

EDUARDO SÖRENSEN GHISOLFI

BLOQUEIO ADENOSINÉRGICO E FILTRO SENSORIAL

Porto Alegre

2002

EDUARDO SÖRENSEN GHISOLFI

BLOQUEIO ADENOSINÉRGICO E FILTRO SENSORIAL

**Dissertação apresentada no curso de Pós-
Graduação em Ciências Biológicas:
Bioquímica da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, como requisito à
obtenção do título de Mestre em Ciências
Biológicas: Bioquímica.**

Orientador: Prof. Dr. Diogo Rizzato Lara

Porto Alegre

2002

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer em primeiro lugar à minha família: a meu pai, Reginaldo, e à minha mãe, Gisela – pelos exemplos de dedicação, seriedade e sensibilidade e pelo empenho ímpar de nortear toda uma vida com a família sempre em primeiro plano, além de terem sido os primeiros cientistas e educadores que conheci –, aos meus irmãos, Alexandre e Aldo – pelo apoio e forte presença – e à minha namorada Sheila – pela doce existência que dá mais razão à minha.

Também gostaria de agradecer aos colegas e amigos do Departamento de Bioquímica da UFRGS, que tão bem me acolheram e que hoje fazem com que me sinta verdadeiramente em casa. Em especial, ao pessoal do laboratório 26 e 28, pelo convívio mais direto. Meu apreço pelos alunos de iniciação que têm participado ativamente em nossas pesquisas, Alexandre Prokopiuk, Ivo Strimitzer Jr. e Ana Paulo Zanardo. Tocantemente, gostaria de agradecer ao Prof. Diogo Souza pelo exemplo e por uma humanidade que realmente impressiona, e também por ter proporcionado o apoio logístico necessário e por liderar um grupo de pesquisa realmente fora do comum. Minha gratidão ao Serviço de Neurologia do HCPA, especialmente aos neurofisiologistas João A. Ehlers e Jefferson Becker e à técnica Suzi Gutierrez, e a todos do serviço que estiveram em contato com a nossa pesquisa.

Preciso lembrar dos mestres e amigos que me acompanham há muito tempo, no GEPECE, no PRODESQ e no ECLAMC, todos do HCPA; no LACIM da Biofísica da UFRGS, no Neurolab da PUC e aos bons mestres que tive durante a graduação na UFRGS, durante a residência no Serviço de Psiquiatria do HCPA, e mesmo muito antes disso.

Aos voluntários, pacientes e não-pacientes, que fizeram parte deste trabalho, o meu agradecimento e a minha sincera expectativa de que os resultados obtidos possam ter sido um tijolo a mais na construção de um entendimento capaz de melhorar um pouco a vida deles e a de todos nós.

Por último, mas não menos enfaticamente, quero agradecer ao meu orientador, Diogo Lara. Em primeiro lugar pela oportunidade, pela confiança e pela amizade, que irrefutável e inegavelmente mudaram o meu cotidiano para melhor. Mas também pelo brilhantismo e criatividade que têm proporcionado hipóteses e projetos instigantes, pela competência e dedicação com que sempre se empenhou neles e pela capacidade empreendedora capaz de transformar sonhos em realidade.

RESUMO

Esta dissertação é estruturada em três partes. Na primeira, revisa-se a noção de filtro sensorial, com enfoque particular no paradigma do P50, uma técnica eletroneurofisiológica de extremo valor para a investigação da neurobiologia básica subjacente aos defeitos de processamento sensorial que caracterizam algumas doenças mentais, e mais particularmente a esquizofrenia, sobre a qual dedica-se especial interesse. Na segunda, revisa-se a hipótese, proposta recentemente por Lara e Souza (2000), de hipofunção adenosinérgica como disfunção bioquímica básica na esquizofrenia, à luz das evidências mais recentes. Na terceira, desenvolve-se um trabalho experimental original com o intuito de investigar a hipótese hipoadenosinérgica da esquizofrenia. Trata-se de um desafio farmacológico, de um ensaio clínico cruzado onde 13 voluntários hígidos foram submetidos a tratamento com teofilina (um antagonista não-seletivo dos receptores de adenosina do tipo A_1 e A_{2A}) e a placebo, em dois momentos diferentes, tendo se avaliado os seus potenciais evocados de acordo com o paradigma do P50 antes (em seu valor basal) e após o tratamento, levantando-se uma curva de efeito com base no tempo. Paralelamente, avaliaram-se 17 pacientes com diagnóstico estabelecido de esquizofrenia, clinicamente estáveis, em acompanhamento ambulatorial e em uso de medicação neuroléptica típica, com a intenção de fornecer um grupo adicional de comparação e de replicar os achados prévios de falha de supressão do componente P50 na esquizofrenia, um aspecto fundamental para demonstrar o domínio da metodologia experimental, que foi aqui empregada pela primeira vez em nosso meio. Este estudo foi capaz de mostrar que a indução de um estado transitório de hipofunção adenosinérgica em indivíduos normais, mostra perda da supressão. Em outras palavras, que déficits no processamento da informação auditiva, que não existiam nos indivíduos normais, foram provocados pela utilização de teofilina, que, bloqueando os receptores de adenosina A_1 e A_{2A} , provocou um estado hipoadenosinérgico transitório. A disfunção provocada pela teofilina foi da mesma ordem de grandeza da verificada nos pacientes com esquizofrenia. Estes resultados fornecem evidência que corroboram o modelo de hipofunção adenosinérgica para a esquizofrenia.

ABSTRACT

This dissertation is structured in three parts. In the first of them, the concept of sensory gating is reviewed, focusing on the P50 paradigm, an extremely valuable electroneurophysiological technique for the investigation on the underlying neurobiological basis of information-processing deficits characterizing some mental illness, and more closely schizophrenia, which is our main interest. In the second part, the adenosine hypofunction model for schizophrenia, recently proposed by Lara and Souza (2000) as a basic biochemical dysfunction in schizophrenia, is reviewed in the light of recent evidence. In the third part, it is developed an original experimental work in attempt to investigate the adenosine hypofunction hypothesis for schizophrenia. It is a pharmacological challenge, a crossed clinical trial where 13 healthy subjects were treated with theophylline (a non-selective A_1 e A_{2A} adenosine receptors antagonist) and with placebo, in two distinct moments. Their auditory evoked potentials were accessed in agreement with the P50 paradigm, prior (for baseline) and after treatment, building up a time effect curve. Seventeen clinically stable medicated schizophrenic outpatients were also evaluated, not in use of atypical neuroleptics, to suit as an additional comparing group, as well as a replication of previous known data for gating in schizophrenia, a fundamental feature to demonstrate the necessary experimental know-how, which was used for the first time in our laboratories. This study was able to show that the induction of a transient adenosine hypofunction in normal subjects cause loss of P50 suppression. In other words, auditive information-processing deficits, non existents in normal subjects, were provoked by theophylline by blocking of A_1 and A_{2A} adenosine receptors leading to a transient hypoadenosinergic state. The dysfunction generated by theophylline was of the same magnitude as the one verified in schizophrenic patients. These results provide further evidences to corroborate the adenosine hypofunction model for schizophrenia.

SUMÁRIO

SIGLAS UTILIZADAS	10
INTRODUÇÃO	13
 PRIMEIRA PARTE - REVISÃO SOBRE FILTRO SENSORIAL E O PARADIGMA DO P50	
 O Filtro Sensorial e o Paradigma da Supressão do P50 na Pesquisa Neuropsiquiátrica: uma Revisão. Eduardo Sörensen Ghisolfi, Diogo Souza, Diogo Rizzato Lara	
1. CONCEITO DE FILTRO SENSORIAL (SENSORY GATING)	19
2. O PARADIGMA DO P50: INTRODUÇÃO E DEFINIÇÕES PRINCIPAIS	20
3. REGISTRO DE ANORMALIDADES NO FILTRO SENSORIAL PELO P50 - UM RESUMO HISTÓRICO DAS METODOLOGIAS E TÉCNICAS UTILIZADAS	21
3.1 Supressão do P50 em indivíduos normais	21
3.2 Falha da supressão do P50 na esquizofrenia	22
3.3 Tipos de estímulo (trem ou duplo-clique)	22
3.4 Intervalos interestímulo (ISI)	23
3.5 Replicabilidade, confiabilidade	24
3.6 Variabilidade espacial e o registro através de sítio único ou múltiplos	25
3.7 Variabilidade dos resultados entre blocos de uma mesma sessão	26
3.8 Intensidade do estímulo auditivo	27
3.9 Cuidados com o paciente e com a análise dos dados	27
3.10 Perda da sincronização das respostas S1	27
3.11 Estudos sobre a natureza do P50	29
4. MODELO ANIMAL	33
5. A RESPOSTA AO P50 EM DIVERSAS CONDIÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS	35
5.1 Esquizofrenia	35
5.2 Transtorno de Personalidade Esquizotípica	38
5.3 Familiares de Pacientes com Esquizofrenia.....	39
5.4 Transtorno Afetivo Bipolar	40
5.5 Transtorno de Estresse Pós-Traumático	40
5.6 Transtorno Obsessivo-Compulsivo	41
5.7 Transtorno de Hiperatividade com Déficit de Atenção	42
5.8 Transtorno de Descontrole de Impulsos	42
5.9 Traumatismo crânio-encefálico	43

5.10	Migrânea	43
5.11	Demência	44
5.12	Epilepsia	44
5.13	Alcoolismo	45
5.14	Abuso de cocaína.....	46
5.15	Uso Crônico de Maconha.....	47
5.16	Doença de Parkinson	47
5.17	Outras condições	49
6.	OUTRAS SITUAÇÕES DE INTERESSE COM ALTERAÇÃO DO P50	49
6.1	Gênero	49
6.2	Ontogenia	50
6.3	Estudos avaliando a herdabilidade do P50	50
6.4	Estudos de associação genética utilizando o P50 como fenótipo	53
6.5	Sono	55
6.6	Estresse agudo	57
7.	RELAÇÃO ENTRE P50 E OUTRAS MEDIDAS NEUROFISIOLÓGICAS E NEUROPSICOLÓGICAS	57
7.1	Outros potenciais evocados	57
7.1.1	<i>Potenciais evocados visuais</i>	57
7.1.2	<i>Potenciais evocados somato-sensoriais</i>	58
7.2	Correlação com medidas neuropsicológicas	58
7.2.1	<i>Alterações na atividade motora e na concentração</i>	58
7.2.2	<i>Fatores atencionais</i>	59
7.2.3	<i>Atenção e memória</i>	61
7.2.4	<i>Comparação do P50 com um pool de funções neuropsicológicas</i>	61
7.2.5	<i>Percepção auto-relatada</i>	61
7.2.6	<i>Sintomas de desrealização, aspectos cognitivos e perceptuais</i>	62
7.2.7	<i>Durante a realização de cálculos aritméticos (modelo de estressor psicológico breve)</i>	62
7.3	Comparação com Inibição Pré-Pulso (PPI)	63
7.4	Magnetoencefalografia	65
7.5	Eletroencefalografia e Magnetoencefalografia	67
8.	MANIPULAÇÕES FARMACOLÓGICAS	67
8.1	Dopaminérgicas	67
8.2	Glutamatérgicas	68
8.3	Colinérgicas	69
8.4	Noradrenérgicas	71
8.5	Serotoninérgicas	74
8.6	Gabaérgicas	74
8.7	Adenosinérgicas	75
9.	MODELOS DE ENTENDIMENTO DO PARADIGMA DO P50 E CONCEITOS NOVOS	75

9.1 Estímulos novos	75
9.2 Modelo computacional do hipocampo	76
9.3 Marcador de Traço versus Marcador de Estado	77
10. PERSPECTIVAS DE UTILIZAÇÃO DO MÉTODO NA PESQUISA NEUROPSIQUIÁTRICA	78
11. REFERÊNCIAS	79

SEGUNDA PARTE - O MODELO DE HIPOFUNÇÃO ADENOSINÉRGICA PARA ESQUIZOFRENIA

The Adenosine Hypofunction Model for Schizophrenia. *Diogo Rizzato Lara, Eduardo Sörensen Ghisolfi, Miriam Garcia Brunstein, Diogo Souza*

1. Abstract	96
2. Introduction	97
3. The dopaminergic and glutamatergic models	97
4. Adenosine and the purinergic system	98
5. The adenosinergic hypofunction model	101
6. Adenosine and the dopaminergic system in schizophrenia	101
7. Adenosine and the glutamatergic system in schizophrenia	104
8. Neurodevelopment, age of onset and neurodegeneration	105
9. Adenosine antagonists as pharmacological models of schizophrenia	106
10. Direct findings involving adenosine and the purinergic system in schizophrenia	108
11. Adenosine and the treatment of schizophrenia	108
12. Concluding remarks	109
13. References	111

TERCEIRA PARTE - TEOFILINA PIORA O FILTRO SENSORIAL AUDITIVO P50 EM INDIVÍDUOS NORMAIS

Theophylline impairs P50 auditory sensory gating in normal subjects.

Eduardo Sörensen Ghisolfi, Alexandre Souza Prokopiuk, Jefferson Becker, João Arthur Ehlers, Paulo Belmonte-de-Abreu, Diogo Souza, Diogo Rizzato Lara

1. Abstract	119
2. Introduction	120
3. Material and Methods	122
3.1 <i>Subjects</i>	122
3.2 <i>Pharmacological challenge</i>	122

3.3 <i>Electrophysiologic recordings</i>	123
3.4 <i>Statistical analysis</i>	124
4. Results	124
5. Discussion	129
6. References	134
CONSIDERAÇÕES FINAIS	139

ANEXO - QUADROS PSICÓTICOS

Eduardo Sörensen Ghisolfi, Sérgio Carlos Eduardo Pinto Machado

1. Conceituando psicose	142
2. Situações que sugerem uma síndrome psicótica	143
3. O exame de estado mental	144
4. Classificação dos transtornos psicóticos primários	149
5. Quadros psicóticos secundários ao transtorno de humor	154
6. O luto patológico: quando é psicótico?	155
7. Psicose puerperal	155
8. Psicose devido à condição médica geral e ao uso de substâncias	157
9. Fazendo o diagnóstico diferencial	161
10. Manejo da psicose aguda e crônica agudizada	165
11. Bibliografia.....	172

LISTA DE SIGLAS

ACTH – hormônio adrenocorticotrófico

ADA – adenosina deaminase

ADO – adenosina

AK – adenosina quinase

ALAA – acima do limiar de acuidade auditiva

AS – performance ocular antisacádica

ATP – ácido tri-fosfórico

BPRS – escala para avaliação de sintomas psiquiátricos (de *Brief Psychiatric Rating Scale*)

CID-10 – Classificação Internacional das Doenças – 10^a. Edição

CHRNA7 – gene da subunidade do receptor colinérgico do tipo $\alpha 7$ -nicotínico

CNS – sistema nervoso central (*central nervous system*)

CPT – um antagonista de adenosina

CRF – fator liberador da corticotrofina

CRF α -h – fator liberador da corticotrofina alfa hélice

CSF – líquor, líquido cerebrospinal (*cerebrospinal fluid*)

CT – teste-condicionante

DSM III-R – Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais, 3^a edição revisada

DSM-IV – Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais, 4^a edição

DA – Demência de Alzheimer

DEX – dexmedetomidina

DMXB – 3-(2,4)-dimetoxibenzilidina anabaseína

DOI – 2,5-dimetoxi-4-iodoanfetamina

DZ – dizigóticos (gêmeos)

EEG – eletroencefalografia, eletroencefalograma

EMG – eletromiografia

EOG – eletro-oculografia

EPSP – potencial excitatório pós-sináptico (*excitatory post-synaptic potencial*)

FC – registro em derivação fronto-central

F – registro em derivação frontal

FCz – registro em derivação frontal-vertex

GABA – ácido-gama-amino-butírico

GBR – resposta na banda gama (de *gamma band response*)

GLU – glutamato

HGPRT – hipoxantina-guanina-fosforibosil-transferase

HIV – vírus da imunodeficiência humana adquirida

HVA – ácido homovanílico

ISI – intervalo inter-estímulos (de *inter stimulus interval*)

ISRS – inibidor seletivo da recaptção da serotonina

IP – intraperitoneal

LH – hormônio luteinizante

MAO – monoamino-oxidase

MEG – magnetoencefalografia

mGLU – receptor(es) metabotrópico(s) de glutamato

MHPG – 3-metoxi,4-hidroifenilglicol, um metabólito noradrenérgico

MMN – negatividade dispar

MMPI – *Minnesota Multiphasic Personality Inventory*

MZ – monozigóticos (gêmeos)

M50 – potencial magnético evocado auditivo, que ocorre próximo aos 50 ms de latência em humanos (análogo do P50)

NGF – fator de crescimento neuronal (*nervous growth factor*)

NMDA – receptor do tipo N-metil-D-aspartato

NPL – análise não-paramétrica para a ligação

N22 – potencial evocado auditivo, onda negativa que ocorre próximo aos 22 ms de latência em ratos

N40 – potencial evocado auditivo, onda negativa que ocorre próximo aos 40 ms de latência em ratos

N100 – potencial evocado auditivo, onda negativa que ocorre próximo aos 100 ms de latência em humanos

Pa – potencial evocado auditivo, que ocorre entre 7 e 11 ms de latência em ratos

PEA – potencial evocado auditivo

PES – potencial evocado somatossensorial

PET – tomografia por emissão de pósitron

PPI – inibição por pulso prévio (de *prepulse inhibition*), o mesmo que inibição pré-pulso

PPN – núcleo pedunculopontino

P1 – sinônimo para P50, no sistema mais antigo de codificação

- P13 – potencial evocado auditivo, onda positiva que ocorre próximo aos 13 ms de latência em ratos
- P17 – potencial evocado auditivo, onda positiva que ocorre próximo aos 17 ms de latência em ratos
- P50 – potencial evocado auditivo, onda positiva que ocorre próximo aos 50 ms de latência em humanos
- REM – estágio do sono caracterizado por *rapid eye movements*
- SCOR – medida da resposta de condutância cutânea (de *skin conductance oriented response*)
- SHMT – serina-hidroximetil-transferase
- SIDA – Síndrome da Imonodeficiência Adquirida Humana
- SNC – Sistema Nervoso Central
- SPEM – movimentos finos de perseguição ocular (de *smooth pursuit eye movement*)
- S1 – potencial evocado pelo primeiro estímulo (condicionante) no paradigma do P50
- S2 – potencial evocado pelo segundo estímulo (teste) no paradigma do P50
- TAB – Transtorno Afetivo Bipolar
- TCE – Traumatismo Crânio-Encefálico
- TEPT – Transtorno de Estresse Pós-Traumático
- THC – tetra-hidro-canabinol, substância psicoativa contida na maconha
- THDA – Transtorno de Hiperatividade com Déficit de Atenção
- TOC – Transtorno Obsessivo-Compulsivo
- TPE – Transtorno de Personalidade Esquizotípica
- UPDRS – *United Parkinson's Disease Rating Scale*
- VO – via oral
- YOH – yohimbina

INTRODUÇÃO

Esta dissertação é estruturada em três partes. Cada uma das quais tendo sido escrita de maneira a poder ser lida e considerada separadamente, e, de fato, correspondendo, cada uma delas, a um trabalho próprio capaz de constituir uma unidade publicável. Justamente em função disto optou-se por apresentar as referências correspondentes ao final de cada parte. Além disso, a grande maioria destas referências não se repete de um para outro texto. Contudo, no conjunto, estas três partes estão claramente interligadas.

Na primeira parte, faz-se uma revisão sobre a noção de filtro sensorial, com enfoque particular no paradigma do P50, que se constitui numa técnica eletroneurofisiológica de extremo valor para a investigação da neurobiologia básica subjacente aos defeitos de processamento sensorial que caracterizam algumas doenças mentais, e mais particularmente a esquizofrenia, sobre a qual foi dedicado especial interesse.

Na segunda parte, revisa-se a hipótese, proposta recentemente por Diogo Lara e Diogo Souza (2000), de hipofunção adenosinérgica como disfunção bioquímica básica na esquizofrenia, à luz das evidências mais recentes.

Na terceira parte, desenvolve-se um trabalho experimental original com o intuito de investigar a hipótese hipoadenosinérgica da esquizofrenia. Trata-se de um desafio farmacológico, um ensaio clínico cruzado onde 13 voluntários hígidos (sem história pessoal ou familiar de doença psicótica) foram submetidos a tratamento com teofilina (um antagonista não-seletivo dos receptores de adenosina do tipo A_1 e A_{2A}) e a placebo, em dois momentos diferentes, separados de uma semana, cada um dos sujeitos se constituindo no seu próprio controle. Estes indivíduos tiveram seus potenciais evocados auditivos avaliados de acordo com o paradigma do P50 antes (em seu valor basal) e após o tratamento, levantando-se uma curva de efeito com base no tempo). Com este desenho procura-se avaliar se um tratamento capaz de promover um estado hipoadenosinérgico transitório, bloqueando os receptores de adenosina, é capaz de provocar disfunção do filtro sensorial, avaliada através da perda da supressão do P50. Paralelamente avaliaram-se 17 pacientes com diagnóstico estabelecido de esquizofrenia, clinicamente estáveis, em acompanhamento ambulatorial e em uso de medicação antipsicótica típica, com a intenção de fornecer um grupo adicional de comparação e de replicar os achados prévios da literatura com respeito à falha de supressão do componente P50 apresentada pelos pacientes com esquizofrenia, aspecto fundamental para demonstrar o domínio da metodologia experimental, que foi aqui empregada pela primeira vez em nosso meio. De fato, poucos laboratórios trabalham com a medida destes potenciais

evocados de pequena amplitude (da ordem de μ Volts), a maioria deles nos Estados Unidos da América e alguns grupos isolados em outras partes do mundo (Japão, Europa e Austrália). Não se tem conhecimento do seu emprego prévio na América Latina.

Por último anexa-se um texto com o objetivo de fornecer um material para consulta rápida e dirigido ao entendimento clínico dos quadros psicóticos, cuja neurobiologia básica é aqui discutida e investigada. Este anexo não se constitui numa leitura imprescindível para o entendimento deste trabalho de mestrado. Contudo, acredita-se que possa ser de utilidade para os leitores não familiarizados com transtornos psiquiátricos, por este motivo sendo aqui também incluída.

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório 26 e 28 do Departamento de Bioquímica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e também contou com o apoio técnico do Setor de Eletrofisiologia do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, onde os potenciais evocados auditivos foram medidos. Os pacientes com esquizofrenia eram provenientes dos ambulatórios do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

A primeira parte, pretende-se publicar, de forma mais resumida, como artigo de revisão, em revista nacional, com a intenção de divulgar a metodologia e a perspectiva de sua utilização na pesquisa neurobiológica básica.

A segunda parte está sendo encaminhada para publicação em revista internacional (*Schizophrenia Bulletin*).

A terceira parte já foi encaminhada para publicação em revista internacional, estando atualmente em processo de revisão, já tendo recebida uma primeira avaliação favorável pela *Neuropsychopharmacology*, que tem índice de impacto de 4,579.

O texto anexado ao final se constitui num capítulo de livro, escrito para o livro-texto que servirá ao Programa de Atualização Médica Continuada em Psiquiatria, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e que deverá ser publicado ainda em 2002 pela Editora Artes Médicas.

Sobre a esquizofrenia

Estamos especialmente interessados em estudar a neurobiologia básica da esquizofrenia. Neste intuito, antes de mais nada é necessário que se conheça um pouco melhor a sua clínica.

Trata-se de um quadro com duração mínima de 6 meses, incluindo pelo menos 1 mês de sintomatologia da fase ativa, ou seja, que se caracteriza pela presença de dois ou mais dos

seguintes sintomas: delírios, alucinações, discurso desorganizado, comportamento amplamente desorganizado ou catatônico e sintomas negativos. Implica também outros critérios, como desempenho prejudicado das atividades do dia-a-dia (escolares, domésticas) e ausência de síndrome depressiva ou maníaca completa (caso presente, desde que desenvolvida após o surgimento dos sintomas psicóticos, ou de menor duração do que a da síndrome psicótica). Algumas alucinações específicas são muito sugestivas (em especial as auditivas), o afeto costuma estar embotado, e outros sintomas negativos podem estar presentes.

A esquizofrenia também pode ser vista como uma síndrome, englobando várias manifestações ligeiramente diferentes da condição básica. Assim a expressão "transtornos esquizofrênicos" é mais adequada, representando um grupo de condições com diferentes etiologias. Múltiplos fatores etiológicos devem ser responsáveis pela síndrome, sendo reconhecido o **fator genético** como o principal para a condição. O risco populacional é de cerca de **1%**, próximo à sua **prevalência**, que não varia muito geograficamente e se mantém relativamente constante ao longo de várias décadas. O risco da morbidade para um familiar de primeiro grau é entre 5 a 50 vezes maior do que o populacional. Estudos com gêmeos mostram uma concordância de 10 a 19% para os dizigóticos e de 35 a 48% para os monozigóticos. Os **fatores ambientais** também se fazem presentes. Acredita-se que eventos adversos no período embrionário e também no período perinatal possam estar associados à etiologia da esquizofrenia. Há uma maior prevalência de esquizofrenia nos níveis sócio-culturais mais baixos. Não há evidência quanto a ser tal fato causa ou consequência da doença.

A esquizofrenia apresenta uma prevalência entre 1 e 1,5% na população geral, sendo registrados entre 7 a 14 novos casos ao ano para cada 100.000 habitantes. Acomete homens e mulheres aproximadamente na mesma proporção. A idade média da primeira hospitalização é de 15 a 24 anos em homens e dos 25 aos 34 anos em mulheres. O início da esquizofrenia antes dos 10 anos ou após os 50 anos é relativamente raro. O risco de suicídio ao longo da vida está por volta dos 10 aos 13%. Alguns estudos têm mostrado que os homens são mais propensos que as mulheres a sofrerem comprometimento pelos sintomas negativos e que as mulheres, em geral, apresentam melhor prognóstico, talvez por fatores hormonais, talvez por melhor ajustamento sócio-cultural após o acometimento pela doença.

Os sintomas característicos da esquizofrenia podem ser agrupados em positivos (floridos ou produtivos) e negativos (déficits). Os **sintomas positivos** são mais freqüentemente as alucinações auditivas (sendo as táteis, visuais e olfativas mais raras), delírios (persecutórios, de grandeza, de ciúmes, somáticos, místicos, fantásticos), perturbações

da forma e do curso do pensamento (como incoerência, tangencialidade, desagregação e falta de lógica), comportamento desorganizado, bizarro, agitação psicomotora e negligência dos cuidados pessoais. Os **sintomas negativos** são pobreza do conteúdo do pensamento e da fala, embotamento ou rigidez afetiva, sensação de não conseguir sentir prazer ou emoções, isolacionismo, ausência ou diminuição de iniciativa, de vontade, falta de persistência em atividades laborais ou escolares e déficit de atenção. A caracterização de sintomas positivos e negativos tem grande utilidade no acompanhamento e manejo farmacológico dos pacientes.

A esquizofrenia é assim classificada: **paranóide** (com idéias delirantes proeminentes, de perseguição e grandeza, e alucinações correspondentes), **catatônica** (com agitação e/ou estupor, que podem se alternar, além de negativismo e posturas bizarras), **desorganizada** (antigamente chamada de hebefrênica, com extremo prejuízo no funcionamento social e pessoal, com marcada perda de coerência e associações, podendo apresentar maneirismos particulares), e um quarto tipo, chamado **indiferenciado**, onde não se observa a predominância de nenhum dos três padrões anteriores.

O início da esquizofrenia tipicamente ocorre entre o final da adolescência e meados da terceira década de vida. O início antes da adolescência ou na velhice é raro. Nas mulheres o início pode ser mais tardio, e também com maior propensão a sintomas proeminentes do humor e, comumente, com um melhor prognóstico. São considerados **fatores de bom prognóstico**: o início agudo dos sintomas e o curso episódico, o início tardio da doença, a presença de fatores precipitantes, a presença de sintomas afetivos, as formas catatônica e paranóide, bem como um bom funcionamento social e pessoal prévio ao acometimento. De outro lado os **fatores de mau prognóstico** são: início precoce e insidioso dos sintomas, ausência de fatores precipitantes ou de sintomatologia de humor, a forma desorganizada e personalidade esquizóide prévia ao acometimento da doença.

Como se pode decorrer do que se expôs acima, a esquizofrenia é uma doença prevalente, grave, extremamente limitante e cujo curso clínico costuma ser deteriorante. Além disso ainda não existe qualquer tratamento curativo para a esquizofrenia. Os tratamentos paliativos existentes passam pelo uso de fármacos, chamados antipsicóticos, que em sua maioria não conseguem esbater completamente a sintomatologia apresentada por este grupo clínico, nem reverter por completo os déficits neuropsicofisiológicos apresentados por esta doença que, por sua vez ainda não foi completamente entendida, podendo mesmo representar um grande grupo clínico de etiologia em sua maioria multi-fatorial e mesmo diversificada. É possível que várias disfunções básicas possam levar a um fenótipo convergente para a

esquizofrenia. Sabe-se também que a sua pronta detecção e tratamento, o mais precocemente possível, é capaz de melhorar o prognóstico.

Em função disto justificam-se os esforços no sentido de desenvolver uma linha de pesquisa capaz de proporcionar o domínio de novas ferramentas de investigação e os esforços de se investigar novas hipóteses com o intuito de tentar elucidar a neurobiologia básica da esquizofrenia. As técnicas trabalhadas neste mestrado também permitem avaliar o efeito de novas modalidades de tratamento farmacológico, racionalmente baseadas em uma hipótese de trabalho, como é a da hipofunção adenosinérgica, bem como de servir de método para avaliação e acompanhamento de pessoas sob risco aumentado para a esquizofrenia ou doenças do seu espectro e de permitir um marcador fenotípico para estudos de orientação genética.

PRIMEIRA PARTE

**O FILTRO SENSORIAL E O PARADIGMA DO P50
NA PESQUISA NEUROPSIQUIÁTRICA: UMA REVISÃO**

PRIMEIRA PARTE

O Filtro Sensorial e o Paradigma da Supressão do P50 na Pesquisa Neuropsiquiátrica: uma Revisão

Eduardo Sörensen Ghisolfi, Diogo O. Souza, Diogo Rizzato Lara.

Departamento de Bioquímica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Departamento de Bioquímica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

1. Conceito de Filtro Sensorial (*Sensory Gating*)

O conceito de filtro sensorial, mais conhecido na literatura pela expressão em língua inglesa *sensory gating*, tem sido apresentado de várias maneiras. Fundamentalmente declarando a existência de uma função de filtro que deixa passar alguns estímulos (os relevantes), impedindo outros (os supostamente irrelevantes) de perturbarem o funcionamento dos centros corticais de associação. As principais medidas postuladas para o filtro sensorial são o paradigma do potencial evocado auditivo P50 e a Inibição por Pulso Prévio (*prepulse inhibition*), mais conhecida na literatura internacional como PPI. A seguir reproduzem-se algumas das conceituações típicas da literatura, representativas do pensamento dos principais grupos que atualmente trabalham neste campo de pesquisa, com maior enfoque no paradigma do potencial evocado P50.

Do grupo da Universidade da Califórnia:

“Déficits de inibição e filtro estão presentes nos pacientes com esquizofrenia e têm sido mensurados por um paradigma do tipo teste-condicionante que utiliza o potencial evocado auditivo P50. Neste paradigma a primeira deflexão positiva ocorrendo por volta de 50 ms após o estímulo é medida em resposta a cada um de dois cliques que estão tipicamente afastados 500ms (intervalo interestímulos). A resposta do P50 ao primeiro estímulo (condicionante) é tipicamente maior, enquanto o segundo clique (teste) usualmente elicitava uma resposta que normalmente é inibida ou filtrada, de menor amplitude. A este fenômeno chamamos de supressão do P50, ou filtro do P50. Esta supressão representa uma inibição central que previne uma inundação sensorial. Acredita-se que a falha na inibição ou no filtro da informação sensorial possa levar à sobrecarga que resulta em fragmentação cognitiva e sintomas do tipo psicótico.” (Light e cols 1996).

Do grupo da Universidade do Colorado:

“O filtro sensorial auditivo é um dispositivo eletrofisiológico que têm sido empregado na pesquisa básica e clínica para elucidar as bases neurobiológicas dos prejuízos perceptuais e atencionais associados com a esquizofrenia e outras doenças.” (Kinsley e cols 2001).

Do grupo da Universidade do Texas:

“O filtro sensorial é uma função complexa, multi-estágio e multifacetada, que se acredita proteger os centros corticais superiores de serem invadidos por um afluxo de estímulos sensoriais irrelevantes. A falha destes mecanismos é hipotetizada como um dos mecanismos subjacentes ao desenvolvimento de estados psicóticos.” (Boutros e cols 1995).

“Uma definição ampla de filtro sensorial se refere à habilidade do cérebro para modular sua sensibilidade aos estímulos sensoriais aferentes. Esta definição permite que o conceito de filtro inclua tanto a capacidade de minimizar ou parar de responder a um estímulo irrelevante (*gating out*) quanto a de responder novamente (*gating in*) quando um estímulo novo é apresentado ou quando ocorrem mudanças.” (Boutros e cols 1999a).

2. O Paradigma do P50: Introdução e Definições Principais

A supressão do componente P50 do potencial evocado auditivo tem sido usada na pesquisa neuropsiquiátrica nos últimos 20 anos (Adler e cols. 1982; Clementz e cols. 1998). A onda P50 é um potencial evocado auditivo de pequena amplitude que ocorre cerca de 50 ms após o estímulo sendo tipicamente medida como resposta a repetidos estímulos auditivos (por exemplo, cliques). A supressão do P50 auditivo é medida através da promediação de múltiplas respostas eletroencefalográficas aos pares de cliques que servem de estímulo e estão usualmente separados por cerca de 500 ms. Esta supressão é comumente expressa como uma razão entre o segundo P50 evocado e o primeiro deles. Tal grandeza é conhecida como Razão do P50 – na língua inglesa, *P50 Ratio* – geralmente expressa como uma percentagem.

Outro índice muito utilizado é o de Supressão do P50 (*P50 Suppression*), que é a própria fração complementar da Razão do P50, querendo representar a diminuição relativa da resposta evocada pelo segundo clique em relação àquela evocada pelo primeiro. Estes índices se correlacionam da seguinte forma:

$$\text{Razão do P50} = S2/S1$$

$$\text{Supressão do P50} = 1 - \text{Razão do P50}$$

$$= 1 - S2/S1$$

$$= (S1 - S2)/S1$$

O P50 também aparece na literatura algumas vezes referido como P1, designação dada por alguns autores para este potencial evocado auditivo em humanos (Miyazato e cols 1995).

Representa-se a seguir um padrão destes potenciais, em indivíduos normais e em pacientes com esquizofrenia, mostrando a relação entre as amplitudes da resposta ao estímulo condicionante e ao estímulo teste.

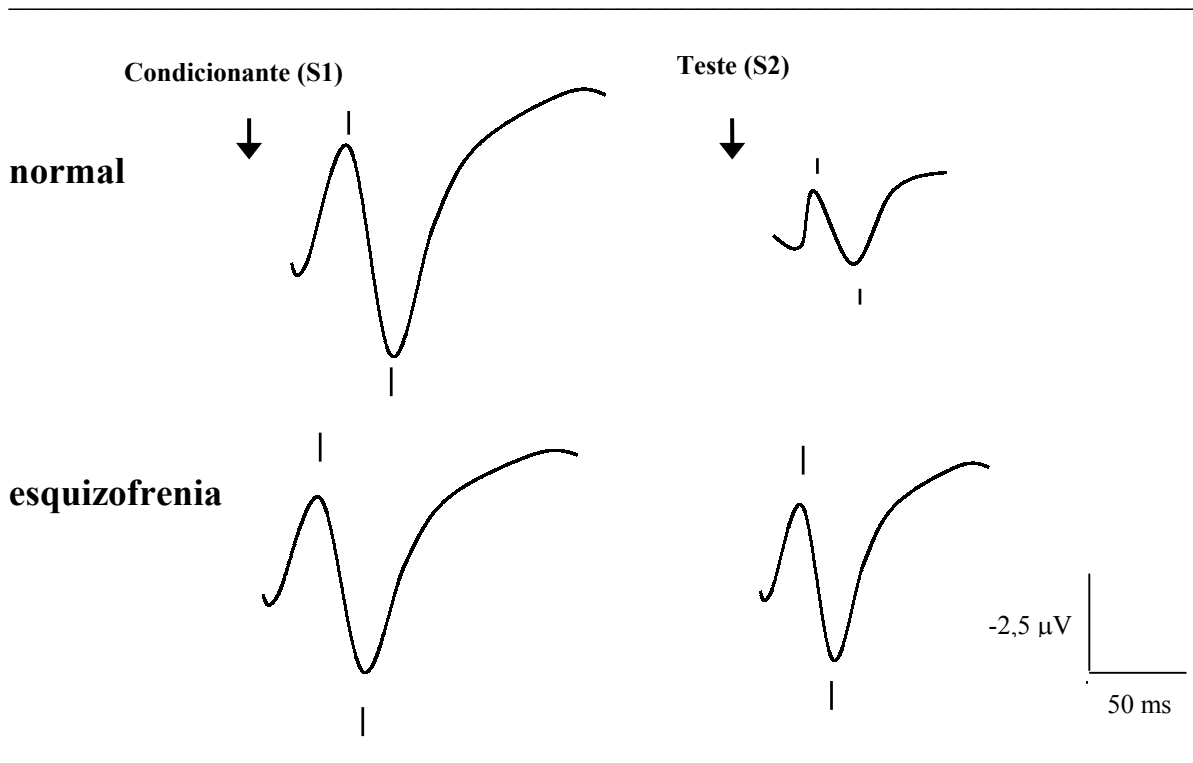


Figura 1. Comparação entre as respostas típicas ao estímulo condicionante (S1) e ao estímulo teste (S2) nos indivíduos normais e na esquizofrenia.

3. Registro de anormalidades no filtro sensorial pelo P50, um resumo histórico das metodologias e técnicas utilizadas.

3.1. Supressão do P50 em indivíduos normais

A supressão do P50 evocado em resposta a repetidos estímulos foi observada em indivíduos normais antes do achado da anormalidade de supressão nos pacientes com esquizofrenia. (Chapman e cols 1981; Davis e cols, 1996; Erwin e Bushwald 1986;

Finkenzeller e Keidel 1975; Fruhstorfer e cols 1970; Jerger e cols; Papanicolau e cols 1975; Roth e Kopell 1969 - apud Adler e cols 1999).

3.2. Falha da supressão do P50 na esquizofrenia

A supressão diminuída do P50 em esquizofrenia, comparada a indivíduos controles normais, foi observada por Erwin e cols (1991), Boutros e cols (1991), Braff e Geyer (1990), Judd e cols (1992), Clementz e cols (1997), Jin e cols (1997), Lambert e cols (1993), Yee e cols (1998), e também, no Brasil, pelo nosso grupo (Ghisolfi e cols 2001).

Uma das primeiras informações decorrentes desta metodologia foi a de que os pacientes com esquizofrenia apresentam uma resposta ao primeiro estímulo de menor amplitude que os indivíduos normais. Também foi observado que a onda P50 aumentava de amplitude após o tratamento com antipsicótico (Stramanis e cols 1982 apud Adler e cols 1999). Este achado foi replicado em pelo menos dois estudos, ambos tendo mostrado que a anormalidade registrada na razão das respostas não se altera com o uso de antipsicóticos de primeira geração, ou seja, que a supressão do P50 continua diminuída, muito embora a amplitude das respostas aumente com relação aos níveis registrados antes do tratamento (Freedman e cols 1983; Adler e cols 1990).

Kathmann e Engel (1990), por outro lado, acharam uma supressão diminuída em ambos, nos pacientes com esquizofrenia, mas também nos controles normais. Posteriormente, os mesmos autores ao tentarem replicar seus achados obtiveram, então, forte supressão do P50, atribuindo tal discrepância às dificuldades de replicação da metodologia.

No estudo de Erwin e cols (1991) a falha de supressão apresentada pelos pacientes com esquizofrenia foi correlacionada com gravidade da sintomatologia. De acordo com os autores os resultados obtidos forneciam evidência de que, assim como em gatos, em humanos o P50 seria gerado no tálamo, sendo consistente com a hipótese de disfunção talâmica na esquizofrenia.

3.3 Tipos de estímulo (trem ou duplo-clique)

Alguns grupos usam um estímulo composto por um trem de pulsos em seqüência, ao invés do duplo clique, atualmente mais correntemente empregado. Erwin e cols (1991) mostraram déficit de supressão entre pacientes com esquizofrenia utilizando um trem de pulsos; já Grillon e cols (1991) não observaram a mesma alteração.

Tendo em vista que o componente do potencial evocado auditivo P50 vinha sendo, até então, medido com o uso de duas técnicas – a de estímulos repetitivos, em trem, e o paradigma teste-condicionante (CT) –, Cardenas e cols (1997) realizaram um experimento com o intuito de comparar os registros obtidos por ambas as técnicas num mesmo grupo de indivíduos, com idênticos equipamentos e cuidados técnicos e com intervalos interestímulos comparáveis. No protocolo CT um longo intervalo entre os pares de cliques assegura a plena recuperação do P50, fazendo com que o substrato neuronal esteja pronto a responder ao próximo estímulo condicionante. A análise topográfica dos resultados evidencia fortemente que se tratam dos mesmos componentes, medidos através dos dois paradigmas. Em ambos, a amplitude do P50 diminuiu a medida em que foi reduzido o intervalo interestímulos, entre o teste e o condicionante. Houve uma tendência para as amplitudes obtidas pelos estímulos repetidos serem menores do que a amplitude da onda teste no paradigma CT. Conseqüentemente este resultado sugere que o intervalo de repetição, no trem de estímulos, deva ser longo, de pelo menos 300 ms. Contudo, este estudo foi realizado em indivíduos normais, não tendo necessariamente validade externa para outros grupos clínicos (Cardenas e cols 1997).

3.4. Intervalos interestímulos (ISI)

Procurou-se então comparar diversos níveis de intervalo interestímulos (*interstimuli interval*), ou seja, o intervalo entre o condicionante e o teste. Foram comparados pacientes com esquizofrenia e indivíduos normais com ISI de 500 ms, 150 ms, e 75 ms. Os pacientes esquizofrênicos apresentaram supressão empobrecida para 500 ms e para 150 ms de ISI, mas a maioria deles apresentou boa supressão com 75 ms de intervalo. Os voluntários normais mostraram boa supressão em todos os intervalos. Estes resultados sugerem que embora haja comprometimento funcional dos mecanismos de filtro sensorial que agem em intervalos longos, outros substratos neuronais, correspondendo a mecanismos que agem em intervalos curtos, parecem estar preservados na esquizofrenia (Nagamoto e cols 1989).

Os mesmos pesquisadores procuraram estabelecer em que região de registro a falha de supressão é mais evidente, tendo observado que isto ocorre no *vertex* (em Cz). Além disso procuraram avaliar a capacidade de supressão com um outro intervalo interestímulos, de 100 ms, evidenciando que nesta situação os pacientes esquizofrênicos também mostravam um filtro sensorial normal (Nagamoto e cols 1991).

Apenas mais recentemente o interesse novamente recaiu sobre a magnitude do ISI. O efeito de ISI maiores sobre o filtro sensorial foi bem documentado num trabalho mostrando que a inibição responsável pelo filtro sensorial, em voluntários normais, ocorre nos primeiros 500 ms após a apresentação do estímulo, não ocorrendo efeito significativo para os ISI de 750 ms e 1000 ms (Dolu e cols 2001).

3.5. Replicabilidade e confiabilidade

Valores similares e reprodutíveis costumam ser obtidos para as latências de S1 e de S2 (em torno de 50 ms). A confiabilidade para a razão do P50, contudo, demonstrou-se menor, sendo mais sensível para variáveis não controladas, o que indicou a necessidade de se complementar a validação e a padronização do método (Boutros e cols 1991).

Problemas na replicabilidade do exame, avaliado por teste e reteste têm sido relatados por diversos pesquisadores (Smith e cols, 1994). Além da utilização de múltiplos eletrodos de registro, o controle de possíveis fatores de confusão – como uma atividade catecolaminérgica aumentada em resposta, por exemplo, ao estresse – tem sido útil para melhorar a confiabilidade do procedimento.

Desde então, a seleção da razão do P50 (a relação entre a amplitude da resposta do estímulo teste e a amplitude da resposta do estímulo condicionante) como a variável de interesse primário tem sido alvo de considerável discussão. As razões têm problemas inerentes na sua replicabilidade, em função das suas propriedades matemáticas (Cardenas e cols 1993; Smith e cols 1994). Por exemplo, todas as medidas de potencial evocado cerebral incluem um sinal e um ruído, ambos da mesma natureza eletromagnética. Se o nível de ruído é alto, ele afetará tanto o numerador quanto o denominador, fazendo com que a razão se aproxime da unidade, à medida que o ruído aumenta. Todavia, ainda assim, Smith e colaboradores compararam os resultados de várias medidas de amplitudes e das razões, em várias combinações possíveis, e, embora a replicabilidade da razão entre S1 e S2 não tenha sido, entre os parâmetros adotados, o melhor, foi o que mais claramente conseguiu distinguir o grupo de pacientes dos controles (Smith e cols 1994), razão pela qual é a medida padrão utilizada pela literatura como índice de filtro sensorial.

Tomando-se uma série de cuidados para evitar possíveis vieses e a contaminação do sinal com ruído (como evitar movimentos oculares ou quaisquer outros movimentos musculares durante o registro, usar controle eletro-oculográfico para excluir os registros com artefato e usar boas instalações, capazes de filtrar o ruído eletromagnético externo), tem-se

garantido uma boa replicabilidade dos achados, sendo o P50 capaz de mostrar diferenças categoriais entre várias entidades clínicas, bem como efeitos de modulação farmacológica nestes indivíduos, embora a replicabilidade para um mesmo indivíduo seja menor do que para o grupo.

Apesar da convergência significativa dos resultados, há razoáveis diferenças entre as técnicas utilizadas pelos diversos laboratórios que realizam tal pesquisa, tanto na maneira como são apresentados e escolhidos os estímulos, quanto na metodologia utilizada para análise dos potenciais evocados (Adler e cols 1999).

3.6. Variabilidade espacial e o registro através de sítio único ou múltiplos sítios

Uma importante diferença metodológica reside no uso de múltiplos sítios de registro, ao invés de um único eletrodo no *vertex* (Judd e cols 1992; Clementz e cols 1998; Cardenas e cols 1993).

Segundo Judd e cols (1992), os pacientes com esquizofrenia apresentaram um déficit significativo do filtro sensorial nos sítios de registro frontal, parietal e central, com uma tendência não significativa do déficit ser mais pronunciado na região frontal, refletindo uma perda regionalmente difusa da supressão do P50 neste grupo clínico.

O paradigma da supressão do P50 já havia se mostrado útil na pesquisa neuropsiquiátrica, sendo capaz de distinguir, como grupo, entre os pacientes esquizofrênicos e controles. Contudo a utilidade clínica do método - empregando um canal único para registro do EEG - estava sob questionamento, devido aos problemas na replicabilidade. Neste sentido, Cardenas e cols (1993) propuseram o modelo de dipólo como uma maneira de aumentar a replicabilidade das mensurações, pela hipótese de que se poderia contrapor o ruído obtido nas duas derivações e também por se utilizar a variável topográfica. Num experimento conduzido para testar tal hipótese, os autores concluíram que o modelo do dipólo havia sido útil, não apenas para aumentar significativamente a replicabilidade, mas também para identificar e decidir quando não havia uma resposta do P50 já ao primeiro estímulo. Embora a onda seja máxima quando aferida através do vértice, o uso de outros locais para registro do vetor elétrico melhora a confiabilidade do procedimento (Cardenas e cols 1993).

A variabilidade espacial do sinal gerado pelo P50 foi avaliada num estudo de Erwin e cols (1994), onde os autores chegaram à conclusão de que existem pelo menos dois componentes principais nos quais o P50 pode ser decomposto pela análise (e, reciprocamente, dois a partir dos quais pode ser composto): i) um fator bilateral com derivações positivas

correspondendo aos eletrodos das regiões fronto-centrais (FC3 e FC4) e derivação negativa em F7 e F8; ii) e um fator de linha média com intensidade máxima em FCz e derivações negativas em localização occipital. Este trabalho levanta a possibilidade de que o estudo das anormalidades do filtro sensorial na esquizofrenia devessem levar em conta estes componentes, que responderiam por diferentes tipos de anormalidade (Erwin e cols 1996). Não se tem conhecimento do emprego posterior desta forma de análise por outros grupos de pesquisadores que estudam o filtro sensorial. O mesmo grupo, por sua vez, continuou trabalhando com medidas mais simples do P50, ao invés de adotar a metodologia proposta (Erwin e cols 1998).

3.7. Variabilidade dos resultados entre blocos de uma mesma sessão

Uma análise metodológica replicou a supressão do P50 entre pacientes com esquizofrenia e voluntários normais, tendo replicado o resultado de déficit de supressão, que se deve fundamentalmente à diferença entre S1 e S2 – que se encontra diminuída nos pacientes esquizofrênicos – e não à amplitude de S1 isoladamente – que também se mostrou diminuída em relação aos controles. Além disso os pesquisadores relataram que a perda da supressão na esquizofrenia parecia estar mais pronunciada durante o primeiro do que durante o segundo bloco de registro. Desta forma, sugerindo que poderia ser interessante avaliar as alterações da resposta do P50 ao longo do tempo, tanto em voluntários normais quanto em pacientes com esquizofrenia (Clementz e cols 1997).

Contudo, as alterações que podem ocorrer dentro de uma mesma sessão de registro, no processamento dos resultados do paradigma teste-condicionante do P50 como medida do filtro sensorial já haviam sido especialmente estudadas por Waldo e cols (1992) e por Lamberti e cols (1993). Neste último trabalho foram avaliados 28 indivíduos normais, tendo se utilizado um total de 120 estímulos auditivos do tipo duplo clique, com 110 dB de intensidade e 0,04 ms de duração cada, separados de 500 ms de intervalo interestímulos, repetidos a cada 10 s. Nos primeiros 30 deles a supressão média foi de 60,5% diminuindo para apenas 19,1% durante os últimos 30 pares de cliques. A supressão média ao longo dos 120 estímulos foi de 25,4%. Desta forma, os autores concluíram que a supressão do P50 é um processo dinâmico em indivíduos normais e que investigação complementar é necessária para elucidar completamente os fatores que influenciam a resposta do P50 (Lamberti e cols 1993). Também no trabalho de Waldo e cols (1992) foram encontradas variações temporais.

No estudo de Ward e cols (1996), por outro lado, não foram observadas diferenças significativas entre um total de 5 blocos de registro com 32 ondas promediadas em cada bloco.

3.8. Intensidade do estímulo auditivo

A resposta da supressão do P50 com relação à intensidade do estímulo sonoro aplicado não havia sido testada até 1995, quando Griffith e cols conduziram um experimento neste sentido, tendo mostrado que a maior diferença entre os níveis de supressão do P50 entre pacientes com esquizofrenia e voluntários normais se dava a uma intensidade de estímulo de 50 dB acima do limiar de acuidade auditiva (ALAA), para o protocolo mais corrente na época e mesmo hoje, utilizando-se o paradigma do duplo-clique e um ISI de 500 ms. Também foram avaliadas as intensidades de 30 dB ALAA, mostrando diferença entre os grupos, embora menor do que a registrada com 50 dB ALAA. Para 70 dB ALAA não se conseguiu diferenciar os grupos com significância estatística. Neste estudo também se evidenciou que os movimentos oculares concomitantes, com qualquer intensidade de estímulo, podiam levar à perda da supressão mesmo em indivíduos normais (Griffith e cols 1995).

3.9. Cuidados com o paciente e com a análise dos dados

A posição em que os pacientes realizam o exame não parece modificar a resposta observada. Não se observou diferença entre os potenciais evocados quando os registros eram obtidos com os sujeitos deitados ou sentados (McCallin e cols 1997).

O exame também se mostrou exequível e confiável quando obtido de registros em que os pacientes estão em vigília ou dormindo, desde que em sono REM (Kisley e cols 2001).

Uma revisão sobre a escolha dos parâmetros dos filtros digitais utilizados na análise dos PEA foi escrita por Freedman e cols (1998).

3.10. Perda da sincronização das respostas S1

Além da falha de supressão e de uma amplitude diminuída para S1, os pacientes com esquizofrenia podem apresentar latências diminuídas com relação aos indivíduos normais (Ward e cols 1996). Em função disto surgiu a hipótese de que um P50 menor possa ser o resultado da perda da sincronização na resposta ao estímulo auditivo, a qual por sua vez

representaria um estado de hiperexcitabilidade do substrato neuronal. Tal ponto de vista levou à chamada análise por medida única (*single trial analysis*), onde é realizada a análise de cada resposta evocada por um duplo clique separadamente – ao invés de usar uma onda promediada, resultante da composição das repostas a algumas dezenas de duplos-cliques – na tentativa de avaliar a magnitude da variação das latências, considerada como representativa do grau de dessincronização. Inicialmente não houve consenso quanto à validade desta metodologia. Alguns trabalhos registraram a dificuldade de se separar ruído do sinal utilizando-se um método automatizado para análise (Freedman e cols 1996). Contudo outros trabalhos mostraram resultados úteis com a utilização de técnicas modificadas, especialmente a análise não-automatizada dos resultados. Tais estudos mostraram que uma resposta diminuída ao primeiro estímulo, bem como a perda da função de filtro sensorial, estariam correlacionadas pela perda da sincronização em resposta ao estímulo (Zouridakis e cols 1997, Jin e cols 1997).

Zouridakis e cols (1997) estudando os potenciais evocados singularmente, quando o estímulo era distribuído aos pares (S1 seguido de S2), chegaram à instigante conclusão de que a amplitude S1 em resposta ao primeiro estímulo encontra-se grandemente sincronizada nos indivíduos normais mas não nos pacientes com esquizofrenia, em que, para um ISI curto, o primeiro estímulo (S1) resulta numa sincronização do EEG produzindo uma resposta de maior amplitude, enquanto o segundo estímulo causa oposição de fase resultando numa menor amplitude média do potencial evocado. Em particular, S1 está altamente sincronizada nos indivíduos normais mas não naqueles com esquizofrenia, enquanto S2 está dessincronizada nos dois grupos (Zouridakis e cols 1997). Embora a falta de sincronização possa resultar num S1 diminuído para os pacientes com esquizofrenia o mesmo fenômeno não ocorre com relação a S2, indicando a existência de outro mecanismo, correspondente à falha de inibição da resposta do S2.

Jin e cols (1995) passaram a estudar a resposta ao P50 utilizando também um protocolo de análise por medida única (*single trial analysis*), visando avaliar melhor o mecanismo subjacente à supressão do P50.

Quando as ondas únicas foram analisadas conjuntamente por uma técnica de montagem que reproduz o efeito da promediação, os resultados tradicionais como um baixo potencial da resposta ao primeiro clique e uma supressão pobre do segundo P50 foram replicados nos pacientes esquizofrênicos, quando comparados aos voluntários normais. Contudo o protocolo de aquisição utilizado permitia também a análise da variação da latência, que se postulou ser maior nas repostas evocadas pelos pacientes com esquizofrenia, o que

poderia explicar o fato dos potenciais evocados pelo primeiro estímulo serem realmente mais baixos, já que perderiam a sincronização.

Com o uso da análise por medida única observou-se de fato, com significância estatística, que os pacientes esquizofrênicos apresentam maior variabilidade de S1 do que os voluntários normais. Quando as ondas foram remontadas eliminando-se o efeito da variabilidade temporal (o efeito *jitter*) não se observou diferença entre a magnitude do potencial evocado por ambos os grupos. Com este tipo de análise também não se conseguiu mais verificar alteração da supressão no grupo dos pacientes esquizofrênicos, com o que estes autores postularam que a inconsistência temporal de cada resposta individual poderia ser de significância fisiológica, mas que não seria por si só evidência de anormalidades do filtro sensorial na esquizofrenia (Jin e cols 1995). Este estudo foi reanalisado pelos mesmo grupo de investigadores, utilizando uma técnica matemática ligeiramente modificada, chegando a resultados similares (Jin e cols 1997).

Outros grupos também trabalharam com a análise de registros únicos usando o paradigma de duplo clique, realizando um procedimento computadorizado e objetivo para avaliar a variabilidade temporal na resposta dos potenciais evocados cerebrais de esquizofrênicos. Os resultados de cada registro individual foram comparados com o da onda promediada, com o objetivo de avaliar a variabilidade das latências (Patterson e cols 2000). Os pacientes esquizofrênicos apresentaram maior variabilidade temporal do que os controles. A correção para esta variabilidade, quando os registros são promediados alinhadamente com relação ao P50, faz com que a amplitude do P50 aumente, tanto para esquizofrênicos quanto para os controles. Os pacientes esquizofrênicos apresentaram menor resposta do P50 e menor supressão do que os controles antes, mas não após a correção para a variabilidade temporal. Estes achados sugeriram, na opinião dos autores, que a variabilidade temporal contribui significativamente para o filtro sensorial como avaliado no paradigma do P50, podendo se constituir num novo índice para o déficit inibitório e atencional na esquizofrenia (Patterson e cols 2000).

3.11. Estudos sobre a natureza do P50

O paradigma do tipo *odd-ball* fornece uma medida da diferença da resposta cerebral a estímulos que se mostram em proporções diferentes em uma série, sendo um mais freqüente do que o outro. Boutros e cols formularam a hipótese de que, se o efeito de atenuação é uma simples falta de recuperação, não se observaria nenhuma aumento na amplitude aos estímulos

infreqüentes. Se, por outro lado, houver um mecanismo inibitório ativo e específico de filtro sensorial poderíamos esperar que o cérebro se reorganizasse em tão pouco tempo quanto 50 ms após a apresentação do estímulo. Dados preliminares apontaram para a segunda possibilidade (Boutros e cols 1993). Num trabalho subsequente, potenciais evocados auditivos no paradigma *odd-ball* foram registrados em voluntários saudáveis com o intuito de elucidar este dilema. Em todas as localizações cerebrais estudadas as amplitudes do P50 foram maiores com relação a estímulos infreqüentes. Assim postulou-se que o aumento na amplitude do P50 reflete o reconhecimento do sistema aos estímulos novos, ou *gating in* da aferência sensorial. A razão entre as amplitudes de resposta aos estímulos infreqüentes (novos) e freqüentes (portanto já conhecidos) foi significativamente maior na região posterior dos lobos temporais. Estes resultados fornecem evidência de que os lobos temporais possam estar significativamente envolvidos no processamento sensorial auditivo (Boutros e cols 1995).

Num estudo que avaliou pelo paradigma *vai-não-vai* (*go-no-go*) vários componentes do PEA, observou-se que as latências do P50 foram significativamente menores nos estímulos alvo do que nos não-alvo. O N200 e o P300 foram positivamente associados com os tempos de reação, entretanto as latências do P50 mostraram associação negativa com os tempos de reação, sendo a correlação negativa com F3 a maior. Com relação à localização da fonte do P50, sugere-se neste estudo que a ativação quer do próprio sistema ativador ascendente, quer da área pré-motora esquerda por este sistema podem afetar a velocidade de resposta da reação (Ninomiya e cols 1997).

Ninomiya e cols (2000) procuraram continuar o estudo da natureza do P50 avaliando-o em duas condições: com tons puros e tons mistos. Para cada condição, quatro intensidades de estímulos foram utilizadas: 55, 70, 85 e 100 dB de nível de pressão sonora. Avaliou-se o P50 através do paradigma do duplo clique. As amplitudes do P50 aumentaram com estímulos até 85 dB, decrescendo com estímulo de 100 dB. O número de bandas de freqüência no estímulo não afetou a amplitude do P50. Estes resultados reforçam a idéia de que a onda P50, de fato, represente o filtro sensorial em humanos (Ninomiya e cols 2000).

Um dos primeiros estudos que procurou avaliar a possibilidade do potencial P50 ser devido a uma sobreposição de potenciais diversos compete a este mesmo grupo de pesquisadores japoneses, que desenharam um experimento em que se manipulavam as condições de discriminação de estímulo conjuntamente com a dificuldade de resposta motora através do uso de tarefas (de contagem, *vai-não-vai* fácil e difícil, reação de escolha) que foram correlacionadas por análise fatorial. Os pesquisadores não conseguiram diferenciar o componente auditivo das repostas motoras concomitantes para a latência de 50 ms (Ninomya

e cols 1997). Em nossa opinião, contudo, este trabalho apenas limita a possibilidade de aplicação do método para situações em que não haja atividade motora significativa, o que acontece na imensa maioria dos estudos que utilizam o P50, que procuram controlar este possível viés como condição *default*.

Tentando elucidar a natureza do potencial evocado auditivo Chen e cols (1997) obtiveram registros utilizando uma série de diferentes condições. Os eletrodos de referência foram testados na posição lobos da orelha ligados e na balanceada não-cefálica. As características do estímulo podiam ser ou um clique ou a voz humana. Também foram testadas tarefas como a contagem e a reação simples. Os registros EEG foram obtidos de Cz, Pz, C3, C4, T3 e T4 de acordo com o sistema 10-20, com referência em Fz. Dois grupos de localização dos eletrodos foram utilizados para a análise estatística: um grupo na linha média (Fz, Cz e Pz) e outro lateral (T3, C3, Cz, C4 e T4). Os resultados mostraram que as amplitudes na posição balanceada-cefálica foram significativamente maiores do que na de lobos da orelha ligados, tanto para os registros obtidos na linha média quanto em situação lateral. A amplitude do P50 pela estimulação da voz foi significativamente maior do que pelo tom na situação de eletrodos laterais apenas. As latências do P50 usando o paradigma da reação simples foram significativamente menores do que as obtidas com a tarefa de contagem para ambas situações. Estes resultados também sugeriram que vários fatores podem afetar a amplitude e as latências da resposta do P50, incluindo respostas motoras.

Considerando que o potencial auditivo P50 possa ser um somatório de sinais, o intervalo interestímulo e os períodos de repouso entre blocos de registro foram avaliados por Onitsuka e cols (2000). Vários parâmetros foram utilizados, incluindo potenciais elétricos e magnéticos: P50, P50m, N100 e o N100m, registrados simultaneamente, assim como os dipolos do P50m e do N100m. Os indivíduos pesquisados foram 12 adultos saudáveis e destros. Quatro situações foram avaliadas: (1) a cada 1,5 s / com repouso, (2) a cada 1,5 s / sem repouso, (3) a cada 0,5 s / com repouso, e (4) a cada 0,5 / sem repouso. Estímulos auditivos foram apresentados num total de 880 vezes para cada condição. O potencial evocado auditivo e os campos magnéticos foram registrados. Não houve efeito significativo do ISI sobre as amplitudes do P50, mas as amplitudes do P50m na condição de ISI igual a 0,5 s foram significativamente menores do que os obtidos na condição de um ISI de 1,5 . O N100 e o N100m foram significativamente menores com 0,5 s de ISI do que para 1,5 s de ISI. As amplitudes de N100 e o N100m na condição de repouso foram significativamente maiores do que na condição sucessiva. Os dipólos para o P50m foram significativamente mais profundos e mais anteriores do que o de N100m no córtex auditivo primário. Deste estudo, os autores

concluem que outras estruturas centrais além do córtex supratemporal contribuem para o P50 e que o P50 em humanos representa potenciais superponíveis somados (Onitsuka e cols 2000).

Light e Braff (1998) conduzem uma revisão metodológica onde expressam a opinião de que o paradigma do P50 continua válido e instigante como método de pesquisa na neurobiologia básica, especialmente quando as razões do P50 são levadas em conta, ao invés do valor absoluto ou das diferenças entre as amplitudes, relatando, também, um fenômeno curioso, de que as amplitudes médias relatadas nos trabalhos que avaliam o P50 estão diminuindo ao longo do tempo, mostrando possivelmente um efeito da melhoria das condições técnicas de registro e processamento do sinal obtido, capaz de levar a uma melhora do nível de sinal-ruído (Light e Braff 1998).

Tabela 1. Métodos de registro do P50.

Tabela Métodos	Tradicionais (mais antigos)	Variantes (mais novos)
Tipo do estímulo	trem de pulsos em seqüência	duplo clique
Intensidade do estímulo	Fixa (p.ex. 80 dB)	Variável (p. ex. 60 dB acima do limiar de acuidade auditiva)
Posição do paciente	Deitado	Sentado
Registro	um único eletrodo no vertex (+) referido às mastóide ligadas	múltiplos sítios
Controle EOG	com	sem
Controle EEG	sem	com
Estado sono/vigília	desperto	em sono REM
Janela de aquisição	estreita	ampla
Uso de tarefa	sem tarefa	odd-ball, outras tarefas
Natureza da onda	promediação (de 16 a 64 ondas)	single trial
Análise	automatizada	manual
Uso de filtros	7 pólos	outros

Em nossa opinião, o paradigma do P50 continua sendo capaz de mostrar diferenças e/ou alterações no processamento auditivo entre várias condições fisiopatológicas diversas, que podem ser decorrentes da natureza (quanto a traço e quanto a estado), ou então decorrentes da ação de diferentes modulações da bioquímicas cerebral, constituindo-se um método útil aos nossos propósitos.

Quanto à natureza do gerador do componente P50 auditivo, muitas estruturas parecem estar concomitantemente associadas, como o hipocampo, o tálamo, o cortex supratemporal e, em especial, a via ativadora do sistema reticular.

4. Modelo animal

Light e Braff (1999) apresentam uma introdução ao estudo do modelo animal:

“A inibição por pulso prévio da resposta e a supressão do potencial evocado auditivo P50 são usadas costumeiramente para avaliar prejuízos na regulação dos substratos neurais e para determinar a significância clínica dos déficits inibitórios da esquizofrenia. Indivíduos com transtorno de personalidade esquizotípica assim como familiares clinicamente não afetados de pacientes com esquizofrenia mostram déficits na supressão do P50 e do PPI. Estas populações do ‘espectro da esquizofrenia’ não estão grosseiramente psicóticas nem estão recebendo medicação antipsicótica. Portanto, presume-se que os déficits de supressão reflitam uma característica nuclear de anormalidade de processamento da informação ligada à esquizofrenia. Vários estudos têm mostrado que os déficits de filtro sensorial são clinicamente associados com escores clínicos para sintomatologia psiquiátrica, alterações de pensamento e déficits neuropsicológicos em esquizofrenia. Além disso recentes estudos farmacológicos em humanos têm indicado que o déficit de filtro sensorial pode ser revertido por compostos racionalmente escolhidos. Estudos em modelo animal têm mostrado convergência geral com os estudos em humanos e podem levar à identificação de novas e eficazes medicações antipsicóticas para pacientes com esquizofrenia.” (Light e Braff 1999).

Vários grupos têm trabalhado com modelos animais para a avaliação do filtro sensorial, especialmente em ratos, camundongos e gatos.

Os primeiros estudos em animais estabeleceram a presença de um potencial evocado auditivo de média latência que se caracteriza por: a) dependência do estado de sono; b) baixa frequência de seguimento, isto é, rápida habituação com a repetição dos estímulos; c) bloqueio com a exposição ao antagonista colinérgico escopolamina – a maioria dos grupos de pesquisa que iniciaram o estudo em modelo animal estavam especialmente interessados em avaliar a modulação colinérgica do filtro sensorial auditivo. Este potencial evocado registrado no *vertex* é semelhante ao registrado em humanos, chamado de paradigma do P50, ocorrendo

como uma deflexão positiva que inicia por volta de 50 ms após o estímulo. Em gatos ocorre fenômeno semelhante num potencial que ocorre entre 20 e 25 ms de latência que recebe a denominação de onda A. Potenciais análogos foram verificados em ratos, num estudo especialmente planejado, onde animais intactos tiveram seus potenciais evocados registrados. Verificou-se: a) a existência de um potencial registrado no *vertex* com 11 a 15 ms de latência, chamado de P13 e de um potencial registrado no córtex auditivo com 7 a 11 ms de latência, denominado Pa; b) o P13 pode ser registrado durante a vigília e durante o sono paradoxal, mas esteve ausente no sono de ondas lentas; c) o P13 sofreu marcada atenuação quando as taxas de estimulação foram menores do que 1 Hz enquanto o Pa não; d) o P13, mas não o Pa, foi bloqueado por baixas doses de escopolamina (Miyazato e cols 1995).

O potencial evocado auditivo N40 também tem sido utilizado no modelo animal com ratos. A reprodutibilidade (a confiabilidade) do método para teste-reteste foi considerada satisfatória num estudo especialmente desenhado, concluindo que o modelo pode ser usado, embora se sugira cautela com relação a utilização de desenhos de experimentos que usem medidas repetidas, muito freqüentes (Boutros e cols 1998).

Estudos comparativos continuam sendo feitos em ratos com a intenção de elucidar o substrato neural subjacente ao filtro sensorial. Entretanto, para uma comparação direta dos potenciais evocados em humanos e em ratos espera-se que os mesmos mostrem características semelhantes. Neste sentido, de Bruin e cols (2001) estudaram o efeito de estímulos repetitivos e do intervalo interestímulo. Os resultados deste estudo demonstraram que o filtro não está limitado a uma única área cortical ou a um simples componente de média latência. Componentes como o P17 e o N22, medidos no vértice, mostram um decréscimo em amplitude com a repetição dos estímulos. Vários componentes do *vertex* (P17, N22 e N50) mostram-se dependentes do intervalo interestímulo. Contudo nenhum intervalo ótimo foi encontrado na faixa de 200 a 600 ms, onde ocorra máxima filtragem de estímulos (de Bruin e cols 2001).

Dois modelos animais para disfunção do filtro sensorial auditivo foram utilizados num trabalho de Stevens e cols (1996). Déficits na resposta de supressão do P50 foram obtidos em: a) ratos *Sprague-Dawley* com lesão de fimbria e fórnix; e camundongos DBA/2, que apresentam menor número de receptores $\alpha 7$ -nicotínicos no hipocampo. Animais normais apresentam supressão do N40. Os ratos com lesão de fimbria-fórnix e os camundongos DBA/2 tiveram uma resposta diminuída em amplitude ao primeiro estímulo e não apresentaram supressão do segundo estímulo (Stevens e cols 1996).

Um modelo animal para esquizofrenia que utiliza lesões hipocâmpais pelo ácido cáínico em ratos adultos foi proposto por Stevens e cols em 1997. Este modelo baseou-se em estudos prévios que verificaram que injeções intracerebroventriculares de ácido cáínico alteram a anatomia cerebral e a neuroquímica numa maneira similar à observada em pacientes esquizofrênicos. Assim, o estudo teve a intenção de avaliar se a utilização deste modelo em ratos Sprague-Dawley adultos poderia mimetizar os achados de disfunção do processamento dos estímulos auditivos decorrente da administração do ácido cáínico, num paradigma de duplo clique. Os ratos controles, tratados apenas com a solução veículo apresentaram uma supressão de 40% na razão do P50, enquanto os ratos tratados com ácido cáínico não apresentaram redução do segundo estímulo em relação ao condicionante, ou seja, falharam em suprimir o P50, evidenciando disfunção compatível com o modelo de filtro sensorial. Além disso, a administração de haloperidol não conseguiu melhorar a performance de supressão nos ratos lesados, assim como ocorre em humanos. Desta forma este modelo animal possui uma anormalidade funcional que lembra a da esquizofrenia, podendo ser útil para o estudo da neurobiologia básica nesta patologia (Stevens e cols 1998).

5. A resposta ao P50 em diversas condições neuropsiquiátricas

5.1. Esquizofrenia

Num dos estudos iniciais sobre a resposta do P50 na esquizofrenia, usando o paradigma do duplo-clique foi possível demonstrar que os voluntários normais apresentavam cerca de 80% de supressão enquanto os pacientes com esquizofrenia tinham em torno de 10%. Nenhuma diferença estatisticamente significativa na supressão foi observada entre os pacientes medicados e não-medicados; contudo os pacientes não-medicados, mas não os medicados, apresentaram menor amplitude do P50 do que os controles (Freedman e cols 1983).

A maioria dos estudos não evidencia melhora significativa na razão do P50 com a estabilização da esquizofrenia. Aqui estamos levando em conta os critérios clínicos de estabilização da doença, que podem ser lidos como ausência de crise psicótica. Evidenciaram-se déficits semelhantes nos pacientes em crise (Adler e cols 1982; Ward e cols 1996) e naqueles estáveis, com menos prejuízo nas habilidades psicossociais.

A esquizofrenia foi a primeira condição a ter o P50 avaliado, mostrando uma disfunção do filtro sensorial, caracterizada por uma razão de P50 diminuída, um S1 de pequena amplitude, que aumenta com antipsicótico típico, embora a razão de P50 não melhore com o seu uso, mas melhore com o uso de antipsicóticos de nova geração como a clozapina (Nagamoto e cols 1997). Déficits similares são encontrados tanto nos pacientes com sintomas predominantemente positivos, quanto nos predominantemente negativos, avaliados pelos critérios de Andreasen. Ambos mostraram déficit de supressão do P50 e do N100 quando comparados com os controles normais, mas nenhuma diferença dentro dos subgrupos foi observada (Adler e cols 1990).

Boutros e cols (1991) compararam os subtipos da esquizofrenia, mostrando em seu trabalho que os pacientes com esquizofrenia indiferenciada ou desorganizada apresentavam amplitudes mais baixas de S1 e também menor supressão do que os pacientes com esquizofrenia paranóide e do que os controles normais ($p < 0,001$). Não foram encontradas diferenças significativas entre o grupo paranóide e os controles normais. Este estudo sugere que o fenômeno da perda da supressão é mais evidente nos pacientes do tipo desorganizado (Boutros e cols 1991).

Num estudo posterior os mesmos pesquisadores avaliaram pacientes esquizofrênicos não-medicados com antipsicóticos para determinar as características da supressão sensorial auditiva, comparando pacientes do tipo paranóide (N=13) com pacientes esquizofrênicos não-paranóides (n=11). Serviram como controles voluntários normais (n=11) e usuários de cocaína (n=11). Após duas semanas de tratamento com antipsicótico os pacientes esquizofrênicos foram reestudados. Os pacientes não-paranóides tinham nas avaliações basais S1 menores do que os controles, já os paranóides não diferiram dos controles quanto a S1. Os usuários de cocaína apresentaram também amplitudes do P50 diminuídas quando comparados com os controles. Os antipsicóticos não tiveram efeito no P50 dos pacientes paranóides, mas normalizaram as amplitudes dos pacientes não-paranóides. Estes dados sugerem que a avaliação do P50 possa ser útil na discriminação dos subtipos de pacientes com esquizofrenia (Boutros e cols 1993).

Até este momento diversos laboratórios nos Estados Unidos da América haviam replicado os achados de anormalidades no P50 de pacientes esquizofrênicos, enquanto um laboratório europeu não havia observado diferença entre os pacientes esquizofrênicos e os controles. Desta forma pesquisadores australianos empreenderam uma replicação da qual também participou o Prof. Adler, do grupo da Universidade do Colorado. Neste trabalho avaliaram 22 indivíduos normais, 11 com esquizofrenia, agudamente doentes, e 11 pacientes

com esquizofrenia estável em tratamento ambulatorial. Ambos os grupos de pacientes com esquizofrenia estavam em tratamento com doses equivalentes de medicação antipsicótica. Cinco promediações de 32 estímulos do tipo duplo-clique foram registradas para cada sujeito. Os controles normais registraram maior supressão do que os pacientes. Não foram observadas alterações significativas na supressão ao longo dos 5 blocos de registro. A supressão do P50 pelos pacientes estáveis, em acompanhamento ambulatorial, foi algo melhor do que a dos pacientes internados, em crise; contudo ambos os grupos mostraram claro déficit de supressão, quando comparados aos controles. Um método para classificar os sujeitos entre esquizofrênicos e não-esquizofrênicos, usando a média para os 5 registros promediados, foi usado com sucesso em uma regressão logística, sendo melhor do que a medida de um registro apenas. A amplitude média do estímulo condicionante S1 não diferiu entre os grupos, mas os pacientes esquizofrênicos apresentaram menores médias das latências. Não se observou neste estudo correlação da supressão do P50 com medidas clínicas da psicopatologia (Ward e cols 1996).

O efeito da medicação tem sido também alvo de avaliação em alguns estudos (Erwin e cols 1994), contudo as diferenças encontradas são poucas, como a de que os pacientes *naïve* (que nunca utilizaram tratamento farmacológico) apresentam um potencial P50 de amplitude menor do que os pacientes medicados ou os indivíduos controles. A clozapina, um antipsicótico dito atípico, mostrou-se capaz de melhorar a supressão do P50 em pacientes com esquizofrenia (Nagamoto e cols 1997). Num estudo posterior se verificou que a melhora da supressão obtida com a clozapina no tratamento de pacientes com esquizofrenia correlaciona-se com melhora no BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) e com o decréscimo dos níveis de MHPG – 3-metoxi,4-hidroxifenilglicol, um metabólito noradrenérgico (Nagamoto e cols 1999).

A eficácia clínica e a melhora da supressão do P50 em pacientes tratados com risperidona foi observado por Yee e cols (1998). Neste estudo os autores também replicaram que o déficit de supressão do P50 já está presente em pacientes que estão apresentando sua primeira crise psicótica, dando base também à idéia de que o P50 seja mesmo um marcador da vulnerabilidade para a doença, e não apenas uma seqüela da cronificação da mesma.

Tabela 2. Alterações Registradas na Esquizofrenia

Razão do P50 diminuída
S1 com pequena amplitude
S1 é menor nos pacientes não-medicados
S1 aumenta com antipsicótico típico
As latências estão diminuídas em pacientes não-medicados
Variabilidade das latências (perda da sincronia)
Razão do P50 não melhora com o uso de antipsicótico típico
P50 melhora com o uso de antipsicótico de nova geração (atípico)
Perfil de sintomas positivos não difere do de sintomas negativos
Pacientes do tipo não-paranóide tem supressão pior do que os paranóides
A supressão é diferente em pacientes em crise (menor) do que nos estáveis, mas permanece anormal em ambos os grupos

Medicações antipsicóticas atípicas têm mostrado eficácia clínica superior para os sintomas negativos e déficits cognitivos na esquizofrenia. Um estudo avaliou, através do paradigma do P50, dois grupos de pacientes, com 13 pacientes cada: um em uso de medicação antipsicótica atípica em uso de doses clinicamente eficazes de clozapina, olanzapina ou risperidona; outro composto por pacientes que recebem medicação antipsicótica típica. Os pacientes não diferiam nos dois grupos quanto à características clínicas ou demográficas. Aqueles que estavam em uso de medicação antipsicótica atípica tiveram uma supressão do P50 na faixa normal (em média, 72%). Pelo contrário, os que estavam em uso de medicação antipsicótica típica tiveram uma supressão consideravelmente baixa (em média, 27%). Estudos suplementares são necessários para elucidar os mecanismos neuroquímicos subjacentes a esta diferença no processamento sensorial (Ligh e cols 2000).

5.2. Transtorno de Personalidade Esquizotípica

O espectro da esquizofrenia inclui indivíduos com a própria esquizofrenia, seus familiares e indivíduos com personalidade esquizotípica, comumente apresentando transtornos de atenção, cognição e processamento das informações. Déficits na supressão do P50 tem alta herdabilidade, sugerindo que o déficit de filtro pode ser uma característica, um

traço comum aos indivíduos do espectro da esquizofrenia. O P50 de pacientes com transtorno de personalidade esquizotípica (TPE) foi avaliado pela primeira vez por Candenhead e col (2000), mostrando que estes pacientes apresentam menos supressão do P50 do que indivíduos normais. Logo o TPE pode compartilhar, de fato, um traço comum com a esquizofrenia e seus familiares. Também concluem seus autores que, como os pacientes com TPE apresentam déficit no filtro sensorial sem, contudo, apresentar sintomas francamente psicóticos, a falha da supressão do P50 pode ser considerada uma disfunção cognitiva nuclear no espectro da esquizofrenia (Candenhead e col 2000).

5.3. Familiares de pacientes com esquizofrenia

Familiares de pacientes com esquizofrenia, clinicamente não afetados, também podem apresentar déficit na supressão do P50 (Myles-Worsley e cols 1995). Aproximadamente metade dos familiares em primeiro grau, incluindo geralmente um dos pais apresentou déficit similar ao encontrado nos pacientes esquizofrênicos. A presença deste déficit nos pais também mostrou correlação com a história familiar positiva para a doença. Os membros da família que apresentaram déficit de supressão também apresentaram escores significativamente mais altos em várias escalas clínicas do *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* (MMPI) do que aqueles membros da família que não apresentaram déficit. Apesar do déficit na supressão do P50 os familiares que apresentaram esta falha no filtro sensorial não apresentaram outros achados característicos de pacientes esquizofrênicos não-medicados, como anormalidades da latência e da amplitude do P50 (Siegel e cols 1984).

Este resultado foi replicado por Clementz e cols (1998), usando também o paradigma do duplo-clique. Neste último trabalho, que se trata da única replicação existente, independente do grupo da Universidade do Colorado – que pesquisa ativamente o P50 como marcador fenotípico – os pacientes esquizofrênicos mostraram uma resposta diminuída do P50 ao primeiro clique, quando comparada aos normais e aos seus familiares; os pacientes e seus familiares apresentaram uma resposta aumentada ao segundo clique, não significativamente diferentes entre si. Em síntese os pacientes esquizofrênicos apresentaram pior supressão do que os controles normais ou do que seus familiares, e estes mostraram pior supressão do que os controles normais.

5.4. Transtorno Afetivo Bipolar

Um déficit no filtro do P50 foi também encontrado em pacientes bipolares. A inibição, embora se mostre normal tanto nos pacientes eufímicos quanto nos deprimidos, está alterada nos pacientes agudamente maníacos (Adler 1990, Franks 1983). Tal disfunção costuma ser reversível, ao contrário da esquizofrenia, retornando a um nível normal acompanhando a melhora do quadro clínico.

De fato, um estudo que avaliou 75 pacientes que internaram em uma unidade psiquiátrica mostrou que aproximadamente metade deles têm, agudamente, uma supressão diminuída do P50, retornando à normalidade com a melhora clínica, exceto a esquizofrenia. Este estudo postulou que a falta de supressão do P50 seja um marcador de traço para a esquizofrenia e de estado para outras condições (Baker e cols 1987).

5.5. Transtorno de Estresse Pós-Traumático

Posteriormente mostrou-se que o Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) pode apresentar uma inibição do P50 cronicamente diminuída (Adler e cols 1991 e Gillette e cols 1997). A habituação do P50 mostrou correlação significativa com a intensidade dos sintomas de reexperimentação do transtorno como *flashbacks* e pesadelos relacionados ao evento estressor (Gillette e cols 1997).

O TEPT foi novamente estudado utilizando uma técnica chamada de Decomposição do Valor Singular, e fazendo-se uso de um estímulo claramente neutro, do ponto de vista do trauma causador da psicopatologia. Neste estudo a amplitude da resposta do P50 ao estímulo condicionante não diferiu nos sujeitos com TEPT comparados aos controles. A razão do P50 estava aumentada nos indivíduos com TEPT (média = 0,41) quando comparada com os controles (média = 0,1, $p = 0,024$). Este estudo fornece evidências de que o TEPT está associado com uma piora do processamento auditivo (Neylan e cols 1999).

O filtro sensorial do P50 foi avaliado por duplo-clique medindo-se a resposta do P50 em dois grupos de pessoas com TEPT, mulheres vítimas de estupro, comparadas com mulheres hígdas pareadas para a idade, e homens veteranos de guerra, comparados com homens hígdos pareados para a idade, usando os seguintes ISI: 250, 500 e 1000 ms. Os resultados mostraram que, nas duas comparações realizadas, o filtro sensorial do potencial P50 esteve significativamente diminuído para 250 ms de ISI e que para os outros ISI houve diminuição do filtro, embora sem significância estatística. Os autores acreditam que nestes

pacientes o sistema reticular ativador esteja disfuncionante, comprometendo o filtro sensorial (Skinner e cols 1999).

Um estudo utilizou a negatividade díspar (*mismatch negativity* - MMN), um potencial evocado auditivo que reflete a operação de um detector pré-cortical da alteração do estímulo. Mulheres com TEPT, vítimas de abuso, não-medicadas, foram comparadas com 16 mulheres pareadas para idade, sem TEPT. Os PEA foram obtidos pela apresentação regular do estímulo auditivo, que diferia levemente em frequência. A MMN foi identificada na forma de onda da subtração entre os potenciais evocados pelos estímulos desviantes e os potenciais evocados pelo estímulo padrão. Foram comparados o P50, N1, P2, e N2 para os estímulos padrões e para os desviantes, além da MMN. A amplitude da MMN foi significativamente maior para o TEPT do que para os controles. A MMN foi correlacionada, no TEPT, com o escore total avaliado pela *Mississippi PTSD Symptom Scale*. Não foram observadas diferenças significativas nas repostas do P50, N1 ou P2. As diferenças significativas observadas em N2 foram devidas ao aumento da MMN nos pacientes com TEPT. Estes dados fornecem evidências de anormalidades na memória sensorial auditiva pré-consciente no TEPT enquanto os estudos mais antigos relataram anormalidades no processamento consciente. Estes dados sugerem que haja uma sensibilidade aumentada às alterações do estímulo no TEPT e implicam o córtex auditivo na patofisiologia do transtorno (Morgan e Grillon 1999).

5.6. Transtorno Obsessivo-Compulsivo

Um metabolismo da glicose anormalmente aumentado nas regiões frontais e no *caudato* tem sido descrito nos estudos com tomografia por emissão de pósitron (PET) nos pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Os estudos de perfusão e de eletroencefalografia têm sido menos conclusivos. Entretanto tratam-se de técnicas, atualmente, mais disponíveis do que a PET e, portanto, ainda reservando seu espaço na pesquisa clínica. Treze pacientes com TOC foram avaliados através de EEG quantitativa e potenciais auditivos e visuais. Seis deles também com PET. Um grupo de quatro deles também foi avaliado com o uso das técnicas antes e após tratamento com ISRS. Um aumento global da atividade elétrica beta e teta e um aumento da perfusão em região frontal foi observado. Os pacientes também mostraram aumento da atividade delta nas regiões temporal direita e frontal, juntamente com aumento da perfusão na região do gânglio basal direito, assim como uma amplitude diminuída das ondas P50 e N100 no PEA sobre os eletrodos temporais. Estas alterações foram reduzidas com o tratamento com ISRS, e foram discutidas

pelos autores deste trabalho com base na modulação serotoninérgica no TOC (Molina e cols 1995).

5.7. Transtorno de Hiperatividade com Déficit de Atenção

O Transtorno de Hiperatividade com Déficit de Atenção (THDA) também foi avaliado e comparado com a esquizofrenia através do paradigma do P50 num trabalho recente, que mediu a resposta do P50 em 16 pacientes com THDA (não-medicados), 16 pacientes com esquizofrenia e 16 voluntários normais. Não houve diferença entre qualquer dos grupos na amplitude do estímulo condicionante (S1), contudo os pacientes com esquizofrenia apresentaram maior razão do P50 (pior supressão) e maior amplitude do estímulo teste (S2) do que os pacientes com THDA ou do que os controles. Estes resultados sugerem que adultos com THDA não apresentam o mesmo déficit inibitório verificado na esquizofrenia e que os mecanismos da disfunção atencional nestas duas doenças podem ser fundamentalmente diferentes (Olincy e cols 2000).

5.8. Transtorno do Descontrole de Impulsos

Não se tem notícia de que algum estudo tenha avaliado o filtro sensorial auditivo em pacientes com descontrole dos impulsos. Contudo, recentemente foi publicado um interessante estudo que avaliou os potenciais evocados visuais com a intenção de analisar as propriedades do filtro sensorial neste grupo de pacientes. Este estudo foi montado para examinar as diferenças psicofisiológicas na impulsividade entre indivíduos que mostram um reatividade explosiva e agressiva. A amplitude e a latência para os potenciais evocados visuais de média latência (P1, N1 e P2, ou seja P50, N100 e P200) foram avaliadas pela estimulação com três fotointensidades diferentes (baixa, média e alta). Comparados aos controles não-agressivos, os impulsivo-agressivos mostraram uma amplitude P1 reduzida, o que seria indicativo de um mecanismo ineficiente de filtro sensorial. Além disso, estes sujeitos mostram um N1 aumentado em amplitude, implicando uma orientação aumentada ao estímulo. Os agressivos também exibiram latências mais curtas para P1, N1 e P2. Estes resultados sugerem, na opinião dos autores do experimento, que os indivíduos agressivos podem apresentar rápida orientação e processamento dos estímulos numa tentativa de compensar baixos níveis de reatividade no repouso. Também foi observado que os sujeitos agressivos mostraram um aumento do componente P1-N1 mais frequentemente do que os

controles, o que é consistente com achados de estudos prévios que examinaram a impulsividade e o comportamento de busca de sensações. Tem sido sugerido que os indivíduos impulsivos possam tentar compensar os baixos níveis de reatividade ao repouso desenvolvendo um comportamento que se caracteriza pela busca de estímulos. Os achados do estudo em questão corroboram esta hipótese na medida que implicam em respostas compensatórias fisiológicas similares, como evidenciado pela orientação aumentada da atenção, processamento e reatividade. Além disso um sistema de filtro sensorial comprometido nos indivíduos impulsivo-agressivos pode exacerbar estas circunstâncias e levar a déficits posteriores no processamento cognitivo (Houston e Stanford 2001).

5.9. Traumatismo crânio-encefálico

Há evidências de que o traumatismo crânio-encefálico possa produzir uma disfunção persistente da função de filtro sensorial. Hipotetiza-se que este déficit de supressão possa ser devido à dano hipocampal e/ou das suas projeções colinérgicas aferentes. Esta hipótese foi testada pela comparação dos volumes hipocampais e cerebrais totais, avaliadas por exame de ressonância magnética (MRI), entre dez pacientes com TCE que não-supressores do P50 e dez voluntários controles. Os pacientes com TCE apresentaram volumes hipocampais bilateralmente significativamente diminuídos, mesmo quando a redução no volume cerebral total era compensada por análise de covariância. O grau da perda de volume não foi correlacionado com a gravidade inicial do trauma. Estes achados correlacionam a lesão cerebral traumática com a perda da supressão do P50, que pode concorrer mesmo em traumas leves (Arciniegas e cols 2001).

5.10. Migrânea (Enxaqueca)

A habituação dos potenciais evocados cerebrais a múltiplos estímulos está diminuída no período interictal nos pacientes com migrânea. Neste sentido o P50 foi avaliado nestes pacientes, que mostraram falha na supressão do P50. Os autores postulam que a falta de filtro sensorial possa estar ligada a hipofunção monoaminérgica das vias subcortico-corticais, que supostamente causam o déficit interictal na habituação cortical a repetidos estímulos (Ambrosini e cols 2001).

5.11. Demência

Evidências de um P50 (ou P1) faltante ou marcadamente atenuado no PEA em pacientes com a Doença de Alzheimer (DA) sugerem que este método possa ter valor diagnóstico e/ou prognóstico para déficits colinérgicos na DA (Fein e cols 1994). Os estudos, até então conduzidos para avaliar esta patologia, usavam estímulos repetitivos (1 por segundo) em trem. Dado o longo tempo de recuperação do P50, todos menos o primeiro clique eram apresentados durante o período de recuperação ao clique anterior neste paradigma. Fein e cols (1994) estudaram portanto 8 pacientes com DA e 17 voluntários idosos controles, usando um paradigma que se valia de um intervalo interestímulo maior, de 7-8 segundos, o que permite examinar a geração do P50 separadamente da sua recuperação. Desta forma as ondas P50 foram identificadas na maioria dos pacientes com DA e nos controles, sem encontrar diferenças na amplitude do P50 entre os grupos, sugerindo que, se houver um déficit na supressão do P50 de pacientes com DA, ele seria o resultado de um efeito cumulativo dos estímulos repetitivos ao invés de um defeito primário na geração do P50 (Fein e cols 1994).

Alterações nos potenciais evocados acompanham os processos demenciais, já estando documentados numa série de estudos. Os potenciais evocados auditivos foram estudados, num paradigma do tipo *odd-ball*, em familiares de pacientes com Alzheimer (DA) e, portanto, indivíduos sob maior risco para a doença. As amplitudes das respostas a estímulos frequentes nestes indivíduos apresentaram-se aumentadas para P50, N100 e P300, o que pode refletir um processo de sensibilidade aumentada ao afluxo de estímulos, ou seja, a uma perda na função de filtro (Boutros e cols 1995).

Um estudo recente mostrou uma supressão diminuída do P50 em pacientes com DA, que apresentaram uma razão do P50 de, na média, 78%, comparados aos controles, que apresentaram uma razão de P50 de 52% na média (Jessen e cols 2001).

5.12. Epilepsia

O P50 também se apresenta significativamente reduzido em amplitude e prolongado em latência nos pacientes que apresentam epilepsia de lobo temporal. Os pacientes com epilepsia parcial complexa originada nos lobos temporais não mostraram diferença no seu P50 quando comparados aos controles normais. A atenuação do P50 com o aumento da frequência dos estímulos foi maior nos controles do que em qualquer dos dois tipos de epilepsia investigados. Estas alterações no P50 de pacientes com epilepsia parcial de origem no lobo

temporal sugerem uma possível origem cortical temporal para este potencial. Os autores do estudo que avalia o P50 na epilepsia também consideram a possibilidade de que as diferenças na atenuação deste potencial evocado possam estar relacionadas às alterações interictais de comportamento embora não possam descartar que se tratem de alterações induzidas pela medicação. Além disso consideram o possível uso dos potenciais evocados auditivos no diagnóstico diferencial da epilepsia (Drake e cols 1995).

5.13. Alcoolismo

Os efeitos do álcool nos potenciais auditivos evocados foi examinado por Freedman e cols (1987) em 77 indivíduos sem história de abuso de álcool. Entre estes voluntários encontravam-se gêmeos monozigóticos, dizigóticos, irmandades de filhos biológicos e adotados, todos do mesmo gênero. Álcool foi administrado até chegar-se à concentração sérica de 0,1 g/dl. Dez controles adicionais receberam placebo. A amplitude do P50 foi reproduzivelmente diminuída nos indivíduos tratados com álcool, quando comparados aos controles. Além disso observou-se um aumento em S2, e por conseqüência uma diminuição da supressão do P50 após a ingestão de álcool. Esta alteração, representativa de um filtro sensorial diminuído, foi variável entre os indivíduos, mas mostrou alta reprodutibilidade no teste-reteste. Estes efeitos foram utilizados para avaliar possíveis influências genéticas sobre a sensibilidade ao álcool. A supressão do P50 mostrou uma alta e significativa correlação nos gêmeos monozigóticos do que entre os outros irmãos, biológicos ou adotados, os gêmeos dizigóticos mostraram valores intermediários. Estes resultados sugerem que o efeito do álcool sobre a supressão do P50 seja geneticamente influenciado (Freedman e cols 1987).

Para examinar uma hipótese inicial de que o alcoolismo pode acelerar o processo de envelhecimento cerebral, foram comparados três grupos de dez indivíduos cada: (a) indivíduos de meia-idade com diagnóstico de dependência para o álcool pelo DSM-IV; (b) um grupo controle pareado para a idade e gênero, com indivíduos saudáveis; (c) um grupo mais idoso (maiores de 65 anos) pareados para gênero. Estágios precoces do processamento auditivo, relacionados ao filtro sensorial e classificação do estímulo, foram avaliados através do P50 e do N100 no paradigma do duplo-clique. Estágios mais tardios, associados com revalidação (*upgrading*) da memória e identificação de estímulos novos foram estudados usando um paradigma *odd-ball* para o P300. A amplitude e a latência do P300 dos pacientes alcoolistas e dos controles mais idosos diferiu significativamente dos do grupo controle mais jovem. Uma tendência apenas foi notada para uma piora do filtro sensorial em idades mais

avançadas. Os dados obtidos por Boutros e cols (2000) sugerem que a dependência ao álcool possa acelerar o processo de envelhecimento. Uma tendência em direção ao desenvolvimento de déficit no processamento do filtro sensorial auditivo, numa fase atencional, em indivíduos normais deve ser melhor avaliada. É possível que este fenômeno esteja associado, como um marcador, para a vulnerabilidade de desenvolvimento de sintomas psicóticos nesta faixa etária (Boutros e cols 2000).

5.14. Abuso de cocaína

O abuso de cocaína também causa uma piora transitória da inibição do P50 (Fein e cols 1996, Adler e cols 1999) e do N100 (Boutros e cols 2000b). O efeito da cocaína também tem sido avaliado em modelo animal (Boutros e cols 1997, Salamy e cols 1997).

Um estudo realizado em camundongos CH3/Hen submetidos a tratamento crônico com cocaína (durante 7 dias), mostrou que a utilização de nicotina e do agonista nicotínico seletivo para $\alpha 7$, o 3-(2,4)-dimetoxibenzilidina anabaseína (DMXB; GTS21) puderam reverter o déficit inibitório (Stevens e cols 1997).

Fein e cols (1998) avaliaram a supressão do P50 em 10 pacientes usuários crônicos de cocaína seguindo o paradigma do duplo-clique, com ISI de 7-8 s e intervalo interpar de 500 ms. Os abusadores crônicos de cocaína mostraram supressão diminuída do P50 em comparação aos controles. Esta falha na supressão não foi encontrada em grupos adicionais usados como controles, um deles composto por caucasianos *gays* ou bissexuais e alcoolistas ativos (usado com o intuito de separar o componente comportamental de promiscuidade sexual que pode estar presente entre usuários de drogas), e outro constituído por caucasianos não abusadores de drogas. Segundo os autores do experimento estes resultados evidenciam uma especificidade da falha de supressão do P50 para o abuso de cocaína quando aferida nesta população (Fein e cols 1998).

Estudos com P50 mostram que a supressão disfuncional que os pacientes abusadores de cocaína apresentam pode ser temporariamente revertida com o uso de nicotina, administrada VO com o uso de gomas de mascar (Adler e cols 2001). Chama a atenção, contudo, que, embora tenha havido melhora da razão do P50, os pacientes permaneceram com amplitudes S1 baixas quando comparadas a de voluntários normais.

Num trabalho mais recente Boutros e cols (2000b) examinaram os efeitos do uso crônico de cocaína sobre as respostas auditivas de média-latência através do uso de dois paradigmas: um trem de pulsos com quatro diferentes intervalos interestímulo e um

paradigma de duplo clique. Os dados gerados sugeriram que os indivíduos dependentes de cocaína geraram componentes P50 menores quando ISI longos foram utilizados com múltiplas repetições (no paradigma do trem de estímulos). No paradigma da repetição simples (duplo-clique) uma redução significativa na habilidade de atenuar o componente N100 também foi vista em indivíduos dependentes de cocaína (Boutros e cols 2000b).

5.15. Uso crônico de maconha

Pacientes psiquiatricamente normais mas usuários crônicos de maconha (*Cannabis sativa*) também apresentam P50 alterado. Num estudo que procurou controlar os principais possíveis vieses de confusão que podem recair sobre qualquer estudo neurofisiológico com usuários de maconha {diagnósticos psiquiátricos outros, poliabuso de drogas ou disfunção significativa do sistema nervoso central (SNC)}. Após triagem médica e psiquiátrica, bem como de testes de detecção (*screening*) para uso de outras drogas, o paradigma do P50 foi testado, utilizando-se sua metodologia mais tradicional. A razão do P50 mostrou-se significativamente aumentada nestes indivíduos, isto é, houve diminuição da supressão. Contudo entre os usuários de maconha não houve correlação entre o tempo ou a frequência de uso da droga, embora aqueles indivíduos com razões do P50 acima de 0,40 apresentaram quase o dobro de exposição à maconha do que aqueles com índices mais baixos de perda da supressão. Conclui-se daí que a supressão reduzida no paradigma do filtro sensorial pode ser uma possível seqüela neurofisiológica do SNC à exposição crônica e cumulativa à maconha (Patrick e cols 1999).

Num trabalho subsequente dos mesmos autores, com o aumento da amostra, se possibilitou verificar que o grau do prejuízo no filtro sensorial medido pela supressão do P50 nos usuários de maconha se correlacionou significativamente com a frequência semanal de uso da substância (Patrick e cols 2000).

5.16. Doença de Parkinson

A doença de Parkinson foi avaliada por Teo e cols (1998), que primeiramente haviam descrito que o potencial P1 (ou P50) apresentava uma habituação diminuída, ou desinibida, neste grupo de pacientes, acreditando que tal resposta seja gerada pelos elementos colinérgicos do sistema reticular ativador. Em seu mais recente estudo tentaram determinar se a diminuição da habituação do P50 poderia ser alterada pela palidotomia bilateral. Vinte e três

pacientes com indicação prévia de cirurgia foram submetidos à avaliações pré e pós-operatórias, utilizando uma escala - *United Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) - modificada e os registros do P50. O paradigma do duplo clique com diferentes ISI foi utilizada (250, 500 e 1000 ms). Pré-operatoriamente os pacientes mostraram desinibição do P50 com 250 ms ISI e com 500 ms ISI comparados aos controles. Pós-operatoriamente, os mesmos pacientes mostraram uma melhora significativa na habituação do P50 sob os mesmos ISI. Os escores pré-operatórios do UPDRS foram para pacientes e controles, respectivamente, 59 e 18; e pós-operatoriamente de 24 e 11, mostrando uma redução significativa da gravidade da sintomatologia. Concluiu-se portanto que a palidotomia bilateral representou melhora da sintomatologia clínica e bem como da supressão do P50.

Tabela 3. Condições clínicas estudadas pelo P50

Patologias Clínicas com P50 avaliado

Esquizofrenia	+++
Transtorno de Personalidade Esquizotípica	+
Transtorno Afetivo Bipolar (em episódio maníaco)	+
Transtorno de Estresse Pós-Traumático	±
Doença de Alzheimer	±
Doença de Parkinson	+
Traumatismo Crânioencefálico	+
Déficit de Atenção com Hiperatividade	-
Epilepsia	+
Migrânea (enxaqueca)	+
Alcoolismo	+
Abuso de cocaína	++
Uso crônico de canabinóides	+

+++ muitos estudos com resultados positivos; ++ alguns estudos positivos; + um só estudo com resultados positivos; ± estudos com resultados divergentes; - um só estudo com resultados negativos.

5.17. Outras condições

Um resumo das alterações do P50 encontra-se na Tabela 3. Para outras condições a resposta do P50 ainda não está completamente documentada ou não existem estudos disponíveis.

6. Outras situações de interesse com alteração do P50

6.1. Gênero

Não são conhecidas diferenças significativas entre os gêneros na inibição do P50.

Um estudo apenas, com $p = 0.08$, mostrou uma tendência para que as mulheres apresentem uma razão do P50 maior (menor inibição) que os homens (Hetrick e cols 1996). Neste estudo não se verificou qualquer diferença entre as amplitudes do P50, N100 ou P180, entre homens e mulheres. As mulheres, contudo, apresentaram maior amplitude em resposta ao S2 no P50 ($p = 0,03$) e no N100 ($p = 0,04$). Estes resultados indicam que diferenças entre os gêneros não se devam a diferenças biológicas no gerador do P50 ou do N100, mas possivelmente à influencia diferencial dos mecanismos inibitórios agindo nos substratos neuronais da resposta evocada (Hetrick e cols 1996).

Em um estudo mais antigo, com a intenção de avaliar os efeitos do ciclo menstrual na fisiologia cerebral, que pode estar afetada nas doenças psiquiátricas, o PEA foi registrado em 12 mulheres no dia prévio à menstruação e nove dias após o início do ciclo seguinte. Oito eram estudantes universitárias normais e 4 colegas que apresentavam síndrome pré-menstrual. As mulheres mostraram alterações significativas nos escores auto-relatados para o humor entre os dois dias de registro. Os PEA não sofreram alterações entre os diferentes dias de registro. Tampouco houve diferença com relação a um grupo controle formado por homens. Considerando-se que alterações do humor vistas na mania cursam com empobrecimento da supressão do P50, os autores postularam que a disforia pré-menstrual não compartilha exatamente os mesmos mecanismos neurobiológicos com a mania (Waldo e cols 1987).

Outros estudos, mais recentes, também não encontraram diferença na supressão do P50 entre os gêneros (Rasco e cols 2000).

6.2. Ontogenia

A inibição do P50 costuma estar normalizada, na maioria dos indivíduos, ao final da adolescência (Freedman e cols 1987, Myles-Worsley e cols 1996), permanecendo inalterado até por volta dos 65 anos. Após esta idade, uma perda da inibição foi relatada em adultos com envelhecimento normal (Papanicolau e cols 1994).

O estudo com evidências mais bem estabelecidas compete a Myles-Worsley e cols (1996), que registraram os potenciais evocados por um par de estímulos auditivos em 127 sujeitos, que tinham entre 10 e 39 anos de idade, com o intuito de analisar o curso desenvolvimental do filtro auditivo sensorial. Contrariamente aos achados até então disponíveis, a distribuição das razões do P50 permaneceram inalteradas entre os grupos: adolescentes jovens (10-14 anos), adolescentes velhos (15-19 anos) e adultos (20-29 e 30-39 anos) (Myles-Worsley e cols 1996).

Num estudo mais recente, o potencial P50 foi estudado em pacientes de ambos os gêneros e de vários grupos etários incluindo adolescentes já púberes (12-19 anos), adultos jovens (24-39 anos), adultos de idade média (40-55 anos) e outros adultos (55-78 anos). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre a amplitude média ou a latência do P50 entre homens e mulheres ou entre as faixas etárias. Usando-se um paradigma de duplo clique o P50 foi medido utilizando diferentes intervalos interestímulos (ISI): 250, 500 e 1000 ms. Não houve diferenças significativas na supressão entre homens e mulheres. Entretanto houve diferença com significância estatística na supressão entre os adolescentes quando comparados com os outros grupos. Os adolescentes tiveram pior supressão com 250 ms de ISI mas não com 500 ms ou 1000 ms de ISI. Estes resultados sugerem a presença de uma função de supressão diminuída em adolescentes normais. (Rasco e cols 2000).

6.3. Estudos avaliando a herdabilidade do P50

Seis *pedigrees*, escolhidos em função da presença de grandes proles contendo vários casos de esquizofrenia foram estudados através do paradigma do P50. Um modelo matemático que preserva a natureza quantitativa das medições e é útil para ser usado em uma amostra com número reduzido de *pedigrees*, mas muitos familiares afetados, foi desenvolvido

para avaliar a associação familiar do P50 com a esquizofrenia. Esta análise mostrou associação da falha de supressão do P50 com a história familiar de esquizofrenia (Waldo e cols 1991).

Dois marcadores no potencial evocado auditivo, o paradigma do P50 e a baixa amplitude da onda N100, o primeiro relacionado a uma falha do filtro sensorial e o segundo relacionado a uma falha na atenção a aspectos de interesse particular nos estímulos, são associados com disfunções neurofisiológicas características na esquizofrenia. Um estudo procurou avaliar em que proporção tais marcadores aparecem conjuntamente nos pacientes com esta doença. Observou-se que, enquanto eles costumam aparecer juntos nos pacientes com esquizofrenia, mesmo naqueles casos leves, de melhor prognóstico, ambos os marcadores não costumam aparecer simultaneamente nos familiares de pacientes esquizofrênicos. A falha de supressão aparece em metade dos familiares, mas o N100 não está, então, comprometido. Por outro lado, estes familiares com déficit de supressão apresentam N100 maiores do que os controles normais. Uma possível interpretação para este fenômeno é a de que os familiares com déficit no filtro sensorial procuram compensar este defeito em um estágio subsequente do processamento da informação, enquanto os pacientes com esquizofrenia não conseguem fazê-lo (Waldo e cols 1988).

A variância da medição da supressão do P50 foi estudada em indivíduos normais, num grupo de gêmeos monozigóticos e noutro de gêmeos dizigóticos. O cálculo da herdabilidade (h^2) indicou que uma significativa porção da variância (0,44 ou mais) é devida aos fatores herdados. Este estudo valida o uso da resposta do filtro sensorial ao P50 como um fenótipo em estudos genéticos para a esquizofrenia, onde uma anormalidade de supressão do P50 foi identificada (Young e cols 1996).

Incluídos na amostra do trabalho de Myles-Worsley e cols (1996) sobre a ontogenia estavam 39 gêmeos adolescentes, permitindo a avaliação de possíveis efeitos genéticos subjacentes ao fenótipo do P50. Os gêmeos monozigóticos (MZ) tiveram uma similaridade significativamente maior entre as suas medidas da supressão do P50 do que os gêmeos dizigóticos (DZ). Estes resultados são consistentes com a presença de influências genéticas sobre o fenótipo da supressão do P50 (Myles-Worsley e cols 1996).

A esquizofrenia aparece em agrupamentos familiares, mas não em um padrão de herança mendeliana. Contudo sugere-se que existam expressões fenotípicas alternativas que representem um risco aumentado para a doença, como defeitos fisiológicos ou bioquímicos elementares. O P50 tem sido proposto como um destes fenótipos elementares. Um interessante estudo avaliou 17 famílias nucleares. Em 11 delas, havia um dos dois pais

(progenitores) que apresentava algum outro familiar com doença psicótica crônica, além do descendente esquizofrênico. Todos os pais com história familiar de esquizofrenia tinham uma supressão do P50 similar ao do(a) filho(a) afetado(a) pela doença, enquanto apenas 7% daqueles que não tinham história familiar tinham supressão anormal do P50. Estes resultados corroboraram a idéia de que a falha de supressão é um defeito herdado relacionado à esquizofrenia e sugeriram que o P50 pudesse ser utilizado como marcador fenotípico nos estudos de ligação genética. Também se sugere que o estudo dos pais possa revelar aspectos relacionados ao risco de deflagração da esquizofrenia em sua prole (Waldo e cols 1995).

No trabalho anterior, dos mesmos pesquisadores, já se apontava a possibilidade de que o P50 pudesse ser usado como um marcador fenotípico que indicaria uma predisposição para a esquizofrenia, podendo a sua avaliação ser de utilidade em crianças de risco para esta doença, pertencentes a famílias com múltiplos casos e que estariam mais prontas a desenvolver a doença à medida em que progredem para a idade adulta. Partindo do resultado anterior de que o P50 permanece estável da infância para a vida adulta, os pesquisadores estenderam o uso desta medidas de potencial evocado para a geração mais jovem, e com maior número de indivíduos, num estudo genético para a esquizofrenia onde participam 20 famílias multi-afetadas. Os resultados preliminares sugeriram que as razões do P50 anormais são mais prevalentes entre estas crianças do que entre crianças que não apresentam história familiar de doença mental. Como o estudo é longitudinal estará se testando a potencialidade de aplicação do P50 para a predição da vulnerabilidade apresentada por estas crianças (Myles-Worsley e cols 1995). Resultados mais recentes ainda não estão publicados.

Um estudo procurou avaliar o potenciais evocado auditivo P300 utilizando o paradigma *odd-ball*, mas não o duplo-clique, em pacientes esquizofrênicos e seus irmãos, para avaliar a possível presença de algum marcador de traço para a doença. As amplitudes do P300 foram significativamente reduzidas em pacientes esquizofrênicos, numa faixa de 54-58% na região parieto-temporal esquerda. Os irmãos dos pacientes não mostraram alterações quando comparados aos controles normais. As latências não estavam alteradas em qualquer dos grupos. Nenhum dos grupos mostrou diferenças nos outros potenciais. Este estudo replicou os achados anteriores de alteração da amplitude do P300 na região parieto-temporal esquerda, contudo falhou em estabelecer qualquer ligação do P300 como traço (marcador) para a esquizofrenia, de maneira diversa do que ocorre com o P50 (Winterer e cols 2001).

6.4. Estudos de associação genética utilizando o P50 como fenótipo

A complexidade da genética da esquizofrenia tem sido descrita por muitos investigadores. Na ausência de um padrão de herança mendeliana, os estudos de ligação genética (*linkage*) não conseguem registrar os mesmos resultados verificados em outras doenças, em que este método tem levado à identificação de genes responsáveis. Assim fenótipos alternativos têm sido propostos, em sua maioria representando déficits discretos na esquizofrenia mas tendo potencialmente mais probabilidade do que a própria doença de representarem uma disfunção provocada por um gene único, podendo levar à identificação de genes de suscetibilidade para a doença (Freedman e cols 1999).

Alterações na neurotransmissão da dopamina estão por tradição fortemente implicadas com a patogênese da esquizofrenia. No início da década de noventa, os genes para cinco receptores de dopamina já haviam sido clonados e caracterizados, a informação genética e o mapeamento estavam já disponíveis. Coon e cols (1993) usando estes cinco *loci* como genes candidatos realizaram um estudo de associação genética em nove famílias com várias gerações, incluindo múltiplos indivíduos afetados. Além de se testar os modelos clínicos tradicionais para identificar a doença, utilizou-se a supressão do P50 como marcador fenotípico. Os déficits na supressão do P50 mostraram segregação nesta amostra e poderiam *a priori* identificar portadores de genes de predisposição para a esquizofrenia, contudo os resultados dos estudos de ligação foram consistentemente negativos, indicando que um defeito em qualquer dos sítios para receptores de dopamina atualmente identificados é improvável de estar ligado à esquizofrenia, como um fator maior de risco nas famílias estudadas (Coon e cols 1993).

Os estudos com P50 têm sido utilizados para abordagens do componente genético da etiologia das doenças onde ele aparece alterado, especialmente na esquizofrenia. Uma revisão de 1999 descreve a estratégia de uso de fenótipos elementares para os estudos de *linkage* na esquizofrenia, concentrando-se nos aspectos pragmáticos de se escolher um fenótipo bem como do entendimento dos vieses implicados na sua mensuração e interpretação. O estudo da supressão do P50 e da disfunção na perseguição ocular (*eye pursuit movements*) são discutidos como fenótipos de interesse para os estudos de associação gênica. Segundo os autores ambas avaliações compartilham de aspectos neurofisiológicos semelhantes, incluindo resposta à nicotina e parecem co-segregarem-se num padrão autossômico dominante. Além disso, embora a maioria dos pacientes esquizofrênicos herdem estes padrões por apenas uma linha parental, uma herança bilineal (pelos lados paterno e materno, simultaneamente) parece

estar associada a um quadro mais grave e de início mais precoce, observado clinicamente como esquizofrenia de início na infância (Ross e cols 1999). O estudo destes autores mostraram associação entre o déficit no P50 e a região cromossômica 15q14, *locus* do receptor de acetilcolina do tipo α -7 (Adler e cols 1999).

Os resultados são divergentes, alguns estudos iniciais não conseguiram mostrar associação de qualquer natureza (Coon e cols 1993). Outros estudos, por sua vez, mostram resultados compatíveis: um deles observou associação entre o cromossomo 15 e o P50 (Leonard e cols 1997) e outro, a associação entre a esquizofrenia – embora o P50 não tenha sido então avaliado – e o cromossomo 15, mais especificamente evidenciando pelo marcador D15S1360 isolado de levedura e que contém o gene candidato correspondente ao receptor de acetilcolina do tipo α -7, tendo apresentado o maior escore de *lod* para paridade (Leonard e cols 1998a). O mesmo grupo de autores faz uma revisão sobre o assunto (Leonard 1998b).

Num trabalho posterior Freedman e cols defendem veementemente a utilização do paradigma do P50, reafirmando que o déficit de supressão está associado a um *locus* para gene candidato, o 15q14, que corresponderia ao próprio *locus* do gene da subunidade do receptor colinérgico do tipo α 7-nicotínico. Além disso reúnem algumas das evidências que consideram importantes para a corroboração desta hipótese: i) estudo de *linkage* para a esquizofrenia com o mesmo *locus*; ii) estudo de *linkage* para o transtorno afetivo bipolar com o mesmo *locus*; iii) replicação da existência deste déficit neurofisiológico e da sua ampla relação com amplos déficits neuropsicológicos na esquizofrenia e no transtorno bipolar (Freedman e cols 2000). Nos estudos mais recentes a região cromossômica de interesse tem sido chamada de 15q13-14 e o gene candidato, mais especificamente, por CHRNA7, significando gene da subunidade do receptor colinérgico do tipo α 7-nicotínico. Uma região de interesse foi recentemente identificada por estudos de associação, conhecida como D15S165 - um marcador de seqüência simples e polimórfica localizado a 1 mega-base de distância tanto de CHRNA7 quanto de uma seqüência expressada, parcialmente duplicada, que inclui os exons 5-10 de CHRNA7 (Freedman e cols 2001).

Oito famílias com várias gerações no estado norte-americano de Utah, cada uma delas com 3 a 6 casos de esquizofrenia, foram fenotipadas com duas medidas específicas de funcionamento neurofisiológico inibitório, o filtro sensorial pelo P50 auditivo e a performance ocular anti-sacádica (AS) (Myles-Worsley e cols 1999). Uma análise de genoma foi desenvolvida para procurar por loci subjacentes a um fenótipo combinando as medidas com P50 e com AS. Para este fenótipo composto, a mais forte evidência de ligação coube ao

marcador D22s315 no cromossomo 22q (escore de $lod = 3.55$) sob um modelo autossômico dominante. A análise por simulação indica que este resultado provavelmente não indica um falso positivo. Os escores lod foram 2.0 ou mais para os marcadores flanqueando D22s315. Uma análise não-paramétrica para a ligação (NPL) dos dados referentes ao cromossomo 22 mostrou evidência para compartilhamento de alelos por uma ampla região em torno do D22s315, com máximo escore na NPL de 3.83 ($p = .002$) para todos os pedigrees combinados (Myles-Worsley e cols 1999).

6.5. Sono

A relação entre sono e o paradigma do P50 foi estudado por Griffith e cols (1993). Neste estudo, após registros basais, 12 pacientes com esquizofrenia puderam dormir por 10 minutos. A profundidade do sono obtido foi avaliada por eletroencefalografia (EEG), permanecendo dessincronizado. Algumas alterações foram observadas em alguns pacientes que apresentavam apenas ondas alfa persistentes. A magnitude da normalização do P50 foi correlacionada com o grau de profundidade do sono obtido. Esta resposta de normalização da supressão do P50 em esquizofrênicos é transitória, tendo sido observada apenas nos três minutos que se seguem ao despertar, e em todos os pacientes que entraram num estágio de sono de ondas lentas, mas não naqueles em que o sono permaneceu dessincronizado. Os voluntários normais não apresentaram este efeito; contrariamente, apresentaram uma leve, mas transitória, piora da supressão com o despertar. Tais resultados levaram à sugestão de que os pacientes esquizofrênicos podem ter um defeito que torna um mecanismo neuronal crítico para o filtro sensorial disfuncionante após breve período de uso, embora esta atividade possa ser transitoriamente restabelecida por um curto período de inatividade. Propôs-se que um receptor para neurotransmissor que seja rapidamente dessensibilizado poderia ser uma possível explicação para este fenômeno (Griffith e cols 1993).

Num estudo subsequente os mesmos pesquisadores se propuseram a avaliar o quanto o efeito de normalização do P50 pelo sono de ondas lentas em esquizofrênicos se deve especificamente a este padrão de ondas ou a algum fator inespecífico envolvido em qualquer período de inconsciência. Neste trabalho, semelhante ao descrito acima, os pacientes (dez pessoas) puderam dormir até alcançar o sono REM (*rapid-eye-movements*), sendo acordados após o término do mesmo. Observou-se que neste momento nenhum deles apresentou melhora da função de filtro sensorial evidenciada pelo P50. Quando os mesmos indivíduos foram submetidos a sono não-REM, permitindo que se atingisse o estágio 2 de profundidade,

passaram a apresentar um P50 com melhor supressão. Tais resultados poderiam ser resultado da ressensibilização durante o sono não-REM, devido à inatividade colinérgica, dos receptores nicotínicos previamente dessensibilizados (Griffith e cols 1995).

Hetrick e cols (1995) estudaram a diferença dos padrões eletroencefalográficos com e sem estimulação, partindo da premissa de que o P50 já havia se tornado o paradigma eletroencefalográfico padrão para caracterizar anormalidades do filtro sensorial e de que muitos estudos já haviam evidenciado que a atividade, avaliada pela frequência do EEG de repouso, de pacientes com esquizofrenia diferia significativamente da que é exibida por controles normais, mais especificamente, pelo fato dos pacientes esquizofrênicos mostrarem uma diminuição da atividade alfa e um aumento das atividades delta e teta. Assim, não estava até então bem avaliado o quanto as alterações do P50 poderiam ser devidas a uma contribuição da atividade de fundo do EEG (*background*). No estudo desenvolvido por estes autores 37 voluntários normais tiveram seu EEG avaliado em duas condições, com e sem estímulo (o utilizado no paradigma do P50). Nenhuma correlação significativa foi observada entre a potência relativa das quatro faixas de banda-passante classicamente estudadas (delta, teta, alfa e beta) e os índices de filtro sensoriais obtidos pelo P50. Estes dados sugerem que, ao contrário de outros potenciais evocados, as medidas do componente P50 podem ser robustas, insensíveis aos efeitos de diferenças no EEG de repouso conhecidas entre diferentes grupos clínicos (Hetrick e cols 1995). Outros estudos sobre a relação entre as características espectrais de EEG de repouso e medidas de inibição central pelo P50 foram publicados no ano seguinte (Light e cols 1996).

Preocupados com a replicabilidade das medições do P50, Cardenas e cols (1997) avaliaram o efeito sobre a supressão do P50 causado pela flutuação dos níveis de consciência (alerta, vigília, sonolência). A porcentagem da porção beta do EEG foi usada como um indicador do grau de consciência no intervalo imediatamente anterior ao estímulo auditivo. Nenhum efeito da variação do estado de alerta foi observado, quer sobre a amplitude do P50, quer sobre sua supressão. As medidas foram realizadas utilizando os valores pico-a-pico e o método da decomposição do valor único (*single trial analysis*) replicando o achado de que este último é mais reprodutível que o primeiro, embora exija técnicas de análise e aquisição mais sofisticadas. Pode se concluir deste experimento que flutuações no estado de alerta não influem sobre a supressão do P50 (Cardenas 1997).

Um estudo realizado por Kisley e cols (2001) averiguou a praticabilidade de se realizar o exame do P50 durante o sono, com o objetivo de reduzir a variável de estado, notadamente a influência do estresse agudo, que pode ser um potencial viés para a consideração dos

resultados obtidos através desta metodologia. Neste sentido o objetivo do trabalho em questão era o de avaliar se o filtro sensorial sobre o potencial evocado do componente P50 poderia ser medido durante o sono-REM ao invés de ser realizado durante o estado de vigília. O P50 de dez voluntários normais, medido através do paradigma tradicional, foi registrado durante toda uma noite de sono do paciente e também durante 30 minutos de vigília na manhã seguinte. Verificou-se que o componente P50 apresentou resposta suprimida durante o sono REM, a qual não foi significativamente diferente da evocada em vigília. A supressão do N100 foi contudo mais pobre durante ambos estados de sono (REM e não-REM) do que em vigília. Já o componente P30 não foi suprimido em resposta à repetição de estímulos em qualquer dos estados de sono ou vigília. Deste estudo, concluiu-se que a resposta de supressão ao potencial evocado auditivo P50 pode ser realizada durante o sono REM, além de poder ser realizada durante a vigília, com a possibilidade de se separar os efeitos dependentes de estado e de traço, o que pode ser de extrema valia em estudos futuros (Kisley e cols 2001).

6.6. Estresse agudo

Sabe-se que o estresse agudo, bem como o aumento do tônus noradrenérgico pode piorar a supressão do P50 (Johnson e Adler 1993).

7. Relação entre P50 e outras medidas neurofisiológicas e neuropsicológicas

7.1. Outros potenciais evocados

7.7.1. Potenciais evocados visuais

O filtro sensorial sobre estímulos auditivos e visuais foi avaliado em pacientes esquizofrênicos em tratamento crônico com antipsicótico. Os componentes de média latência da resposta evocada visual (N90-P130) foram registradas no *occiput* após um estímulo tipo *flash*. Possíveis mecanismos inibitórios foram avaliados através de um paradigma teste-condicionante, medindo-se a relação das amplitudes da resposta a ambos os estímulos, à semelhança do P50 auditivo. O EOG foi simultaneamente registrados, para evitar a computação dos movimentos oculares. Nem os pacientes com esquizofrenia, nem os controles normais mostraram supressão significativa das respostas evocadas visuais. Estes resultados

diferem grandemente dos obtidos com a estimulação auditiva, que replicaram os achados prévios, como já discutido acima (Adler e cols 1985).

7.1.2. Potenciais evocados somato-sensoriais

A possível relação entre os potenciais evocados auditivos de média latência (PEA) e outros potenciais evocados somato-sensoriais (PES) na esquizofrenia não havia sido ainda pesquisada até 2001, quando Arnfred e cols, levando em consideração que na esquizofrenia poderiam ocorrer déficits de processamento de informação em várias modalidades, pesquisaram-nas conjuntamente. Avaliaram o filtro somato-sensorial através do nervo mediano, num paradigma análogo ao do P50 com intervalos interestímulo (ISI) de 500, 750 e 1000 ms, bem como a correlação com a condutância da pele (SCOR- *skin conductance orienting response*). Houve correlação entre o PEA P50 (auditivo) e o nível de condutância da pele. Contudo não houve correlação entre as duas modalidades de potenciais evocados (entre os PEA – maior déficit de supressão no P50 - e os PES – maior supressão no N100, ambos tendo apresentado maior efeito na falha de supressão com ISI de 500 ms), talvez pelas limitações do estudo, especialmente pelo tamanho da amostra (Arnfred e cols 2001).

7.2. Correlação com medidas neuropsicológicas

7.2.1. Alterações na atividade motora e na concentração

Vários indicadores neurofisiológicos de um processamento anormal da informação encontrados na psicose são também encontrados em menor incidência na população normal, particularmente naqueles em idade de risco para o acometimento da doença. A supressão do P50 foi avaliada em estudantes universitários. Também se verificou a presença de parâmetros clínico-comportamentais que possam estar associados à alteração da supressão do P50 nos indivíduos normais. A atividade motora aumentada por movimentos ativos ou passivos não alterou a supressão. A distração da atenção por testes de subtração seqüencial também não causou alteração. A supressão também não foi relacionada ao humor na maioria dos indivíduos. As auto-avaliações de extrema tensão e ansiedade, bem como de raiva e hostilidade estiveram proximamente associadas com ausência de supressão. Estes resultados sugerem que alterações na concentração ou na atividade motora não são capazes de alterar a

supressão do P50, mas que a alteração desta está associada com significativa alteração do humor em parcela da população normal (Waldo e Freedman 1986).

7.2.2. Fatores atencionais

Um paradigma de tempo de reação e escolha pode ser apresentado em duas formas, para discriminação de intensidades e para discriminação de número de estímulos (simples *versus* pareado). Para a discriminação da intensidade, o segundo clique não tem valor informativo e a amplitude do seu N100 está marcadamente reduzido em relação ao primeiro. Para a discriminação de número, a presença ou ausência do segundo clique provê a informação e a amplitude do N100 encontra-se de fato levemente maior para o segundo componente do que para o primeiro. Pelo contrário, manipulações atencionais não tiveram efeito sobre a amplitude do P50, a qual mostrou mais de 50 % de supressão nas duas tarefas. Assim a supressão da amplitude do P50 não se mostrou sensível a manipulações atencionais que tiveram maior efeito sobre a amplitude do N100 (Jerger e cols 1992).

A supressão do P50 foi testada em 1992 por Gutterman e cols, em 10 indivíduos jovens normais, através do paradigma teste-condicionante, em quatro situações diferentes, para determinar se fatores atencionais interferem no filtro sensorial: a) o paradigma tradicional do P50, passivo; b) o segundo estímulo podendo ser qualquer de dois tons diferentes e os indivíduos sendo orientados a contar um deles e a ignorar o outro; c) os indivíduos devendo pressionar um botão com uma mão apenas quando ouvirem o segundo estímulo, para avaliar a função motora; d) o indivíduo devendo proceder como na situação anterior apenas quando o segundo estímulo for o apropriado, ou seja quando o segundo clique tiver a frequência desejada (alvo). Uma medida basal também foi tomada, utilizando estímulos simples para avaliar o efeito da expectativa do estímulo sobre o PEA. A exposição passiva aos estímulos produz supressão do P50, porém esta supressão não foi evidente quando os sujeitos deviam contar os estímulos alvo e também reduziu-se em magnitude quando se requeriu atividade motora na condição simples e na que requeria discriminação do estímulo. Além disso se observou que a amplitude do P50 foi maior com estímulos não emparelhados do que foi com S1 ou S2 no paradigma do duplo-clique, à despeito da necessidade de execução de qualquer tarefa. Neste caso, também as variações na necessidade de processamento (tarefas) não afetaram a amplitude do P50 quando um estímulo único era apresentado. Este padrão de resultados sugere que o filtro sensorial não é apenas um fenômeno inibitório "fixo" (*hard-wired*). Ao invés disso, pode ser uma manifestação de um

processo de regulação da atenção que é ativado pela expectativa de um estímulo e tem efeitos tanto inibitórios quanto excitatórios na transmissão neuronal, determinada pela variação da necessidade de processamento. A apresentação de um estímulo de espera pode ter um efeito adicional, um efeito de supressão não seletiva, operando independentemente dos processos de regulação da atenção (Guterman e cols 1992).

Guterman e cols em 1994, reavaliaram pacientes esquizofrênicos usando duas situações: a) o paradigma tradicional do P50, passivo; b) o segundo estímulo podendo ser qualquer de dois tons diferentes e os indivíduos orientados a contar um deles e a ignorar o outro. Medidas de base também foram colhidas com um estímulo único para avaliar o efeito da expectativa do estímulo. Neste trabalho os autores observaram que os pacientes esquizofrênicos não mostraram diferença na supressão do P50, com relação aos controles para um $n = 10$ em cada grupo, na exposição passiva ao par de cliques do paradigma do P50. Contudo, na tarefa de contagem dos estímulos discriminados, os controles apresentaram melhora da supressão, enquanto os esquizofrênicos não. Os autores sugeriram então que ambos os grupos seriam suscetíveis ao efeito supressor da apresentação do estímulo condicionante tarefa independente. Entretanto apenas os normais apresentariam um efeito de supressão dependente da tarefa, cuja ação na faixa do P50 demanda a presença de um estímulo de espera (condicionante). A inspeção dos dados completos mostrou, neste estudo, uma modulação dos PEA precoces aparentemente menos relacionada com a tarefa nos esquizofrênicos e uma modulação normal (ou até supranormal) da atividade mais tardia. Os autores consideram estes achados mais uma evidência de um déficit no processamento inicial na esquizofrenia (Guterman e cols 1994).

Vinte e cinco indivíduos normais foram testados sob duas condições: distração (com interferência pela luz) e controle (sem interferência). Os resultados mostraram que a amplitude do P50 foi significativamente menor com a interferência visual comparada à condição controle, enquanto a resposta a S2 permaneceu inalterada. Conseqüentemente a razão do P50 aumentou significativamente. As alterações no PEA obtidas com a manipulação dos estímulos visuais lembram muito proximamente as registradas nos pacientes esquizofrênicos, podendo servir como um modelo alternativo para elucidar as possíveis alterações atencionais da esquizofrenia (Jin e Potkin 1996).

7.2.3. Atenção e memória

Medidas neuropsicológicas de atenção e memória mostraram correlação com a supressão do P50. No estudo de Cullum e cols (1993), como esperado, os pacientes com esquizofrenia mostraram performance inferior à dos controles. Além disso o tempo aumentado para completar a tarefa (teste de cancelamento de dígitos), que visa a medida da atenção sustentada correlacionou-se com a razão aumentada do P50. Postula-se daí, então, que um déficit neurofisiológico no filtro sensorial pode estar correlacionado na esquizofrenia com uma disfunção na atenção sustentada. Contudo o mesmo estudo evidencia que embora a onda do P50 possa vir do hipocampo, medidas de aprendizado e memória verbal não estão correlacionadas com a razão das amplitudes do P50 (Cullum e cols 1993).

7.2.4. Comparação do P50 com um *pool* de funções neuropsicológicas

Outras evidências de correlação entre a resposta ao P50 e medidas neuropsicológicas provém do grupo de Erwin e cols (1998) que mostrou associação numa análise de multivariância entre a falha de supressão do P50 e um padrão de déficit em 11 escores de um perfil de função neuropsicológica.

7.2.5. Percepção auto-relatada

Um estudo, levado a cabo por Jin e cols (1998) procurou avaliar a relação entre anomalias de percepção auto-relatadas e o registro do P50, tendo chegado a resultados contraditórios: os pacientes que relatavam anomalias perceptuais não tiveram P50 diferentes dos controles; do contrário, pacientes que não reportaram anomalias perceptuais apresentavam o P50 tradicionalmente associado com as disfunções da esquizofrenia. Segundo os autores estes resultados não suportariam a relação hipotética entre o P50 e medidas neurocomportamentais (Jin e cols 1998).

Estes resultados foram discutidos e reavaliados num artigo posterior, de Light e Braff (2000). Estes autores postulam que a incapacidade auto-relatada de filtrar estímulos irrelevantes reflete um processo voluntário e controlado que é diferente dos processos automáticos e involuntários medidos com o registro do P50.

7.2.6. Sintomas de desrealização, aspectos cognitivos e perceptuais

A associação do P50 com os aspectos cognitivos e perceptuais dos sintomas de desrealização que lembram a esquizofrenia foram estudados por Croft e cols (2001) numa população de voluntários normais. A supressão do P50 e as medidas de esquizotipia foram obtidas de 36 voluntários saudáveis e as análises de correlação implementadas para determinar o quanto os sintomas de desrealização eram correlacionados à disfunção do P50. Consistentemente com a idéia de que os déficits de P50 possam ser correlacionados aos sintomas esquizofrênicos, os indivíduos com supressão mais pobre do P50 reportaram mais anomalias perceptuais e ideação mágica - uma síndrome de desrealização - do que outros sintomas positivos. Este estudo também achou uma tendência geral para a dessensibilização da supressão do P50, enquanto os sujeitos com escores baixos em "desrealização" mostraram dessensibilização do segundo componente, os indivíduos com escores altos neste mesmo quesito mostraram sensibilização ao segundo componente. Concluem os autores que o déficit de filtro sensorial precoce, na forma de uma pobre supressão do P50, está relacionada aos aspectos de desrealização da esquizofrenia (Croft e cols 2001).

7.2.7. Durante a realização de cálculos aritméticos (modelo de estressor psicológico breve)

Dois experimentos foram realizados para avaliar o efeito da necessidade atencional e dos estressores psicológicos agudos sobre a supressão do P50. O primeiro incluiu duas tarefas de tempo de reação e escolha planejadas para agir diretamente na atenção seletiva ao primeiro ou ao segundo clique do par de estímulos do P50. Os resultados sugeriram que o componente N100 é responsivo à manipulação atencional, enquanto o P50 não é afetado. No segundo experimento examinou-se o impacto de um estressor psicológico breve na resposta do P50. Tarefas de atividade mental aritmética paralela foram empregadas, tanto silenciosa quanto oralmente. Medidas auto-relatadas e da atividade autonômica foram utilizadas como índice do nível de estresse ocorrido durante a tarefa mental. Os resultados indicam que a supressão do P50 foi sensível ao estressor agudo, representado pela tarefa aritmética mental oral (White e Yee, 1997).

O trabalho acima mostrou que a supressão normal do P50 sofreu diminuição durante o paradigma do duplo-clique em que indivíduos normais, sem diagnóstico psiquiátrico precisaram realizar cálculos mentais aritméticos mentais em voz alta, concomitantemente com

a apresentação do estímulo auditivo. De fato, o grau da piora da supressão do P50 ficou na faixa de supressão que é tipicamente observada em pacientes esquizofrênicos. Um novo estudo foi realizado, com o intuito de esclarecer os processos que podem subjazer à aparente disfunção da supressão do P50 durante a performance de cálculos aritméticos mentais. Os participantes completaram uma série de tarefas desenhadas para examinar o impacto da atividade cognitiva concomitante com a estimulação auditiva, a atividade muscular e o estresse psicológico agudo na amplitude do P50 e na supressão do P50. Os resultados sugerem que o estresse psicológico e a atividade muscular facial aumentada possam exercer efeitos modulatórios na supressão do P50 (Yee e cols 2001).

7.3. Comparação com inibição por pulso prévio (PPI)

Sabe-se que ambas as medidas para a avaliação do filtro sensorial, o potencial evocado auditivo P50 e a inibição por pulso prévio (PPI), estão alteradas na esquizofrenia. Postula-se que tais mecanismos possam ter um substrato neural em parte comum. O fato de que estes dois modelos podem ser facilmente reproduzidos em animais oferece a possibilidade de comparar as manipulações farmacológicas no cérebro. Há evidências, contudo, de que o P50 e a PPI não correspondam exatamente ao mesmo substrato neural, já que um estudo, por exemplo, mostrou que a quetamina, um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), provoca respostas diferentes sobre os dois paradigmas (de Bruin e cols 1999). Este estudo será discutido na sessão seguinte.

Ellenbroek e cols (1999) desenharam um estudo para avaliar as possíveis similaridades entre a supressão do P50 e a PPI. Estes paradigmas apresentam algumas similaridades metodológicas, neurobiológicas e farmacológicas. No entanto, em ratos não houve correlação entre o P50 e o PPI obtidos pela estimulação tradicional. Num segundo experimento, o intervalo inter-estímulo no PPI foi aumentado até 500 ms, semelhante ao utilizado no paradigma do P50, com o que houve decréscimo no filtro sensorial obtido pela PPI, tendo havido ainda pequena supressão, mas novamente sem correlação com o P50. Numa terceira e final abordagem foi mensurado o efeito de um agonista dopaminérgico com atividade D_2 e D_3 , o 7-OHDPAT sobre os dois paradigmas. Este agonista seletivo apresentou um filtragem reduzida e dose-dependente na PPI e não foi capaz de produzir supressão sobre o PEA P50. Estes dados sugerem também que os dois paradigmas, ao menos em parte, não repousam sobre os mesmos mecanismos neurais (Ellenbroek e cols 1999).

Perlstein e cols (2001) estudaram a PPI e os seus efeitos como função dos sistemas de projeção cortical. Pré-estímulos tácteis foram pareados com os disparos de estímulos auditivos para determinar se: (1) a inibição do P50 é devida a um mecanismo extrínseco; (2) o pareamento afeta diferentemente potenciais refletindo a atividade de sistemas de modalidade específica e não-específica; (3) o pareamento intermodal (*crossmodal*) modifica a magnitude perceptual de ambos os membros do par. Os estímulos foram apresentados sozinhos e em pares separados por 60 ou 360 ms. Os potenciais evocados auditivos foram registrados da linha média e da porção lateral. O registro eletromiográfico foi obtido de diversos músculos da face e do escalpo. O pareamento reduziu o piscamento e os P50, N100 e P200 na linha média; as reduções foram maiores tanto quanto maiores foram os intervalos. O P30 não foi afetado pelo pareamento. O pareamento também afetou diferentemente o componente lateral de N100 refletindo atividade mais tardia em sistemas específicos e inespecíficos. Os resultados mostram que a inibição dos potenciais evocados por estímulo prévio não é devida a refratariedade intrínseca e que o pareamento afeta diferenciadamente os potenciais evocados associados com sistemas de projeção modalidade específica e não-específica.

Um estudo de seguimento dos potenciais evocados auditivos com o paradigma da PPI entre o primeiro e o segundo episódio de crise psicótica em pacientes com esquizofrenia foi conduzido por Bender e cols (1999). Os autores chamaram a atenção para o fato de que até então o efeito do tratamento num mesmo sujeito ainda não havia sido avaliado. Desta forma o seu relato constitui no primeiro resultado de um estudo longitudinal utilizando a PPI num paradigma de discriminação do tipo vai-não-vai. Após a admissão e aproximadamente 3 meses depois, ao receberem alta hospitalar, 15 pacientes com esquizofrenia realizaram a discriminação entre tons alvo de 1.4 kHz e tons não-alvo de 0,8 kHz sem pulso prévio, ou com pré-pulso a 100 ms ou 500 ms antes de qualquer tom. Os PEA foram registrados a partir de 19 localizações. Indivíduos hígidos foram estudados também duas vezes com 3 meses entre as sessões. A PPI do P50 na condição 100 ms estava reduzida nos pacientes na admissão. Na ocasião da alta, sintomas negativos diminuídos se correlacionaram com aumento da PPI nas localizações frontocentrais. Após o tratamento a PPI para o N100 aumentada nas regiões centrotemporais se correlacionou com menos sintomas positivos. Em regiões frontais na condição de 100 ms, a diferença inicial das amplitudes do P300, dos não-alvo e dos alvo, aumentou enquanto os sintomas negativos diminuíram. Conclui-se daí que pulsos prévios auditivos fracos interferem com o processamento precoce do estímulo auditivo (P50), com a seleção do canal (N100) e com a atenção seletiva (P300). O filtro destes estágios

de processamento está prejudicado nos pacientes psicóticos e o tratamento tende a normalizar o filtro em seqüência com a melhora dos diferentes tipos de sintomas (Bender e cols 1999).

7.4. Magnetoencefalografia

A magnetoencefalografia tem sido utilizada para avaliar as fontes de atividade elétrica originadas do funcionamento cerebral, servindo inclusive para avaliar a possível origem do gerador do P50.

Um estudo de Reite e cols (1988) avaliou simultaneamente os sinais elétricos e magnéticos evocados por estimulação auditiva em voluntários hígidos. Os PEA foram registrados convencionalmente no *vertex*. Um componente de aproximadamente 50 ms de latência foi identificado tanto por MEG (e chamado M50), quanto por EEG (chamado P50). Mapas baseados nas linhas de campo foram utilizados para estimar a localização e a profundidade da fonte do M50. Com relação aos referenciais ósseos extracranianos, as localizações da fonte do M50 foram significativamente mais altas e tenderam a ser mais posteriores, sobre o hemisfério esquerdo. As latências do P50 e do M50 não foram significativamente diferentes em 5 dos 6 indivíduos; em outro as latências do P50 foram significativamente maiores do que para o M50 sobre o hemisfério esquerdo. Concluem os autores que a fonte do M50 reside aparentemente no córtex do *planum temporale* tanto no hemisfério esquerdo quanto direito (Reite e cols 1988a).

Os mesmos autores conduziram um estudo com o mesmo delineamento em pacientes esquizofrênicos, com o intuito de estimar a localização da fonte do M50. Neste estudo a fonte do M50 pareceu residir no *planum temporale* tanto no hemisfério esquerdo quanto no direito. A assimetria normal inter-hemisférica do M50 (com relação às referências ósseas extracranianas), contudo, não foi encontrada no grupo dos pacientes. Além disso a anatomia da fonte do M50 à esquerda, mas não à direita, diferiu em vários aspectos com os dados previamente relatados para os normais (Reite e cols 1988b).

A relação entre a resposta de banda gama (GBR) e a supressão do P50 foi investigada entre 10 pacientes com esquizofrenia, diagnosticada pelo DSM-IV e 10 voluntários normais, submetidos a registros simultâneos da atividade elétrica e magnética cerebral. Num paradigma de duplo-clique a supressão da GBR e do M100 (separada ou conjuntamente) melhoraram a discriminação entre o grupo de pacientes com esquizofrenia e os controles, com relação à tradicional avaliação da supressão do P50. O componente neuromagnético GBR foi superior mesmo ao M50 (o equivalente do P50) na discriminação entre a esquizofrenia e o grupo

controle. Estes dados foram consistentes com a hipótese de que o P50 possa ser um subcomponente da GBR, e que a supressão do P50 possa ser uma aproximação para a supressão da GBR. A avaliação da GBR poderia então se constituir num outro, e talvez mais potente, método de investigação das anormalidades de processamento da informação auditiva em pacientes esquizofrênicos (Clementz e cols 1997).

Num estudo mais recente se evidenciou que fumantes pesados apresentam melhora do filtro sensorial auditivo quando avaliado pela técnica que emprega as oscilações da banda gama (40 Hz) como índice (GBR), assim como o P50. Os fumantes quando comparados com os não-fumantes apresentaram maiores P50 e GBR e maior supressão de ambos os índices. Os autores acreditam que os efeitos crônicos de uma maior ativação cortical e filtro sensorial podem refletir uma persistente ativação dopaminérgica devida à inibição das monoaminoxidases observadas nos fumantes (Crawford e cols 2002). No entanto deve-se considerar que a modulação do P50 pela dopamina é relativa, já que antipsicóticos típicos não são capazes de reverter a disfunção verificada na esquizofrenia.

A supressão dos potenciais evocados auditivos e a resposta evocada na banda gama pelo paradigma do duplo-clique foram estudadas por Muller e cols (2001). No presente estudo investigou-se o quanto apenas o P50, ou também os componentes mais precoces Po, Na, Pa e Nb, e os componentes exógenos N100 e P200 exibem uma supressão da amplitude do segundo clique. Além disso avaliou-se o comportamento de supressão da resposta da banda gama (40 Hz) em domínio tempo e em domínio frequência. Observou-se uma significativa supressão da amplitude em resposta ao segundo clique para todos os componentes do potencial evocado auditivo seguindo Po, o qual foi mais pronunciado no eletrodo em Cz. Quando testando os sucessivos picos e declives da GBR no domínio tempo se encontrou uma supressão significativa da amplitude para picos e declives com as mesmas latências e polaridades que os componentes de média-latência seguintes a Po, que foi mais pronunciada nos eletrodos em Fz e Cz. Conseqüentemente as amplitudes da GBR no domínio frequência mostram achados paralelos. Os resultados são compatíveis com a hipótese da existência de um filtro sensorial atuante no estágio pré-atencional do processamento auditivo (Muller e cols 2001).

Uma ampla e apropriada revisão sobre a MEG e os potenciais evocados, que extrapolaria os objetivos deste texto, pode ser encontrada em Reite e cols (1999).

7.5. Eletroencefalografia e magnetoencefalografia

A correlação do EEG com as medidas do filtro sensorial já foi discutida na sessão em que estudamos os efeitos do sono. Pretende-se aqui avaliar a correlação do EEG e da MEG, simultaneamente empregados, como forma de aumentar a nossa capacidade de entendimento sobre a natureza e a localização dos geradores dos potenciais eletromagnéticos estudados nesta revisão.

Ambas as técnicas foram avaliadas simultaneamente ao registro dos potenciais evocados auditivos (Huotilainen e cols 1998). Os registros elétricos e magnéticos P50(m), N1(m) e MMN(m) em resposta a estímulos auditivos padrões, desviantes e novos foram estudados pela atividade elétrica cerebral por EEG com 25 eletrodos, simultaneamente com os correspondentes sinais magnéticos medidos por MEG com 122 bobinas. As fontes das respostas foram localizadas através da MEG; todas foram encontradas no plano supratemporal. O objetivo deste estudo foi o de investigar em que grau a localização e orientação das fontes determinadas por MEG podem ser responsáveis pelos sinais medidos por EEG. Pode se considerar que as respostas elétricas do P50, do N1 e da MMN, a um considerável grau podem ser explicadas pelas fontes das correspondentes respostas magnéticas. Além disso um componente do tipo fonte de corrente não detectável pela MEG mostrou contribuir para os sinais medidos com EEG.

8. Manipulações farmacológicas

8.1. Dopaminérgicas

A d-anfetamina, um agonista dopaminérgico indireto, é capaz de provocar alteração do filtro sensorial, quando avaliado pelo potencial evocado auditivo, de aspecto semelhante ao que pacientes com esquizofrenia apresentam, tanto em modelo humano (Light e cols 1999), quanto em modelo animal (de Bruin e cols 1999). Contudo, a ação dopaminérgica é controversa, uma vez que já se evidenciou ausência de modulação com o uso de um agonista D₂ e D₃ (Ellenbroek e cols 1999). Além do que, a perda da supressão do P50 se verifica em grande parte pelo efeito sobre a resposta evocada pelo condicionante (S1), que diminui sensivelmente, e menos sobre S2.

As vias dopaminérgicas mesolímbicas têm sido implicadas na disfunção de filtro sensorial aferida através de inibição por pulso prévio. Além disso, como a apomorfina e a anfetamina mostraram-se capazes de piorar a supressão sensorial, de Bruin e cols (2001) construíram um experimento para avaliar a função da dopamina mesolímbica no filtro sensorial. Um agonista do receptor D₂, o quinpirole foi injetado bilateralmente no núcleo *accumbens* de ratos, no pálido e no lenticulado, e os efeitos sobre a cortical e o hipocampo foram investigados. Também foram levados em conta os efeitos do antagonista de receptor D₂ haloperidol, utilizado como pré-tratamento. Vários resultados derivam deste estudo: i) o quinpirole diminuiu a amplitude do primeiro estímulo e também piorou a supressão; ii) houve uma tendência para efeitos mais pronunciados do quinpirole quando injetado no pálido; iii) o haloperidol não foi capaz de antagonizar os efeitos do quinpirole no hipocampo embora tenha conseguido fazê-lo completamente no córtex. Assim, o filtro sensorial parece ser consideravelmente prejudicado com um aumento da atividade dopaminérgica via receptores mesolímbicos D₂. Entretanto uma importante consideração é a de que os efeitos dopaminérgicos observados neste estudo se deveram fundamentalmente a diminuição da amplitude do primeiro estímulo, à semelhança do que acontece com a injeção sistêmica de anfetamina em ratos e do que acontece nos pacientes esquizofrênicos sem tratamento farmacológico vigente, o que suscita dúvidas quanto a como a ativação do receptor de dopamina afeta o processo inibitório entre o primeiro e o segundo estímulo (de Bruin e cols 2001).

8.2. Glutamatérgicas

A quetamina, um antagonista NMDA (N-metil-D-aspartato) nas doses de 2.5 e 10 mg/kg IP, em modelo animal, não foi capaz de alterar o potencial evocado auditivo, mesmo na maior dose utilizada; contudo foi capaz de alterar a inibição por pulso prévio. Desta forma a quetamina diferenciou-se da d-anfetamina no estudo, levando à consideração de que o PPI e o PEA P50 atuam sobre substratos neuronais diferenciados (deBruin e cols 1999).

Recentemente muito interesse tem sido dado ao papel dos receptores glutamatérgicos do tipo NMDA no filtro sensorial, avaliado através da PPI e da supressão do P50. Atualmente os dados descrevendo o papel do receptor NMDA são obtidos quase que totalmente por modelo animal. Dados humanos estão virtualmente faltando e são fundamentalmente importantes para o entendimento da falha do filtro sensorial observada na esquizofrenia. Assim, van Berckel e cols (1998) avaliaram os efeitos do antagonista do receptor NMDA

quetamina, em dose de 0,3 mg/kg IV, avaliando concomitantemente a PPI e a supressão do P50 em 18 voluntários saudáveis. A quetamina foi administrada em por infusão contínua após uma dose de carga subaguda. Além disso os efeitos da quetamina no comportamento, sinais vitais, o nível sérico de ácido homovanílico (HVA) e a secreção de cortisol e do hormônio luteinizante (LH) foram também determinadas. A quetamina não alterou significativamente a PPI ou a supressão do P50. Houve um pequeno mas significativo aumento nos escores totais da *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) e nos escores compostos do BPRS para: "transtorno ou alterações do pensamento" e "isolamento/lentificação". Vários indivíduos experimentaram alterações da percepção visual, mas alucinações mais complexas não aconteceram. A quetamina induziu analgesia leve e problemas de coordenação. Além disso, a quetamina induziu um marcado aumento na secreção do cortisol, enquanto a secreção do LH não foi afetada. A pressão arterial, sistólica e diastólica, a pressão sanguínea e a frequência cardíaca aumentou durante a infusão da quetamina. Embora em humanos os receptores NMDA possam não estar envolvidos na regulação da PPI e na supressão do P50, a dose baixa usada neste experimento parece ser a explicação mais provável para a falta de efeito da quetamina nestes paradigmas do filtro sensorial. Contudo, usar uma dose maior poderia ser ineficaz, dada a menor especificidade da quetamina racêmica. Os autores sugerem também que futuros estudos possam usar o enantiômero S-quetamine, que é mais específico para os receptores NMDA (van Berckel e cols 1998).

Desta forma, até o momento as evidências da implicação glutamatérgica na disfunção do filtro sensorial são escassas.

8.3. Colinérgicas

Os pacientes esquizofrênicos freqüentemente são fumantes pesados. Alguns pesquisadores têm sugerido que a nicotina seja capaz de normalizar alguns déficits neuronais envolvidos na doença. A supressão ao P50 melhora transitoriamente nestes pacientes após fumarem cigarros. Num estudo, 10 fumantes normais e 10 fumantes esquizofrênicos foram mantidos em abstinência de fumo das 23:00 às 8:00 e, pela manhã, após medidas basais do P50, foi lhes permitido que fumassem o quanto desejassem (*ad lib*). Os pacientes esquizofrênicos tiveram uma melhora marcada mas breve (após 10 minutos) enquanto os controles normais tiveram uma leve piora na supressão do P50 (Adler e cols 1993). Estudos anteriores já haviam mostrado que os familiares de pacientes esquizofrênicos com alteração do P50 obtém melhora da supressão após uso de fumo (Adler e cols 1992). Neste estudo os

autores escolheram voluntários com o P50 sabidamente alterado, familiares de pacientes esquizofrênicos, no intuito de avaliar a possibilidade de reverter, pela administração de nicotina, o déficit de supressão apresentado por indivíduos que não estejam em uso de medicação psicotrópica, um potencial viés. Goma de mascar contendo nicotina foi capaz de melhorar a supressão destes indivíduos até níveis normais dentro de 30 minutos da sua administração. Este efeito foi transitório, tendo a supressão retornada aos seus níveis basais em cerca de 1 hora. O controle feito por placebo não mostrou alterações. Em um dos indivíduos a fisostigmina, um inibidor da anticolinesterase, normalizou similarmente a supressão do P50. Estes resultados corroboram a hipótese de que a neurotransmissão colinérgica nicotínica pode mediar um déficit de transmissão familiar na esquizofrenia.

Em animais, um agonista nicotínico, o isoxazole (S)-3-metil-5-(1-metil-2-pirrolidinil), ou ABT418, mostrou-se capaz de aumentar a amplitude da resposta ao primeiro estímulo, bem como da supressão, índices que se encontravam disfuncionais em dois modelos animais para o déficit de filtro sensorial auditivo (Stevens e cols 1997).

De maneira geral, o P50 é um endofenótipo caracteristicamente associado à esquizofrenia e um dos mecanismos mais correntemente propostos para explicar este fenômeno se baseia no efeito da nicotina, que pode transitoriamente melhorar a supressão do P50 neste grupo clínico. Acredita-se que tal efeito se deva à ação da nicotina sobre os receptores $\alpha 7$ -colinérgicos, que são conhecidos por dessensibilizarem-se com rapidez. Em modelo animal para o déficit de filtro sensorial, antagonistas do receptor $\alpha 7$ -colinérgico mostraram-se capazes de bloquear a supressão do P50, piorando o filtro. A localização regional da expressão deste receptor inclui áreas sabidamente implicadas no filtro sensorial. Um mecanismo inibitório no hipocampo pode envolver a estimulação nicotínica de interneurônios gabaérgicos (do tipo ácido-amino-butírico-gama), resultando numa diminuição da resposta a repetidos estímulos. A própria expressão do receptor $\alpha 7$ -colinérgico está diminuída em tecido cerebral hipocampal de esquizofrênicos, como se evidencia em estudos *postmortem*. Os receptores nicotínicos $\alpha 7$ foram estudados com a técnica de ligação (*binding* com nicotina tritiada) tendo mostrada uma redução no número destes receptores no hipocampo de pacientes com esquizofrenia, não aumentando em resposta ao uso de tabaco, como fazem os voluntários normais (Breese e cols 2000). Uma evidência relativamente recente corrobora a hipótese colinérgica para a disfunção de filtro sensorial que é uma condição que mostra herança nos estudos de pedigrees para a esquizofrenia, contudo não sendo condição suficiente para dar origem à patologia, sendo vista como uma condição

predisponente, um fator de risco (Leonard e cols 1996). Estudos de associação genética, que são discutidos oportunamente nesta revisão, tem mostrado associação entre uma região do cromossomo 15 e a presença de P50 alterado.

Os movimentos de perseguição ocular (*smooth pursuit eye movement* – SPEM), que são outro padrão endofenotípico comum na esquizofrenia e aparentemente herdados em uma forma autossômica dominante, assim como o P50, também apresentaram melhora após o uso de nicotina pelo fumo em pacientes com esquizofrenia. Os controles não apresentaram alterações deste padrão após haverem fumado. Este estudo também fornece evidências favoráveis à hipótese da modulação colinérgica (Olincy e cols 1996).

Acredita-se que ao menos em parte os potenciais P50 sejam gerados pelo ramo colinérgico do sistema ativador colinérgico. Estudos prévios (Miyazato e cols 1996) já haviam estabelecido a ligação entre o sistema reticular ativador e a resposta de alarme (*startle*).

Injeções de carbacol, um agonista de receptor colinérgico, no núcleo pedunculopontino de ratos mostrou ser capaz de reduzir a amplitude do potencial evocado auditivo de média-latência P13, registrado no *vertex*, numa maneira dose e tempo dependente. Este efeito foi bloqueado ou reduzido pela administração prévia – também por injeção no núcleo pedunculopontino – de escopolamina, um antagonista de receptores muscarínicos (Teneud e cols 2000).

8.4. Noradrenérgicas

Pacientes que internaram em unidade psiquiátrica foram examinados de acordo com o paradigma do P50, num trabalho de Baker e cols (1990). Num artigo anterior dos mesmos autores, já se havia demonstrado que na mania a supressão do P50 está alterada, e que este déficit se correlaciona com níveis aumentados de MHPG, um metabólito da noradrenalina, enquanto na esquizofrenia não houve correlação com o metabolismo de catecolaminas (Baker e cols 1987). Para avaliar a generalização destes achados, pacientes internados foram examinados numa ampla faixa de diagnósticos, incluindo pacientes com múltiplos diagnósticos, aferidos pelo DSM III-R, nos eixos I, II e III. Os pacientes foram agrupados em três espectros diagnósticos para análise: esquizofrênicos, maníacos e deprimidos. Nos esquizofrênicos não houve correlação da supressão do P50 com os níveis de MHPG ou outros metabólicos catecolaminérgicos. Nos pacientes maníacos, contudo, uma correlação positiva entre os níveis de MHPG e a supressão do P50 foram novamente encontrados. Esta relação não se estende aos pacientes deprimidos, que mostraram unicamente déficits sensoriais que se

correlacionaram negativamente com a gravidade da doença. Estes dados sugerem que déficits no filtro sensorial são comuns a estes três diagnósticos do espectro, mas os déficits em cada grupo têm diferentes correlações com o metabolismo das catecolaminas e com a gravidade dos sintomas, podendo refletir diferenças na patofisiologia neuronal subjacente nestas doenças (Baker e cols 1990).

A mediação dopaminérgica e noradrenérgica do filtro sensorial foi avaliada em ratos *Sprague-Dawley* usando o paradigma do P50. Ratos não medicados suprimem o P50. Os ratos tratados com anfetamina não suprimem o P50, mostrando déficits que lembram o apresentado por humanos com esquizofrenia. Neste estudo, os autores usaram um antagonista seletivo para avaliar a contribuição dos receptores alfa e beta adrenérgicos e para os receptores de dopamina do tipo D1 e D2. Tanto o antagonista alfa, fentolamina, quanto o beta, timolol, normalizaram a supressão por potencializar a diminuição na amplitude evocada pelo estímulo de teste (S2) que havia sido induzida pela anfetamina. Um antagonista de receptores dopaminérgicos D1 (SCH 23390) também normalizou o filtro, mas por elevar a amplitude evocada pelo estímulo condicionante (S1) que havia sido diminuída pela anfetamina. A sulpirida não alterou significativamente as alterações induzidas pela anfetamina. Assim, os receptores adrenérgicos, tanto alfa como beta, parecem modular o filtro. Entretanto a maneira diferenciada com que produzem tal efeito sugerem que as drogas noradrenérgicas e dopaminérgicas atuam via diferentes mecanismos e possivelmente em diferentes regiões neuroanatômicas (Stevens e cols 1991). Além disso o uso de ioimbina (*yohimbine*) em humanos, na dose de 0,4mg/kg por via oral, comparado a placebo, mostrou que a droga é capaz de piorar transitoriamente a supressão do P50 (Adler e cols 1994). Aumentando-se a transmissão noradrenérgica através do uso de um teste por pressão a frio houve piora da função de filtro em voluntários normais. (Johnson e Adler 1993).

Um estudo conduzido por Waldo e cols (1992) objetivou determinar se a acomodação, com o tempo, à situação de registro afeta a resposta à supressão do P50. Foram registrados três PEA no paradigma de trem com 32 estímulos. Doze voluntários normais e doze pacientes esquizofrênicos foram avaliados. Metabólitos não-conjugados da catecolamina foram medidos, antes e após os registros. Entre o primeiro e o terceiro bloco de registros os controles normais significativamente aumentaram a supressão do P50. Este aumento na supressão do P50 foi correlacionada ao decréscimo dos níveis do metabólito noradrenérgico MHPG. Nenhum fenômeno similar foi encontrado nos pacientes com esquizofrenia, alguns dos quais tiveram ainda um posterior decréscimo da supressão ao longo dos três blocos de registro. Postula-se então que uma falha transitória na supressão do P50 observada em

voluntários normais possa estar correlacionada com um estado dependente da atividade noradrenérgica e que este mecanismo não parece ser responsável pela mais persistente falha de supressão observada na esquizofrenia (Waldo e cols 1992).

O envolvimento do *locus coeruleus* na modulação neuroquímica do P13 registrado em ratos foi estudado num trabalho onde se realizaram microinjeções de componentes neuroativos nesta estrutura. Tanto o agonista GABAérgico muscimol quanto o agonista noradrenérgico do receptor α_2 clonidina mostraram-se capazes de diminuir a amplitude do P13 numa maneira dose-dependente. O efeito supressivo da clonidina sobre o potencial P13 foi bloqueado pelo pré-tratamento com o antagonista de receptores α_2 yohimbina,. Além disso a habituação do P13, medida pelo paradigma do duplo-clique, foi aumentada pela microinjeção de uma dose de muscimol ou clonidina que não causou mudança na amplitude do potencial P13 gerado pelo estímulo condicionante (S1). Pelo contrário, microinjeções de yohimbina diminuíram a habituação do P13 (o que significa perda da supressão). Estes resultados mostram que o P13, em sua amplitude e habituação, pode ser modulado pela ativação de sinapses inibitórias conhecidas, tanto GABAérgicas quanto noradrenérgicas, no núcleo pedunculopontino. Estes dados fornecem evidências de que, ao menos em parte, o sinal gerado pelo P13 é composto nesta estrutura (Miyazato e cols 1999).

Miyazato e cols (2000) também estudaram o envolvimento do *locus coeruleus* nos efeitos do estresse por imobilização (durante 60 minutos). Os potenciais P13 foram registrados em ratos e se mostraram diminuídos após a mobilização, diminuição da amplitude de S1 e perda da supressão durante os primeiro 30-40 min de imobilização. Os efeitos da imobilização foram reduzidos pelo pré-tratamento com ioimbina (YOH). A injeção do fator de liberação da corticotropina (CRF) no *locus coeruleus*, mas não injeções dorsais ou ventrais ao mesmo, induziram diminuição da amplitude do potencial P13 e perda da função de filtro, num padrão dose-dependente. O efeito do CRF foi bloqueado pelo uso de um antagonista do receptor para o CRF (o CRF alfa-hélice, também conhecido como α -h-CRF). Os efeitos da imobilização foram mimetizados pela injeção do agonista do receptor adrenérgico α -2 dexmedetomidina (DEX) no núcleo pedunculopontino (PPN). Os efeitos das injeções de DEX no PPN foram reduzidas com a YOH. Desta forma os autores postulam que o efeito da imobilização pode ser mediada em parte via ativação do locus coeruleus, pelo CRF, que manda projeções adrenérgicas α -2 inibitórias até o núcleo pedunculopontino, que parece ser uma fonte proeminente dos potenciais P13 (Miyazato e cols 2000).

8.5. Serotoninérgicas

O papel dos receptores do tipo 5-HT₂ (5-hidroxitriptamina₂) no processamento da informação auditiva foi pesquisado em modelo animal através da utilização do paradigma do duplo-clique com o N40. Um agonista do receptor 5-HT₂ {2,5-dimetoxi-4-iodoanfetamina (DOI)} e a quetanserina, um antagonista para o mesmo receptor foram administrados sistemicamente. A quetanserina diminui a supressão do N40 num modo dose dependente. A DOI, por sua vez, mostrou ser capaz de melhorar o filtro sensorial, neste modelo. Além disso a DOI antagonizou a disfunção do filtro sensorial induzida pela administração de anfetamina, também de maneira dose dependente. Avaliados conjuntamente estes resultados indicam um possível papel para os receptores 5-HT₂ na modulação do filtro sensorial (Johnson e cols 1998).

Um estudo, procurou avaliar a hipótese de que o bloqueio do receptor 5-HT₃ pela clozapina poderia ser responsável pela melhora da supressão verificada nos pacientes esquizofrênicos que usam esta medicação. De fato o ondansetron na dose de 16 mg VO, um antagonista seletivo do receptor 5-HT₃, se mostrou capaz de melhorar o P50 em pacientes esquizofrênicos medicados. Os autores postulam que tal efeito possa ser mediado por acetilcolina que aumentaria no hipocampo com o bloqueio do receptor 5-HT₃ (Adler e cols 2000).

8.6. Gabaérgicas

Respostas auditivas evocadas da região CA3 do hipocampo de ratos mostram potenciais diminuídos em relação a repetidos estímulos sugerindo a atividade de um mecanismo inibitório. Os efeitos nestes mecanismos de filtro causados por dois antagonistas do receptor GABA_B, o CGP35348 e o CGP46381, foram caracterizados usando um paradigma teste-condicionante. Ambos compostos, quando administrados intracerebroventricularmente, antagonizaram a supressão da resposta do estímulo de teste. Estes resultados são consistentes com a hipótese de que o filtro sensorial envolva receptores GABA_B, os quais podem controlar a liberação de glutamato a partir das vias excitatórias do hipocampo (Hershman e cols 1995).

Já foi proposto que um mecanismo inibitório no hipocampo possa envolver a estimulação nicotínica de interneurônios gabaérgicos (do tipo ácido-amino-butírico-gama), resultando numa diminuição da resposta a repetidos estímulos (Flach e cols 1996).

Também nas seções precedentes discutiu-se um estudo cujos resultados mostraram que o P13, em sua amplitude e habituação, pode ser modulado pela ativação de sinapses inibitórias conhecidas, tanto GABAérgicas quanto noradrenérgicas, no núcleo pedunculopontino (Miyazato e cols 1999).

8.7. Adenosinérgicas

Recentemente um novo modelo patofisiológico para a esquizofrenia foi proposto pelo nosso grupo de pesquisa, que já produziu algumas evidências em sua corroboração, fundamentado na possibilidade de haver um déficit da atividade adenosinérgica em pacientes esquizofrênicos (Lara e Souza 2000, 2001).

O potencial evocado auditivo P50 foi estudado de acordo com o paradigma do duplo-clique para testar o bloqueio da atividade adenosinérgica através de um antagonista não seletivo dos receptores de adenosina, a teofilina, que é capaz de bloquear tanto os receptores A_1 quanto os A_{2A} . Voluntários saudáveis apresentaram, quando tratados com teofilina, um déficit de supressão do P50 semelhante ao apresentado pelos pacientes com esquizofrenia (Ghisolfi e cols, no prelo).

9. Modelos de Entendimento do Paradigma do P50 e Conceitos Novos

9.1. Estímulos novos

Boutros e cols estudaram a supressão do P50, num paradigma ligeiramente modificado (*odd-ball*), em 40 voluntários saudáveis e verificaram que em todas as regiões cerebrais avaliadas as amplitudes do P50 eram maiores quando em resposta a estímulos infreqüentes. Os autores postularam que o aumento na amplitude do P50 reflete um funcionamento de filtro sensorial, deixando entrar estímulos novos. A razão entre as amplitudes de resposta aos estímulos infreqüentes e aos freqüentes foi significativamente maior nas regiões posteriores dos lobos temporais, trazendo evidência de que estas regiões devem estar envolvidas no processamento da função sensorial (Boutros e cols 1995). Postula-se assim também que a

novidade tanto do ambiente quanto do próprio procedimento experimental talvez possa ser um viés na avaliação da supressão do P50, necessitando controle.

Boutros e cols propuseram em 1999 que a atenuação e o aumento do P50 refletem aspectos diferentes do filtro sensorial incluindo tanto a capacidade de deixar passar quanto a de filtrar estímulos irrelevantes, respectivamente *gating in* e *gating out*. Neste estudo vários paradigmas foram utilizados com o intuito de estudar a habituação (inibição) e a deshabituação (excitação). Nas condições planejadas para avaliar a habituação (pares idênticos de cliques ou trem repetitivo de idênticos cliques) o P50 apresentou decréscimo da amplitude, conforme esperado. Nas condições planejadas para estudar a deshabituação a amplitude do P50 não diminuiu muito (e frequentemente aumentou) com a alteração do estímulo. Estes resultados sugerem que o potencial evocado auditivo P50 é sensível aos efeitos da repetição de estímulos e à mudança do estímulo, podendo ser usado no estudo de diferentes aspectos do filtro sensorial (Boutros e cols 1999a).

Com base neste modelo de entendimento o mesmo grupo de pesquisadores comparou pacientes com esquizofrenia e voluntários normais. A supressão dos componentes P50 e N100 estava significativamente diminuída nos esquizofrênicos quando comparados aos voluntários normais. A apresentação de estímulos desviantes causou uma diminuição do grau de atenuação nos voluntários normais. Este mesmo efeito apresentou uma diminuição muito pronunciada do grau de atenuação, e por vezes uma reversão, nos pacientes esquizofrênicos. Estes dados sugerem que os pacientes esquizofrênicos tem dificuldade de inibir o estímulo irrelevante que chega e em responder aos estímulos significativos como medido pelos potenciais evocados pré-atencionais (P50). Estes dados sugerem que uma anormalidade similar pode ser demonstrada em uma fase levemente mais tardia do processamento da informação (isto é, na fase atencional precoce) usando o potencial evocado auditivo N100 (Boutros e cols 1999b).

9.2. Modelo computacional do hipocampo

O grupo liderado por Freedman e Adler desenvolveu um modelo computadorizado simulando a região CA3 do hipocampo através de uma rede neural. Este modelo foi capaz de simular alguns dos aspectos do filtro sensorial, em especial a resposta ao paradigma do P50. O modelo computacional inclui a ativação recorrente da própria região CA3 bem como o sinal (o *input*) proveniente do córtex entorrinal e dos núcleos do septo medial. Este modelo trata a informação com o uso de células de Hebb, tendo por objetivo, ao ser testado, verificar se as

aferências da cortical e *septum*, com relação a CA3, poderiam ser, sozinhas, responsáveis pela filtragem da resposta evocada pela estimulação auditiva, ou se a forte atividade da região CA3 contribui para esta atividade. Os resultados deste modelo sugerem que o *input* proveniente do *septum* medial é crítico para a filtragem, mas que a atividade da aferência do septo medial poderia ser substituída pela estimulação simulada dos neurônios através de um agonista nicotínico. Embora a função de filtro sensorial esteja prejudicada em pacientes esquizofrênicos em uso de medicação antipsicótica de primeira geração (antipsicóticos “típicos”), aferida pela pobre supressão do P50, a amplitude da onda P50 encontra-se aumentada, dentro mesmo dos limites da normalidade. Têm-se hipotetizado que a dopamina possa ser responsável por manter adequados níveis de sinal-ruído e que a excessiva atividade dopaminérgica poderia ser responsável pela deterioração deste mecanismo, assim causando uma redução da amplitude do potencial evocado. Assim os idealizadores deste modelo de simulação computacional concluíram que: i) a atividade colinérgica nicotínica, cujo *input* é proveniente do *septum* medial, atingindo o hipocampo poderia mediar o fluxo da informação sensorial do córtex até o hipocampo; ii) o *input* dopaminérgico, através da sincronização dos disparos provocados pelo *input* auditivo pode melhorar o nível de sinal-ruído e aumentar a amplitude da resposta evocada no P50; iii) receptores GABA_B poderiam ser os responsáveis pela modulação da amplitude da resposta do segundo dos dois pares de cliques do estímulo e que, se este mecanismo for bloqueado, o filtro sensorial auditivo será reduzido (Flach e cols 1996).

9.3. Marcador de traço *versus* marcador de estado

A pesquisa sobre o processamento das informações e a psicofisiologia tem identificado déficits que são característicos da psicose *per se*, seja ela devida à esquizofrenia, mania ou quaisquer pacientes psicóticos com outros diagnósticos. Estes déficits parecem ser uma via final comum de alterações clínicas e neuroquímicas que são geralmente ligadas à psicose. Estes déficits psicossociais e fisiológicos parecem persistir nos pacientes do espectro esquizofrênico, se abatendo com o tempo nos pacientes maníacos. Este padrão de achados dá suporte à hipótese de que anormalidades no processamento da informação, como a falha de supressão do P50, possam ser marcadores de traço em pessoas com vulnerabilidade aumentada para transtornos esquizofrênicos (Braff 1999, Freedman 1997).

10. Perspectivas de utilização do método na pesquisa neuropsiquiátrica

As técnicas psicofisiológicas são claramente centrais na tentativa de entendimento dos déficits cognitivos, neurofisiológicos e de processamento da informação em pacientes do espectro da esquizofrenia. Dos trabalhos correntes na área pode-se enumerar alguns tópicos que têm se mostrado mais promissores, como os estudos de ligação genética, os estudos de imagem cerebral, especialmente quando correlacionados à medidas funcionais neuropsicológicas, o uso de modelos animais, o uso de técnicas de análise da dinâmica não-linear e a aplicação de modelagem pela teoria de redes neurais (Braff 1999). Espera-se que o entendimento das bases neurofisiológicas do filtro sensorial possam auxiliar na compreensão da fisiopatologia da esquizofrenia.

11. Referências

- Adams CE, Stitzel JA, Collins AC, Freedman R. Alpha7-Nicotinic receptor expression and the anatomical organization of hippocampal interneurons. *Brain Res.* 2001;922:180-90.
- Adams CE, Stevens KE, Kem WR, Freedman R. Inhibition of nitric oxide synthase reverts alpha 7 nicotinic receptor-mediated restoration of inhibitory auditory gating in rat hippocampus. *Brain Res.* 2000;877:235-44.
- Adler LE, Olincy A, Cawthra E, Hoffer M, Nagamoto HT, Amass L, Freedman R. Reversal of diminished inhibitory sensory gating in cocaine addicts by a nicotinic holinergic mechanism. *Neuropsychopharmacology.* 2001;24:671-9.
- Adler LE, Cawthra E, McRae HT, Nagamoto HT, Olincy A, Harris J. Ondansetron improves P50 auditory sensory gating in medicated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry.* 2000;47:35S.
- Adler LE, Olincy A, Waldo M, Harris JG, Griffith J, Stevens K, Flach K, Nagamoto H, Bickford P, Leonard S, Freedman R. Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr Bull.* 1998;24:189-202.
- Adler LE, Hoffer L, Nagamoto HT, Waldo MC, Kisley MA, Giffith JM. Yohimbine impairs P50 auditory sensory gating in normal subjects. *Neuropsychopharmacology.* 1994;10:249-57.
- Adler LE, Hoffer LD, Wiser A, Freedman R. Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 1993;150:1856-61.
- Adler LE, Hoffer LJ, Griffith J, Waldo MC, Freedman R. Normalization by nicotine of deficient auditory sensory gating in the relatives of schizophrenics. *Biol Psychiatry.* 1992;32:607-16.
- Adler LE, Waldo MC. Counterpoint: a sensory gating--hippocampal model of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1991;17:19-24.
- Adler LE, Gerhardt GA, Franks R, Baker N, Nagamoto H, Drebing C, Freedman R. Sensory physiology and catecholamines in schizophrenia and mania. *Psychiatry Res.* 1990;31:297-309.
- Adler LE, Waldo MC, Tatcher A, Cawthra E, Baker N, Freedman R. Lack of relationship of auditory gating defects to negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1990;3:131-8.

- Adler LE, Pang K, Gerhardt G, Rose GM. Modulation of the gating of auditory evoked potentials by norepinephrine: pharmacological evidence obtained using a selective neurotoxin. *Biol Psychiatry*. 1988;24:179-90.
- Adler LE, Rose G, Freedman R. Neurophysiological studies of sensory gating in rats: effects of amphetamine, phencyclidine, and haloperidol. *Biol Psychiatry*. 1986;21:787-98.
- Adler LE, Waldo MC, Freedman R. Neurophysiologic studies of sensory gating in schizophrenia: comparison of auditory and visual responses. *Biol Psychiatry*. 1985;20:1284-96.
- Adler LE, Pachtman E, Franks RD, Pecevich M, Waldo MC, Freedman R. Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1982;17:639-54.
- Ambrosini A, De Pasqua V, Afra J, Sandor PS, Schoenen J. Reduced gating of middle-latency auditory evoked potentials (P50) in migraine patients: another indication of abnormal sensory processing? *Neurosci Lett*. 2001;306:132-4.
- Arciniegas D, Olincy A, Topkoff J, McRae K, Cawthra E, Filley CM, Reite M, Adler LE. Impaired auditory gating and P50 nonsuppression following traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12:77-85.
- Arciniegas D, Adler L, Topkoff J, Cawthra E, Filley CM, Reite M. Attention and memory dysfunction after traumatic brain injury: cholinergic mechanisms, sensory gating, and a hypothesis for further investigation. *Brain Inj*. 1999;13:1-13.
- Baker N, Adler LE, Franks RD, Waldo M, Berry S, Nagamoto H, Muckle A, Freedman R. Neurophysiological assessment of sensory gating in psychiatric inpatients: comparison between schizophrenia and other diagnoses. *Biol Psychiatry*. 1987;22:603-17.
- Baker NJ, Staunton M, Adler LE, Gerhardt GA, Drebing C, Waldo M, Nagamoto H, Freedman R. Sensory gating deficits in psychiatric inpatients: relation to catecholamine metabolites in different diagnostic groups. *Biol Psychiatry*. 1990;27:519-28.
- Basinska A. [Sensory overload and schizophrenia: sensory gating as a measure of dysfunction of stimuli filtration] *Psychiatr Pol*. 1994;28:171-82.
- Bender S, Schall U, Wolstein J, Grzella I, Zerbin D, Oades RD. A topographic event-related potential follow-up study on 'prepulse inhibition' in first and second episode patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1999;90:41-53.
- Bickford PC, Wear KD. Restoration of sensory gating of auditory evoked response by nicotine in fimbria-fornix lesioned rats. *Brain Res*. 1995;705:235-40.

- Bickford PC, Luntz-Leybman V, Freedman R. Auditory sensory gating in the rat hippocampus: modulation by brainstem activity. *Brain Res.* 1993;607:33-8.
- Bickford-Wimer PC, Nagamoto H, Johnson R, Adler LE, Egan M, Rose GM, Freedman R. Auditory sensory gating in hippocampal neurons: a model system in the rat. *Biol Psychiatry.* 1990;27:183-92.
- Boutros NN, Reid MC, Petrakis I, Campbell D, Torello M, Krystal J. Similarities in the disturbances in cortical information processing in alcoholism and aging: a pilot evoked potential study. *Int Psychogeriatr.* 2000;12:513-25.
- Boutros N, Campbell D, Petrakis I, Krystal J, Caporale M, Kosten T. Cocaine use and the mid-latency auditory evoked responses. *Psychiatry Res* 2000;96:117-26.
- Boutros NN, Belger A, Campbell D, D'Souza C, Krystal J. Comparison of four components of sensory gating in schizophrenia and normal subjects: a preliminary report. *Psychiatry Res.* 1999;88:119-30.
- Boutros NN, Belger A. Midlatency evoked potentials attenuation and augmentation reflect different aspects of sensory gating. *Biol Psychiatry.* 1999;45:917-22.
- Boutros NN, Kwan SW. Test-retest reliability of the rat N40 auditory evoked response: preliminary data. *Psychiatry Res.* 1998;81:269-76.
- Boutros NN, Bonnet KA, Millana R, Liu J. A parametric study of the N40 auditory evoked response in rats. *Biol Psychiatry.* 1997;42:1051-9.
- Boutros NN, Torello MW, Barker BA, Tueting PA, Wu SC, Nasrallah HA. The P50 evoked potential component and mismatch detection in normal volunteers: implications for the study of sensory gating. *Psychiatry Res.* 1995;57:83-8.
- Boutros NN, Uretsky N, Berntson G, Bornstein R. Effects of cocaine on sensory inhibition in rats: preliminary data. *Biol Psychiatry.* 1994;36:242-8.
- Boutros N, Zouridakis G, Rustin T, Peabody C, Warner D. The P50 component of the auditory evoked potential and subtypes of schizophrenia. *Psychiatry Res* 1993;47:243-54.
- Boutros NN, Overall J, Zouridakis G. Test-retest reliability of the P50 mid-latency auditory evoked response. *Psychiatry Res.* 1991;39:181-92.
- Boutros NN, Zouridakis G, Overall J. Replication and extension of P50 findings in schizophrenia. *Clin Electroencephalogr* 1991;22:40-5.
- Braff DL. Psychophysiological and information-processing approaches to schizophrenia. In Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS. *Neurobiology of Mental Illness.* Chapter 21. Oxford University Press, Oxford 1999.

- Breese CR, Lee MJ, Adams CE, Sullivan B, Logel J, Gillen KM, Marks MJ, Collins AC, Leonard S. Abnormal regulation of high affinity nicotinic receptors in subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23:351-64.
- Bullock AE, Slobe BS, Vazquez V, Collins AC. Inbred mouse strains differ in the regulation of startle and prepulse inhibition of the startle response. *Behav Neurosci*. 1997;111:1353-60.
- Bunney WE Jr, Hetrick WP, Bunney BG, Patterson JV, Jin Y, Potkin SG, Sandman CA. Structured Interview for Assessing Perceptual Anomalies (SIAPA). *Schizophr Bull*. 1999;25:577-92.
- Cadenhead KS, Light GA, Geyer MA, Braff DL. Sensory gating deficits assessed by the P50 event-related potential in subjects with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry*. 2000;157:55-9.
- Cardenas VA, Gill P, Fein G. Human P50 suppression is not affected by variations in wakeful alertness. *Biol Psychiatry* 1997;41:891-901.
- Cardenas VA, McCallin K, Hopkins R, Fein G. A comparison of the repetitive click and conditioning-testing P50 paradigms. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;104:157-64.
- Cardenas VA, Gerson J, Fein G. The reliability of P50 suppression as measured by the conditioning/testing ratio is vastly improved by dipole modeling. *Biol Psychiatry* 1993;33:335-44.
- Chen CH, Ninomiya H, Onitsuka T. Influence of reference electrodes, stimulation characteristics and task paradigms on auditory P50. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997;51:139-43.
- Clementz BA, Geyer MA, Braff DL. Poor P50 suppression among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives. *Am J Psychiatry* 1998;155:1691-4.
- Clementz BA, Blumenfeld LD, Cobb S. The gamma band response may account for poor P50 suppression in schizophrenia. *Neuroreport* 1997; 8:3889-93.
- Clementz BA, Geyer MA, Braff DL. P50 suppression among schizophrenia and normal comparison subjects: a methodological analysis. 1997; *Biol Psychiatry* 41:1035-44.
- Coon H, Byerley W, Holik J, Hoff M, Myles-Worsley M, Lannfelt L, Sokoloff P, Schwartz JC, Waldo M, Freedman R, et al. Linkage analysis of schizophrenia with five dopamine receptor genes in nine pedigrees. *Am J Hum Genet* 1993;52:327-34.

- Crawford HJ, McClain-Furmanski D, Castagnoli N, Castagnoli K. Enhancement of auditory sensory gating and stimulus-bound gamma band (40 Hz) oscillations in heavy tobacco smokers. *Neurosci Lett.* 2002;317:151-5.
- Croft RJ, Lee A, Bertolot J, Gruzelier JH. Associations of P50 suppression and desensitization with perceptual and cognitive features of "unreality" in schizotypy. *Biol Psychiatry* 2001;50:441-6.
- Cullum CM, Harris JG, Waldo MC, Smernoff E, Madison A, Nagamoto HT, Griffith J, Adler LE, Freedman R. Neurophysiological and neuropsychological evidence for attentional dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1993;10:131-41.
- de Bruin NM, van Luijtelaar EL, Cools AR, Ellenbroek BA. Auditory information processing in rat genotypes with different dopaminergic properties. *Psychopharmacology (Berl).* 2001;156:352-9.
- de Bruin NM, Ellenbroek BA, van Luijtelaar EL, Cools AR, Stevens KE. Hippocampal and cortical sensory gating in rats: effects of quinpirole microinjections in nucleus accumbens core and shell. *Neuroscience.* 2001;105:169-80.
- de Bruin NM, Ellenbroek BA, van Schaijk WJ, Cools AR, Coenen AM, van Luijtelaar EL. Sensory gating of auditory evoked potentials in rats: effects of repetitive stimulation and the interstimulus interval. *Biol Psychol.* 2001;55:195-213.
- Dolu N, Suer C, Ozesmi C. A comparison of the different interpair intervals in the conditioning-testing P50 paradigms. *Int J Psychophysiol.* 2001;41:265-70.
- Ellenbroek BA, van Luijtelaar G, Frenken M, Cools AR. Sensory gating in rats: lack of correlation between auditory evoked potential gating and prepulse inhibition. *Schizophr Bull.* 1999;25:777-88.
- Erwin RJ, Mawhinney-Hee M, Gur RC, Gur RE. Midlatency auditory evoked responses in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1991;30:430-42.
- Fein G, Biggins C, MacKay S. Cocaine abusers have reduced auditory P50 amplitude and suppression compared to both normal controls and alcoholics. *Biol Psychiatry* 1996;39:955-65.
- Fein G, Biggins C, van Dyke C. The auditory P50 response is normal in Alzheimer's disease when measured via a paired click paradigm. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;92:536-45.
- Flach KA, Adler LE, Gerhardt GA, Miller C, Bickford P, MacGregor RJ. Sensory gating in a computer model of the CA3 neural network of the hippocampus. *Biol Psychiatry.* 1996;40:1230-45.

- Franks RD, Adler LE, Waldo MC, Alpert J, Freedman R. Neurophysiological studies of sensory gating in mania: comparison with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1983;18:989-1005.
- Freedman R, Adams CE, Leonard S. The alpha7-nicotinic acetylcholine receptor and the pathology of hippocampal interneurons in schizophrenia. *J Chem Neuroanat* 2000;20:299-306.
- Freedman R, Adler LE, Nagamoto HT, Waldo MC. Selection of digital filtering parameters and P50 amplitude. *Biol Psychiatry* 1998;43:921-2.
- Freedman R, Hall M, Adler LE, Leonard S. Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1995;38:22-33.
- Freedman R, Waldo M, Waldo CI 3rd, Wilson JR. Genetic influences on the effects of alcohol on auditory evoked potentials. *Alcohol*. 1987;4:249-53.
- Freedman R, Waldo M, Bickford-Wimer P, Nagamoto H. Elementary neuronal dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1991;4:233-43. Review.
- Freedman R, Adler LE, Gerhardt GA, Waldo M, Baker N, Rose GM, Drebing C, Nagamoto H, Bickford-Wimer P, Franks R. Neurobiological studies of sensory gating in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13:669-78.
- Freedman R, Waldo MC, Adler LE, Baker N, Levin D, Deitrich R. Electrophysiological effects of low dose alcohol on human subjects at high altitude. *Alcohol Drug Res*. 1985-86;6:289-97.
- Freedman R, Adler LE, Waldo MC, Pachtman E, Franks RD. Neurophysiological evidence for a defect in inhibitory pathways in schizophrenia: comparison of medicated and drug-free patients. *Biol Psychiatry* 1983;18:537-51.
- Gewirtz JC, Davis M. Habituation of prepulse inhibition of the startle reflex using an auditory prepulse close to background noise. *Behav Neurosci*. 1995;109:388-95.
- Ghisolfi ES, Prokopiuk AS, Becker J, Ehlers JA, Abreu PB, Souza DO, Lara DR. Theophylline disrupts P50 suppression in normal subjects. *J Neurochem*, 2001 Supplement (abstract in congress - International Society for Neurochemistry - Argentina).
- Ghisolfi ES, Prokopiuk A, Becker J, Ehlers JA, Belmonte-de-Abreu P, Souza DO, Lara DR. The adenosine antagonist theophylline impairs P50 auditory sensory gating in normal subjects. *Neuropsychopharmacology*, no prelo.
- Gillette GM, Skinner RD, Rasco LM, Fielstein EM, Davis DH, Pawelak JE, Freeman TW, Karson CN, Boop FA, Garcia-Rill E. Combat veterans with posttraumatic stress

- disorder exhibit decreased habituation of the P1 midlatency auditory evoked potential. *Life Sci.* 1997;61:1421-34.
- Griffith JM, O'Neill JE, Petty F, Garver D, Young D, Freedman R. Nicotinic receptor desensitization and sensory gating deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1998;44:98-106.
- Griffith J, Hoffer LD, Adler LE, Zerbe GO, Freedman R. Effects of sound intensity on a midlatency evoked response to repeated auditory stimuli in schizophrenic and normal subjects. *Psychophysiology* 1995;32:460-6.
- Griffith JM, Waldo M, Adler LE, Freedman R. Normalization of auditory sensory gating in schizophrenic patients after a brief period for sleep. *Psychiatry Res.* 1993;49:29-39.
- Grillon C, Ameli R, Braff DL. Middle latency auditory evoked potentials (MAEPs) in chronic schizophrenics. *Schizophr Res.* 1991;5(1):61-6.
- Guterman Y, Josiassen RC. Sensory gating deviance in schizophrenia in the context of task related effects. *Int J Psychophysiol.* 1994;18:1-12.
- Guterman Y, Josiassen RC, Bashore TR Jr. Attentional influence on the P50 component of the auditory event-related brain potential. *Int J Psychophysiol.* 1992;12:197-209.
- Hetrick WP, Sandman CA, Bunney WE Jr, Jin Y, Potkin SG, White MH. Gender differences in gating of the auditory evoked potential in normal subjects. *Biol Psychiatry* 1996;39:51-8.
- Hershman KM, Freedman R, Bickford PC. GABA_B antagonists diminish the inhibitory gating of auditory response in rat hippocampus. *Neuroscience Letters* 1995;190:133-136.
- Hoffman DC, Donovan H, Cassella JV. The effects of haloperidol and clozapine on the disruption of sensorimotor gating induced by the noncompetitive glutamate antagonist MK-801. *Psychopharmacology (Berl).* 1993;111:339-44.
- Huotilainen M, Winkler I, Alho K, Escera C, Virtanen J, Ilmoniemi RJ, Jaaskelainen IP, Pekkonen E, Naatanen R. Combined mapping of human auditory EEG and MEG responses. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:370-9.
- Houston RJ, Stanford MS. Mid-latency evoked potentials in self-reported impulsive aggression. *Int J Psychophysiol* 2001 Feb;40(1):1-15.
- Jerger K, Biggins C, Fein G. P50 suppression is not affected by attentional manipulations. *Biol Psychiatry* 1992;31:365-77.
- Jessen F, Kucharski C, Fries T, Papassotiropoulos A, Hoenig K, Maier W, Heun R. Sensory gating deficit expressed by a disturbed suppression of the P50 event-related potential in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 2001;158:1319-21.

- Jin Y, Bunney WE Jr, Sandman CA, Patterson JV, Fleming K, Moenter JR, Kalali AH, Hetrick WP, Potkin SG. Is P50 suppression a measure of sensory gating in schizophrenia? *Biol Psychiatry*. 1998;43:873-8.
- Jin Y, Potkin SG, Patterson JV, Sandman CA, Hetrick WP, Bunney WE Jr. Effects of P50 temporal variability on sensory gating in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1997;70:71-81.
- Jin Y, Potkin SG. P50 changes with visual interference in normal subjects: a sensory distraction model for schizophrenia. *Clin Electroencephalogr* 1996;27:151-4.
- Johnson RG, Stevens KE, Rose GM. 5-Hydroxytryptamine₂ receptors modulate auditory filtering in the rat. *JPET* 1998;285:643-650.
- Johnson MR, Adler LE. Transient impairment in P50 auditory sensory gating induced by a cold-pressor test. *Biol Psychiatry*. 1993;33:380-7.
- Jongsma ML, van Rijn CM, van Schaijk WJ, Coenen AM. Effects of diazepam on auditory evoked potentials of rats elicited in a ten-tone paradigm. *Neuropsychobiology*. 2000;42:158-62.
- Judd LL, McAdams L, Budnick B, Braff DL. Sensory gating deficits in schizophrenia: new results. *Am J Psychiatry* 1992;149:488-93.
- Kathmann N, Engel RR. Sensory gating in normals and schizophrenics: a failure to find strong P50 suppression in normals. *Biol Psychiatry*. 1990;27:1216-26.
- Kehne JH, Padich RA, McCloskey TC, Taylor VL, Schmidt CJ. 5-HT modulation of auditory and visual sensorimotor gating: I. Effects of 5-HT releasers on sound and light prepulse inhibition in Wistar rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996;124:95-106.
- Kisley MA, Olincy A, Freedman R. The effect of state on sensory gating: comparison of waking, REM and non-REM sleep. *Clin Neurophysiol*. 2001;112:1154-65.
- Knight RT, Staines WR, Swick D, Chao LL. Prefrontal cortex regulates inhibition and excitation in distributed neural networks. *Acta Psychol (Amst)*. 1999;101:159-78.
- Kroner S, Schall U, Ward PB, Sticht G, Banger M, Haffner HT, Catts SV. Effects of prepulses and d-amphetamine on performance and event-related potential measures on an auditory discrimination task. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;145:123-32.
- Lara DR, Souza DO. Schizophrenia: a purinergic hypothesis. *Med Hypotheses* 2000;154:157-166.
- Lara DR, Souza DO. Modelo de hipofunção adenosinérgica: interação com os sistemas dopaminérgico e glutamatérgico. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 2001.

- Lamberti JS, Schwarzkopf SB, Boutros N, Crilly JF, Martin R. Within-session changes in sensory gating assessed by P50 evoked potentials in normal subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1993;17:781-91.
- Leonard S, Gault J, Moore T, Hopkins J, Robinson M, Olincy A, Adler LE, Cloninger CR, Kaufmann CA, Tsuang MT, Faraone SV, Malaspina D, Svrakic DM, Freedman R. Further investigation of a chromosome 15 locus in schizophrenia: analysis of affected sibpairs from the NIMH Genetics Initiative. *Am J Med Genet*. 1998;81:308-12.
- Leonard S, Adams C, Breese CR, Adler LE, Bickford P, Byerley W, Coon H, Griffith JM, Miller C, Myles-Worsley M, Nagamoto HT, Rollins Y, Stevens KE, Waldo M, Freedman R. Nicotinic receptor function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996;22:431-45.
- Light GA, Geyer MA, Clementz BA, Cadenhead KS, Braff DL. Normal P50 suppression in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotic medications. *Am J Psychiatry*. 2000;157:767-71.
- Light GA, Braff DL. Do self-reports of perceptual anomalies reflect gating deficits in schizophrenia patients? *Biol Psychiatry*. 2000;47:463-7.
- Light GA, Malaspina D, Geyer MA, Luber BM, Coleman EA, Sackeim HA, Braff DL. Amphetamine disrupts P50 suppression in normal subjects. *Biol Psychiatry*. 1999;46:990-6.
- Light GA, Braff DL. Human and animal studies of schizophrenia-related gating deficits. *Curr Psychiatry Rep* 1999;1:31-40.
- Light GA, Braff DL. The "incredible shrinking" P50 event-related potential. *Biol Psychiatry*. 1998;43:918-20.
- Lyon ER. A review of the effects of nicotine on schizophrenia and antipsychotic medications. *Psychiatr Serv*. 1999;50:1346-50.
- Miller CL, Freedman R. Medial septal neuron activity in relation to an auditory sensory gating paradigm. *Neuroscience*. 1993;55:373-80.
- Miller CL, Bickford PC, Luntz-Leybman V, Adler LE, Gerhardt GA, Freedman R. Phencyclidine and auditory sensory gating in the hippocampus of the rat. *Neuropharmacology*. 1992;31:1041-8.
- Mintz M, Yovel G, Gigi A, Myslobodsky MS. Dissociation between startle and prepulse inhibition in rats exposed to gamma radiation at day 15 of embryogeny. *Brain Res Bull*. 1998;45:289-96.

- Molina V, Montz R, Perez-Castejon MJ, Martin-Loeches M, Carreras JL, Calcedo A, Rubia FJ. Cerebral perfusion, electrical activity and effects of serotonergic treatment in obsessive-compulsive disorder. A preliminary study. *Neuropsychobiology* 1995;32:139-48.
- Miyazato H, Skinner RD, Garcia-Rill E. Locus coeruleus involvement in the effects of immobilization stress on the p13 midlatency auditory evoked potential in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2000;24:1177-201.
- Miyazato H, Skinner RD, Garcia-Rill E. Sensory gating of the P13 midlatency auditory evoked potential and the startle response in the rat. *Brain Res*. 1999;822:60-71.
- Morgan CA 3rd, Grillon C. Abnormal mismatch negativity in women with sexual assault-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999;45:827-32.
- Muller MM, Keil A, Kissler J, Gruber T. Suppression of the auditory middle-latency response and evoked gamma-band response in a paired-click paradigm. *Exp Brain Res*. 2001;136:474-9.
- Myles-Worsley M, Coon H, McDowell J, Brenner C, Hoff M, Lind B, Bennett P, Freedman R, Clementz B, Byerley W. Linkage of a composite inhibitory phenotype to a chromosome 22q locus in eight Utah families. *Am J Med Genet*. 1999;88:544-50.
- Myles-Worsley M, Coon H, Byerley W, Waldo M, Young D, Freedman R. Developmental and genetic influences on the P50 sensory gating phenotype. *Biol Psychiatry*. 1996;39:289-95.
- Nagamoto HT, Adler LE, McRae KA, Huetti P, Cawthra E, Gerhardt G, Hea RA, Griffith JM. Auditory P50 in schizophrenics on clozapine: improved gating parallels clinical improvement and changes in plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol. *Neuropsychobiology* 1999;39:10-17.
- Nagamoto HT, Adler LE, Huetti e cols. Improved P50 auditory gating in schizophrenia with clozapine. *Schizophr Res*. 1997; 24:231.
- Nagamoto HT, Adler LE, Hea RA, Griffith JM, McRae KA, Freedman R. Gating of auditory P50 in schizophrenics: unique effects of clozapine. *Biol Psychiatry*. 1996;40:181-8.
- Nagamoto HT, Adler LE, Waldo MC, Griffith J, Freedman R. Gating of auditory response in schizophrenics and normal controls. Effects of recording site and stimulation interval on the P50 wave. *Schizophr Res*. 1991;4:31-40.
- Nagamoto HT, Adler LE, Waldo MC, Freedman R. Sensory gating in schizophrenics and normal controls: effects of changing stimulation interval. *Biol Psychiatry*. 1989;25:549-61.

- Neylan TC, Fletcher DJ, Lenoci M, McCallin K, Weiss DS, Schoenfeld FB, Marmar CR, Fein G. Sensory gating in chronic posttraumatic stress disorder: reduced auditory P50 suppression in combat veterans. *Biol Psychiatry*. 1999;46:1656-64.
- Ninomiya H, Sato E, Onitsuka T, Hayashida T, Tashiro N. Auditory P50 obtained with a repetitive stimulus paradigm shows suppression to high-intensity tones. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2000;54:493-7.
- Ninomiya H, Onitsuka T, Chen CH. Negative correlation of reaction times and the auditory P50 in a Go, No-Go paradigm. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997;51:171-3.
- Ninomiya H, Onitsuka T, Chen CH, Kinukawa N. Possible overlapping potentials of the auditory P50 in humans: factor analysis of middle latency auditory evoked potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1997;104:23-30.
- Olincy A, Ross RG, Harris JG et cols. The P50 auditory event-evoked potential in adult attention-deficit disorder: comparison with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2000; 47:969-77.
- Onitsuka T, Ninomiya H, Sato E, Yamamoto T, Tashiro N. The effect of interstimulus intervals and between-block rests on the auditory evoked potential and magnetic field: is the auditory P50 in humans an overlapping potential? *Clin Neurophysiol* 2000;111:237-45.
- Oranje B, van Berckel BN, Kemner C, van Ree JM, Kahn RS, Verbaten MN. P50 suppression and prepulse inhibition of the startle reflex in humans: a correlational study. *Biol Psychiatry*. 1999;45:883-90.
- Padich RA, McCloskey TC, Kehne JH. 5-HT modulation of auditory and visual sensorimotor gating: II. Effects of the 5-HT2A antagonist MDL 100,907 on disruption of sound and light prepulse inhibition produced by 5-HT agonists in Wistar rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996;124:107-16.
- Patterson JV, Jin Y, Gierczak M, Hetrick WP, Potkin S, Bunney WE Jr, Sandman CA. Effects of temporal variability on p50 and the gating ratio in schizophrenia: a frequency domain adaptive filter single-trial analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:57-64.
- Patrick G, Struve FA. Reduction of auditory P50 gating response in marijuana users: further supporting data. *Clin Electroencephalogr*. 2000;31:88-93.
- Patrick G, Straumanis JJ, Struve FA, Fitz-Gerald MJ, Leavitt J, Manno JE. Reduced P50 auditory gating response in psychiatrically normal chronic marijuana users: a pilot study. *Biol Psychiatry*. 1999;45:1307-12.

- Perlstein WM, Simons RF, Graham FK. Prepulse effects as a function of cortical projection system. *Biol Psychol* 2001;56:83-111.
- Rasco L, Skinner RD, Garcia-Rill E. Effect of age on sensory gating of the sleep state-dependent P1/P50 midlatency auditory evoked potential. *Sleep Res Online*. 2000;3:97-105.
- Reite M, Teale P, Rojas DC. Magnetoencephalography: applications in psychiatry. *Biol Psychiatry* 1999;45:1553-63.
- Reite M, Teale P, Zimmerman J, Davis K, Whalen J. Source location of a 50 msec latency auditory evoked field component. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988;70:490-8.
- Reite M, Teale P, Zimmerman J, Davis K, Whalen J, Edrich J. Source origin of a 50-msec latency auditory evoked field component in young schizophrenic men. *Biol Psychiatry* 1988;24:495-506.
- Ross RG, Olincy A, Harris JG, Radant A, Hawkins M, Adler LE, Freedman R. Evidence for bilinear inheritance of physiological indicators of risk in childhood-onset schizophrenia. *Am J Med Genet*. 1999;88:188-99.
- Salamy A, Salfi M, Fein G. Sensory gating deficit following cocaine exposure in the rat. *Neuropsychobiology*. 1997;36:83-6.
- Schall U, Keysers C, Kast B. Pharmacology of sensory gating in the ascending auditory system of the pigeon (*Columba livia*). *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;145:273-82.
- Schall U, Schon A, Zerbin D, Bender S, Eggers C, Oades RD. A left temporal lobe impairment of auditory information processing in schizophrenia: an event-related potential study. *Neurosci Lett*. 1997;229:25-8.
- Schridde U, van Luijtelaar G. The role of hippocampal theta activity in sensory gating in the rat. *Physiol Behav*. 2001;74:257-66.
- Siegel C, Waldo M, Mizner G, Adler LE, Freedman R. Deficits in sensory gating in schizophrenic patients and their relatives. Evidence obtained with auditory evoked responses. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41:607-12.
- Skinner RD, Rasco LM, Fitzgerald J, Karson CN, Matthew M, Williams DK, Garcia-Rill E. Reduced sensory gating of the P1 potential in rape victims and combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety*. 1999;9:122-30.
- Smith DA, Boutros NN, Schwarzkopf SB. Reliability of P50 auditory event-related potential indices of sensory gating. *Psychophysiology*. 1994;31:495-502.

- Staines WR, Brooke JD, Angerilli PA, McIlroy WE. Generalisability of sensory gating during passive movement of the legs. *Brain Res.* 1998;801:125-9.
- Stevens KE, Bullock AE, Collins AC. Chronic corticosterone treatment alters sensory gating in C3H mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2001;69:359-66.
- Stevens KE, Wear KD. Normalizing effects of nicotine and a novel nicotinic agonist on hippocampal auditory gating in two animal models. *Pharmacol Biochem Behav.* 1997;57:869-74.
- Stevens KE, Nagamoto H, Johnson RG, Adams CE, Rose GM. Kainic acid lesions in adult rats as model of schizophrenia: changes in auditory information processing. *Neuroscience* 1998;82:701-708.
- Stevens KE, Meltzer J, Rose GM. Disruption of sensory gating by the alpha 2 selective noradrenergic antagonist yohimbine. *Biol Psychiatry.* 1993;33:130-2.
- Stevens KE, Fuller LL, Rose GM. Dopaminergic and noradrenergic modulation of amphetamine-induced changes in auditory gating. *Brain Res.* 1991;555:91-8.
- Teo C, Rasco L, Skinner RD, Garcia-Rill E. Disinhibition of the sleep state-dependent p1 potential in Parkinson's disease-improvement after pallidotomy. *Sleep Res Online* 1998;1:62-70.
- Teneud L, Myiazato H, Skinner RD, Garcia-Rill E. Cholinergic modulation of the sleep state dependent P13 midlatency auditory evoked potential in the rat. *Brain Res.* 2000; 884:196-200.
- van Berckel BN, Oranje B, van Ree JM, Verbaten MN, Kahn RS. The effects of low dose ketamine on sensory gating, neuroendocrine secretion and behavior in healthy human subjects. *Psychopharmacology (Berl).* 1998;137:271-81.
- van Luijtelaaar G, Fabene PF, de Bruin N, Jongema C, Ellenbroek BA, Veening JG. Neural correlates of sensory gating in the rat: decreased Fos induction in the lateral septum. *Brain Res Bull.* 2001;54:145-51.
- van Luijtelaaar EL, Miller CA, Coenen AM, Drinkenburg WH, Ellenbroek BA. Differential effects of non-REM and REM sleep on sensory gating in rats. *Acta Neurobiol Exp (Warsz).* 1998;58:263-70.
- Waldo MC. Co-distribution of sensory gating and impaired niacin flush response in the parents of schizophrenics. *Schizophr Res.* 1999;40:49-53.
- Waldo M, Myles-Worsley M, Madison A, Byerley W, Freedman R. Sensory gating deficits in parents of schizophrenics. *Am J Med Genet.* 1995;60:506-11.

- Waldo MC, Cawthra E, Adler LE, Dubester S, Staunton M, Nagamoto H, Baker N, Madison A, Simon J, Scherzinger A, et al. Auditory sensory gating, hippocampal volume, and catecholamine metabolism in schizophrenics and their siblings. *Schizophr Res.* 1994;12:93-106.
- Waldo M, Gerhardt G, Baker N, Drebing C, Adler L, Freedman R. Auditory sensory gating and catecholamine metabolism in schizophrenic and normal subjects. *Psychiatry Res.* 1992;44:21-32.
- Waldo MC, Carey G, Myles-Worsley M, Cawthra E, Adler LE, Nagamoto HT, Wender P, Byerley W, Plaetke R, Freedman R. Codistribution of a sensory gating deficit and schizophrenia in multi-affected families. *Psychiatry Res.* 1991;39:257-68.
- Waldo MC, Adler LE, Freedman R. Defects in auditory sensory gating and their apparent compensation in relatives of schizophrenics. *Schizophr Res.* 1988;1:19-24.
- Waldo MC, Graze K, de Graff Bender S, Adler LE, Freedman R. Premenstrual mood changes and gating of the auditory evoked potential. *Psychoneuroendocrinology* 1987;12:35-40.
- Waldo MC, Freedman R. Gating of auditory evoked responses in normal college students. *Psychiatry Res* 1986;19:233-9.
- Ward PB, Hoffer LD, Liebert BJ, Catts SV, O'Donnell M, Adler LE. Replication of a P50 auditory gating deficit in Australian patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 1996;64:121-35.
- White PM, Yee CM. Effects of attentional and stressor manipulations on the P50 gating response. *Psychophysiology* 1997;34:703-11.
- Winterer G, Egan MF, Radler T, Coppola R, Weinberger DR. Event-related potentials and genetic risk for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;50:407-17.
- Yee CM, White PM. Experimental modification of P50 suppression. *Psychophysiology* 2001;38:531-9.
- Yee CM, Nuechterlein KH, Morris SE, White PM. P50 suppression in recent-onset schizophrenia: clinical correlates and risperidone effects. *J Abnorm Psychol* 1998;107:691-8.
- Young DA, Waldo M, Rutledge JH 3rd, Freedman R. Heritability of inhibitory gating of the P50 auditory-evoked potential in monozygotic and dizygotic twins. *Neuropsychobiology.* 1996;33:113-7.
- Young KA, Smith M, Rawls T, Elliott DB, Russell IS, Hicks PB. N100 evoked potential latency variation and startle in schizophrenia. *Neuroreport.* 2001;12:767-73.

Zouridakis G, Boutros NN, Jansen BH. A fuzzy clustering approach to study the auditory P50 component in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1997;69:169-81.

Zouridakis G, Boutros NN. Stimulus parameter effects on the P50 evoked response. *Biol Psychiatry* 1992;32:839-41.

SEGUNDA PARTE

MODELO DE HIPOFUNÇÃO ADENOSINÉRGICA
PARA A ESQUIZOFRENIA

The Adenosine Hypofunction Model of Schizophrenia

Diogo R. Lara^{1 CA}, Eduardo S. Ghisolfi², Miriam G. Brunstein², Diogo O. Souza²

1 Departamento de Ciências Fisiológicas, FaBio, PUC-RS

2 Departamento de Bioquímica, ICBS, UFRGS

Corresponding Author (CA):
Diogo R. Lara, MD PhD
Faculdade de Biociências, PUC-RS
Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 12 A
Caixa Postal 1429
Porto Alegre – RS – Brazil
90619-900
Fax No.: 55 51 320 3612
E-mail: drlara@puers.br

1. Abstract

In this work, we propose that alterations involving the purinergic system, more specifically a reduction in adenosinergic activity, could be implicated in the physiopathology of schizophrenia. This model seeks to integrate classical neurotransmitter hypotheses proposed for schizophrenia, since adenosine exerts a pivotal modulatory role on dopaminergic and glutamatergic systems. Non-selective antagonists of adenosine receptors, such as caffeine, are the closest pharmacological models of adenosine hypofunction, mimicking certain features of schizophrenia. We also postulate that the trophic and neuroprotective roles of adenosine could be related to neurodevelopmental alterations, susceptibility to environmental factors and neurodegeneration in these patients. In addition to symptoms, the adenosine hypofunction hypothesis is compatible with impaired sensory gating, increased smoking and sleep alterations reported in schizophrenia. Consequently, pharmacological treatments enhancing adenosinergic activity could be more effective not only for symptom control but also for alleviating the course of the illness.

Key words: schizophrenia - adenosine - caffeine - purinergic system - glutamate - dopamine

2. Introduction

Despite intensely studied, the understanding of the pathophysiology of schizophrenia remains puzzling. Even with correct treatment, as a rule symptom control is only moderate and the course of the disease normally leads to long-lasting personal, cognitive and social deterioration.

Accumulating evidence suggest the involvement of dopaminergic and glutamatergic systems in the pathophysiology of schizophrenia. Based on the neuromodulatory activity of adenosine, we propose a model where a deficit in adenosinergic activity could be consistent with many aspects of the disease and with the findings on both dopaminergic and glutamatergic systems. A preliminary version of this hypothesis has been published (Lara and Souza, 2000).

3. The dopaminergic and glutamatergic models

In brief, the contribution of the dopaminergic system in schizophrenia had been postulated since dopamine D2 receptor blockade was found to be the underlying mechanism of action of antipsychotics, along with evidence that amphetamine, which increases dopamine release, could produce psychotic symptoms (Laruelle and Abi-Dargham, 1999). Direct data on schizophrenic patients suggest mostly unaltered number of D2 receptors, despite some controversy. However, PET studies have shown increased amphetamine induced dopamine release as well as increased basal occupation of D2 receptors by dopamine (Laruelle and Abi-Dargham, 1999; Abi-Dargham et al. 2000). In line with this finding, schizophrenic patients presented decreased threshold to GH release induced by the direct dopamine receptor agonist apomorphine, suggesting increased receptor affinity (Müller-Spahn et al. 1998). It is reasonable to suppose that hyperdopaminergia is present in many patients, at least when symptom exacerbation occurs (Laurelle, 2000), but although dopamine seems not to account for the whole syndrome, it has to be comprised in any model.

Glutamate, the main excitatory neurotransmitter in the CNS, acts on ionotropic (NMDA, AMPA and kainate) and metabotropic (mGlu) receptors (Olney and Farber, 1995; Krystal et al. 1999). Besides its well documented role in several physiological processes, such as learning and memory, the hyperactivation of the glutamatergic system leads to excitotoxicity, which is presumed to take part in neurodegenerative and ischemic conditions (Onley and Faber, 1995). Regarding schziophrenia, NMDA receptor antagonists

(phencyclidine and ketamine) are able to produce positive, negative and cognitive symptoms of schizophrenia, instead of inducing only positive symptoms as in the case of amphetamine (Olney and Farber, 1995; Krystal et al. 1999). However, it is noteworthy that NMDA antagonists rarely produce auditory hallucinations and it can cause bradikinesia and a dissociative state distinct from (Krystal et al. 1999). Regarding treatment, Heresco-Levy et al. (1999) found that adjunctive treatment with glycine, which stimulates NMDA receptor activity, reduced negative symptoms without affecting positive symptoms. The NMDA hypofunction hypothesis, as proposed by Olney and Farber (1995), was the first to provide a neurochemical explanation for the course of the disease, since the susceptibility to neurotoxic effects of NMDA antagonists starts in puberty and gradually increases up to adulthood in rats as well as in humans, since the anesthetic ketamine induces schizophrenia-like symptoms in adults, but not in children (Olney and Farber, 1995).

Moghaddam et al. (1997) found that NMDA antagonists also stimulate glutamate release, which would lead to overstimulation of the other glutamate receptor subtypes. Accordingly, non-NMDA receptor antagonists inhibit hyperlocomotion and neurotoxicity induced by NMDA antagonists (Hauber and Andersen 1993; Olney and Farber, 1995), and a mGlu agonist (II/III subtypes), which inhibits glutamate release, reversed locomotor and cognitive effects of phencyclidine without affecting increased dopamine release (Moghaddam and Adams, 1998). In humans, lamotrigine, which also inhibits glutamate release, attenuated the neuropsychiatric effects of ketamine in healthy volunteers (Anand et al. 2000) and was reported to be beneficial in schizophrenic patients refractory to clozapine as add-on treatment (Dursun et al. 1999). Therefore, many effects of NMDA antagonists are likely to be due to increased glutamate release, which would increase non-NMDA receptor activity. This findings are in line with the earlier report suggesting increased glutamatergic activity in schizophrenia (Deakin et al. 1989).

4. Adenosine and the purinergic system

The purinergic system comprises two main effectors, namely the neuromodulator adenosine acting on A1, A2a, A2b and A3 receptors, and the neurotransmitter ATP, acting on P2X and P2Y receptors (Ralevic and Burnstock, 1998). In the CNS, adenosine A1 receptors are widespread whereas A2A are mostly found in the striatum, co-localized with D2 receptors (Ferré, 1997) (Table 1). A2b and A3 receptors are probably less important in the CNS due to their lower affinity for adenosine (Dunwiddie and Masino, 2001).

Table 1. Characteristics of A1 and A2A adenosine receptors

Receptor Subtype	CNS Distribution	Biochemical effects	Biological/behavioral effects
A1	Widespread, highly expressed in the hippocampus, cortex, thalamus and cerebellum	↓ neurotransmitter release (e.g. GLU and dopamine); neuronal hyperpolarization	Anticonvulsant, neuroprotective, anxiolytic, sedative, antipsychotic-like
A2A	Highly expressed in dopaminergic regions (nucleus accumbens, basal ganglia)	Antagonistic interaction with dopamine D2 receptors, mesolimbic > nigrostriatal pathways	Locomotor depression, catalepsy, inhibits effects of amphetamine

As shown in Figure 1, after ATP is released in the synaptic cleft from presynaptic vesicles, ecto-nucleotidases such as ecto-NTPDases and ecto-5'-nucleotidase promote its hydrolysis down to adenosine, integrating both subsystems (Zimmerman, 1996). Adenosine can then be taken up by bi-directional nucleoside transporters, which release adenosine when its intracellular concentration is increased, e.g. in brain hypoxia (Brundege and Dunwiddie, 1997). Extracellular cAMP is another source of adenosine (Brundege and Dunwiddie, 1997).

Activation of adenosine A1 receptors inhibit the release of several neurotransmitters, such as glutamate, dopamine, serotonin and acetylcholine, and decrease neuronal activity by post-synaptic hyperpolarization (Dunwiddie and Masino, 2001), whereas A2a receptors, which are coupled to dopamine D2 receptors, exert antagonistic action on the dopaminergic system (Ferré, 1997). In line with these effects, pre-clinical studies show that the neuromodulator adenosine and/or analogs exert anticonvulsant, anxiolytic, neuroprotective, sedative (Ralevic and Burnstock, 1998), antiaggressive (Ushijima et al. 1984) as well as antipsychotic actions (Ferre, 1997). A2A knock-out mice present increased aggressiveness, anxiety and hypoalgesia (Ledent et al. 1997)

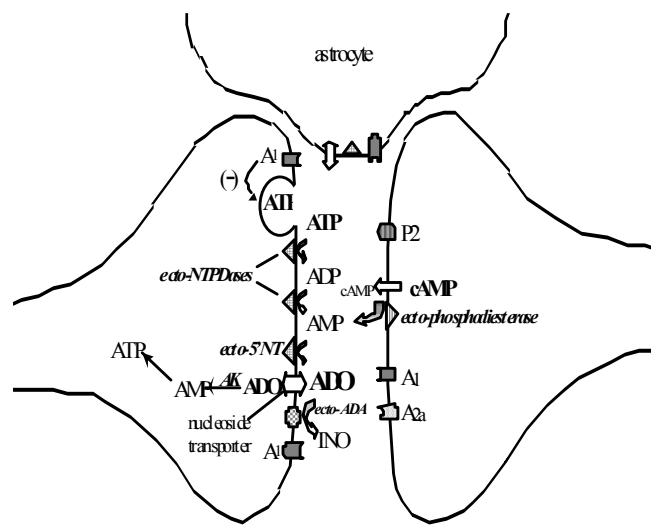


Figure 1. Purinergic system and sources of extracellular adenosine. ATP stored in presynaptic vesicles is released after depolarization, acting on P2 receptors and being dephosphorilated by ecto-NTPDases and ecto-5'nucleotidase (ecto-5'NT) into adenosine (ADO). ADO acts mainly on A1 and A2a receptors and can be converted into inosine extracellularly by ecto-adenosine deaminase (ecto-ADA) or uptaken by nucleoside transporters. Inside the cell, ADO preferentially forms AMP by adenosine kinase (AK) but also may be deaminated by ADA (not shown). The sources of extracellular ADO are ATP, ADO released as such by nucleoside transporters (especially in brain damage), and cAMP, which is converted into AMP by an ecto-phosphodiesterase and later into ADO.

5. The adenosinergic hypofunction model

The model is summarized in Table 2, where features of schizophrenia and physiological roles of adenosine are compared. The xanthines caffeine and theophylline are the closest pharmacological models since they are non-selective antagonists of adenosine A1 and A2 receptors and their biological effects are attributed to this mechanism of action (Fredholm et al. 1999). In contrast to the intermittent and relatively weak blockade of adenosine receptors produced by low-dose caffeine intake normally observed in humans, in this model schizophrenic patients would have a persistent decreased adenosinergic activity. Moreover, due to moderate to low potency of xanthines to block adenosine receptors (low micromolar range compared to a moderate nanomolar range of adenosine) (Fredholm et al. 1999; Dunwiddie and Masino, 2001), relatively high doses of caffeine or theophylline are necessary to exert substantial (and detrimental) antagonism of adenosinergic activity

6. Adenosine and the dopaminergic system in schizophrenia

Regarding dopaminergic involvement in schizophrenia, it is noteworthy that adenosine and the dopaminergic system closely interact (Figure 2). The modulation of dopaminergic activity by adenosine involves both A1 and A2a receptors. Whereas presynaptic A1 receptors can inhibit dopamine release, A_{2A} receptors are co-localized with and reduce the affinity of dopaminergic D₂ receptors for dopamine (Ferre, 1997). Their effect on cAMP levels are also opposite, with D₂ receptors inhibiting and A_{2a} receptors stimulating cAMP production. A similar A1-D1 antagonistic interaction has also been reported (Ferre, 1997). These mechanisms probably contribute to the antipsychotic-like profile of adenosine receptor agonists (Rimondini et al. 1998; Kafka and Corbett, 1996; Ferre, 1997), the exacerbation of psychotic symptoms by caffeine in schizophrenic patients (Lucas et al. 1990) and the similar behavioral stimulation produced by caffeine and amphetamine. It is also worth mentioning that adenosinergic modulation of the dopaminergic system is more pronounced at mesolimbic compared to nigrostriatal pathways (Ferré, 1997; Kafka and Corbett, 1996), which is coherent with schizophrenia.

Table 2. Comparison between features of schizophrenia and roles of adenosine

Features related to schizophrenia	Roles of adenosine or effects of adenosine antagonists (caffeine and theophylline)
Increased dopaminergic activity ¹	- Adenosine reduces dopaminergic activity and exerts an inhibitory tone ²
Amphetamine may mimic psychotic symptoms ¹	- Adenosine agonists reverse behavioral effects of amphetamine in animal models ²
NMDA antagonists produce symptoms resembling schizophrenia, possibly mediated by increased glutamate release ³	- Adenosine agonists (especially for A1 receptors) reverse the behavioral and EEG effects induced by NMDA antagonists ⁴ - Adenosine A1 agonists inhibit glutamate release ⁵
Neurodevelopmental component ⁶	- Purines exert trophic effects and ecto-5'-nucleotidase is necessary for neurite formation ⁷
Age of onset - late teens and early adulthood ¹	- presynaptic effects of adenosine on neurotransmitter release become important only in mature synapses ⁸
Deteriorating course or neurodegeneration ¹	- Adenosine is neuroprotective in several animal models ⁵
Comorbidity with epilepsy ⁹	- Adenosine is an endogenous anticonvulsant ⁵
Global insomnia of schizophrenic patients, particularly ↓ delta activity at 1-2 Hz ¹⁰	- Adenosine is a sleep promoter ^{5, 11} - Caffeine produces global insomnia with ↓ delta activity at 1-2 Hz in healthy volunteers ¹¹
Sensory gating deficit as measured with P50 evoked potential (increased P50 ratio) ¹²	- theophylline mimics the sensory gating deficit in healthy volunteers ¹³
Impaired performance in neuropsychological tests ¹	- High dose caffeine impairs Stroop test performance ¹⁴
Increased smoking ¹	- Chronic treatment with caffeine doubles nicotine consumption and facilitates acquisition of nicotine self-administration behavior in rats ¹⁵
Therapeutic superiority of clozapine ¹	- Clozapine effects on c-fos expression blocked by adenosine A2a receptor blocker ¹⁶ - Clozapine stimulates ecto-5'-nucleotidase activity ¹⁶
Efficacy of ECT ¹	- ECT releases massive amounts of adenosine ⁵
Caffeine exacerbates symptoms; dipyridamole and allopurinol may be beneficial for schizophrenia ¹⁷	- Caffeine blocks A1 and A2a receptors, dipyridamole increases extracellular adenosine and allopurinol inhibits purine degradation ⁵

References: 1. Laruelle and Abi-Dargham, 1999; Lewis e Lieberman, 2000; 2. Ferre et al. 1997; 3. Krystal et al. 1999; Moghaddam et al. 1997; Moghaddam and Adams, 1998 4. Browne and Welch, 1982; Popoli et al. 1997, Sills et al. 1999; 5. Masino and Dunwiddie, 2001; 6. Weinberger, 1995; 7. Neary et al. 1996; Zimmerman, 1996; 8. Dumas and Foster, 1998; 9. Hyde e Weinberger, 1997; 10. Keshavan et al. 1998; 11. Landlolt et al. 1995; 12. Adler et al. 1998; 13. Ghisolfi et al. 2001; 14. Foreman et al. 1989 15. Shoiab et al. 1999 16. Pinna et al. 1998; Lara et al. 2001; 17. Lucas et al. 1990; Akhondzadeh et al. 2000.

Direct findings involving the dopaminergic system in schizophrenia are compatible with a deficit in adenosinergic activity. The increased basal occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenic patients (Abi-Dargham et al. 2000) can be related to A2A/D2 receptors interaction, which leads to increased affinity of D2 receptors for dopamine (Ferre et al. 1991). Moreover, the unaltered affinity of D2 receptors in schizophrenic patients evidenced in a PET study using a dopaminergic *antagonist* to displace the radioligand (Ferre et al. 1990) is also consistent with the fact that adenosine only changes the affinity of dopamine receptors for *agonists*, but not for *antagonists* (Ferre et al. 1991). Finally, the increased amphetamine-induced release of dopamine in schizophrenia (Laruelle, 2000) could be due to a diminished inhibition of dopamine release by adenosine via pre-synaptic A1 receptors (Golembiowska and Zylewska, 1998). Finally, using the D1 antagonist SCH23390 as the radioligand, there was an up-regulation in cortex of both rats chronically treated with caffeine and schizophrenic patients compared to their respective controls (Powell et al. 2001; Abi-Dargham et al. 2001).

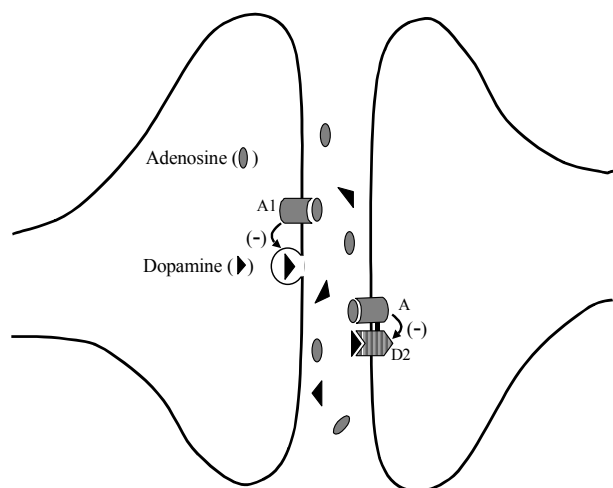


Figure 2. Adenosine-dopamine interactions. Presynaptically, A1 receptors inhibit dopamine release, whereas post-synaptically there are A2a-D2 antagonistic interactions, where activation of adenosine receptors inhibit dopaminergic transmission. Similar A1-D1 interactions occur in a different group of neurons.

7. Adenosine and the glutamatergic system in schizophrenia

Adenosine has been well characterized as an endogenous modulator of glutamatergic activity, inhibiting glutamate release and also its post-synaptic action by neuronal hyperpolarization via A1 receptors (Dunwiddie and Masino, 2001). In animal models of schizophrenia, adenosine A1 and A2a agonists have been repeatedly shown to prevent behavioral as well as neurophysiological (EEG and prepulse inhibition) alterations induced by NMDA antagonists (Browne and Welch, 1982; Kafka and Corbett, 1996; Popoli et al. 1997; Rimondini et al. 1997; Sills et al. 1999), indicating a potential antipsychotic effect in humans. In order to resolve the paradox that adenosine A1 agonists inhibit actions of both glutamate and NMDA antagonists, one has to consider the evidence that NMDA antagonists also produce increased glutamate release, as outlined above. Similarly to mGluII/III agonists and lamotrigine (Moghaddam e Adams, 1998; Anand et al. 2000), adenosine A1 agonists probably can reverse the effects of NMDA antagonists (Browne and Welch, 1982; Popoli et al. 1997; Sills et al. 1999) by inhibiting glutamate release. It is also worth mentioning that activation of NMDA receptors promote adenosine release (Craig and White, 1993; Manzoni et al. 1994; Melani et al. 1999) and administration of an NMDA antagonist reduced basal adenosine levels (Di Iorio et al. 1996), suggesting that the NMDA hypofunction model may also hypoadenosinergic.

Krystal et al. (1999) pointed out that NMDA antagonists prefferentially inhibit the activity of inhibitory interneurons in the hippocampus, leading to hyperexcitability of pyramidal neurons, whereas Olney and Farber (1995) suggested that impaired actiivity of inhibitory interneurons stimulated by NMDA receptors would be equivalent to the state produced by NMDA receptor blockade. Of interest, Manzoni et al. (1994) demonstrated that NMDA application to the hippocampus produced synaptic inhibition mediated not by GABA or nitric oxide but by adenosine, probably from inhibitory interneurons. Along with these *in vitro* findings, administration of NMDA at low doses has been shown to reduce locomotion in a reversible manner by A1 receptors antagonists by not by amphetamine, in addition to increasing striatal adenosine release (Gimenez-Llort et al. 1995; Melani et al. 1999). This effect may also be related to the therapeutic effect of the NMDA co-agonist glycine in schizophrenic patients (Heresco-Levy et al. 1999).

8. Neurodevelopment, age of onset and neurodegeneration

Regarding the neurodevelopmental component of schizophrenia, purines facilitate the action of NGF and also exert trophic effects *per se*, both in neurons, stimulating neuritic extensions, and in glial cells, promoting mitogenesis and differentiation (Neary et al. 1996). Moreover, the enzyme ecto-5'-nucleotidase, which converts AMP into adenosine, seems to be crucial for the action of NGF (Zimmermann, 1996).

The onset of symptoms at late adolescence and early adulthood agrees with the observation that children seem to be less susceptible to the effects of caffeine than adults (Nehlig, 1992). In rats, presynaptic effects of adenosine on neurotransmitter release mediated A1 receptors become important only in mature synapses, i.e. from rats at least 4-5 weeks old (Dumas and Foster, 1998). Given the interactions between adenosine and the glutamatergic system, the similarities between their ontogenic characteristics may be related.

Recent evidence suggest that at least in the most severe cases, the brains of schizophrenic patients suffer from a neurodegenerative process (Lieberman, 1999). The well documented role of adenosine as an endogenous neuroprotective agent (Dunwiddie and Masino, 2001) and the increased susceptibility of A1 receptor knockout mice to hypoxia indicate that reduced adenosinergic activity may increase the vulnerability to brain damage, possibly by altering the balance between protective adenosinergic and potentially excitotoxic glutamatergic activities (Johansson et al 2001). Given that schizophrenia results from a combination between genetic and non-genetic factors (Thaker and Carpenter, 2001), a deficit of the neuroprotective effects of adenosine could increase the vulnerability against brain insults of various origins (Figure 3). Finally, new treatments focusing on enhancement of adenosinergic activity may attenuate disease progression beyond symptomatic improvement.

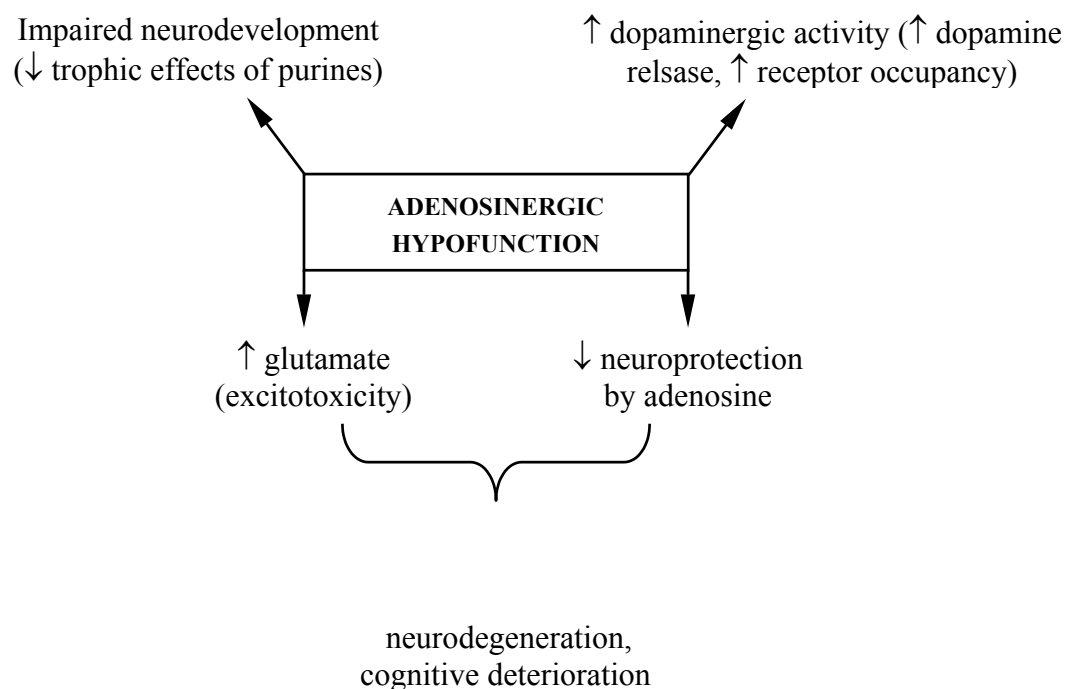


Figure 3. Schematic model showing implications of adenosinergic hypofunction on dopaminergic and glutamatergic systems, as well as on the course of schizophrenia.

9. Adenosine antagonists as pharmacological models of schizophrenia

If reduced adenosinergic tone is present in schizophrenia, it is expected that adenosine antagonists such as caffeine and theophylline would mimic certain features of the disease. Indeed, similarly to amphetamine and NMDA antagonists, caffeine and theophylline produce hyperlocomotor responses in rodents, which are counteracted by antipsychotics (Ferre, 1997). In humans, high doses of adenosine antagonists can produce psychosis (Hughes et al. 1998) and other symptoms commonly observed in patients such as anxiety, restlessness and insomnia, besides worsening psychosis and cognitive symptoms in schizophrenic patients (Lucas et al. 1990, Hughes et al. 1998).

Adenosine also has been shown to influence neurophysiological responses which are altered in schizophrenia. P50 evoked potential and prepulse inhibition (PPI) are measures of sensory gating, which relates to the ability to filter irrelevant stimuli. Deficits in sensory gating in schizophrenic patients suggest a lack of brain inhibitory activity (Adler et al. 1998). We have recently shown that the adenosine antagonist theophylline impaired sensory gating measured with the P50 paradigm in healthy volunteers, closely resembling the findings in schizophrenics (Ghisolfi et al. 2001). In the P50 suppression paradigm, when two auditory stimuli are presented 500 ms apart, the amplitude of the second response (S2), compared to the first (S1), is markedly attenuated in healthy subjects (Adler et al. 1998). Theophylline treatment significantly increased P50 ratio (S2/S1) from 0.28 at baseline to 0.82, which was not significantly different from the schizophrenia group (0.74). This activity-dependent inhibition of the P50 paradigm is compatible with the physiological actions of adenosine (Mitchell et al. 1993) reported in the hippocampus, probably the main modulatory region the P50 response (Adler et al. 1998). In PPI, which is mostly regulated by mesolimbic dopaminergic pathways, a weak stimulus presented immediately prior to a startling stimulus attenuates the startle response. Although adenosine antagonists have not yet been shown to produced PPI *per se*, combined administration of theophylline and the dopamine agonist apomorphine in doses devoid of significant effects on their own significantly reduced PPI (Koch and Hauber, 1998). Taken together, these results suggest a modulatory role of adenosine in sensory gating of schizophrenic patients.

Regarding neuropsychological deficits, high doses of caffeine have been shown impaired performance of the Stroop task in healthy volunteers (Foreman et al. 1989), a well replicated finding in schizophrenic patients. Increased smoking, both in prevalence and number of cigarettes, is also well documented and commonly observed in schizophrenia and has been proposed to be due to alterations in the cholinergic system (Adler et al. 1998). Besides the observation that intake of nicotine and caffeine is often combined in humans, rats chronically treated with caffeine self administer twice as much nicotine and develop nicotine self-administration behavior faster than control animals (Shoiab et al. 1999).

Insomnia is a common complaint among schizophrenia patients, besides being a target for treatment. Keshavan and colleagues (1998) reported that patients present reduced sleep time, more awakenings and decreased delta activity particularly at 1-2 hz. This is also the profile induced by caffeine before sleep in normal volunteers (Landlolt et al. 1995).

10. Direct findings involving adenosine and the purinergic system in schizophrenia

Despite the parallel between several features of schizophrenia and the actions of adenosine outlined above, studies on the purinergic system in schizophrenia are scarce. A post-mortem study reported increased A_{2A} receptors in the striatum of schizophrenics (Kurumaji and Toru, 1998), with no difference between patients on and off medication before death. Although the authors interpreted this finding as a compensatory upregulation of A_{2A} receptors resulting from dopaminergic hyperfunction, we propose that a more straightforward explanation could be a classical compensatory up-regulation to reduced adenosinergic activity, which could in turn produce or contribute to the hyperdopaminergic state (Lara and Souza, 2000). Correspondingly, using the same A_{2A} radioligand Johansson et al (1997) showed striatal A_{2A} upregulation in rats chronically treated with high doses of caffeine.

Other findings are less conclusive. We recently found a significantly elevated serum activity of the enzyme adenosine deaminase, which converts adenosine into inosine, in medicated schizophrenic patients (Brunstein et al. 2002). This increase was especially seen in those patients on clozapine, who had been clearly refractory to other antipsychotics and probably represent more severe cases, but the issue of ongoing drug treatment clearly limits the interpretation of the results. Another enzyme which may indirectly influence adenosine production, serine hydroxymethyl transferase (SHMT), was shown to have reduced affinity for its substrate in temporal lobes of schizophrenic patients (Waziri et al. 1993). ATPase activity, involved in ATP dephosphorylation, and cAMP, which is another source of adenosine, were reduced in erythrocyte membranes and CSF of schizophrenic patients, respectively (Rybakowski and Lehman, 1993; Gattaz et al. 1995).

Finally, the A_{2A} receptor gene is a candidate gene for susceptibility to schizophrenia at the 22q12-13 region (Deckert et al. 1997), whereas the gene encoding for an adenosine transporter at 15q14 is fairly close to the region related to alterations in P50 evoked potentials (Freedman et al. 1997).

11. Adenosine and the treatment of schizophrenia

Unfortunately, adenosine agonists are not available for human use due to cardiovascular side effects, such as hypotension and bradycardia (Dunwiddie and Masino, 2001). However, add-on treatment with the adenosine transporter inhibitor dipyridamole was beneficial for schizophrenic patients on 20 mg haloperidol daily. Although the authors suggested that this

effects would be mediated by adenosine-dopamine interactions (Akhondzadeh et al. 2000), we proposed that since dopaminergic activity would be practically abolished by haloperidol 20 mg a day, the interaction of adenosine with other neurotransmitter systems (e.g. glutamate) would be more likely to account for this benefit (Brunstein et al. 2001).

We have been testing the effect of allopurinol, classically used for hyperuricemia and gout, as add-on therapy in schizophrenic patients previously refractory to typical antipsychotics. Allopurinol is an inhibitor of the enzyme xanthine oxidase, the final step in purine metabolism, converting hypoxanthine and xanthine into uric acid. The accumulation of hypoxanthine and xantine may favor the action of the enzyme hypoxanthine-guanine-phosphorybosil-transferase (HGPRT), which is responsible for purine salvage (Nyhan, 1997), possibly increasing the levels of the neuromodulator adenosine (Lara et al. 2000). We have so far observed clinically relevant improvement about half of the patients and the report of some of these cases was recently published (Lara et al. 2001). Improvement started within the first week and was observed for both positive and negative symptoms. Curiously, although allopurinol is not sedative, responders presented substantial improvement in sleep, anxiety and aggressive behaviour, which are in accordance with the physiological roles of adenosine and with the notion that reduced adenosinergic activity may render the system hypersensitive to the putative elevation of purines induced by allopurinol. Additionally, we observed an antiaggressive effect of allopurinol in patients with refractory aggressive behavior due to neurological conditions (Lara et al. 2000) as well as antimanic effects in bipolar patients with hyperuricemia (Machado-Vieira et al. 2001).

The prototype atypical antipsychotic clozapine may also have a differential effect on the purinergic system, since its acute effects on brain c-fos expression were reversible by adenosine A2a antagonists (Pinna et al. 1999). Unlike haloperidol, chronic treatment with clozapine in rats stimulated striatal ecto-5'-nucleotidase activity, the limiting step in extracellular adenosine formation from ATP (Lara et al. 2000).

12. Concluding remarks

By definition, a model proposing adenosine as a key element in the pathophysiology of schizophrenia embraces several neurotransmitters and brain regions due to its multiple and widespread modulatory actions. Adenosine could also fulfill the gap between the dopaminergic and glutamatergic hypotheses, since it modulates both systems. Hopefully, this hypoadenosinergic model will stimulate further research on caffeine as a pharmacological

model and on biochemical and genetic alterations involving the purinergic system in schizophrenia, as well as suggest a rational basis for the development of more effective treatments.

References

- Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS, Weiss R, Cooper TB et al. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Nat Acad Science*, 97: 8104-8109, 2000.
- Adler LE, Olincy A, Waldo M, Harris JG, Griffith J, Stevens K, Flach K, Nagamoto H, Bickford P, Leonard S, Freedman R. Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr Bull* 24:189-202, 1998.
- Akhondzadeh S, Shasavand E, Jamilian H, Shabestari O, Kamalipour A. Dipyridamole in the treatment of schizophrenia: adenosine-dopamine receptor interactions. *J Clin Pharm Ther* 25: 131-137, 2000.
- Anand A, Charney DS, Oren DA, Berman RM, Hu XS, Cappiello A, et al. Attenuation of the neuropsychiatric effects of ketamine with lamotrigine. *Arch Gen Psychiatry* 57: 270-276, 2000.
- Browne RG, Welch WM. Stereoselective antagonism of phencyclidine's discriminative properties by adenosine receptor agonists. *Science* 217: 1157-1159, 1982.
- Brundege JM, Dunwiddie TV. Role of adenosine as a modulator of synaptic activity in the central nervous system. *Adv Pharmacol* 39: 353-391, 1997.
- Brunstein MG, Belmonte-de-Abreu P, Souza DO, Lara DR. Therapeutic benefit of adjunctive dipyridamole in schizophrenia is probably due to adenosine-glutamate interactions. *J Clin Pharm Ther* 26:155-156, 2001.
- Brunstein MG, Oliveira E, Schenkel O, Machado H, Belmonte-de Abreu P, Souza DO, Lara DR. Increased serum adenosine deaminase activity in schizophrenia. 11th Biennial Workshop in Schizophrenia, Switzerland, 2002
- Craig CG, White TD. NMDA- and non-NMDA-evoked adenosine release from rat cortical slices: distinct purinergic sources and mechanisms of release. *J Neurochem* 60: 1073-1180, 1993.
- Deakin JF, Slater P, Simpson MD, Gilchrist AC, Skan WJ, Royston MC, Reynolds GP, Cross AJ. Frontal cortical and left temporal glutamatergic dysfunction in schizophrenia. *J Neurochem* 52:1781-1786, 1989.
- Deckert J, Nothen MM, Bryant SP, Schuffenhauer S, Schofield PR, Spurr NK et al. Mapping of the human adenosine A2A receptor gene: relationship to potential schizophrenia loci on

- chromosome 22q and exclusion from the CATCH 22 region. *Hum Genet* 99: 326-328, 1997.
- Di Iorio P, Battaglia G, Ciccarelli R, Ballerini P, Giuliani P, Poli A, et al. Interaction between A1 adenosine and class II metabotropic glutamate receptors in the regulation of purine and glutamate release from rats hippocampal slices. *J Neurochem* 67: 302-309, 1996.
- Dumas T, Foster TC. Late developmental changes in the ability of adenosine A1 receptors to regulate synaptic transmission in the hippocampus. *Dev Brain Res* 105: 137-139, 1998 .
- Dunwiddie TV, Masino SA. The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci*.24:31-55, 2001.
- Dursun SM, Deakin JF. Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. *J Psychopharmacol* 15:297-301, 2001.
- Farde L, Wiesel FA, Stone-Elander S, Halldin C, Nordström AL, Hall H, Sedvall G. D2 dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients. A positron emission tomography study with [¹¹C]raclopride. *Arch Gen Psychiatry* 47: 213-219, 1990.
- Ferré S, Euler Gv, Johansson B, Fredholm B, Fuxe K. Stimulation of high affinity adenosine A2 receptors decreases the affinity of dopamine D2 receptors in rat striatal membranes. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 7238-7241, 1991.
- Ferré S. Adenosine-dopamine interactions in the ventral striatum: implications for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology* 133: 107-120, 1997.
- Foreman N, Barraclough S, Moore C, Mehta A, Madon M. High doses of caffeine impair performance of a numerical version of the Stroop task in men. *Pharmacol Biochem Behav* 32: 399-403, 1989.
- Fredholm BB, Bätting K, Holmén J, Nehlig A, Zvartau E. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacological Rev* 51:83-153, 1999.
- Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M, Orr-Urtreger A, Olincy A, Davis A, Polymeropoulos M, Holik J, Hopkins J, Hoff M, Rosenthal J, Waldo MC, Reimherr F, Wender P, Yaw J, Young DA, Breese CR, Adams C, Patterson D, Adler LE, Kruglyak L, Leonard S, Byerley W. Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:587-592, 1997.
- Gattaz WF, Gasser T, Beckmann H. Multidimensional analysis of the concentrations of 17 substances in the CSF of schizophrenics and controls. *Biol Psychiatry* 20: 360-366, 1985.

- Ghisolfi ES, Prokopiuk AS, Becker J, Ehlers JA, Abreu PB, Souza DO, Lara DR. Theophylline disrupts P50 suppression in normal subjects. *J Neurochem*, 2001 Supplement (abstract in congress - International Society for Neurochemistry - Argentina).
- Gimenez-Llort L, Martinez E, Ferre S. Dopamine-independent and adenosine-dependent mechanisms involved in the effects of N-methyl-D-aspartate on motor activity in mice. *Eur J Pharmacol*, 275:171-177, 1995.
- Golembiowska K, Zylewska A. Agonists of A1 and A2A adenosine receptors attenuate methamphetamine-induced overflow of dopamine in rat striatum. *Brain Res* 806: 202-209, 1998.
- Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Mordel C, Silipo G, Lichtenstein M et al. Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 56: 29-36, 1999.
- Hughes JR, McHugh P, Holtzman S. Caffeine and schizophrenia. *Psychiatric Serv* 49: 1415-1417, 1998.
- Hyde TM, Weinberger DR. Seizures and schizophrenia. *Schizophr Bull* 23: 611-622, 1997.
- Johansson B, Georgiev V, Lindstrom K, Fredholm BB. A1 and A2A adenosine receptors and A1 mRNA in mouse brain: effect of long-term caffeine treatment. *Brain Res*, 762:153-164, 1997.
- Johansson B, Halldner L, Dunwiddie TV, Masino SA, Poelchen W, Gimenez-Llort L, Escorihuela RM, Fernandez-Teruel A, Wiesenfeld-Hallin Z, Xu XJ, Hardemark A, Betsholtz C, Herlenius E, Fredholm BB. Hyperalgesia, anxiety, and decreased hypoxic neuroprotection in mice lacking the adenosine A1 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 98:9407-12, 2001.
- Kafka SH and Corbett R. Selective adenosine A2a receptor/dopamine D2 receptor interactions in animal models of schizophrenia. *Eur J Pharmacol* 295: 147-154, 1996.
- Keshavan MS, Reynolds III CF, Miewald JM, Montrose DM, Sweeney JA, Vasko RC, et al. Delta sleep deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 55: 443-448, 1998.
- Koch M, Hauber W. Regulation of sensorimotor gating by interactions of dopamine and adenosine in the rat. *Behav Pharmacol* 9:23-29, 1998.
- Krystal J, Belger A, D'Souza C, Anand A, Charney DS, Aghajanian GK, et al. Therapeutic implications of the hyperglutamatergic effects of NMDA antagonists. *Neuropsychopharmacol* 21: S143-S157, 1999.
- Kurumaji A, Toru M. An increase in [3H]CGS21680 binding in the striatum of postmortem brains of chronic schizophrenics. *Brain Res* 808: 320-323, 1998.

- Landlolt HP, Dijk D, Gaus SE, Borbély AA. Caffeine reduces low-frequency delta activity in the human sleep EEG. *Neuropsychopharmacology* 12: 229-238, 1995.
- Lara DR, Belmonte-de-Abreu P, Souza DO. Allopurinol for the treatment of refractory aggression and self-inflicted behavior. *J Psychopharmacol* 14: 81-83, 2000.
- Lara DR, Brunstein MG, Ghisolfi E, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Souza DO. Allopurinol augmentation for poorly responsive schizophrenia. *Int Clin Psychopharm* 16:235-237, 2001.
- Lara DR, Souza DO. Schizophrenia: a purinergic hypothesis. *Med Hypotheses* 54:157-166, 2000.
- Lara DR, Vianna MRM, Paris F, Quevedo J, Osés JP, Battastini AMO, Sarkis JJF, Souza DO. Chronic treatment with clozapine, but not haloperidol, increases striatal ecto-5'-nucleotidase activity in rats. *Neuropsychobiology*, 44:99-102, 2001.
- Laruelle M, Abi-Dargham A. Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *J Psychopharmacol* 13:358-71, 1999.
- Laruelle M. The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: implications from recent brain imaging studies. *Brain Res Brain Res Rev* 31:371-384, 2000.
- Ledent C, Vaugeois JM, Schiffmann SN, Pedrazzini T, El Yacoubi M, Vanderhaeghen JJ, et al. Aggressiveness, hypoalgesia and high blood pressure in mice lacking the adenosine A2A receptor. *Nature* 388: 674-678, 1997.
- Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry* 46: 729-739, 1999.
- Lucas PB, Pickar D, Kelsoe J, Rapaport M, Pato C, Hommer D. Effects of the acute administration of caffeine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 28:35-40, 1990.
- Machado-Vieira R, Lara DR, Souza DO, and Kapczinski F. Therapeutic efficacy of allopurinol for mania associated to hyperuricemia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 21, 621-622 2001.
- Manzoni OJ, Manabe T, Nicoll RA. Release of adenosine by activation of NMDA receptors in the hippocampus. *Science* 265: 2098-2101, 1994.
- Melani A, Corsi C, Gimenez-Llort L, Martinez E, Ogren SO, Pedata F, Ferre S. Effect of N-methyl-D-aspartate on motor activity and in vivo adenosine striatal outflow in the rat. *Eur J Pharmacol* 385: 15-19, 1999.
- Mitchell JB, Lupica CR, Dunwiddie TV. Activity-dependent release of endogenous adenosine modulates synaptic responses in the rat hippocampus. *J Neurosci* 1993; 13:3439-47.

- Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci* 17:2921-2927, 1997.
- Moghaddam B, Adams BW. Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor agonist in rats. *Science* 281: 1349-1352, 1998.
- Müller-Spahn F, Modell S, Ackenheil M, Brachner A, Kurtz G. Elevated response of growth hormone to graded doses of apomorphine in schizophrenic patients. *J Psychiat Res* 32: 265-271, 1998.
- Neary JT, Rathbone MP, Cattabeni F, Abbracchio MP, Burnstock G. Trophic actions of extracellular nucleotides and nucleosides on glial and neuronal cells. *Trends Neurosci* 19: 13-18, 1996.
- Nehlig A, Daval JL, Debru G. Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. *Brain Res Rev* 17: 139-170, 1992.
- Nyhan WL. The recognition of Lesch-Nyhan syndrome as an inborn error of purine metabolism. *J Inher Metab Dis* 20: 171-178, 1997.
- Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 52: 998-1007, 1995.
- Pinna A, Wardas J, Cozzolino A, Morelli M. Involvement of adenosine A2A receptors in the induction of c-fos expression by clozapine and haloperidol. *Neuropsychopharmacol* 20: 44-51, 1999.
- Popoli P, Reggio R, Pèzzola A. Adenosine A1 and A2 receptor agonists significantly prevent the electroencephalographic effects induced by MK-801 in rats. *Eur J Pharmacol* 333: 143-146, 1999.
- Powell KR, Iuvone PM, Holtzman SG. The role of dopamine in the locomotor stimulant effects and tolerance to these effects of caffeine. *Pharmacol Biochem Behav*, 69:59-70, 2001.
- Raedler TJ, Knable MB and Weinberger DR. Schizophrenia as a developmental disorder of the cerebral cortex. *Curr Opin Neurobiol* 8: 157-161, 1998.
- Ralevic V, Burnstock G. Receptors for Purines and Pyrimidines. *Pharmacol Rev* 50: 413-492, 1998.

- Rimondini R, Ferré S, Giménez-Llort L, Ögren SO and Kjell Fuxe. Differential effects of selective adenosine A1 and A2a receptor agonists on dopamine receptor agonist induced behavioral responses in rats. *Eur J Pharmacol* 347: 153-158, 1998.
- Rimondini R, Ferre S, Ogren SO, Fuxe K. Adenosine A2A agonists: a potential new type of atypical antipsychotic. *Neuropsychopharmacol* 17: 82-91, 1997.
- Rybakowski JK, Lehman W. Decreased activity of erythrocyte membrane ATPases in depression and schizophrenia. *Neuropsychobiology* 30: 11-14, 1994.
- Shoaib M, Swanner LS, Yasar S, Goldberg SR. Chronic caffeine exposure potentiates nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology*, 142:327-333, 1999.
- Sills TL, Azampanah A, Fletcher PJ. The adenosine A1 receptor agonist N6-cyclopentyladenosine blocks the disruptive effect of phencyclidine on prepulse inhibition of the acoustic startle response in the rat. *Eur J Pharmacol* 369: 325-239, 1999.
- Thaker GK, Carpenter WT Jr. Advances in schizophrenia. *Nat Med*. 2001 Jun;7(6):667-71
- Ushijima I, Katsuragi T, Furukawa T. Involvement of adenosine receptor activities in aggressive responses produced by clonidine in mice. *Psychopharmacology* 83:335-339, 1984.
- Waziri R, Baruah S, Sherman AD. Abnormal serine-glycine metabolism in the brains of schizophrenics. *Schizophr Res* 8: 233-243, 1993.
- Zimmermann H. Extracellular purine metabolism. *Drug Develop Res* 39: 337-352, 1996.

TERCEIRA PARTE

O ANTAGONISTA DE ADENOSINA TEOFILINA PIORA O FILTRO SENSORIAL DO
P50 EM HUMANOS HÍGIDOS

THE ADENOSINE ANTAGONIST THEOPHYLLINE IMPAIRS P50 AUDITORY SENSORY GATING IN NORMAL SUBJECTS.

RUNNING TITLE: THEOPHYLLINE IMPAIRS P50 SENSORY GATING

EDUARDO S. GHISOLFI^{1,2}, M.D., ALEXANDRE S. PROKOPIUK¹, JEFFERSON
BECKER^{3,4}, M.D., JOÃO A. EHLERS⁴, M.D., PAULO BELMONTE-DE-ABREU², M.D.,
Ph.D., DIOGO O. SOUZA¹, M.D., Ph.D., DIOGO R. LARA^{5CA}, M.D., Ph.D.

1 Departamento de Bioquímica, ICBS, UFRGS

2 Departamento de Psiquiatria, HCPA, UFRGS

3 Unidade de Neurofisiologia, ULBRA

4 Departamento de Neurologia, HCPA, UFRGS

5 Departamento de Ciências Fisiológicas, FaBio, PUC-RS

Corresponding Author (CA):

Diogo R. Lara, MD PhD

Faculdade de Biociências, PUC-RS

Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 12 A

Caixa Postal 1429

Porto Alegre – RS – Brazil

90619-900

Fax No.: 55 51 320 3612

E-mail: drlara@puccrs.br

1. Abstract

In the P50 suppression paradigm, when two auditory stimuli are presented 500 ms apart, the amplitude of the second response (S2), compared to the first (S1), is markedly attenuated in healthy subjects. This is an index of sensory gating. Most schizophrenic patients fail to inhibit the P50 response to the second stimulus, which is assumed to reflect an inhibitory deficit. Adenosine is a neuromodulator with mostly inhibitory activity which is released by physiological stimuli. Since this inhibitory pattern resembles the phenomenon of sensory gating, the contribution of adenosine to P50 suppression was investigated in normal volunteers after treatment with the adenosine antagonist theophylline or placebo. P50 recordings were conducted in thirteen healthy subjects at baseline and 5, 30, 60 and 90 min after oral administration of theophylline (0.66 mg/kg, maximum dose of 500 mg) or placebo in a cross-over design. Baseline results from 17 drug-treated schizophrenic patients were included for comparison. Compared to placebo, theophylline treatment significantly increased P50 ratio (S2/S1) from 0.28 ± 0.03 to 0.82 ± 0.11 at 30 min and 0.61 ± 0.07 at 60 min (mean \pm S.E.M.), which were not significantly different from the schizophrenia group (0.74 ± 0.05). The reduced P50 ratio by theophylline was due to a combined decrease in S1 and increase in S2 amplitude. The impairment of P50 suppression by theophylline in normal subjects suggests a modulatory role of adenosine in sensory gating, which may be related to P50 suppression deficit in schizophrenia and is in agreement with a hypoadenosinergic model of schizophrenia.

Key Words: Schizophrenia, sensory gating, event related potentials, P50, theophylline, adenosine, purinergic system.

2. Introduction

The suppression of the P50 component of the auditory event-related potential has been used as an index of sensory gating in neuropsychiatric research (Freedman et al. 1983; Adler et al. 1998 for review). The P50 wave is a small amplitude, positive wave occurring about 50 ms after an auditory stimulus. In the P50 suppression paradigm, when two stimuli are presented 500 ms apart, the amplitude of the second peak (S2), compared to the first (S1), is usually attenuated in healthy subjects, whereas in patients with schizophrenia or acute mania this suppression is impaired (Adler et al. 1998). The hippocampus has been suggested to mediate P50 suppression and it is generally assumed that impaired suppression in schizophrenia is due to an inhibitory deficit, which leads to an overflow of information and diminished capacity to filter out irrelevant stimuli (Adler et al. 1998). The neurochemical basis of the P50 suppression is not yet completely understood, but cholinergic, GABAergic and monoaminergic systems have been proposed to modulate this phenomenon (Adler et al. 1998; Hershman et al. 1995; Light et al. 1999)

The neuromodulator adenosine exerts potent inhibitory influence on synaptic activity in the CNS (Brundege and Dunwiddie 1997). Four distinct subtypes of adenosine receptors (A1, A2A, A2B and A3) have been cloned and characterized (for review, see Ralevic and Burnstock, 1998). A1 receptors are widespread, with high levels in the hippocampus, cerebral cortex, thalamus and cerebellum. By acting on presynaptic A1 receptors, adenosine inhibits the release of several neurotransmitters (including glutamate) and activation of postsynaptic A1 receptors produces neuronal hyperpolarization (Brundege and Dunwiddie 1997). Extracellular adenosine levels markedly increase under excitotoxic conditions and its inhibitory actions provide an important endogenous mechanism of neuroprotection (Brundege and Dunwiddie 1997; Ralevic and Burnstock 1998). Unlike the widespread distribution of A1 receptors, A2A receptors are mostly expressed in dopamine-rich regions, co-localized with D2 receptors (Svenningsson et al. 1999). Activation of A2A receptors reduce the affinity of D2 receptors for agonists, including endogenous dopamine (Ferre et al. 1991; Ferre 1997). Adenosine provides an inhibitory tone in several brain regions, including the hippocampus, and the stimulating effects of the non-selective adenosine A1/A2A antagonists caffeine and theophylline are attributed to the antagonism of this inhibitory tone (Fredholm et al. 1999).

We have recently proposed that a deficit of adenosinergic activity could contribute to the pathophysiology of schizophrenia (Lara and Souza, 2000). The interactions of adenosine

with the dopaminergic and glutamatergic systems (mainly through A2A and A1 receptors, respectively) would account for the putative alterations of these neurotransmitter systems in schizophrenia and can be evidenced by the ability of adenosine agonists to reverse the behavioral effects of amphetamine (Ferre 1997, Rimondini et al. 1998) and NMDA antagonists (Browne and Welch 1982; Kafka and Corbett 1996; Popoli et al. 1999; Sills et al. 1999). A deficient neuroprotective role of adenosine in schizophrenia would also render the brain more susceptible to insults and could contribute to the clinical and cerebral deterioration observed in these patients (Mathalon et al. 2001). Evidence of altered adenosinergic activity in schizophrenia include the up-regulation of striatal A2A receptors (Kurumaji and Toru 1998), which could be compensatory to low adenosinergic activity (Lara and Souza, 2000) and the clinical improvement of schizophrenic patients with add-on dipyridamole, an inhibitor of adenosine uptake (Akhondzadeh et al. 2000), probably through a non-dopaminergic mechanism (Brunstein et al. 2001). Moreover, clozapine may increase adenosinergic activity (Pinna et al. 1999; Lara et al. 2001a), high doses of caffeine exacerbated psychotic symptoms in schizophrenic patients (Lucas et al. 1990) and the A2A receptor is a candidate for a schizophrenia susceptibility gene on 22q12-13 (Deckert et al. 1997).

Of particular interest regarding the P50 suppression paradigm is the work by Mitchell et al (1993), who showed that when two independent excitatory pathways to CA1 pyramidal neurons are used to evoke field excitatory post-synaptic potential (EPSP), prior activation of one pathway at a physiological level inhibits the EPSP in the other pathway when evoked immediately after. This activity-dependent inhibition lasted ~750 ms, peaking at 250 ms, which is a quite similar time-course compared to the P50 suppression paradigm regarding the interstimuli (S1-S2) intervals (Adler et al. 1998). Importantly, this inhibition was mediated by adenosine, since it was blocked by theophylline and the A1 antagonist CPT, and potentiated by drugs that increase adenosine extracellular availability by inhibiting adenosine uptake and degradation (Mitchell et al. 1993).

Given that P50 suppression consists of an activity-dependent inhibition, which resembles the inhibitory role of adenosine in the CNS, the contribution of adenosine to sensory gating was evaluated in healthy subjects submitted to the P50 suppression paradigm before and after oral administration of the adenosine antagonist theophylline or placebo. A group of medicated schizophrenic patients was also included for comparison and for validation of our neurophysiological technique.

3. Material and Methods

3.1. Subjects

This study was approved by the Ethical Committee on Human Experimentation of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and all the participants signed an informed consent form after complete explanation about the potential risks involved in this protocol as well as the purpose of this study in lay terms.

Seventeen healthy volunteers were recruited for this study among university students and employees. They were submitted to a semi-structured interview by medical doctors with psychiatric training. Exclusion criteria were DSM-IV in axis I diagnosis (evaluated with MINI), clinical illness and any current use of medicines or drugs of abuse, except for oral contraceptives. All volunteers included in the analysis were non-smokers at the time of the study. Subjects with familiar history of schizophrenia or other psychotic disorders in first or second degree were also excluded, as well as those having a familiar history of any axis I mental disorder in first degree. Seventeen DSM-IV schizophrenic outpatients (nine smokers), previously diagnosed and treated in the hospital outpatient unit were also included for comparison. They were clinically stable for at least six months and were not in use of new generation antipsychotic medications, which can improve P50 suppression (Nagamoto et al. 1996; Light et al. 2000).

3.2. Pharmacological challenge

Since the present study intended to evidence the effect of adenosine receptor antagonism on sensory gating, we chose a relatively high but within the therapeutic dose of theophylline as used for acute asthma treatment (6.66 mg/kg up to a maximum dose of 500 mg). This dosage is assumed to produce considerable antagonism of both A1 and A2A receptors in the CNS, without a significant inhibition of phosphodiesterase activity (Fredholm et al. 1999). Also, volunteers were instructed to abstain from xanthine-containing drinks (coffee, teas and colas) for at least 1 week before the first recording, totaling 2 weeks of wash-out period. Because nicotine can transiently improve P50 suppression in schizophrenic patients (Adler et al. 1998), all patients abstained from nicotine for a minimum of 2 hours. Schizophrenic patients also abstained from xanthines for at least 4 hours.

The seventeen healthy volunteers were subjected to P50 event-related potential recordings at baseline and 4 times after oral treatment. Four subjects were excluded from the analysis due to unstable baseline P50 ratio over time (2 subjects) or due to overlapping P30 wave (2 subjects). Therefore, analysis included 13 healthy volunteers (M/F= 8/5, mean age = 27 ± 4 years). Moreover, baseline P50 ratios of 17 drug-treated schizophrenic patients (M/F = 16/1, mean age = 36 ± 9 years, chlorpromazine equivalents = 468 ± 274 mg) were included for methodology validation and for comparison. Healthy subjects were submitted to electrophysiologic recording sessions in two moments. Under single blinding conditions, they were randomly assigned to theophylline syrup (100 mg per 15 ml, mean dose = 446 ± 64 mg) mixed with artificial fruit juice or placebo (artificial fruit juice of similar taste, volume and color) in the first session, and one week later, at approximately the same time of the day, to the complementary treatment. P50 evoked potentials were recorded 25 min before and 5, 30, 60 and 90 min after treatment administration. These time points were chosen based on pharmacokinetics of theophylline, which reaches maximum serum concentration around 30-40 min after oral administration and has a mean half-life of 9 hours in healthy volunteers (Trepanier et al. 1998).

3.3. Electrophysiologic Recordings

The method for electrophysiologic recordings was based on previously described protocols, with slight modifications (Nagamoto et al. 1996). In brief, subjects were recorded seated, relaxed, and awake with eyes open and fixed on a distant target to decrease drowsiness during the recording. Electroencephalographic activity was recorded from a disk electrode affixed to the vertex (Cz) and referenced to both mastoids. Electroencephalogram (EEG) was provided using the 4-channel system Nihon-Kohden MEM-4104K for recording of evoked responses integrated with auditory stimulator. The mean signal was registered in two channels, one for each side of the cranium, and amplified 20.000 times with a bandpass filter between 10 Hz and 10 kHz. EEG was collected during 1 sec for each paired stimulus presented. Trials were rejected if they contained artifacts as indicated by an EEG tension of $\pm 50 \mu\text{V}$ within the second which includes both P50 waves, starting 0.1 sec before the first stimulus. The rejection rate was typically less than 20% and the recording session lasted 5 to 7 min. Auditory stimuli were presented in a conditioning-testing paradigm with an interpair interval of 500 ms and interstimuli interval of 10 sec. A 0.04 ms square wave pulse was

amplified in the auditory frequencies (20-12.000 Hz) and delivered through earphones that produce a 2.5 ms sound with an intensity of 60 dB sound pressure level above the auditory acuity threshold, which was measured 15 min before the recordings. Thirty non-rejected waves were added together to give a grand average signal, which was used for analysis. The most positive peak between 40 and 90 ms after the conditioning stimulus (S1) was selected as the P50 final latency and the wave amplitude was measured relative to the previous negativity, determining the initial latency and the first P50 wave. The test wave (S2) was determined using the corresponding peak between 500 ± 10 ms away from S1 latency and its amplitude also measured relative to the previous negative peak. Test/conditioning (S2/S1) ratios were calculated by dividing the test P50 amplitude (S2) by the conditioning P50 amplitude (S1). The data were collected by an unblind researcher (E.S.G.) and analyzed by two independent trained ratters blinded to treatment and diagnosis (J.B. and A.S.P.). After comparison, the values generated by one of the ratters was used and when respective measurements differed more than 5 ms in latency (8% of the waves), they performed a new collaborative rating.

3.4. Statistical analysis

Comparisons of P50 parameters (P50 ratios, S1 and S2 amplitudes and latencies) were performed between placebo and theophylline treatments as well as between recordings before and after each treatment. The results of healthy subjects were also compared to baseline recordings of schizophrenic patients

Comparison parameters were considered apart as dependent variables and the characteristic of the group (theophylline or placebo) as the independent variable. The Wilcoxon test was used for asymmetric paired data from healthy volunteers. Comparisons between schizophrenic patients and healthy subjects were analyzed using a Kruskal-Wallis distribution-free analysis of variance, followed by Mann-Whitney U test if indicated. Statistical significance was considered at $P < 0.05$ level. All analyses were implemented with the software SPSS 8.0 for Windows.

4. Results

In agreement with several previous reports, healthy subjects presented a strong suppression of the P50 response to the second click at baseline ($S2/S1 = 0.28 \pm 0.03$ – mean \pm

S.E.M for all results), with all but one volunteer presenting more than 50% suppression, whereas 15 of the 17 schizophrenic patients showed less than 40% suppression ($S2/S1 = 0.74 \pm 0.05$) (Fig. 1; Fig. 3 for scattergram).

Compared to placebo, theophylline significantly increased P50 ratio at 30 min ($S2/S1 = 0.82 \pm 0.11$) and 60 min ($S2/S1 = 0.61 \pm 0.07$) post-treatment, which were not significantly different from the schizophrenia group (Figure 1). Compared to pretreatment, theophylline significantly increased P50 ratio in all post treatment times. There was a small but statistically significant placebo effect over time compared to the pretreatment recording at all time points, except for 60 min. Representative tracings of a normal subject 30 min after placebo or theophylline as well as a schizophrenic patient are shown in Figure 2. S1 latencies were not statistically different among groups at any time (Table 1).

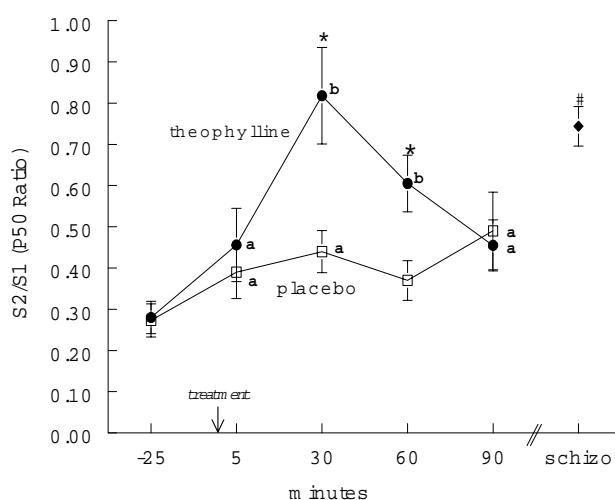


Figure 1. P50 test/conditioning ratios ($S2/S1$) of healthy subjects treated with placebo or theophylline and baseline P50 ratio of schizophrenic patients. Healthy subjects received theophylline (\bullet) or placebo (\square) 25 min after a baseline recording. Data from schizophrenic patients (\blacklozenge - schizo) are also shown for comparison. Data are mean \pm S.E.M.. $\star = p < 0.05$ for comparisons within the same time point and $a = p < 0.05$ and $b = p < 0.01$ compared to pretreatment values (Wilcoxon test). $\# = p < 0.05$ denotes differences from all points, except for 30 and 60 min of theophylline group (Mann-Whitney U test).

Table 1. P50 latency during treatments.

	Baseline	5 min	30 min	60 min	90 min
Theophylline	54.5 ± 5.5	55.5 ± 3.4	55.4 ± 3.4	53.3 ± 4.3	54.3 ± 3.0
Placebo	54.5 ± 3.0	55.0 ± 4.5	55.7 ± 4.2	55.7 ± 3.8	55.3 ± 2.9

Values are in ms, mean ± S.D.

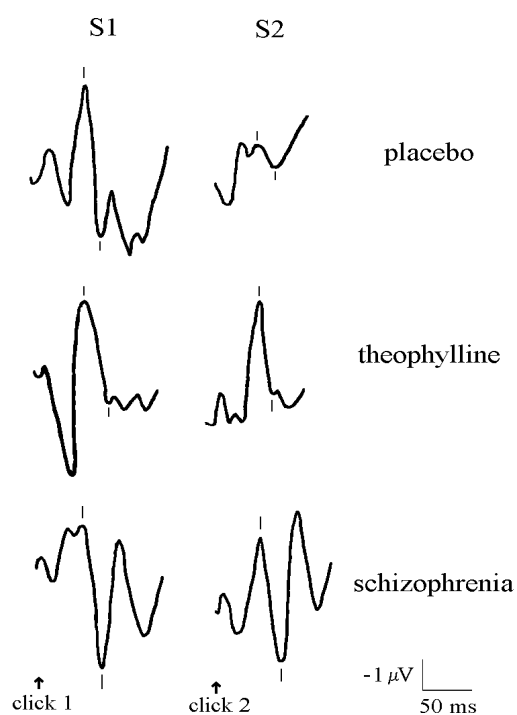


Figure 2. Auditory event-evoked responses to paired stimuli in a healthy subject 30 min after placebo or theophylline treatment as well as in a schizophrenic patient at baseline. The arrow points the click stimulus and marks illustrate P50 waves.

The effect of theophylline was due to a decrease in S1 amplitude combined with an increase in S2 amplitude, which peaked at 30 min (Fig. 1; Fig. 3 for scattergram). Compared to controls at baseline, schizophrenic patients showed a non-significantly lower S1 amplitude and a significantly higher S2 amplitude, which was quite similar to the profile induced by theophylline in healthy subjects at 30 min. In order to allow for more detailed assessment of data, in Figure 3 we show scattergrams of S2/S1 ratio (top panel), S1 wave (middle panel) and S2 wave (bottom panel) of each normal subject and schizophrenic patient. Since the peak effect of theophylline varied between 30 and 60 min in control subjects and both time points were significantly different from placebo and comparable to schizophrenia (Fig. 1), average values of these two time points are presented (mean 30-60') in all scattergrams. As can be seen, the effect of theophylline on P50 ratio, S1 and S2 responses occurs in the majority of subjects, resembling the group profile of schizophrenic patients.

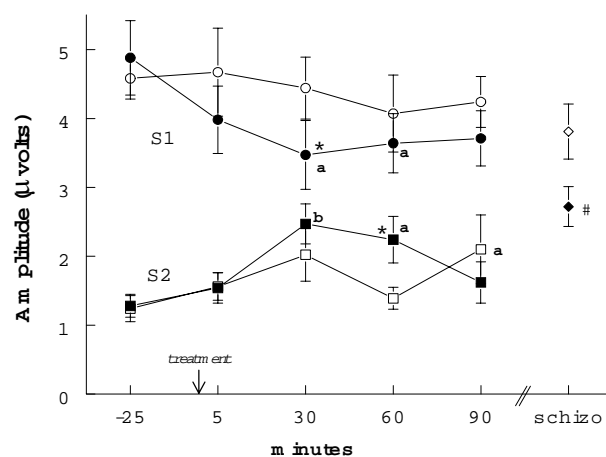


Figure 3. Conditioning (S1) and test (S2) amplitudes of healthy subjects treated with placebo (○ and □) or theophylline (● and ■) and of schizophrenic patients (◇ and ◆ - schizo). Healthy subjects received theophylline or placebo 25 min after a baseline recording. Data are mean ± S.E.M.. * = $p < 0.05$ for differences between groups within the same time point and a = $p < 0.05$ and b = $p < 0.01$ for comparisons to pretreatment values (Wilcoxon test). # = $p < 0.05$ denotes differences from all points, except for 30 and 60 min from theophylline group and for 90 min from placebo group for S2 waves (Mann-Whitney U test).

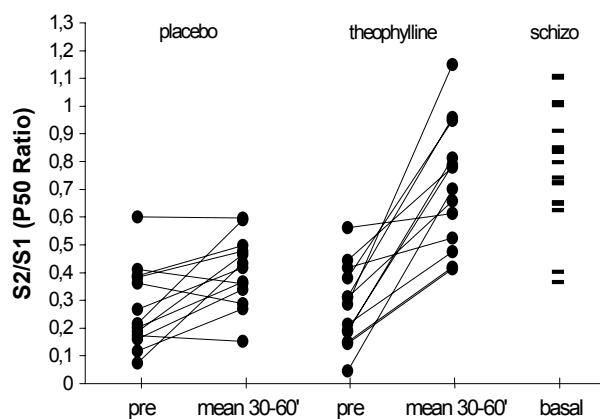


Figure 4. Scattergram of the P50 test/conditioning ratio (S2/S1) in healthy subjects (●) before and after placebo or theophylline treatment and baseline P50 ratio of schizophrenic patients (–). Pre = pretreatment or baseline measures; mean 30-60' = mean of P50 ratios at 30 min and 60 min time points for each volunteer.

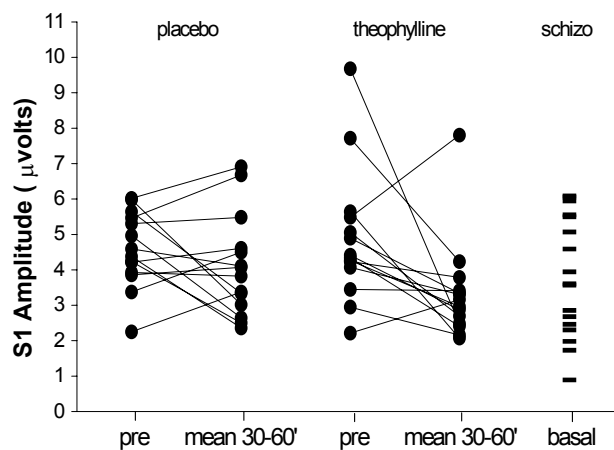


Figure 5. Scattergram of the conditioning (S1) amplitude in healthy subjects (●) before and after placebo or theophylline treatment and baseline S1 amplitude of schizophrenic patients (–). Pre = pretreatment or baseline measures; mean 30-60' = mean of S1 amplitudes at 30 min and 60 min time points for each volunteer.

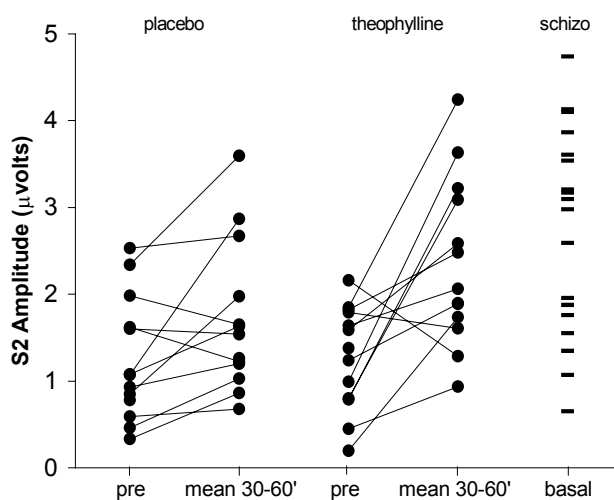


Figure 6. Scattergram of the test (S2) amplitude in healthy subjects (●) before and after placebo or theophylline treatment and baseline S2 amplitude of schizophrenic patients (–). Pre = pretreatment or baseline measures; mean 30-60' = mean of S2 amplitudes at 30 min

5. Discussion

In this study theophylline altered P50 suppression in healthy subjects from a level that was significantly lower than patients to a level that could not be distinguished from schizophrenic patients. This effect was obtained both by decreasing S1 amplitude and by increasing S2 amplitude. The deficit in P50 suppression (increased S2 amplitude) has been extensively reported in schizophrenia and is not altered by typical antipsychotics (Adler et al. 1998; Light et al. 2000). However, in unmedicated schizophrenic patients reduced S1 amplitude has also been reported (Freedman et al. 1983; Patterson et al. 2000). This may indicate that theophylline-induced alterations in the P50 paradigm more approximately resemble the findings in unmedicated schizophrenic patients, but as such subgroup of patients was not included in our study, this hypothesis should be taken cautiously. Nevertheless, our study replicates the well-documented lack of P50 suppression in medicated schizophrenic patients (Figure 1), with fairly normal amplitude of the S1 wave compared to controls, although a relatively small S1 amplitude was observed in some of our patients (see Fig. 3 middle panel). Limitations to this study include lack of toxicology screenings for both volunteers and patients, as well as differences between volunteers and patients, such as age, gender distribution, smoking status and use of antipsychotics, which limit their comparison.

The magnitude of the impairment produced by theophylline on P50 ratio at 30 and 60 min is in the same order of magnitude of the P50 suppression deficit found in schizophrenia. Interestingly, although not systematically evaluated, six subjects after theophylline treatment spontaneously reported to be disturbed by or became aware of stimuli which were previously considered irrelevant, such as the air conditioning noise, a phenomenon related to reduced sensory gating (Adler et al. 1998).

Several lines of evidence point out to functional and histological alterations of inhibitory interneurons in schizophrenia (Freedman et al. 2000; Benes et al. 1991). Regarding sensory gating, Freedman et al. (2000) showed that hippocampal α -7 nicotinic receptors, which modulate P50 suppression, are mostly localized in interneurons. Inhibitory interneurons are often called GABAergic interneurons, since they present markers of GABAergic activity and release GABA (Freedman et al. 2000). However, activation of hippocampal inhibitory interneurons by glutamate (via NMDA receptors) produced presynaptic depression of excitatory synaptic transmission not mediated by GABA, but by adenosine, which inhibits the release of glutamate via A1 receptors (Manzoni et al. 1994). Along with the study from Mitchell et al. (1993), these findings provide evidence for heterosynaptic modulation by adenosine in the hippocampus and suggest that interneurons may promote a widespread adenosinergic presynaptic inhibition (Manzoni et al. 1994). This neural network linking NMDA receptors, inhibitory interneurons, adenosine release and modulation of pyramidal cells may be particularly relevant for schizophrenia, since the NMDA antagonist PCP, regarded as the best pharmacological tool to model schizophrenia, may preferentially affect NMDA receptors of interneurons (Bourne 1988; Krystal et al. 1999). Since glutamate induces adenosine release (Manzoni et al. 1994; Delaney et al. 1998), basal adenosine release is significantly decreased after treatment with NMDA antagonists (Di Iorio et al. 1996; Delaney et al. 1998) and adenosine agonists reverse behavioral and electrophysiological effects of NMDA antagonists (Browne and Welch 1982; Kafka and Corbett 1996; Popoli et al. 1999; Sills et al. 1999), it can be postulated that the NMDA hypofunction model may also be hypoadenosinergic. If so, the effects of adenosine antagonists may partially resemble the action profile of NMDA antagonists. In fact, as proposed by Olney and Farber (1995), a state similar to NMDA receptor hypofunction would be achieved if the inhibitory activity of interneurons is impaired in schizophrenia. The reduced number of these interneurons in schizophrenia reported by Benes et al. (1991) provides further support to this notion.

Since theophylline is a non-selective A1 and A2A receptor blocker, it is unclear which one, or if both receptors have to be blocked in order to produce inhibition of sensory gating.

A2A receptors are mostly found in dopaminergic regions, where they closely interact with D2 receptors, decreasing their affinity for dopamine (Ferre et al. 1991, 1997). If adenosinergic deficit is present in schizophrenia, this mechanism could account for increased basal occupancy of D2 receptors by dopamine recently reported in schizophrenia (Abi-Dargham et al. 2000), but dopaminergic involvement is unlikely to account for the P50 suppression deficits in schizophrenic patients (Adler et al. 1998; Freedman et al. 2000). Moreover, amphetamine, which robustly enhances dopaminergic activity, increased P50 ratio (S2/S1) in humans from 0.24 to 0.48 (Light et al. 1999), which is apparently less pronounced than the alteration induced by theophylline. We therefore hypothesize that blockade of A1 receptors is more likely to account for the diminished P50 suppression induced by theophylline, since: i) A1 receptors are abundant in the hippocampus, a region probably implicated in P50 suppression and sensory gating (Adler et al. 1998); ii) when activated by adenosine, presynaptic A1 receptors inhibit glutamate release, an event previously suggested to be crucial in the sensory gating mechanism (Adler et al. 1998) iii) *in vitro*, a selective A1 antagonist mimicked the effect of theophylline in a paired pulse paradigm (Mitchell et al. 1993) and blocked the heterosynaptic inhibition evoked by NMDA administration and tetanic stimulation (Manzoni et al. 1994) and iv) adenosine A1 receptors also potentiated the effect of the dopamine agonist apomorphine in the reduction of prepulse inhibition, another index of sensory gating (Koch and Hauber 1998).

Freedman and colleagues have shown that the P50 suppression deficit in schizophrenic patients are transiently normalized immediately after a short period of non-REM sleep (10 min) but not after longer periods (with REM sleep), which can be explained by a resensitization of nicotinic receptors (Adler et al. 1998; Freedman et al. 2000). These data may also be related to the sleep modulating role of adenosine, which reaches higher levels in the initiation of sleep, gradually decreasing to very low levels during REM sleep (Strecker et al. 2000). Indeed, the effect of xanthines (caffeine and theophylline) in delaying sleep onset (Landolt et al. 1995) is due to the antagonism of adenosinergic inhibitory activity via A1 receptors in forebrain and mesopontine cholinergic neurons (Strecker et al. 2000). Interestingly, the sleep pattern of schizophrenic subjects, particularly slow-wave sleep deficit at 1-2 Hz (Keshavan et al. 1998) is similar to the pattern induced by caffeine in healthy volunteers (Landolt et al. 1995), and refractory schizophrenic patients clearly improved sleep after treatment with allopurinol, an inhibitor of purine degradation devoid of sedative effects in non-schizophrenic patients (Lara et al. 2001b).

Cholinergic modulation of the P50 response has been demonstrated with the impairment of sensory gating produced by the $\alpha 7$ -nicotinic receptor antagonist α -bungarotoxin (Luntz-Leybman et al. 1992) and the linkage between the chromosomal locus of the $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor gene and schizophrenia (Freedman et al. 1997; Leonard et al. 1998; Riley et al. 2000), although lack of this association has also been reported (Neves-Pereira et al. 1998; Curtis et al. 1999). Moreover, nicotine administration has also been shown to transiently correct the P50 suppression deficit in schizophrenia (Adler et al. 1998), probably by enhancing excitatory transmission at $\alpha 7$ -nicotinic receptors in interneurons (Alkondon et al. 1998), which would then be inhibitory by releasing GABA (or adenosine). It is possible that altered sensory gating in schizophrenic patients is not only related to dysfunctional nicotinic input to interneurons, but may also be at the level of its inhibitory mediator, which is not necessarily GABA. Although a GABA-B antagonist moderately increased S2/S1 ratio from 0.25 to 0.55 in the animal model of the evoked potential paradigm (Hershman et al. 1995), it is noteworthy that activation of $\alpha 7$ -nicotinic receptors from human brain interneurons failed to trigger GABAergic postsynaptic currents (Alkondon et al. 2000). Moreover, GABA-A and GABA-B agonists have not been shown to be clinically effective or to improve P50 suppression in schizophrenia despite being available and largely used as psychotropic agents for decades. In contrast, the adenosine reuptake inhibitor dipyridamole, which prolonged activity-dependent inhibition in a paired-pulse paradigm in hippocampal slices (Mitchell et al. 1993), was recently reported as a beneficial adjunctive treatment for schizophrenia (Akhondzadeh et al. 2000), probably through a non-dopaminergic mechanism, since patients were already at haloperidol 20 mg a day (Brunstein et al. 2001). Of note, chronic caffeine intake doubles the consumption of nicotine and facilitates the acquisition of self-administration behavior in rats (Shoaib et al. 1999), resembling the excessive smoking behavior of schizophrenic patients and supporting the notion of adenosine receptor blockade as a model of schizophrenia. Finally, adenosine A1 receptor blockade by caffeine in rats increases extracellular acetylcholine levels in the hippocampus over 4-fold (Carter et al. 1995), which could stimulate low affinity nicotinic receptors such as the $\alpha 7$. This finding suggests that P50 suppression might be disrupted despite increased cholinergic activity, assuming that caffeine also affects P50 ratio as theophylline, which is likely, since their pharmacological profiles are quite similar and theophylline is an active metabolite of caffeine (Fredholm et al. 1999)

In summary, the P50 suppression deficit induced by theophylline in healthy subjects suggest the involvement of the inhibitory neuromodulator adenosine in sensory gating, which is in line with a hypoadenosinergic model of schizophrenia (Lara and Souza, 2000). Moreover, adenosine may be the inhibitory mediator of interneurons activated by $\alpha 7$ nicotinic receptors. Finally, intake of xanthines (caffeine and theophylline) prior to the recording session should be considered as a potential bias in the P50 suppression paradigm.

Acknowledgments: this research line has been supported by PRONEX (#41960904-366/96) and FAPERGS.

6. References

- Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS, Weiss R, Cooper TB, Mann JJ, Van Heertum RL, Gorman JM, Laruelle M (2000). From the cover: increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 97:8104-8109.
- Adler LE, Hoffer L, Nagamoto HT, Waldo MC, Kisley MA, Giffith JM (1994). Yohimbine impairs P50 auditory sensory gating in normal subjects. *Neuropsychopharmacology* 10:249-257.
- Adler LE, Olincy A, Waldo M, Harris JG, Griffith J, Stevens K, Flach K, Nagamoto H, Bickford P, Leonard S, Freedman R (1998). Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr Bull* 24:189-202.
- Akhondzadeh S, Shasavand E, Jamilian H, Shabestari O, Kamalipour A (2000). Dipyridamole in the treatment of schizophrenia: adenosine-dopamine receptor interactions. *J Clin Pharm Ther* 25:131-137.
- Alkondon M, Pereira EF, Albuquerque EX (1998). Alpha-bungarotoxin- and methyllycaconitine-sensitive nicotinic receptors mediate fast synaptic transmission in interneurons of rat hippocampal slices. *Brain Res* 810:257-263.
- Alkondon M, Pereira EF, Eisenberg HM, Albuquerque EX (2000). Nicotinic receptor activation in human cerebral cortical interneurons: a mechanism for inhibition and disinhibition of neuronal networks. *J Neurosci* 20:66-75.
- Benes FM, McSparren J, Bird ED, SanGiovanni JP, Vincent SL (1991). Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatry* 48:996-1001.
- Bourne GW, Esplin B, Capek R (1988). Disinhibitory effect of phencyclidine in the hippocampus in vitro: PCP receptors implicated. *Eur J Pharmacol* 150:67-74.
- Browne RG, Welch WM (1982). Stereoselective antagonism of phencyclidine's discriminative properties by adenosine receptor agonists. *Science* 217:1157-1159.
- Brundege JM, Dunwiddie TV (1997). Role of adenosine as a modulator of synaptic activity in the central nervous system. *Adv Pharmacol* 39:353-391.
- Brunstein MG, Belmonte-de-Abreu P, Souza DO, Lara DR (2001). Therapeutic benefit of adjunctive dipyridamole in schizophrenia is probably due to adenosine-glutamate interactions. *J Clin Pharm Ther* 26:155-156.

- Carter AJ, O'Connor WT, Carter MJ, Ungerstedt U (1995). Caffeine enhances acetylcholine release in the hippocampus in vivo by a selective interaction with adenosine A1 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 273:637-642.
- Curtis L, Blouin JL, Radhakrishna U, Gehrig C, Lasseter VK, Wolynec P, Nestadt G, Dombroski B, Kazazian HH, Pulver AE, Housman D, Bertrand D, Antonarakis SE (1999). No evidence for linkage between schizophrenia and markers at chromosome 15q13-14. *Am J Med Genet* 88:109-112.
- Deckert J, Nothen MM, Bryant SP, Schuffenhauer S, Schofield PR, Spurr NK, Propping P (1997). Mapping of the human adenosine A2a receptor gene: relationship to potential schizophrenia loci on chromosome 22q and exclusion from the CATCH 22 region. *Hum Genet* 99:326-328.
- Delaney SM, Shepel PN, Geiger JD (1998). Levels of endogenous adenosine in rat striatum. I. Regulation by ionotropic glutamate receptors, nitric oxide and free radicals. *J Pharmacol Exp Ther* 285:561-567.
- Di Iorio P, Battaglia G, Ciccarelli R, Ballerini P, Giuliani P, Poli A, Nicoletti F, Caciagli F (1996). Interaction between A1 adenosine and class II metabotropic glutamate receptors in the regulation of purine and glutamate release from rats hippocampal slices. *J Neurochem* 67:302-309
- Ferre S, Euler GV, Johansson B, Fredholm B, Fuxe K (1991). Stimulation of high affinity adenosine A2 receptors decreases the affinity of dopamine D2 receptors in rat striatal membranes. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:7238-7241.
- Ferre S (1997). Adenosine-dopamine interactions in the ventral striatum: implications for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology* 133:107-120.
- Fredholm BB, Bätting K, Holmén J, Nehlig A, Zvartau E (1999). Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacological Rev* 51:83-153.
- Freedman R, Adler LE, Waldo MC, Pachtman E, Franks RD (1983). Neurophysiological evidence for a defect in inhibitory pathways in schizophrenia: comparison of medicated and drug-free patients. *Biol Psychiatry* 18:537-551.
- Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M, Orr-Urtreger A, Olincy A, Davis A, Polymeropoulos M, Holik J, Hopkins J, Hoff M, Rosenthal J, Waldo MC, Reimherr F, Wender P, Yaw J, Young DA, Breese CR, Adams C, Patterson D, Adler LE, Kruglyak L, Leonard S, Byerley W (1997). Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:587-592.

- Freedman R, Adams CE, Leonard S (2000). The alpha7-nicotinic acetylcholine receptor and the pathology of hippocampal interneurons in schizophrenia. *J Chem Neuroanat* 20:299-306.
- Hershman KM, Freedman R, Bickford PC (1995). GABAB antagonists diminish the inhibitory gating of auditory response in the rat hippocampus. *Neurosci Lett* 190:133-136.
- Kafka SH, Corbett R (1996). Selective adenosine A2A receptor/dopamine D2 receptor interactions in animal models of schizophrenia. *Eur J Pharmacol* 295:147-154.
- Keshavan MS, Reynolds CF 3rd, Miewald MJ, Montrose DM, Sweeney JA, Vasko RC Jr, KupferDJ (1998). Delta sleep deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 55:443-448.
- Koch M, Hauber W (1998). Regulation of sensorimotor gating by interactions of dopamine and adenosine in the rat. *Behav Pharmacol* 9:23-29.
- Krystal JH, Belger A, D'Souza AC, Anand A, Charney DS, Aghajanian GK, Moghaddam B (1999). Therapeutic implications of the hyperglutamatergic effects of NMDA antagonists. *Neuropsychopharmacology* 21:S143-S157.
- Kurumaji A, Toru M (1998). An increase in [3H]CGS21680 binding in the striatum of postmortem brains of chronic schizophrenics. *Brain Res* 808:320-323.
- Landlolt HP, Dijk D, Gaus SE, Borbély AA (1995). Caffeine reduces low-frequency delta activity in the human sleep EEG. *Neuropsychopharmacology* 12: 229-238.
- Lara DR, Souza DO. Schizophrenia: a purinergic hypothesis (2000). *Med Hypotheses* 54:157-166.
- Lara DR, Vianna M, de Paris F, Quevedo J, Oses JP, Battastini AM, Sarkis JJ, Souza DO (2001a). Chronic treatment with clozapine, but not haloperidol, increases striatal 5'-nucleotidase activity in rats. *Neuropsychobiology* 44:99-102.
- Lara DR, Brunstein MG, Ghisolfi E, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Souza DO (2001b). Allopurinol augmentation for poorly responsive schizophrenia. *Int Clin Psychopharm* 16:235-237.
- Leonard S, Gault J, Moore T, Hopkins J, Robinson M, Olincy A, Adler LE, Cloninger CR, Kaufmann CA, Tsuang MT, Faraone SV, Malaspina D, Svrakic DM, Freedman R (1998). Further investigation of a chromosome 15 locus in schizophrenia: analysis of affected sibpairs from the NIMH Genetics Initiative. *Am J Med Genet.* 81:308-312.
- Light GA, Malaspina D, Geyer MA, Luber BM, Coleman EA, Sackeim HA, Braff DL (1999). Amphetamine disrupts P50 suppression in normal subjects. *Biol Psychiatry* 46:990-996.

- Light GA, Geyer MA, Clementz BA, Cadenhead KS, Braff DL (2000). Normal P50 suppression in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotic medications. *Am J Psychiatry* 157:767-771.
- Lucas PB, Pickar D, Kelsoe J, Rapaport M, Pato C, Hommer D (1990). Effects of the acute administration of caffeine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 28:35-40.
- Luntz-Leybman V, Bickford PC, Freedman R (1992). Cholinergic gating of response to auditory stimuli in rat hippocampus. *Brain Res* 587:130-136.
- Manzoni OJ, Manabe T, Nicoll RA. Release of adenosine by activation of NMDA receptors in the hippocampus (1994). *Science* 265:2098-2101.
- Mathalon DH, Sullivan EV, Lim KO, Pfefferbaum A (2001). Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 58:148-157.
- Mitchell JB, Lupica CR, Dunwiddie TV (1993). Activity-dependent release of endogenous adenosine modulates synaptic responses in the rat hippocampus. *J Neurosci* 13:3439-3447.
- Nagamoto HT, Adler LE, Hea RA, Griffith JM, McRae KA, Freedman R (1996). Gating of auditory P50 in schizophrenics: unique effects of clozapine. *Biol Psychiatry* 40:181-188.
- Neves-Pereira M, Bassett AS, Honer WG, Lang D, King NA, Kennedy JL (1998). No evidence for linkage of the CHRNA7 gene region in Canadian schizophrenia families. *Am J Med Genet* 81:361-363.
- Olney JW, Farber NB (1995). Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 52: 998-1007.
- Patterson JV, Jin Y, Gierczak M, Hetrick WP, Potkin S, Bunney WE, Sandman CA (2000). Effects of temporal variability on P50 and the gating ratio in schizophrenia: a frequency domain adaptive filter single-trial analysis. *Arch Gen Psychiatry* 57:57-64.
- Pinna A, Wardas J, Cozzolino A, Morelli M (1999). Involvement of adenosine A2A receptors in the induction of c-fos expression by clozapine and haloperidol. *Neuropsychopharmacology* 20:44-51.
- Popoli P, Reggio R, Pèzzola A (1999). Adenosine A1 and A2 receptor agonists significantly prevent the electroencephalographic effects induced by MK-801 in rats. *Eur J Pharmacol* 333:143-146.
- Ralevic V, Burnstock G (1998). Receptors for Purines and Pyrimidines. *Pharmacol Rev* 50:413-492.

- Riley BP, Makoff A, Mogudi-Carter M, Jenkins T, Williamson R, Collier D, Murray R (2000). Haplotype transmission disequilibrium and evidence for linkage of the CHRNA7 gene region to schizophrenia in Southern African Bantu families. *Am J Med Genet* 96:196-201.
- Rimondini R, Ferré S, Giménez-Llort L, Ögren SO, Fuxe K (1998). Differential effects of selective adenosine A1 and A2a receptor agonists on dopamine receptor agonist induced behavioral responses in rats. *Eur J Pharmacol* 347:153-158.
- Shoaib M, Swanner LS, Yasar S, Goldberg SR (1999). Chronic caffeine exposure potentiates nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology* 142:327-333.
- Sills TL, Azampanah A, Fletcher PJ (1999). The adenosine A1 receptor agonist N6-cyclopentyladenosine blocks the disruptive effect of phencyclidine on prepulse inhibition of the acoustic startle response in the rat. *Eur J Pharmacol* 369:325-329.
- Strecker RE, Morairty S, Thakkar MM, Porkka-Heiskanen T, Basheer R, Dauphin LJ, Rainnie DG, Portas CM, Greene RW, McCarley RW (2000). Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state. *Behav Brain Res* 115:183-204.
- Svenningsson P, Le Moine C, Fisone G, Fredholm BB (1999). Distribution, biochemistry and function of striatal adenosine A2A receptors. *Prog Neurobiol* 59:355-396.
- Trepanier EF, Nafziger AN, Amsden GW (1998). Effect of terbinafine on theophylline pharmacokinetics in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 42:695-697.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pretende-se aqui reforçar a idéia de que uma técnica capaz de avaliar uma falha na função do filtro sensorial (avaliando a supressão do potencial evocado auditivo P50, considerado como representativo dos déficits de processamento da informação sensorial característicos da esquizofrenia) foi capaz de evidenciar o efeito causado pela indução de um estado transitório de hipofunção adenosinérgica em indivíduos normais, mostrando perda da supressão. Em outras palavras, déficits no processamento da informação auditiva, que não existiam nos indivíduos normais, foram neles provocados pela utilização de teofilina que, bloqueando os receptores de adenosina A1 e A2A, provocou um estado hipoadenosinérgico transitório. A disfunção provocada pela teofilina foi da mesma ordem de grandeza da verificada nos pacientes com esquizofrenia. Estes resultados fornecem evidência que corroboram o modelo de hipofunção adenosinérgica na esquizofrenia.

Tem-se, portanto, a clara perspectiva de continuar se estudando a modulação adenosinérgica em um futuro próximo, no qual pretende-se avaliar os efeitos de outros antagonistas do receptor de adenosina, como a cafeína, droga popularmente consumida em grande quantidade em nossa sociedade. Além disso torna-se interessante estudar os efeitos de substâncias que podem, teoricamente, causar uma reversão do déficit de supressão do P50 em pacientes esquizofrênicos com o dipiridamol, atuando no transportador de adenosina e o alopurinol, que age no metabolismo de degradação das purinas. Deseja-se, da mesma forma, avaliar os efeitos destas drogas em concomitante tratamento com drogas que modulam outras vias bioquímicas também correntemente implicadas na etiologia das disfunções de filtro sensorial. É especialmente interessante determinar se a disfunção do filtro sensorial induzida pela teofilina pode ser revertida por antipsicóticos como o haloperidol, ou se claramente se está diante de um efeito próprio da adenosina, independentemente do substrato dopaminérgico. Estes estudos podem ajudar no entendimento da regulação da interação fina entre estas vias distintas e mesmo na compreensão do complexo e multifacetado aparato que torna possível ao ser humano perceber estímulos novos com mais ênfase (*gating in*) e desprezar os estímulos repetitivos, conhecidos ou irrelevantes (*gating out*), conhecido como filtro sensorial.

Outro foco de interesse também se faz presente. Sabe-se que muitas outras doenças mentais compartilham parte dos sintomas de disfunção sensorial encontrados na esquizofrenia. Pretende-se então avaliar outras patologias e tentar entender em que medida

podem existir déficits e substratos neurobiológicos comuns. E em que razão eles se diferenciam. Neste sentido cabe estudar doenças que acometam estruturas de tronco e, principalmente, o tálamo, bem como patologias que acometam o hipocampo, principais estruturas associadas com a origem do sinal eletromagnético correspondente ao componente P50 do potencial evocado auditivo em humanos. De fato, em nossas pesquisas já se iniciou o estudo destes potenciais na Doença de Machado-Joseph, uma ataxia cerebelar autossômica dominante, um processo neurodegenerativo de caráter progressivo. Doenças do espectro da ansiedade também estão sendo avaliadas.

Por último pretende-se começar a trabalhar com o modelo animal, estudando-se os potenciais evocados correspondentes em ratos e camundongos. Este modelo se constitui em preciosa ferramenta, capaz de agilizar a pesquisa dos efeitos farmacológicos e suas interações sobre o filtro sensorial.

Desta forma, pretende-se continuar a investigação das disfunções de processamento da informação na esquizofrenia e, por extensão, nas doenças mentais, dando-se especial atenção à participação do neuromodulador adenosina e seu papel no Sistema Nervoso Central.

ANEXO

QUADROS PSICÓTICOS

QUADROS PSICÓTICOS

Eduardo Sörensen Ghisolfi, Sérgio Carlos Eduardo Pinto Machado

Os quadros psicóticos compreendem um tema amplo e de grande importância clínica. Englobam tanto os transtornos de base psicótica quanto aqueles que cursam com psicose associada. Começaremos por definir psicose e aquelas situações que mais comumente nos fazem pensar em psicose. A seguir estudamos as alterações mais significativas do exame de estado mental encontradas nos quadros psicóticos, as quais terão fundamental importância para o seu diagnóstico diferencial e a compreensão da própria classificação nosológica, que hoje ainda é essencialmente descritiva e funcional, e, menos, etiológica. À esquizofrenia, ao transtorno de humor quando psicótico, ao luto psicótico e à psicose puerperal, por serem os mais frequentes daremos destaque. Abordamos aspectos da epidemiologia, do curso, do prognóstico e do manejo. Por fim tópicos como avaliação de riscos e da necessidade de internação são vistos. Esse capítulo pretende, de acordo com os objetivos gerais do livro, oferecer informações úteis e práticas ao leitor não especialista.

1. Conceituando psicose

O termo psicose tradicionalmente refere-se a comprometimento do funcionamento mental manifesto por delírios, alucinações, confusão e alteração da memória. No decorrer da segunda metade do século XX, outros significados se agregaram ao conceito original: um comprometimento grave do funcionamento social e pessoal, caracterizado por retraimento social e incapacidade para desempenhar tarefas e papéis habituais; também serve para especificar um profundo grau de regressão egóica.

De acordo com o glossário da Associação Norte-Americana de Psiquiatria (*American Psychiatric Association*), o termo psicótico refere-se a um **amplo comprometimento do teste da realidade**. Pode ser utilizado para descrever o comportamento de um indivíduo em um determinado momento, ou um transtorno mental no qual, em algum momento do seu curso, todos os indivíduos com o transtorno apresentem tal prejuízo no teste de realidade, ou seja, situações em que o indivíduo avalia incorretamente suas percepções e pensamentos, **realizando inferências incorretas acerca da realidade externa**, ainda que em face de evidências em contrário.

O termo psicótico não se aplica a distorções menores da realidade decorrentes de juízo relativo. Por exemplo, uma pessoa deprimida que subestima suas conquistas e qualidades não

deveria ser considerada psicótica, enquanto aquela que se julga culpada por uma catástrofe natural, sim.

A presença de delírios ou alucinações sem discernimento de sua natureza patológica é evidência direta do comportamento psicótico. O comportamento também pode estar de tal sorte desorganizado permitindo, *a priori*, inferir-se prejuízo importante do teste da realidade, a partir de fala amplamente incoerente em um indivíduo, em geral agitado, que não demonstra perceber a incompreensibilidade do seu discurso.

É também possível que indivíduos com transtorno mental primariamente não-psicótico exibam, embora mais raramente, sintomas psicóticos. Neste caso há necessidade de especificar, por exemplo: depressão com psicose ou transtorno de humor bipolar com sintomatologia psicótica.

O DSM-IV, inclui os seguintes quadros psicóticos: transtornos invasivos do desenvolvimento, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno esquizoafetivo, transtorno delirante, transtorno psicótico breve, transtorno psicótico compartilhado, transtorno psicótico devido a uma condição médica geral, transtorno psicótico induzido por substância e transtorno psicótico sem outra especificação.

É importante lembrar a diferença entre síndrome e transtorno. A **síndrome** se caracteriza por uma coleção de sinais e sintomas com certa correlação, com uma certa homogeneidade, mas que, contudo, apresenta variações importantes. A síndrome psicótica pode corresponder às alterações básicas descritas na introdução englobando, por sua vez, vários **transtornos** ou doenças, que apresentam as características básicas da síndrome mas que diferem entre si por outros critérios, como, por exemplo, tempo de duração, concomitância de sintomas de outras síndromes, fatores e nexos causais, características mais particulares, entre outros.

2. Situações que sugerem uma síndrome psicótica

Várias situações sugerem uma condição psicótica, seja como quadro principal ou secundária a outra condição básica.

- a) Surgimento mais ou menos súbito de evidentes perturbações da sensopercepção (alucinações de qualquer tipo), particularmente quando acompanhadas de alterações do conteúdo do pensamento (idéias delirantes) e do curso do pensamento (incoerência na organização das idéias), com desorientação no espaço e no tempo e quanto à própria pessoa.

- b) Desconfiança exagerada, isolacionismo, marcado desinteresse pelas atividades sociais, hostilidade e agressividade.
- c) Humor triste acentuado, insônia, idéias e tentativas de suicídio, descuido da higiene pessoal, emagrecimento, idéias de ruína e auto-acusação.
- d) Humor eufórico, insônia, excitação ou agitação psicomotora, idéias ou planos grandiosos, loquacidade extrema, com rompimento do teste da realidade.
- e) Marcado alheamento quanto ao mundo externo, com nítido predomínio do mundo interno; embotamento afetivo, conduta bizarra ou estranha

3. O exame de estado mental

Para fins didáticos e práticos costumamos dividir o exame do estado mental de acordo com os seguintes funções do ego: Consciência; Atenção; **Sensopercepção**; Orientação; Memória; Inteligência; Afeto; **Pensamento**; Juízo Crítico; Conduta; e Linguagem.

As alterações elementares da psicose ocorrem mais caracteristicamente na sensopercepção e no pensamento, embora outras funções possam também estar comprometidas, não só pela própria psicose, como por extensão da psicopatologia, ou em decorrência de outra condição primária.

3.1. Alterações da sensopercepção

As alterações da sensopercepção compreendem fundamentalmente as alucinações e ilusões.

A **alucinação** se caracteriza por percepção sem que haja estímulo objetal externo. Pode, ou não, haver uma interpretação delirante da experiência alucinatória. Por exemplo um paciente esquizofrênico pode ouvir uma voz conversando com ele, lhe dando ordens ou lhe criticando, sem que haja qualquer pessoa ou ruído na sua proximidade e pode ter ou não uma interpretação delirante a respeito desta alucinação, pode ter conhecimento de sua doença e estar em condições de atribuir tal experiência a ela, ou não ter nenhuma crítica a respeito. Cabe ressaltar contudo que, ao contrário do que a maioria das pessoas costuma pensar, alucinações auditivas não são patognomônicas da esquizofrenia, embora sejam muito freqüentes nesta condição. É importante ressaltar que as alucinações indicam uma perturbação psicótica apenas quando associadas com comprometimento do teste da realidade.

Na **ilusão** o indivíduo tem percepção distorcida, errônea, de um estímulo externo existente. Por exemplo, uma pessoa pode, ao olhar para um cinto, pensar ver uma cobra.

As alucinações podem, sob certas condições, ocorrer em indivíduos normais, como por exemplo no iniciar do sono (hipnagógicas) ou ao despertar (hipnopômicas). Os diferentes tipos de alucinações dependem da modalidade sensorial envolvida:

- a) **alucinação auditiva** caracteriza-se pela falsa percepção de sons, geralmente vozes mas também outros ruídos, tais como músicas, tiros ou roncões de motores. É a alucinação mais comum nos transtornos psiquiátricos, tendo sido já observada mesmo em pessoas surdas. Deve ser diferenciada da amplificação de pensamento. Nesta alucinação a pessoa tem a impressão de que o que ouve vem de fora da própria cabeça, o que costuma não acontecer quando há sonorização dos próprios pensamentos.
- b) **alucinação visual** pode se mostrar como a imagem de uma pessoa ou objeto qualquer. São comuns os lampejos e raios de luz, bem como vultos, mais ou menos humanóides. Costuma estar mais presente naqueles transtornos considerados classicamente de base mais orgânica.
- c) **alucinações olfativas**, mais comumente de cheiros desagradáveis, cacosmia; têm comumente base orgânica.
- d) **alucinações gustativas** estão muito associadas à atividade epiléptica do uncus.
- e) **alucinações táteis** (hápticas): a falsa percepção de toque ou sensação na superfície da pele, como a de um membro amputado (dor fantasma), a qual têm já um entendimento mais claro, envolvendo a sinalização através dos nervos que aferiam a sensibilidade do membro seccionado, que sofrem transformações no seguimento da perda do membro.

3.2. Alterações do pensamento

O pensamento normal caracteriza-se por um fluxo de idéias, símbolos e associações, dirigidos a um objetivo, orientado segundo a realidade e numa seqüência lógica. As parapraxias (lapsos de lógica, denominados “lapsos freudianos”) são considerados parte do pensamento normal.

As alterações do pensamento ocorrem basicamente em três eixos: na **produção**, no **curso** e no **conteúdo**. O primeiro refere-se fundamentalmente ao grau de comprometimento do nexos lógico, que representa, em outros termos, a prevalência relativa do processo primário

(mágico, onírico, fantástico, de mundo interno) sobre o processo secundário (objetivo, comprometido com a realidade externa). As alterações do curso referem-se tanto à velocidade do pensar (acelerado ou retardado) quanto à forma e natureza da ligação seqüencial das idéias entre si. O conteúdo do pensamento, ou seja, o que o indivíduo afinal pensa, pode mostrar diversas alterações, como a pobreza de conteúdo, tipo de pensamento com poucas informações, com repetições vazias ou frases obscuras, encontrável em diversos transtornos que cursam com psicose. As alterações do conteúdo do pensamento podem decorrer de graus variados de ruptura com a realidade. Nas situações em que não ocorra ruptura com a realidade, mesmo assim, o pensamento pode estar distorcido ou supervalorizado: uma crença falsa e irracional, porém sustentada sem firmeza, que pode ser rebatida pela argumentação lógica e que costuma estar sujeita à significativa influência do meio sócio-cultural em que a pessoa vive ou foi criada. Numa situação de rompimento significativo com a realidade situa-se a idéia delirante: falsa crença tida como verdadeira, convicção absoluta, não removível por argumentação lógica. A um conjunto de idéias delirantes, constituindo um texto, chamamos delírio.

Existem várias formas de delírio:

- a) **delírio bizarro**: uma crença falsa, absurda, totalmente implausível e muito estranha (por ex., invasores de outra dimensão que tomam conta do corpo do paciente e lhe implantam dispositivos tecnológicos em seu cérebro);
- b) **delírio sistematizado**: crença ou crenças falsas unidas por um único acontecimento ou tema, que para o pensamento do paciente são capazes “de explicar tudo”, de forma mágica e/ou ilógica.
- c) **delírio niilista**: falso entendimento de que a pessoa, as coisas ou o mundo não existem ou estão acabando.
- d) **delírio de pobreza**: falsa crença de que todas as suas posses foram roubadas, de que a pessoa nada mais possui.
- e) **delírio somático**: falsa crença envolvendo o funcionamento do próprio corpo (por ex. de que existe um “ser” que está comendo ou desmanchando parte do cérebro do paciente, ou de qualquer outra parte do seu corpo)
- f) **delírios paranóides**: incluem delírios de perseguição, delírios de referência, de controle e de grandeza
i) **Delírio de perseguição**: falsa crença de que a pessoa está sendo molestada, enganada ou perseguida; freqüentemente encontrada em pacientes litigantes que apresentam uma tendência patológica para entrarem em ações legais por se imaginarem maltratados; ii) **Delírio de grandeza**: concepção

exagerada da própria importância, poder ou identidade; iii) **Delírio de referência**: falsa crença de que o comportamento de outros, de que eventos, objetos, fenômenos, etc. referem-se a sua pessoa (por exemplo, a crença de que as pessoas no rádio ou na televisão estão falando com ou sobre o paciente).

- g) **delírio de auto-acusação**: falso sentimento de remorso ou culpa.
- h) **delírio de controle**: falsa convicção de que a própria vontade, os pensamentos ou sentimentos estão sendo controlados por forças externas: i) **Roubo** de pensamento: crença de que os próprios pensamentos foram removidos da mente por outras pessoas ou forças; ii) **Inserção** de pensamentos: certeza de que os seus pensamentos estão sendo implantados na sua mente por outras pessoas ou forças; iii) **Irradiação** do pensamento: situação em que os próprios pensamentos podem ser ouvidos por outros, como se estivessem sendo transmitidos por ondas eletromagnéticas; iv) **Controle** dos pensamentos: situação em que os próprios pensamentos estão sendo controlados por outras pessoas ou forças.
- i) **delírio de infidelidade** (ciúme delirante): falsa crença, derivada de ciúme patológico, de que o parceiro está sendo infiel.;
- j) **erotomania**: crença infundada de ser objeto de paixão de outrem;
- k) **pseudologia fantástica**: um tipo de mentira, na qual a pessoa crê na realidade de suas fantasias e age de acordo com elas.

3.3. Valorização das alterações da sensopercepção e do pensamento

A magnitude da alteração deve ser considerada para avaliação do quadro. Por exemplo, **vozes de chamamento** são comuns em pacientes deprimidos ou como experiência eventual em pessoas sem psicopatologia conhecida, ditas normais, e não devem ser valorizadas; elas isoladamente não definem uma condição psicótica. Mais proeminentes, no entanto, têm caráter patológico, como, por exemplo, quando um paciente esquizofrênico ouve uma voz que lhe manda executar determinada ação, desde algo inócua como “coloque a tampa na panela”, até ordens potencialmente mais graves como “você deve morrer” ou “mate o vizinho”. Tais alucinações são chamadas de **vozes de comando**. As **vozes de crítica**, ou **de comentário**, referem-se àquelas alucinações que tecem geralmente uma reprimenda ao paciente. Importantes para a consideração da gravidade do caso são as alucinações com caráter excepcional, quer pelo conteúdo, que pode ser completamente desagregado e/ou inverossímil, quer pela forma, por exemplo quando o paciente ouve mais de uma voz

simultaneamente, às vezes conversando ou brigando entre si. São as chamadas alucinações **proeminentes** ou **bizarras**.

	Humor Deprimido	Humor Eufórico
Delírio Congruente	Acredita ser responsável por uma catástrofe natural ou acidente no qual não teve participação direta.	Acredita que há um plano de uma entidade superior para que ele seja responsável pelo aperfeiçoamento das formas de vida no planeta
Delírio Não- Congruente	Acredita ser capaz de irradiar seu pensamento ou de ler o pensamento de alguém.	Acredita que perdeu todos os seus bens, baseado em falsa crença, obviamente.
Alucinação Congruente	Paciente vê vultos escuros, que associa ao sentimento de que vai morrer ou de que está muito doente.	Paciente ouve vozes falando das suas qualidades, dons, poderes e posses.
Alucinação Não- Congruente	Não envolve conteúdo de culpa, punição merecida ou inadequação.	Não envolvem temas como grande poder ou valor.

Tanto os delírios quanto as alucinações, por exemplo, podem estar congruentes ou incongruentes com o humor do paciente. Quando o conteúdo da alteração é neutro é classificado como não-congruente. No quadro anterior mostram-se exemplos de congruência e incongruência com o humor.

3.4. Outras alterações do Exame de Estado Mental

Em princípio qualquer alteração do exame de estado mental é possível de ser encontrada num paciente psicótico, em associação ou em decorrência do quadro. Vejamos.

- a) **Consciência:** estados como a catatonia podem prejudicar a sua avaliação;
- b) **Atenção:** pode estar claramente alterada na psicose, um paciente com alucinações ativas pode estar hipervigil e hipotenaz, por exemplo, assim como um paciente paranóide;
- c) **Orientação:** pode estar alterada tanto auto, quanto alopsiquicamente; se o acometimento for crônico, e mesmo na psicose aguda, pode ocorrer perda completa da orientação temporo-espacial;

- d) **Memória:** alterada, por ex., num paciente paranóide hipervigil com dificuldade de retenção de informações prejudicada pela alteração da atenção;
- e) **Inteligência:** pacientes com transtorno mental, podem apresentar testagens alteradas, além disso a própria avaliação pode estar tecnicamente dificultada, como, por exemplo, num paciente paranóide, desconfiado e não colaborativo;
- f) **Afeto:** são comuns alterações primárias do humor enquanto presentes sintomas psicóticos, assim como alterações secundárias reativas. Por exemplo, o paciente pode apresentar reação depressiva ao perceber as limitações e a deterioração decorrentes de sua patologia, especialmente se for crônica. A privação de sono que a hipervigilância acarreta, muitas vezes, pode trazer alterações como a euforização do humor do paciente.
- g) **Juízo Crítico:** em geral é prejudicado pela psicose;
- h) **Conduta:** solilóquios (quando o paciente fala sozinho, muitas vezes em resposta a alucinações auditivas), seguimento de objetos irreais com o olhar, ou então tentativas de tirar bichos, insetos, inexistentes de seus lençóis ou de seu braço, por exemplo; agitação psicótica, agressividade, e catatonia, entre outras alterações;
- i) **Linguagem:** são chamativas algumas alterações, como a ecolalia, ou a tartamudez em alguns pacientes.

4. Transtornos psicóticos primários (segundo o DSM-IV)

a) Esquizofrenia

Quadro com duração mínima de 6 meses, incluindo pelo menos 1 mês de sintomatologia da fase ativa, ou seja, que se caracteriza pela presença de dois ou mais dos seguintes sintomas: delírios, alucinações, discurso desorganizado, comportamento amplamente desorganizado ou catatônico e sintomas negativos. Implica também outros critérios, como desempenho prejudicado das atividades do dia-a-dia (escolares, domésticas) e ausência de síndrome depressiva ou maníaca completa (caso presente, desde que desenvolvida após o surgimento dos sintomas psicóticos, ou de menor duração do que a da síndrome psicótica). Algumas alucinações específicas são muito sugestivas (em especial as auditivas), o afeto costuma estar embotado, e outros sintomas negativos podem estar presentes.

A esquizofrenia também pode ser vista como uma síndrome, englobando várias manifestações ligeiramente diferentes da condição básica. Assim a expressão "transtornos

esquizofrênicos" é mais adequada representando um grupo de condições com diferentes etiologias. Múltiplos fatores etiológicos devem ser responsáveis pela síndrome, sendo reconhecido o **fator genético** como o principal para a condição. O risco populacional é de cerca de **1%**, próximo à sua **prevalência**, que não varia muito geograficamente e se mantém relativamente constante ao longo de várias décadas. O risco da morbidade para um familiar de primeiro grau é entre 5 a 50 vezes maior do que o populacional. Estudos com gêmeos mostram uma concordância de 10 a 19% para os dizigóticos e de 35 a 48% para os monozigóticos. Os **fatores ambientais** também se fazem presentes. Acredita-se que eventos adversos no período embrionário e também no período perinatal possam estar associados à etiologia da esquizofrenia. Há uma maior prevalência de esquizofrenia nos níveis sócio-culturais mais baixos. Não há evidência quanto a ser tal fato causa ou conseqüência da doença.

A esquizofrenia apresenta uma prevalência entre 1 e 1,5% na população geral, sendo registrados entre 7 a 14 novos casos ao ano para cada 100.000 habitantes. Acomete homens e mulheres aproximadamente na mesma proporção. A idade média da primeira hospitalização é de 15 a 24 anos em homens e dos 25 aos 34 anos em mulheres. O início da esquizofrenia antes dos 10 anos ou após os 50 anos é relativamente raro. O risco de suicídio ao longo da vida está por volta dos 10 aos 13%. Alguns estudos têm mostrado que os homens são mais propensos que as mulheres a sofrerem comprometimento pelos sintomas negativos e que as mulheres, em geral, apresentam melhor prognóstico, talvez por fatores hormonais, talvez por melhor ajustamento sócio-cultural após o acometimento pela doença.

Os sintomas característicos da esquizofrenia podem ser agrupados em positivos (floridos ou produtivos) e negativos (déficits). Os **sintomas positivos** são mais freqüentemente as alucinações auditivas (sendo as táteis, visuais e olfativas mais raras), delírios (persecutórios, de grandeza, de ciúmes, somáticos, místicos, fantásticos), perturbações da forma e do curso do pensamento (como incoerência, tangencialidade, desagregação e falta de lógica), comportamento desorganizado, bizarro, agitação psicomotora e negligência dos cuidados pessoais. Os **sintomas negativos** são pobreza do conteúdo do pensamento e da fala, embotamento ou rigidez afetiva, sensação de não conseguir sentir prazer ou emoções, isolacionismo, ausência ou diminuição de iniciativa, de vontade, falta de persistência em atividades laborais ou escolares e déficit de atenção. A caracterização de sintomas positivos e negativos tem grande utilidade no acompanhamento e manejo farmacológico dos pacientes.

A esquizofrenia é assim classificada: **paranóide** (com idéias delirantes de perseguição e grandeza proeminentes e alucinações correspondentes), **catatônica** (com agitação e/ou

estupor, que podem se alternar, além de negativismo e posturas bizarras), **desorganizada** (antigamente chamada de hebefrênica, com extremo prejuízo no funcionamento social e pessoal, com marcada perda de coerência e associações, podendo apresentar maneirismos particulares), e um quarto tipo, chamado **indiferenciado**, onde não se observa a predominância de nenhum dos três padrões anteriores.

O início da esquizofrenia tipicamente ocorre entre o final da adolescência e meados da terceira década de vida. O início antes da adolescência ou na velhice é raro. Nas mulheres o início pode ser mais tardio, e também com maior propensão a sintomas proeminentes do humor e, comumente, com um melhor prognóstico. São considerados **fatores de bom prognóstico**: o início agudo dos sintomas e o curso episódico, o início tardio da doença, a presença de fatores precipitantes, a presença de sintomas afetivos, as formas catatônica e paranóide, bem como um bom funcionamento social e pessoal prévio ao acometimento. De outro lado os **fatores de mau prognóstico** são: início precoce e insidioso dos sintomas, ausência de fatores precipitantes ou de sintomatologia de humor, a forma desorganizada e personalidade esquizóide prévia ao acometimento da doença.

b) Transtorno Esquizofreniforme

É semelhante à esquizofrenia, porém de mais curta duração (de 1 a 6 meses) e sem deterioração funcional tão acentuada como na esquizofrenia.

Acomete cerca de 0,2 da população, com incidência algo maior (em torno de 0,1% ao ano) do que a da esquizofrenia, mesmo porquê exige menor tempo de sintomatologia para que seus critérios sejam satisfeitos. Provavelmente é mais comum em mulheres e nos adultos jovens e adolescentes. Faltam estudos epidemiológicos mais detalhados. Parece existir maior associação familiar com transtornos de humor do que com a esquizofrenia. O prognóstico é variável. São considerados fatores de bom prognóstico: início dos sintomas psicóticos proeminentes dentro de quatro semanas após a primeira alteração perceptível do comportamento ou funcionamento habitual, a confusão ou perplexidade no auge dos sintomas psicóticos, bom funcionamento social e ocupacional pré-mórbido, ausência de afeto plano ou embotado e tempo de doença breve. São comuns episódios depressivos após a crise esquizofreniforme. De modo geral, tem melhor prognóstico do que a esquizofrenia.

c) Transtorno Esquizoafetivo

É um diagnóstico de exceção, na impossibilidade de ser feito diagnóstico diferencial entre esquizofrenia e transtorno afetivo maior com manifestações psicóticas. Trata-se de uma perturbação na qual um episódio de humor e sintomas da fase ativa da esquizofrenia ocorrem juntos, precedidos ou seguidos pelo menos por duas semanas de delírios ou alucinações sem sintomatologia proeminente de humor.

Trata-se de uma categoria nosológica relativamente nova, embora suas primeiras descrições remontem ao início do século XX, e cujo entendimento ainda é discutido. Teoricamente é uma alternativa diagnóstica interessante capaz de englobar casos que apresentam características psicóticas e de humor proeminentes e da mesma ordem de importância. Faltam estudos epidemiológicos mais acurados, contudo acredita-se que a sua prevalência seja em torno de 0,8%. Na prática clínica, costuma ter lugar como um diagnóstico preliminar, que algumas vezes pode evoluir para um diagnóstico mais fundamentado de esquizofrenia ou de transtorno de humor bipolar, com o seguimento do paciente. De modo geral, apresenta um prognóstico intermediário entre o da esquizofrenia e o do transtorno bipolar. Os pacientes que apresentam o subtipo depressivo tem prognóstico que se aproxima ao da esquizofrenia. Aqueles com o subtipo bipolar tem prognóstico que lembra o do transtorno afetivo bipolar do tipo I.

d) Transtorno Delirante

Delírios persecutórios, de ciúmes, hipocondríacos, somáticos, grandiosos, erotomaníacos ou outros. Os delírios não devem ser bizarros e devem durar pelo menos 1 mês, sem outros sintomas da fase ativa da esquizofrenia (não costuma haver alucinações e, se presentes, não são proeminentes, também não há incoerência do pensamento ou afrouxamento das associações). O afeto está de acordo com o conteúdo do pensamento (desconfiança e raiva, hostilidade).

Mais incomum do que a esquizofrenia, é uma condição relativamente rara (2 a 8 % das internações por psicose) e, além disso, é muito comumente subdiagnosticado. A prevalência é estimada em 0,03% da população, com uma incidência anual de 1 a 3 casos por 100.000 habitantes. A idade de início é de aproximadamente 40 anos, podendo variar tão amplamente como dos 25 aos 90 anos. Muitos pacientes são casados e têm emprego fixo. Pode haver alguma associação com imigração recente ou baixo nível sócio-econômico. Menos de ¼ dos

pacientes com transtorno delirante vão apresentar, no seguimento, esquizofrenia e menos de 10% deles evoluem para transtorno de humor. Dos restantes, mais da metade recuperam-se completamente, 20% melhoram e 30% não apresentam mudanças do quadro. Comumente apresenta fator desencadeante, o qual também é considerado um fator de bom prognóstico.

e) Transtorno Psicótico Breve

É uma perturbação psicótica que dura pelo menos 1 dia e tem remissão dentro de 1 mês, devida ou não a um importante fator desencadeante ambiental (morte de familiar significativo, importante mudança sócio- ocupacional, etc.) ou com início no período pós-parto.

Parece ocorrer mais frequentemente entre o final da segunda década de vida e o início da terceira, sendo provavelmente mais comum em mulheres. Faltam estudos epidemiológicos mais abrangentes. Um estudo realizado com recrutas estimou, neste grupo, uma incidência de 1,4 casos por 100.000 ao ano. Parece ser mais comum em pessoas com transtorno de personalidade pré-existente, em imigrantes e nas classes sociais mais baixas; contudo tais impressões ainda careçam de comprovação baseada em evidências. Em geral é um transtorno com bom prognóstico. Entre 50 e 80% das pessoas que o apresentam não vão desenvolver problemas psiquiátricos adicionais. Contudo o suicídio é uma preocupação importante na fase psicótica e na fase depressiva pós-psicótica.

f) Transtorno Psicótico Compartilhado (*folie à deux*)

O delírio desenvolve-se em um indivíduo no contexto de um relacionamento próximo com outro indivíduo que também apresenta o delírio, e na ausência de outro distúrbio psicótico (esquizofrenia ou transtorno de humor com sintomas psicóticos).

g) Transtorno Psicótico Devido a uma Condição Médica Geral

Como a denominação indica, os sintomas psicóticos devem, no caso, decorrer de uma condição médica geral preexistente. Será discutido mais detalhadamente na seção 8.

h) Transtorno Psicótico Induzido por Substância

Os sintomas psicóticos são considerados uma consequência fisiológica direta de uma droga de abuso, medicação ou exposição a determinadas substâncias com tal particularidade. Será discutido mais detalhadamente na seção 8.

i) Transtorno Psicótico sem Outra Especificação

É uma categoria incluída para classificar os quadros psicóticos que não satisfaçam os critérios para as condições vistas acima, ou então para aquelas sobre as quais não existam informações em quantidade e qualidade necessárias para o diagnóstico (Inclui a psicose puerperal).

5. Quadros psicóticos secundários a Transtorno de Humor

a) Na Depressão

Os pacientes deprimidos com perturbação da sensopercepção ou do pensamento, como delírios e alucinações são identificados como tendo um episódio depressivo maior com aspectos psicóticos. Alguns clínicos também usam o termo depressão psicótica para descreverem pacientes deprimidos maciçamente regressivos (por exemplo, em mutismo, que não tomam banho ou se sujam), mesmo na ausência de delírios e alucinações. Esses pacientes são provavelmente melhor descritos como tendo uma depressão catatônica. Os delírios ou as alucinações consistentes com o humor deprimido são conhecidos como congruentes com o humor, e incluem idéias de culpa, pecado, inutilidade, pobreza, fracasso, perseguição e doenças somáticas terminais (por ex. câncer ou ter o cérebro apodrecido). O conteúdo dos delírios ou alucinações incongruentes com o humor deprimido envolvem temas grandiosos de enorme poder, conhecimento e valor (por exemplo a crença de ser o Messias). Alucinações podem ocorrer na depressão psicótica mas são relativamente pouco frequentes.

b) Na Mania

Os delírios estão presentes em 75% dos pacientes maníacos. Os delírios maníacos congruentes com o humor freqüentemente envolvem grande riqueza, habilidades ou poder.

Delírios e alucinações bizarras e não-congruentes também são vistas na mania. O conteúdo do pensamento inclui temas de autoconfiança e auto-engrandecimento. O funcionamento cognitivo do estado maníaco caracteriza-se por um fluxo de idéias desenfreado e acelerado. Além disso 75% de todos os pacientes maníacos são agressivos e ameaçadores. Pacientes que costumam ameaçar figuras importantes na sociedade (o Presidente da República ou pessoas famosas, p. ex.) mais comumente têm Transtorno de Humor Bipolar do tipo I na vigência de um episódio maníaco do que esquizofrenia.

6. O Luto Patológico: quando é psicótico ?

Quando o curso da lamentação e do luto é anormal pode-se estar diante do risco de de **luto patológico**. Este pode assumir diversas formas, indo desde uma tristeza ausente ou protelada até uma tristeza excessivamente intensa e prolongada e mesmo uma tristeza associada com ideação suicida ou **francos sintomas psicóticos**. As pessoas com maior risco de ter um luto anormal são aquelas que sofrem perda de modo súbito ou em circunstâncias terríveis, socialmente isoladas, que se acreditam responsáveis (real ou imaginariamente) pela morte, as que têm uma história de perdas traumáticas e aquelas com um relacionamento ambivalente ou muito dependente do ente perdido. Formas patológicas podem ocorrer quando **alguns dos aspectos do luto normal são distorcidos ou intensificados em proporções psicóticas**: identificação maciça com a pessoa perdida, como acreditar ser o próprio falecido, ou de estar morrendo da mesma causa, por exemplo. Ouvir uma voz fugaz e temporária da pessoa que faleceu pode ser normal, porém alucinações auditivas persistentes, intrusivas e persistentes não são normais. Negar certos aspectos que envolvam a morte é considerado normal, mas negar a morte, ou, de outro modo, a crença de que a pessoa falecida ainda está viva é uma crença delirante.

7. Psicose Puerperal

A psicose pós parto, um dos exemplos de psicose sem outra especificação, de acordo com o DSM-IV, é uma síndrome que se caracteriza, mais frequentemente, por sintomas depressivos, delírios e pensamentos da mãe sobre ferir ao bebê ou a si mesma. A idéia de suicídio ou de infanticídio deve ser cuidadosamente monitorada, já que algumas mães podem agir de acordo com tal ideação. A maioria dos estudos disponíveis aponta para uma estreita

correlação entre a psicose pós-parto e os transtornos de humor, em especial o transtorno bipolar e o transtorno depressivo maior.

A psicose pós-parto acontece aproximadamente em 1,5 em cada 1000 partos. Pouco mais da metade das mulheres acometidas é **primípara** e metade dos casos acontece em partos que sofreram **complicações perinatais não-psiquiátricas**. Metade das mulheres acometidas tem **história familiar de transtorno do humor**.

Quase dois terços das mulheres pode apresentar um novo episódio do transtorno no ano seguinte ao parto, o que confirma quase sempre um transtorno de humor, e apenas raramente transtorno psicótico primário. Etiologicamente são apontados fatores hormonais como o declínio abrupto da progesterona, assim como fatores psicodinâmicos e estressores pré e perinatais, envolvendo conflitos em relação à maternidade e ao relacionamento conjugal, por exemplo.

Os sintomas da psicose pós-parto, muitas vezes, começam alguns dias após o parto, embora o tempo médio de início seja de duas a três semanas e, quase sempre, dentro de oito semanas após o parto. Caracteristicamente as pacientes costumam apresentar queixas de **fadiga, inquietação e insônia, comumente com episódios de insônia e instabilidade emocional**. Quando ocorre agravamento do quadro começam os sintomas de desconfiança, confusão, incoerência e afirmações irracionais. Mesmo preocupações obsessivas acerca da saúde e bem-estar do bebê podem ocorrer. Os **delírios** podem estar presentes em 50% de todas as pacientes e as **alucinações** em 25% delas. Queixas relacionadas à incapacidade de mover-se, ficar de pé ou caminhar são também comuns.

A paciente pode não ter o desejo de cuidar do seu bebê, sentir que não o ama e, em alguns casos, desejar ferí-lo, ou a si mesma, ou a ambos. O conteúdo delirante pode envolver a idéia de que o bebê está “errado”, de que tem algum defeito, ou de que foi trocado e não é o legítimo. Pode inclusive haver negação do parto, expressão de pensamentos de que não é casada, ser virgem, perseguida, influenciada ou perversa. As alucinações podem ocorrer com conteúdo similar e envolver vozes que dizem à paciente para matar o bebê.

No diagnóstico diferencial devem ser consideradas as condições médicas gerais que podem levar a uma disfunção psicótica do pensamento, inclusive o uso de certos anestésicos, como a pentazocine, ou anti-hipertensivos durante a gestação. Hipotireoidismo, Síndrome de Cushing e infecções devem ser excluídas.

Nas mulheres com história prévia de Transtorno do Humor, deve-se manter a classificação deste distúrbio. A psicose pós-parto não deve ser confundida com a tristeza pós-parto, uma condição normal que ocorre em até 50% das mulheres, sendo, esta última,

autolimitada, durando apenas alguns dias e se caracterizando por choros, ansiedade, fadiga e irritabilidade, começando logo após o parto e diminuindo ao longo da primeira semana.

Na psicose pós-parto a presença de episódios psicóticos floridos é usualmente precedida por sinais prodrômicos (insônia, fadiga, agitação, humor instável e déficits cognitivos leves). Uma vez que a psicose se instaure a paciente passa a representar um risco iminente para si própria e para o seu nenê, assim como para outras pessoas e, eventualmente, outros bebês. Muitas vezes torna-se necessária a internação hospitalar. Estudos mostram taxas de suicídio de até 5% e infanticídio de 4% nesta situação. O episódio psicótico pode sofrer recorrência, especialmente dentro do primeiro ano pós-parto.

Perdas gestacionais também podem cursar como a psicose pós-parto.

8. Psicose Devida a Condição Médica Geral e ao Uso de Substâncias

Sintomas psicóticos podem ser causados por uma ampla faixa de condições médicas não-psiquiátricas e serem induzidos por uma ampla gama de substância. Quando a psicose é assim determinada, o diagnóstico mais apropriado pode especificar **transtorno psicótico devido a uma condição médica geral, transtorno catatônico devido a uma condição médica geral e transtorno psicótico induzido por substância**. As manifestações psiquiátricas de muitas das condições médicas não-psiquiátricas podem surgir muito precocemente, muitas vezes, até precedendo os demais sintomas. Portanto deve-se considerar uma ampla gama de possibilidades no diagnóstico diferencial, mesmo na ausência de sintomas físicos evidentes.

Ao proceder a avaliação diagnóstica de um paciente psicótico cabe seguir três diretrizes gerais:

- a) buscar persistentemente condição médica não-psiquiátrica se o paciente exibir sinais e/ou sintomas incomuns ou raros ou qualquer variação no nível de consciência;
- b) tentar obter história familiar completa, incluindo história de transtornos médicos, neurológicos, psiquiátricos ou de doença genética;
- c) considerar a presença de doença clínica subjacente, mesmo naqueles pacientes com diagnóstico prévio de esquizofrenia ou de outro transtorno psicótico definido, pois estes têm igual possibilidade de ocorrência patológica – por exemplo, um tumor de encéfalo – como os não psicóticos.

Abaixo listamos uma série de condições primariamente não-psiquiátricas que podem cursar com psicose. Algumas destas condições serão, ou já foram, em função da sua prevalência ou relativa importância, abordadas neste texto.

Uso de substâncias psicoativas

Fenciclidina (PCP) e alucinógenos: intoxicação aguda e *flashbacks*

Anfetamina e outros psicoestimulante: especialmente uso crônico

Uso de maconha, com ataques de pânico e, eventualmente, psicose

Abstinência de álcool: quando cursa com alucinose (devido à sua alta prevalência e relevância, será abordada mais detalhadamente a seguir, sob o título **Psicose e Alcoolismo**)

Abstinência de hipnóticos ou sedativos

Outras drogas tóxicas ou exposições

Anticolinérgicos, inclusive os prescritos e drogas de auto-medicação, cogumelos venenosos

Glicocorticóides e ACTH (hormônios anabolizantes)

Toxicidade por digitálicos

L-dopa e outros agonistas dopaminérgicos

Isoniazida

Metais pesados

Dissulfato de carbono

Intoxicação por monóxido de carbono

Alterações metabólicas

Hipoglicemia

Encefalopatia hepática inicial

Porfíria aguda intermitente

Síndrome de Cushing e, mais raramente, Doença de Addison

Hipo e hipercalcemia

Hipo e hipertireoidismo

Pancreatite aguda

Síndromes paraneoplásicas

Homocistinúria

Causas nutricionais

Deficiência de tiamina (Síndrome de Wernicke-Korsakoff)

Deficiência de niacina (pelagra)

Deficiência de vitamina B₁₂

Neurológicas e genéticas

Encefalites, meningites e abscessos cerebrais

Neurosífilis

Lupus Eritematoso Sistêmico

Doença de Wilson

Doença de Huntington

Epilepsia, especialmente de lobo temporal, ou com crises parciais complexas

Neoplasia do Sistema Nervoso Central

Acidente Vascular Cerebral

Doença de Alzheimer inicial

Encefalopatia hipóxica

Hidrocefalia de pressão normal

Doença de Creutzfeld-Jakob

Lipoidose cerebral

Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA/HIV)

Doença de Fabry

Doença de Fahr

Encefalite por Herpes vírus

Leucodistrofia metacromática

Doença de Hallervorden-Spatz

8.1. Transtorno psicótico induzido pelo uso ou abstinência de álcool

Na Síndrome de Abstinência de Álcool

Na abstinência de álcool, seja por redução ou cessação do uso pesado pode ocorrer uma síndrome característica, a síndrome de abstinência. Esta inclui dois ou mais dos seguintes sintomas: hiperatividade autonômica (por exemplo sudorese ou pulso acima de 100 bpm); tremor aumentado nas mãos; insônia; náuseas e vômitos; **alucinações ou ilusões visuais**,

táteis ou auditivas tansitórias; agitação psicomotora; ansiedade e convulsões do tipo grande mal. Quando ocorrem alucinações ou ilusões deve-se especificar **Síndrome de Abstinência ao Álcool com Perturbações Sensoriais**.

A **alucinose devido ao álcool** ocorre após um decréscimo nos níveis séricos de álcool ao final de um extenso período de intoxicação. Alucinações auditivas podem começar enquanto o paciente está bebendo ou após um período variável de abstinência (de poucas horas a semanas ou mais). A maioria dos casos começa dentro de poucos dias da última ingesta. As alucinações podem começar como zumbidos, murmúrios ou estalidos e progridem para vívidas alucinações acusatórias com conteúdo ameaçador para o paciente e/ou para sua família. Além disso o paciente pode ter visões fugazes e delírios de uma natureza persecutória. O paciente pode levar tais alucinações a sério e apresentar-se **potencialmente suicida ou homicida**. A função cognitiva está afetada e a maioria dos pacientes melhora espontaneamente entre 1 e 6 dias. Menos de 5% dos indivíduos que desenvolvem Abstinência ao Álcool apresentam sintomas como hiperatividade autonômica grave, tremores e *Delirium*. Esta última condição apresenta grande mortalidade, podendo chegar a cifras como 10 a 20 %. Convulsões tônico-clônicas generalizadas (grande mal) ocorrem em menos de 3% dos casos. O *Delirium Tremens* inclui perturbações na consciência e na cognição, bem como alucinações visuais, táteis ou auditivas. Comumente, neste caso, há condição médica geral subjacente, como insuficiência hepática, anemia, sangramento gastrointestinal, seqüelas de traumatismo cranio-encefálico, hipoglicemia, pneumonia, desequilíbrio hidroeletrólítico, ou estado pós-operatório.

Vários achados clínicos nos ajudam a distinguir a alucinose alcoólica de esquizofrenia. Esta última se desenvolve mais ou menos insidiosamente em pessoas com menos de 40 anos; por outro lado a maioria dos pacientes com alucinose alcoólica tem um episódio agudo aos 40 ou 50 anos de idade após 10 anos ou mais de um uso intenso de álcool (*heavy drinking*). Nos pacientes com alucinose alcoólica não costuma haver história familiar de esquizofrenia, enquanto esta é mais comum, obviamente, nos casos de esquizofrenia. Além disso os pacientes com esquizofrenia exibem vários traços de personalidade do tipo esquizóide, o que não é particularmente comum nos que têm psicose devido ao uso de álcool. Estes não costumam ter, também, sinais de desorganização formal do pensamento, embora possam ter 2 a 3 dias de desorientação, especialmente temporal. A alucinose alcoólica pode, todavia, ser confundida com reações agudas por intoxicação com diversas drogas. Uma história detalhada é essencial nestes casos.

Na Paranóia

Pacientes com personalidade paranóide ou um transtorno paranóide podem ficar flagrantemente delirantes após a ingestão de álcool. Alguns investigadores postulam que a paranóia alcoólica não exista por si mesma; a intoxicação pelo álcool simplesmente traz à tona ideias delirantes que já estavam presentes na própria estrutura de personalidade do paciente. **Ressentimento, raiva e comportamento impulsivo caracterizam estes pacientes paranóides intoxicados.** São muito comuns os **delírios de traição**. Os pacientes com exacerbação de delírios paranóides secundários a ingestão de álcool muitas vezes precisam ser hospitalizados até que os sintomas agudos entrem em remissão. Antipsicóticos, alguma forma de psicoterapia de apoio e a evitação do uso de álcool podem ajudar a prevenir a recidiva do quadro, contudo o prognóstico é sempre reservado porque este tipo de paciente em geral não adere bem ao tratamento.

9. Fazendo o diagnóstico diferencial

Conceitualmente é importante observar que, uma vez entendidas as principais categorias nosológicas que cursam com psicose, a síndrome psicótica em avaliação pode, a priori, ser classificada numa das cinco situações abaixo. Aos dois primeiros itens correspondem os tópicos discutidos anteriormente. Contudo algumas vezes podemos estar na presença de pacientes simuladores, da Síndrome de Münchausen, ou mesmo de transtornos de personalidade. Estas três últimas condições precisam ser também consideradas na avaliação diagnóstica.

- a) **Psicose** (pode-se mesmo ler Síndrome Psicótica): nítido prejuízo do teste da realidade, evidenciado por delírios, alucinações, pensamento incoerente, nítido afrouxamento das associações, pobreza do conteúdo do pensamento, pensamento nitidamente ilógico, conduta bizarra ou grosseiramente desorganizada, ou ainda catatônica.
- b) **Psicose Secundária à Condição Médica Geral (“Síndrome Cerebral Orgânica”)** (alucinação ou delírio e outras): havendo psicose e fator orgânico conhecido pela história e/ou exames complementares (doença clínica subjacente,

como infecções sistêmica ou do próprio Sistema Nervoso Central, desequilíbrio hidroeletrólítico, intoxicações, na síndrome de abstinência, em diversas condições neurológicas, no *delirium*, epilepsia, disfunções hormonais, entre outras causas) ou história de abuso de substâncias psicoativas. Cabe salientar que epilepsia de lobo temporal é uma patologia que pode mimetizar qualquer transtorno psiquiátrico e muito freqüentemente quadros esquizofreniformes.

- c) **Simulação de Psicose:** sintomas sob o controle voluntário e com objetivos obviamente reconhecíveis, o paciente deseja que alguém acredite que está psicótico, o que está geralmente associado a ganho secundário (aposentadoria, isenção legal ou judicial, resolução de situação social ou familiar).
- d) **Transtorno Factício/Pantomimia, Síndrome de Münchhausen:** São sinônimos para a condição que vigora quando os objetivos não são reconhecíveis, mas, ainda assim os sintomas estão sob controle voluntário do paciente, como na simulação.
- e) **Transtornos de Personalidade:** uma variedade de transtornos de personalidade pode apresentar-se com algumas características que lembram os quadros psicóticos: os transtornos de personalidade esquizotípica, esquizóide e borderline são os transtornos de personalidade com sintomas mais parecidos. Estes, ao contrário da esquizofrenia, por exemplo, têm sintomas mais leves, uma história de presença durante toda a vida do paciente e ausência de uma data identificável de início.

Parâmetros auxiliares para o diagnóstico diferencial

a) Curso clínico

O curso da doença manifestada pode fornecer importantes elementos para auxiliar o diagnóstico diferencial. A psicose reativa breve, a psicose pós-parto e o luto psicótico são exemplos de condições onde o início mais abrupto, tem curso mais episódico e costuma estar associado a eventos desencadeantes. Já a esquizofrenia e o transtorno delirante por outro lado tem início mais insidioso e são mais perenes depois de instituídos. Num outro extremo os

Transtornos de Personalidade mostram sintomas durante toda a vida do indivíduo, não mostrando caráter episódico.

Curso	Diagnóstico e correlações
Início abrupto dos sintomas, duração de dias , sem pródomos, episódica	<p>Psicose Reativa Breve (pesquisar eventos estressores)</p> <p>-com freqüência associada a transtorno afetivo</p> <p>-com freqüência induzida pelo uso de substância psicoativa, ou secundária à condição clínica</p> <p>Psicose puerperal (pós-parto)</p> <p>Luto psicótico</p>
Início insidioso, duração de semanas a meses, com pródromos (isolacionismo, alteração do comportamento)	<p>Esquizofrenia</p> <p>Transtorno Delirante</p> <p>-deve-se observar se há presença prévia de retardo mental</p>

b) Faixa etária

Faixa etária	Quadro psicótico mais comum
Adolescência (11-18 anos)	transtornos esquizofrênicos e psicoses reativas
Vida Adulta Primeira fase (18-30 anos)	transtornos esquizofrênicos e psicoses reativas
Vida Adulta Segunda fase (31-64 anos)	transtornos afetivos ou do humor, com sintomas psicóticos
Velhice (65 anos ou mais)	psicoses orgânicas (síndromes cerebrais orgânicas) e transtornos afetivos do humor (depressões).

c) Sintomas e sinais associados

Os Trastornos de humor e as condições médicas não psiquiátricas devem ter seus elementos diagnósticos investigados na tentativa de explicar o quadro psicótico observado, o qual pode, muitas vezes ser decorrente apenas de uma destas condições.

Sintomas e sinais associados	Diagnóstico e correlações
Maníacos e ou depressivos	Transtorno do Humor com sintomas psicóticos Transtorno Esquizoafetivo
De outras patologias (sinais neurológicos focais, alteração do sensorio, déficit cognitivo, cefaléia, crises epiléticas, febre, perda de peso, hemograma alterado, entre outras)	Tumor cerebral, epilepsia, doenças cerebrovasculares, demência, traumatismo crânio-encefálico; Doenças infecciosas (neurossífilis, herpes simples, meningites, SIDA, neurocisticercose) Doenças inflamatórias (lupus eritematoso sistêmico) Doenças endócrinas (Cushing) Neoplasia, porfiria e outras condições

d) História do uso de substâncias psicoativas

A história do uso de medicações e substâncias, lícitas ou não, deve ser avaliada.

Uso de substância psicoativa	Classe ou tipo
Drogas de abuso, intoxicações ou abstinência	Anfetaminas, cocaína, plantas alucinógenas, Cannabis sativa, cafeína (em altas doses), álcool, barbitúricos, solventes
Drogas de uso terapêutico	Agonistas dopaminérgicos: L-dopa, bupropiona, bromocriptina, seleginina; Bloqueadores dos canais de cálcio, cimetidina, corticóides, teofilina, opióides, hipnóticos

e) História familiar

Nos atuais critérios diagnósticos, quer pelo DSM-IV, quer pela CID-10 não se faz qualquer menção à história familiar de uma determinada doença qualquer. Da experiência clínica sabe-se que a presença de uma história familiar positiva para determinada patologia aumenta o valor preditivo pré-teste dos critérios diagnósticos que estivermos utilizando. De fato, a maioria dos clínicos experientes leva em consideração a história familiar na avaliação diagnóstica de um paciente, ao menos na etapa de elaboração de hipóteses diagnósticas. Há um movimento relativamente amplo, no sentido de incorporar a história familiar como critério para a classificação nosológica. É possível que isto venha a ocorrer nas próximas edições das classificações mencionadas. Por ora, enfatizamos a utilidade clínica de pensarmos na história familiar durante a avaliação de um quadro psicótico qualquer.

10. Manejo da psicose aguda e crônica agudizada

Avaliação inicial

As emergências psiquiátricas são muitas vezes vistas na sala de emergência mas também ocorrem nas unidades de internação e mesmo nas salas de espera e nos consultórios. A maioria delas requer intervenção tanto farmacológica quanto psicoterapêutica. O psiquiatra (ou o clínico geral) deve ser capaz de proceder uma **avaliação rápida e segura**, muitas vezes com informações clínicas limitadas.

Um paciente que seja considerado um perigo para si ou para terceiros, em decorrência de um quadro psicótico, que o coloca em risco de vida ou na possibilidade de grave e iminente dano a si próprio ou a outrem, quer por um estado de agitação psicomotora, por um quadro de acentuada negligência para com os auto-cuidados (como na catatonia, por exemplo), e que não apresenta condições reais de ser tratado em regime ambulatorial, tem **indicação clara para internação hospitalar**. Neste caso o paciente pode e deve ser internado mesmo quando contra a sua própria vontade. Esta conduta deve ter respaldo ético e legal.

Há legislação federal e estadual específica que orientam as internações involuntárias.

Muitas vezes pode-se estar na presença de paciente com psicose crônica agudizada que esteja relativamente sob controle, com riscos mínimos, não agressivo nem suicida, que seja capaz de colaborar com os seus cuidados e que possua uma boa rede de apoio (idealmente, uma família esclarecida, com recursos e disposição suficientes para cuidá-lo, com fácil acesso

aos recursos de saúde no caso de uma piora do quadro). Neste caso pode-se optar pela instituição de uma intervenção **ambulatorial**.

O tratamento, via de regra, é sintomático. Está indicado o uso de medicação antipsicótica em praticamente todas as situações. A avaliação de cada situação em suas particularidades, e, sobremaneira, o diagnóstico, será importante para determinar o regime, a dose e o tempo de uso da medicação. Na esquizofrenia, que é uma condição crônica, faz-se necessário, em geral, o uso de medicação em dose plena. Em situações mais agudas, como por exemplo, quadros de *delirium*, indica-se o uso de doses baixas e por poucos dias. Nas emergências, é freqüentemente necessário sedar o paciente medicamentosamente. Eventualmente, torna-se necessário o uso de **contenção mecânica**. Tal procedimento deve ser executado por equipe treinada e em ambiente adequado (11).

O manejo do paciente psicótico implica necessariamente a **avaliação clínica**, que é feita, também, com base no relato dos familiares e convíveres, mas fundamentalmente da anamnese com o próprio paciente. A entrevista, por si só, nos evidencia muito da sintomatologia psicótica, a qual pode ser inferida através de perguntas que visem elucidar aspectos sobre alucinações, delírios e outras alterações do pensamento, bem como da própria conduta apresentada pelo paciente. Mesmo com pacientes muito paranóides é possível, quase sempre, estabelecer um vínculo adequado, com empatia suficiente para obter uma avaliação confiável, desde que sejam atendidas algumas condições: compreender o paciente, bem como a situação em que o mesmo se encontra, geralmente, de intenso sofrimento e confusão.

É possível o acesso às informações necessárias, através da neutralidade empática, com uma postura de não confrontar, nem confirmar, os delírios e interpretações do paciente, com o que o entrevistador pode se manter não incluído na ideação delirante do paciente.

Alguns **cuidados** devem ser tomados:

- a) o *setting*, o **ambiente**: deve propiciar privacidade mas não isolamento, idealmente deve-se dispor de uma sala com apenas duas poltronas e nenhum outro objeto (que possa ser jogado ou utilizado agressivamente), a porta deve permanecer entreaberta e, se possível, deve-se providenciar a presença de seguranças treinados, do lado de fora da sala;
- b) **Posicionamento**: o entrevistador deve situar-se do lado mais próximo à porta, a uma distância prudente;
- c) **Postura**: deve-se deixar o paciente falar abertamente, sem pressioná-lo ou interrompê-lo bruscamente, manter postura serena, cuidando para se manter as

mãos à vista do paciente; deve-se considerar retirar brincos, colares, óculos e gravata.

Agitação psicomotora

As duas classes de medicação mais utilizadas para a agitação aguda são os **antipsicóticos** e os **benzodiazepínicos**, por exemplo o haloperidol e o lorazepam. Qualquer uma dessas drogas pode ser dada por via intravenosa (IV), mas são geralmente utilizadas por injeção intramuscular (IM), usualmente a via mais disponível.

O objetivo principal no controle da agitação aguda é a **tranqüilização rápida**, que consiste num tratamento farmacológico inespecífico, no qual doses repetidas de neuroléptico são utilizadas num curto espaço de tempo. A primeira escolha recai sobre **antipsicóticos de alta potência**, devido ao seus reduzidos efeitos anticolinérgicos, de sedação e hipotensão postural. O haloperidol pode ser usado em doses de 5 mg IM a cada 30 minutos, até o esbatimento dos sintomas ou até um máximo de 45 mg por dia. Durante este procedimento o paciente deve ser monitorizado cuidadosamente. Os sinais vitais devem ser controlados. Deve-se dar especial atenção ao surgimento de convulsões (os neurolépticos reduzem o limiar convulsivante) ou de distonia. Os antipsicóticos, como o haloperidol, têm o risco potencial de causarem reações distônicas agudas. Usualmente os pacientes que já apresentaram tais reações mostram-se muito relutantes em aceitar tal medicação. Nestes casos pode-se optar por outra medicação, embora o cuidado contínuo e a monitorização dos efeitos adversos, como a distonia aguda, permita a sua rápida identificação e a sua quase imediata reversão com o uso de biperideno 2 mg, 1 ampola IM, sem que haja maior sofrimento para o paciente. É preciso considerar que, muitas vezes, protelar a medicação desnecessariamente mantém o paciente em crescentes sofrimento e risco. O **haloperidol** é o fármaco de primeira escolha em idosos e em pacientes com doenças clínicas concomitantes pela sua alta potência associada a um perfil mais favorável de efeitos adversos.

Outra opção bem estabelecida é o uso de **droperidol**, um antipsicótico também da classe das butirofenonas, com absorção mais rápida, início de ação mais precoce e maior poder sedativo, quando comparado ao haloperidol. O droperidol, disponível apenas na apresentação parenteral, pode ser utilizado por via IM, tendo efeito em 2 a 3 minutos após a injeção. A dose média usual é de 2,5 a 10 mg.

Injeções IM de clorpromazina também podem ser utilizadas. O uso de benzodiazepínicos é uma alternativa aos antipsicóticos em casos de agitação, especialmente

naqueles casos secundários ao uso de anticolinérgicos. O inconveniente do uso dos benzodiazepínicos é o risco de depressão respiratória (especialmente nos pacientes com algum tipo de intoxicação ou dano hepático) e o eventual efeito paradoxal (agitação induzida pelos sedativos). Os benzodiazepínicos tem papel fundamental no tratamento dos quadros de intoxicação por fenciclidina, onde o haloperidol poderia causar agravamento do quadro clínico. O lorazepam é usado na dose de 1 a 2 mg IM e o diazepam na dose de 5 a 10 mg IM.

Entre 10 a 20% dos pacientes com esquizofrenia ou com outras condições psicóticas podem exibir comportamento violento ou agressivo. Na prática clínica os pacientes agudamente agressivos têm sido tratados com doses maiores de medicação antipsicótica, mas essa conduta terapêutica não tem uma base sólida de evidência e tampouco eficiência comprovada. De fato, doses mais altas podem causar acatisia e acentuar a irritabilidade. Outras estratégias farmacológicas também têm sido utilizadas, como o uso de anticonvulsivantes, lítio, benzodiazepínicos, betabloqueadores, clonidina e mesmo antidepressivos, em algumas circunstâncias.

Deve-se, desde o atendimento inicial, pesquisar, e evitar, se houver, uso concomitante de medicações ou substâncias que possam estar ligadas ao comportamento agressivo como sedativos e ansiolíticos (álcool, benzodiazepínicos, anticonvulsivantes como o fenobarbital), estimulantes (cocaína, anfetaminas, fenilpropanolamina), antidepressivos (tricíclicos, fluvoxamina, inibidores seletivos da recaptção da serotonina), entre outros, como maconha, esteróides anabolizantes, etc.

Há evidências no sentido de que as drogas antipsicóticas de nova geração (clozapina, risperidona, olanzapina, por exemplo) possam ser eficazes para o tratamento do comportamento agressivo.

A agressividade deve ser avaliada e a agitação, quando presente, tratada. Após o atendimento inicial o manejo do paciente cronicamente agressivo deve ser referido ao especialista.

Risco de suicídio

O suicídio é a **principal causa de morte prematura** em indivíduos com esquizofrenia, e seu risco é aumentado em todos os quadros psicóticos. Estima-se que entre 20 a 40% dos pacientes esquizofrênicos tentarão o suicídio em algum momento de suas vidas, e que aproximadamente 10% morrerão na tentativa.

Os fatores de risco mais comumente implicados nestas condições são os seguintes:

Categoria	Fator de Risco
Sexo	Masculino
Cor	Branca
Estado civil	Não-casado, divorciado ou viúvo
Histórico de Suicídio	História familiar de suicídio, história de tentativa prévia de suicídio
Inteligência	Quociente de inteligência relativamente alto
História vocacional	Desempregado, dificuldades vocacionais precoces, mal desempenho no trabalho
Apoio social	Isolamento social, rede de apoio insuficiente
Condições de saúde física	Presença de doença incapacitante ou grave, crônica, câncer, diálise, infecção pelo HIV/SIDA
História de abuso de substâncias	Abuso de substâncias no presente ou no passado, especialmente álcool
Sintomas depressivos	Sintomas depressivos significativos, episódio depressivo na última visita psiquiátrica, sensação de desesperança, hostilidade, depressão, idealização paranóide, obsessão-compulsiva, hospitalização em que o episódio depressivo foi parte do diagnóstico.
Sintomas psicóticos	Alucinações de comando, associação de sintomas negativos com sintomas positivos proeminentes
Noção da doença	Medo de deterioração mental posterior, noção dos efeitos deteriorativos da esquizofrenia
Recursos Pessoais	Poucas aquisições, insight pobre, afeto pobre, incongruente e pouco controlável, juízo crítico amplamente prejudicado. Crise vital próxima. Remorso em sobreviver nos casos de tentativa.
Curso da doença	Hospitalizações frequentes, alta recente, exacerbações agudas, padrão de piora da doença, recaídas frequentes e reinternações, altos níveis pós-alta de dificuldade psicopatológica e funcional
Extensão da doença	Doença de início recente

Medicação	Não recebendo antipsicóticos ou doses muito baixas (inefetivas) ou muito altas dos mesmos (quando os efeitos colaterais tornam-se mais dificilmente suportados pelo paciente)
-----------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

O clínico geral deve ser capaz de **identificar os fatores de risco** presentes nos pacientes que estiver atendendo e de **promover os primeiros cuidados**, que basicamente envolvem uma atitude compreensiva, procurando entender o paciente e a sua situação. Deve-se **perguntar** claramente sobre a ideação suicida. É um mito pensar que os pacientes podem ser incentivados ao suicídio pela argüição do seu médico. Mais da metade das pessoas que cometeram suicídio procuraram atendimento médico no mês que o precedeu, comumente um clínico geral. Quando se identificar um risco aumentado para o suicídio deve-se indicar tratamento psiquiátrico, que geralmente se constitui em **internação hospitalar** para avaliação e cuidados. Em situações muito particulares, quando se pode contar com uma boa rede de apoio ao paciente, com uma família presente, com recursos de atendimento imediato e com a colaboração do próprio paciente, que ainda mantém juízo crítico razoavelmente preservado, pode-se optar pelo que se chama de internação domiciliar, com acompanhamento de um especialista. Casos onde não se puder excluir um risco aumentado para o suicídio, ou aqueles de mais difícil avaliação, devem ser encaminhados prontamente para um especialista e preferencialmente para uma avaliação de emergência psiquiátrica.

BIBLIOGRAFIA

1. OSÓRIO CMS, ABREU PBA, CAMOZZATO A, LOBATO MI. **Psicoses**. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ. Medicina Ambulatorial: Condutas Clínicas em Atenção Primária, 2ª edição, capítulo 93, pág. 563-575. Editora Artes Médicas. Porto Alegre, 1996.
2. KAPLAN HI, SADOCK BJ, GREBB JA. **Compêndio de Psiquiatria**. Ciências do Comportamento e Psiquiatria Clínica, 7ª edição. Editora Artes Médicas. Porto Alegre, 1997.
3. LARA D, BELMONTE-DE-ABREU P. **Psicoses Agudas e Crônicas Agudizadas**. In: Kapczinski F, Quevedo J, Schmitt R, Chachamovich E. Emergências Psiquiátricas. Artmed Editora Ltda. Porto Alegre, 2001.
4. GHISOLFI ES, BROILO LO, AGUIAR RW. **Luto e Transtorno de Ajustamento**. In: Kapczinski F, Quevedo J, Schmitt R, Chachamovich E. Emergências Psiquiátricas. Artmed Editora Ltda. Porto Alegre, 2001.
5. SCHMITT R, CHACHAMOVICH E, KAPCZINSKI F. **Risco de Suicídio: Avaliação e Manejo**. In: Kapczinski F, Quevedo J, Schmitt R, Chachamovich E. Emergências Psiquiátricas. Artmed Editora Ltda. Porto Alegre, 2001.
6. LÓPEZ RRA. **A evolução do termo psicose: do substantivo ao adjetivo**. Inform Psiq, 17(4): 126-128, 1998 (Revista da Disciplina de Psiquiatria e Psicopatologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro).
7. DALGALARRONDO P. **Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais**. Editora Artes Médicas. Porto Alegre, 2000.
8. WALKER JI. **Psychiatric Emergencies Intervention and Resolution**. J.B.Lippincott, Philadelphia, 1983.
9. DSM-IV Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª. Edição. American Psychiatric Association, Washington, 1994. Editora Artes Médicas. Porto Alegre, 1995.
10. CONLEY RR, KELLY DL. **Tratamento Farmacológico da Esquizofrenia**. Primeira Edição. Editora de Publicações Científicas Ltda. EPUC – Atualização Médica Continuada. Rio de Janeiro, 2001.
11. CHACHAMOVICH E, SCHMITT R, KAPCZINSKI F. **Agressividade e Agitação Psicomotora**. In: Kapczinski F, Quevedo J, Schmitt R, Chachamovich E. Emergências Psiquiátricas. Artmed Editora Ltda. Porto Alegre, 2001.
12. CORDIOLI AV. **Psicofármacos: consulta rápida**. 2ª Edição. Artmed Editora Ltda. Porto Alegre, 2000.

13. KAPLAN HI, SADOCK BJ. **Pocket Handbook of Emergency Psychiatric Medicine.** Williams & Wilkins. Baltimore, 1993.
14. HYMAN SE. **Manual of Psychiatric Emergencies.** Little Brown and Company. Boston, 1984.
15. SADOCK BJ, SADOCK VA. **Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry.** 7 th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
16. GABBARD G. **Psiquiatria Psicodinâmica na Prática Clínica.** Editora Artes Médicas. Porto Alegre, 1996.