

Editorial

A importância da investigação com potenciais evocados para a reabilitação de doentes com esquizofrenia

Em 1965, Sutton¹ e seus colaboradores descobriram o componente P300 dos Potenciais Relacionados com Acontecimentos (PRA). Até essa altura, os potenciais relacionados com acontecimentos designavam-se potenciais evocados e eram usados, preferencialmente, como meio de analisar a integridade das vias sensoriais. Com a descoberta do componente P300 verificou-se que esse componente reflectia um processo cognitivo relacionado com a não ocorrência de um acontecimento esperado, podendo ser elicitado mesmo na ausência de um estímulo. A partir daí, os potenciais evocados adquiriram outra designação: potenciais relacionados com acontecimentos (PRA).

Mas mais importante do que isso, o P300 era uma medida electrofisiológica cerebral que se podia enquadrar dentro do domínio da psicologia cognitiva, constituindo um dado promissor para o estudo de uma doença com fortes manifestações psicológicas, como a esquizofrenia. Tão promissor que actualmente constitui o reflexo biológico mais replicado da esquizofrenia^{2,3,4}.

Desse conjunto de resultados a evidência é consistente quanto à redução da amplitude do P300 auditivo nos doentes esquizofrénicos (ver, p. ex. a meta-análise de Bramon⁵ que aponta para um ES standardizado de 0.85).

A partir deste consenso, a investigação seguiu duas vias distintas: uma, de natureza psicológica, que pretendia analisar como ocorre a disrupção mental; outra, de natureza biológica, que pretendia analisar como ocorre a disrupção cerebral.

As questões subjacentes eram: o P300 está diminuído de amplitude por limitações psicológicas e comportamentais, tais como uma baixa motivação ou distrabilidade ou um défice cognitivo específico, ou pelo contrário por défices neuro-anatómicos ou neuroquímicos que subjazem as manifestações psicológicas?

Da psicofisiologia normal sabe-se que a amplitude do P300 pode reflectir a quantidade relativa de recursos alocados para o processamento de um estímulo específico^{6,7}, os quais são afectados por variáveis cognitivas e motivacionais, tais como a probabilidade de ocorrência, o esforço de motivação e a atenção dispendida.

Dos estudos mais relevantes neste domínio em doentes esquizofrénicos^{8,9,10} e no que respeita à probabilidade de

ocorrência de um acontecimento parece que os doentes com esquizofrenia não avaliam mal as probabilidades sequenciais dos acontecimentos mas, antes, fazem actuar o mecanismo de actualização contextual numa altura em que não é necessário.

No que respeita ao esforço de motivação há evidência que sustenta a ideia segundo a qual os doentes com esquizofrenia podem aumentar a amplitude do seu P300 por um esforço ou motivação adicionais, muito embora, mesmo com esse esforço, a amplitude do P300 ainda fique abaixo dos níveis normais.

Mas, é relativamente à atenção que os dados são mais concludentes. Na verdade há evidência que permite sustentar a ideia segundo a qual estes doentes não conseguem manter a atenção sustentada de uma forma tão consistente como os controlos normais. Mesmo nos ensaios em que o P300 foi elicitado – indicando que os participantes tinham focado a atenção – a amplitude do P300 mantém-se abaixo dos níveis normais.

Por isso é, hoje, consensual, que a redução da amplitude do P300 nestes doentes pode dever-se a uma limitação no nível de recursos disponíveis ou alocados para essa tarefa.

Se assim for, a questão que se segue é a de saber qual a contribuição dos défices neuro-anatómicos para essa limitação de recursos, dado que existe substancial evidência quanto à presença de défices corticais envolvendo a substância cinzenta das regiões frontais e temporais-parietais^{11,12}.

Se estes dados são relevantes para se determinar o limite superior da amplitude do P300 (o volume da massa cinzenta pode determinar o número de neurónios disponível para gerar os potenciais registados no couro cabeludo), também é verdade que quer os estudos de doentes com lesões cerebrais bem localizadas, quer os estudos de registos intra-corticais feitos durante operações de neurocirurgia¹³, quer os estudos de FMRI relacionados com acontecimentos^{14,15}, quer as diferentes significações metodológicas de análise dos dados, como a utilização de *path analysis*¹⁶ demonstraram que os doentes com esquizofrenia apresentavam mais flutuações da atenção do que os controlos normais, as quais podendo contribuir para a redução da amplitude do P300, não explicam este fenómeno na sua totalidade.

Daí que nem os recursos atencionais nem os défices da massa cinzenta explicam completamente a redução da amplitude do P300 nos doentes esquizofrénicos. Por isso outros elementos da doença, para além destes, devem ser considerados na explicação deste fenómeno.

Na verdade, para além das questões gerais ligadas às deficiências neuro-anatómicas é importante esclarecer se os recursos atencionais não estão disponíveis ou se são desviados por outros processos que assumam alguma predominância no jogo funcional dos neuro-sistemas cerebrais. Que outros processos poderão estar em jogo, então?

A resposta a esta questão terá de ser procurada num outro dado central dos doentes com esquizofrenia – alteração da percepção e da integração de pistas sócio-emocionais relevantes nomeadamente ligadas à discriminação emocional¹⁷. Isto é, o sistema das emoções, estando de algum modo alterado nestes doentes, poderá interferir no processamento informacional dos estímulos externos?

Parece-nos ser esta a via a ser explorada.

Cabe aqui alguma explicação quanto à importância do sistema das emoções sobre os diferentes sistemas de resposta do organismo. Na verdade há um conjunto de estudos cujos resultados indicaram que os acontecimentos negativos elicitam respostas mais rápidas e mais proeminentes do que os acontecimentos neutros ou positivos. Este “viés negativo” manifesta-se através de diversos sistemas de resposta, incluindo o sistema cognitivo, o sistema emocional e o comportamento social^{18,19,20,21}. Se considerarmos que os acontecimentos não-negativos com uma determinada capacidade de activação semelhante à dos acontecimentos negativos, não desencadeiam este viés, é assumido implicitamente que esse viés é explicado pela *valência* (negativa – positiva) do conteúdo da estimulação.

Dado que o viés negativo teve um suporte experimental através da investigação sobre a actividade cerebral^{22,23}, o seu estudo tem sido levado a cabo essencialmente através de estudos comportamentais. No plano psicofisiológico os dados são surpreendentemente escassos.

Portanto, temos dados da psicofisiologia normal que nos indicam que existe um fenómeno emocional no quadro da economia fisiológica do organismo que atrai recursos de outros sistemas e que, por isso, pode influenciar a organização de respostas aos diferentes estímulos do contexto. É esta a razão porque entendemos que as futuras investigações neste domínio devem considerar os processos particulares envolvidos nas reacções emocionais, nomeadamente, a atenção aos estímulos afectivos como tema central a investigar. Mais particularmente, as particularidades deste processo no âmbito da esquizofrenia. Tanto mais que a actividade cerebral relacionada com a atenção em relação a estes processos tem sido pouco estudada em normais e está ausente em doentes com esquizofrenia^{22,23}.

Se é sustentável, no plano empírico, a necessidade do desenvolvimento de linhas de investigação no domínio específico da reactividade psicofisiológica em doentes esquizofrénicos – a reactividade emocional – torna-se necessário sustentar o interesse do estudo dos potenciais

evocados e, mais particularmente, dos componentes P200 e P300 para o estudo dos mecanismos mais íntimos do processamento da informação cortical neste tipo de reactividade psicofisiológica.

Para o P300 essa sustentação não é complicada, dada a evidência dos efeitos dos estados emocionais sobre a codificação e o processamento cortical dos estímulos que, muito embora pouco estudados, sugerem que as pistas afectivas elicitam potenciais tardios mais amplos^{24,25,26}. Este efeito sobre os PRA foi encontrado em diferentes componentes, incluindo o P300²⁷.

Mas para o P200 essa sustentação tem menos suporte empírico. Sobretudo por duas razões: por ser um componente dos PE com menos atenção pelos investigadores e por estar pouco recoberto por modelos funcionais explicativos que auxiliem a interpretação das suas alterações. Não é por isso que devem ser abandonados; pelo contrário, deverão ser considerados precisamente para colmatar as lacunas que a investigação actual apresenta a este respeito.

Um outro aspecto a ter em consideração é a definição do paradigma experimental para operacionalizar as hipóteses decorrentes dessa linha de estudo.

Esse paradigma terá de decorrer do tipo de fenómenos que queremos estudar e que partem da hipótese geral dessa linha de investigação: a ocorrência de dois fenómenos em simultâneo – a ausência de um acontecimento esperado, típico do clássico paradigma de *odd-ball* e os efeitos da estimulação emocional.

Ora, considerando que a atenção é um recurso limitado e considerando o facto consistente na literatura sobre processos emocionais segundo o qual os estados emocionais activadores reduzem a alocação da atenção nos estímulos apresentados concomitantemente, é legítimo postular que o efeito da estimulação emocional se traduza através de um desvio atencional. Por exemplo, em relação aos PRA auditivos em situação de observação de slides emocionais, é de esperar que os sujeitos apresentem menores amplitudes do P300 para estímulos emocionais que desencadeiam maior desvio atencional.

Então, para se operacionalizar um paradigma que assegure a elucidação destes fenómenos será necessário adicionar ao clássico paradigma de *odd-ball*, um fundo emocional diferencial. Nesse quadro, os participantes contariam sons vários para assegurar que a sua atenção se concentra nos estímulos alvo enquanto observam passivamente figuras emocionais (que actuam como pistas ambientais). Este paradigma permitirá testar a hipótese segundo a qual a codificação e processamento dos estímulos corticais é interferida pelos estados emocionais do indivíduo.

Entendemos que com este tipo de desenvolvimento, não só o estudo complexo dos processos de interferência emocional no processamento cognitivo da informação cortical em doentes com esquizofrenia poderá sofrer avanços importantes, como também os próprios componentes dos PRAs poderão ser melhor esclarecidos quanto ao seu significado.

Mas também no plano clínico, a elucidação de natureza desta interferência é importante dadas as suas consequências para

a reabilitação social destes doentes.

Na verdade, as emoções são essenciais para a adaptação do indivíduo ao meio. As decisões complexas não são tomadas exclusivamente com base no cálculo frio dos prós e contras segundo uma métrica prescritiva. Pelo contrário, tais decisões resultam da combinação desse cálculo com o resultado da “consulta” aos nossos sentimentos. Daí que as emoções desempenham um papel essencial na adaptação com sucesso interferindo com outros processos cognitivos resultando na base dos comportamentos motivados.

Dito de outro modo, a informação emocional assinala acontecimentos ambientais importantes que podem guiar o processamento da informação. A organização de estratégias comportamentais com sucesso depende da extracção eficaz deste tipo de pistas do ambiente²⁶. De acordo com este ponto de vista, a modulação emocional poderá facilitar a codificação cortical e o sucessivo processamento da informação relevante do ambiente.

Por isso, entendemos que este tipo de investigação fundamental poderá ter implicações importantes no plano clínico não só para o específico desenho de terapias de remediação cognitiva, como para guiarem as estratégias de reabilitação destes doentes.

J. Marques-Teixeira

REFERÊNCIAS

- Sutton, S., Braren, M., Zubin, J., John, E. (1965). Evoked-potentials correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 150:1187-1188.
- Ford JM. (1999). Schizophrenia: the broken P300 and beyond. *Psychophysiology*. Nov; 36(6):667-82.
- McCarley RW, Faux SF, Shenton ME, Nestor PG, Adams J. (1991). Event-related potentials in schizophrenia: their biological and clinical correlates and a new model of schizophrenic pathophysiology. *Schizophr Res*. 4(2):209-31.
- Pritchard WS, Brandt ME, Shappell SA, O'Dell TJ, Barratt ES. (1986). No decrement in visual P300 amplitude during extended performance of the oddball task. *Int J Neurosci*.; 29(3-4):199-204.
- Bramon E, Rabe-Hesketh S, Sham P, Murray RM, Frangou S. (2004). Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res*.; 70(2-3):315-29.
- Isreal JB, Wickens CD, Donchin E. (1980). The dynamics of P300 during dual-task performance. *Prog Brain Res*., 54:416-21.
- Nash AJ, Fernandez M. (1996). P300 and allocation of attention in dual-tasks. *Int J Psychophysiol*.; 23(3):171-80.
- Gonsalvez CJ, Gordon E, Anderson J, Pettigrew G, Barry RJ, Rennie C, Meares R. (1995). Numbers of preceding nontargets differentially affect responses to targets in normal volunteers and patients with schizophrenia: a study of event-related potentials. *Psychiatry Res*.; 58(1):69-75.
- Ford JM, White P, Lim KO, Pfefferbaum A. (1994). Schizophrenics have fewer and smaller P300s: a single-trial analysis. *Biol Psychiatry*.; 35(2):96-103.
- Salisbury DF, O'Donnell BF, McCarley RW, Shenton ME, Benavente A. (1994). The N2 event-related potential reflects attention deficit in schizophrenia. *Biol Psychol*.; 39(1):1-13.
- McCarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JJ, Fischer IA, Shenton ME. (1999). MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry*.; 45(9):1099-119.
- Shenton ME, O'Donnell BF, Nestor PG, Wible CG, Kikinis R, Faux SF, Pollak SD, Jolesz FA, McCarley RW. (1997). Temporal lobe abnormalities in a patient with schizophrenia who has word-finding difficulty: use of high-resolution magnetic resonance imaging and auditory P300 event-related potentials. *Harv Rev Psychiatry*.; 1(2):110-7.
- Smith ME, Halgren E, Sokolik M, Baudena P, Musolino A, Liegeois-Chauvel C, Chauvel P. (1990). The intracranial topography of the P3 event-related potential elicited during auditory oddball. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*.; 76(3):235-48.
- McCarthy G, Luby M, Gore J, Goldman-Rakic P. (1997). Infrequent events transiently activate human prefrontal and parietal cortex as measured by functional MRI. *J Neurophysiol*.; 77(3):1630-4.
- Menon V, Ford JM, Lim KO, Glover GH, Pfefferbaum A. (1997). Combined event-related fMRI and EEG evidence for temporal-parietal cortex activation during target detection. *Neuroreport*.; 8(14):3029-37.
- Zipursky RB, Lim KO, Sullivan EV, Brown BW, Pfefferbaum A. (1992). Widespread cerebral gray matter volume deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*.; 49(3):195-205.
- Heimberg, C, Gur, RE, Erwin, RJ, Shtasel, DL e Gur, RC (1992). Facial emotion discrimination: III. Behavioral findings in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 42(3):253-65.
- Cacioppo, JT e Gardner, WL (1999). Emotion. *Annu Rev Psychol*, 50:191-214.
- Mogg, K e Bradley, BP (1998). A cognitive-motivational analysis of anxiety. *Behav Res Ther*, 36 (9): 809-48.
- Mogg, K, Millar, N e Bradley, BP (2000). Biases in eye movements to threatening facial expressions in generalized anxiety disorder and depressive disorder. *J Abnorm Psychol*, 109(4):695-704.
- Taylor, GJ, Bagby, RM e Parker, JD (1991). The alexithymia construct. A potential paradigm for psychosomatic medicine. *Psychosomatics*, 32(2):153-64.
- Ito, TA, Larsen, JT, Smith, NK e Cacioppo, JT (1998). Negative information weighs more heavily on the brain: the negativity bias in evaluative categorizations. *J Pers Soc Psychol*, 75(4):887-900.
- Northoff, G, Richter, A, Gessner, M, Schlagenhaut, F, Fell, J, Baumgart, F, Kaulisch, T, Kotter, R, Stephan, KE, Leschinger, A, Hagner, T, Barger, B, Witzel, T, Hinrichs, H, Bogerts, B, Scheich, H e Heinze, HJ (2000). Functional dissociation between medial and lateral prefrontal cortical spatiotemporal activation in negative and positive emotions: a combined fMRI/MEG study. *Cereb Cortex*, 10(1):93-107.
- Dolcos, F e Cabeza, R (2002). Event-related potentials of emotional memory: encoding pleasant, unpleasant, and neutral pictures. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2(3):252-63.
- Keil, A, Bradley, MM, Hauk, O, Rockstroh, B, Elbert, T e Lang, PJ (2002). Large-scale neural correlates of affective picture processing. *Psychophysiology*, 39(5):641-9.
- Schupp, HT, Junghofer, M, Weike, AI e Hamm, AO (2003). Attention and emotion: an ERP analysis of facilitated emotional stimulus processing. *Neuroreport*, 14(8):1107-10.
- Naumann, E, Huber, C, Maier, S, Plihal, W, Wustmans, A, Diedrich, O e Bartussek, D (1992). The scalp topography of P300 in the visual and auditory modalities: a comparison of three normalization methods and the control of statistical type II error. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 83(4):254-64.