

Modelos experimentais de esquizofrenia – uma revisão

Experimental models of schizophrenia – a review

João Vinícius Salgado,¹ Luiz Alberto Hetem,² Guy Sandner³

Resumo

Objetivo: O uso de modelos experimentais tem permitido importantes avanços no diagnóstico e na terapêutica de doenças somáticas, tais como diabetes e hipertensão. No caso da esquizofrenia, entretanto, as tentativas de modelos experimentais causaram, historicamente, pouco impacto e algum ceticismo. Estudos mais recentes, contudo, indicam que a Ciência Cognitiva aplicada ao uso de modelos pode nos ajudar na compreensão da fisiopatologia da esquizofrenia. O estudo objetivou realizar uma revisão crítica dos modelos experimentais propostos para a esquizofrenia. **Resultados e discussão:** As dificuldades próprias dos modelos de esquizofrenia são a subjetividade dos sintomas, a dificuldade em reproduzi-los em animais e a complexidade clínica a ser totalizada. Fenótipo tão complexo só pode ser abordado pela separação de seus componentes (endofenótipos) e pela respectiva manipulação de seus correlatos experimentais, feita por intervenções específicas (e.g. farmacológicas, cirúrgicas, genéticas) na busca de um mecanismo comum para estes endofenótipos. A correlação entre resultados e sintomas deve apoiar-se em hipótese explanatória abrangente. Até o presente, a doença parece envolver desconexão neuronal difusa decorrente de anormalidades cerebrais sutis, de causa genética e/ou ambiental. **Conclusões:** A integração da informação dos modelos atualmente em uso pode contribuir de modo significativo para a compreensão da esquizofrenia.

Descritores: Esquizofrenia; Modelos experimentais; Estudos de avaliação; Estudos de praticabilidade; Literatura de revisão

Abstract

Objective: Diagnostic and therapy of somatic diseases like diabetes and hypertension have improved notably with the use of experimental models. For schizophrenia the proposal of a model has made little impact and even scepticism. Nevertheless the most recent studies indicate that “Cognitive Sciences” applied to specific models may help us to find out mechanisms of the disease. This article reviews the models presently under investigation for schizophrenia. **Results and discussion:** The difficulty to model schizophrenia results from the subjectivity of its symptoms, the difficult to reproduce them in animals and the disease complexity. Research on such a complex phenotype can only proceed by separating its components (endophenotypes) from each other and by the respective manipulation of its experimental counterparts, made by specific interventions (e.g. pharmacological, surgical, genetic), in the search of a common mechanism leading to these endophenotypes. For integrating these findings with symptoms a global explanatory theory is required. So far, the disease seems to result from a diffuse neuronal disconnection as a consequence of minor brain abnormalities with a genetic and/or environmental cause. **Conclusions:** An integrative approach of the diversity of models presently used may improve our understanding of schizophrenia.

Keywords: Schizophrenia; Experimental models; Evaluation studies; Feasibility studies; Review literature

¹ Hospital de Ensino Instituto Raul Soares, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), Belo Horizonte (MG), Brasil

² Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto (SP), Brasil

³ Laboratoire de Psychopathologie et Pharmacologie de la Cognition, Université Louis Pasteur de Strasbourg I (ULP)

Financiamento: Inexistente
Conflito de interesses: Inexistente
Recebido: 13 Julho 2005
Aceito: 17 Novembro 2005

Correspondência

João Vinícius Salgado
Rua Patagônia 84, apto 801
30320-080 Belo Horizonte, MG, Brasil
E-mail: jvisal@ig.com.br

Introdução

Modelo de doença é qualquer preparação experimental desenvolvida para estudar quaisquer aspectos de determinada doença, inclusive métodos terapêuticos.¹ O modelo pode ser desenvolvido em indivíduos humanos, em animais de laboratório ou mesmo em culturas de células e até em simulações matemáticas no computador. Os modelos apropriados a doenças mentais se distinguem, contudo, daqueles referentes à fisiopatologia somática. Nos modelos de doenças somáticas, os efeitos produzidos, em geral, se parecem bastante com aqueles da doença humana. A destruição de células secretoras de insulina em animais, por exemplo, resulta em quadro bastante análogo à diabetes humana. Nos modelos de doenças mentais, por outro lado, o efeito produzido lembra apenas de modo distante ou de maneira indireta o que acontece no indivíduo humano. Isso ocorre por, pelo menos, duas razões: 1) nestes modelos se procura simular a psicopatologia e fenômenos associados a ela, o que envolve determinados fenômenos situados aquém da expressão de sintomas (por exemplo, a configuração introspectiva de determinado distúrbio cognitivo pode ou não resultar em certa construção mental aberrante, que denominamos delírio); 2) o cérebro procura contornar prejuízos cognitivos ou de outra atividade mental, lançando mão de compensações funcionais. O fenômeno da compensação, embora ocorra na fisiologia somática, é muito mais sofisticado e de difícil compreensão no cérebro.

Pelo exposto, observa-se que a condição para validação de modelos experimentais de doenças mentais apresentada por McKinney e Bunnell em 1969, de que o modelo idealmente deva ser similar à entidade clínica em sua etiologia, sintomatologia, fisiopatologia e tratamento, é impossível de ser atingida.² Note-se que, até então, os modelos de doenças mentais eram desenvolvidos para tentar prever a ação terapêutica de determinado fármaco, mesmo que os mecanismos fisiopatológicos fossem quase nada compreendidos. Nesse contexto, Paul Willner propôs, em 1984, critérios crescentes e hierárquicos, conforme o tipo de validade que o modelo pode atingir. São eles: a validade preditiva (*predictive validity*), a validade fenomenológica (*face validity*) e a validade por constructo (*construct validity*).³⁻⁴ A validade preditiva é considerada o nível mais baixo de validação e corresponde ao isomorfismo farmacológico, ou seja, todas as manipulações farmacológicas – especialmente as terapêuticas, que sabidamente influem na doença – devem ter efeito similar no modelo. A validade fenomenológica requer isomorfismo sintomático entre a doença e o modelo. Por último, a validade por constructo, o nível mais alto de validação, requer a existência de constructos teóricos que relacionem o modelo e a fisiopatologia da doença.³⁻⁴ Embora ainda sejam os mais freqüentemente almejados, tais critérios têm sido questionados. Kilts argumenta que as equivalências fenomenológica e de constructo representam mais o motivo para a validação do que etapas a serem cumpridas.⁵ A validação resultaria da definição da variável a ser estudada e da integração dela a dados comportamentais, evolutivos, neuropatológicos e farmacológicos. Geyer e Moghaddam acrescentam que os critérios de validade decorrem, antes de tudo, da clara definição dos objetivos do modelo.¹

Modelos experimentais de esquizofrenia

As dificuldades apontadas se mostram ainda maiores no caso da esquizofrenia. Um modelo que abranja sua complexidade parece irrealizável. A esquizofrenia provavelmente tem múlti-

pla etiologia, envolvendo interações entre fatores genéticos e ambientais e produzindo complexa disfunção nervosa. Além disso, envolve funções superiores, como abstração e linguagem, impossíveis de serem acessadas em animais. Talvez por isso as tentativas de modelos experimentais causaram pouco impacto e algum ceticismo.⁵

A impossibilidade de reproduzir experimentalmente todo o fenótipo da esquizofrenia, entretanto, está longe de indicar que se deva abandonar esse campo de pesquisa. Os pesquisadores estão mudando do foco holístico para modelos de fenótipos quantitativos, chamados também de endofenótipos ou traços intermediários.⁶ Os traços fenotípicos são fatores de risco, mais comuns e mais facilmente associados a fatores genéticos que a própria síndrome. O estudo da integração de tais endofenótipos, inclusive em indivíduos esquizotípicos e em consangüíneos assintomáticos, pode representar considerável subsídio à compreensão da síndrome.⁵

Nos modelos experimentais de esquizofrenia é fundamental distinguir os endofenótipos observados nos modelos das próprias abordagens empregadas para explorá-los na busca da compreensão fisiopatológica da esquizofrenia. Assim, inicialmente descreveremos os nove endofenótipos mais estudados e, em seguida, as quatro abordagens mais freqüentes.

Endofenótipos estudados nos modelos de esquizofrenia

1. Inibição por pré-pulso do reflexo do sobressalto (*Prepulse inhibition of the startle, PPI*)

Consta de um estímulo fraco (pré-pulso), geralmente acústico, apresentado de 10 até 200 ms antes de um estímulo forte (pulso), também geralmente acústico. Em todas as espécies de mamíferos testadas, incluindo a humana, o pré-pulso reduz ou impede a resposta de sobressalto causada pelo pulso. O PPI está ausente em portadores de esquizofrenia e em outras doenças, como o transtorno obsessivo-compulsivo, a síndrome de Tourette, a coreia de Huntington e a hipercinesia infantil, dentre outras.⁷

Em todas as doenças em que o PPI está abolido, há evidências de comprometimento do circuito córtico-estriado-pálido-pontino, o qual se relaciona a alterações na filtragem da informação sensorial ou cognitiva.⁷ A abolição do PPI poderia ser explicada, portanto, pela incapacidade para prestar atenção ao pré-pulso, de tal modo que poderia ocorrer em todas as condições que incluem prejuízo atencional.⁸ Mesmo não sendo específico da esquizofrenia, o PPI se relaciona a uma propriedade cognitiva que ou está na origem da doença ou a compõe.

2. Potenciais evocados P300 e P50

P50 - Consta de dois estímulos acústicos que, com intervalo de 500 ms, tipicamente produzem 50 ms após o segundo estímulo, determinado potencial registrado eletrofisiologicamente (denominado potencial evocado, no caso P50). Quando os estímulos são apresentados a pessoas sadias, o P50, após o segundo clique, ocorre reduzido ou fica ausente. Em pacientes com esquizofrenia a supressão do P50 não acontece.⁹

P300 - Quando um estímulo novo ou rico em informação é apresentado a um indivíduo, geralmente produz um potencial evocado quando decorridos cerca de 300 ms (P300). Considera-se que o P300 reflete o direcionamento da atenção ao estímulo novo. O P300 parece ser gerado nos lobos temporais, talvez no giro temporal superior direito, o qual apresenta volume reduzido em pacientes com esquizofrenia. De modo

concordante, déficits no P300 têm sido identificados em pacientes com esquizofrenia.¹⁰⁻¹¹

Outro potencial evocado comprometido na esquizofrenia é o N400, que tem sido associado a anormalidades observadas na esfera semântica.¹²

3. Habituação

Habituação é a redução de respostas a um estímulo, quando este ocorre sem conseqüências, repetidas vezes. É facilmente testada em seres humanos e animais de laboratório. Trata-se de uma das formas mais simples de aprendizagem implícita e parece alterada em pacientes com esquizofrenia.¹

4. Inibição latente

A inibição latente (IL) é o efeito deletério da exposição, sem conseqüências marcantes, de um estímulo a um organismo, o que o incapacita a fazer novas associações entre esse estímulo e outros. Por exemplo, se comemos uma fruta desconhecida e em seguida temos náuseas, provavelmente não vamos apreciar comer essa fruta no futuro. Se a fruta fosse conhecida, o fenômeno da IL iria impedir a associação entre a fruta e as náuseas. A IL foi observada em todas as espécies de mamíferos testados, inclusive indivíduos humanos, mas encontra-se reduzida ou ausente em portadores de esquizofrenia em fase aguda.¹³

A alteração da IL pode estar relacionada a problemas na codificação de informações complexas pela memória ou na acessibilidade de sua lembrança. Note-se que os pacientes com esquizofrenia sofrem de problemas mnésicos importantes, como a incapacidade de estabelecer ligações complexas entre suas lembranças, com importante prejuízo da memória episódica ou contextual.¹⁴⁻¹⁵

5. Movimentos oculares anti-sacádicos

Neste teste, o sujeito deve inicialmente olhar fixamente para um ponto fixo central na tela de um computador. Um estímulo é então apresentado à direita ou à esquerda do ponto fixo e o sujeito é instruído a olhar para o lado oposto ao estímulo (movimento anti-sacádico). Pacientes com esquizofrenia mostram maior tendência em olhar de início diretamente para o estímulo, o que provavelmente indica comprometimento do controle inibitório.¹⁰

6. Movimentos de busca visual

Neste teste, um alvo em movimento é apresentado na tela de um computador e o sujeito é instruído a segui-lo com os olhos. Pacientes com esquizofrenia exibem movimentos oculares fragmentados neste teste, o que indica prejuízo na habilidade para acompanhar o alvo de maneira contínua e suave.¹⁰ Esta incapacidade se relaciona a déficits sociais e ao isolamento interpessoal.¹⁶

Tal alteração corrobora a idéia de que a esquizofrenia compromete a gestão fina dos movimentos, embora o teste também possa ser relacionado a mecanismos de controle da atenção.¹⁷⁻¹⁸

7. Hiperlocomção e estereotipia

Animais e indivíduos humanos sob efeito de anfetamina, fármaco que pode produzir sintomas psicóticos, exibem hiperatividade motora e estereotipia. Tais comportamentos podem ocorrer na esquizofrenia, sobretudo o comportamento estereotipado e as perseverações, embora possa ocorrer também a redução da atividade motora.¹

8. Interação social

O isolamento social é um dos sintomas negativos que aparece com muita freqüência e cedo na esquizofrenia. Modelos para estudar a interação social em animais de laboratório, sob efeito de fármacos psicotomiméticos, têm sido tentados, mas são limitados pela forte diferença com a interação humana, imposta pelo papel da linguagem nesta última. Os testes consistem, em geral, na medida da distância média entre os indivíduos ao longo do dia.^{1,3}

Entre os endofenótipos avaliados nas diferentes abordagens, a diminuição da interação social é o único ligado à sintomatologia negativa da esquizofrenia. Mas sua interpretação é difícil, pois, entre os animais, qualquer sofrimento induz introspecção e perda de interação. A interação social depende também da capacidade de interpretar sinais complexos comunicados por outrem e também de emití-los recíproca e coordenadamente. Podemos, portanto, prever que toda perturbação sensorial ou motora, por falta ou por excesso, vá se traduzir em ruptura de ligações sociais. A menos que sejam utilizados estudos etológicos elaborados, incomuns nesse campo de pesquisa, os resultados de testes de interação social devem ser interpretados com cautela.

9. Desempenho em testes neuropsicológicos

Na avaliação neuropsicológica dos pacientes com esquizofrenia, o comprometimento aparece, sobretudo, em tarefas de funções executivas, como as que requerem memória operativa, flexibilidade mental ou atenção sustentada, bem como em testes de memória explícita episódica ou semântica.^{1,10,19} Alguns testes neuropsicológicos têm atraído muito interesse também porque podem revelar-se alterados não só em pacientes com esquizofrenia, mas também em seus familiares ou em portadores de esquizotipia. São exemplos o teste de atenção sustentada e o teste de mascaramento anterógrado (*Backward masking*).^{10,19}

A avaliação dessas funções em animais de laboratório é desejável para a compreensão de seus mecanismos. Embora sua avaliação em ratos seja dificultada por sua limitada capacidade cognitiva, existem paradigmas que se propõem a avaliar constructos cognitivos comparáveis aos humanos, como modelos de memória operativa, utilizáveis nestes animais.²⁰ O uso de primatas não-humanos, por outro lado, proporciona excelente abordagem para tentar elucidar as bases neurobiológicas das funções cognitivas. Encontram-se atualmente disponíveis para uso em macacos vários modelos de memória operativa espacial ou de objetos, bem como análogos do teste de cartas de Wisconsin, um teste clássico de funções executivas usado para indivíduos humanos. Tais modelos têm permitido melhor conhecimento da neurobiologia da cognição, inclusive sua modulação por neurotransmissores envolvidos na esquizofrenia.²⁰⁻²¹ Outro modo de pesquisar as mesmas funções é o estudo de lesões encefálicas.¹

Avaliação dos endofenótipos em familiares de pacientes ou em sujeitos esquizotípicos

Tal qual ocorre com os testes neuropsicológicos, outros endofenótipos também se apresentam alterados em parentes próximos de pacientes com esquizofrenia. Estes endofenótipos incluem o PPI, o P50, o P300, os movimentos oculares anti-sacádicos e os movimentos de busca visual. Estes mesmos endofenótipos, além da habituação e da IL, também se mostram alterados em sujeitos portadores de esquizotipia.^{1,7,10,13,22-23} Tais evidências constituem notável indicio etiológico ao reforçar a

idéia de predisposição genética, cuja expressão clínica seria modulada pela interação com fatores complementares.

Abordagens para explorar os endofenótipos em modelos experimentais de esquizofrenia

Os traços fenotípicos descritos são usados como variáveis dependentes em modelos experimentais de esquizofrenia que buscam a compreensão da fisiopatologia da doença. Como tais, podem ser explorados pelas abordagens a seguir, em animais de laboratório e em indivíduos humanos.

1. Abordagens farmacológicas

O efeito de substâncias psicoativas em indivíduos humanos, tais como a anfetamina e os antagonistas de receptores de glutamato do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) – como a fenciclidina e a cetamina –, podem simular sintomas da esquizofrenia.²⁴⁻²⁶ Estas substâncias modulam, direta ou indiretamente, a atividade do sistema dopaminérgico, cuja disfunção é relevante na esquizofrenia, como demonstrado pela atenuação exercida pelos neurolépticos sobre certas manifestações da doença.

A ação de substâncias psicotomiméticas ou antipsicóticas sobre os endofenótipos descritos tem sido útil à compreensão de aspectos fisiopatológicos da doença. Em muitos casos, a observação de alteração no fenótipo por fármacos que agem sobre a doença é a própria razão da pesquisa.

A ausência de PPI foi demonstrada em ratos ou em indivíduos humanos nos quais a neurotransmissão dopaminérgica estava aumentada. Este aumento pode ser obtido por meio de anfetamina, cocaína ou apomorfina, ou por bloqueio do receptor NMDA – neste caso pela administração de fenciclidina, cetamina ou MK801. Os efeitos de fármacos dopaminérgicos são revertidos por neurolépticos típicos e atípicos, mas o de antagonistas de NMDA somente por atípicos.²⁷⁻²⁹ Agonistas do receptor serotoninérgico 5HT_{2A} também abolem o PPI.³⁰ A exploração farmacológica do PPI em animais tem permitido, inclusive, obter informações sobre o local de ação dos fármacos sobre este fenótipo. A ativação seletiva de receptores dopaminérgicos, no núcleo accumbens, ou seu antagonismo, na parte medial do córtex pré-frontal (CPF), abolem o PPI em ratos.³¹⁻³²

Em indivíduos humanos ou em roedores sob efeito de anfetamina, verificou-se também a redução ou a abolição da IL. Essa alteração da IL é revertida pelo uso de antipsicóticos típicos e atípicos.³³⁻³⁵ Estes mesmos fármacos são capazes também de potencializar a IL, o que não acontece com os antidepressivos.³⁶ Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à abolição da IL e do PPI devem, porém, ser diferentes, pois os antagonistas de NMDA parecem não alterar a IL.³⁷

Estudos relacionam o efeito de anfetamina à redução da interação social em macacos e à hiperatividade e à estereotipia em ratos.^{1,3} Antagonistas de NMDA podem produzir, em ratos, hiperatividade qualitativamente diferente da provocada pela anfetamina, bem como alterar sua interação social.¹

2. A abordagem por meio de lesão

Método interessante é testar endofenótipos em animais submetidos a lesões encefálicas específicas, realizadas em determinados momentos do desenvolvimento do indivíduo, como no paradigma de Lipska e Weinberger.³⁸ Os ratos têm seu hipocampo ventral lesado no sétimo dia de vida, mas traços fenotípicos aparecem somente no período pós-puberal, após período de quiescência. Os ratos passam a manifestar alterações comportamentais que incluem aumento da locomoção

(induzida por estresse, por anfetamina ou por antagonistas de NMDA), potenciação das estereotipias (induzidas por apomorfina), bem como redução do PPI, da IL, da memória operativa e da interação social. Também apresentam marcadores moleculares encontrados na esquizofrenia, como redução da descarboxilase do ácido glutâmico (GAD-67) e dos níveis de N-acetil-aspartato. Adicionalmente, apresentam redução da catalepsia induzida por haloperidol, a qual pode ser relacionada à maior tolerância a neurolépticos, também encontrada na esquizofrenia.³⁸⁻³⁹

Interessa notar que alguns investigadores obtiveram resultados discordantes com este método. Esclareceu-se daí que a expressão fenotípica difere conforme a cepa e o sexo do animal.³⁹ Trata-se de indicação crucial de que a resistência do encéfalo aos efeitos da lesão depende de fatores genéticos. Mais que isso, é exemplo flagrante da interação entre a pré-condição genética e a influência ambiental, no caso a agressão cerebral neonatal.

Outra abordagem emprega agentes tóxicos, capazes de alterações irreversíveis no funcionamento nervoso. Deriva da conhecida sensibilidade dos sistemas dopaminérgicos aos radicais livres. Para alguns pesquisadores, a toxicidade oxidativa produziria perturbação mínima, mas difusa, do desenvolvimento cerebral, em certas esquizofrenias.⁴⁰ Buscou-se, então, alterar o desenvolvimento pré-natal do encéfalo de ratos, por meio de injeção, na mãe, de agentes citotóxicos, como o metilazoximetanol. Apesar de resultados morfológicos, como redução dos córtices pré-frontal e entorrinal e do estriado, não foram observadas alterações da IL.⁴¹

Konradi e Heckers, ao sintetizarem as abordagens farmacológicas e lesionais, concluem que a deficiência na reatividade da neurotransmissão glutamatérgica poderia levar ao comprometimento da conectividade interneuronal, cuja expressão maior seria a perda de comunicação fronto-temporal.⁴² Esta hipótese, nascida de estudos farmacológicos, permite supor que déficits precoces causados por hipofunção glutamatérgica poderiam surgir do bloqueio neonatal desse neurotransmissor. Tal mecanismo é denominado “desconexão interneuronal mínima de origem neurodesenvolvimental”.

3. As condições do meio-ambiente

Ratos mantidos isolados de qualquer indivíduo de sua espécie (*isolation rearing*) durante o período neonatal passam, após a puberdade, a mostrar alteração do PPI e da supressão de P50.⁴³⁻⁴⁴ Este efeito pode ser revertido por neurolépticos típicos e atípicos.⁴⁴ Alterações bioquímicas relacionadas à esquizofrenia, tais como a transmissão dopaminérgica no feixe meso-cortical, foram também detectadas nesses animais.⁴⁵ Em contraposição, o isolamento de animais já adultos não produz alterações no PPI.⁴⁶ Estes resultados indicam efeito danoso sobre o desenvolvimento cerebral, causado precocemente por condições adversas do meio ambiente.

Ratos privados dos cuidados maternos ou submetidos a manipulações intensas durante seis horas por dia, no período neonatal, mostraram, na vida adulta, alterações cognitivas relacionadas à capacidade para lidar com estímulos estressantes.⁴⁷⁻⁴⁸ Tal correlação entre transtornos cognitivos de causa ambiental e incapacidade para enfrentar estresse é pertinente à fisiopatologia da esquizofrenia.

A ativação imunológica, por meio da administração de um liberador de citocina sintética, em ratas grávidas, produz efeitos em sua prole que podem ser relacionados à esquizofrenia. Incluem redução da IL, hiperfunção dopaminérgica e alteração

da morfologia do hipocampo. São dados coerentes com a correlação entre infecções pré-natais e esquizofrenia.⁴⁹

4. Abordagem genética

Como antes mencionado, vários endofenótipos mostram-se alterados não só em pacientes com esquizofrenia, mas também em seus familiares próximos e em indivíduos com esquizotipia. Isso os torna candidatos atraentes para a pesquisa por marcadores genéticos. Estudos epidemiológicos sobre a esquizofrenia são naturalmente dificultados pela diversidade de fatores genéticos em cada paciente e mais ainda coletivamente. Mais promissora é a correlação entre endofenótipos e determinantes genéticos, em estudos experimentais. Pode-se utilizar o fenótipo, por exemplo, para a análise de animais reconhecidamente portadores de genes relevantes para a esquizofrenia. Nesse caso, tem-se tomado como ponto de partida a hipótese de que ou a regulação glutamatérgica ou a dopaminérgica é fator-central na doença. Por exemplo, em camundongos transgênicos, mostrou-se que o receptor D2, mas não o D3 nem o D4, é fundamental para a abolição do PPI pela anfetamina.²⁸ Outros exemplos são a linhagem de ratos suscetíveis à apomorfina (APO-SUS), na qual se mostrou redução do PPI e da IL, bem como os camundongos caracterizados por expressarem apenas 5-10% dos receptores de NMDA no CPF, nos quais se encontraram aumento da atividade motora, comportamentos estereotipados e redução do comportamento social.⁵⁰⁻⁵¹

Alternativamente, podemos buscar alterações genéticas em animais e depois tentar relacioná-las à esquizofrenia, por meio dos endofenótipos. Assim, demonstrou-se que a falta do gene que codifica a enzima prolina desidrogenase abole o PPI.⁵² Camundongos portadores de modificação do sistema retinóico ou do citoesqueleto são outros exemplos dignos de interesse.⁵³⁻⁵⁴ Propõe-se testar tais animais, por exemplo, em sua susceptibilidade ao estresse perinatal ou em relação a lesões do hipocampo, à interação social e à IL.

Em indivíduos humanos, busca-se relacionar a expressão fenotípica com genes identificados na linhagem de pacientes. Assim, a supressão anormal de P50 foi associada ao gene do receptor nicotínico alfa-7. Este receptor se localiza no hipocampo e sua disfunção tem sido relacionada a déficits na filtragem sensorial.⁵⁵

Outra abordagem se apóia no reconhecimento de sintomas relacionados à esquizofrenia, mas em contexto de outra doença, simulada com a ajuda de camundongos transgênicos. É o caso, por exemplo, de modelos murinos de microdeleções no cromossoma 22q11, implicado na Doença de Di George, a qual, no homem, favorece o aparecimento de sintomas psicóticos.⁵⁶ Tais microdeleções mostram alteração do PPI, notadamente em animais transgênicos 22q11 da linhagem New York.

A verificação de que manipulações genéticas bastante heterogêneas entre si são capazes de alterar os endofenótipos relacionados à esquizofrenia conduz a duas reflexões: ou os endofenótipos seriam demasiadamente inespecíficos ou, mais provavelmente, diferentes desordens genéticas poderiam levar à doença, o que teria o duplo mérito de explicar por que não conseguimos encontrar “o fator genético da esquizofrenia” e por que esta é muito mais freqüente do que as doenças genéticas clássicas.

Perspectivas

A exploração de variados endofenótipos tem produzido atraente corpo de informações, que pode ainda ser relacionado a marcadores neuroanatômicos, tanto macroscópicos como

microscópicos, obtidos em estudos *post-mortem* ou de neuroimagem, em pacientes com esquizofrenia. Por exemplo, a alteração de testes neuropsicológicos para função pré-frontal em pacientes com esquizofrenia, a alteração do PPI por alteração pré-frontal em animais e a alteração específica na lâmina seis do CPF dorso-lateral de portadores da doença examinados *post-mortem* são congruentes com a verificação de que a administração crônica de fenciclidina resulta em redução de dopamina no CPF e em desempenho deficiente em tarefas de memória operativa, avaliados em ratos e macacos.^{19,57-58} Ademais, o polimorfismo do gene que codifica a proteína catecol-o-metil transferase parece ter correlação com o desempenho em testes neuropsicológicos de função pré-frontal e com a susceptibilidade à esquizofrenia. Alterações desse gene produzem uma enzima hiperativa que reduz a disponibilidade da dopamina no CPF.

O conjunto de dados provenientes dos modelos experimentais de esquizofrenia tem permitido a formulação de interessantes hipóteses sobre a fisiopatologia da doença e de transtornos correlatos, como a esquizotipia. Siever e Davis propõem que eventos adversos associados à susceptibilidade genética produziram lesão hipocampal perinatal, causadora, após a puberdade, de disfunção pré-frontal, que inclui uma hipofunção dopaminérgica e também a emergência dos sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia.¹⁹ Tal disfunção levaria secundariamente à hiperfunção dopaminérgica subcortical, que acarretaria os chamados sintomas positivos. A alteração subcortical, por sua vez, realimentaria a disfunção cortical pré-frontal. Nesse contexto, é interessante notar que, em gêmeos discordantes para esquizofrenia, a redução do volume hipocampal se correlaciona com pior desempenho em testes neuropsicológicos para função pré-frontal.⁵⁹

No estudo etiológico da esquizofrenia, é desejável o esclarecimento de dois pontos. De um lado, é necessário determinar como uma alteração discreta, difusa e de causas variadas no desenvolvimento do sistema nervoso pode converter-se em um conjunto característico de endofenótipos. Para isso, é essencial que a alteração seja reproduzida por métodos cujos efeitos conhecidos sobre os neurônios sejam os mais diferentes possíveis, de maneira a evidenciar o denominador comum, consequência necessária dessa alteração. Hipótese sedutora é aquela de uma desconexão funcional mínima de neurônios.⁴² Por outro lado, além da alteração que apenas predispõem a doença, é necessário apontar os fatores do ambiente do qual o sistema nervoso sofrerá o efeito patogênico, seja o ambiente interno ao corpo (como o clima hormonal pós-puberal), seja o ambiente externo.

O estudo dos endofenótipos, por sua vez, deverá beneficiar-se da melhor compreensão, primeiramente em separado, em seguida de maneira integrada, de três tipos de manifestações da doença: os sintomas positivos, os sintomas negativos e as alterações cognitivas. A maioria das manifestações comportamentais observadas nos modelos se refere aos sintomas positivos. É necessário avançar nos demais e no que é comum a todos os animais testados. O desaparecimento da motivação, o comportamento lento e a apatia dos pacientes devem ser estudados de modo a integrá-los ao que sabemos sobre a incitação a agir e seus transtornos. Isso se justifica inclusive pelo fato de que a dopamina e o córtex frontal parecem ter papel importante em tais processos. Já para alterações cognitivas, temos dificuldades metodológicas em caracterizar o controle da atenção direcional e outras funções executivas, separando-as do mecanismo de construir ou recuperar

lembranças complexas (memória declarativa). A disfunção da memória operativa, segundo Baddeley, ou o comprometimento de seu centro executivo, têm sido aventados como explicação-tentativa, mas serão necessárias mais investigações para demonstrar ou invalidar esta hipótese.⁶⁰

Referências

- Geyer MA, Moghaddam B. Animals models relevant to schizophrenia disorders. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. *Neuropsychopharmacology, The Fifth Generation of Progress*. Baltimore, MD: Lippincott, Williams e Wilkins; 2002; Chapter 50. p. 689-701.
- McKinney WT Jr, Bunney WE Jr. Animal model of depression. I. Review of evidence: implications for research. *Arch Gen Psychiatry*. 1969;21(2):240-8. Review.
- Ellenbroek BA, Cools AR. Animal models with construct validity for schizophrenia. *Behav Pharmacol*. 1990;1(6):469-90.
- Willner P. The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 1984;83(1):1-16. Review.
- Kilts CD. The changing roles and targets for animal models of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001;50(11):845-55. Erratum in: *Biol Psychiatry*. 2002;51(4):346.
- Seong E, Seasholtz AF, Burmeister M. Mouse models for psychiatric disorders. *Trends Genet*. 2002;18(12):643-50. Review.
- Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR. Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;156(2-3):234-58. Review.
- Elden A, Flaten MA. Similar effects of attention directed to acoustic and tactile stimuli on prepulse inhibition of acoustic startle. *Scand J Psychol*. 2003;44(4):363-72.
- 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(4):669-78.
- Braff DL, Freedman R. Endophenotypes in studies of the genetics of schizophrenia. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, eds. *Neuropsychopharmacology, The Fifth Generation of Progress*. Baltimore, MD: Lippincott, Williams e Wilkins; 2002. Chapter 51, p. 703-16.
- McCarley RW, Shenton ME, O'Donnell BF, Faux SF, Kikinis R, Nestor PG, Jolesz FA. Auditory P300 abnormalities and left posterior superior temporal gyrus volume reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(3):190-7.
- Grillon C, Ameli R, Glazer WM. N400 and semantic categorization in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1991;29(5):467-80.
- Lubow RE, Gewirtz JC. Latent inhibition in humans: data, theory and implications for schizophrenia. *Psychol Bull*. 1995;117(1):87-103. Review.
- Goldberg TE, Torrey EF, Gold JM, Ragland JD, Bigelow LB, Weinberger DR. Learning and memory in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Psychol Med*. 1993;23(1):71-85. Review.
- Keri S, Janka Z. Critical evaluation of cognitive dysfunctions as endophenotypes of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;110(2):83-91.
- Siever LJ, Haier RJ, Coursey RD, Sostek AJ, Murphy DL, Holzman PS, Buchsbaum MS. Smooth pursuit eye tracking impairment: relation to other 'markers' of schizophrenia and psychologic correlates. *Arch Gen Psychiatry*. 1982;39(9):1001-5.
- Delevoeye-Turrell Y, Giersch A, Danion JM. Abnormal sequencing of motor actions in patients with schizophrenia: evidence from grip force adjustments during object manipulation. *Am J Psychiatry*. 2003;160(1):134-41.
- Posner MI, Early TS, Reiman E, Pardo PJ, Dhawan M. Asymmetries in hemispheric control of attention in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(9):814-21.
- Siever LJ, Davis KL. The pathophysiology of schizophrenia disorders: perspectives from the spectrum. *Am J Psychiatry*. 2004;161(3):398-413. Review.
- Castner SA, Goldman-Rakic PS, Williams GV. Animal models of working memory: insights for targeting cognitive dysfunction in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;174(1):111-25.
- Robbins TW. Chemical neuromodulation of frontal-executive functions in humans and other animals. *Exp Brain Res*. 2000;133(1):130-8. Review.
- 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(1):55-9.
- Siever LJ, Friedman L, Moskowitz J, Mitropoulou V, Keefe R, Roitman SL, Merhige D, Trestman R, Silverman J, Mohs R. Eye movement impairment and schizotypal psychopathology. *Am J Psychiatry*. 1994;151(8):1209-15.
- Angrist BM, Shopsin B, Gershon S. Comparative psychotomimetic effects of stereoisomers of amphetamine. *Nature*. 1971;234(5325):152-3.
- Luby ED, Gottlieb JS, Cohen BD, Rosenbaum G, Domino EF. Model psychoses and schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1962;119:61-7.
- Hetem LA, Danion JM, Diemunsch P, Brandt C. Effect of a subanesthetic dose of ketamine on memory and conscious awareness in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000;152(3):283-8.
- Swerdlow NR, Geyer MA. Using an animal model of deficient sensorimotor gating to study the pathophysiology and new treatments of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1998;24(2):285-301. Review.
- Ralph RJ, Varty GB, Kelly MA, Wang YM, Caron MG, Rubinstein M, Grandy DK, Low MJ, Geyer MA. The dopamine D2, but not D3 or D4, receptor subtype is essential for the disruption of prepulse inhibition produced by amphetamine in mice. *J Neurosci*. 1999;19(11):4627-33.
- Canal NM, Gourevitch R, Sandner G. Non-monotonic dependency of PPI on temporal parameters: differential alteration by ketamine and MK-801 as opposed to apomorphine and DOI. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;156(2-3):169-76.
- Geyer MA. Behavioral studies of hallucinogenic drugs in animals: implications for schizophrenia research. *Pharmacopsychiatry*. 1998;31(Suppl2):73-9. Review.
- Swerdlow NR, Braff DL, Masten VL, Geyer MA. Schizophrenic-like sensorimotor gating abnormalities in rats following dopamine infusion into the nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl)*. 1990;101(3):414-20.
- Ellenbroek BA, Budde S, Cools AR. Prepulse inhibition and latent inhibition: the role of dopamine in the medial prefrontal cortex. *Neuroscience*. 1996;75(2):535-42.
- Salgado JV, Vidal M, Oberling P, Graeff FG, Danion JM, Sandner G. Associative learning and latent inhibition in a conditioned suppression paradigm in humans. *Behav Brain Res*. 2000;117(1-2):53-60.
- Salgado JV, Hetem LA, Vidal M, Graeff FG, Danion JM, Sandner G. Reduction of latent inhibition by D-amphetamine in a conditioned suppression paradigm in humans. *Behav Brain Res*. 2000;117(1-2):61-7.
- Russig H, Kovacevic A, Murphy CA, Feldon J. Haloperidol and clozapine antagonise amphetamine-induced disruption of latent inhibition of conditioned taste aversion. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;170(3):263-70.
- Weiner I, Schiller D, Gaisler-Salomon I, Green A, Joel D. A comparison of drug effects in latent inhibition and the forced swim test differentiates between the typical antipsychotic haloperidol, the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine, and the antidepressants imipramine and paroxetine. *Behav Pharmacol*. 2003;14(3):215-22.
- Weiner I, Feldon J. Phencyclidine does not disrupt latent inhibition in rats: implications for animal models of schizophrenia. *Pharmacol Biochem Behav*. 1992;42(4):625-31.
- Lipska BK, Weinberger DR. Delayed effects of neonatal hippocampal damage on haloperidol-induced catalepsy and apomorphine-induced stereotypic behaviors in the rat. *Brain Res Dev Brain Res*. 1993;75(2):213-22.

39. Lipska BK, Weinberger DR. To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23(3):223-39. Review.
40. Castagne V, Rougemont M, Cuenod M, Do KQ. Low brain glutathione and ascorbic acid associated with dopamine uptake inhibition during rat's development long-term cognitive deficits: relevance to schizophrenia. *Neurobiol Dis*. 2004;15(1):93-105.
41. Jongen-Relo AL, Leng A, Lubner M, Pothuizen HH, Weber L, Feldon J. The prenatal methylazoxymethanol acetate treatment: a neurodevelopmental animal model for schizophrenia? *Behav Brain Res*. 2004;149(2):159-81.
42. Konradi C, Heckers S. Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacol Ther*. 2003;97(2):153-79.
43. Stevens KE, Johnson RG, Rose GM. Rats reared in social isolation show schizophrenia-like changes in auditory gating. *Pharmacol Biochem Behav*. 1997;58(4):1031-6.
44. Varty GB, Higgins GA. Examination of drug-induced and isolation-induced disruptions of prepulse inhibition as models to screen antipsychotic drugs. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995;122(1):15-26.
45. Leng A, Feldon J, Ferger B. Long-term social isolation and medial prefrontal cortex: dopaminergic and cholinergic neurotransmission. *Pharmacol Biochem Behav*. 2004;77(2):371-9.
46. Wilkinson LS, Killcross SS, Humby T, Hall FS, Geyer MA, Robbins TW. Social isolation in the rat produces developmentally specific deficits in prepulse inhibition of the acoustic startle response without disrupting latent inhibition. *Neuropsychopharmacology*. 1994;10(1):61-72.
47. Lehmann J, Pryce CR, Jongen-Relo AL, Stohr T, Pothuizen HH, Feldon J. Comparison of maternal separation and early handling in terms of their neurobehavioral effects in aged rats. *Neurobiol Aging*. 2002;23(3):457-66.
48. Pryce CR, Feldon J. Long-term neurobehavioural impact of the postnatal environment in rats: manipulations, effects and mediating mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003;27(1-2):57-71. Review.
49. Zuckerman L, Rehavi M, Nachman R, Weiner I. Immune activation during pregnancy in rats leads to a postpubertal emergence of disrupted latent inhibition, dopaminergic hyperfunction, and altered limbic morphology in the offspring: a novel neurodevelopmental model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(10):1778-89.
50. Ellenbroek BA, Geyer MA, Cools AR. The behavior of APO-SUS rats in animal models with construct validity for schizophrenia. *J Neurosci*. 1995;15(11):7604-11.
51. Mohn AR, Gainetdinov RR, Caron MG, Koller BH. Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia. *Cell*. 1999;98(4):427-36.
52. Gogos JA, Santha M, Takacs Z, Beck ZD, Luine V, Lucas LR, Nadler JV, Karayiorgou M. The gene encoding proline dehydrogenase modulates sensorimotor gating in mice. *Nature Genet*. 1999;21(4):434-9.
53. Goodman AB. Three independent lines of evidence suggest retinoids as causal to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(13):7240-4.
54. Andrieux A, Salin PA, Job D. [A role for microtubules in mental diseases?] *Pathol Biol (Paris)*. 2004;52(2):89-92.
55. 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*. 1997;94(2):587-92.
56. Pinquier C, Heron D, de Carvalho W, Lazar G, Mazet P, Cohen D. [Microdeletion 22q11: apropos of case of schizophrenia in an adolescent]. *Encephale*. 2001;27(1):45-50.
57. Jentsch JD, Redmond DE Jr, Elsworth JD, Taylor JR, Youngren KD, Roth RH. Enduring cognitive deficits and cortical dopamine dysfunction in monkeys after chronic PCP. *Science*. 1997;277(5328):953-5.
58. Jentsch JD, Roth RH. The neuropsychopharmacology of phencyclidine: From NMDA receptor hypofunction to the dopaminergic hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1999;20(3):201-25. Review.
59. Suddath RL, Christison GW, Torrey EF, Casanova MF, Weinberger DR. Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N Engl J Med*. 1990;322(12):789-94. Erratum in: *N Eng J Med*. 1990;322(22):1616.
60. Baddeley AD. Implications of neuropsychological evidence for theories of normal memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1982;298(1089):59-72.