

Podemos Falar de uma Psicopatologia Científica?

Can We Talk about a Scientific Psychopathology?

Blankenburg fala de uma psicopatologia empírica e Andreasen de uma psicopatologia científica. Na verdade podemos aspirar a desenvolver uma psicopatologia científica? Não só podemos aspirar como se torna uma necessidade óbvia para o avanço da psicopatologia dado que apesar dos avanços na investigação psiquiátrica desde a epidemiologia, à genética e às neurociências básicas, os modelos psiquiátricos tradicionais poucos dados nos trazem relativos à elucidação dos mecanismos psicológicos que subjazem às condições neuropsiquiátricas como sejam os delírios e as alucinações. As neurociências cognitivas têm tentado ultrapassar esta lacuna. Do conjunto de investigações resultantes dos avanços conceptuais e metodológicos das neurociências cognitivas, emergiu um quadro definidor da doença mental enquanto perturbação da mente originária do cérebro. No essencial, esse quadro refere que os mecanismos neuronais da doença mental podem ser compreendidos como disfunções em circuitos neuronais específicos e que as suas funções e disfunções podem ser influenciadas ou alteradas por um conjunto de factores cognitivos ou farmacológicos.

Este movimento assenta em alguns conceitos básicos:

1. Relação mente-cérebro – Em primeiro lugar é adoptada a concepção da mente como o conjunto dos processos cognitivos superiores, conjunto esse que é a expressão da actividade do cérebro. Estas duas instâncias são consideradas inseparáveis na realidade, apenas separáveis por questões de análise. Essa análise esteve a cargo de disciplinas distintas (por ex. a psicologia cognitiva ocupou-se da mente, enquanto que a neuropsicologia, a neuroanatomia e a neurobiologia, se ocuparam do cérebro. O campo disciplinar destas disciplinas foram-se tornando, gradualmente, pouco distinguíveis, o que terá contribuído para a emergência de uma nova área disciplinar, mais ampla – as neurociências cognitivas. A extensão desta concepção para o campo da psiquiatria teve como consequência a adopção de um modelo para a compreensão da doença mental, o qual postula que a doença mental é uma doença que se manifesta na *mente*, mas que deriva do cérebro. Com este enquadramento, a psiquiatria emerge, no campo das neurociências cognitivas, como a disciplina que promove a integração da informação de todas as disciplinas atrás referidas, com vista ao desenvolvimento de modelos que expliquem as disfunções cognitivas das doenças psiquiátricas, baseados no conhecimento do funcionamento normal do cérebro. O objectivo desta perspectiva é capturar o novo sentido da convergência científica que está a ocorrer entre as neurociências cognitivas e a psiquiatria clínica e ilustrar o modo como esta convergência já começou a fornecer uma nova plataforma cognitiva a partir da qual se pode melhor compreender as condições psiquiátricas.

2. O *fenomenotipo* - Para além da doença de Alzheimer, não existe uma outra doença mental para a qual tenha sido descoberto um marcador biológico com valor diagnóstico. Este facto deve-se, essencialmente,

ao tipo de lesões/disfunções que subjazem à maioria das doenças mentais: desconectividade dos circuitos neuronais, fenómenos de descomunicação interneuronal e as alterações genéticas ou da expressão dos genes. Este tipo de alterações torna difícil quer a sua visualização, quer a sua mensuração. Apesar de ser muito difícil a sua objectivação isso não significa a sua não existência, já que existe suficiente evidência para sugerir a sua importância na morbilidade e na mortalidade psiquiátricas. Não exibindo um marcador patológico, a definição da doença tem de ser sindrômica, baseada na convergência de sinais, sintomas, evoluções e padrões de agregação familiar.

3. Conceito de processo cognitivo normal e anormal: Contínuo vs Categorical - A tarefa de definir um fenomenotipo que diferencie um processo cognitivo normal de um anormal tem sido uma tarefa difícil, sobretudo devido ao facto de a maior parte dos sintomas da doença mental se estenderem ao longo de um contínuo com a normalidade. Sempre que se tenha de lidar com variações ao longo de um contínuo, utilizam-se, habitualmente, **critérios temporais** (as persistências, para além de um determinado limite temporal, de um determinado sintoma) e **critérios de intensidade ou qualidade** (as interferências de um sintoma com o funcionamento global do indivíduo, por exemplo). Estes critérios têm sido aplicados na psiquiatria mas não deixam de ser arbitrariamente estipulados; isto é, sem significado biológico. Os actuais sistemas de classificação das doenças psiquiátricas, apesar de úteis no plano clínico, não têm base empírica enquanto modelos dos processos cognitivos normais, pelo que será muito difícil extrapolar a organização funcional das doenças psicológicas sem o recurso à actual nosologia cognitiva. Para além disso, no plano médico, a definição de uma doença requer a existência de uma descontinuidade ou ruptura com a normalidade. É o que habitualmente se designa por modelos categoriais em oposição aos modelos dimensionais (que implicam um contínuo).

O avanço dos estudos genéticos veio, de algum modo, pôr em causa os modelos categoriais, dado ser consensual que os indivíduos podem transportar um risco genético para desenvolver uma determinada doença, risco esse que pode ser medido antes de a doença aparecer, muito embora essa doença possa ou não emergir, dependendo da ocorrência de um conjunto de outros factores. Isto significa que os factores genéticos desempenham um papel na indução da vulnerabilidade, mas é ainda necessário a ocorrência de uma determinada condição para que se produza uma condição catastrófica habitualmente reconhecida como doença. Nesse período “silencioso” os limites entre o normal e o anormal são muito pouco claros.

4. Doenças ou sintomas – Se, por vezes, parece ser útil desviar o foco da entidade “doença” e recentrá-lo nos “sintomas”, enquanto estratégia para a compreensão da disfunção cerebral associada à doença, também se podem correr alguns riscos com esta estratégia. É certo que o isolamento de um sintoma (por exemplo, uma alucinação auditiva), nos permite perscrutar os mecanismos neuronais que possam estar na sua base e, desse modo, aceder a algum nível de compreensão da natureza mais vasta da doença; mas, também, é certo que a maior parte dos sintomas ocorrem em doenças diferentes, ou mesmo que um determinado sintoma pode apresentar formas diferentes na mesma doença (por exemplo, na esquizofrenia podem ocorrer alucinações auditivas, mas também visuais, tácteis, olfactivas ou gustativas) reclamando, por isso, mecanismos neuronais muito distintos. Neste caso, estaremos face a processos discretos distintos (e, nesse caso, de provável ocorrência cortical) ou estaremos face a um mecanismo comum a todos os sintomas diferentes (e, nesse caso, de provável ocorrência sub-cortical)?

Face a estas interrogações e às particularidades da doença mental, não restam dúvidas de que são necessários modelos heurísticos para desenvolver uma agenda científica para a criação de uma psicopatologia científica. Tendo em conta a noção de mente adoptada por esta corrente (conjunto de processos cognitivos superiores), esses modelos terão de ser de natureza cognitiva. Ora, os modelos cognitivos podem desenvolver-se a partir de diferentes pontos de vista das ciências cognitivas (neuropsicologia, psicologia ou psiquiatria), o que implica que esses modelos devam acautelar uma via final comum independentemente do ponto de partida. Para além disso, dada a diversidade da abordagem cognitiva, os modelos devem ser de natureza sistémica, de modo a acautelarem os diferentes níveis escalares e, mesmo, os diferentes níveis de organização do indivíduo enquanto sistema. Este tipo de modelos sistémicos, para poderem ser aplicados heurísticamente à doença mental deverão (a) fornecer uma teoria geral da doença que seja consistente com o actual nível de conhecimentos clínicos, (b) que possa ser testada experimentalmente em seres humanos e que (c) possa ser modelada e testada em animais para identificação de níveis moleculares normalmente não acessíveis nos humanos.

Alguns ensaios desse tipo de modelos têm sido tentados, tendo conduzido lentamente à compreensão das alterações mentais (ou psicológicas) experienciadas pelos doentes psiquiátricos como resultantes de alterações (excessos ou défices) dos sistemas de processamento da informação^[1,2].

De realçar os modelos que têm sido utilizados no estudo da esquizofrenia. Esta doença é particularmente desafiadora para a modelação dada a diversidade de sintomas que apresenta, estendendo-se, praticamente, por todos os domínios do psiquismo, apesar de não estarem todos presentes no mesmo doente, nem nenhum deles ser patognomónico. Ora, esta diversidade de sintomas sugere um envolvimento de múltiplas regiões cerebrais que condiciona a construção de modelos. Na ausência de lesões visíveis, os investigadores optaram por desenvolver modelos que tentam explicar alguma diversidade através de um mecanismo cognitivo único. Esta estratégia foi desenvolvida a partir de quatro pontos de partida diferentes – psicologia cognitiva, neurobiologia, psicobiologia e neurofisiologia e psiquiatria clínica – partilhando dados em comum.

A. Pontos de partida da psicologia cognitiva

Um dos modelos que mais tem sido investigado é o que foi desenvolvido pela equipa liderada por Frith^[3], segundo o qual muitos dos sintomas positivos de esquizofrenia, tais como delírios de influência, alucinações auditivas, inserção do pensamento, envolvem problemas de auto-monitorização. Os doentes perdem o controle das suas próprias acções e atribuem a origem da sua acção a agentes externos. Empregando modelos de controlo motor, que envolvem modelos de pró-acção, o autor desenvolveu explicações neurocognitivas para a cognição delirante. Assim, foi considerado que os doentes esquizofrénicos têm problemas com este conteúdo pró-activo do movimento em três grandes áreas que correspondem a três diferentes *clusters* de sintomas: (1) problemas com a acção intencional; (2) problemas com a auto-monitorização, (3) “Teoria da mente”. Mais recentemente, o modelo de Frith tem sido testado com a utilização de tomografia por emissão de positrões associado a tarefas que, para a acção intencional, consistiam no facto de a resposta correcta não ser, à partida, evidente a partir do contexto, tais como a fluência verbal ou a escolha de um movimento de um dedo. O que se verificou foi que os controlos normais apresentavam activação dos circuitos frontais durante essas tarefas, enquanto que os doentes esquizofrénicos apresentavam diminuição da actividade nas regiões frontais e aumento da actividade nas regiões temporais. No entanto, sempre que se reduzia o ritmo das tarefas de fluência

verbal, a função frontal tornava-se semelhante à dos controlos normais, mantendo-se apenas diferente a activação temporal ou quando se dava apomorfina (que é um agonista dopaminérgico) a activação temporal aumentava substancialmente. O estudo da correlação entre a actividade das duas regiões cerebrais sugeriu que existia uma quebra nas relações entre essas duas regiões, o que foi considerado como sendo um sinal de alteração funcional da conectividade.

Quanto às alucinações, o modelo sugerido assenta na teoria da auto-monitorização a qual considera que sabemos que uma acção nos pertence em resultado de sinais pró-activos (descarga corolária) associados com o comando motor^[3]. Estes sinais permitem-nos modificar o comportamento e corrigir os erros de forma muito rápida de modo que não se torna necessário esperar pela retro-acção periférica relativa aos efeitos da acção. Alguns sintomas (alucinações auditivas e delírios de comando) podem resultar do facto de aqueles sinais pró-activos associados às acções não serem adequadamente monitorizados. Vários estudos sugeriram a existência de uma falência deste mecanismo de pró-acção^[4,5], mas Frith e colaboradores conseguiram mais. Conseguiram provocar um sintoma clássico – a falsa atribuição – através de um procedimento experimental derivado de um modelo cognitivo da geração de sintomas.

Testado este modelo com técnicas imagiológicas, concluiu-se que os doentes esquizofrénicos com alucinações, mas que não estavam a alucinar na altura do estudo, apresentavam uma diminuição do fluxo nas áreas da fala; se alucinavam na altura do estudo, a activação era principalmente evidente em regiões sub-corticais (tálamo e estriado), regiões límbicas e paralímbicas (cingulado anterior e a circunvolução do parahipocampo) e cerebelo. Este tipo de dados foi interpretado atribuindo valor causal, em termos de geração de alucinações, às regiões sub-corticais, enquanto que o conteúdo das mesmas estaria na dependência de regiões neo-corticais.

B. Ponto de partida da neurobiologia

Este tipo de modelos centra-se em estudos lesionais e de registos de memória únicos em primatas não humanos, tendo sido desenvolvido por Goldman-Rakic. Esta autora propôs um modelo que sugeriu, no essencial, que a principal alteração na esquizofrenia é a incapacidade para guiar o comportamento por representações, muitas vezes referido como um defeito da memória de trabalho. Um defeito desta natureza pode explicar alguns sintomas na esquizofrenia. De facto, a incapacidade de manter um plano discursivo na mente e monitorizar o discurso, conduz ao discurso desorganizado e à perturbação do pensamento, enquanto que a incapacidade para manter um plano para actividades comportamentais pode levar aos sintomas negativos tais como abulia ou alogia e a incapacidade para referenciar uma experiência específica (interna ou externa) às memórias associativas, pode levar a uma alteração da consciência da experiência sensorial que se pode exprimir como delírio ou alucinação.

A equipa da autora deste modelo, em estudos em primatas não humanos através de uma combinação de estudos lesionais, percurso de vias, do metabolismo cerebral e de registo de neurónios únicos, acabou por definir a região central implicada nas tarefas diferidas no tempo, as quais requerem que o animal retenha em memória a localização espacial de um reforçador. Essa região é o córtice pré-frontal dorso lateral o qual, por sua vez, está conectado com o córtice parietal posterior que processa e armazena informação visuo-espacial. No seu conjunto, o trabalho desta equipa acabou por surgir um papel *major* para as regiões pré-frontais e as suas múltiplas conexões corticais, talâmicas e estriadas numa função cognitiva fundamental – o comportamento guiado por representações. Esta função cognitiva permite aos organismos adaptarem-se com flexibilidade a um ambiente em permanente mudança e adquirir continui-

dade temporal e espacial entre as experiências passadas e as acções futuras e presentes. Aplicando à esquizofrenia, este modelo tem sido comprovado através de estudos de neuropatologia os quais demonstraram um aumento da densidade de agregados celulares no córtice pré-frontal de doentes esquizofrénicos, que é consistente com uma perda de neuropil.

C. Ponto de partida da psicobiologia e neurofisiologia

Braff desenvolveu um modelo partindo da técnica de medida de actividade eléctrica cerebral (vários tipos de potenciais evocados), tendo proposto que o problema central na esquizofrenia envolve os processos de tratamento de informação e os processo atencionais, uma hipótese derivada da teoria do défice de filtragem de informação. Segundo esta teoria os doentes esquizofrénicos são bombardeados com mais estímulos do que aquelas que são capazes de interpretar. Em consequência, eles apresentam falsas interpretações (por exemplo, apresentam delírios), confundem os estímulos internos com os externos (alucinações) ou retiram-se defensivamente (alogia, anedonia ou abulia). A teoria em causa assentava em modelos de processamento em série, os quais foram ultrapassados pelos modelos de processamento distribuído. Nesse sentido, os défices devem ser interpretados, então, como falhas na alocação: os doentes são incapazes de mobilizar recursos atencionais e alocá-los a tarefas relevantes. O modelo tem sido testado através de paradigmas experimentais que avaliam o tamponamento sensorial, através de técnica de inibição prépulsiva. Em sujeitos normais a reacção de susto pode ser atenuada (inibida) se for apresentado um estímulo prépulsivo fraco, alguns milissegundos antes de um estímulo forte despertador da resposta de susto (chamada inibição prépulsiva). Nos doentes esquizofrénicos este mecanismo está alterado. Um paradigma semelhante, o tamponamento de potencial evocado P50 por um estímulo prépulsivo, tem permitido um conjunto de trabalhos em doentes esquizofrénicos que, no essencial, têm chegado às mesmas conclusões anteriores. Mais recentemente alguns autores têm demonstrado a existência desta falha em familiares não afectados de doentes esquizofrénicos, levantando a possibilidade de este indicador poder funcionar como um traço de vulnerabilidade. Em estudo em animais, este grupo de investigadores demonstrou que o circuito cortico-estriado-pálido-talâmico desempenha um papel fundamental na modulação da resposta de susto.

D. Ponto de partida da psiquiatria clínica

O grupo de Andreasen partiu da apresentação clínica da esquizofrenia para, através das técnicas de neuro-imagem funcional e estrutural, tentar localizar os vários sintomas nas regiões cerebrais, estratégia que foi seguida por muito investigadores. Apesar de simplista, este modelo permitiu aos autores desenvolver modelos mais integrados que explicam os sintomas clínicos como sendo consequência da disrupção de circuitos anatomicamente identificados que medeiam o processo cognitivo fundamental. Do conjunto de trabalhos efectuados foi possível concluir que os sintomas emergem a partir de alterações da conectividade entre as regiões frontal, talâmica e cerebelosa, provavelmente devido a um conjunto de defeitos desenvolvimentais.

O que é, de veras, curioso é que a partir dos diferentes pontos de partida, os quatro modelos acabaram por chegar a conclusões comuns: a esquizofrenia reflecte uma disrupção de um processo cognitivo fundamental que afecta circuitos específicos no cérebro. A disfunção cognitiva na esquizofrenia não parece ser mais do que uma referenciação deficiente, temporal e espacial, da informação e da experiência

quando o indivíduo tenta determinar os limites entre o eu e o não-eu e tenta formular decisões eficazes ou planos que o guiarão através de manobras quotidianas de pequena escala (pronunciar uma frase) ou de larga escala (encontrar um emprego).

Deste conjunto de estratégias (que, no essencial, evoluíram de regiões cerebrais para circuitos e de alterações estáticas para mecanismos moleculares e plasticidade cerebral) podemos concluir que estaremos a entrar numa era de psicopatologia científica que acabará por ligar a mente e o cérebro? Talvez sim. Mas para tal, o grande desafio desta nova corrente será estabelecer em que medida esta abordagem poderá elucidar as operações cognitivas que subjazem as alterações do juízo, da formação de crenças, da resolução de problemas e da acção voluntária. Desafio porque a qualidade dos modelos funcionais postos à sua disposição é ainda muito limitada e porque os fenómenos que se tentam explicar são, muitas vezes, evanescentes. Por isso, é necessário ainda um refinamento dos dados teóricos relativos à estrutura dos processos cognitivos normais à luz dos dados empíricos que se vão obtendo em doentes com diferentes formas de psicopatologia.

Mesmo assim, este parece ser o caminho possível para se caminhar para uma psicopatologia científica que terá de ser de natureza cognitiva.



João Marques-Teixeira

Referências

- [1] David, A. e Halligan, P. (1996). Editorial: Cognitive Neuropsychiatry. *Cogn. Neuropsychiat.* 1, 1–3.
- [2] David, A. e Halligan, P. (2000). Cognitive Neuropsychiatry: potential for progress. *J. Neuropsychiat. Clin. Neurosci.* 12, 506–510.
- [3] Frith, C. (1992). *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. Hove: Lawrence Erlbaum.
- [4] Malenka, R, Angel, R, Hamptom, B e Berger, P. (1982). Impaired central error correcting behaviour in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 39: 101-7.
- [5] Mlakar, J, Jensterle, J e Frith, C. (1994). Central monitoring deficiency and schizophrenic symptoms. *Psychol Med.*, 24: 557-64.