 17 18

CAPÍTULO II - PRINCÍPIOS DO NEURODESENVOLVIMENTO

Tenho como objetivo neste capítulo examinar resumidamente as fases do desenvolvimento neural e me ater principalmente à migração neuronal, pois alterações nesta fase do desenvolvimento estão associadas com à teoria do neurodesenvolvimento da esquizofrenia. Posteriormente, abordarei como são formadas as sinapses. Veremos como a interação com o ambiente social e físico modifica e consolida as conexões neuronais formadas anteriormente. O neurodesenvolvimento não termina no nascimento, mas continua por toda a vida, ainda que sua extensão e características provavelmente variem de etapa em etapa. Veremos como a experiência e a plasticidade contribuem para a formação do nosso cérebro.

As funções do Sistema Nervoso nos humanos estendem da percepção sensorial, coordenação motora até a capacidade cognitiva (aprendizagem e memória) e dependem de conexões precisas formadas entre as células neurais. Essa conexão ocorre em várias etapas. Inicialmente as células do ectoderma diferenciam-se na placa neural. As células da placa neural diferenciam-se em neurônios imaturos e tais neurônios primitivos migram para sua posição final e estendem os axônios em direção a sua célula alvo. A formação de contato entre o axônio de crescimento e a célula alvo dá início a um processo seletivo de formação de sinapses durante o qual algumas sinapses são fortalecidas e outras eliminadas. Por fim, sinais elétricos e químicos que passam através da sinapse podem controlar o padrão de conectividade e o fenótipo da célula.

unesp

A diferenciação de células do Sistema Nervoso Central ocorre em conseqüência de um complexo programa que direciona a expressão de genes específicos em locais e períodos específicos do desenvolvimento. Este padrão espacial e temporal de controle genético é regulado tanto por um programa molecular quanto processos epigenéticos. Os fatores que controlam a diferenciação celular neuronal originam-se tanto de fontes celulares dentro do embrião como do ambiente externo. Os fatores originados internamente são: o fator de indução uma molécula sinalizadora liberada por outras células pode estar livre e difundir-se e então exercer sua ação sobre um número grande de células, ou esse fator pode ligar-se à superfície de uma célula promovendo sua ação local; um outro grupo de fator é o receptor molécula localizada na superfície da célula, que ativada pelo fator de indução modula a atividade de fatores de transcrição. Esses últimos regulam a expressão de genes que codificam proteínas efetuadoras de funções específicas na célula. Os fatores externos incluem fatores secretados, nutrientes e experiências sociais. Tanto os fatores internos quanto externos promovem modificações nas células neuronais que promovem seu desenvolvimento. Portanto, o destino da célula neural é determinado em parte por sinais aos quais ela está exposta e, em parte, devido ao seu perfil genético. (JESSEL; SANES, 2003a; LENT, 2001a).

2.1 A Origem do Sistema Nervoso

Depois que o espermatozóide penetra no óvulo, o zigoto adquire sua plena carga genética e inicia as transformações que originarão o embrião e depois o indivíduo adulto. O primeiro fenômeno importante consiste em uma série de divisões

unesp

celulares mitóticas até que se forma uma esfera sólida, chamada mórula. Essa se desenvolve progressivamente até o blastocisto. (JESSEL; SANES, 2003a).

O blastocisto tem um de seus pólos mais espessado devido à proliferação mais rápida das células. Na região mais espessa do blastocisto forma-se uma cavidade, a cavidade amniótica. Uma estrutura plana em forma de fita, constituída de dois folhetos de células, forma uma das paredes da cavidade amniótica. O folheto mais interno é chamado endoderma e dará origem ao intestino, pulmões e fígado. O folheto externo, o ectoderma é que vai dar origem à maioria dos tecidos do sistema nervoso central e periférico.

Na passagem da segunda para terceira semanas do desenvolvimento embrionário as células do ectoderma proliferam mais intensamente e migram para entre o ectoderma e endoderma invaginado-se, criando assim um novo folheto, o mesoderma que vai dar origem ao tecido conjuntivo, músculos e sistema vascular.

O mesoderma exerce uma forte influência sobre o ectoderma, agora chamado de neuroectoderma. As células dessa região é que irão se especializar adquirindo identidade neuronal. O restante do ectoderma dará origem às estruturas da pele. O resultado da interação do mesoderma com o neuroectoderma é que as células deste proliferam e se alongam tornando-se cilíndricas. Isto significa que as células dessa região especializaram-se, adquirindo identidade neural. (CARLSON, 1994a).

A indução neural é o caminho normal de todas as células do ectoderma. As células do ectoderma que não se transformam em células neurais produzem proteínas, chamadas proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs da sigla do inglês) que bloqueiam essa transformação.

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 11 12 13 14 15 16 17 18

Uma região da placa neural fica mais espessa e passa a chamar-se de placa neural. Nesta região existe um grupo de células que formam a região organizadora responsável pela produção dos fatores indutores: a folastatina, a noguina e a cordina, responsáveis pela inibição da ação das BMPs do ectoderma vizinho, promovendo o dobramento da placa neural originando o tubo neural, processo este chamado de neurulação. A região caudal do tubo neural dá origem ao cordão espinhal, e a região rostral origina o cérebro. Durante esse estágio primitivo, as células dividem-se rapidamente e a extensão da proliferação celular não é uniforme ao longo do comprimento do tubo neural. Regiões individuais do epitélio neural expandem-se em diferentes velocidades e começam a formar várias regiões especializadas do sistema nervoso central maduro. A região rostral do tubo neural origina três vesículas o encéfalo anterior (prosencéfalo), o encéfalo medial (mesencéfalo) e o encéfalo posterior (rombencéfalo) (CARLSON, 1994b). Posteriormente o prosencéfalo divide-se em telencéfalo e diencéfalo e o rombencéfalo em metencéfalo e mielencéfalo.

A função e a especialização que cada célula irá desenvolver dependerão da posição que a célula encontra inicialmente na placa neural. O destino das células neurais induzidas é controlado por dois sistemas de sinalização independentes. Um sistema padroniza a placa neural ao longo do seu eixo dorso-ventral. Os fatores indutores responsáveis pelo padrão ventral são regulados pelas proteínas sonic hedgehog (SHH), e a padronização dorsal é modelada por vários membro da família dos BMPs. Isto significa que a diferenciação das células na região ventral ao longo do prosencéfalo, mesencéfalo, rombencéfalo e cordão espinhal será determinada pela SHH e as células da região dorsal serão padronizadas pelas BMPs. (JESSEL; SANES, 2003a).

O segundo sistema padroniza a placa neural no seu eixo antero-posterior. Sinais ao longo desse eixo dividem o tubo neural em quatro subdivisões rostro-caudal: prosencéfalo, mesencéfalo, rombencéfalo e cordão espinhal.

A padronização rostro-caudal inicia na placa neural e parece intimamente ligada com o processo de indução neural. Os tecidos neurais induzidos pela folastatina, noguina e cordina ativam genes rostrais característicos do prosencéfalo (região anterior), e não dos tecidos mais posteriores. Assim, sinalizadores adicionais são necessários para a indução do tecido neural posterior, do qual originam o mesencéfalo, rombencéfalo e cordão espinhal. Uma classe de sinais envolvida na indução de tecidos neural posteriores são os fatores de crescimento do fibroblasto (FGF). Uma outra molécula, não relacionada ao FGF, com habilidade de induzir características de cordão espinhal e rombencéfalo em tecidos posteriores é o ácido retinóico, liberado pelas células vizinhas da região organizadora. Estabelecer a identidade primitiva antero-posterior de células do tubo neural pode requerer ações combinadas de diferentes indutores neurais e de sinais de padronização. Coletivamente, esses sinais de modelagem progressivamente subdividem o tubo neural ao longo de seu eixo rostro-caudal; conseqüentemente, neurônios em uma mesma posição dorso-ventral, mas em diferente nível rostro-caudal do tubo neural desenvolvem distintas identidades e funções. (CARLSON, 1994a; JESSEL; SANES, 2003a; LENT, 2001a).

A segmentação do tubo neural confere uma especificidade a cada região segmentada. No rombencéfalo existem sete segmentos, chamados de rombômeros, e a sua identidade está determinada pelos genes Hox. (JESSEL; SANES, 2003a; LENT, 2001a).

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 11 12 13 14 15 16 17 18

O mesencéfalo ao contrario do rombencéfalo não se divide em segmentos. As células do mesencéfalo são padronizadas por sinais liberados pelo istmo, um centro organizador, localizado entre o mesencéfalo e metencéfalo. Duas moléculas estão relacionadas com a diferenciação celular na região do mesencéfalo. A Wnt1 e FGF8, esta última responsável pela especificidade do mesencéfalo. As proteínas de homeodomínio engrailed 1 e 2 são responsáveis pela padronização rostro-caudal do mesencéfalo. A produção dessas moléculas na região do mesencéfalo vai progressivamente capacitando os neurônios para suas funções especificas. Os neurônios dopaminérgicos da substância negra no mesencéfalo ventral, por exemplo, desenvolvem-se e passam ter controle de funções motoras, e na região dorsal desenvolvem-se os neurônios do culículo superior (tecto), que possuem papel importante no processamento de informação visual.

A respeito da padronização do prosencéfalo sabe-se muito pouco. Parece que sua padronização se dá da mesma forma que das regiões mais caudais do tubo neural.

O prosencéfalo também é dividido em 6 segmentos chamados de prosômeros, porém não se desenvolvem independentemente. Os prosômeros 1 a 3 originam o diencéfalo caudal e os prosômeros 4 a 6, o diencéfalo rostral e telencéfalo.

Observa-se que nas regiões de fronteira entre os prosômeros são produzidos sinais indutores e fatores de transcrição, o que possibilitará a diferenciação dos neurônios na região.

Observamos que no desenvolvimento do SNC células inicialmente iguais se diferenciam e passam a formar vários tipos celulares com funções e especificidade diferentes. Cada região tem um aparato genético-molecular

responsável pelo desenvolvimento celular. Esta organização é que progressivamente capacita milhões de neurônios a fazer interconexões permitindo ao cérebro desempenhar sua função de percepção sensorial, controle de informações eferentes motoras e função de aprendizado e memória.

2.2 Desenvolvimento do Córtex Cerebral

O cérebro humano adulto é um órgão que apresenta um alto grau de complexidade. O estabelecimento da topografia em três dimensões do cérebro adulto requer rígido controle dos progenitores neuronais, da proliferação e diferenciação celular, bem como do mecanismo que guia as células progenitoras do seu lugar de origem até seu alvo final no córtex cerebral. O córtex cerebral com sua estrutura de seis camadas é uma região do cérebro onde o programa de desenvolvimento deve estar muito bem afinado. (COUILLARD-DESPRES; WINKLER; UYANIK; AIGNER, 2001).

O primeiro passo no desenvolvimento cortical é o estabelecimento da pré-placa, uma camada epitelial localizada acima da zona ventricular e que pode ser observada durante a 5ª até A 8ª semanas de gestação. A pré-placa é formada por uma primeira onda de migração de neurônios primitivos os chamados neuroblastos, estes deixam a zona ventricular migrando em direção a superfície pial. Uma segunda onda de neuroblastos migra para o neocórtex e se intercala na pré-placa, formando uma outra estrutura denominada placa cortical, que posteriormente se tornará a substancia cinzenta do córtex cerebral. Devido a segunda onda migratória a pré-placa se divide em duas partes, uma chamada de zona marginal e uma outra, a subplaca.

Na zona marginal encontram-se as células de Cajal-Retzius que desempenham um papel importante na migração dos neuroblastos.

Para atingir a placa cortical, os neurônios migram radialmente da zona ventricular até a superfície pial. Há duas formas de migração. Numa forma o neurônio primitivo migra ao longo de fibras radiais das células gliais radiais. Estas células gliais mantêm contato com as superfícies pial e ventricular. Tal forma de migração é chamada de migração radial por locomoção. (GIERDALKI; JULIANO, 2002).

No processo de migração radial por locomoção o neuroblasto adere a superfície da fibra glial contornando toda sua extensão; esta estrutura é o chamado de condutor. No pólo oposto da célula encontramos o corpo celular. O condutor é uma estrutura bastante ativa que exibe uma extensiva atividade de membrana e é capaz de estender os filopódios e lamelipódios. Estas estruturas ricas em actina são bastante móveis. (GASSER; HATTEN, 1990).

As membranas dos filopódios contêm receptores para as moléculas que orientam a direção a ser tomada pelo neuroblasto. Os filopódios tateiam o ambiente que se encontra a sua frente, seus movimentos rápidos permitem que façam um levantamento rápido do ambiente. Quando seus receptores encontram moléculas sinalizadoras no ambiente, o filopódio é estimulado a avançar ou retrair. Uma molécula sinalizadora encontrada na matriz celular é a laminina, que regula a direção e a velocidade do movimento da célula migratória. Para reconhecer as lamininas, os condutores necessitam de receptores em suas membranas que irão se ligar às lamininas. Estes receptores são chamados de integrinas, caderinas e as NCAM (molécula de adesão celular neuronal).

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 11 12 13 14 15 16 17 18

Uma outra forma de migração radial é por translocação do corpo celular. Nesta forma de migração a célula tem um longo condutor radialmente direcionado que se liga à superfície pial e o corpo celular move-se para uma posição mais avançada em direção a superfície pial, resultando no encurtamento do condutor. Cada forma de migração tem sua dinâmica distinta e ocorre preferencialmente em diferente estágios do desenvolvimento. Inicialmente a forma predominante é a por locomoção, que posteriormente vai sendo substituída pela forma translocação. (KUBO; NAKAJIMA, 2003).

Dentro da placa cortical, os neurônios se organizam em camadas bem definidas. As células que migram da zona ventricular e deixam o ciclo celular em estágios precoces dão origem a neurônios que se posicionarão nas camadas mais profundas do córtex. (PEARLMAN; SHEPPARD, 1996).

As células que saem da zona ventricular e deixam o ciclo celular em estágios progressivamente mais tardios migram por distâncias maiores, passam pelos neurônios que nasceram primeiro e se posicionam nas camadas mais superficiais do córtex. Portanto, na estratificação neural dos neurônios no córtex cerebral são estabelecidas primeiramente as camadas mais profundas (dentro) e, posteriormente, as camadas mais superficiais do córtex (fora). (JESSEL; SANES, 2003b).

A divisão celular é o fator que determina se uma célula progenitora continuará se dividindo e dando origem a outras células progenitoras, ou se diferenciará em neurônio. Inicialmente a divisão celular é simétrica, ou seja, perpendicular à superfície ventricular, gerando dois novos neurônios primitivos que se mantêm na região ventricular e aumentando, assim, a superfície do futuro córtex. Progressivamente, na corticogenese ocorre um aumento da divisão assimétrica do

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 11 12 13 14 15 16 17 18

neurônio devido à presença das proteínas notch1 e numb. Estes neurônios dividem-se horizontalmente em um plano paralelo à zona ventricular. Essas células geram duas filhas que terão morfologia e comportamentos migratórios distintos. A célula mais afastada da zona ventricular migra para fora da zona ventricular, dando origem a um neurônio jovem. A célula mais próxima da zona ventricular passa por novos ciclos de divisão celular. A regulação do plano de divisão de células progenitoras pode, portanto, ajudar a determinar o ritmo da neurogenese no córtex cerebral. (COUILLARD-DESPRES; WINKLER; UYANIK; AIGNER, 2001; JESSEL; SANES, 2003b).

O conhecido dos mecanismos genéticos e moleculares responsáveis pela migração neuronal é bastante incompleto.

Uma proteína chamada relina parece ter papel importante na migração neuronal. (CURRAN; D'ARCANGELO, 1997; TISSIR; GOFFINET, 2003).

Tais descobertas ocorreram devidos aos estudos de ratos mutantes, chamados reeler. Estes ratos apresentam um déficit de relina e a sua mutação produz ataxia e marcha ébria. Análises do sistema nervoso central desses ratos revelaram anormalidades arquitetônicas severas no cérebro, no hipocampo e no cerebelo. Eles apresentam uma inversão do padrão laminar "dentro-fora" da arquitetura cortical normal. Portanto, a relina tem papel importante no posicionamento do neurônio migratório na camada cortical. Esta proteína é produzida pelas células Cajal-Retizius na zona marginal e liga-se a dois receptores de membrana: receptor de lipoproteína de densidade muito baixa (VDLDR) e receptor da apoliproteína tipo 2 (ApoER2) e uma proteína intracelular chamada Dab1. Todas parecem fazer parte de uma via de sinalização para a formação laminar cortical normal. (DEGUCHI, et. al. 2003; TISSIR; GOFFINET; 2003;

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 11 12 13 14 15 16 17 18

KANATANI; TABATA; NAKAJIMA, 2005; LAMBERT de ROUVROIT; GOFFINET,1998).

A diferenciação neural não pára quando a célula deixa o ciclo celular e migra para a sua posição final. Para um neurônio maduro participar de circuitos neurais, ele deve expressar muitas propriedades especializadas, sendo mais importante a produção do seu transmissor químico, que permite que células enviem sinais para outros neurônios. O fenótipo do neurotransmissor de um neurônio é controlado por sinais existentes na vizinhança do neurônio alvo, ou melhor, os neurônios alvos liberam moléculas que são responsáveis na determinação do neurotransmissor a ser usado por essa via. Para muitos neurônios do encéfalo, a escolha do neurotransmissor parece ser parte do programa neurogênico intrínseco de cada célula.

O neurônio alvo, além de ser responsável pelo fenótipo do neurotransmissor, fornece fatores essenciais para a sobrevivência neural. A célula alvo produz uma quantidade limitada de um nutriente essencial (fator trófico), chamado fator neurotrófico. O fator neurotrófico é captado pelos terminais nervosos, promovendo a sobrevivência do neurônio. O primeiro fator neurotrófico a ser descoberto em experimentos de cultura de neurônios foi o fator de crescimento neural (NGF). Sabe-se que qualquer redução no suprimento de fator neurotrófico levaria a um maior grau de morte celular.

Nós sabemos que a NGF é apenas um entre os vários fatores secretados que possuem a capacidade de promover a sobrevivência de neurônios. A classe de fatores neurotróficos mais bem estudados é a dos neurotrófinas, são eles: fator de crescimento neural (NGF), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), neurotrofina 3 (NT3) e neutrofina 4/5 (NT 4,5). (JESSEL; SANES; 2003b).

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 11 12 13 14 15 16 17 18

Originalmente acreditou-se que os fatores neurotróficos promoviam a sobrevivência dos neurônios por estimular seu metabolismo, porém os fatores neurotróficos agem predominantemente através da supressão de uma via bioquímica latente, presente em todas as células do corpo. Essa via quando ativada inicia um programa de suicídio celular, processo esse chamado de apoptose. A apoptose é um processo definido pelas seguintes características: encolhimento celular, condenação da cromatina, fragmentação celular e fagocitose dos restos celulares.

Quando o neurônio migratório chega a seu lugar específico dentro da camada cortical dá-se início às conexões entre os neurônios. Muitos neurônios estendem seus axônios a grande distância passando por bilhões de alvos sinápticos impróprios antes de terminarem na área correta e de reconhecerem os alvos apropriados. As relações topológicas de neurônios dentro de um circuito neural funcional são tão complexas que exigem um mecanismo especial para se desenvolverem. Esses mecanismos envolvem o reconhecimento de sinais moleculares ambientais pelos axônios em crescimento. Essas moléculas direcionam o axônio até o seu alvo e os axônios possuem receptores específicos para reconhecer e interpretar esses sinais. O reconhecimento e interpretação dos sinais são realizados pelo cone de crescimento estrutura localizada da porção terminal do axônio e constituída por uma porção central, rica em microtúbulos, mitocôndrias e uma variedade de outras organelas. Projetando-se a partir do corpo do cone, há várias extensões finais, chamadas filopódios. Entre os filopódios estão os lamelipódios, que também são móveis.

A capacidade sensória do cone de crescimento depende em grande parte de seus filopódios. Essas estruturas, parecidas com bastões, ricas em actina e

unesp

limitadas à membrana, são altamente móveis. Suas membranas contêm receptores para as moléculas que servem como sinais direcionais para o axônio. O comprimento dos filopódios permite que eles tateiem o ambiente que se encontra à frente do eixo central, seus movimentos rápidos permitem que eles façam um levantamento detalhado do ambiente e sua flexibilidade permite que naveguem entre células e outros obstáculos.

Quando os receptores dos filopódios encontram moléculas sinalizadoras no ambiente, o cone de crescimento é estimulado a avançar, retrair ou voltar. As moléculas sinalizadoras que promovem ou inibem o crescimento celular podem estar localizados na superfície celular, na sua matriz extracelular ou ainda ser encontrada na forma solúvel. Um exemplo de molécula sinalizador da matriz extracelular são as lamininas. Estas regulam a direção e a velocidade de crescimento do axônio. Os cones de crescimento do axônio possuem receptores que reconhecem as lamininas. Esses receptores são chamados de integrinas. É a ligação entre as lamininas e integrinas que desencadeia um processo bioquímico que afeta o citoesqueleto promovendo o crescimento do axônio.

Outra classe de moléculas sinalizadora é ativada por receptores de membranas, as caderinas e as NCAM (molécula de adesão celular neural).

As caderinas e as NCAM são moléculas transmembranas que promovem a adesão seletiva entre membranas celulares adjacentes, e funcionam também como promotores de crescimento neurítico. É evidente que o direcionamento dos axônios até seus alvos é delineado por numerosos sinais de orientação. O cone de crescimento pode lidar com múltiplos sinais e várias famílias de moléculas estão envolvidas na transmissão e recepção das pistas de orientação. Existem sinais para parar, sinais para crescer, sinais para ir para direita ou esquerda e sinais para mudar

de direção. Assim, moléculas, tais como as netrinas promovem quimiotração. As efcinase e efrinas promovem inibição do crescimento axonal. Foram isoladas ainda, moléculas inibitórias capazes de interromper o crescimento dos cones do axônio, promovendo seu colapso e, então, o crescimento em uma nova direção. Essas moléculas são as semaforinas. Seu efeito inibidor ocorre quando está ligada à membrana celular. Quando se encontra secretada na forma solúvel promove quimiorepulsão. (SANES; JESSEL, 2003a).

Após os axônios atingirem seus alvos apropriados, eles começam a formar sinapses, estruturas que permitem a sinalização entre células nervosas. A formação das sinapses completa o estabelecimento das conexões do sistema nervoso. Uma vez que as sinapses estejam formadas, todo um circuito de processamento da informação começa a funcionar. Daí para frente a capacidade de processamento da informação de cada circuito é refinada pelo seu uso, assim, o sistema nervoso continua a se desenvolver por toda a vida.

Na formação da sinapse ocorrem três eventos importantes: 1) a formação de conexões específicas entre os axônios em desenvolvimento e seus alvos; 2) diferenciação do cone de crescimento axonial em um terminal nervoso 3) a elaboração de um aparato pós-sináptico na célula-alvo. Esses eventos dependem de interações intercelulares. É a troca de várias moléculas sinalizadoras entre as células que possibilita o reconhecimento, por parte do axônio de uma célula pós-sináptica apropriada, e às vezes até de um domínio específico na superfície celular pós-sináptica.

O processo de formação da sinapse é iniciado quando um axônio guiado por múltiplos fatores atinge uma célula-alvo. O contato é feito e o processo de diferenciação inicia-se.

É a troca de sinais intercelulares que controla a sinaptogenese. O axônio libera sinais que são captados pela célula-alvo, promovendo nesta o início do processo de diferenciação pós-sináptico. A célula-alvo, por sua vez, gera um sinal retrógrado que desencadeia as etapas iniciais da diferenciação no terminal do axônio.

O aparato molecular envolvido na sinaptogenese ainda não está totalmente esclarecido. Até o momento conhecemos a participação de algumas moléculas. Por exemplo, a neuregulina é capaz de induzir a produção de receptores glutamatérgicos no encéfalo. A neuregulina se liga aos receptores erbB2, erbB3 e erbB4 localizados na membrana celular pós-sináptica ativando-os, desencadeando uma cascata bioquímica no citoplasma pós-sináptico estimulando a transdução no núcleo celular e a produção do receptor pós-sináptico.

Após a produção do receptor este deverá sofrer o processo de agrupamento, processo responsável por translocar os receptores dentro da membrana pós-sináptica de regiões não-sinápticas para regiões sinápticas. A gefirina parece estar associada com a função de agrupar receptores de glicina e do ácido gama aminobutírico (GABA). De maneira similar uma classe de proteínas, as PSD-95 ou SAP-90 facilita o agrupamento de receptores glutamatérgicos do tipo NMDA. Outras proteínas como a DP2, interagem com receptores glutamatérgicos metabotrópico e com os glutamatérgicos da classe AMPA. (SANES; JESSEL, 2003b).

2.3 Neuroplasticidade

Uma vez concluído o aparato sináptico, a célula nervosa está apta para a troca de informações. A circuitaria neural inicia a sua função, e de agora em diante a experiência terá importância relevante para a formação e manutenção das conexões sinápticas.

A evolução do cérebro humano é a base do desenvolvimento da cultura, da ciência e da tecnologia humana. Nossos neurônios estão envolvidos em uma interação muito próxima com o nosso ambiente, nossa própria atividade e pensamentos. A interação entre genes e ambiente é evidente quando observamos a grande variação global nos costumes, línguas e culturas. (Johansson, 2004). Podemos dizer que nosso cérebro é modificado pelo ambiente, e esta capacidade do cérebro, especialmente, a dos neurônios de adaptarem-se as modificações do meio, é chamada de neuroplasticidade, ou simplesmente plasticidade. Chamamos de plasticidade a capacidade de o cérebro adaptar-se a lesões traumáticas destrutivas, bem como as pequenas modificações por que ele passa nos processos de aprendizagem e de memória. Toda vez que uma forma de energia incide sobre o cérebro, provoca nele uma modificação. Portanto, nosso cérebro, durante toda a nossa vida, sofre transformações, pois constantemente e por toda a nossa vida somos bombardeados por estímulos. Porém, sabe-se hoje, que nos primórdios do desenvolvimento cerebral (período embrionário, fetal e pós-natal) a plasticidade é muito mais intensa do que na vida adulta. Nessa fase de desenvolvimento a plasticidade acaba, de certa forma, confundindo-se com o próprio desenvolvimento, pois seus mecanismos celulares são semelhantes aos do desenvolvimento normal. Esse período de maior plasticidade é denominado período crítico, fase na qual o

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 11 12 13 14 15 16 17 18

sistema nervoso central é mais suscetível a transformações provocada pelo meio ambiente.

As transformações que ocorrem no SNC devido à plasticidade podem ser morfológicas ou apenas funcionais. Nas alterações morfológicas observa-se modificação no número de células neuronais, alteração da rede neuronal com a formação de novo circuito e uma nova conformação da árvore dendrítica. Nas transformações funcionais não é observada uma alteração morfológica evidente e está relacionada com atividade sináptica de um determinado circuito neuronal ou de um grupo de neurônios (LENT, 2001).

A plasticidade foi bem estudada no sistema visual. As pesquisas de David Hubel e Tornsten Wiesel, prêmios Nobel de medicina e fisiologia em 1981, comprovaram como o ambiente pode alterar a morfologia do córtex cerebral. Através de seus experimentos foi possível a compreensão da dominância ocular no córtex cerebral. Usando mapeamentos por radiação, descobriram que os neurônios estabelecidos na retina emitem axônios que transmitem suas informações principalmente para uma região do tálamo, chamada de geniculado lateral (GL). Neste local as arborizações dendrítica de cada olho são distribuídas em camadas alternadas de forma que cada olho tem um local específico de sua representação. Assim, a informação proveniente do olho esquerdo termina no GL em uma camada, e a que chega no olho direito, em outra camada, sendo que essas camadas se alternam sucessivamente. Os axônios emergem do GL e emitem axônios ao córtex visual onde as terminações dendríticas mantêm a distribuição constituindo as bandas ou colunas de dominância ocular.

Esta organização do córtex é uma característica do cérebro adulto. Em animais jovens as bandas não estão presentes, os axônios de um olho estão

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 11 12 13 14 15 16 17 18

misturados com a do outro olho. Gradativamente, os axônios de cada olho vão se separando e as bandas tornam-se mais evidentes nos animais mais maduros. (KANDEL; JESSEL; SANES, 2003).

A diferenciação das bandas de dominância só ocorre na presença do estímulo luminoso. Essa conclusão foi possível devido a um outro experimento de Hubel e Wiesel no qual suturaram as pálpebras dos olhos logo após o nascimento. Este processo não permitia que o olho suturado tivesse acesso ao ambiente, estímulo luminoso. Nos animais experimentais, as bandas do olho que permaneceu aberto tornaram-se mais largas e as bandas do olho que permaneceu fechado tornaram-se finas ou praticamente virtuais. Os pesquisadores concluíram que, em condições normais de desenvolvimento, existe uma competição entre a representação de cada olho no córtex cerebral, e como estão em condições semelhantes de estimulação visual, separam-se e ocupam bandas do mesmo tamanho. Quando existe um desequilíbrio na estimulação visual provocado pela sutura de um olho, o olho estimulado vence a competição e ocupa a maior parte do território cortical. Posteriormente, pesquisadores confirmaram os achados de Hubel e Wiesel marcando seletivamente os axônios tálamo-corticais e acompanhando as várias etapas do seu desenvolvimento. Constataram que os axônios tálamo-corticais formam ramificações extensas em animais recém-nascidos e progressivamente essas ramificações eram podadas até se restringirem, no adulto, às colunas de dominância ocular. Nos animais submetidos à sutura de um olho logo após o nascimento, observaram que no animal com o olho aberto as ramificações tálamo-corticais eram mais profusas, e no animal com olho fechado, os axônios tálamo-corticais pouco arborizavam. Portanto, interação genoma-ambiente é imprescindível para o estabelecimento do desenvolvimento normal do córtex visual. Um aspecto

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 11 12 13 14 15 16 17 18

importante a ressaltar é que a base biológica para a ação plástica do meio ambiente é o período crítico. Nessa fase o axônio tem grande capacidade de crescer e também de regredir, mecanismos importantes para a construção dos circuitos neuronais. Findada essa fase, a capacidade plástica axônica diminui e é menos acentuada nos indivíduos adultos. Porém existem evidências de plasticidade axônica adulta. Uma comprovação veio de uma experiência com macacos. Eles foram submetidos à cirurgias experimentais onde as raízes dorsais (responsáveis por levar informação sensitiva ao cérebro) do membro superior foram cortadas. Após 10 anos, esses animais foram novamente estudados e comprovou-se que as representações regionais das áreas somestésicas dos membros superiores dos macacos foram substituídas por representações da face. Os axônios lesados não se regeneraram, mas os circuitos axônios que transportavam informações da face apresentaram plasticidade e passaram a ocupar as regiões que anteriormente pertenciam ao braço. Outra comprovação da plasticidade axônica adulta veio do entendimento da dor fantasma. A dor fantasma ocorre em indivíduos que tiveram algum membro amputado e eles queixam de dor justamente no membro que foi removido como se ele estivesse presente. O estudo de individuo que teve o braço amputado possibilitou um entendimento de tal dor e também uma evidência de plasticidade. Estimulando regiões próximas ao membro amputado, descobriu-se que estímulos sensitivos na face eram relatados como provenientes dos dedos do braço amputado. Em estimulação em áreas próximas ao coto, o indivíduo localizava os estímulos nos dedos do braço amputado. Ocorreu que os axônios das áreas não lesadas brotaram e ocuparam as regiões vazias anteriormente ocupadas pelas representações cerebrais do braço. (LENT, 2001; KANDEL; JESSEL; SANES, 2000).

Há vários outros estudos comprovando a neuroplasticidade. O cérebro de músicos tem sido extensivamente estudado como modelo da neuroplasticidade, a exposição a treinos muito cedo na vida modela o cérebro. Pianistas têm que memorizar uma longa e complexa seqüência bi-manual de movimentos dos dedos e traduzir em símbolos musicais para seqüência de movimentos motores durante a leitura dos símbolos. Um longo treinamento e uma prática contínua de atividade motora bi-manual conduz a mudanças na estrutura e nas representações dos mapas motores cerebrais. A região pré-frontal é responsável pela coordenação da atividade motora bi-manual e está conectada à região motora frontal através de fibras do corpo caloso. Essa região está mais espessada em músicos que iniciaram seus treinos antes dos 7 anos de idade comparados aos músicos que iniciaram seus treinos em idade posterior ou com não músicos. Verificou-se, ainda, que os tocadores de instrumentos de corda apresentavam aumento da representação cortical dos dedos da mão esquerda, e esse aumento mantém uma relação com a idade na qual o tocador começou a tocar o instrumento.

A capacidade auditiva também está relacionada com a neuroplasticidade. A experiência auditiva durante o desenvolvimento pós-natal é importante para o desenvolvimento das representações auditivas corticais. Em músicos, as áreas corticais auditivas para o timbre estão aumentadas. A anatomia funcional da percepção musical difere entre músicos e não músicos. (JOHANSSON, 2004).

Um outro exemplo de plasticidade cerebral estrutural em adultos vem de estudos de motoristas de táxi em Londres. Esses motoristas são submetidos a um treino de localização espacial por 2 anos antes de obter a licença de motorista. Descobriu-se que o volume da substância cinzenta no hipocampo posterior direito, região responsável por armazenar as representações espaciais do ambiente, é

unesp

maior nos motoristas de táxi de Londres do que em um grupo controle. O aumento do volume do hipocampo tem relação significativa com a quantidade de tempo gasto com o aprendizado, com a prática e com o uso das representações espaciais necessárias ao trabalho diário do motorista de táxi. O aumento do hipocampo não foi associado a características genéticas inatas. Em outras palavras, não existe participação intrínseca do genoma da célula nessas alterações da estrutura cerebral. (JOHANSSON, 2004).

A plasticidade cerebral também ocorre nos casos de lesão com perda de substancia cerebral. Os mecanismos relacionados com a recuperação da lesão neuronal ainda não foram totalmente elucidados. Porém, existem evidências de que o treinamento e a neurogenese adulta induzidos pela lesão seriam os responsáveis pela progressiva recuperação. Há relatos na literatura de sobreviventes de AVCH (acidente vascular cerebral hemorrágico ou derrame) que recuperam com o tempo parte de função perdida logo após a lesão. O mecanismo que intervém na recuperação após o derrame pode diferenciar-se dependendo do tempo, local da lesão e do grau de recuperação. A reorganização das representações corticais é a base para o restabelecimento após lesão cerebral. A reorganização cortical é induzida pela aprendizagem motora. Em lesões experimentais em macacos observou-se que uma pequena lesão a uma porção da representação cortical motora da mão resultou em posterior perda de território no córtex adjacente não lesado. O treinamento das habilidades da mão aprimorou o restabelecimento do movimento da mão e preveniu a perda de tecido cortical, e ainda expandiu a representação da mão a outras regiões. O mapeamento intracortical de estímulos após 12 semanas da lesão revela um aumento grande da representação da mão no

córtex pré-motor distante da lesão. Esse aumento foi proporcional à porção destruída quanto maior a lesão, maior a plasticidade na área intacta.

O meio pode contribuir com o prognóstico funcional. Assim, um ambiente rico em estímulos melhora o prognóstico das lesões cerebrais isquêmicas, promovendo aumentando das espinhas dendríticas, alterando o padrão de expressão gênica e influenciando na diferenciação de células progenitoras neuronais. (JOHANSSON, 2004).

Outra área de interesse dos pesquisadores é a neurogenese adulta. Há preocupação em verificar se ela participa da recuperação em lesões e doenças neurológicas. Há vários trabalhos demonstrando que lesões isquêmicas globais do SNC promovem a neurogenese em determinadas áreas do cérebro adulto. Derrubando assim o dogma da neurobiologia, de que não existiria proliferação de neurônios em adulto e expandindo a definição de plasticidade cerebral adulta incluindo o conceito de adição celular na circuitaria cerebral. Esse dogma começou a cair a partir do inicio dos anos 80 quando vários trabalhos passaram a identificar a neurogenese adulta. (HALLBERGSON; GNATENCO; PETERSON, 2003).

A neurogenese adulta pode ser dividida em três fases, de acordo com a neurogenese que ocorre nos primórdios do desenvolvimento do SNC, e são elas: proliferação quando novas células são geradas; migração para as áreas alvos; diferenciação em células distintas. Ainda não é completamente conhecido se os mecanismos da neurogenese adulta são os mesmos que norteiam o desenvolvimento. Descobriu-se que as células-tronco e células progenitoras estão distribuídas por todo a região do encéfalo adulto, porém em adultos humanos só foi comprovada, até o momento, a neurogenese na região do giro denteado do hipocampo, o que ocorre ao longo de toda a vida. (ERIKSON et al., 1998).

unesp

Estudos recentes mostraram que os neurônios recém gerados nessa região tornam-se eletricamente ativos e são capazes de disparar potencial de ação e receber aferências sinápticas mostrando que podem tornar-se fisiologicamente maturos. A função da neurogenese adulta na região hipocampal ainda não está bem estabelecida. Acredita-se que está envolvida com o aprendizado e com a memória. (KEMPERMANN; 2002).

O destino das células-tronco ou células progenitoras depende mais de fatores ambientais extrínsecos do que de fatores intrínsecos determinados pelo genoma da célula cerebral. Um grande número de fatores de crescimento, hormônios e neurotransmissores estão relacionados com o controle da neurogenese. A relação entre os diferentes fatores não é conhecida; não está claro se todos os fatores têm um papel fisiológico na regulação da neurogenese ou se esses fatores agem diretamente sobre as células-tronco ou através de sinais secundários.

Os fatores de crescimento do fibroblasto 2 (FGF2) e fator de crescimento epitelial (EGF) estão relacionados com estímulo positivo para a neurogenese. (MENDEZ-OTERO et. al., 2005).

Os mecanismos moleculares básicos responsáveis pela diferenciação das células-tronco neuronais adultas estão apenas começando a ser desvendados.

Moléculas ligadas à família das proteínas morfogênicas óssea (BMP) são encontradas em células-tronco neuronais e as induz a adotar características de células glia. Outra molécula encontrada no hipocampo adulto é a Wnt e essa induz as células-tronco localizadas no hipocampo a se diferenciarem em neurônios. (LIE et. al., 2004).

unesp

Fatores que controlam os passos finais da neurogenese, como migração, maturação funcional, formação sináptica, integração com o circuito neuronal e sobrevivência neuronal ainda não são conhecidos.

Com essa revisão podemos ter uma compreensão geral e ainda muito incompleta do neurodesenvolvimento e de seus mecanismos de controle. A meu ver estamos muito longe da completa compreensão do desenvolvimento e funcionamento cerebral. Portanto, se não conhecemos o normal como podemos falar com tanta convicção do anormal?

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 11 12 13 14 15 16 17 18

CAPÍTULO III – ANÁLISE CRÍTICA À HIPÓTESE DO NEURODESENVOLVIMENTO DA ESQUIZOFRENIA.

3.1 Hipótese Reducionista do Neurodesenvolvimento

A etiologia da esquizofrenia é um tema muito controverso e ainda sem um consenso do que venha ser a sua causa. O que existe são hipóteses que tentam explicar os sintomas, a clínica da afecção. São, portanto, várias as teorias explicativas dos sintomas da esquizofrenia. Nessa tentativa várias teorias biológicas tentaram explicações para a esquizofrenia. Essas teorias apareciam e perduravam por um período de tempo e depois eram deixadas de lado e novas teorias iam aparecendo. E assim, a partir dos anos 80 muitos autores como Murray, Lewis e Weinberger propuseram a esquizofrenia como uma doença do neurodesenvolvimento. (TÉLLEZ-VARGAS, 2001).

Essas teorias na realidade explicam sintomas da afecção. Arvid Carlsson foi quem inicialmente propôs que os sintomas positivos da esquizofrenia resultam de uma hiperatividade dopaminérgica no sistema mesolímbico.

O sistema dopaminérgico mesolímbico tem sua origem em corpos celulares na área tegumental ventral. Essas células projetam-se para o sistema límbico medial (núcleo accumbens, estriado ventral, amígdala, hipocampo, núcleo septal, córtex etorrinal, córtex frontal medial e córtex cingulado) que tem um papel fundamental nas emoções e memória. Tal hipótese recebeu confirmação, a partir de estudos farmacológicos de drogas tais como a anfetamina, L-dopa e a cocaína, que aumentam o nível de dopamina e que induzem episódios psicóticos semelhantes à

unesp

esquizofrenia paronóide e, ainda, da descoberta do efeito de medicação, que age como antagonista do receptor dopaminérgico D_2 provocando assim a melhora dos sintomas positivos da esquizofrenia. (HARRISON, 1999; STAHL, 2002).

Uma outra teoria que explicaria os sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia é a teoria da hipoatividade dopaminérgica na via mesocortical. Esta está envolvida na organização temporal do comportamento, na motivação, no planejamento, na atenção e no comportamento social. Tal via origina-se na área tegumental ventral e projeta-se para o córtex pré-frontal. (KANDEL, 2000).

O envolvimento da via dopaminérgica mesocortical pode ser importante para a compreensão dos sintomas negativos da esquizofrenia, pois se assemelham às deficiências observadas após desconexão cirúrgica dos lobos frontais (córtex pré-frontal dorsal - CPFD). Observou-se, em pacientes submetidos à remoção do córtex, uma perda da motivação, um empobrecimento da capacidade de planejamento e afeto diminuído. Há relatos de experimentos com macacos que quando submetidos tanto à droga 6-hidroxidopamina, que promove a depleção de dopamina no CPFD, quanto a ablação do córtex pré-frontal, apresentam um desempenho prejudicado em tarefas cognitivas. Essa deficiência cognitiva pode ser revertida com o uso de L-dopa, um precursor de dopamina ou agonista da dopamina (apomorfina). A observação de pacientes com Doença de Parkinson que possuem deficiência de dopamina na via nigroestriatal, causando alterações motoras e que perdem também a motivação e possuem o afeto e espontaneidade diminuídos, sugere que estas são reflexos de um déficit dopaminérgico em via mesocortical. (KANDEL, 2000).

Não há evidências diretas de que uma hiperatividade ou hipoatividade em neurônios dopaminérgicos realmente contribua para a esquizofrenia. Segundo Kandel (2003, p. 1204) assinala:

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 11 12 13 14 15 16 17 18

> [...] O principal argumento para o envolvimento das vias dopaminérgicas na esquizofrenia vem de análise dos mecanismos de ação de drogas antipsicóticas. Em princípio, é complicado extrapolar os mecanismos de ação de um agente terapêutico para mecanismos causadores de doença. A manipulação farmacológica pode produzir alterações que compensam a doença sem afetar diretamente os mecanismos próprios do transtorno. [...]

Portanto, parece que as teorias da hiperatividade e da hipoatividade dopaminérgica são especulações simplistas que, na realidade, explicariam um grupo isolado de sintomas e mecanismos de ação dos antipsicóticos, mas não explicam os mecanismo de *como* tal hiper ou hipoatividade se dá. Há genes envolvidos? O ambiente tem alguma participação nesses mecanismos? Por que o início dos sintomas ocorre na adolescência? Por que alguns pacientes em uso de antipsicóticos mantêm-se sintomáticos e acabam apreendendo a conviver com alucinações e delírios? Como as teorias explicariam os achados neuropatológicos encontrados em pacientes esquizofrênicos tais como alargamento de ventrículos e diminuição de córtex cerebral? A hiperatividade e a hipoatividade seriam causa ou efeito da esquizofrenia?

O que observo na prática é um pouco diferente da teoria. Há pacientes que mesmo medicados com antipsicóticos que bloqueiam receptores dopaminérgicos e, que, portanto, deveriam apresentar melhora dos sintomas positivos, essa melhora não ocorre. O paciente obtém diminuição da agitação, dorme melhor, há agregação do pensamento, torna-se tranqüilo, porém as alucinações e os delírios se mantêm. Além disso, as recaídas acontecem mesmo quando o paciente está medicado. Mesmo os antipsicóticos atípicos que, em teoria, melhorariam os sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia não são incisivos a todos os pacientes esquizofrênicos. Como explicar "a falha" do antipsicótico? Em minha experiência, tenho observado que o tratamento medicamentoso exclusivo não

unesp

é incisivo quanto à melhora da sintomatologia. Observei que nos pacientes que passaram a ser seguidos em grupos operativos o número de recaídas e internações reduziram drasticamente. Os grupos operativos eram constituídos de portadores de esquizofrenia diagnosticados tanto pela CID 10 como pelo DSM-IV. Nos grupos discutíamos sobre o conceito de esquizofrenia, suas conseqüências, efeitos colaterais da medicação, prós e contras do tratamento medicamentoso, o preconceito social em relação ao doente mental. Ainda, o grupo tinha um espaço que funcionava como um "laboratório" para treinamento das habilidades de interação social. Pacientes eram estimulados a participar das discussões e atividades propostas pelo grupo. Realizávamos jogos de baralho e dominó, passeios ao bosque municipal e sorveterias. Com tais atividades tínhamos como objetivo a estimulação da capacidade cognitiva e principalmente a interação social.

A diminuição do número de recaídas e internações não tem relação com aderência ou não ao tratamento medicamentoso, visto que quando assumi tais pacientes eles já estavam medicados adequadamente, antes de ingressar no GO. No tratamento anterior ao GO, a atenção era focada somente no uso de medicação e nos sintomas positivos da doença. Não existia uma preocupação com o indivíduo esquizofrênico e com suas limitações, as quais não eram trabalhadas. O fundamento do tratamento era a medicação. Não existia qualquer trabalho com a família e o paciente não tinha um espaço para falar de sua doença e suas conseqüências. Quando iniciei meu trabalho com esses pacientes, um fato me chamou bastante atenção em uma primeira consulta com um paciente esquizofrênico. Ele logo no início da consulta disse que estava ali pra pegar a receita dos remédios. Em tal fala fica claro que os pacientes já estavam acostumados a ir ao posto de saúde pegar somente as suas medicações. As resistências à mudança na forma de tratamento

unesp

foram grandes. Os pacientes não queriam vir ao posto mensalmente. Familiares não aceitavam participar de grupos de orientação familiar e um dos motivos é que os familiares alegavam não estar doentes e sim seus filhos, maridos ou esposas. Resistências vencidas, os pacientes passaram a participar comigo de grupos operativos. Trabalhávamos com uma agenda livre e os participantes eram estimulados a agendar assuntos e socializar suas experiências com os outros participantes. Os seus familiares eram vistos em um outro grupo. Os grupos de familiares eram constituídos por um psiquiatra, uma assistente social e os familiares de portadores de esquizofrenia. O objetivo era ser um grupo psicopedagógico. Nesses grupos, inicialmente, era ministrada uma aula sobre esquizofrenia abordando conceito, causas, evolução e tratamento. Posteriormente, a assistente social ministrava uma aula sobre funcionamento familiar. O objetivo do grupo de famílias era diminuir a pressão e as expectativas da família sobre o esquizofrênico, proporcionando um ambiente menos estressor e melhorando o prognóstico dos pacientes assistidos naquele posto de saúde. Após o inicio dessa forma de seguimento com os pacientes, o número de recaídas e internações caíram.

Nunca vou esquecer uma experiência que tivemos com uma paciente esquizofrênica, a quem chamarei Maria. Quando Maria iniciou tratamento conosco, ela estava bastante sintomática. Ela acreditava que era esfaqueada, agredida com muros em suas costas, era arranhada nos braços e vivia suja de sangue. Mostrava a todos da equipe seus ferimentos. Quando dizíamos que não víamos seus ferimentos ou que não tinha sangue nenhum em seu corpo, Maria chorava e continuava a queixar-se dos ferimentos. O contato com a paciente era muito difícil tanto em função da precariedade de higiene quanto à sua hostilidade na forma de falar. Ela assustava seus interlocutores. Quando questionada em relação ao seu agressor

unesp

sempre dizia que não sabia quem era, pois era agredida pelas costas e não via que o tinha feito. Maria fez uso de vários tipos de antipsicóticos desde dos típicos até os atípicos, em dosagens elevadas, que costumeiramente não usamos sem qualquer efeito em seus delírios e alucinações. Passamos a fazer um estudo de caso, passamos a lhe fazer visitas domiciliares e tivemos uma grande surpresa. Maria estava inserida em uma família totalmente desagregada. Moravam em sua casa a mãe viúva, um irmão alcoolista desempregado e sua filha, um outro irmão casado com esposa e três filhos. Apenas o irmão casado e com 3 filhos é quem trabalhava e sustentava a casa junto com aposentadoria da paciente. A casa de Maria era uma casa de madeira, que chamava atenção logo que se chegava perto. O portão de ferro só abria uma das abas, a outra era impedida de se abrir devido um amontoado de madeira. A casa internamente era desorganizada e em condições de higiene precária. Maria era tratada pelos familiares como um objeto. A indiferença com que falavam da paciente era algo que nos impactava. Sempre quando chegávamos na casa para visitar a família, ninguém queria se responsabilizar pela paciente, todos diziam, inclusive a mãe de Maria, que quem era o responsável por Maria era o irmão que tinha um bar e que era pra falar com ele. Ela não queria se responsabilizar pelo tratamento da filha e nem ajudar a dar medicamentos ou acompanhar ao posto de saúde (dito na frente da paciente). Passamos a seguir essa paciente mais intensivamente. Passou a freqüentar uma oficina terapêutica da comunidade. Conseguimos que uma senhora da comunidade assumisse Maria e esta morou um tempo em sua casa. Essa agente nos contava como Maria era tratada pela família. Havia uma história de maus cuidados de higiene, Maria não tinha o mínimo para uma existência digna. Familiares não lhe proporcionavam cuidados com higiene ela não tinha acesso a absorvente, quando menstruava ficava toda ensangüentada e

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 11 12 13 14 15 16 17 18

com mau cheiro e, o pior disso, é que ninguém se importava. Tal descaso com Maria não ocorria devido a dificuldades econômicas da família. A paciente tinha uma pensão e contribuía com grande parte das despesas da casa. Maria era deixada de lado por não ser considerada parte dessa família. Ela não tinha o mínimo de uma alimentação saudável, não tinha leite, bolachas que ela tanto gostava. Ela comia as sobras depois que todos já tivessem comido. Na casa da agente comunitária Maria passou a ser incentivada a cuidar da higiene pessoal, usar absorvente, tomar banho todos os dias e lavar a cabeça, cortar unhas, cuidar da aparência física penteando os cabelos, fazer unhas, passar batom. Com esses pequenos cuidados, progressivamente, houve um aumento da autoestima da paciente e ela passou a sorrir, algo que eu não tinha visto nela até então. O ambiente tranqüilo, caloroso e afetivo passou um outro tipo de informação à paciente e, pela primeira vez em muitos anos, Maria pode sentir-se aceita, gostada e percebeu que tinha pessoas que se importavam com ela. Em associação ao trabalho da agente e OT iniciamos orientações com irmão que se responsabilizava por Maria. Posteriormente este irmão mudou-se para outro bairro e levou a irmã com ele. Nessa época os sintomas positivos já tinham diminuindo de intensidade e permaneceram em grau e freqüência que não incomodavam a paciente. Maria continuou a participar da oficina terapêutica e quase não falava mais dos seus delírios, e esses não mais interferiam em suas atividades. Passou a ter um cuidado maior com sua higiene e ser uma pessoa mais agradável no contato, pois agora estava limpa, cuidada, com bom aspecto e mais agradável no contato com o outro, permitindo, assim, que seu irmão e familiares a tratassem de forma diferente, mais afetivos. Continuamos a assistir Maria até quando me transferi do posto de saúde para a Famema. Essa e outras experiências semelhantes me fizeram crer que o cuidado afetivo é de fundamental importância no

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 11 12 13 14 15 16 17 18

tratamento do paciente esquizofrênico. A meu ver, a interferência no ambiente familiar sem amor e sem afeto, sem cuidados básicos de higiene, sem alimentação apropriada e ambiente pobre de estímulos contribuiu com a melhora de Maria. Somente o tratamento medicamentoso não garante melhora dos sintomas da esquizofrenia. Parece haver outros determinantes envolvidos com os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia, que não exclusivamente aumento ou diminuição de dopamina. Hoje sabemos que a caracterização molecular da família dos receptores dopaminérgicos aumenta muito os potenciais sítios de disfunção e de mecanismos que podem ocorrer na esquizofrenia. Além disso, sabemos que os efeitos de um ambiente estressor contribuem com a não melhora do paciente esquizofrênico, mas não se sabe claramente como isso interfere no sistema nervoso do portador de esquizofrenia. Existem hipóteses de participação de hormônios adrenocorticotróficos dentre eles o cortisol.

Os antipsicóticos apresentam um marcante efeito no sistema dopaminérgico, fator de confusão dos estudos em indivíduos medicados. Sabe-se que existe um aumento acentuado de receptores dopaminérgicos em esquizofrênicos, o que não se sabe é o quanto este aumento ocorreria em função do próprio uso do antipsicótico. Há estudos de PET (tomografia por emissão de pósitron) analisando os receptores D_2 tanto em indivíduos que não usaram medicamento previamente quanto em indivíduos que apresentaram os sintomas da esquizofrenia pela primeira vez. Em ambos os casos não foi comprovado o aumento de receptores D_2.(HARRISON, 1999).

Nossa compreensão da patogênese da esquizofrenia mudou dramaticamente nos últimos anos. Décadas de teorias psicológicas e sociais sem fundamento científico que culpavam as famílias e a sociedade progressivamente

unesp

deram lugar a evidências científicas convincentes de que esquizofrenia é uma desordem do cérebro. (WEINBERGER, 1995).

Harrison (1999, p.593, tradução minha) afirma:

> [...] Apesar de cem anos de pesquisa a neuropatologia da esquizofrenia continua obscura. A hipótese de psicose funcional sem alterações básicas não pode mais ser sustentada. Um número de anormalidades têm sido identificadas e confirmados por meta-análise [...]

Há várias evidências de alterações cerebrais encontradas em estudos de tomografia e de ressonância magnética na grande maioria dos pacientes esquizofrênicos. Um achado muito importante e ligado à esquizofrenia é o aumento do ventrículo lateral e do terceiro ventrículo e a diminuição cortical no lobo temporal. Essas alterações estão presentes no primeiro episódio da doença, descartando, assim, a possibilidade de ser em conseqüência de doença crônica ou do tratamento da esquizofrenia. Durante décadas prevaleceu a perspectiva biológica de que a esquizofrenia resultaria de um processo patológico que ocorre ou se expressa no início da vida adulta anterior ao diagnóstico. Recentemente os pesquisadores romperam com essa formulação tradicional e favorecem a visão de que, na maioria dos casos, a esquizofrenia é causada por defeitos no desenvolvimento inicial do cérebro. Nessa perspectiva, a esquizofrenia é vista como uma encefalopatia do neurodesenvolvimento.

O termo neurodesenvolvimento neste trabalho vai ser usado no sentido temporal, indicando que o período ao qual um processo patogênico ativamente danifica o sistema nervoso central é limitado à vida gestacional ou peri-natal.

A visão da esquizofrenia como um transtorno do neurodesenvolvimento postula que: a lesão cerebral primária, ou processo patológico ocorre durante o

unesp

desenvolvimento do cérebro, ou seja, muito tempo antes da doença se manifestar clinicamente, o evento patogênico primário é um distúrbio no desenvolvimento cerebral durante a vida pré ou peri-natal; a ação do agente causador é relativamente de curta duração, resultando de uma lesão estática; as conseqüências comportamentais decorrentes dessa lesão permanecem em grande parte latentes por um longo período de tempo depois de cessada a ação da lesão primária. Esse atraso entre os eventos ambientais com possível significância etiológica e o aparecimento da doença clínica têm um papel principal na idéia da esquizofrenia como uma desordem do desenvolvimento neuronal. As pesquisas relacionadas ao mecanismo de neurodesenvolvimento sugerem que não há um único gene ou um único fator ambiental responsável em direcionar o complexo processo biológico que levaria ao aparecimento da esquizofrenia.

A hipótese da participação gênica na etiologia da esquizofrenia surgiu de trabalhos com parentes de primeiro grau, gêmeos monozigóticos e dizigóticos. Com esses trabalhos foi-se comprovando a herança genética da esquizofrenia. Parentes de primeiro grau de esquizofrênicos têm maior risco de desenvolver esquizofrenia do que os parentes de segundo grau. Irmão gêmeo monozigótico de esquizofrênico tem muito mais chances de desenvolver esquizofrenia do que um gêmeo dizigótico. Além disso, quando crianças biológicas de indivíduo esquizofrênico são adotadas seu risco de desenvolver esquizofrenia permanece alto, como esperado para parentes de primeiro grau e muito mais alto do que as taxas da população geral.

Embora a etiologia da esquizofrenia envolva fatores genéticos, a herança da desordem é estimada na ordem de 60-85% e cerca de 60% dos indivíduos esquizofrênicos não têm parentes de primeiro ou de segundo grau. Além disso, o

grau de concordância para esquizofrenia entre gêmeos monozigóticos é ao redor de 46%. (LEWIS, LEVITT, 2002; McGUFFIN, OWEN, FARMER, 1995).

Somente suscetibilidade genética não é suficiente para a manifestação da esquizofrenia. Então temos que incluir o papel dos fatores ambientais múltiplos, tais como virose, toxinas, desnutrição e complicações no nascimento. A ação conjunta desses fatores tanto gênicos durante o desenvolvimento do cérebro humano desde a concepção até o início da vida adulta levaria a alterações na formação neuronal; na migração do neurônio primitivo; na sinaptogenese na poda neuronal. Os achados alterados da citoarquitetura cortical tais como a desorganização neuronal, heterotopias, mau posicionamento de neurônios em áreas do cérebro de pacientes esquizofrênicos sugerem, então, uma interrupção na migração neuronal no período gestacional. Esse achado está em consonância com a diminuição da relina em regiões cerebrais de pacientes portadores de esquizofrenia. Devemos lembrar que a relina é responsável pela padronização das camadas no córtex cerebral e sua ausência em ratos *reller,* em conseqüência de uma mutação espontânea, leva a padronização do córtex cerebral ocorrer de forma alterada, invertendo o padrão normal dentro-fora, levando a uma desorganização celular das camadas corticais. Como conseqüência, as conexões sinápticas normais não se formam e o rato apresenta alterações neurológicas. Portanto, se em pacientes esquizofrênicos a relina está diminuída no SNC e ocorrem alterações da citoarquitetura cortical, conclui-se que existe uma falha na migração neuronal. Na fase de migração o neurônio perde-se pelo caminho não assumindo seu determinado alvo e não formando as conexões que deveria. Essa alteração não permite a comunicação entre regiões do cérebro.

As áreas mais comprometidas parecem ser a região pré-frontal, lobo temporal esquerdo e tálamo. (CLINTON; MEADOR-WOODRUFF, 2003).

Assim, as lesões ocorridas nos primórdios do desenvolvimento tornam-se silenciosas até a adolescência ou início da vida adulta, quando os sintomas psicóticos aparecem. (MIYAMOTO et. al., 2003).

O mau desenvolvimento cerebral intra-útero define a desorganização posterior da conectividade cerebral, que terá seu maior impacto neurobiológico e clínico na adolescência. Essas áreas cerebrais não se desenvolvem harmoniosamente e não respondem como desejado, quando pressionadas por tarefas que requerem uma estreita cooperação entre essas áreas cerebrais. (MARENCO; WEINBERGER, 2000).

A disfunção da conectividade fronto-temporal talâmica é a responsável pelos sintomas cognitivos e psicóticos da esquizofrenia que surgem na adolescência ou início da idade adulta. (CLINTON; MEADOR-WOODRUFF, 2003; WEINBERGER, 2000).

Tais teorias têm em comum a tentativa de explicar a esquizofrenia, de uma forma reducionista. Novas tecnologias vêm contribuindo muito com o avanço da psiquiatria. E a compreensão das doenças psiquiátricas têm avançado. As neurociências contribuem no processo de entendimento do sistema nervoso central, em seus aspectos fisiológicos, bioquímicos e moleculares. Estamos assistindo, na atualidade, a um recrudescimento da visão biológica que entende as doenças mentais como comprometimento do cérebro. Nessa visão cérebro é mente e a psicologia (memória, aprendizagem, atenção, orientação, afeto, humor etc...) é uma redução da biologia (neurônios, reações bioquímicas, neurotransmissores, potenciais de ação). Quanto mais eu conheço sobre o cérebro mais eu posso intervir

unesp

em seu funcionamento. Assim, posso melhorar o controle sobre as doenças através de terapias gênicas e medicamentosas, controlando cérebro pode-se controlar a mente.

3.2 Reducionismo

Há séculos o homem vem tentando compreender o que é a mente. A neurociência tem como objetivo compreender os processos mentais pelos quais o homem percebe, age, aprende e recorda. A neurociência vem tentando ligar moléculas à mente. Várias teorias filosóficas advogam a favor das neurociências. E várias questões aguardam por respostas. Apesar do avanço geral, um mistério fundamental permanece, em grande parte, ainda um mistério: a natureza da mente. Os fenômenos a ser descobertos são, agora, o foco de convergência de diversas áreas inter-relacionadas. À filosofia aliaram-se a psicologia, a inteligência artificial, a neurociência, a etologia e a teoria da evolução. Todas elas contribuíram ao que costumava ser um debate exclusivamente filosófico. Nos últimos anos a filosofia realizou progressos significativos no conhecimento da natureza da mente. Entretanto, as provas são ambíguas. Qual a verdadeira natureza dos processos e estados mentais? Onde ocorrem? Como se relacionam com o mundo físico? Com relação à mente essas questões são um problema ontológico. Esse problema é conhecido como o problema mente-corpo. Um outro problema relacionado com a mente é o problema epistemológico vinculado ao modo como obtemos conhecimento sobre as atividades internas das mentes.(CHURCHLAND, 1998; DENNETT, 1997).

unesp

Há ainda discordâncias em relação aos métodos intelectuais que devem ser empregados para que a ciência da mente consiga desvendar seu grande mistério e este é um o problema metodológico.

O problema ontológico: Qual é a natureza dos processos e estados mentais? Onde ocorrem? Como se relacionam com o meio físico? Minha consciência sobreviverá a morte do meu corpo físico? Ou desaparecerá com a destruição do meu cérebro? O que é mente? A resposta a tais questões depende da teoria da mente mais razoável, mais fundamentada em provas, com mais força explicativa. Há várias teorias disponíveis.(CHURCHLAND, 1998; SEARLE, 1997a).

O dualismo: a natureza essencial da mente está em algo que é não-físico, algo que está para além do âmbito de ciências como a física, a neurofisiologia e a ciência da computação.

Dualismo da substância: cada mente é uma coisa não-física distinta, um pacote individual de substância não física, uma coisa cuja identidade é independente de qualquer corpo físico ao qual ela possa estar temporariamente conectada. Os estados mentais derivam seu caráter especial do fato de serem estados e atividades dessa substância única e não-física.

Segundo a teoria cartesiana, a realidade se divide em dois tipos básicos de substancia. O primeiro deles é a matéria comum, e a característica essencial desse tipo de substância é ocupar o espaço, tem comprimento, largura e altura, e ocupa uma determinada posição no espaço. Há um setor isolado da realidade que se acredita não poder ser explicado nos termos da mecânica da matéria: a razão consciente do ser humano. Esse era um outro tipo de substância, radicalmente diferente, uma substância sem extensão ou posição no espaço, uma substancia cuja característica essencial era a atividade de pensar.

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 11 12 13 14 15 16 17 18

Para Descartes, o você real não é seu corpo material, mas sim uma substancia pensante e não-espacial, uma unidade individual da coisa-mente, totalmente distinta de seu corpo material. Essa mente não-física está em interação causal sistemática com seu corpo. O estado físico dos órgãos sensoriais de seu corpo, por exemplo, causa experiências táteis, auditivas e visuais em sua mente. E os desejos e as decisões de sua mente não-física fazem que seu corpo se comporte movido por propósitos. Suas conexões causais com sua mente são o que faz seu corpo ser seu, e não o de outra pessoa.

Dualismo de propriedade: a idéia básica dessa teoria é que não existe uma outra substância, além do cérebro físico. O cérebro é dotado de um conjunto de especial de propriedades das quais nenhum outro tipo de objeto físico dispõe. As propriedades em questão são as que se pode esperar: a propriedade de sentir dor, a de ter sensação de vermelho, a de pensar, a de desejar e etc...Elas são consideradas não-físicas no sentido de que jamais podem ser reduzidas ou explicadas exclusivamente em termos dos conceitos das ciências físicas habituais. Tais propriedades exigem uma ciência totalmente nova e independente a ciências dos fenômenos mentais para que possam ser adequadamente compreendidas.

Behaviorismo filosófico: o behaviorismo filosófico não tanto uma teoria sobre os estados mentais em sua natureza interior e sim, mais propriamente, uma teoria sobre como analisar ou compreender o vocabulário que usamos para falar sobre eles. Especialmente, ele afirma que falar sobre emoções, sensações, crenças e desejos não é falar sobre episódios espirituais interiores, mas um modo abreviado de falar sobre padrões de comportamento, potenciais ou reais. Em sua forma mais simples o behaviorismo filosófico afirma que toda sentença sobre estados mentais pode ser parafraseada, sem perda de significado, numa longa e complexa sentença

sobre que comportamento observável iria resultar se uma pessoa em questão estivesse nesta, ou naquela ou em outra circunstancia observável. O behaviorismo filosófico é considerado uma estratégia de pesquisa psicologia, no sentido de que uma ciência da psicologia deva consistir em descobrir as correlações entre *inputs* de estímulos e *outputs* comportamentais. Uma ciência empírica rigorosa, de acordo com esta concepção, não faz nenhuma referencia a quaisquer itens mentalísticos ou introspectivos. O behaviorismo sustenta que mente é somente comportamento e disposição para comportamento.(SEARLE, 1997a).

O materialismo reducionista: mais conhecido como a teoria da identidade e é a mais simples das diversas teorias da mente. Sua tese central diz que os estados mentais são estados físicos do cérebro, isto é, cada tipo de estado ou processo mental é numericamente idêntico (é a mesma coisa que) algum tipo de estado ou processo no interior do cérebro ou no sistema nervoso. Da mesma forma que o som é simplesmente uma sucessão de ondas que viajam pelo ar e que a propriedade de um som de ser agudo é idêntica à propriedade de ter uma freqüência oscilatória alta. Aprendemos que a luz nada mais é que ondas eletromagnéticas. Sabemos que o calor ou o frio de um corpo são apenas a energia do movimento das moléculas que o constituem. O calor é igual à alta energia cinética molecular média, e o frio é idêntico à baixa energia cinética molecular média. O que hoje pensamos como estados mentais, argumenta a teoria da identidade, é idêntico aos estados do cérebro.

Esses paralelos citados acima são todos eles casos de redução interteórica. Todos são casos em que uma nova teoria muito potente acaba por implicar um conjunto de proposições e princípios que espelham perfeitamente as proposições e princípios de alguma teoria ou um arcabouço conceitual mais antigo.

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 11 12 13 14 15 16 17 18

Os princípios que a nova teoria implica têm a mesma estrutura que os princípios correspondentes do antigo arcabouço e se aplicam exatamente aos mesmos casos. Se o novo arcabouço é muito melhor que o antigo na explicação e previsão dos fenômenos, então temos uma excelente razão para acreditar que os termos teóricos do novo arcabouço são os termos que descrevem corretamente a realidade. Se o antigo arcabouço funciona adequadamente e está em paralelo com a nova teoria, então, podemos concluir corretamente que os termos antigos e os novos se referem todos exatamente às mesmas coisas, ou expressão as mesmas propriedades.(CHURCHLAND, 1998; NAGEL, 1968).

Esses exemplos acima são casos em que as coisas ou propriedades do lado que sofre a redução são coisas e propriedades observáveis no âmbito do arcabouço de nosso senso comum. Assim, não haveria nada de particularmente surpreendente numa redução de nossos estados mentais potencialmente introspectivos a estados físicos do cérebro. Tudo que precisaríamos seria uma neurociência bem sucedida em termos de explicação, que se desenvolvesse a ponto de implicar uma imagem especular dos princípios e pressupostos que constituem o arcabouço conceitual de nosso senso comum para estados mentais, uma imagem na qual os estados do cérebro ocupariam as posições ocupadas pelos termos para os estados mentais nos pressupostos e princípios do senso comum.(BICKLE, 2002; CHURCHLAND, 1998; SEARLE, 1997b).

Funcionalismo: a característica essencial que define todo tipo de estado mental é o conjunto de relações causais que ele mantém com (1) os estados do meio ambiente sobre o corpo, (2) com outros estados mentais e (3) com o comportamento. A dor, por exemplo, resulta de traumas ou danos ao corpo. Ela causa sofrimento, irritação e avaliação prática, visando a seu alívio. Ela também

provoca comportamentos de esquiva e empalidecimento e o tratamento da área traumatizada. Todo estado que desempenha exatamente esse papel funcional é uma dor. Nesta teoria, estados mentais (sensação, medos, crenças etc...) também são definidos por seus papéis causais únicos, numa economia complexa de estados internos mediando entradas de dados sensoriais e sidas comportamentais. Para os funcionalistas, a caracterização adequada de quase todos os estados mentais envolvem uma referência não-eliminável a uma série de estados mentais com os quais o estado mental em questão está conectado em termos causais, e, assim, uma definição reducionista exclusivamente em termos de entradas e saídas é totalmente impossível.(CHURCHLAND, 1998)

Materialismo eliminacionista: a teoria da identidade foi colocado de lado porque parecia pouco provável que a entrada em cena de uma teoria materialista adequada pudesse apresentar as correspondências exatas um-a-um entre psicologia popular e os conceitos da neurociência teórica, que eram exigidas pela redução interteórica. O materialismo eliminacionista também duvida de que a correta explicação das capacidades humanas apresentada pela neurociência possa vir a produzir uma redução sistemática do arcabouço de nosso senso comum. Para o materialista eliminacionista, as correspondências um-a-um não serão encontradas, e a estrutura psicológica de nosso senso comum não pode obter uma redução interteórica, porque a estrutura psicológica de nosso senso comum é uma concepção falsa da realidade e radicalmente enganosa das causas do comportamento humano e da atividade cognitiva. A psicologia popular é uma representação distorcida de nossas atividades internas. Conseqüentemente, não podemos esperar que uma explicação realmente adequada de nossa vida interior feita pela neurociência revele categorias teóricas que correspondam exatamente às

categorias do arcabouço de nosso senso comum. Devemos esperar que o antigo arcabouço seja simplesmente eliminado, e não reduzido, por uma neurociência.

3.3 As Evidências da Hipótese do Neurodesenvolvimento

As recentes evidências que ligam esquizofrenia a mudanças neuropatológicas no cérebro e ao seu desenvolvimento inicial são: aumento da freqüência de anomalias físicas secundárias; anormalidades cognitivas e neuromotoras pré-mórbidas; aumento de complicações obstétricas; desvios morfológicos não são progressivos em estudos de neuroimagem; em estudos de necropsia as alterações morfométricas não apresentam gliose; aumento da incidência de esquizofrenia após exposição viral pré-natal; anormalidade citoarquitetura em estudos histológicos. (WEINBERGER, 1995).

3.4 Anomalias Físicas Secundárias (AFS)

Muitas Anomalias Físicas Secundárias são definidas pela ocorrência de palato alto, inserção baixa de orelhas, prega interdigital, variações no comprimento e ângulos dos membros e padrões de impressão digital. Os proponentes da relevância das AFS na esquizofrenia afirmam que muitas dessas anormalidades são resultantes de lesões no segundo trimestre de gestação, período este relacionado com alterações na migração neuronal. Além disso, essas alterações faciais estão associadas às síndromes desenvolvimentais clássicas (Síndrome de Down, Hiperatividade e Autismo). Conclui-se que, se tais alterações estão presentes na esquizofrenia então devem ter origem no desenvolvimento.

unesp

3.5 Anormalidades Cognitivas e Neuromotoras Pré-Mórbidas

Se o cérebro de pacientes com esquizofrenia não se desenvolveu normalmente, é de se esperar alguma evidência de anormalidades da função neural aparente, durante a infância desses pacientes, antes mesmo que se tornem doentes. Estudos pré-mórbidos de desempenho em testes neuropsicológicos e avaliação escolar evidenciaram que indivíduos que posteriormente manifestaram esquizofrenia tiveram pior resultado em ambas avaliações comparativamente a seu irmãos saudáveis.

Há trabalhos que fornecem uma detalhada descrição de alterações maturacional em crianças no início da infância. Essas crianças apresentam alto risco para esquizofrenia. Elas apresentam anormalidades grosseiras no modo de andar, postura, tônus muscular e reflexos. É incerto o quanto representativo esses achados são para a maioria das crianças que subseqüentemente desenvolve a doença. Além disso, esses achados desaparecem em um certo grau, após 2 anos de idade, complicando ainda mais sua interpretação.

Um outro trabalho de desenvolvimento neurológico na infância sugere que pelo menos alguns dos déficits associados com esquizofrenia originam do desenvolvimento cerebral anormal. Nessa pesquisa foram coletados filmes domésticos antigos de família com um indivíduo esquizofrênico. O estudo revelou que crianças que posteriormente desenvolveram esquizofrenia apresentavam significativamente mais anormalidades neuromotoras durante seus primeiros dois anos de vida, que os seus irmãos não afetados pela doença. O déficit era muito sutil e tendia a desaparecer depois de dois anos de idade e incluía diferenças na habilidade bi-manual, no modo de andar e em outras funções motoras grosseiras.

Essas alterações permitiam aos pesquisadores identificar o membro da família afetado mesmo nos primeiros anos de vida.

O resultado desses estudos é consistente, com a possibilidade de um desenvolvimento cerebral deficitário.

3.6 Aumento das Complicações Obstétricas (CO)

A hipótese do neurodesenvolvimento da esquizofrenia propõe que existiriam evidências de uma incidência maior de eventos desfavoráveis durante a gestação e o parto em indivíduos que subseqüentemente desenvolveram esquizofrenia, comparada aos indivíduos que não desenvolveram a afecção. A possibilidade de complicações obstétricas poderem contribuir ou mesmo serem a causa da esquizofrenia tem sido o sujeito de um grande número de investigação por muitas décadas. As complicações obstétricas relatadas são: pré-eclampsia; menor perímetro cefálico; baixo peso ao nascer; incompatibilidade sanguínea (Rh); sofrimento fetal; apresentação anormal durante o parto e cesariana devido a sofrimento fetal.

Segundo a literatura que defende a HN, essas complicações agem durante a gestação ou durante o parto interferindo no desenvolvimento normal do cérebro produzindo alterações morfológicas que explicariam a esquizofrenia.

Uma previsão que é feita baseada na hipótese do neurodesenvolvimento é que os pacientes que sofreram complicações obstétricas que foram documentadas e presumidamente têm um maior dano cerebral terão um curso da doença mais severo do que aqueles que não têm história de CO. Esses pacientes são refratários ao tratamento medicamentoso, continuam a apresentar sintomas psicóticos e o

curso da doença é crônico. Pacientes com predominância de sintomatologia negativa e prognóstico ruim também estão associados com história de complicações obstétricas. Uma outra associação com CO é o início da doença em idade menor. (MARENCO; WEINBERGER, 2000).

Devemos ter muitos cuidados em interpretar a literatura que trata a respeito de CO. E várias críticas devem ser ressaltadas. Os mesmos métodos são raramente usados e os mesmos achados são raramente relatados e a implicação dos dados são raramente tratados criticamente.

Existem várias escalas de classificação de complicações obstétricas e não são usadas uniformemente. Algumas dessas escalas classificam juntamente sofrimento ao nascimento com complicações intra-útero ligando assim, evidências de lesão ao feto em qualquer momento da gestação ou do parto, com o subseqüente resultado a esquizofrenia. A maioria dos estudos não faz essa diferenciação de acordo com o momento de ocorrência das CO. Então como causas agindo no segundo trimestre ou terceiro trimestre de gestação ou no parto acabam em resultado semelhante? Não é esperado que uma interrupção no desenvolvimento do cérebro em diferentes momentos resultaria em diferentes formas de funcionamento cerebral defeituoso e, portanto, comportamentos diferentes?

Alguns dos estudos foram conduzidos com base nas recordações das mães podendo ser inexatos.

A maioria dos trabalhos não relaciona o uso de álcool ou drogas como um fator de risco. E é do conhecimento que o uso de drogas ou álcool durante a gestação está associado com aumento da incidência de CO e que afetam o cérebro fetal.

unesp

Outra crítica que se faz à literatura das CO é que elas não são exclusivas da esquizofrenia, estão relacionadas também com o transtorno bipolar. (MARENCO; WEINBERGER, 2000).

Apesar disso, o peso das evidências sugere uma *associação estatística* entre CO e esquizofrenia. As implicações neuropatológicas que têm sido atribuídas a CO são difíceis de conciliar com os achados neuropatológicos encontrados na esquizofrenia. Diversos pesquisadores têm sugerido que as CO resultam em hemorragias periventricular, hipóxia e isquemia, e ultimamente anormalidades na poda celular, morte celular e desenvolvimento da conectividade. Há relatos sugerindo que complicações ocorrendo no parto resultam em dano cerebral devido hipóxia e isquemia neuronal. Esses danos são caracterizados por gliose e não podem explicar as mudanças citoarquitetônicas relacionadas à esquizofrenia, as quais provavelmente acontecem três meses antes do parto. Se as anormalidades citoarquitetônicas e a falta de gliose são a marca da esquizofrenia, é certo que estas ocorrem independentemente do parto.

A literatura que aborda as CO demonstra que anormalidades no micro ambiente gestacional podem afetar o desenvolvimento do cérebro, de maneira que é relacionado com a expressão da esquizofrenia. Entretanto, há pouca evidência de efeitos específicos no neurodesenvolvimento, tanto relacionados ao momento da lesão quanto ao seu efeito na determinação da psicopatologia. (MARENCO; WEINBERGER, 2000).

Outra inconsistência relacionada a CO tem a ver com o significado patogênico dos achados. Alguns trabalhos propõem que CO estão relacionadas com risco genético para esquizofrenia. O gene responsável pela esquizofrenia aumentaria os efeitos neuropatológicos das CO. Há interpretações opostas,

unesp

sugerindo que a CO é especialmente relevante para as formas não genéticas de esquizofrenia. Além disso, CO é mais freqüente em certos ambientes, mas a freqüência da esquizofrenia não tem paralelo com essa distribuição geográfica e cultural, sugerindo que o mais provável cenário é que a esquizofrenia causa as CO, ou melhor, as alterações neuropatológicas iniciais é que levariam às Complicações Obstétricas, e não o contrário. (WEINBERGER, 2004).

3.7 Os Desvios Morfológicos Não São Progressivos

O aumento ventricular e a diminuição do volume cortical estão presentes no primeiro episódio da doença, excluindo a possibilidade de ocorrerem em conseqüência de doença crônica ou de seu tratamento. Além disso, adolescentes e adultos jovens que apresentam um alto risco para esquizofrenia em conseqüência de historia familiar da doença mostram aumento ventricular e diminuição do lobo temporal medial, sugerindo que a patologia cerebral precede o início dos sintomas e dá suporte à teoria do neurodesenvolvimento da esquizofrenia.

Aumento ventricular nem diminuição do lobo temporal medial correlacionam-se com a duração da doença, o que seria esperado de um processo neuropatológico progressivo, sugerindo então que essas alterações são estáticas. Além disso, o aumento ventricular está associado com déficit cognitivo quando do início dos sintomas da esquizofrenia e não na época da morte do paciente, fixando, assim, a lesão patológica a um estágio neurobiológico da doença e não ao seu curso.

3.8 Estudos de Necropsia As Alterações Morfométricas Não Apresentam Gliose

Como gliose é um sinal de inflamação antiga, esse achado pode sustentar um número de etiopatogenias para a esquizofrenia envolvendo infecção, isquemia, autoimune ou processo neurodegenerativo. Entretanto, investigações da esquizofrenia não encontram gliose. Há estudo onde se encontrou gliose, porém era devido a outros quadros, e não devido à esquizofrenia sugerindo que a gliose não é uma característica da esquizofrenia, e sim sinal comorbidade. A visão de que gliose não é característica da esquizofrenia é amplamente aceita.

3.9 Aumento Da Incidência De Esquizofrenia Após Exposição Viral Pré-Natal

Uma outra causa potencial de alteração desenvolvimental que tem sido considerado como fator patogênico é a exposição viral pré-natal. Há trabalhos relacionando exposição à influenza (vírus da gripe) no segundo trimestre de gestação ao aumento de incidência a esquizofrenia. A exposição a outros trimestres de gestação não apresentou associação com esquizofrenia.

A implicação desses dados é que a exposição viral no segundo trimestre interfere no desenvolvimento cerebral, e que tal interferência é um fator etiológico de risco para esquizofrenia.

Há estudos que falharam em detectar uma associação entre o período de gravidez e epidemia por influenza. Mesmo considerando os trabalhos com resultados positivos, a influenza pode explicar somente uma minoria dos casos de

unesp

esquizofrenia. Calcula-se que somente 4% dos casos de esquizofrenia poderiam ser explicados por exposição à influenza.

Achados mais recentes relatam aumento do risco de esquizofrenia em descendentes de mães com rubéola, difteria, sarampo, poliomielite e varicela (TORREY, RAWLINGS, WALDMAN, 1988; WATSON et. al.1984).

A exposição viral pré-natal é provocativa, mas inconclusiva, embora os resultados positivos possam contribuir com a idéia de que uma alteração no desenvolvimento aumenta o risco de esquizofrenia. Porém o mecanismo patogenético pelo qual o vírus influenza produz esquizofrenia é desconhecido. Portanto, será difícil de estabelecer o mecanismo que determina como isso acontece através de estudos epidemiológicos de exposição viral.

3.10 Anormalidades Citoarquiteturais

Os pesquisadores contemporâneos têm se preocupado muito com questões de como os achados macroscópicos podem ser explicados microscopicamente. Isso nos leva ao cerne da atual pesquisa neuropatologia da esquizofrenia. O foco da pesquisa tem principalmente direcionado para o sistema límbico (hipocampo, córtex pré-frontal dorso lateral e giro cingulado) encorajado pelas hipóteses de que os sintomas psicóticos originam nessa região.

Segundo Weinberger (2004, p.?) afirma:

> [...] o padrão laminar do neurônio no córtex cerebral, a orientação do neurônio, e sua relação interna são fixados durante o segundo trimestre. Geralmente admite-se que essa relação e padrões neuronais não mudam durante a vida mesmo se células se perderem ou se ocorrer uma patologia. Se essa condição for correta, e isto não é certo, então anormalidades citoarquiteturais implicariam um forte evidencia de patologia do desenvolvimento[...]

unesp

Conclui-se que alterações encontradas na citoarquitetura cortical nos remetem à migração neuronal. Há relato de vários trabalhos descrevendo alterações da citoarquitetura e no padrão laminar do córtex etorrinal na esquizofrenia. As mudanças eram proeminentes nas camadas II com perda de agrupamento celular normal de células pré-α, atenuação celular nas camadas I e II e inclusão de agrupamento de neurônios nas camadas profundas onde normalmente não são encontrados. Eles estudaram o córtex etorrinal rostral na região da amígdala e região caudal do hipocampo. Esses pesquisadores interpretaram seus achados como o resultado de uma falha no desenvolvimento cortical, provavelmente uma interrupção da migração, onde neurônios de geração recente que deveria migrar para as camadas mais superficiais ficam presos nas camadas mais profundas. Talvez o mais convincente aspecto das observações feitas por esses pesquisadores é que esses achados são difíceis, senão impossíveis de ocorrer em um cérebro já desenvolvido.

Outras pesquisas estudaram população neuronal remanescente embriológica da subplaca (células progenitoras alinhadas nos ventrículos) no giro frontal superior e o córtex pré-frontal dorso-lateral de cérebros de pacientes esquizofrênicos. Encontraram um número reduzido dessas células nas camadas corticais superficiais I, II e III e um aumento desses neurônios nas camadas *profundas, especialmente na substância branca subcortical. Em essência, eles observaram uma mudança na migração dos neurônios primitivos.* Esses deveriam migrar para fora da região ventricular, mas permanecem presos e não alcançam seus alvos na superfície cortical. Essa interpretação dos achados é bastante similar aos encontrados no córtex etorrinal.

unesp

Está descrito na literatura científica uma desorganização dos neurônios piramidais do hipocampo em pacientes esquizofrênicos. Normalmente as células piramidais dos Cornos de Amomm (CA) são alinhadas formando uma paliçada com seus dendritos apicais orientados em direção ao estriato radiado. Na esquizofrenia esta orientação está invertida. (HARRISON, 1999).

3.11 A Análise Crítica À Hipótese Do Neurodesenvolvimento

Todas as evidências relacionadas acima nos remetem ao principal fundamento da hipótese do neurodesenvolvimento: as alterações da citoarquitetura cerebral. Aumento da freqüência de anomalias físicas secundárias, aumento da associação com exposição viral pré-natal e aumento da freqüência de complicações obstétricas seriam evidências de lesões que ocorreriam nos primórdios do desenvolvimento cerebral. A comprovação de alterações cognitivas e motoras pré-mórbidas confirma que as lesões realmente existem e que ocorrem muito antes da manifestação clínica da esquizofrenia. A ausência de gliose reafirma que as lesões ocorrem antes do segundo trimestre de gestação e também é uma evidencia de que a esquizofrenia não é uma doença neurodegenerativa. Reforçando a idéia de doença não degenerativa temos as pesquisas de neuroimagem que não encontraram desvios morfológicos progressivos. Dito dessa forma, parece não haver evidências contrárias e que a hipótese do neurodesenvolvimento explicaria muito bem a esquizofrenia. Porém, há problemas com essas evidências mencionadas, por exemplo, uma limitação das anomalias físicas secundárias como evidencia para HN da esquizofrenia é que sua freqüência em indivíduos sadios é muito alta, mais de 50% para algumas anomalias craniofaciais, levantando duas questões: Realmente

são anomalias? Como uma alteração que ocorreu no neurodesenvolvimento aparece em indivíduos que não desenvolveram esquizofrenia? Posso pensar que só alteração física não é suficiente para o desenvolvimento da doença? Vou voltar nesse assunto. A interpretação desses estudos é baseada na hipótese das síndromes relacionadas ao desenvolvimento (Down, Autismo) e, como elas estão associados com alterações craniofaciais, então, à luz dessa teoria, se há desvios físicos presentes na esquizofrenia, eles só podem ter origem no desenvolvimento. A partir de presença de um dado positivo relacionado com patologias que sabidamente são do desenvolvimento infere-se a neuropatologia da esquizofrenia.

Um outro achado importante para a HN é o atraso no desenvolvimento motor e o déficit na coordenação motora em crianças que posteriormente desenvolveram esquizofrenia. Esses estudos foram realizados prospectivamente ou retrospectivamente e uma crítica que se faz necessária é Como controlar todos os fatores ambientais que puderam ter agido nos sujeitos estudados? Fatores tais como maus tratos, separações dos pais, internações dos pais e outras instabilidades familiares. Esses vários fatores ambientais não poderiam explicar as alterações no desenvolvimento motor? A experiência não altera o cérebro? Não foi dada a devida importância à participação da plasticidade neuronal no desenvolvimento do sistema nervoso central, mas esta é uma crítica a que eu vou me ater posteriormente. A meu ver, concluir a partir de uma associação epidemiológica entre esquizofrenia e desenvolvimento motor alterado na infância é abusar da inferência. É negar qualquer participação de outro fator presente no micro-ambiente familiar não estudado e não controlado por tal pesquisa.

Uma das evidências apontadas pela HN relacionada anteriormente é a ausência de gliose. Essa lesão caracteriza transtorno neurodegenerativo e é uma

unesp

reação celular inflamatória e cicatricial característica do sistema nervoso central, que ocorre devido à lesão das células neuronais. Segundo os defensores da HN, a gliose está presente na maioria dos processos degenerativos cerebrais e encefalopatias que surgem após o nascimento. A sua ausência em cérebros de esquizofrênicos seria mais consistente com lesões neuropatológicas que antecedem a capacidade das células gliais responderem a lesões produzindo a glicose, o que só acontece no final do segundo trimestre de gestação. Portanto, sua ausência nos remete a lesões nos primórdios do neurodesenvolvimento.

Na literatura existem várias advertências em relação à ausência de gliose em cérebros de esquizofrênicos, representando evidência etiológica. Questiona-se a sensibilidade dos métodos empregados na identificação de gliose na maioria dos trabalhos.

Não há estudos que investigaram adequadamente a época em que as células gliais estão aptas a responder a uma lesão, apesar de ser propagado que a gliose ocorre a partir do final do segundo trimestre de gestação. E ainda parece que cada área cerebral responde a lesões de forma diferente. Uma outra dúvida que me ocorre é: será que as alterações na migração celular são suficientes para acionar o mecanismo de gliose?

Uma outra evidencia apontada a favor da hipótese do neurodesenvolvimento é a associação de complicações obstétricas e esquizofrenia. Há vários estudos epidemiológicos indicando que lesões perinatais em cérebros teriam um papel no desenvolvimento da esquizofrenia. (CANNON et. al. 1993; GEDDES, LAWRIE, 1995; MARCUS et. al.1993). Nessa fase de desenvolvimento cerebral as células gliais já estão aptas a responder a lesões, mas a HN prega ausência de gliose. Portanto, a associação de CO ausência de gliose e

unesp

esquizofrenia são achados que se antagonizam. Como pode haver uma lesão durante o parto e não haver gliose?

A associação epidemiológica de anomalias físicas secundárias (AFS) e esquizofrenia é considerada uma outra evidência de alteração neurodesenvolvimental na esquizofrenia. Uma limitação dos achados relacionados a AFS é que sua freqüência em indivíduos saudáveis é alta, podendo ultrapassar 50% para algumas anomalias craniofaciais, levantando a questão: são anomalias realmente? Outro cuidado a se ter com as interpretações desse achado é que não é claramente definida a relação das AFS com o desenvolvimento cerebral anormal, e ainda a freqüência real de AFS em pacientes esquizofrênicos não é conhecida. Poucos desses trabalhos usaram o mesmo método de avaliação, e é incerto se foram pareados duplo cego. Pontua-se ainda que é incerto o período de estimulação nociva que causa as AFS.

Um grande problema para a HN é o excesso de fluido cérebro-espinhal ex-cerebral encontrado em muitos estudos de imagem de esquizofrênicos. A teoria de uma lesão estática nos primórdios do desenvolvimento cerebral não pode explicar esse aumento. Sabe-se que o crescimento cerebral dentro-fora impulsiona o crescimento da calota craniana, e esta vai se fundir quando terminado o crescimento do cérebro. Dessa forma, uma lesão que ocorre no início do desenvolvimento com perda de células não levaria ao aumento do fluido.

A hipótese do neurodesenvolvimento está fundamentada nos achados de alterações na citoarquitetura cortical relatada em várias pesquisas científicas. Essas alterações, como já vimos, estão presentes nas regiões do lobo pré-frontal, na região inferior do lobo temporal, no giro cingulado e no tálamo. Os pesquisadores detêm o conhecimento de como se constitui a padronização laminar do córtex cerebral

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 11 12 13 14 15 16 17 18

normal. Quando de frente de alterações nessa padronização (neurônios heterotópicos), concluir que tais alterações acontecem devido a uma alteração em sua padronização, ou melhor, durante a migração neuronal, é um pulo. O interessante dessas pesquisas é que os cérebros pesquisados são de indivíduos mortos, pessoas que passaram por várias experiências enquanto vivos. Uma das questões que me chama a atenção nesses trabalhos é a falta de controle do fator ambiental. Parece-me que o indivíduo teve alterações no seu primórdio do desenvolvimento cerebral e aí congelou, depois na adolescência ele ficou esquizofrênico e congelou novamente e quando morreu lhe tiraram o cérebro para estudo e descobriram as lesões responsáveis pela sua esquizofrenia. O que eu estou querendo dizer é que essa ou essas pessoas, cujos cérebros foram estudados, passaram por várias experiências sobre as quais não temos qualquer controle. Como posso ter tanta certeza que tais alterações ocorrem no início do desenvolvimento de seus cérebros e não durante a vida? Sabemos que após o nascimento a experiência é que vai promover a padronização do cérebro. Então, onde fica a neuroplasticidade, por exemplo? Esses cérebros foram retirados do crânio e submetidos a um método de conservação. Nenhum trabalho cita quanto tempo após morte tais cérebro foram retirados. Não há dado referente ao método empregado para conservação, questões importantes para a preservação adequada do cérebro. Sabemos que o cérebro é um tecido friável e a má conservação prejudica o seu estudo.

A própria literatura científica tem vários senões em relação a esses trabalhos, por exemplo, os trabalhos que atestam alterações da citoarquitetura etorrinal. Esses são criticados, pois não levaram em conta a própria heterogeneidade da citoarquitetura existente dentro córtex etorrinal e suas variações

unesp

individuais. Outra crítica está relacionada com a medotologia dos estudos. A comparação foi realizada entre indivíduos esquizofrênicos e indivíduos com outra patologia psiquiátrica ou neurológica. Além disso, pontua-se que os trabalhos não tiveram um critério objetivo para caracterizar as alterações citoarquiteturais (HARRISON, 1999).

Os trabalhos que identificaram diminuição de neurônios em hipocampo também apresentam falhas. A mais importante, a meu ver, é que nenhum desses trabalhos foi realizado levando em conta os aspectos tridimensionais das células (estereologia). Além disso, há vários trabalhos que não encontraram diminuição celular em hipocampo.

É muito interessante a conclusão a que se chega a partir desses trabalhos. Alguns estudos encontraram alterações na citoarquitetura cortical, porém outros não a encontram. Os trabalhos que encontram alterações apresentam vários problemas metodológicos (citados acima) que, de certa forma, comprometem a sua interpretação e mesmo assim, conclui-se que esses achados são o fundamento da hipótese do neurodesenvolvimento.

Uma fala de Weinberger (2004, p.?) a respeito dos achados relacionados à citoarquitetura cortical chamou-me muito a atenção. Ele diz:

> [...] if one looks at the research data base about brain abnormalities in schizophrenia as a whole, the most coherent impression is of subtle multifocal or diffuse anatomical deviations that predate the onset of the illness and are static, that are most consistent with the notion of a development defect, and may implicate a failure of second-trimester neuronal migration leading to cortical maldevelopment. The most potential incriminating evidence comes from studies of cortical cytoarchitecture. The possibility of cortical maldevelopment in the second trimester is also critical to a discussion of the additional speculation about neurodevelopmental factors and models that follows [...]

unesp

Como descrito anteriormente neste trabalho, há uma série de diferenças nos parâmetros neuronais encontrados na esquizofrenia. As desordens neuronais, os deslocamentos e a falta de neurônios no hipocampo e córtex cerebral são as anormalidades mais freqüentemente aceitas como sendo característica da esquizofrenia. Porém, essas características, de fato, não têm sido claramente demonstradas, minando, assim, a tentativa de datar a patologia da esquizofrenia no segundo trimestre gestacional baseado em sua presença. (HARRISON, 1999).

Como, baseado em achados não conclusivos, posso afirmar que esses estudos são as evidências fundamentais de um defeito no desenvolvimento? A meu ver parecem puras especulações. Não existe nenhuma evidência direta de mau desenvolvimento cerebral na esquizofrenia. O que existe é uma tentativa de associar achados epidemiológicos pós-morte não conclusivos com neuropatologia da esquizofrenia. Esses achados, se reais, são responsáveis pela esquizofrenia ou são conseqüência da esquizofrenia?

O neurodesenvolvimento constrói um aparato de 10 bilhões de neurônios distribuídos no córtex cerebral humano. Essas células são divididas em áreas que processam aspectos particulares da emoção, do movimento e da cognição, capacitando o homem de um instrumental único, que possibilitou o desenvolvimento de toda a nossa cultura. É de conhecimento que os eventos morfogênicos iniciais do desenvolvimento estão sob estrito controle genético. Porém, após o nascimento ocorre uma modificação na participação ambiental. Assim, a experiência passa ter uma importância fundamental na padronização e na manutenção da rede neuronal. Para o desenvolvimento normal do córtex cerebral visual, por exemplo, é necessária a participação do fator ambiental, estímulo sensorial (luz) e um programa molecular determinado geneticamente. A experiência sensorial pós-natal induz uma atividade

unesp

neural que aciona uma cascata molecular produzindo fatores neurotróficos, fatores de transcrição e produção de proteínas e neurotransmissores e, finalmente, a formação das conexões responsáveis pela sensação visão. Já vimos anteriormente que se não existir o fator ambiente durante o período crítico a visão não se estabelecerá. Temos todo o aparato genético, mas sem a luz não temos a função. O cérebro se modifica com as nossas experiências e não seria um exagero dizer que o meu cérebro de hoje já não é o meu cérebro de ontem e o de hoje não será o de amanhã, pois as experiências vivenciadas ontem e hoje o mudaram e as experiências de amanhã o mudarão. Provavelmente novas conexões se desenvolveram e outras se desenvolverão e outras serão desfeitas.

Sabemos que o processo de neurogenese continua ao longo de nossas vidas. Em outras palavras o cérebro continua produzindo neurônios que continuam a migrar e a ocupar o lugar de neurônios que sofreram apoptose. (JOHANSSON, 2004; LIE et.al., 2004).

O nosso cérebro é bastante dinâmico e, como vimos anteriormente, ele é capaz de uma reorganização compensatória após uma lesão. Há vários relatos na literatura de recuperação da capacidade motora após algum tipo de lesão no SNC. O seguimento de crianças hemiesferectomizadas proporcionou evidências dessa reorganização compensatória. (VARGA-KHADEM et. al. 1997).

Existe descrito na literatura o caso de Alex, um menino portador da Síndrome de Sturge-Weber que causou atrofia do hemisfério esquerdo do cérebro comprometendo o desenvolvimento da fala por toda a sua infância. Alex necessitou de uma hemiesferectomia para retirada de todo o hemisfério cerebral esquerdo para alívio de crises convulsivas e se livrar dos anticonvulsivantes. A cirurgia foi realizada quando ele estava com 8 anos e seis meses.

unesp

Antes da cirurgia, Alex apresentava uma hemiplegia à direita, sendo os braços mais comprometidos que suas pernas, mas apesar disso, ele era capaz de segurar um copo e pegar uma bola com as duas mãos e subir as escadas de um escorregador no parque de diversões. Após a cirurgia a hemiplegia de Alex piorou, mas após alguns meses a função motora de seu lado direito voltou ao nível pré-operatório, e não houve mais mudança em seu status motor. Como isso é possível? Sabemos que capacidade motora do lado direito do corpo é dada pelo hemisfério esquerdo, justo o que foi totalmente retirado em Alex. Projeções cortiespinhas ipsolateral dos músculos dos braços e mãos direito paréticos foram encontradas anormalmente presentes no hemisfério direito remanescente de Alex, constituindo assim uma reorganização da função motora permitindo que Alex mantivesse uma capacidade motora residual em mãos e pernas à direita.

Se a capacidade motora de Alex não melhorou, não se pode falar o mesmo de sua capacidade de falar. Aos 9 anos Alex começou a falar e esta capacidade foi melhorando progressivamente, e com 15 anos ele tinha uma habilidade lingüística de uma criança de 8-10 anos de idade. Como isso foi possível? Sabemos que a capacidade da grande maioria dos seres humanos de desenvolver o processamento de linguagem relacionado à gramática, vocabulário, construção e produção de fonemas está relacionada ao hemisfério esquerdo. (DRONKERES, PINKER, DAMASIO, 2003).

Então como Alex adquiriu a fala? E como explicar o período crítico aquele período para adquirir a fala que deveria ser antes da pré-puberdade? Alex, quando começou a falar, já estava na puberdade.

O desenvolvimento da fala em Alex foi possível porque o sistema cerebral responsável por sua fala e linguagem ainda estava no estágio pré-puberdade da

unesp

plasticidade, e o seu hemisfério direito estava íntegro e pôde assumir a responsabilidade pelo desenvolvimento de sua fala.

Foi possível uma reorganização compensatória após hemiesferectomia permitindo a uma criança andar e correr, subir escadas e usar minimamente sua mão e dedos direitos, permitindo que segurasse suas roupas antes de se vestir. Essa mesma plasticidade permitiu que essa criança, após 9 anos de mutismo, desenvolvesse a fala.

Há outras várias evidências de plasticidade cerebral descritas na literatura. Pacientes sobreviventes de AVCH, que após a lesão apresentaram déficits motores, em alguns meses readquirem alguma função motora. Essa reorganização não poderia ocorrer após uma lesão sutil e estática que comprometeria o cérebro no segundo trimestre da gestação? Esta é a época da vida de maior plasticidade cerebral, quanto mais cedo a lesão cerebral ocorrer melhor e maior será a reestruturação. A meu ver, a hipótese do neurodesenvolvimento desconsidera a plasticidade cerebral. A esquizofrenia é uma doença que tipicamente manifesta-se na adolescência ou início da vida adulta com uma importante, progressiva e usualmente irreversível deterioração do nível de funcionamento cognitivo, interpessoal e emocional. A tentativa de explicar uma doença tão devastadora através de um estímulo nocivo (genético ou ambiental), sutil, localizado, não progressivo ao cérebro é, sem dúvida, se opor às evidencias de recuperação funcional após lesão cerebral.

A neurogenese adulta também é desconsiderada pelos proponentes da hipótese do neurodesenvolvimento. Sabemos hoje que a neurogenese adulta em humanos acontece em vários locais do SNC, tais como giro denteado do hipocampo

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 11 12 13 14 15 16 17 18

e zona subventricular, e há pesquisas relatando neurogenese por todo o córtex cerebral. (ERIKSSON et. al 1998; TAUPIN, 2005.)

É descrito que existem neurônios sendo produzidos na zona subventricular e que esses neurônios migram pela substância branca até a região cortical do lobo pré-frontal, temporal inferior e parietal posterior, onde estabelecem conexões através da produção de axônios. Parece que esses neurônios são produzidos ao longo de toda a vida e têm papel importante na função cortical. (GOULD et. al.,1999).

E, além disso, foram encontradas células-tronco neuronais em várias áreas de cérebro de adultos. Essas células são capazes de se auto-renovar e produzir células gliais, oligodendrócitos, astrócitos e neurônios. Foram encontradas em áreas neurogênicas já conhecidas (giro denteado e zona subventricular) e também em áreas não neurogênicas. Há pesquisas confirmando a transformação dessas células-tronco em neurônios maduros após lesão cerebral (JOHANSSON, 2004).

A existência de neurogenese adulta é uma evidência pesada contra a HN, pois se existe proliferação neuronal e migração no cérebro adulto, as alterações da citoarquitetura cerebral descritas na literatura e associadas à esquizofrenia podem ocorrer a qualquer momento da vida do indivíduo, e não seriam exclusivas de fase inicial do desenvolvimento. Isso implicaria muitos outros possíveis fatores na etiologia da esquizofrenia.

O conhecimento do desenvolvimento do cérebro está ainda em sua infância e há muito a ser revelado. Quando eu fazia medicina na década de 80 era inimaginável pensar em neurônios sendo repostos. “O cérebro não se recompõe”, esse era o dogma seguido na época. Quais serão os próximos a serem quebrados?

Um outro problema com a HN é a dificuldade de explicar como um estímulo nocivo estático no início do desenvolvimento pode ser a causa de uma doença com início na adolescência. Os defensores da hipótese explicam a latência usando outras patologias do neurodesenvolvimento, por exemplo, a dislexia que se presume ter origem pré-natal, mas que não se manifesta até que o indivíduo entrar em contato com um desafio funcional, que no caso da dislexia só vai acontecer na época escolar, aí então aparecer as dificuldades do indivíduo em aprender a ler. O problema com essa analogia é que o funcionamento do individuo esquizofrênico deteriora com o aparecimento da doença, o que não acontece com o disléxico.

O modelo animal é usado para explicar a deterioração da função após o período de latência. Há trabalhos com macacos que apresentam lesão na região pré-frontal logo após o parto. Os defensores da HN advogam que esses macacos, quando avaliados antes da adolescência por testes cognitivos, não apresentam alterações em seus desempenhos. Porém quando esses macacos alcançam a adolescência o seu desempenho torna-se pobre nesses mesmos testes. Sugerem que antes da adolescência outra região cerebral seria responsável por tal capacidade, e que ao atingir a adolescência, o córtex passa a assumir tal função, e como o macaco não tem o córtex, a função fica comprometida.

Os críticos dizem que esse estudo não fornece um exemplo de latência de aparecimento de deterioração funcional seguida após um estímulo estático anterior. Eles argumentam que os testes foram realizados quando os macacos lesionados estavam com 15 e 30 meses. O desempenho dos macacos lesionados foi pior aos 15 meses quando comparados com os controles não lesionados, porém quando os macacos lesionados foram testados com 30 meses o desempenho não piorou. O que mudou foi o desempenho dos macacos controles que nesse período melhorou

unesp

porque não havia lesão. Assim, a defasagem nos desempenhos nos testes entre os macacos lesionados e os controles entre o período de 15 a 30 meses é devido à melhora do desempenho dos controles, e não devido à deterioração nos macacos lesionados. (WOODS, 1998).

Um outro argumento contra a HN é o fato de familiares de esquizofrênicos serem portadores das mesmas lesões descritas em esquizofrênicos, tais como aumento ventricular e diminuição de volume cortical, mas essas pessoas não desenvolverem a doença. Como explicar que as alterações anatômicas não causam a esquizofrenia nessas pessoas? E os esquizofrênicos que não apresentaram alterações estruturais cerebrais, como explicá-los?

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 11 12 13 14 15 16 17 18

CONCLUSÃO

É interessante como se deu o meu processo de descoberta e de desenvolvimento do conhecimento. Antes de iniciar esse trabalho, confesso, que era um defensor da hipótese do neurodesenvolvimento, sobre a etiologia da esquizofrenia.

Quando comecei a atender pacientes esquizofrênicos logo fiquei impressionado com as conseqüências da doença. Como é triste estar de frente de um indivíduo e de sua família e ter que lhe dar tal notícia: Você tem esquizofrenia. Tal diagnóstico é pesado tanto para o portador quanto para sua família. Eu, particularmente, resisto muito em dar tal diagnóstico. E não é uma questão apenas de "rotular" o indivíduo. É que eu conheço o significado e as implicações do que é ser esquizofrênico.

Nesses 18 anos atendendo esquizofrênicos e suas famílias eu vi muita tristeza. Muitas vidas paralisadas, muitos sonhos interrompidos e muitas famílias desagregadas.

Logo no início do meu contato com a esquizofrenia a minha curiosidade foi estimulada. Não posso deixar de esquecer meu primeiro contato com uma paciente esquizofrênica no Ambulatório de Saúde Mental de Marília ainda então no quarto ano médico em estágio na Psiquiatria. Foi uma experiência rica, porém de muito medo, pois a paciente estava apresentando uma re-agudização de sintomas psicóticos e estava muito desagregada e hostil no contato. A sensação que eu tinha é que a qualquer momento ela iria me agredir. Sua aparência era desleixada, cabelos desgrelhados, higiene ruim. Naquele momento parecia mais um bicho do

unesp

que um ser humano. Ela estava acompanhada por seus familiares que contaram uma história de dor e sofrimento. Duas irmãs eram esquizofrênicas e suas vidas foram praticamente destruídas pela doença, pois passavam mais tempo internadas do que em casa com familiares. Além disso, não conseguiam trabalhar e mal cuidavam de si mesmas.

Neste dia comecei a me perguntar: O que acontece com o ser humano para que se transforme desta forma? Fui procurar respostas nos livros textos de psiquiatria. E qual foi minha surpresa e também decepção. Nos livros eu não encontrei as respostas às minhas dúvidas e questionamentos. Pelo menos não da forma que eu tinha imaginado. Na época, falava-se em mães esquizofrenizantes, famílias desestruturadas, esquizofrênicos regredidos a estágios primitivos desenvolvimento mental como explicações, teorias acerca de uma possível etiologia. Não me explicavam absolutamente nada. Mais recentemente entrei em contato com a hipótese do neurodesenvolvimento e inicialmente me pareceu bastante simpática e que explicava a esquizofrenia. E o mais interessante quando nos simpatizamos com uma hipótese é que passamos a negar suas falhas e foi isso que fiz por algum tempo. A hipótese me explicava como a esquizofrenia acontece, então, estava tudo bem.

Nos últimos anos, já com maior experiência clínica, novas dúvidas surgiram. Novas pesquisas e poucas respostas. Quando, me decidi por esse trabalho foi por numa tentativa de buscar um maior aprofundamento no assunto e de encontrar mais respostas às minhas inquietações.

Progressivamente, minhas convicções em relação à hipótese do neurodesenvolvimento foram se enfraquecendo e hoje já não se sustentam mais. Justamente porque o conhecimento estabelecido por essa teoria apresenta

unesp

problemas em sua gênese, a saber, as inferências usadas não têm sustentação racional. A teoria do neurodesenvolvimento parte da conclusão para chegar a premissa.

A hipótese identifica alterações cerebrais em esquizofrênicos, mas não consegue explicar se realmente tais alterações são conseqüência ou causa da esquizofrenia. Não explica porque a esquizofrenia acontece principalmente na adolescência e nem mesmo na idade adulta. Não dá conta de esclarecer o porque a afecção desenvolve-se em períodos de agudização e períodos sem sintomas psicóticos após início na adolescência. Também não apresenta qualquer explicação da progressiva deterioração cognitiva, afetivo e social que o portador apresenta após o início dos sintomas na adolescência.

E, o mais importante argumento contra a hipótese do neurodesenvolvimento é que ela não explica como que a plasticidade neuronal deixa de compensar os defeitos do neurodesenvolvimento.

Em conclusão, proponho que a hipótese do neurodesenvolvimento sofre um viés epistemológico que a faz enfocar exclusivamente os aspectos estruturais do cérebro, deixando de lado os aspectos funcionais biológicos, que seriam igualmente importantes para se entender o fenômeno.

unesp

REFERÊNCIAS

ABREU, P.; SOUZA, S.; LOBATO, M. I. Abordagens Psicossociais. In: CAETANO, D.; FROTA-PESSOA, O.; BECCHELLI, L. P. C. **Esquizofrenia:** atualização em diagnóstico e tratamento. São Paulo: Atheneu, 1993, p. 283-291.

ADAD, M. A.; CASTRO, R.; MATTOS, P. Aspectos Neuropsicológicos da esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. São Paulo, v.22, p.31-34, maio 2000. suplemento 1.

AMERICAN PSYCHIATTRIC ASSOCIATION. WORK GROUP ON SCHIZOPHRENIA. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. **American Journal of Psychiatry**, Washington, v. 161, n. 2, p. 3-56, Feb. 2004, supplement.

ANDREASEN, N. C.; SWAYSE, V. W. ; FLAUM, M. ; O´LEARY, D. S. ; ALLIGER, R. The neuronal mechanisms of mental phenomena. In: ANDREASEN, N.C.(Ed.) **Schizophrenia**: from mind to molecule. Washington DC: American Psychiatric Press, Inc, 1994, p. 49-91.

ANDREASEN, N. C.; MOUSSAOUI, D.; YOSHIBUMI, N. Módulo 1: apresentação clínica. In: Ensinando e aprendendo sobre esquizofrenia: um programa educacional WPA. Rio de Janeiro: Associação Brasileira de psiquiatria, 199?, p. 1-36.

ARMSTRONG, D. M. Identification of mental with the physical. In: _____. **A materialist theory of the mind.** London: Routledge, 1993. cap. 17, p. 355-366.

BENETTON, J. Terapia Ocupacional. In: CAETANO, D.; FROTA-PESSOA, O.; BECCHELLI, L. P. C. **Esquizofrenia**: atualização em diagnóstico e tratamento. São Paulo: Atheneu, 1993, p. 261-265.

BERTALLANFY, L. El significado de la teoria general de los sistemas. In: **Teoria General de los Sistemas**. México: Fundo de Cultura Económico, 1968, p.31-52.

BICKLE, J. From new wave reduction to new wave metascience. In: _____. **Philosophy and neuroscience**: a ruthlessly reductive account. [S.l.] : Kluwer Academic, 2002. cap. 1, p. 1-42.

BLEULER, E.; ANGST, J.; ERNST, K.; HESS, R.; MENDE, W.; REISNER, H.; SCHEIDEGGER, S. As esquizofrenias. In: **Psiquiatria**. 15ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1983, p. 279-341.

CANNON, T. D.; MEDINICK, S. A.; PARNAS, J.; SCHULSINGER, F.; PRAESTHOLM, J.; VESTERGAARD, A. Developmental brain abnormalities in the offspring of schizophrenics mothers I: contributions of genetic and perinatal factors. **Achives of General of Psychiatry,** Chicago, v. 50, n. 7, p. 551-564, Jul. 1993.

CARLSON, B.M. Sistema nervoso. In: _____. **Embriologia humana e biologia do desenvolvimento.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994b. p. 191-223.

CARLSON, B. M. Estabelecimento do plano básico do corpo. In: _____. **Embriologia humana e biologia do desenvolvimento**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. p. 60-80.

CARPENTER, W. T.; BUCHANAN, R. W. Esquizofrenia: introdução e panorama geral. In: KAPLAN, H. I.; SADOCK, B. J. **Tratado de Psiquiatria**. Porto Alegre: Artmed, 1999. p. 959-971.

CHURCHLAND, P. M. O problema ontológico (o problema mente-corpo). In: _____. **Matéria e consciência**: uma introdução contemporânea à filosofia da mente. São Paulo: Editora UNESP, 2004. cap. 2, p. 25-89.

CLINTON, S. M.; MEADOR-WOODRUFF, J. H. Thalamic dysfunction in schizophrenia: neurochemical, neuropathological, and vivo imaging abnormalities. **Schizophenia Research,** Amsterdam, v. 69, n. 2-3, p. 237-253, Aug. 2004.

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 11 12 13 14 15 16 17 18

COUILLARD-DESPPRES, S.; WINKLER, J.; UYANIK, G.; AIGNER, L. Molecular Mechanisms of Neuronal Migration Disorder, Quo Vadis? **Currents Molecular Medicine**, Hilversum, v. 1, n. 6, p. 677-688, Dec. 2001.

CURRAN, T.; D'ARCANGELO, G. Role of reelin in the control of brain development. **Brain Research Brain Research Review**, Amsterdam, v. 26, n. 2-3, p. 285-294, may 1998.

DEGUCHI, K.; INOUE, K.; AVILA, W. E.; LOPEZ-TERRADA, D.; ANTALFFY, B. A.; QUATTROCCHI, C. C.; SHELDON, M.; MIKOSHIBA, K. L.; D'ARCANGELO, G.; ARMSTRONG, D. L. Rellin and disabled 1 expression in developing and mature human cortical neurons**. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology**, Baltimore, v. 62, n. 6, p. 676-684, jun, 2003.

DENNETT, D. C. Que tipos de mentes existem? In: _____. **Tipos de mente**: rumo a uma compreensão da consciência . Rio de Janeiro: Rocco, 1997. cap. 1, p. 9-24.

DRONKERS, N. F.; PINKER, S.; DAMASIO, A. A linguagem e as afasias**.** In: KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J.H.; JESSEL, T.M. (Ed.). **Princípios da neurociencia**. 4ª ed. Barueri: Manole, 2003. p. 1169-1187.

ELKINS, H. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, nº 22, p. 23-26, maio 2000. suplemento1.

ERIKSSON, P. S.; PERFILIEVA, E.; BJÖRK-ERIKSON, T.; ALBORN, A. M.; NORDBORG, C.; PETERSON, D. A.; GAGE, F. H. Neurogenesis in the adult human hippocampus**. Nature Medicine**, New York, v. 4, n. 11, p.1313-1317, Nov. 1998.

GASSER, U. E.; HATTEN, M. E. Central nervous systems neurons migrate on astroglial fibers from heterotypic brain regions in vitro**. Proceedings National Academy of Science of The United States of America,** Washington, v. 87, n.12, p. 4543-4547, Jun.1990.

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 11 12 13 14 15 16 17 18

GEDDES, J. R.; LAWRIE, S. M. Obstetric Complications and Schizophrenia: a meta-analysis. **British Journal of Psychiatry**, London, v. 167, n. 6, p. 786-793, Dec. 1995.

GIERDALSKI, M. ; JULIANO, S. L. Influence of radial glial and Cajal-Retzius cells in neuronal migration. In: HOHMANN, C. F. (Ed.). **Cortical Development:** from specification to differentiation, Berlin, v.39, p.75-88, 2002.

GOLDBERG, E. Desconexões decisivas. In: Goldberg, E. **O Cérebro Executivo**: lobos frontais e a mente civilizada. Rio de Janeiro: Imago, 2002. p. 193-232.

GOLDBERG, T. E.; GREEN, M. F. Neurocognitive functioning in patients with schizophrenia: an overview. In: Davis, K. L.; CHARNEY, D.; COYLE, J. T.; NEMEROFF, C. (Ed.). **Neuropsychopharmacology**: The fifth generation of progress. Nashville American College of Neuropsychopharmacology, 2002. p. 657-670. 2002, p.657-671. Disponível em: < http://www.acnp.org/g5/p/SCH48_657-670.pdf > acesso em 30 janeiro de 2005.

GOULD, E.; REEVES, A. J.; GRAZIANO, M. S.; CROSS, C. G. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. **Science**, Washington, v. 286, n. 5439, p. 548-552, Oct. 1999.

HALLBERGSON, A. F.; GNATENCO, C.; PETERSON, D. A. Neurogenesis and brain injury: managing a renewable resourse for repair. **The Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 112, n. 8, p. 1128-1133, Oct. 2003.

HARRISON, P. J. The neuropathology of schizophrenia: a critical review of the data and their interpretation. Brain, Oxford, v. 122, p. 593-624, Apr. 1999.

JESSEL, T. M.; SANES, J. R. A Indução e Padronização do Sistema Nervoso. In: KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; Jessel, T. M. (Ed.). **Princípios da Neurociencia.** 4 ed. Barueri: Manole, 2003a. p.1019-1040.

unesp

JESSEL, T. M.; SANES, J. R. A origem e sobrevivência das células nervosas. In: KANDEL, E.R.; SCHWARTZ, J.H.; JESSEL, T. M. (Ed.). **Princípios da neurociencia**. 4ªed. Barueri: Manole, 2003b. p. 1041-1061.

JOHANSSON, B. B. Brain plasticity in health and disease. **Keio Journal of Medicine**, Tokyo, v. 53, n. 4, p. 231-246, Dec. 2004.

KANATANI, S.; TABATA, H.; NAKAJIMA,K. Neuronal migration in cortical development. **Journal of child neurology.** Littleton, v. 20, n. 4, p. 277-279, Apr. 2005.

KANDEL, E. R. Distúrbio do pensamento e da volição: esquizofrenia. In: KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSEL, T. M. (Ed.). **Princípios de neurociência**, 4 ed. Barueri: Manole, 2003. p. 1188-1208.

KANDEL, E. R.; JESSEL, T. M.; SANES, J. R. A experiência sensória e a calibração das conexões sinápticas. In: KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSEL, T. M.(Ed.). **Princípios de Neurociências**. 4ed. Barueri: Manole, 2003. p. 1115-1130.

KARNO, M.; NORQUIST, G. S. Esquizofrenia: epidemiologia. In: KAPLAN, H. I.; SADOCK, B. J. **Tratado de Psiquiatria**. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed, 1999. v. 1, p. 972-980.

KEMPERMANN, G. Why new neurons? Possible functions for adult hippocampal neurogenesis. **The Journal of Neuroscience**, Baltimore, v. 22, n. 3, p. 635-638, Feb. 2002.

KUBO, K.; NAKAJIMA, K. Cell and molecular mechanisms that control cortical layer formation in the brain. **Keio Journal of Medicine**, Tokyo, v.52, n. 1, p. 8-20, Mar. 2003.

LAMBERT de ROUVROIT, C.; GOFFINET, A. M. A New View of Early Cortical Development. **Biochemical Pharmacology,** Oxford, v. 56, n. 11, p. 143-1409, Dec. 1998.

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 11 12 13 14 15 16 17 18

LENT, R. Nascimento, vida e morte do sistema nervoso: desenvolvimento embrionário, maturação pós-natal, envelhecimento e morte do sistema nervoso. In:_____. **Cem bilhões de neurônios**: conceitos fundamentais de neurociência. São Paulo: Atheneu, 2001a. p. 29-64.

LENT, R. Os Neurônios se transformam: bases bioquímicas da neuroplasticidade. In:_____. **Cem bilhões de neurônios**: conceitos fundamentais de neurociência. São Paulo: Atheneu, 2001b. p.133-165.

LEWIS,D. A.; LEVITT, P. Schizophrenia as a Disorder of Neurodevelopment. **Annual Review of Neuroscience**, Palo Alto, n. 25, p.409-432, 2002.

LIE, D. C.; SONG, H.; COLAMARINO, S. A.; MING, G. L.; GAGE, F. H. Neurogenesis in the adult brain: new strategis for central nervous systems diseases. **Annual Review Pharmacology and Toxicology**, Palo Alto, v. 44, p. 399-421, 2004.

LIPTON, A. A.; CANCRO, R. Esquizofrenia: aspectos clínicos. In: KAPLAN, H. I.; SADOCK, B. J. **Tratado de Psiquiatria**. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed, 1999. v1, p. 1039-1059.

LÓPEZ-MATO, A.; MALAGOLD, S. Transtornos neurocognoscitivos em lás esquizofrenias. In: TÉLLEZ-VARGAS, J.; LÓPEZ-MATO, A. (Comp.) **Aspectos neurocognoscitivos de la esquizofrenia**. Bogotá: Nuevo Milênio Editores, 2001. p. 115-134.

LOUZÃ NETO, M. R. L.; MOTTA, T. ; WANG, Y. P. História da psiquiatria. In**: Psiquiatria Básica.** Porto Alegre: Artes Médicas, 1995. p. 9-22.

LOUZÃ NETO, M. R. Tratamento: em busca da reintegração. In:Neto, M.R.L. **Convivendo com a Esquizofrenia**: um guia para pacientes e familiares. São Paulo: Lemos, 1995. p. 53-68.

unesp

LOUZÃ NETO, M. R.; MOTTA, T.; WANG, Y. P. História da psiquiatria. In: LOUZÃ NETO, M. R.; MOTTA, T.; WANG, Y. P.; ELKINS, H. (Org.) **Psiquiatria Básica**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1995. p. 9-32.

MARCUS, J.; HANS, S.; AUERBACH, J. G.; AUERBACH, A. G. Children at risk for schizophrenia: The Jerusalem infant development study. **Archives of General of Psychiatry**, Chicago, v.50, n.10, p.797-809, Oct. 1993.

MARENCO, S.; WEINBERGER, D. R. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to crave. **Development and Psychopathology**, New York, v. 12, n. 3, p. 501-527, 2000.

McGUFFIN, P.; OWEN, M. J.; FARMER, A. E. **Genetic Basis of Schizophrenia. The Lancet**, London, v. 346, n. 8976, p.678-682, Sep. 1995.

MENDEZ-OTERO, R.; ZAVERUCHA-DO-VALLE, C.; GUBERT, F.; FREITAS, G. R.; SANTIAGO, M. F. Regulation and function of neurogenesis in the adult vertebrate brain. **Brazilian of Medical and Biological Research**, São Paulo, v. 38, n.10, p. 1553-1559, Oct. 2005.

MIYAMOTO, S.; LAMANTIA, A. S.; DUCAN, G. E.; SULLIVAN, P.; GILMORE, J. H.; LIEBERMAN, J. A. Recent Advances in the Neurobiology of Schizophrenia. **Molecular Intervention**, Bethesda, v. 3, n 1, p. 27-39, Feb. 2003.

NAGEL, E. La reducción de teorias. In: _____. **La estructura de la ciencia:** problemas de la lógica de la investigación científica. Buenos Aires: Piados, 1968, cap. 11, p. 310-362.

PALHA, A. P.; ESTEVES, M. F. The Origin of dementia Praecox. **Schizophrenia Research**, Amsterdam, v. 28, nº 2-3, p. 99-103, dez. 1997, 1997, v.28, p.99-103.

PEARLMAN, A. L.; SHEPPARD, A. M. Extracellular matrix in early cortical development. **Progress in Brain Research,** Amsterdam, v.108, p. 119-134, 1996.

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 11 12 13 14 15 16 17 18

SANES, J. R.; JESSEL, T. M. O direcionamento dos axônios até seus alvos. In: KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSEL, T.M.(Ed.). **Princípios de neurociências**. 4ed. Barueri: Manole, 2003. p. 1063-1086.

SANES, J.; JESSEL, T.M. A Formação e Regeneração das Sinapses. In: KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSEL, T. M.(Ed.): **Princípios de Neurociências**. Barueri: Manole, 2003. p. 1087-1114.

SCHULZ, S. C. Esquizofrenia: tratamento somático. In: KAPLAN, H. I.; SADOCK, B. J. **Tratado de Psiquiatria**. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed, 1999. p. 959-971.

SEARLE, J. O que há de errado com a filosofia da mente. In: _____. **A redescoberta da mente**. São Paulo: Martins Fontes, 1997a. cap. 1, p. 7-42.

SEARLE, J. A história recente do materialismo: a repetição do mesmo erro. In: _____. **A redescoberta da mente**. São Paulo: Martins Fontes, 1997b. cap. 1, p. 7-42

SHIRAKAWA, I. Aspectos gerais do manejo do tratamento de pacientes com esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, nº 22, p. 56-58, maio 200. suplemento 1.2000, v.22, s.1, p.56-58.

SHIRAKAWA, I. Histórico e conceito. In: CAETANO, D.; FROTA-PESSOA, O.; BECHELLI, L. P. C. **Esquizofrenia**: atualização em diagnóstico e tratamento. São Paulo: Atheneu, 1993. p. 3-6.

STAHL, S. M. Psicose e Esquizofrenia. In: **Psicofarmacologia**: base neurocientífica e aplicações práticas. 2ªed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2002. p. 357-390.

TAUPIN, P. Adult neurogenesis in the mamalian central neurvous system: functionality and potencial clinical interest. **Medical Science Monitor**, Warsaw, v. 11, n. 7, p. 247-252, Jul. 2005.

TÉLLEZ-VARGAS, J. Aspectos Neurobiologicos. In: TÉLLEZ-VARGAS, J.; LÓPEZ MATO, A. (Comp). **Aspectos neurocognoscitivos de la esquizpofrenia.** Bogotá: Nuevo Milenio Editores, 2001. p. 33-51.

TISSIR, F.; GOFFINET, A. Reelin and brain development. **Nature Review. Neuroscience**, London, v 4, p. 496-505, Jun. 2003.

TORREY, E.F.; RAWLINGS, R.S.; WALDMAN, I.N. **Schizophrenia Birth and Viral Diseases in the two States.** Schizophrenia Research, 1988, v.1, p.73-77.

TOSTES, L. R. M. Curso e prognóstico. In: CAETANO, D.; FROTA-PESSOA, O.; BECCHELLI, L. P. C. **Esquizofrenia**: Atualização em Diagnóstico e Tratamento. São Paulo: Atheneu, 1993. p. 53-61

VARGHA-KHADEM, F.; CARR, L. J.; ISAACS, E.; BRETT, E.; ADAMS, C; MISHKIN, M. Onset of speech after hemispherectomy in a nine-year-old boy. **Brain**, Oxford, v. 120, Pte 1, p. 159-182, Jan. 1997.

VILELLA, W. A. Os Síntomas de Primeira Ordem. In: CAETANO, D.; FROTA-PESSOA, O.; BECHELLI, L. P. C. **Esquizofrenia**: atualização em diagnóstico e tratamento. São Paulo: Atheneu, 1993. p. 39-49.

WATSON, C. G.; KUCALA, T.; TILLESKJOR, C.; JACOBS, L. Schizophrenic Birth Seasonality in Relation to the Incidence of Infections Diseases and Temperature extremes. **Archives of General Psychiatry**, Chicago, v. 41, n. 1, p. 85-90, Jan. 1984.

WEINBERGER, D. R. Neurodevelopmental perspective on schizophrenia. In: American College of Neuropsychopharmacology. **Psychopharmacology**: the fourth generation of progress. Nashville, 2004. Disponível em < http://www.acnp.org/g4/GN401000112/default.html > Acesso em 20 maio de 2005.

WEINBERGER, D.R. From neuropathology to neurodevelopment. **The Lancet**, London, v. 346, n. 8974, p. 552-557, Aug. 1995.

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 11 12 13 14 15 16 17 18

WOODS, B. T. Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? toward a unitary pathogenetic mechanism. **American Journal of Psychiatry**, Washington, v. 155, n. 12, p.1661-1670, Dec. 1998.

cm 1 2 3 4 5 6 7 unesp 11 12 13 14 15 16 17 18

cm 1 2 3 4 5 6 7
unesp
11 12 13 14 15 16 17 18