

# **Clínica e investigação da esquizofrenia: um desafio contemporâneo.**

J. L. Pio-Abreu  
Médico Psiquiatra do H.U.C.  
Professor da Faculdade de Medicina de Coimbra

(publicado em *Saúde Mental*, vol. II, nº. 3, Maio/Junho de 2000, pgs. 9-15)

## **Resumo**

Neste artigo, são revistas as principais linhas de pesquisa em torno da esquizofrenia, com o objectivo de esclarecer a génese dos seus intrigantes sintomas: a perda do significado do mundo, a quebra da unidade do eu e a desorganização dos afectos. Para dar ordem à multiplicidade de descobertas já existentes, propõe-se um retorno à clínica e a uma mais adequada diferenciação de cada caso.

## **Introdução**

A esquizofrenia começou por ser uma tragédia. Um em cada 100 jovens, na flor da idade, fosse de que família fosse, sem que nada o fizesse prever e sem qualquer dificuldade física, começava a padecer dessa estranha demência que o tornava bizarro, por vezes imprevisivelmente agressivo e, finalmente, desgarrado do mundo das pessoas comuns. Chacota e assombro dos outros quando tolerado na comunidade, vago sem abrigo quando o conseguia, na maior parte das vezes o seu destino era a prisão ou o asilo. Mas era sempre um desaparecido em vida que envergonhava a família, desde então ensombrada pelo fantasma da loucura.

Desde meados do Século XX que a situação começou a mudar com a descoberta dos neurolépticos e a possibilidade destes doentes permanecerem, em tratamento, ambulatoriais e sob os cuidados das suas famílias. A ressociabilização passou a ser possível. Desde então, os medicamentos são cada vez mais aperfeiçoados e sem os efeitos estigmatizantes ou irreversíveis que os neurolépticos iniciais pareciam provocar. No entanto, a necessidade de os tomar durante longo tempo, senão durante toda a vida, pesa ainda na sua aceitação e é, por muitas pessoas, considerado um estigma.

Apesar de tudo, tem-se verificado recentemente que o prognóstico e os aspectos irreversíveis da sintomatologia (os sintomas negativos e a vulnerabilidade a novos episódios psicóticos) são piores quanto mais tempo durarem os sintomas sem tratamento (Larsen *et al.*, 1996). E, mesmo antes de iniciar qualquer tratamento, tem-se constatado que os sintomas já duram, em regra, de um a três anos. Daí que todo o esforço da comunidade científica esteja agora virado para os sintomas precoces e para a necessidade de instituir um tratamento tão depressa quanto possível. Acredita-se que, com esta prática, se possa melhorar o prognóstico e, portanto, se possa evitar o tratamento durante toda a vida, a deterioração cognitiva e social, os sintomas residuais e a vulnerabilidade a novos surtos psicóticos (Wyatt, 1995). Por outras palavras, pode ser possível «fazer abortar» a esquizofrenia. Os tempos, portanto, são hoje de esperança.

No entanto, esquizofrenia continua a ser a doença paradigmática da psiquiatria, senão da própria sociedade. E isto, pelo desafio que ela implica através da sintomatologia que provoca, a qual coloca, estranhamente, o seu portador como destacado da natureza humana. Com efeito, os sintomas esquizofrénicos são relativamente específicos (Friston, 1999), mas lesam aquilo que mais prezamos na nossa espiritualidade. A saber: o significado do mundo, a unidade do eu e a compreensão dos outros.

## O significado do mundo

A perturbação dos significados foi aquela que mais intrigou os psiquiatras, pois se trata de uma súbita mudança da relação do indivíduo com o mundo, frequentemente observada como sintoma prodromico de todo o processo esquizofrénico. Denomina-se geralmente por *humor delirante*, dado que se trata de um sentimento irrecusável e assustador de que todo o mundo se transforma numa direcção ainda desconhecida. O que se passa é que as coisas perdem o seu significado habitual e adquirem novas significações que o doente não sabe explicitar ainda. Jaspers (1987: 122) descreve-o com a analogia de um objecto que se encontra de uma cultura desconhecida: sabe-se que esse objecto tem alguma função, algum significado para essa cultura; não se sabe porém qual é esse significado. Um doente pode perguntar-se porque é que um copo de água meio cheio está exactamente naquele local da mesa. Para qualquer outra pessoa isso seria um acontecimento banal e fortuito. Para o esquizofrénico isso tem um poderoso significado oculto; questiona-se a si próprio e pode questionar o psiquiatra por tal significado.

Não se trata porém de um problema semântico banal. O doente sabe o que é um copo de água, e pode saber de cor os dicionários e sentidos das palavras, bem como a relação habitual entre objectos e palavras. Mas *aquela copo* transcende tudo isso e não tem, para ele, o significado habitual. O certo é que, se uma pessoa decidir analisar o significado que tem o copo meio cheio naquela posição, terá antes de mais de entender as intenções dos outros. A intenção de quem o colocou ali: alguém que tivesse sede ou quisesse prevenir a sua sede, alguém que se esquecesse do copo naquele local, ou uma mera (e discutível) intenção decorativa ou higiénica. Tudo isso são possibilidades intencionais que nos apontam para a significação banal do copo de água naquele local.

Ora, tudo leva a crer que é, precisamente, esse movimento de incorporação das intenções banais dos outros, que o esquizofrénico não consegue discernir: o copo de água está ali com uma intenção precisa e muito especial, embora ainda desconhecida, mas intenção essa que sempre aponta para a relação consigo próprio (veremos adiante como Conrad explica este sentimento generalizado de auto-referência). Daí a noção de humor delirante: ele prepara o campo cognitivo para a ideia de que tudo o que existe, e muito especialmente aquele copo de água, tem a ver consigo próprio. É também aquilo a que Lopez Ibor (1953) chama *desvio da flecha intencional*.

## A unidade do eu

O segundo grupo de sintomas que mais tem desafiado os psiquiatras tem a ver com a quebra da estrutura do «eu», quando a psicose já está instalada. Também não se trata aqui da simples despersonalização nem de alteração da identidade, conjugada com perturbações da memória, que pode ocorrer noutras situações menos complexas. Trata-se sim da quebra espacial do eu, nomeadamente do sentimento de posse das nossas próprias vivências ou acções. O esquizofrénico acha que a carta que acabou de escrever foi telecomandada por uma vontade estranha, que outros dirigem os pensamentos da sua cabeça, ou que uma máquina oculta lhe grava os sentimentos ou lhe desdobra os intestinos. Em casos mais graves sabe que parte de si foi conquistada por um animal ou outra pessoa, daí a frequente problemática dos «sósias». Nesta base radicam boa parte dos sintomas de primeira ordem - roubo, inserção ou divulgação de pensamentos, vivências de passividade ou influência corporal, sentimentos interferidos (Kurt

Schneider, 1968).

Estes sintomas põem em causa a noção de que cada pessoa constitui uma unidade referida a um «eu» autónomo que a dirige. Pelo menos, nalguns esquizofrénicos, esse eu não funciona bem ou está espalhado pelo ambiente fora de si. Uma doente nossa ficava extenuada quando o cão dos vizinhos estava no andar de baixo. O certo é que ela tinha de andar todo o dia numa correria fazendo as coisas que o cão a forçava pelo seu ladrar: ir à casa de banho vezes sem conta, comer o que não queria, limpar, arrumar ou desarrumar por puro capricho canino. Algo lhe tinha atingido, não qualquer das suas capacidades habituais, mas a gestão das suas capacidades por esse centro egoico que lhe conferia a individualidade. Se o esquizofrénico já não habita as intenções dos outros, ele é também incapaz de habitar as suas próprias intenções.

### **A compreensão dos outros**

Um terceiro grupo de sintomas tem a ver com a relação com os outros. Define-se genericamente como patologia do afecto e contacto, mas esta é uma definição pouco esclarecedora. Diz-se ainda que o esquizofrénico não atende ao contexto (e alguns testes psicológicos provam-no), o que lhe confere uma estranha rigidez de comportamento. Eugen Bleuler (1950: 64) descreve um doente que, ao longo de 10 anos lhe entregava, de tempos a tempos, um papel com as mesmas 4 palavras escritas, dizendo que tinha sido encarcerado injustamente. O mais interessante é que esse doente não fazia qualquer outro esforço para sair, parecendo não se importar com isso, já que colaborava disciplinadamente em todas as suas tarefas e tinha boa crítica para outros acontecimentos; apenas não entendia a falta de sentido do seu gesto, tanto lhe fazendo entregar uma como meia dúzia dessas notas iguais, que entretanto tinha acumulado consigo. Comportamentos destes são conhecidos de todos os psiquiatras, parecendo que os esquizofrénicos não têm a mínima noção do (ou são indiferentes ao) impacto que causam nos outros, nem tão pouco sofrem o impacto emocional dos outros. Se, numa audiência, um esquizofrénico tomar a palavra para expor uma ideia ou teoria, poderá continuar a falar indefinida e monocordicamente contra os protestos de toda a audiência ou mesmo que a sessão seja dada por encerrada.

Essa dupla afecção, que os europeus chamam afecto, e que liga emocionalmente as pessoas quando estão em contacto, parece não existir nestes doentes, o que dá ao auditor a sensação de que está a falar com um *robot* ou, pelo menos, com um indivíduo que não pertence à sua espécie. Os autores alemães chamavam a este fenómeno *schizophreniegefühl*, que se pode traduzir por «sentimento de esquizofrenia». Porém, ao contrário dos outros grupos de sintomas, que apenas ocorrem durante os surtos (sintomas de primeira ordem ou positivos), esta fria relação com os outros, que pertence ao chamado grupo dos sintomas negativos, manifesta-se permanentemente durante a evolução do quadro e pode acentuar-se progressivamente, não obstante o tratamento e a correcção dos outros sintomas. Pode ainda discutir-se se esta perturbação não existe como traço, mesmo antes do primeiro surto, constituindo a marca da vulnerabilidade para todos os outros sintomas e a razão da difícil sociabilidade pré-psicótica destes doentes. O certo é que, sem a noção do “outro” (ou do “outro generalizado”), pode ser mais difícil chegar à noção do “eu”, e que o significado das coisas pode depender, como vimos, do conhecimento das intenções dos outros.

## **Afectos e intencionalidade**

Esse fenómeno a que chamamos *afecto* será porventura bastante complexo. Deve notar-se que a literatura psicológica anglo-saxónica tem uma diferente significação para este termo, sem que nenhum outro o substitua em linguagem corrente. Designações alternativas são as de *sentimento* (que os ingleses parecem usar), *tele* (usado pelos psicodramatistas), *rapport* (do jargão da hipnose), *vinculação* ou apenas *relação afectiva*. Seja como for, é ele que marca a humanidade humana, sendo hipoteticamente o sinal do acesso à comunidade inter-subjectiva: sentir o que o outro sente, descobrir o que o outro intenciona, compreender o outro. Os esquizofrénicos colocam-nos perante a ausência desta marca e, por isso, nos obrigam a questionar o seu fundamento.

Melhor do que ninguém, foi Klaus Conrad (1971: 191-192) quem se questionou sobre o assunto. Descrevendo as fases preliminares da esquizofrenia, ele falou da «incapacidade de transcendência» ou «incapacidade de transposição dos pontos de referência», o que coloca o esquizofrénico aprisionado no centro do mundo. Para o explicar, apontou dois exemplos:

Primeiro exemplo: eu vou no combóio, distraído, a ler. Nesse momento eu sou o centro do mundo, e me parece que estou parado, enquanto o resto do mundo, árvores, montanhas, casas, pessoas na estação, se deslocam para a minha retaguarda. Mas basta-me uma olhada para fora, concentrando-me nas outras coisas, para perceber que tudo está parado e sou eu, afinal, que me desloco a par com o combóio. Esta experiência é banal, mas mostra-nos como, para ajuizar o real, as nossas primeiras impressões têm de ser corrigidas. Mas essa correcção não é simples: por assim dizer, eu tenho de abdicar de ser o centro do mundo, o ponto de referência, e transpôr-me para outro centro, fora de mim. É como se eu me transpusesse para as árvores, montanhas, casas, pessoas na estação, que passam a ser o meu ponto de referência. A propósito dos pintores, Merleau Pontí (1992) fala dessa experiência de transformação nas árvores que são pintadas. Igualmente interessante é observar como um caricaturista vai mimetizando, com a sua própria face, as expressões do seu cliente à medida que as vai desenhando.

Pode-se argumentar que o esquizofrénico não pensa que vai parado quando viaja de combóio. Mas o segundo exemplo de Conrad é mais elucidativo: eu, centro do meu mundo, estou sentado, distraído, perto da janela. Oíço um assobio e penso que é para mim. Chego à janela e vejo alguém atrás de um cão: logo descubro que o assobio não era para mim mas sim para o cão. Para o descobrir, porém, eu tive de transpôr o meu ponto de referência para o homem que perseguia o cão e, colocando-me no lugar dele, adivinhar as suas intenções (chamar o cão). Se não o fizesse, dificilmente me libertaria da ideia de que o assobio me seria dirigido. Quem lida com esquizofrénicos percebe como esta experiência descreve bem o que se passa com a auto-referência generalizada que eles apresentam.

## **“Teoria da mente”**

A dificuldade em inferir os estados mentais de outras pessoas, e portanto as suas intenções (“Teoria da Mente”), foi abertamente postulada para o autismo infantil, onde se encontra sob investigação empírica (Baron-Cohen *et al.*, 1985). Os resultados preliminares da aplicação dos mesmos testes a doentes esquizofrénicos mostram dificuldades semelhantes (Frith & Corcoran, 1996), embora dependentes do estado e dos sintomas presentes (Sarfati & Hardy-Bayle, 1999; Drury *et al.*, 1999). Assim, esta

dificuldade pode ser inata ou decorrente do curso de um episódio psicótico. Todo o desenvolvimento infantil é marcado por jogos de imitação e representação de outras pessoas ou mesmo de objectos (Piaget, 1978). A capacidade de mimetizar os outros estende-se pela vida adulta, chegando a essa mimetização total que ocorre nos processos de identificação. A identificação amorosa, a actividade mimética da mãe que cuida do filho, ou a aquisição do comportamento de alguém que acabámos de perder, são alguns exemplos. O tempo e energia dispendido nesta actividade não faria sentido se ele não se destinasse a treinar uma capacidade vital, a de nos «transformarmos» nos outros. E transformarmo-nos nos outros é sentirmos o que os outros sentem, é adquirirmos as suas intenções, é treinar a «transposição dos pontos de referência».

Sendo pois uma capacidade treinada, ela pode existir em maior ou menor grau, ser canalizada por estruturas neuronais inatas ou utilizar vias alternativas, desenvolver-se com o treino ou desaprender-se por falta de prática ou lesão adquirida. Será que, enquanto a criança autista não chega a desenvolver esta capacidade, a criança pré-esquizofrénica a desenvolve trabalhosa e instavelmente por vias neuronais alternativas? E que um acontecimento emocional intenso pode destruir esse equilíbrio instável trabalhosamente conseguido? E que o desenvolvimento de surtos psicóticos, com as suas consequências psicológicas, sociais e neurofisiológicas pode destruir irreversivelmente esse equilíbrio? Não sabemos, mas estas suposições são perfeitamente compatíveis com a evolução clínica da esquizofrenia.

Se o pretendêssemos saber, tudo quanto havia a descobrir seriam as vias nervosas porque é canalizada a capacidade de empatia e compreensão dos outros, a atribuição dos significados banais e a formação desse reduto da personalidade que constitui o “eu”. Os dados neurofisiológicos da esquizofrenia estão hoje sob intensa investigação, podendo-se desde já apontar vários candidatos.

### **Dopamina e neurónios dopaminérgicos**

O primeiro candidato, por ordem histórica, é constituído pelo grupo de neurónios dopaminérgicos, em especial os que vão dos núcleos mesencefálicos para o estriado ventral. A teoria dopaminérgica da esquizofrenia postulou-se logo que se soube que os neurolépticos, que revertem ou atenuam o processo esquizofrénico, são antagonistas dos receptores dopaminérgicos, enquanto que alguns agonistas destes receptores podiam provocar psicoses (Snyder *et al.*, 1974; Carlsson, 1978). Esta teoria tem no entanto deparado com a resistência da falta de provas directas. Tal facto não a destruiu completamente, já que o estudo da actividade dopaminérgica revela uma grande complexidade de receptores, actividades e interconexões, e que os neurolépticos ainda são as grandes armas contra a doença. A tendência actual é considerar a existência de um desequilíbrio ou instabilidade dopaminérgica que desorganize a filtragem talâmica da informação cortical (Glenthøj e Hemmingsen, 1999).

Com efeito, sabe-se hoje que o *estriado* desempenha um importante papel na iniciação das actividades consideradas voluntárias (MacKay, 1999: 180). Os programas motores pré-organizados no córtex cerebral não se podem desencadear sem que o estriado o permita; para tal, ele filtra as informações corticais e submete-as a uma espécie de sufrágio. Para isso, convergem para ele e dele divergem as informações corticais executivas. A libertação de dopamina no estriado e, em particular, no estriado ventral que

medeia as informações motivacionais ligadas ao sistema límbico, é paralela aos resultados desse “sufrágio”.

Os neurónios dopaminérgicos funcionam assim como semáforos localizados no centro estratégico de um complexo circuito que vem do córtex frontal e límbico, converge no estriado (caudado, putâmen e estriado ventral), diverge para o pálido (e também para a zona reticulada da substância negra e *zona inonimada*), daqui para os núcleos talâmicos e hipotalâmicos e, de novo, para o córtex. Trata-se pois de um circuito circular («wiring diagram») também regulado e mediado pela libertação de diversos outros neurotransmissores, entre os quais a glutamina, acetilcolina, GABA e serotonina. Assim, o influxo dopaminérgico neste circuito pode apenas regulá-lo, acabando por interagir com outros neurotransmissores e provocar efeitos à distância. A dopamina vai então facilitar ou inibir determinados circuitos corticais, tomando em conta a necessidade de um funcionamento coordenado e submetido a prioridades vitais.

### **“Memória de trabalho” e circularidade dos circuitos cerebrais**

A circularidade dos circuitos cerebrais tem sido invocada para explicar uma importante capacidade humana: a chamada «memória de trabalho». Sob este nome se tem descrito a possibilidade de reter uma informação que serve de base para a organização de tarefas cognitivas ulteriores, e inclui a possibilidade de mudar, sob proposta, os padrões da informação básica a reter para o prosseguimento de outras tarefas. Esta capacidade pode correlacionar-se com a contextualização das actividades cognitivas, onde se verificou clínica e experimentalmente (Cohen *et al.*, 1999) que os esquizofrénicos não são peritos. Existem vários testes para a quantificar, e a sua aplicação a doentes esquizofrénicos, mesmo estabilizados, tem evidenciado as suas dificuldades nesta competência (Addington e Addington, 1997; Pantelis *et al.*, 1997; Spindler *et al.*, 1997). No entanto, não são ainda claras as estruturas cerebrais que veiculam a memória de trabalho, tendo-se proposto a sua subdivisão num mecanismo central, relacionado com os processos de atenção-execução, e mecanismos acessórios ligados às sensibilidades auditiva e visual (Baddeley, 1992). Estes últimos podem envolver circuitos córtico-corticais localizados, em particular nos lobos frontais e temporais, incluindo a zona de Broca, enquanto que o primeiro pode ser bem mais complexo, envolvendo os gânglios da base e o tálamo.

A investigação destes circuitos está pois em aberto, mas existem dados promissores. Assim, uma equipa de investigadores australianos (O'Sullivan *et al.*, 1999) tem analisado, através de PET, a actividade cerebral durante a mudança de atenção e actualização da memória de trabalho, tanto em esquizofrénicos recém diagnosticados como em indivíduos normais. Embora os resultados dos testes não mostrassem grandes diferenças, a actividade cerebral variava entre um e outro dos grupos. Os esquizofrénicos mostravam uma actividade mais difusa e alargando-se a diversas áreas corticais, nomeadamente ao córtex frontal dorsolateral de ambos os hemisférios, enquanto que os indivíduos normais utilizavam preferencialmente o esquerdo e mostravam uma actividade bem mais organizada. Estes dados foram interpretados no sentido da utilização, pelos pré-esquizofrénicos, de vias alternativas para compensar a dificuldade de utilizar as vias habituais, a fim de conseguirem os mesmos resultados cognitivos da restante população. Outros grupos de investigadores, com diferentes processos imagiológicos, têm

apresentado resultados convergentes (Ragland *et al.*, 1998; Granholm, 1999; Bertolino *et al.*, 2000).

Um outro aspecto interessante é a descoberta, nestas áreas, de «neurónios em espelho» (*mirror neurons*), ou seja, de neurónios que ficam activos apenas quando um indivíduo realiza uma tarefa que observou noutro indivíduo (Rizzolatti e Arbib 1996). Os autores consideram que estes neurónios constituem o substrato dos fenómenos de identificação, compreensão e empatia, ou seja, a apreensão das intenções dos outros.

### **Lateralização hemisférica**

Se os dados anteriores chamam a atenção para a lateralização hemisférica, este assunto não é novidade no estudo da esquizofrenia. A investigação do corpo caloso, que liga os dois hemisférios, é um assunto recorrente (Borojerdi *et al.*, 1999; Nahr *et al.*, 2000). Mas também os primeiros dados da imagiologia computadorizada só começaram a fazer sentido quando corrigidos para a habitual assimetria dos grupos de controlo (Bilder *et al.*, 1994). De facto, tanto o alargamento da ponta temporal dos ventrículos laterais como o menor volume das estruturas nervosas circundantes predominam, em relação aos grupos de controlo, no hemisfério esquerdo (Bogerts, 1997). Revendo estes dados, Crow (1998) tem defendido que, enquanto as pessoas normais têm uma assimetria hemisférica, com aumento volumétrico das estruturas fronto-temporais à esquerda, os indivíduos predispostos à esquizofrenia carecem de tal assimetria. Esta falta de assimetria foi recentemente confirmada nos esquizofrénicos esquerdinos (Holinger *et al.*, 1999); porém, neste caso, as estruturas deficitárias situam-se mais no hemisfério direito.

As zonas fronto-temporais esquerdas estão habitualmente relacionadas com a linguagem, já que a sua lesão provoca afasia. No entanto, o problema da linguagem é bastante mais complexo, tal como têm revelado os estudos linguísticos. Estes estudos têm insistido na distinção entre signifiante e significado. O confronto dos dados neurofisiológicos e linguísticos aponta para a possibilidade de o hemisfério esquerdo (nos indivíduos dextros) processar os significantes e suas relações (por exemplo, sintácticas e lógicas), enquanto que o hemisfério direito processa os significados (Pio-Abreu, 1998; Crow, 1998). O raciocínio adequado implica sempre a possibilidade de atribuição de um significado (uma experiência vivencial recordada ou intencionada) a um signifiante (uma palavra, imagem ou objecto). E essa é, como vimos, uma área onde os esquizofrénicos evidenciam perturbações.

### **Hipocampo e lobo temporal**

Entre as zonas cerebrais afectadas, especialmente à esquerda, contam-se o hipocampo e estruturas adjacentes do lobo temporal. Vários estudos apontam para uma desorganização cito-arquitectónica do hipocampo e córtex entorrinal em doentes esquizofrénicos (Arnold *et al.*, 1991; Bogerts *et al.*, 1999), enquanto que outros verificam a redução de volume do *planum temporale* (Kwon *et al.*, 1999) ou o aumento do sulco sílvico (Rubin *et al.*, 1993), também à esquerda.

O hipocampo é, por assim dizer, o posto de vigia de todo o córtex cerebral, para onde convergem e de onde divergem neurónios que o ligam a todas as zonas de associação corticais (Tranel e Damásio, 1995). Se nalguma parte do cérebro podemos falar em unidade de todas as experiências (talvez do «eu»), é por aí que a deveremos encontrar. Mas, mais do que isso, o hipocampo, em provável conjugação com o córtex

frontal dorso-lateral, sequencia estas unidades de experiência (Tranel e Damásio, 1995) que assim organizam a memória. Sem o hipocampo podem aprender-se novas habilidades, mas não se formam memórias explícitas, quer do mundo (memória semântica), quer da vida pessoal (memória episódica). Assim, fica em causa o próprio sentido de identidade.

Será ainda interessante notar que o hipocampo é um verdadeiro órgão «reflexivo», parecendo não ter outro papel senão recolher amostras da actividade cerebral e reenviá-las, depois de as organizar, para os mesmos locais de onde as colheu. De algum modo desempenha o papel do «segundo computador» da analogia de Minsky (1986: 48) sobre a consciência, ou do alter-ego que, analisando o ego, lhe devolve o conhecimento deste último, tal como um espelho nos devolve o auto-conhecimento físico. Estão hoje sob intenso estudo os processos neurofisiológicos que decorrem dentro do hipocampo. (Bennett, 1997). Mas, curiosamente, foi no hipocampo que recentemente se descobriu o primeiro substrato da associação sináptica aprendida, postulada por Hebb em 1949. Esse processo - a potenciação de longo termo - ocorre nos receptores NMDA do glutamato, que existem nas células piramidais, nomeadamente nas do hipocampo.

### **Receptores NMDA**

Os receptores NMDA são, finalmente, um dos últimos alvos da investigação na esquizofrenia. A ketamina, um bloqueador específico destes receptores, reproduz, em indivíduos saudáveis, as anomalias do pensamento verificadas em doentes esquizofrénicos (Adler *et al.*, 1999). Tanto este como outros inibidores dos receptores NMDA reproduzem ainda, quando aplicados a pessoas saudáveis, ou agravam, quando aplicados a doentes, alguns sintomas da esquizofrenia (Adler *et al.*, 1999). A glicina, um co-agonista necessário dos mesmos receptores, melhora os sintomas negativos da esquizofrenia (Levy *et al.*, 1999). Porém, quando aplicada excessiva e longamente a animais de experiência, provoca lesões anatómicas e psicofisiológicas idênticas às dos esquizofrénicos (Waziri e Baruah, 1999).

Os receptores NMDA são estruturas complexas que funcionam como receptores pós-sinápticos do glutamato em conjunção com os receptores AMPA, ambos geralmente isolados no interior das espinhas dendríticas. Quando o glutamato excita suficientemente a membrana pós-sináptica através dos receptores rápidos (AMPA), os receptores NMDA libertam-se do magnésio que obstrói os canais de cálcio e tornam-se, durante horas, hipersensíveis ao glutamato libertado das vesículas pré-sinápticas. Este é um modo de reforçar a ligação sináptica que foi previamente excitada, e de manter activos determinados circuitos. Dadas estas propriedades, uma suposta deficiência dos receptores NMDA, congénita ou adquirida (Arnold, 1999), presta-se a várias interpretações patogénicas. Poderá prejudicar a memória de trabalho, alterar a plasticidade neuronal (Glenthøj e Hemmingsen, 1997), ou, paradoxalmente, desinibir as vias glutamérgicas córtico-límbicas (Farber *et al.*, 1998) e sujeitar os seus neurónios-alvo à excitotoxicidade.

### **Conclusão**

Embora o esforço de pesquisa seja enorme e com resultados visíveis, estamos ainda perante um complicado *puzzle* que carece de acabamento. Hoje, como ontem, não faltam as propostas de solução final. Mas o facto de existirem diversas propostas leva-nos ao ceticismo. Provavelmente a dificuldade estará na própria clínica. A “esquizofrenia” é

apenas um nome debaixo do qual introduzimos pessoas doentes cujos processos patológicos podem não ser semelhantes (Carpenter *et al.* 1993). As grandes casuísticas que são requeridas pela investigação actual levam à homogenização de casos que podem ser dissemelhantes. Em primeiro lugar haveria que diferenciar as sempre intrigantes psicoses relacionadas com a epilepsia (Slater e Beard, 1963). Apesar de um curso diferente, elas apresentam a mesma relação entre a sintomatologia esquizofreniforme e a disfunção do lobo temporal esquerdo (Flor-Henry, 1969). Em segundo lugar há que melhorar o diagnóstico diferencial com as perturbações bipolares do humor e as psicoses fásicas reversíveis. Em terceiro lugar dever-se-ia apurar a relação entre a chamada «esquizofrenia paranóide» com início tardio (Howard *et al.*, 2000) e os desenvolvimentos paranóides que podem ocorrer compreensivelmente em personalidades predispostas. Finalmente, dever-se-iam estudar melhor os mais acessíveis mecanismos patogénicos das chamadas «esquizofrenias sintomáticas» (Pio-Abreu *et al.*, 1980).

Ficar-nos-ia assim um pequeno grupo de psicoses com início na adolescência tardia mas onde a eclosão de um surto, só por si, leva a uma deterioração progressiva do relacionamento afectivo e dos processos de pensamento, bem como à maior predisposição a novos surtos. É nestes casos que aumenta a responsabilidade dos psiquiatras por uma detecção e tratamento precoces, enquanto a pesquisa científica não dilucidar completamente os mecanismos em causa. Deste modo podemos dizer que, tal como sempre aconteceu, a clínica vai à frente da investigação e que, mais do que ser orientada por esta última, deveria, outrossim, orientá-la.

Infelizmente, não é esta a moda actual da comunidade médica e científica. De facto, existe hoje, na literatura psiquiátrica, uma preponderância retórica da investigação laboratorial sobre a clínica. As grandes casuísticas preponderam sobre os estudos de caso, e é sobre elas que assentam os consensos terapêuticos institucionais (*guide-lines*). A ultra-especialização, por fim, levou a que a psiquiatria e a própria psicofarmacologia se divorciassem cada vez mais da medicina geral e, particularmente, do seu parente mais próximo, a neurologia. Sinal dos tempos, e tal como parece acontecer no córtex dos doentes esquizofrénicos, existe hoje uma informação excessiva mas uma insuficiente informação relevante. Entretanto, é aos clínicos que compete a resolução desse problema relevante que são as pessoas doentes e a sua família afectada.

#### BIBLIOGRAFIA

- Addington, J., Addington, D. (1997): Attentional vulnerability indicators in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*, 23: 197-204
- Adler, C. M., Malhotra, A. K., Elman I *et al.* (1999): Comparison of ketamine-induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 156: 1646-1649
- Arnold, S. E., Hyman, B. T., Van Hoesen, G. W., Damasio, A. R. (1991): Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Arch Gen. Psychiatry*, 48: 625-632.
- Baddeley, A. (1992): Working memory. *Science*, 255: 556-559

- Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., Frith, U. (1985): Does the autistic child have a 'theory of mind'? *Cognition*, 21: 37-46
- Bennett M. R. (1997): *The Idea of Consciousness*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers.
- Bertolino, A., Esposito, G.; Callicott, J. H. *et al* (2000): Specific relationship between prefrontal neuronal N-acetylaspartate and activation of the working memory cortical network in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157: 26-33
- Bilder, R. M., Wu, H., Bogerts, B. *et al*. (1994): Absence of regional hemispheric volume asymmetries in first episode schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 151: 1437-1447.
- Bleuler, E. (1950): *Dementia Praecox or The Group of Schizophrenias*. New York: International University Press.
- Bogerts, B. (1997): The temporolimbic system theory of schizophrenic symptoms *Schizophren. Bull.*, 23: 423-435
- Bogerts, B., Bernstein, H.-G., Danos, P. (1999): Recent neuropathological approaches in schizophrenia research: Analysis of entorhinal and thalamic architecture. Em W. F. Gattaz and H. Häfner (Eds), *Search for the Causes of schizophrenia, vol IV Balance of the Century*. New York: Springer, pp. 235-250
- Boroojerdi, B., Topper, R., Foltys, H., Meincke, U. (1999): Transcallosal inhibition and motor conduction studies in patients with schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Brit. J. Psychiatry*, 175: 375-379.
- Carlsson, A. (1978): Does Dopamine have a role in schizophrenia? *Biological Psychiatry*, 13: 3-21.
- Carpenter, T. W., Buchanan, R. W., Kirkpatrick, B., Tamminga, C., Wood, F. (1993) :Strong inference, theory testing, and the neuroanatomy of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 50: 825-831.
- Cohen, J. D.; Barch, D. M.; Carter, C; Servan-Schreiber (1999): Context-processing deficits in schizophrenia: converging evidence from three theoretically motivated cognitive tasks. *J Abnorm Psychol*, 108: 120-133
- Conrad, K. (1971): *La Esquizofrenia Incipiente: Intento de un Análisis de la Forma del Delirio*. Madrid: Ed. Alhambra.
- Crow, T. J. (1998): Nuclear schizophrenic symptoms as a window on the relationship between thought and speech. *Brit. J. Psychiatry* 173: 303-309
- Drury, V. M., Robinson, E. J., Birchwood, M. (1998): 'Theory of mind' skills during an acute episode of psychosis and following recovery. *Psychol Med*, 28: 1101-1112
- Farber, N. B., Newcomer, J. W.; Olney, J. W. (1998): The glutamate synapse in neuropsychiatric disorders. Focus on schizophrenia and Alzheimer's disease. *Prog Brain Res*, 116: 421-437
- Flor-Henry, P. (1969): Schizophrenic-like reactions and affective psychoses associated with temporal lobe epilepsy: etiological factors. *Am J Psychiatry*, 126: 400-404.
- Friston, K. J. (1999): Schizophrenia and the Disconnection Hypothesis *Acta Psychiatr. Scand.* 99 (Suppl. 395): 68-79

- Frith, C. D., Corcoran, R. (1996): Exploring 'theory of mind' in people with schizophrenia. *Psychol Med*, 26: 521-30
- Glenthøj, B. H., Hemmingsen, R. (1999): Transmitter dysfunction during the process of schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.*, 99 (Suppl. 395): 105-112
- Glenthøj, B. H., Hemmingsen, R. (1997): Dopaminergic Sensitization: Implications for the pathogenesis of schizophrenia. *Prog. Neuropharmacology & Biological Psychiatry*, 21: 23-46.
- Granholm, E., Perry, W., Filoteo, J. V., Braff (1999): Hemispheric and attentional contributions to perceptual organization deficits on the global-local task in schizophrenia. *Neuropsychology* 13: 271-281
- Green, M. F. (1996): What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am. J. Psychiatry* 153: 321-330
- Hollinger, D. P., Shenton, M. E., Wible, C. G. *et al.* (1999): Superior temporal gyrus volume abnormalities and thought disorder in left-handed schizophenic men. *Am. J. Psychiatry* 156: 1730-1735
- Howard, R., Rabins, P. V., Seeman, M. V., Jeste, D. V., and the International Late-Onset Schizophrenia Group (2000): Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like Psychosis: An International Consensus, *Am. J. Psychiatry*, 157: 1172-1178.
- Jaspers, K. (1987): *Psicopatologia Geral*. Rio de Janeiro: Livr. Atheneu. (Orig.: *Allgemeine Psychopathologie, 9a. aufl.*, 1959, Berlim: Springer Verlag 1959. Trad. port. de S P Reis e P C Rzezinski).
- Kwon, J. S., McCarley, R. W., Hirayasu *et al.* (1999): Left planum temporale volume reduction in schizophrenia, *Arch. Gen. Psychiatry*, 56: 142-148.
- Larsen, T. K., McGlashan T. H., Moe L. C. (1996): First-episode schizophrenia: I. Early course parameters, *Schizophren. Bull.* 22: 241-256.
- López-Ibor, J. J. (1953): Percepción y humor delirante. Análise fenomenológico y existencial, *Actas Luso-Espanholas de Neurol. Y Psiq.* 12: 89-102.
- MacKay, W. A. (1999): *Neurofisiologia sem lágrimas*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian. (Orig.: *Neuro 101: Neurophysiology without Tears*. Toronto: Sefalotek Ltd, 1997).
- Merleau-Ponty (1992): *L'oeil et L'Esprit*. Paris: Gallimard.
- Minsky, M. (1986): *The Society of Mind*. New York: Simon & Schuster.
- Narr, K. L., Thompson, P. M., Sharma, T., Moussai, J., Cannestra, A. F., Toga, A.W. (2000): Mapping morphology of the corpus callosum in schizophrenia, *Cerebral Cortex*, 10: 40-49.
- O'Sullivan, B., Ben, W., Glen, S., Nick, B., Matthew, L., Barry, H. (1999): PET imaging of vulnerable cognitive processes in schizophrenia: Do early compensatory changes precede cognitive decline?, *Current Opinion in Psychiatry*, 12, Suppl. 1 (Abstract Book Volume 1 of XI World Congress of Psychiatry): 82.
- Pantelis, C.; Barnes, T. R.; Nelson, H. E. *et al.* (1997): Frontal-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain*, 120: 1823-1843

- Piaget J. (1978): *A Formação do Símbolo na Criança*, 3ª. Ed. Rio de Janeiro: Zahar Ed. (Orig.: *La Formation du Symbole Chez l'Enfant. Imitation, Jeu et Réve, Image et Représentation*. Neuchatel, Suíça: Ed. Delachax et Niestlé, 1964).
- Pio-Abreu, J. L. (1998): *Comunicação e Medicina*. Coimbra: Virtualidade
- Pio-Abreu, J. L., Oliveira, C. R., Cunha, L. (1980): As psicoses nas doenças extrapiramidais: Contribuição para o estudo da patogenia bioquímica das esquizofrenias. *Psiquiatria Clínica*, 1:39- 48.
- Ragland, J. D., Gur, R. C., Glahn, D. C. *et al.* (1998): Frontotemporal cerebral blood flow change during executive and declarative memory tasks in schizophrenia: a positron emission tomography study. *Neuropsychology*, 12: 399-413
- Rizzolatti, G., Arbib, M. A. (1996): Language within our grasp, *Trends In Neurosciences*, 21: 188-194.
- Rubin, P., Karle, A., Moller-Madsen, S., Hertel, C., Povlsen, U. J., Noring, U., Hemmingsen, R. (1993): Computerised tomography in newly diagnosed Schizophrenia and schizophrenic disorder: A controlled study. *Brit. J. Psychiatry*, 163: 604-612.
- Snyder, S. H., Banergee, S. P., Yamamura, H. I., Greeberg, D. (1974): Drugs, neurotransmitters and schizophrenia, *Science*, 184: 1243-1253.
- Sarfati, Y., Hardy-Bayle, M. C. (1999): How do people with schizophrenia explain the behaviour of others? A study of theory of mind and its relationship to thought and speech disorganization in schizophrenia. *Psychol. Med.*, 29: 613-20
- Schneider K. (1968): *Psicopatologia Clínica*. São Paulo: Ed. Mestre Jou (Trad. Port. da 7ª. Ed. alemã, 1966).
- Slater, E., Beard, A. W. (1963): The schizophrenia-like psychoses of epilepsy. *Brit. J. Psychiatry*, 109: 95-150.
- Spindler, K. A., Sullivan, E. V.; Menon, V., Lim, K. O., Pfefferbaum, A. (1997): Deficits in multiple systems of working memory in schizophrenia. *Schizophr Res*, 27: 1-10
- Tranel, D., Damasio, A. R. (1995): Neurobiological foundations of human memory. Em Baddeley, Wilson and Watts, *Handbook of Memory Disorders*. Chichester: John Wiley & Sons, pp. 27-50.
- Waziri, R., Baruah, S. (1999): A hyperglycinergic rat model for the pathogenesis of schizophrenia: preliminary findings. *Schizophr Res*, 37: 205-215
- Wyatt R. J. (1995): Early intervention for schizophrenia: Can the course of the illness be altered?, *Biol. Psychiatry*, 38: 1-3.