



JOHN P. J. PINEL

BIOPSICOLOGIA

5ª edição



BIOPSIKOLOGIA



Sobre o autor

John Pinel, autor de *Biopsicologia*, obteve seu PhD na McGill University, em Montreal. Trabalhou brevemente no Massachusetts Institute of Technology (MIT) antes de assumir a sua posição atual na Universidade de British Columbia, em Vancouver. O professor Pinel já recebeu muitas condecorações. É autor de mais de 200 artigos científicos; contudo, sente que *Biopsicologia* é a maior realização de sua carreira. “Ele reúne tudo o que eu amo em relação ao meu trabalho: os estudantes, o ensino, a escrita e a pesquisa.”

Quando perguntamos a ele sobre os seus interesses pessoais, falou ardentemente de sua parceira, Maggie, e de seu filho, Greg. A alta qualidade das ilustrações em *Biopsicologia* é

atribuída aos esforços e talento de Maggie, que é artista e desenhista profissional. Greg atualmente está concluindo o PhD na London School of Economics, especializando-se em programas sociais e educacionais para povos indígenas.

“Eu me exercito trabalhando regularmente e tocando percussão”, diz Pinel. “Sou um entusiástico tocador de percussão africana e, para uma experiência mental e física extrema, nada bate um pouco de Kpanlogo com meus amigos Kwasi e Dido” (veja o clipe de vídeo *The Beat Goes On* no CD-ROM *Beyond the Brain & Behavior*). “Em comparação, meu descanso e relaxamento vêm amplamente de uma atividade: acariciar os nossos gatos, Sambala e Rastaman.”



P651b

Pinel, John P. J.

Biopsicologia / John P.J. Pinel; trad. Ronaldo Cataldo Costa. – 5. ed. – Porto Alegre : Artmed, 2005.

1. Biopsicologia. I. Título.

CDU 159.929

JOHN P. J. PINEL
University of British Columbia

BIOPSICOLOGIA

5ª Edição

Tradução:

Ronaldo Cataldo Costa

Consultoria, supervisão e revisão técnica desta edição:

Hilda R.G.F Dalla Déa

Doutorado em Psicofarmacologia – Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).
Professora titular de Psicobiologia no Departamento de Psicologia do Desenvolvimento da Faculdade de Psicologia da PUCSP.

Mauro Lantzman

Doutor em Psicologia pela PUCSP.

Clarissa Niciporciukas

Mestre em Patologia Experimental e Comparada pela USP.



2005

Obra originalmente publicada sob o título
Biopsychology 5. ed.
Acompanha CD-ROM “*Beyond the Brain and Behavior*”

ISBN 0-205-34984-6

Authorized translation from the English language edition, entitled BIOPSYCHOLOGY, and “BEYOND THE BRAIN AND BEHAVIOR” CD-ROM, 5th Edition by PINEL, JOHN P. J., published by Pearson Education, Inc, publishing as Allyn & Bacon, Copyright © 2003. All rights reserved. No part of this book may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording or by any information storage retrieval system, without permission from Pearson Education, Inc. PORTUGUESE language edition published by Artmed Editora SA, Copyright © 2005.

Tradução autorizada a partir do original da língua inglesa, intitulado BIOPSYCHOLOGY, e “BEYOND THE BRAIN AND BEHAVIOR” CD-ROM, 5th Edition, de autoria de PINEL, JOHN P.J., publicado por Pearson Education, Inc, sob o selo Allyn & Bacon, Copyright © 2003. Todos os direitos reservados. Este livro não poderá ser reproduzido na íntegra ou em parte por qualquer meio de reprodução, seja eletrônico ou mecânico, seja por fotocópia ou gravação de qualquer espécie, sem permissão da Pearson Educação, Inc. A edição em língua PORTUGUESA é publicada pela Artmed Editora SA, Copyright © 2005.

Design de capa: *Flávio Wild*

Preparação de original: *Ivaniza O. de Souza*

Leitura final: *Clóvis Victória Junior*

Supervisão editorial: *Cláudia Bittencourt*

Editoração eletrônica e fotolitos: *Laser House*

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à
ARTMED® EDITORA S.A.
Av. Jerônimo de Ornelas, 670 – Santana
90040-340 – Porto Alegre – RS
Fone: (51) 3027-7000 Fax: (51) 3027-7070

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônicos, mecânicos, gravação, fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora.

SÃO PAULO
Av. Angélica, 1.091 – Higienópolis
01227-100 – São Paulo – SP
Fone: (11) 3667-1100 Fax: (11) 3667-1333

SAC 0800 703-3444

IMPRESSO NO BRASIL
PRINTED IN BRAZIL

*Para Maggie e Greg
por seu amor, carinho e apoio*



Prefácio

Bem-vindo à quinta e mais nova edição de *Biopsicologia*. Já passei por quatro edições deste texto – todas bem-sucedidas – mas nunca fiquei tão motivado como nesta. Ela se baseia nos pontos fortes das anteriores, mas também dá importantes passos novos: além de introduzir os últimos tópicos de pesquisa, concentra o foco sobre o elemento humano da biopsicologia e promove uma forma interativa de aprendizagem.

Escrevi *Biopsicologia* originalmente como uma introdução clara e envolvente para as atuais teoria e pesquisa biopsicológicas; cinco edições depois, ele continua a cumprir esse papel. Foi planejado para servir como texto principal em disciplinas de biopsicologia de um ou dois semestres – intituladas de formas variadas, como Biopsicologia, Psicologia Fisiológica, Cérebro e Comportamento, Psicobiologia, Neurociência Comportamental ou Neurobiologia Comportamental.

A característica que define *Biopsicologia* é a sua combinação única da ciência biopsicológica e do discurso pessoal e orientado para o leitor. É um livro didático que “não parece um livro didático”. Em vez de introduzir a biopsicologia da maneira usual dos livros didáticos, entremeia os fundamentos do campo com estudos de casos clínicos, questões sociais, implicações pessoais e histórias divertidas. Ele tenta ser um mentor solidário, que fala diretamente para o leitor, relacionando, de forma entusiástica, os avanços recentes da ciência biopsicológica.

Minha intenção era de que a imagem amistosa de *Biopsicologia* fosse mais do que simples decoração de vitrina. Espero que a sua envolvente abordagem pedagógica facilite a aquisição e a retenção de informações, para que o texto transmita mais biopsicologia e mais prazer com menos esforço.

Escrever este prefácio é a minha tarefa final na preparação desta edição. Ele marca o término de um ano em que me dediquei a aperfeiçoar este livro ainda mais. A seguir, estão os principais aspectos novos desta edição.

Novos aspectos da quinta edição

UM NOVO FOCO EM QUATRO TEMAS BIOPSIOLÓGICOS

No decorrer do texto, os quatro temas seguintes serão ressaltados com ícones característicos:

■ Reflexões sobre biopsicologia



■ Implicações clínicas



■ A perspectiva evolucionista



■ Neurociência cognitiva



Para enfatizar “a imagem mais ampla”, selecionei estes quatro temas devido à sua proeminência especial. Expandi a sua cobertura em todos os capítulos; uma seção chamada *Temas revisitados* ao final de cada capítulo sintetiza brevemente como eles foram desenvolvidos até aquele ponto. Os quatro temas proporcionam excelentes tópicos para monografias e questões para exames.

Biopsicologia 103

Temas

Este capítulo contribuiu relativamente pouco para o desenvolvimento dos temas do livro. A desaceleração temporária foi necessária para apresentarmos as áreas e as estruturas fundamentais do cérebro humano. O conhecimento da neuroanatomia fundamental serve como base para discussões do funcionamento cerebral em capítulos subsequentes. O tema das implicações clínicas surgiu em três momentos:

Revisitados

a importância dos nervos cranianos no diagnóstico neurológico, o papel do bloqueio dos aquedutos cerebrais na hidrocefalia e o envolvimento de lesões na via da substância negra no estriado no parkinsonismo.

NO CD

Procurando mais informações sobre os tópicos deste capítulo? Para leituras recomendadas adicionais, ver *Manual Clegg* para o Capítulo 3.

On-line

- [http://www01.inform.ummington.com.au/html/01/Digital Anatomy Project](http://www01.inform.ummington.com.au/html/01/Digital%20Anatomy%20Project%20presents%20the%20Interactive%20Brain%20Atlas%20a%20fantastic%20collection%20of%20brain%20images%20generated%20by%20computer) apresenta o *Interactive Brain Atlas*, uma fantástica coleção de imagens cerebrais geradas por computador.
- <http://www01.inform.ummington.com.au/html/01/01.html> Se você preferir ver células a cérebros, este site apresenta lindas fotografias de vários tipos de neurônios.
- <http://www.med.harvard.edu/AANLIB/> Este site concentra-se em imagens do cérebro humano vivo, normal e patológico. Ele também apresenta boas descrições das técnicas de neuroimagem que produzem varreduras de tomografia computadorizada e de ressonância magnética.

Pense a respeito

1. Qual das seguintes afirmações extremas você considera mais próxima da verdade? (a) O principal objetivo de toda a pesquisa em psicologia deveria ser relacionar fenômenos psicológicos com a anatomia dos circuitos neurais. (b) Os psicólogos deveriam deixar o estudo da anatomia para os anatomistas.
2. Talvez o erro mais famoso da história da biopsicologia tenha sido feito por Olds e Milner (ver Capítulo 15). Eles erraram ao implantar um eletrodo no cérebro de um rato, deixando a ponta do eletrodo de estimulação em uma estrutura desconhecida. Quando testaram os efeitos da estimulação elétrica dessa estrutura desconhecida, eles ficaram com uma descoberta fantástica: o rato parecia considerar a estimulação cerebral extremamente agradável. Na verdade, o rato pressionava uma alavanca por horas em velocidade extremamente alta se a cada vez que fazia isso for produzida breve estimulação em seu cérebro por meio do eletrodo. Se você se deparasse acidentalmente com esse fenômeno de auto-estimulação intracraniana, que procedimentos anatómicos você teria usado para identificar o local de estimulação e os circuitos neurais envolvidos nos efeitos prazerosos da estimulação?

NO CD

Estudando para um exame? Esperamos no *Princípios e Teoria* para o Capítulo 3.

Palavras-chave

Anterior (p. 89)	Células piramidais (p. 90)	Descranção (p. 95)	Ipsilateral (p. 95)
Apêndice cerebral (p. 80)	Células satélites (p. 82)	Dorsal (p. 89)	Lateral (p. 89)
Audição (p. 82)	Contralateral (p. 91)	Função (p. 80)	Medial (p. 89)
Barreira hematoencefálica (p. 81)	Corante de Golgi (p. 87)	Espaço subaracnóideo (p. 80)	Membrana aracnóide média (p. 80)
Canal central (p. 80)	Corante de Nissl (p. 87)	Fluido cerebrospinal (p. 80)	Meninges (p. 80)
Célon de Schwann (p. 82)	Corantes de miéline (p. 80)	Gânglios (p. 82)	Microscopia eletrônica (p. 87)
Célon curvado (p. 90)	Corona dentada (p. 91)	Inferior (p. 89)	Nervos (p. 82)
Célon glomo (p. 82)	Corona ventral (p. 91)	Intramembrana (p. 82)	Nervos aferentes (p. 70)

plo, o comportamento social eficaz depende da capacidade de perceber (receber) sinais sociais emocionais e da capacidade de produzi-los (enviá-los). O corpo amigdalóide humano parece estar mais envolvido na percepção do medo social do que em sua produção. Considere o caso seguinte (Anderson & Phelps, 2000).

O caso de S.P., a mulher que não conseguia perceber o medo

Aos 48 anos, S.P. teve o seu corpo amigdalóide direito e os tecidos adjacentes removidos para o tratamento de epilepsia. Como seu corpo amigdalóide esquerdo havia sofrido lesão, ela, de fato, tinha uma lesão amigdalóide bilateral.

Após a cirurgia, S.P. apresentava um Q.I. acima da média e as suas capacidades perceptivas estavam normais, de modo geral. Teve relevância particular o fato de ela não ter dificuldade para identificar rostos ou informações sobre eles (por exemplo, informações sobre a idade ou o gênero). Contudo, S.P. tinha um déficit pós-cirúrgico grave para reconhecer expressões faciais de medo e déficit menos marcante no reconhecimento de expressões faciais de raiva, tristeza ou felicidade.

Em contraste, S.P. não tinha dificuldade para especificar qual emoção estaria ligada a determinadas sentenças. Além disso, ela não tinha dificuldade para expressar várias emoções com expressões faciais quando lhe era solicitado.

Este caso é consistente com relatos anteriores de que o corpo amigdalóide humano está especificamente envolvido em perceber expressões faciais de emoções, particularmente de medo (Blouin & cols., 1998; Calder & cols., 1996). Como S.P. tinha lesões em estruturas além do corpo amigdalóide, não era possível determinar o nível em que os outros danos teriam contribuído para a perturbação em sua percepção de expressões faciais além do medo.

O caso de S.P. assemelha-se a relatos da doença de Urbach-Wiethe (ver Aggleton & Young, 2000). A doença de Urbach-Wiethe é um transtorno genético que frequentemente resulta em calcificação (endocrecimento por conversão em carbonato de cálcio, o principal componente dos ossos) do corpo amigdalóide e das estruturas adjacentes dos lobos temporais, mediais e anteriores nos dois hemisférios. Verificou-se que uma paciente com a doença de Urbach-Wiethe com lesão do corpo amigdalóide bilateral havia perdido a capacidade de reconhecer expressões faciais de medo (Adolphs & cols., 1994). De fato, ela não conseguia descrever situações que provocassem medo ou fazer expressões de medo, embora não tivesse dificuldade em testar envolvendo outras emoções.

Evidências do envolvimento de determinadas estruturas cerebrais em algumas emoções também vêm de pesquisas sobre o córtex pré-frontal. Por exemplo, Northoff e colaboradores (2000) verificaram que as porções mediais e laterais do córtex pré-frontal respondiam de maneira diversa a imagens visando produzir emoções diferentes. A IRM funcional indicou que as emoções negativas produzem forte ativação pré-frontal medial, enquanto as positivas produzem forte ativação pré-frontal lateral.

O hemisfério direito está mais envolvido do que o esquerdo na emoção humana

A investigação de lesões cerebrais neuropsicológicas assim como as imagens cerebrais funcionais do cérebro inteiro proporcionam um meio para estudar a lateralização cerebral da emoção humana. Esses dois tipos de pesquisas frequentemente encontram como tendência geral que estruturas localizadas no hemisfério direito exercem maior influência na emoção do que as estruturas do hemisfério esquerdo. Contudo, o fato de haver ou não dominância do hemisfério direito depende das estruturas consideradas e do aspecto da emoção estudado. Analise as seguintes linhas de pesquisa.

Muitos relatos sustentam que o hemisfério direito é dominante para a percepção da emoção... de expressões faciais e prosódia (o tom emocional da voz). Contudo, isso não significa que o hemisfério esquerdo não exerça influência ou que todas as estruturas do hemisfério direito desempenhem papel maior do que suas correspondentes no hemisfério esquerdo. Kuhl e Taylor (1988) verificaram que a percepção de emoções em expressões faciais foi perturbada por lesões temporais direitas, mas não por lesões temporais esquerdas, ao passo que lesões frontais direitas e esquerdas produziam problemas equivalentes (ver Figura 17.12).

Os resultados de um estudo com TEP da percepção do medo a partir da prosódia chegaram a uma conclusão semelhante (Morris, Scott & Dolan, 1999). O corpo amigdalóide direito e o córtex pré-frontal direito responderam mais com medo a uma fala do que os seus correlatos do hemisfério esquerdo, mas o lobo temporal direito respondeu menos do que o lobo temporal esquerdo.

O estudo da lateralização na produção da expressão emocional conta uma história também complexa: o fato de existir ou não dominância do hemisfério direito depende, em parte, do hemisfério considerado. Por exemplo, embora haja dominância geral do hemisfério direito para a produção da expressão emocional, verificou-se que as lesões frontais direitas e frontais esquerdas

DEFINIÇÃO AMPLA DA BIOPSIKOLOGIA ■ A biopsicologia é o estudo da biologia do comportamento. *Biopsicologia* concentra-se nos mecanismos neurais do comportamento, mas também enfatiza a evolução, a genética e o grau de adaptação dos processos comportamentais.

FOCO NO MÉTODO CIENTÍFICO ■ *Biopsicologia* enfatiza importantes – mas freqüentemente mal-entendidos – pontos sobre o método científico, incluindo estes três: (1) o método científico é uma forma de responder a questões, sendo aplicável na vida cotidiana e no laboratório. (2) O método científico é lúdico – basicamente é o mesmo método que os detetives usam para resolver crimes. (3) As teorias científicas aceitas de forma ampla são as melhores estimativas atuais – e não declarações de fatos absolutos.

UMA ABORDAGEM INTEGRATIVA ■ *Biopsicologia* não adotou a abordagem modular, distribuindo informações biopsicológicas como uma série de módulos breves e independentes. Sua abordagem é integrativa. Ela cria forte tecido de pesquisa e de idéias, costurando áreas temáticas e achados de pesquisa relacionados em capítulos de duração intermediária.

ÊNFASE NA RELEVÂNCIA PESSOAL E SOCIAL ■ Vários capítulos – particularmente sobre comer, dormir, o sexo e a adição a drogas – trazem fortes mensagens pessoais e sociais. Nestes capítulos, os estudantes são encorajados a considerar a relevância da pesquisa biopsicológica para suas vidas fora da sala de aula.

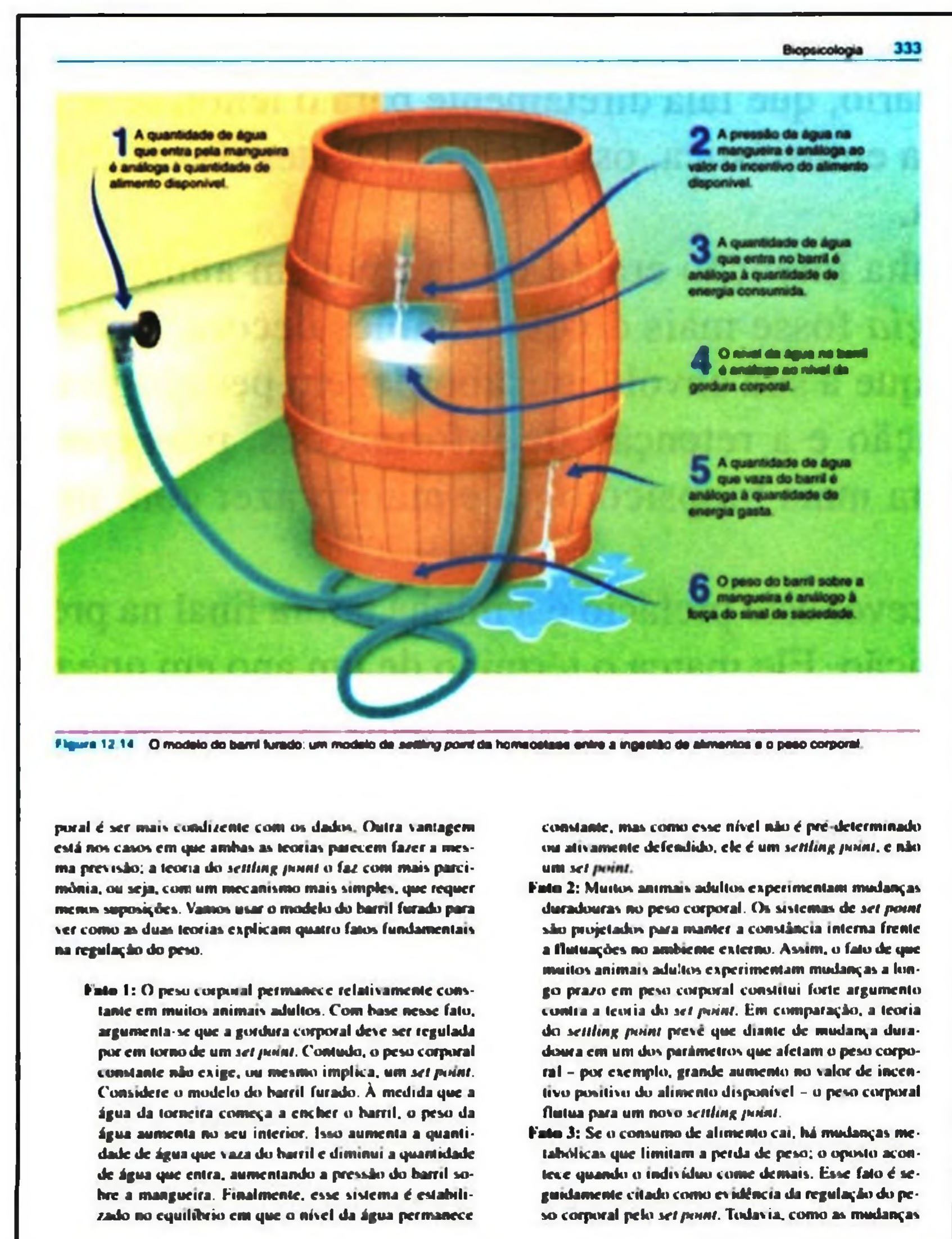
ÊNFASE MAIOR NOS ELEMENTOS HUMANOS E CLÍNICOS DA BIOPSIKOLOGIA ■ Muitos novos estudos de caso foram adicionados a esta edição. Todos eles são agora ressaltados no texto. Essas histórias verdadeiras e provocativas estimulam o interesse e permitem que o estudante aprenda a aplicação dos princípios biopsicológicos no mundo real. Diversos transtornos psiquiátricos e neuropsicológicos também são discutidos.

AUMENTO SIGNIFICATIVO NO GRAU DE ACESSO AO ESTUDANTE ■ Esta edição de *Biopsicologia* é a versão mais acessível ao estudante já publicada. Por exemplo, provocativos subtítulos de capítulos e títulos de estudos de caso foram acrescentados para incitar o interesse dos estudantes. Além disso, o nível de dificuldade do texto foi um pouco reduzido (10-15%), eliminando-se algumas passagens difíceis, esclarecendo-se outras e adicionando-se ilustrações e aplicações humanas.

Aspectos mantidos de edições anteriores

Os seguintes aspectos de outras edições foram mantidos e aperfeiçoados.

ÊNFASE NO COMPORTAMENTO ■ Em alguns textos biopsicológicos, a abordagem da neurofisiologia, da neuroquímica e da neuroanatomia subverte o tratamento da pesquisa comportamental. *Biopsicologia* prioriza o comportamento: enfatiza que a neurociência consiste em um esforço de equipe e que a contribuição inigualável dos biopsicólogos para tal esforço é o seu conhecimento do comportamento.



PERSPICÁCIA E ENTUSIASMO ■ A maioria dos laboratórios biopsicológicos são locais de entusiasmo, de dedicação e de bom humor. *Biopsicologia* comunica esses importantes aspectos da “vida biopsicológica”.

ILUSTRAÇÕES MARCANTES ■ As ilustrações neste livro são especiais. Cada uma delas foi conceitualizada e meticulosamente desenhada por equipe de artistas e cientistas qualificada exclusivamente para esclarecer e reforçar o texto: Pinel e sua esposa artista, Maggie Edwards.

■ Nova cobertura na quinta edição

A biopsicologia continua sendo um dos campos científicos que progride mais rapidamente. Como as anteriores, esta edição manteve-se lado a lado com os avanços recentes; ela contém aproximadamente 500 referências a artigos que não foram citados na última edição. De fato, as adições ocasionaram mudanças em muitas partes do texto. A seguir, está uma lista das principais mudanças de conteúdo nesta edição, organizada por capítulo:

MELHORIAS E ORGANIZAÇÃO DE CAPÍTULOS ■

- Um capítulo novo foi acrescentado sobre a biopsicologia de transtornos psiquiátricos; vários capítulos foram amplamente reorganizados.
- Os capítulos do texto agora são organizados em seis partes:
 1. O que é biopsicologia?
 2. Fundamentos da biopsicologia
 3. Sistemas motor e sensorial
 4. Plasticidade cerebral
 5. Biopsicologia da motivação
 6. Transtornos da cognição e da emoção

CAPÍTULO 1

Biopsicologia como neurociência: O que é biopsicologia, afinal?

- Introdução aos quatro temas principais do livro e seus ícones

CAPÍTULO 2

Evolução, genética e experiência: Refletindo sobre a biologia do comportamento

- Introdução a dois importantes conceitos evolucionistas: irregularidades e pré-adaptações
- Discussão mais clara dos conceitos evolucionistas de estruturas homólogas e análogas e a evolução convergente
- Nova abordagem do campo da psicologia evolucionista
- Discussão de teorias evolucionistas sobre o estabelecimento de laços reprodutivos
- Atualização sobre o projeto genoma humano
- Discussão sobre a relevância do projeto genoma humano para o estudo do comportamento

CAPÍTULO 3

A anatomia do sistema nervoso: Os sistemas, estruturas e células que compõem o sistema nervoso

- Introdução ao achado recente de que as células da glia desempenham mais do que papéis de apoio no sistema nervoso
- Introdução aos conceitos proximal e distal

CAPÍTULO 4

A condução nervosa e transmissão sináptica: Como os neurônios enviam e recebem sinais

- Introdução às mudanças na visão da função dendrítica
- Discussão do papel das células da glia no funcionamento do sistema nervoso

CAPÍTULO 5

Os métodos de pesquisa da biopsicologia: Compreendendo o que os biopsicólogos fazem

- Novo estudo de caso para abrir o capítulo ilustra aplicações clínicas de métodos de pesquisa em biopsicologia
- Introdução à magnetoencefalografia (MEG)
- Descrição simplificada de técnicas de *gênico knockout*
- Introdução do labirinto em cruz elevado

CAPÍTULO 6

O sistema visual: Dos olhos ao córtex

- Anteriormente Capítulo 7
- Novo estudo de caso para abrir o capítulo: enxaquecas e espectros de fortificação

CAPÍTULO 7

Mecanismos de percepção, consciência e atenção: Como você conhece o mundo

- Anteriormente Capítulo 8
- Novo estudo de caso para abrir o capítulo: simultagnosia
- Abordagem atualizada à olfação e à gustação, com a sugestão de um quinto sabor primário
- Tratamento sistemático da atenção

CAPÍTULO 8

O sistema sensorio-motor: Como você faz o que faz

- Anteriormente Capítulo 9
- Discussão do interessante achado de que a negligência contralateral frequentemente não é definida em termos de coordenadas gravitacionais
- Descrição de mudanças nos campos visuais receptivos de neurônios bimodais no córtex pré-motor
- Abordagem ao conceito de equivalência motora
- Demonstração da independência da experiência consciente e do controle sensorial do movimento em indivíduos normais

CAPÍTULO 9**O desenvolvimento do sistema nervoso:
Do óvulo fertilizado até você**

- Inicia nova seqüência de três capítulos sobre a neuroplasticidade
- Concentra-se no desenvolvimento e em transtornos desenvolvimentais
- Novo estudo de caso para abrir o capítulo: Genie
- Integra material do anteriormente Capítulo 15 com novo conteúdo que propicia orientação mais humana
- Nova seção sobre o desenvolvimento pós-natal do cérebro em bebês humanos
- Novo foco em transtornos do neurodesenvolvimento: autismo, savantismo e síndrome de Williams
- Abordagem mais ampla dos efeitos da experiência sobre o desenvolvimento cerebral
- Ampla revisão da pesquisa sobre as células-tronco

CAPÍTULO 10**Lesões cerebrais e neuroplasticidade:
O cérebro pode recuperar-se de lesões?**

- O segundo capítulo da nova seqüência de três capítulos sobre a neuroplasticidade
- Concentra-se em lesões cerebrais e na recuperação
- Integra o anteriormente Capítulo 6 com partes do Capítulo 15 na edição anterior
- Abordagem atualizada da genética de doenças neuropsicológicas
- Introdução ao papel da reserva cognitiva na recuperação da função cognitiva após lesão cerebral
- Nova seção sobre as aplicações da neuroplasticidade (por exemplo, o uso de células-tronco) no tratamento de lesões do sistema nervoso
- Nova seção sobre o treinamento reabilitativo, concentrando-se em membros fantasma
- Novo estudo de caso sobre membros fantasma

CAPÍTULO 11**Aprendizagem, memória e amnésia:
Como seu cérebro armazena informações**

- Último capítulo da seqüência de três capítulos sobre a neuroplasticidade
- Concentra-se na aprendizagem, na memória e na amnésia
- Integra material dos anteriormente Capítulos 14 e 15
- Discussão mais sistemática dos mecanismos de consolidação da memória
- Abordagem intensiva de teorias sobre a função do hipocampo

- Nova seção sobre a memória e o córtex pré-frontal
- Tratamento revisado da potenciação de longa-duração
- Discussão sobre a amnésia infantil

CAPÍTULO 12**Fome, ingestão de alimentos e saúde:
Por que tantas pessoas comem demais?**

- Anteriormente Capítulo 10
- Concentra-se em problemas de saúde relacionados com a ingestão de alimentos
- Novo estudo de caso para abrir o capítulo: amnésia e ingestão de alimentos
- Discussão sobre serotonina e saciedade
- Introdução à termogênese por atividade sem exercício
- Atualização em pesquisas sobre a leptina
- Abordagem expandida da anorexia

CAPÍTULO 13**Hormônios e sexo:
O que há de errado com a idéia de que os homens são
homens e as mulheres são mulheres?**

- Anteriormente Capítulo 11
- Nova seção sobre a regulação da liberação hormonal
- Novo estudo de caso sobre a síndrome androgenital
- Estudo de caso atualizado sobre o gêmeo com ablação peniana (John/Joan)
- Atualização sobre os efeitos de esteróides anabolizantes
- Evidências recentes de que os esteróides anabolizantes influenciam a agressão
- Atualização sobre o papel do hipotálamo no comportamento sexual

CAPÍTULO 14**Sono, sonhos e ritmos circadianos:
Quanto você precisa dormir?**

- Anteriormente Capítulo 12
- Nova seção sobre a análise comparativa do sono
- Conclusão clara a respeito do que a pesquisa sobre os ritmos circadianos nos ensinou com relação ao sono
- Discussão sobre as dificuldades para interpretar as experiências pessoais de perda de sono
- Nova seção sobre os efeitos da redução do sono sobre a eficiência do sono
- Nova seção sobre o prosencéfalo basal e o sono
- Nova seção sobre a genética dos ritmos circadianos
- Introdução da terapia de restrição do sono

- Nova seção sobre transtornos do sono, enfatizando avanços recentes na pesquisa da narcolepsia

CAPÍTULO 15

A drogadição e o circuito de recompensa do cérebro: Substâncias químicas que fazem mal e causam prazer

- Anteriormente Capítulo 13
- Discussão sobre declarações falsas de que a nicotina reduz a tensão
- Discussão sobre a hereditariedade da adição em nicotina e álcool
- Discussão sobre a “síndrome dos filhos do *crack*”
- Discussão do experimento suíço
- Descrição ampliada da via mesocorticolímbica e do seu papel na adição
- Explicação mais clara do envolvimento da dopamina na adição a drogas
- Descrição mais detalhada do papel do *nucleus acumbens* na adição

CAPÍTULO 16

Lateralização, linguagem e *split brain*: O cérebro esquerdo e o cérebro direito da linguagem

- Nova abordagem de diferenças de gênero em lateralização
- Nova discussão de pacientes *split brain* atormentados por conflitos
- Explicação melhorada de concepções errôneas sobre a lateralização
- Esclarecimento do fato de que grupos amplos de habilidades cognitivas (por exemplo, habilidades espaciais, habilidades musicais) não constituem unidades de lateralização
- Descrição de novas pesquisas sobre a lateralização de elementos dos microcircuitos corticais
- Novo estudo de caso sobre a afasia para a linguagem de sinais
- Discussão da evolução da lateralidade cerebral
- Atualização do *status* do modelo de Wernicke-Geschwind
- Discussão sistemática da abordagem da neurociência cognitiva à linguagem e aos transtornos de linguagem
- Nova seção sobre imagem cerebral e linguagem
- Introdução ao provocativo achado de que diferentes áreas do lobo temporal medeiam a nomeação de diferentes classes de objetos (por exemplo, animais *versus* ferramentas)
- Nova seção sobre a neurociência cognitiva da dislexia

- Discussão sobre o notável achado de que a dislexia é menos comum entre pessoas que falam italiano do que entre as que falam inglês
- Novo estudo de caso ao final do capítulo: uma mulher que foi submetida à hemisferectomia esquerda total

CAPÍTULO 17

A biopsicologia da emoção, do estresse e da saúde: Medo, o lado obscuro da emoção

- Novo estudo de caso para abrir o capítulo sobre Phineas Gage, apresentando reconstrução computadorizada de sua lesão cerebral
- Nova tabela listando os principais marcos no início do estudo da emoção
- Evidências recentes de que as pessoas tendem a imitar expressões faciais de maneira subliminar
- Introdução ao conceito de estresse por subordinação
- Seção ampliada sobre a relação entre estresse e maior suscetibilidade a infecções
- Seção ampliada sobre os fatores que influenciam a reatividade ao estresse na idade adulta
- Seção ampliada sobre os efeitos do estresse no hipocampo
- Seção ampliada sobre o condicionamento de medo
- Explicação da complexidade da anatomia do corpo amigdalóide
- Discussão do condicionamento de medo contextual
- Discussão sistemática dos mecanismos da emoção no cérebro humano
- Novo estudo de caso: mulher que não conseguia reconhecer expressões faciais de medo
- Introdução à doença de Urbach-Wiethe (calcificação do corpo amigdalóide)
- Nova discussão sobre a lateralização da emoção
- Nova discussão sobre diferenças individuais na organização cerebral da emoção humana
- Novo estudo de caso ao final do capítulo sobre homem com tumor no corpo amigdalóide: o atirador da torre do Texas

CAPÍTULO 18

A biopsicologia dos transtornos psiquiátricos: O cérebro perturbado

- Novo capítulo criado em parte a partir de seções do antigo Capítulo 17
- Discussão da arbitrariedade de distinções entre transtornos psiquiátricos e neurológicos
- Novo estudo de caso de esquizofrenia
- Nova discussão sistemática de neurolépticos atípicos

- Atualização do *status* da teoria dopaminérgica da esquizofrenia
- Novo estudo de caso de depressão
- Descrição atualizada do modelo estresse-diátese da depressão
- Atualização da teoria monoaminérgica da depressão
- Novo estudo de caso de ansiedade
- Nova discussão da etiologia dos transtornos de ansiedade
- Nova seção sobre o transtorno de Tourette
- Novo estudo de caso: um neurocientista com transtorno de Tourette
- Nova seção sobre experimentos clínico e o desenvolvimento e teste de novas drogas psiquiátricas
- Estudo de caso ao final do capítulo: estudante de biopsicologia que usou sua capacidade de pensamento crítico para direcionar o próprio tratamento

■ Material de auxílio à aprendizagem

Biopsicologia apresenta diversas características criadas expressamente para ajudar os estudantes a aprender e lembrar do material:

- **Termos fundamentais** em negrito – termos adicionais de menor importância aparecem em itálico.
- **Revedo os conceitos aprendidos**, exercícios de estudo que aparecem nos capítulos em pontos de transição. Os estudantes podem se beneficiar mais fazendo uma pausa para consolidar o material anterior antes de continuar.
- **Temas revisitados**, seções que funcionam como a conclusão de cada capítulo, resumindo as maneiras como os quatro principais temas do livro tiveram impacto sobre aquele tópico específico.
- **Pense a respeito**, questões para discussão que desafiam os leitores a pensar de forma crítica sobre as informações do capítulo.
- **On-line**, lista de *links* que direcionam os leitores para *websites* interessantes e relevantes no fechamento de cada capítulo.
- **Apêndices**, servem como fontes convenientes de informações importantes que são muito detalhadas para certos estudantes de biopsicologia.



NO CD

Visite o módulo *Change Blindness*. É preciso experimentá-lo para compreendê-lo. Você vai querer compartilhar esta experiência com seus amigos.

■ Materiais auxiliares disponíveis em *Biopsicologia*

O NOVO CD-ROM *BEYOND THE BRAIN AND BEHAVIOR** ■ O CD-ROM intitulado *Beyond the Brain and Behavior* contém muitas atividades e de-

monstrações projetadas para aumentar o interesse dos estudantes e encorajá-los a encarar a biopsicologia de forma ativa. Anotações na margem de *Biopsicologia* direcionam para componentes do CD em pontos apropriados de cada capítulo. Aqui estão alguns dos principais elementos apresentados no CD-ROM:

- **Animações e outras demonstrações.** Demonstrações de mídia projetadas especialmente para este CD permitem que os leitores experimentem importantes conceitos textuais por si mesmos. O CD inclui demonstrações da percepção do movimento e do movimento ocular, transmissão sináptica, bandas de Mach, cegueira de mudança, interpolação de superfícies e modelo do barril furado da regulação por *settling points*.
- **Módulos neurais.** Dez módulos neurais animados do aclamado A.D.A.M. Interactive Physiology CD-ROM (Benjamin/Cummings) ajudam a compreender princípios fisiológicos fundamentais. Através de explicações em áudio e demonstrações visuais, cada módulo traz um aspecto complexo da biopsicologia.
- **Clipes de vídeo.** Pinel fala de forma pessoal para os estudantes e comunica o seu entusiasmo pela biopsicologia em sete clipes de vídeo – a maioria filmada em sua própria casa. Os clipes concentram-se nos seguintes tópicos: (1) introdução à biopsicologia, (2) os quatro temas do livro, (3) fome e o ato de comer, (4) drogadição, (5) a experiência pessoal de Pinel com um tumor cerebral, (6) sono e (7) aprendizagem sensorio-motora, ilustrada por demonstração de tambores africanos.
- **Testes.** Aqui os estudantes encontraram 15 questões de múltipla escolha por capítulo, escritas pelo próprio Pinel. Os testes de auto-avaliação ajudam a preparar para os exames.
- **Lembretes eletrônicos.** Os estudantes podem revisar termos fundamentais e suas definições em cada capítulo usando estes convenientes lembretes eletrônicos.

■ Agradecimentos

Escrevi *Biopsicologia*, mas Maggie Edwards assumiu a responsabilidade por todos os outros aspectos do original e da preparação do CD – Maggie é a minha companheira na vida. Estou grato pelo seu encorajamento e apoio e por suas tantas contribuições. Agradeço também a ela em nome dos muitos estudantes beneficiados pelos seus esforços.

A Allyn & Bacon fez um grande trabalho na produção deste livro. Eles compartilharam o meu sonho de publicar um livro didático que cumprisse com os padrões pedagógicos mais elevados, mas que também fosse pessoal, atraente e agradável. Agradeço a Bill Barke, a Carolin Merrill e aos outros executivos da Allyn e Bacon por acreditarem em *Biopsicologia* e proporcionarem o apoio financeiro e pessoal necessário para que ele ficasse na vanguarda do seu campo. Um agradecimento especial para Kelly Perkins, pelo auxílio no desenvolvimento, e para Michael

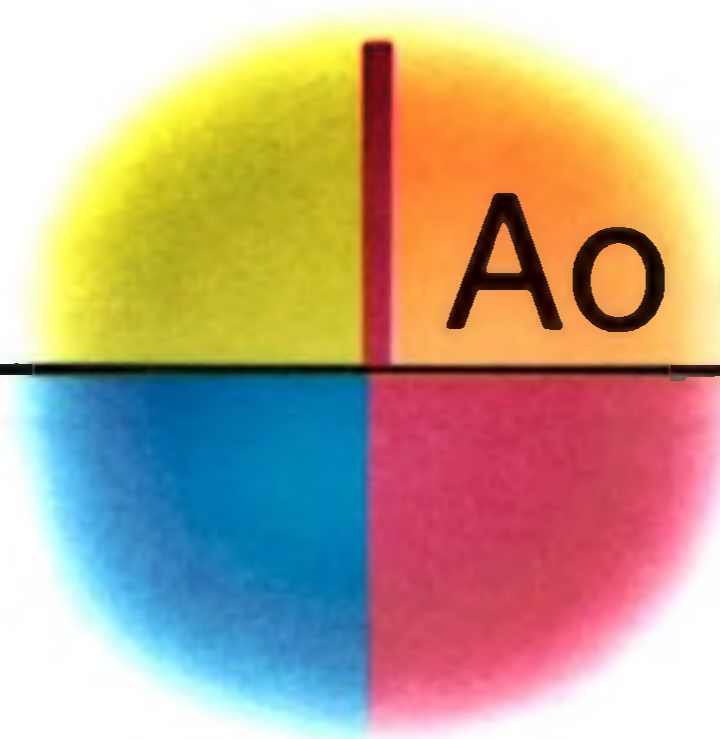
* CD-ROM reproduzido em inglês.

Granger e Jane Hoover por coordenar a produção – um trabalho dolorosamente difícil e, muitas vezes, ingrato. A revisora Denise Throckmorton encontrou vários erros no texto e na arte, o que foi bastante apreciado.

Agradeço aos seguintes instrutores de biopsicologia por proporcionar revisões de várias edições de *Biopsicologia*. Seus comentários contribuíram, de maneira substancial, para a evolução desta edição.

L. Joseph Acher, Baylor University
 Michael Babcock, Montana State University-Bozeman
 Carol Batt, Sacred Heart University
 Thomas Bennett, Colorado State University
 Linda Brannon, McNeese State University
 Peter Brunjes, University of Virginia
 Michelle Butler, Colorado State University
 Donald Peter Cain, University of Western Ontario
 Deborah A. Carroll, Southern Connecticut State University
 John Conklin, Camosun College
 Gregory Ervin, Brigham Young University
 Robert B. Fischer, Ball State University
 Allison Fox, University of Wollongong
 Thomas Goettsche, SAS Institute, Inc.
 Arnold M. Golub, California State University-Sacramento
 Mary Gotch, Solano College
 Kenneth Guttman, Citrus College
 Melody Smith Harrington, St. Gregory's University
 Theresa D. Hernandez, University of Colorado
 Cindy Ellen Herzog, Frostburg State University

Peter Hickmott, University of California-Riverside
 Tony Jelsma, Atlantic Baptist University
 Roger Johnson, Ramapo College
 John Jonides, University of Michigan
 Jon Kahane, Springfield College
 Craig Kinsley, University of Richmond
 Ora Kofman, Ben Gurion University of the Niger
 Louis Koppel, Utah State University
 Victoria Litdefield, Augsburg College
 Linda Lockwood, Metropolitan State College of Denver
 Charles Malsbury, Memorial University
 Michael R. Markham, Florida International University
 Michael P. Matthews, Drury College
 Lin Meyers, California State University-Stanislaus
 Russ Morgan, Western Illinois University
 Henry Moriock, SUNY-Plattsburg
 Laretta Park, Clemson University
 Ted Parsons, University of Wisconsin-Platteville
 Jim H. Patton, Baylor University
 Michael Peters, University of Guelph
 David Robbins, Ohio Wesleyan University
 Jeanne P. Ryan, SUNY-Plattsburgh
 David Soderquist, University of North Carolina at Greensboro
 Michael Stoloff, James Madison University
 Dallas Treit, University of Alberta
 Stuart Tousman, Rockford College
 Dennis Vincenzi, University of Central Florida
 Linda Walsh, University of Northern Iowa
 Jon Williams, Kenyon College
 David Yager, University of Maryland



Ao estudante

Na década de 1960, eu estava, segundo o linguajar da época, “ligado” em uma disciplina de graduação em biopsicologia. Não poderia imaginar nada mais interessante do que um campo da ciência dedicado ao estudo da relação entre os processos psicológicos e o cérebro. Minha fascinação inicial levou a uma longa carreira como estudante, pesquisador e professor da ciência biopsicológica. O livro *Biopsicologia* é minha tentativa de compartilhar esta fascinação com você.

Tentei tornar *Biopsicologia* um tipo diferente de livro didático. A idéia era incluir explicações claras, concisas e bem-organizadas sobre pontos fundamentais, mas que ainda fosse interessante de ler – um livro do qual você pudesse sugerir um capítulo apropriado para um amigo ou parente que se interessasse. Para realizar este objetivo, pensei sobre que tipo de livro didático eu teria gostado quando era estudante; decidi, portanto, imediatamente evitar a formalidade rígida e o estilo enfadonho da escrita convencional recorrente em livros didáticos.

Eu queria que *Biopsicologia* tivesse um estilo informal e pessoal. Para isso, imaginei que eu e você estávamos conversando enquanto eu escrevia, e que eu estava lhe falando – normalmente enquanto bebíamos – sobre as coisas interessantes

que povoam o campo da biopsicologia. Imaginar tais conversas impediu que a minha escrita voltasse ao “didatiquês” convencional. Essa providência nunca deixou que eu esquecesse que estava escrevendo um livro para você, o estudante.

Estou particularmente motivado e um pouco nervoso com esta edição de *Biopsicologia*, pois é a primeira acompanhada de CD. Acredito que você encontrará muitas coisas nele. Coisas interessantes e úteis, mas a sua reação aos clipes de vídeo é o que mais me interessa. Os clipes permitem que eu me comunique com você de forma mais natural – a maior parte deles foi filmada na minha casa. Espero que você goste deles, pois vou levar um bom tempo para me recuperar completamente do choque que tive ao me ver e ouvir no computador.

Espero que *Biopsicologia* lhe ensine bastante, e que ler este livro gere em você o mesmo sentimento pessoal que tive ao escrevê-lo. Se você se sentir inclinado, seus comentários e sugestões serão bem-vindos. Você pode me contatar no Departamento de Psicologia da Universidade de British Columbia, Vancouver, B.C., Canadá, V6T 1Z4, ou no seguinte endereço eletrônico:

jpinel@cortex.psych.ubc.ca



Sumário resumido

PARTE 1 O QUE É BIOPSIKOLOGIA?

- 1** | **Biopsicologia como neurociência** 31
O que é biopsicologia, afinal?

PARTE 2 FUNDAMENTOS DA BIOPSIKOLOGIA

- 2** | **Evolução, genética e experiência** 48
Refletindo sobre a biologia do comportamento
- 3** | **A anatomia do sistema nervoso** 78
Sistemas, estruturas e células que compõem o sistema nervoso
- 4** | **A condução nervosa e a transmissão sináptica** 105
Como os neurônios enviam e recebem sinais
- 5** | **Os métodos de pesquisa em biopsicologia** 129
Compreendendo o que os biopsicólogos fazem

PARTE 3 SISTEMAS SENSORIAL E MOTOR

- 6** | **O sistema visual** 156
Dos olhos ao córtex
- 7** | **Mecanismos de percepção, consciência e atenção** 183
Como você conhece o mundo
- 8** | **O sistema sensorio-motor** 215
Como você faz o que faz

PARTE 4 PLASTICIDADE CEREBRAL

- 9** | **O desenvolvimento do sistema nervoso** 241
Do óvulo fertilizado até você

- 10** | **Lesões cerebrais e neuroplasticidade** 260
O cérebro pode recuperar-se de lesões?

- 11** | **Aprendizagem, memória e amnésia** 287
Como seu cérebro armazena informações

PARTE 5 BIOPSIKOLOGIA DA MOTIVAÇÃO

- 12** | **Fome, ingestão de alimentos e saúde** 315
Por que tantas pessoas comem demais?

- 13** | **Hormônios e sexo** 342
O que há de errado com a idéia de que os homens são homens e as mulheres são mulheres?

- 14** | **Sono, sonhos e ritmos circadianos** 368
Quanto você precisa dormir?

- 15** | **A drogadição e o circuito de recompensa do cérebro** 397
Substâncias químicas que fazem mal e causam prazer

PARTE 6 TRANSTORNOS DA COGNIÇÃO E DA EMOÇÃO

- 16** | **Lateralização, linguagem e *split brain*** 422
O cérebro esquerdo e o cérebro direito da linguagem

- 17** | **A biopsicologia da emoção, do estresse e da saúde** 450
Medo, o lado obscuro da emoção

- 18** | **A biopsicologia dos transtornos psiquiátricos** 472
O cérebro perturbado



Sumário

PARTE 1 O QUE É BIOPSIKOLOGIA?

Capítulo 1

Biopsicologia como neurociência

31

O que é biopsicologia, afinal?

O caso de Jimmie G., o homem congelado no tempo 31

Os quatro temas principais deste livro 32

1.1 O que é biopsicologia? 33

1.2 Qual é a relação entre a biopsicologia e as outras disciplinas da neurociência? 34

1.3 Quais tipos de pesquisa caracterizam a abordagem biopsicológica? 34

Sujeitos humanos e não-humanos 34

Experimentos e não-experimentos 35

Pesquisa pura e aplicada 37

1.4 Quais são as divisões da biopsicologia? 37

Psicologia fisiológica 38

Psicofarmacologia 38

Neuropsicologia 38

O caso do sr. R., o estudante com lesão cerebral que mudou para o curso de arquitetura 38

Psicofisiologia 38

Neurociência cognitiva 39

Psicologia comparada 39

1.5 Operações convergentes: como os biopsicólogos trabalham em conjunto? 40

1.6 Inferência científica: como os biopsicólogos estudam o funcionamento do cérebro que não é observável? 41

1.7 Pensamento crítico sobre afirmações da biopsicologia 43

Caso 1: José e o touro 43

Caso 2: Becky, Moniz e a lobotomia pré-frontal 44

■ **Temas Revisitados** 46

■ **On-line** 46

Pense a respeito 46

Palavras-chave 47

PARTE 2 FUNDAMENTOS DA BIOPSIKOLOGIA

Capítulo 2

Evolução, genética e experiência

48

Refletindo sobre a biologia do comportamento

2.1 Refletindo sobre a biologia do comportamento: das dicotomias às relações e interações 48

Psicológico ou fisiológico? 48

Herdado ou aprendido? 49

Problemas em pensar sobre a biologia do comportamento segundo as dicotomias tradicionais 49

O caso do homem que caiu da cama 50

O caso dos chimpanzés e dos espelhos 51

O caso da estudante que pensava 51

2.2 A evolução humana 53

Evolução e comportamento 54

O curso da evolução humana 55

Refletindo sobre a evolução humana 58

A evolução do cérebro humano 59

Psicologia evolucionista: compreendendo o estabelecimento de laços reprodutivos 59

2.3 Genética fundamental	62
A genética mendeliana	62
Cromossomos, reprodução e ligação genética	63
Cromossomos sexuais e características ligadas ao sexo	65
Estrutura e duplicação dos cromossomos	65
O código genético e a expressão dos genes	66
O projeto genoma humano	67
O DNA mitocondrial	69
2.4 Desenvolvimento do comportamento: a interação de fatores genéticos e experiências	70
Cruzamento seletivo de ratos “espertos” e de “obtusos” no labirinto	70
Fenilcetonúria: transtorno metabólico causado por um único gene	72
O desenvolvimento do canto nos pássaros	72
2.5 A genética das diferenças psicológicas humanas	74
O desenvolvimento individual e o desenvolvimento de diferenças entre indivíduos	74
O estudo de Minnesota	74
■ Temas Revisitados	76
■ On-line	77
Pense a respeito	77
Palavras-chave	77

Capítulo 3

A anatomia do sistema nervoso

78

Sistemas, estruturas e células que compõem o sistema nervoso

3.1 O layout geral do sistema nervoso	78
As divisões do sistema nervoso	78
Meninges, ventrículos e fluido cefalorraquidiano	80
A barreira hematoencefálica	81
3.2 As células do sistema nervoso	82
Anatomia dos neurônios	82
Células de apoio do sistema nervoso: células gliais e células-satélite	82
3.3 Técnicas neuroanatômicas e orientações	87
Técnicas neuroanatômicas	87
Orientações no sistema nervoso dos vertebrados	89
3.4 A medula espinal	90

3.5 As cinco grandes divisões do cérebro	92
3.6 As principais estruturas do cérebro	93
Mielencéfalo	93
Metencéfalo	93
Mesencéfalo	93
Diencefalo	94
Telencéfalo	95
■ Temas Revisitados	103
■ On-line	103
Pense a respeito	103
Palavras-chave	103

Capítulo 4

A condução nervosa e a transmissão sináptica

105

Como os neurônios enviam e recebem sinais

O lagarto, um caso de doença de Parkinson 105

4.1 O potencial de repouso da membrana do neurônio	106
Registrando o potencial de membrana	106
O potencial de repouso da membrana	106
A base iônica do potencial de repouso	106
4.2 A geração e a condução de potenciais pós-sinápticos	109
4.3 A integração de potenciais pós-sinápticos e a geração de potenciais de ação	109
4.4 A condução de potenciais de ação	111
A base iônica de potenciais de ação	111
Períodos refratários	112
A condução de potenciais de ação	113
A condução em axônios mielinizados	114
A velocidade da condução axonal	114
A condução em neurônios sem axônios	114
Mudanças na visão do funcionamento dendrítico	114
4.5 A transmissão sináptica: transmissão química de sinais de um neurônio para outro	115
Estrutura das sinapses	115
Síntese, armazenagem e transporte de moléculas de neurotransmissores	115
A liberação de moléculas de neurotransmissores	116
A ativação de receptores por moléculas de neurotransmissores	116
Recaptação, metabolização e reciclagem	119
Mudanças na visão do funcionamento da glia	119

4.6 Os neurotransmissores	121
Aminoácidos	121
Monoaminas	121
Neurotransmissores em forma de gases solúveis	122
Acetilcolina	122
Neuropeptídeos	122
4.7 Farmacologia da transmissão sináptica	124
Como as drogas influenciam a transmissão sináptica	124
Drogas psicoativas: quatro exemplos	124
■ Temas Revisitados	127
■ On-line	127
Pense a respeito	128
Palavras-chave	128

Capítulo 5

Os métodos de pesquisa em biopsicologia 129

Compreendendo o que os biopsicólogos fazem	
<i>O irônico caso do professor P.</i>	129

PARTE UM Métodos para estudar o sistema nervoso

5.1 Métodos para visualizar o cérebro humano vivo	130
Raios X de contraste	130
Tomografia computadorizada por raio X	130
Imagem por ressonância magnética	131
Tomografia por emissão de pósitrons	132
Imagem por ressonância magnética funcional	133
Magnetoencefalografia	133
5.2 Registrando a atividade psicofisiológica humana	133
Eletroencefalografia	134
Tensão muscular	136
Movimento ocular	137
Condutividade da pele	137
Atividade cardiovascular	137
5.3 Métodos invasivos de pesquisa fisiológica	138
Cirurgia estereotáxica	138
Métodos por lesões	138
Estimulação elétrica	140
Métodos invasivos de registro eletrofisiológico	141
5.4 Métodos de pesquisa farmacológica	142
Vias de administração de drogas	142

Lesões seletivas com substâncias químicas	142
Medindo a atividade química do cérebro	142
Localizando neurotransmissores e receptores no cérebro	143
5.5 Engenharia genética	144
Técnicas de <i>knockout gênico</i>	144
Técnicas de substituição de genes	145

PARTE DOIS Métodos de pesquisa comportamental da biopsicologia

5.6 Testes neuropsicológicos	146
Abordagem moderna dos testes neuropsicológicos	146
Bateria comum de testes neuropsicológicos	147
Testes de funções neuropsicológicas específicas	148
5.7 Métodos comportamentais da neurociência cognitiva	149
5.8 Paradigmas biopsicológicos do comportamento animal	150
Paradigmas de avaliação de comportamentos comuns a uma espécie	151
Paradigmas de condicionamento tradicionais	151
Paradigmas de aprendizagem animal seminatural	152
■ Temas Revisitados	154
■ On-line	154
Pense a respeito	154
Palavras-chave	155

PARTE 3 SISTEMAS SENSORIAL E MOTOR

Capítulo 6

O sistema visual 156

Dos olhos ao córtex	
<i>O caso da sra. Richards: os espectros de fortificação e o astrônomo</i>	157
6.1 A luz entra no olho e atinge a retina	157
6.2 A retina e a tradução da luz em sinais neurais	160
Visão por cones e bastonetes	161
Movimento ocular	163
Transdução visual: a conversão de luz em sinais neurais	165
6.3 Da retina ao córtex visual primário	167

Organização retinotópica	167	Escotomas: visão cega	188
As camadas M e P	168	<i>O caso de D.B., o homem confundido por sua própria visão cega</i>	188
6.4 Enxergando contornos	168	Percepção visual e atividade neural	188
Inibição lateral e aumento do contraste	169	Áreas funcionais do córtex visual secundário e do córtex visual de associação	189
Campos receptivos de neurônios visuais	170	Os feixes dorsal e ventral	189
Campos receptivos: os neurônios da via retina-geniculado-estriado	171	<i>O caso de D.F., a mulher que conseguia pegar objetos que não via conscientemente</i>	191
Campos receptivos: células corticais simples	171	<i>O caso de A.T., a mulher que não conseguia pegar com precisão objetos desconhecidos que via</i>	191
Campos receptivos: células corticais complexas	173	Prosopagnosia	192
Organização colunar do córtex visual primário	173	<i>O caso de C.K., o homem que conseguia reconhecer rostos, mas não os vegetais</i>	192
Teoria da frequência espacial	175	Conclusão provisória	193
<i>O caso da sra. Richards revisitado</i>	177	7.3 Audição	194
6.5 Enxergando cores	177	O ouvido	195
Processamento componente e oponente	178	Do ouvido ao córtex auditivo primário	196
Constância de cor e a teoria do retinex	178	Córtex auditivo primário	197
Temas Revisitados	181	Localização de sons	197
On-line	182	Efeitos de lesões no córtex auditivo	198
Pense a respeito	182	7.4 Sensibilidade somática: tato e dor	198
Palavras-chave	182	Receptores cutâneos	198
		Dermátomos	198
		As duas principais vias somato-sensoriais ascendentes	198
		Áreas corticais de sensibilidade somática	200
		Efeitos de lesões no córtex somato-sensorial primário	201
		Agnosias somatossensoriais	202
		<i>O caso da tia Betty, que perdeu a metade do corpo</i>	204
		Os paradoxos da dor	204
		<i>O caso da srta. C., a mulher que não sentia dor</i>	204
		7.5 Os sentidos químicos: olfato e paladar	206
		O sistema olfatório	207
		O sistema gustativo	207
		Lesões cerebrais e sentidos químicos	208
		7.6 Atenção seletiva	209
		Temas Revisitados	213
		On-line	213
		Pense a respeito	213
		Palavras-chave	214

Capítulo 7

Mecanismos de percepção, consciência e atenção

183

Como você conhece o mundo

O caso do homem que via apenas uma coisa de cada vez 183

7.1 Princípios de organização do sistema sensorial 184

Organização hierárquica 184

O caso do homem que confundia a esposa com um chapéu 184

Segregação funcional 185

Processamento em paralelo 185

O modelo atual de organização do sistema sensorial 185

7.2 Mecanismos corticais da visão 186

Escotomas: completamente 186

O caso do psicólogo fisiologista que fazia rostos desaparecerem 187

Capítulo 8

O sistema sensório-motor

215

Como você faz o que faz

O caso de Rhonda, a hábil caixa de supermercado 215

8.1 Três princípios do funcionamento sensório-motor 216

O sistema sensório-motor é organizado hierarquicamente 216

O estímulo de saída motor é guiado pelo estímulo de entrada sensorial 216

O caso de G.O., o homem que tinha pouco feedback 216

A aprendizagem muda a natureza e o *locus* de controle sensório-motor 217

Um modelo geral de funcionamento do sistema sensório-motor 217

8.2 O córtex de associação sensório-motor 218

Córtex de associação parietal posterior 218

O caso da sra. S., a mulher que andava em círculos 219

Córtex de associação pré-frontal dorsolateral 219

8.3 O córtex motor secundário 220

8.4 O córtex motor primário 222

8.5 O cerebelo e os núcleos da base 224

O cerebelo 224

Os núcleos da base 224

8.6 As vias motoras descendentes 225

O trato corticospinal dorsolateral e o trato corticorubrospinal dorsolateral 225

As vias descendentes ventromediais 226

Comparação entre as duas vias motoras dorsolaterais e as duas vias motoras ventromediais 226

8.7 Circuitos espinais sensório-motores 229

Músculos 229

Órgãos receptores de tendões e músculos 230

Reflexo de estiramento 230

Reflexo de retirada 232

Inervação recíproca 232

Inibição colateral recorrente 234

Caminhar: um reflexo sensório-motor complexo 234

8.8 Programas sensório-motores centrais 235

Os programas sensório-motores centrais têm equivalência motora 235

As informações sensoriais que controlam programas sensório-motores centrais não são necessariamente conscientes 235

Os programas sensório-motores centrais podem desenvolver-se sem prática 235

A prática pode criar programas sensório-motores centrais 237

Imagem cerebral funcional da aprendizagem sensório-motora 237

O caso de Rhonda revisitado 239

■ Temas Revisitados 239

■ On-line 239

Pense a respeito 239

Palavras-chave 240

PARTE 4

PLASTICIDADE CEREBRAL

Capítulo 9

O desenvolvimento do sistema nervoso

241

Do óvulo fertilizado até você

O caso de Genie 241

9.1 Fases do neurodesenvolvimento 242

Indução da placa neural 242

Proliferação neural 243

Migração e agregação 243

Crescimento de axônios e formação de sinapses 244

Morte de neurônios e rearranjo de sinapses 247

9.2 O desenvolvimento cerebral pós-natal em bebês humanos 250

O crescimento pós-natal do cérebro humano 250

O desenvolvimento do córtex pré-frontal 250

9.3 Os efeitos da experiência sobre o neurodesenvolvimento 251

Os primeiros estudos de experiência e de neurodesenvolvimento 251

A natureza competitiva da experiência e do neurodesenvolvimento 251

Efeitos da experiência sobre o desenvolvimento de mapas topográficos sensoriais do córtex 252

Mecanismos pelos quais a experiência pode influenciar o neurodesenvolvimento	252	O modelo do camundongo transgênico da doença de Alzheimer	274
9.4 Neuroplasticidade em adultos	253	O modelo do MPTP da doença de Parkinson	275
Neurogênese em mamíferos adultos	253	<i>O caso dos drogaditos congelados</i>	275
Efeitos da experiência sobre a reorganização do córtex adulto	254	10.4 Respostas neuroplásticas a lesões no sistema nervoso: degeneração, regeneração, reorganização e recuperação	276
9.5 Transtornos do neurodesenvolvimento: transtorno autista e síndrome de Williams	254	Degeneração neural	276
O transtorno autista	254	Regeneração neural	276
<i>Alguns casos de savants incríveis</i>	255	Reorganização neural	278
A síndrome de Williams	256	Recuperação de funções após lesões cerebrais	280
Temas Revisitados	258	10.5 Neuroplasticidade e tratamento de lesões no sistema nervoso	281
On-line	258	Bloqueando a neurodegeneração	281
Pense a respeito	259	Promovendo a recuperação de lesões no SNC por meio da regeneração	282
Palavras-chave	259	Promovendo a recuperação de lesões no SNC por neurotransplante	282
		<i>O caso de Roberto Garcia d'Orta: o lagarto faz um autotransplante</i>	283
		Promovendo a recuperação de lesões no SNC por treinamento de reabilitação	283
		<i>Os casos de Tom e Philip: membros fantasma e Ramachandran</i>	284
		Temas Revisitados	285
		On-line	285
		Pense a respeito	285
		Palavras-chave	286
Capítulo 10		Capítulo 11	
Lesões cerebrais e neuroplasticidade	260	Aprendizagem, memória e amnésia	287
O cérebro pode recuperar-se de lesões?		Como seu cérebro armazena informações	
<i>O irônico caso do professor P.</i>	260	11.1 Os efeitos amnésicos da lobectomia temporal medial bilateral	287
10.1 Causas de lesões cerebrais	261	<i>O caso de H.M., o homem que mudou o estudo da memória</i>	288
Tumores cerebrais	261	Avaliação formal da amnésia anterógrada de H.M.	289
Transtornos cerebrovasculares	262	As contribuições científicas do caso de H.M.	289
Ferimentos internos	263	Amnésia do lobo temporal medial	290
<i>O caso de Jerry Quarry, ex-boxeador</i>	265	Efeitos da isquemia cerebral sobre o hipocampo e a memória	292
Infecções do cérebro	265	<i>O caso de R.B., o produto de uma operação malfeita</i>	292
Neurotoxinas	266		
Fatores genéticos	266		
Morte celular programada	266		
10.2 Doenças neuropsicológicas	267		
Epilepsia	267		
<i>A sutileza das convulsões parciais complexas: quatro casos</i>	268		
A doença de Parkinson	269		
A doença de Huntington	270		
Esclerose múltipla	270		
A doença de Alzheimer	272		
10.3 Modelos animais de doenças neuropsicológicas humanas	273		
O modelo do abrasamento (<i>kindling</i>) da epilepsia	274		

11.2	Amnésia da síndrome de Korsakoff	292
	<i>O caso de N.A. "toma no teu nariz"</i>	294
11.3	A amnésia da doença de Alzheimer	294
11.4	Amnésia após concussões: evidências de consolidação	294
	Amnésia pós-traumática	295
	Gradientes de amnésia retrógrada e consolidação da memória	295
	O hipocampo e a consolidação	297
11.5	A neuroanatomia da memória para reconhecimento de objetos	298
	O modelo do macaco de amnésia de reconhecimento de objetos: o teste de amostragem não-coincidente com retardo	299
	O teste de amostragem não-coincidente com retardo para ratos	300
	As bases neuroanatômicas dos déficits no reconhecimento de objetos que resultam da lobectomia temporal medial	301
11.6	O hipocampo e a memória para localização espacial	304
	Lesões no hipocampo alteram a memória espacial	304
	Células de lugar do hipocampo	305
	Estudos comparativos do hipocampo e da memória espacial	305
	Teorias da função do hipocampo	305
11.7	Onde as memórias são armazenadas?	306
	O córtex ífero-temporal	306
	O corpo amigdalóide	307
	O córtex pré-frontal	307
	<i>O caso da cozinheira que não conseguia cozinhar</i>	307
	O cerebelo e o estriado	307
11.8	Mecanismos sinápticos de aprendizagem e memória	308
	Potenciação de longa duração (LTP)	308
	Indução da LTP: aprendizagem	308
	Manutenção e expressão da LTP: memória	312
	Variabilidade da LTP	312
11.9	Conclusão: amnésia infantil e o biopsicólogo que lembrava de H.M.	312
	<i>O caso de R.M., o biopsicólogo que lembrava de H.M.</i>	313
■	Temas Revisitados	313
■	On-line	314
	Pense a respeito	314
	Palavras-chave	314

PARTE 5 BIOPSIKOLOGIA DA MOTIVAÇÃO

Capítulo 12

Fome, ingestão de alimentos e saúde

315

Por que tantas pessoas comem demais?

O caso do homem que esqueceu de não comer 316

12.1	Digestão e fluxo de energia	316
12.2	Teorias da fome e da ingestão de alimentos: set points versus incentivos positivos	318
	O pressuposto do <i>set point</i>	318
	Teorias de <i>set point</i> glicostática e lipostática da fome e da ingestão de alimentos	320
	Problemas com as teorias de <i>set point</i> da fome e da ingestão alimentos	320
	Teoria do incentivo positivo	321
12.3	Fatores que determinam o que, quando e o quanto comemos	322
	Fatores que determinam o que comemos	322
	Fatores que determinam quando comemos	322
	Fatores que determinam o quanto comemos	323
12.4	Pesquisas fisiológicas sobre a fome e a saciedade	325
	O papel dos níveis sanguíneos de glicose na fome e na saciedade	325
	O mito da fome hipotalâmica e centros de saciedade	325
	O papel do trato gastrointestinal na saciedade	328
	A fome e os peptídeos da saciedade	328
	Serotonina e saciedade	330
12.5	Regulação do peso corporal: set points versus settling points	330
	Pressupostos do <i>set point</i> sobre o peso corporal e a ingestão de alimentos	330
	<i>Set points</i> e <i>settling points</i> no controle do peso	332
12.6	Obesidade humana	335
	Por que há uma epidemia de obesidade?	335
	Por que algumas pessoas ficam obesas e outras não?	335
	Por que os programas de perda de peso normalmente são ineficazes?	336
	Camundongos obesos mutantes e a leptina	336
	<i>O caso da criança que não tinha leptina</i>	337
	Insulina: outro sinal de <i>feedback</i> negativo para a gordura	337

Drogas serotoninérgicas e o tratamento da obesidade	338
12.7 Anorexia nervosa	338
Anorexia e dieta	338
Anorexia e incentivos positivos	338
O enigma da anorexia	339
O caso da estudante anoréxica	339
Temas Revisitados	340
On-line	340
Pense a respeito	340
Palavras-chave	341

Capítulo 13

Hormônios e sexo

342

O que há de errado com a idéia de que os homens são homens e as mulheres são mulheres?

Os efeitos ativadores e de desenvolvimento sobre os hormônios sexuais 342

A idéia de que os homens são homens e as mulheres são mulheres 342

13.1 O sistema neuroendócrino 343

Glândulas 343

Hormônios 343

Gônadas 344

Esteróides sexuais 344

Hormônios da hipófise 344

Os níveis de hormônios gonadais femininos são cíclicos, os masculinos são constantes 345

O controle neural da hipófise 345

O controle da adeno-hipófise e da neuro-hipófise pelo hipotálamo 346

A descoberta de hormônios hipotalâmicos liberadores 347

A regulação dos níveis hormonais 347

A liberação pulsátil de hormônios 348

Um modelo resumido da regulação gonadal endócrina 348

13.2 Hormônios e desenvolvimento sexual 349

Hormônios fetais e desenvolvimento de órgãos reprodutivos 349

O desenvolvimento de diferenças sexuais no cérebro 351

Hormônios perinatais e desenvolvimento comportamental 352

Puberdade: os hormônios e o desenvolvimento de características sexuais secundárias 353

13.3 Três casos de desenvolvimento sexual humano excepcional 355

O caso de Anne S., a mulher que não era 355

O caso da garotinha que cresceu e virou menino 355

O caso do gêmeo que perdeu o pênis 356

Casos excepcionais provam a regra? 357

13.4 Efeitos de hormônios gonadais em adultos 357

O comportamento masculino relacionado com a reprodução e a testosterona 357

O caso do homem que perdeu e recuperou a masculinidade 358

O comportamento feminino relacionado com a reprodução e os hormônios gonadais 358

O abuso de esteróides anabolizantes 359

13.5 O hipotálamo e o comportamento sexual 361

Diferenças estruturais entre os hipotálamos masculino e feminino 361

O hipotálamo e o comportamento sexual masculino 361

O hipotálamo e o comportamento sexual feminino 362

13.6 Orientação sexual, hormônios e cérebro 363

A orientação sexual e os genes 363

A orientação sexual e os primeiros hormônios 364

O que desencadeia o desenvolvimento da atração sexual? 364

Existe alguma diferença nos cérebros de homossexuais e heterossexuais? 365

Temas Revisitados 365

On-line 366

Pense a respeito 366

Palavras-chave 366

Capítulo 14

Sono, sonhos e ritmos circadianos

368

Quanto você precisa dormir?

O caso da mulher que não dormia 369

14.1 Os eventos fisiológicos e comportamentais do sono 369

As três medidas psicofisiológicas do sono 369

Os quatro estágios do EEG de sono 369

Dilemas da droga: encontrando o equilíbrio certo	411	Comissurotomia em humanos epiléticos	426
15.4 Teorias biopsicológicas da drogadição	413	Evidências de que os hemisférios de pacientes <i>split brain</i> funcionam independentemente	428
Teorias da dependência física	413	<i>Cross-cuing</i>	429
Teorias de incentivo positivo	414	Aprendendo duas coisas de uma só vez	429
15.5 Auto-estimulação intracraniana e centros de prazer do cérebro	414	A lente Z	430
Características fundamentais da auto-estimulação intracraniana	415	Funcionamento mental dual e conflito em pacientes <i>split brain</i>	430
O sistema dopaminérgico mesotelencefálico e a auto-estimulação intracraniana	416	<i>O caso de Peter, o paciente split brain atormentado por conflitos</i>	430
15.6 Mecanismos neurais da motivação e da drogadição	417	16.3 Diferenças entre os hemisférios esquerdo e direito	431
Dois métodos fundamentais para medir o reforço produzido pelas drogas	417	Pequenas diferenças <i>versus</i> diferenças hemisféricas do tipo tudo-ou-nada	431
Evidências do envolvimento da dopamina na drogadição	418	Alguns exemplos de lateralização de funções	431
Foco no <i>nucleus acumbens</i>	418	O que é lateralizado – grupos amplos de habilidades ou processos cognitivos individuais?	433
Mudanças na visão do <i>nucleus acumbens</i> : influência na recompensa preditiva	419	Assimetrias anatômicas do cérebro	434
O papel do <i>nucleus acumbens</i> na drogadição	419	Teorias sobre a assimetria cerebral	435
15.7 Um caso notável de drogadição	419	<i>O caso de W.L., o homem com afasia para a linguagem de sinais</i>	436
<i>O caso de Sigmund Freud</i>	420	A evolução da lateralização cerebral de funções	436
Temas Revisitados	420	16.4 A localização cortical da linguagem: o modelo de Wernicke-Geschwind	437
On-line	421	Os antecedentes históricos do modelo de Wernicke-Geschwind	437
Pense a respeito	421	O modelo de Wernicke-Geschwind	438
Palavras-chave	421	16.5 Avaliação do modelo de Wernicke-Geschwind	440
		Efeitos de lesões em várias áreas do córtex sobre as habilidades relacionadas com a linguagem	440
		Estimulação elétrica do córtex e localização da linguagem	442
		O <i>status</i> atual do modelo de Wernicke-Geschwind	444
		16.6 A abordagem da neurociência cognitiva à linguagem	445
		Imagem cerebral funcional e linguagem	445
		16.7 A abordagem da neurociência cognitiva e a dislexia	447
		Dislexia do desenvolvimento: diversidade cultural e unidade biológica	447
		A análise da neurociência cognitiva da leitura em voz alta na dislexia profunda e superficial	448
		<i>O caso de N.I., a mulher que lia com o hemisfério direito</i>	448

PARTE 6

TRANSTORNOS DA COGNIÇÃO E DA EMOÇÃO

Capítulo 16

Lateralização, linguagem e *split brain*

422

O cérebro esquerdo e o cérebro direito da linguagem

16.1 Introdução à lateralização cerebral de funções	422
Afasia, apraxia e lesões no hemisfério esquerdo	423
Testes de lateralização cerebral	424
A relação entre a lateralidade da fala e a preferência por uma das mãos	424
Diferenças sexuais na lateralização cerebral	425
16.2 O <i>split brain</i>	425
O experimento de Myers e Sperry	425

■ Temas Revisitados	449
■ On-line	449
Pense a respeito	449
Palavras-chave	449

Capítulo 17

A biopsicologia da emoção, do estresse e da saúde

	450
Medo, o lado obscuro da emoção	
17.1 Introdução à biopsicologia da emoção	450
Os marcos iniciais na investigação biopsicológica	450
<i>O caso de arrasar a mente de Phineas Gage</i>	450
<i>Um caso humano da síndrome de Kluver-Bucy</i>	454
As emoções e o sistema nervoso autônomo	454
Emoções e expressão facial	455
17.2 Medo, defesa e agressão	457
Tipos de comportamentos agressivos e defensivos	457
Agressão e testosterona	458
17.3 Estresse e saúde	459
A resposta de estresse	460
Estresse e úlceras gástricas	460
Psiconeuroimunologia: o estresse, o sistema imunológico e o cérebro	461
17.4 O condicionamento do medo	465
O corpo amigdalóide e o condicionamento do medo	466
Anatomia do corpo amigdalóide: um comentário geral	466
O condicionamento contextual do medo e o hipocampo	467
17.5 Mecanismos cerebrais da emoção humana	467
Estruturas específicas do cérebro desempenham papéis específicos na emoção	467
<i>O caso de S.P., a mulher que não conseguia perceber o medo</i>	468
O hemisfério direito está mais envolvido do que o esquerdo na emoção humana	468
Diferenças individuais nos mecanismos neurais da emoção	469
<i>O caso de Charles Whitman, o atirador da torre do Texas</i>	470

■ Temas Revisitados	471
■ On-line	471
Pense a respeito	471
Palavras-chave	471

Capítulo 18

A biopsicologia dos transtornos psiquiátricos

	472
O cérebro perturbado	
18.1 Esquizofrenia	473
<i>O caso de Lena, a esquizofrênica catatônica</i>	473
O que é esquizofrenia?	473
Fatores causais na esquizofrenia	474
A descoberta das primeiras drogas antiesquizofrênicas	474
A teoria dopaminérgica da esquizofrenia	474
A pesquisa atual sobre a base neural da esquizofrenia	476
18.2 Transtornos afetivos: depressão e mania	478
<i>O caso de P.S., a viúva chorosa</i>	478
Categorias de transtornos afetivos	478
Fatores causais nos transtornos afetivos	479
A descoberta de drogas antidepressivas	479
Os mecanismos neurais da depressão	480
O efeito antidepressivo da privação de sono	481
Imagem cerebral funcional e transtornos afetivos	481
18.3 Transtornos de ansiedade	482
<i>O caso de M.R., a mulher com medo de sair</i>	482
Quatro tipos de transtornos de ansiedade	482
A etiologia dos transtornos de ansiedade	483
O tratamento farmacológico para os transtornos de ansiedade	483
Modelos animais de ansiedade	483
As bases neurais dos transtornos de ansiedade	484
18.4 O transtorno de Tourette	484
<i>O caso de R.G. – o cachorro louco</i>	484
O que é transtorno de Tourette?	484
Dificuldades do estudo da neuropatologia do transtorno de Tourette	485
Os mecanismos cerebrais do transtorno de Tourette	485
O tratamento do transtorno de Tourette	485

<i>O caso de P.H., o neurocientista portador do transtorno de Tourette</i>	486	Pense a respeito	490
18.5 Testes clínicos: o desenvolvimento de novos psicofármacos	486	Palavras-chave	490
Testes clínicos: as três fases	486	Epílogo	491
Aspectos controversos dos testes clínicos	487	Apêndices	493
A eficácia dos testes clínicos	488	Glossário	503
<i>O caso de S.B., o estudante de biopsicologia que assumiu o controle</i>	488	Referências	523
■ Temas Revisitados	489	Créditos	557
■ On-line	489	Índice onomástico	559
		Índice	567

Biopsicologia como neurociência

O que é biopsicologia, afinal?

- 1.1 O que é biopsicologia?
- 1.2 Qual é a relação entre a biopsicologia e as outras disciplinas da neurociência?
- 1.3 Quais tipos de pesquisa caracterizam a abordagem biopsicológica?
- 1.4 Quais são as divisões da biopsicologia?
- 1.5 Operações convergentes: como os biopsicólogos trabalham em conjunto?
- 1.6 Inferência científica: como os biopsicólogos estudam o funcionamento do cérebro que não é observável?
- 1.7 Pensamento crítico sobre afirmações da biopsicologia



NO CD

Visite o módulo *Greetings from the author*. Pinel recebe você pessoalmente e explica um aspecto da biopsicologia que frequentemente é ignorado e que incluiu em seu texto.

A aparência do cérebro humano não é nada impressionante (Figura 1.1). É uma massa de tecido esponjoso e enrugado na forma de noz e pesa cerca de 1,3 quilogramas. Parece mais com algo que se encontra na beira da praia do que uma das maravilhas do mundo – o que certamente é. Apesar de sua aparência externa desagradável, o cérebro humano constitui uma rede assombrosamente intrincada de **neurônios** (células que recebem e transmitem sinais eletroquímicos). Con-

temple, por alguns instantes, a complexidade dos circuitos neurais do seu próprio cérebro. Considere os 100 bilhões de neurônios em sua complexa formação, os 100 trilhões de conexões estimadas entre eles e o número quase infinito de vias que os sinais neurais podem seguir através dessa grande confusão.

A complexidade do cérebro humano não surpreende, considerando o que ele consegue fazer. Um órgão capaz de criar a *Mona Lisa*, um membro artificial e um avião supersônico; de viajar à lua e às profundezas do oceano; e de experimentar as maravilhas do pôr-do-sol nos Alpes, de um bebê recém-nascido e de uma cesta enterrada de costas em um jogo de basquete, deve ser complexo. Paradoxalmente, a **neurociência** (o estudo científico do sistema nervoso) pode ser o maior desafio do

cérebro: será que o cérebro possui a capacidade de compreender algo tão complexo quanto ele mesmo?

A neurociência compreende várias disciplinas relacionadas. O principal propósito deste capítulo é apresentar uma delas: a biopsicologia. Cada uma das sete seções deste capítulo caracteriza a biopsicologia sob perspectivas diferentes.

Antes que você passe ao texto, eu gostaria de lhe falar sobre duas coisas: o caso de Jimmie G., que lhe dará o sabor das coisas interessantes que estão à frente, e os principais temas deste livro.

Lembre-se de Jimmie G., você irá encontrá-lo novamente neste capítulo.

O caso de Jimmie G., o homem congelado no tempo

[Em 1975] Jimmie era um homem bonito e saudável, com cabelo grisalho farto e crespo, aos quarenta e nove anos. Ele era alegre, amigável e afetuoso.

“Olá, doutor!” disse ele. “Bom dia! Pego esta cadeira aqui?...” Ele falou das casas onde sua família havia vivido... Falou dos tempos da escola, dos amigos que havia tido e de sua predileção especial por matemática e ciências... tinha dezessete anos, havia concluído o ensino médio quando foi convocado em 1943... Lembrava dos nomes de vários submarinos em que havia servido, suas missões, onde ficavam posicionados, os nomes de seus colegas... Porém, por alguma razão, suas lembranças pararam...

... Chamou-me a atenção a mudança de tempo em suas lembranças, à medida que ele passava dos dias da escola para os seus dias na marinha. Ele estava usando o passado, mas agora usava o presente....

Uma suspeita repentina e improvável se abateu sobre mim.

“Em que ano estamos, sr. G.?” perguntei, ocultando a minha perplexidade sob atitude casual.

“Quarenta e cinco. Como assim?” Continuou. “Nós vencemos a guerra, Roosevelt morreu, Truman está no comando. Temos bons tempos à frente”.

“E você, Jimmie, que idade você tem?”...

“Ora, eu tenho dezenove, doutor. Vou fazer vinte no próximo aniversário”.

Vendo aquele homem grisalho à minha frente, tive um impulso pelo qual nunca me perdoei....

“Aqui”, disse eu e virei um espelho para ele. “Olhe no espelho e diga-me o que você vê...”

Ele, de repente, ficou pálido e agarrou os braços da cadeira. “Jesus Cristo”, sussurrou. “Cristo, o que está acontecendo? O que está havendo comigo? Isto é um pesadelo? Estou louco? É uma piada?” – e ficou furioso e entrou em pânico.

... Eu saí, levando o maldito espelho comigo.

Dois minutos depois, entrei novamente na sala... “Olá, doutor!”, disse ele. “Bom dia! O senhor quer falar comigo – pego esta cadeira aqui?” Não havia o menor sinal de reconhecimento em seu rosto franco e honesto.

“Nós já não nos conhecemos antes, sr. G?”, perguntei de forma casual.

“Não, acho que não. Que barba o senhor tem, eu não esqueceria do senhor, doutor!”

... “Onde você pensa que está?”

“Eu vejo essas camas e esses pacientes por toda parte. Parece com algum tipo de hospital. Mas o que eu estaria fazendo em um hospital – e com todas essas pessoas velhas, anos mais velhas do que eu... Talvez eu *trabalhe* aqui... Se não trabalho aqui, fui *colocado* aqui. Eu sou um paciente, estou doente e não sei, doutor? Que loucura, é assustador...”

Nos testes de inteligência, ele demonstrou habilidade excelente. Ele era rápido, observador e lógico. Não tinha dificuldade em resolver problemas complexos e quebra-cabeças – ou seja, se eles pudessem ser feitos rapidamente. Se fosse necessário muito tempo, ele esquecia o que estava fazendo...

Pesquisando a sua memória, verifiquei extraordinária e extrema perda da memória recente – de modo que tudo que fosse dito ou mostrado a ele poderia ser esquecido em poucos segundos. Assim, coloquei o meu relógio, minha gravata e os meus óculos na mesa, cobri-os e pedi que ele tentasse lembrar deles. Então, após um minuto de conversa, perguntei o que havia colocado ali. Ele não lembrava de nenhum deles – ou de que eu havia pedido para que ele lembrasse. Repeti o teste, desta vez fazendo com que ele escrevesse os nomes dos três objetos; novamente, ele esqueceu. Quando mostrei o papel com a sua letra, ele ficou chocado...

“O que é isso?” Perguntei, mostrando-lhe uma foto de revista.

“É a lua”, ele respondeu.

“Não, não é”, respondi. “É uma foto da terra tirada da lua”.

“Doutor, você está brincando! Alguém teria que colocar uma câmera lá”... como você faria isso?”...

Ele estava ficando fatigado, um pouco irritado e ansioso, sob a pressão contínua da anomalia e da contradição; suas implicações, assustadoras... Eu mesmo estava ficando atormentado pela emoção – era devastador... pensar na sua vida perdida em um limbo, se dissolvendo.

Ele está, como se estivesse... isolado em um único momento do ser, com um fosso... de esquecimento ao seu redor... Ele é um homem sem passado (ou futuro), preso em um momento em constante mudança e sem significado (p. 22-28).¹

■ Os quatro temas principais deste livro

Você aprenderá muitos fatos novos neste livro – novos achados, conceitos, estruturas cerebrais e coisas desse tipo. O mais importante, porém, é que daqui a muitos anos, muito tempo depois de ter esquecido a maioria desses fatos, você ainda será portador das formas produtivas de pensar aprendidas com o livro. Selecionei quatro para dar ênfase especial: elas são os principais temas deste livro.



Figura 1.1 O cérebro humano.

¹ Reimpresso, sob permissão, da Simon & Schuster de *The Man Who Mistook His Wife for a Hat and Other Clinical Tales*, de Oliver Sacks. Copyright © 1970, 1981, 1983, 1984, 1985 By Oliver Sacks.

**NO CD**

Visite o módulo *Themes of Biopsychology*. Ouça Pinel explicando como e por que os temas do livro *Biopsicologia* foram enfatizados, para ficarem mais convenientes.

Para ajudá-lo a destinar a esses termos a atenção especial que merecem e ajudá-lo a acompanhar o seu desenvolvimento à medida que avança no livro, marquei passagens interessantes com ícones. A seguir, os quatro temas principais e seus ícones.

REFLEXÕES SOBRE BIOPSIKOLOGIA

■ Como vários tópicos biopsicológicos são tão interessantes (como você já viu no

caso de Jimmie G.) e relevantes para a vida cotidiana, recebemos uma dieta constante de informações e opiniões sobre a biopsicologia – pela televisão, jornais, internet, amigos, parentes, livros, professores, etc. Um dos principais propósitos deste



livro é ajudar você a fazer a transição de consumidor passivo de afirmações biopsicológicas para pensador eficaz, uma pessoa que não aceita as coisas sem pensar, julga as declarações que encontra e avalia

a relevância de suas próprias visões sociais e estilo de vida. Para ajudá-lo a alcançar esse objetivo, marquei cada passagem de relevância direta com um ícone que indica a reflexão sobre a biopsicologia.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS ■ **Considerações clínicas** (relacionadas a doenças ou tratamentos) são costuradas ao tecido da biopsicologia. Grande parte daquilo que os biopsicólogos aprendem sobre o funcionamento do cérebro normal vem do estudo de cérebros doentes ou lesionados; da mesma forma,



grande parte daquilo que os biopsicólogos descobrem tem relevância para o tratamento de transtornos cerebrais. Este livro centra-se na inter-relação entre as disfunções cerebrais e a biopsicologia. Cada exemplo importante dessa inter-relação é enfatizado por um ícone indicando implicações clínicas.

A PERSPECTIVA EVOLUCIONISTA ■ Embora os eventos que levaram à evolução da espécie humana não possam ser determinados com certeza, refletir sobre as pressões ambientais que provavelmente levaram à evolução de nossos cérebros e comportamento freqüentemente leva a importantes *insights* biopsicológicos. Essa abordagem é chamada de **perspectiva evolucionista**. Importante aspecto da perspectiva evolucionista é a *abordagem comparativa* (tentar compreender fenômenos biológicos comparando-os em espécies diferentes). Você aprende no decorrer do texto que nós, humanos, aprendemos muito sobre nós mesmos estudando espécies relacionadas conosco por intermédio da evolução. A abordagem evolucionista provou ser um dos fundamentos da investigação biopsicológica moderna. As discussões que relacionam as suas contribuições são marcadas com ícones que indicam a perspectiva evolucionista.



NEUROCIÊNCIA COGNITIVA ■ Os avanços em qualquer campo da ciência são motivados, em grande medida, por inovações tecnológicas: o desenvolvimento de novo instrumento de pesquisa eficaz, muitas vezes, está acompanhado por uma série de descobertas. Não existe melhor exemplo disso do que a *neurociência cognitiva* – campo relativamente novo da biopsicologia – alimentado pelo desenvolvimento de métodos para criar imagens da atividade do cérebro humano. Usando esses métodos de imagens cerebrais funcionais, os neurocientistas cognitivos estudaram as áreas do cérebro humano que ficam ativas diante da realização de determinados processos *cognitivos* (que dizem respeito ao pensamento), como a memória, a atenção e a percepção. Discussões envolvendo essa área de investigação são enfatizadas por ícones indicando a neurociência cognitiva.

**1.1****O que é biopsicologia?**

A **biopsicologia** é o estudo científico da biologia do comportamento – ver Dewsbury (1991). Há quem se refira a esse campo como *psicobiologia*, *biologia comportamental* ou *neurociência comportamental*. Prefiro o termo *biopsicologia* porque ele denota abordagem biológica ao estudo da psicologia, em vez de abordagem psicológica ao estudo da biologia: a psicologia tem o papel principal neste texto. A *psicologia* consiste no estudo científico do comportamento – o estudo científico de todas as atividades explícitas dos organismos, assim como todos os processos internos que se presume estarem por trás delas (por exemplo, aprendizagem, memória, motivação, percepção e emoção).

O estudo da biologia do comportamento tem longa história. A biopsicologia, porém, não se tornou uma disciplina importante da neurociência até o século XX. Embora não seja possível especificar a data exata do nascimento da biopsicologia, a publicação do livro *The Organization of Behavior*, em 1949, por D. O. Hebb, desempenhou papel fundamental no seu surgimento (ver Milner, 1993; Milner e White, 1987). Em seu livro, Hebb desen-

volveu a primeira teoria abrangente sobre como fenômenos psicológicos complexos, entre eles percepções, emoções, pensamentos e memórias, podem ser produzidos pela atividade cerebral. A teoria de Hebb foi muito importante para desacreditar a visão de que o funcionamento psicológico era complexo demais para ter suas raízes na fisiologia e na química do cérebro. Hebb baseou a sua teoria em experimentos com seres humanos e cobaias de laboratório, em estudos de caso clínicos e em argumentos lógicos desenvolvidos a partir de suas próprias observações profundas da vida cotidiana. Essa abordagem eclética tornou-se a marca da investigação psicológica.

Em comparação com a física, a química e a biologia, a biopsicologia é ainda uma criança – criança saudável e em rápido crescimento, mas ainda criança sem dúvida alguma. Neste livro, você colhe os benefícios da juventude da psicologia. Pelo fato de a biopsicologia não ter uma história longa e complexa, você será capaz de transitar diretamente pelas informações excitantes da pesquisa atual.



1.2 Qual é a relação entre a biopsicologia e as outras disciplinas da neurociência?

Entende-se que neurociência seja um trabalho de equipe. Nesse sentido, os biopsicólogos são importantes membros da equipe (Kandel e Squire, 2000). Esta seção do capítulo define a biopsicologia discutindo a sua relação com outras disciplinas neurocientíficas.

Os biopsicólogos são neurocientistas que aportam à sua pesquisa o conhecimento do comportamento e dos métodos de pesquisa comportamental. O seu conhecimento e orientação comportamental tornam a sua contribuição essencial para a neurociência. Você consegue apreciar melhor a importância dessa contribuição se considerar que o propósito final do sistema nervoso é produzir e controlar o comportamento.

A biopsicologia é uma disciplina integradora. Os biopsicólogos reúnem conhecimentos de outras disciplinas neurocientíficas e os aplicam ao estudo do comportamento. A seguir, apre-

sentamos algumas das disciplinas da neurociência particularmente relevantes para a biopsicologia:

Neuroanatomia. O estudo da estrutura do sistema nervoso (ver Capítulo 3).

Neuroquímica. O estudo das bases químicas da atividade neural (ver Capítulo 4).

Neuroendocrinologia. O estudo das interações entre o sistema nervoso e o sistema endócrino (ver Capítulos 13 e 17).

Neuropatologia. O estudo de transtornos do sistema nervoso (ver Capítulo 10).

Neurofarmacologia. O estudo dos efeitos de drogas sobre a atividade neural (ver Capítulos 4, 15 e 18).

Neurofisiologia. O estudo das funções e das atividades do sistema nervoso (ver Capítulo 4).



1.3 Quais tipos de pesquisa caracterizam a abordagem biopsicológica?

Embora a biopsicologia seja apenas uma das muitas disciplinas que contribuem para a neurociência, ela é ampla e diversa por si só. Os biopsicólogos estudam muitos fenômenos diferentes e abordam suas pesquisas de muitas formas diferentes. Para caracterizar a pesquisa biopsicológica, esta seção discute três importantes dimensões ao longo das quais as abordagens à pesquisa biopsicológica variam. A pesquisa biopsicológica envolve humanos e não-humanos, podendo tomar a forma de experimentos formais e estudos não-experimentais além de ser pura ou aplicada.

■ **Sujeitos humanos e não-humanos**

Tanto humanos quanto não-humanos são os sujeitos da pesquisa biopsicológica. Dos sujeitos não-humanos, ratos são os mais comuns, entretanto, camundongos, gatos, cães e primatas também são amplamente estudados.

Os seres humanos têm várias vantagens sobre os outros animais como sujeitos experimentais para a pesquisa biopsicológica: eles podem seguir instruções, relatar suas experiências subjetivas e suas gaiolas são fáceis de limpar. É claro que estou brincando a respeito das gaiolas, mas a piada serve para chamar a atenção para uma vantagem que os humanos têm sobre outras espécies de sujeitos experimentais: os humanos são mais baratos. Como apenas os padrões mais elevados de trato com os animais são aceitáveis, o custo de manter um animal

de laboratório pode ser proibitivo para quase todos os pesquisadores, exceto para aqueles que dispõem dos melhores financiamentos.

De fato, a grande vantagem que os humanos apresentam como sujeitos em um campo que busca compreender as complexidades da função cerebral humana é possuírem cérebros humanos. Pode-se até questionar por que os biopsicólogos estudam não-humanos. A resposta está na continuidade evolutiva do cérebro. Os cérebros dos seres humanos diferem dos de outros mamíferos principalmente em seu tamanho geral e no nível de desenvolvimento cortical. Em outras palavras, as diferenças entre os cérebros de humanos e os de espécies relacionadas são mais quantitativas do que qualitativas. Assim, muitos dos princípios do funcionamento do cérebro humano podem derivar do estudo de não-humanos.



Da mesma forma, os animais não-humanos apresentam três vantagens sobre os humanos como sujeitos da pesquisa biopsicológica. A primeira diz respeito ao fato de os cérebros e o comportamento dos sujeitos não-humanos serem mais simples do que os de humanos. Assim, o estudo de espécies não-humanas tem mais probabilidade de revelar interações fundamentais entre o cérebro e o comportamento. A segunda é que *insights* surgem com frequência da **abordagem comparativa**, o estudo de processos biológicos que comparam espécies diferentes. Por exemplo, comparar o comportamento de espécies sem córtex cerebral com o de espécies que o possuem pode

proporcionar pistas valiosas sobre a função do córtex. A terceira é a possibilidade de conduzir pesquisas com animais de laboratório que, por razões éticas, não são possíveis com humanos. Isso não significa dizer que o estudo de animais não-humanos não seja governado por rígido código de ética (ver Institute of Laboratory Animal Resources, 1996). Entretanto, existem menos restrições éticas para o estudo de espécies de laboratório do que para o de seres humanos.

Em minha experiência, a maioria dos biopsicólogos apresenta considerável preocupação com os seus sujeitos, sejam eles de sua própria espécie ou não. Contudo, as questões éticas não são deixadas a critério do pesquisador individual. Todas as pesquisas biopsicológicas, envolvendo humanos ou não-humanos, são fiscalizadas por comissões independentes, de acordo com diretrizes éticas rígidas: “Os pesquisadores não podem fugir da lógica de que, se os animais observados são modelos razoáveis para os nossos próprios atos complexos, eles devem, então, ser respeitados como respeitaríamos as nossas próprias sensibilidades” (Ulrich, 1991, p. 197).

■ Experimentos e não-experimentos

A pesquisa biopsicológica envolve experimentos e estudos não-experimentais. Dois tipos comuns de estudos não-experimentais são os estudos semi-experimentais e os estudos de caso.

EXPERIMENTOS ■ O experimento é o método usado pelos cientistas para verificar causas e conseqüências e, assim, é quase totalmente responsável pelo nosso modo de vida moderno. É paradoxal o fato de um método que produz feitos tão complexos ser tão simples. Para conduzir determinado experimento envolvendo sujeitos vivos, o experimentador primeiramente desenha duas ou mais condições de teste. Normalmente, um grupo diferente é testado em cada condição (**delineamento entre sujeitos**), mas, às vezes, é possível testar o mesmo grupo de sujeitos em cada condição (**delineamento intra-sujeitos**). O experimentador submete os sujeitos a condições, administra os tratamentos e mede o resultado de forma que haja somente uma diferença relevante entre as condições comparadas. Essa diferença entre as condições é chamada de **variável independente**. A variável medida pelo experimentador para avaliar o efeito da variável independente é a **variável dependente**.

Por que é crítico não haver diferenças entre condições além da variável independente? A razão é que quando há mais



de uma diferença que possa afetar a variável dependente, fica difícil determinar se foi a variável independente ou a outra diferença – chamada de **variável de confusão** – que levou aos efeitos observados sobre a variável dependente. Embora o método experimental seja simples do ponto de vista conceitual, pode ser muito difícil eliminar todas as variáveis de confusão. Os leitores de artigos científicos devem estar constantemente atentos a variáveis de confusão que possam ter passado despercebidas pelos próprios experimentadores.

Um experimento realizado por Lester e Gorzalka (1988) ilustra o método experimental em ação – demonstração do efeito Coolidge. O **efeito Coolidge** significa que um indivíduo do sexo masculino incapaz de copular com uma parceira sexual pode, muitas vezes, recomeçar a copular com outra parceira (Figura 1.2). Antes que sua imaginação comece a se perder, devo mencionar que os sujeitos no experimento de Lester e Gorzalka eram hamsters, e não estudantes do curso de graduação.

Lester e Gorzalka afirmavam que o efeito Coolidge não havia sido demonstrado em fêmeas porque é mais difícil conduzir seus experimentos controlados com fêmeas – e não porque elas não o apresentem. A confusão, segundo Lester e Gor-



Figura 1.2 O presidente Calvin Coolidge e a Sra. Grace Coolidge. Muitos estudantes pensam que o efeito Coolidge é denominado em homenagem a algum biopsicólogo chamado Coolidge. De fato, ele recebe o seu nome a partir do presidente Calvin Coolidge, de quem se conta a seguinte história. (Se a história não é verdadeira, deveria ser). Durante visita a granja de aves, a Sra. Coolidge perguntou ao granjeiro como a sua granja produzia tantos ovos com número tão pequeno de galos. O granjeiro explicou, com orgulho, que os seus galos cumpriam com o seu dever dúzias de vezes por dia.

“Talvez você devesse mencionar isso para o Sr. Coolidge”, respondeu a primeira-dama em voz propositalmente alta.

O presidente, ouvindo o comentário, perguntou ao granjeiro, “cada galo atende a mesma galinha todas as vezes?”

“Não”, respondeu o granjeiro, “há muitas galinhas para cada galo”.

“Talvez você devesse mencionar isso para a Sra. Coolidge”, retrucou o presidente.

zalka, parte do princípio de que os machos da maioria das espécies de mamíferos tornam-se sexualmente fatigados mais rapidamente do que as fêmeas. Como resultado, as tentativas de demonstrar o efeito Coolidge em fêmeas, muitas vezes, são confundidas pela fadiga dos machos. Quando, no meio da cópula, a fêmea recebe novo parceiro sexual, o aumento em sua receptividade sexual pode ser um efeito Coolidge legítimo ou reação ao maior vigor do novo macho. Como as fêmeas de mamíferos normalmente apresentam pouca fadiga sexual, essa variável de confusão não constitui problema sério em demonstrações do efeito Coolidge em machos.

Lester e Gorzalka criaram inteligente procedimento para controlar essa variável de confusão. Ao mesmo tempo em que a fêmea estava copulando com um macho (o macho familiar), o outro macho a ser usado no teste (o macho não-familiar) estava copulando com outra fêmea. Então, ambos os machos descansaram enquanto a fêmea copulava com um terceiro macho. Finalmente, a fêmea foi testada com o macho familiar ou o não-familiar. A variável dependente foi a quantidade de tempo em que a fêmea apresentou **lordose** (a postura de receptividade sexual das fêmeas de roedores, com as costas arqueadas, o traseiro para cima e o rabo para o lado) durante cada teste sexual. Conforme ilustra a Figura 1.3, as fêmeas responderam de forma mais vigorosa aos machos não-familiares do que aos familiares no terceiro teste, apesar de que tanto os machos familiares quanto os não-familiares estavam igualmente fatigados e tinham copulado com as fêmeas com o mesmo vigor. Esse experimento ilustra a importância de um bom delineamento experimental, além de uma questão discutida no Capítulo 13: os

machos e as fêmeas são mais semelhantes do que a maioria das pessoas gostaria de acreditar.

ESTUDOS SEMI-EXPERIMENTAIS ■ Não é possível para os biopsicólogos fazer com que o método experimental alcance todos os problemas de seu interesse. Existem impedimentos físicos e éticos freqüentes que impossibilitam submeter certos sujeitos a determinadas condições ou administrar as condições uma vez que os sujeitos foram submetidos a elas. Por exemplo, experimentos sobre as causas de lesões cerebrais em alcoolistas humanos não são exequíveis. Não seria ético submeter o sujeito à condição que envolvesse anos de consumo de álcool. Alguns de vocês podem estar mais preocupados com a ética de submeter os sujeitos a condições de controle que envolvam anos de sobriedade. Nessas situações proibitivas, os biopsicólogos, às vezes, conduzem **estudos semi-experimentais** – estudos de grupos expostos às condições de interesse no mundo real. Esses estudos têm a aparência de experimentos, mas não são experimentos verdadeiros, pois variáveis de confusão potenciais não foram controladas – por exemplo, submeter aleatoriamente sujeitos às condições.

Em estudo semi-experimental, equipe de pesquisadores comparou 100 alcoolistas do sexo masculino desintoxicados, provenientes de unidade de tratamento de alcoolismo, com 50 homens que não bebiam, obtidos de várias fontes (Acker e cols., 1984). Os alcoolistas, como grupo, apresentaram desempenho mais fraco em vários testes de habilidade perceptual, motora e cognitiva; os exames de varredura cerebral revelaram grandes lesões cerebrais. Embora esse estudo semi-experimental se pareça com um experimento, ele não o é. Como os próprios sujeitos decidiram em que grupos ficariam – bebendo álcool ou não – os pesquisadores não dispunham de maneiras para garantir que a exposição ao álcool seria a única variável distinguindo os dois grupos. Você consegue pensar em outras diferenças, além da exposição ao álcool, que pudessem existir entre um grupo de alcoolistas e um de abstêmios – diferenças que poderiam ter contribuído para as variações neuroanatômicas ou intelectuais observadas entre eles? Há várias. Por exemplo, os alcoolistas, como grupo, tendem a ter educação mais fraca, serem mais propensos a ferimentos acidentais na cabeça, apresentam probabilidade de usar outras drogas e de terem dietas deficientes. Portanto, os estudos semi-experimentais revelaram que os alcoolistas tendem a ter mais lesões cerebrais do que as pessoas que não bebem, mas não provaram o porquê desse fato.

Você já esqueceu de Jimmie G.? Ele foi o produto do consumo prolongado de álcool.

ESTUDOS DE CASO ■ Estudos concentrados em um único caso ou sujeito são chamados de **estudos de caso**. Como concentram-se em um caso único, eles, muitas vezes, proporcionam uma imagem mais aprofundada do que um experimento ou estudo semi-experimental fornece. Portanto, constituem excelente fonte de hipóteses testáveis. Por outro lado, problema importante com os estudos de caso é a sua **generalização** – o grau em que os seus resultados podem ser aplicados a outros casos. Como os humanos diferem entre si em funcionamento

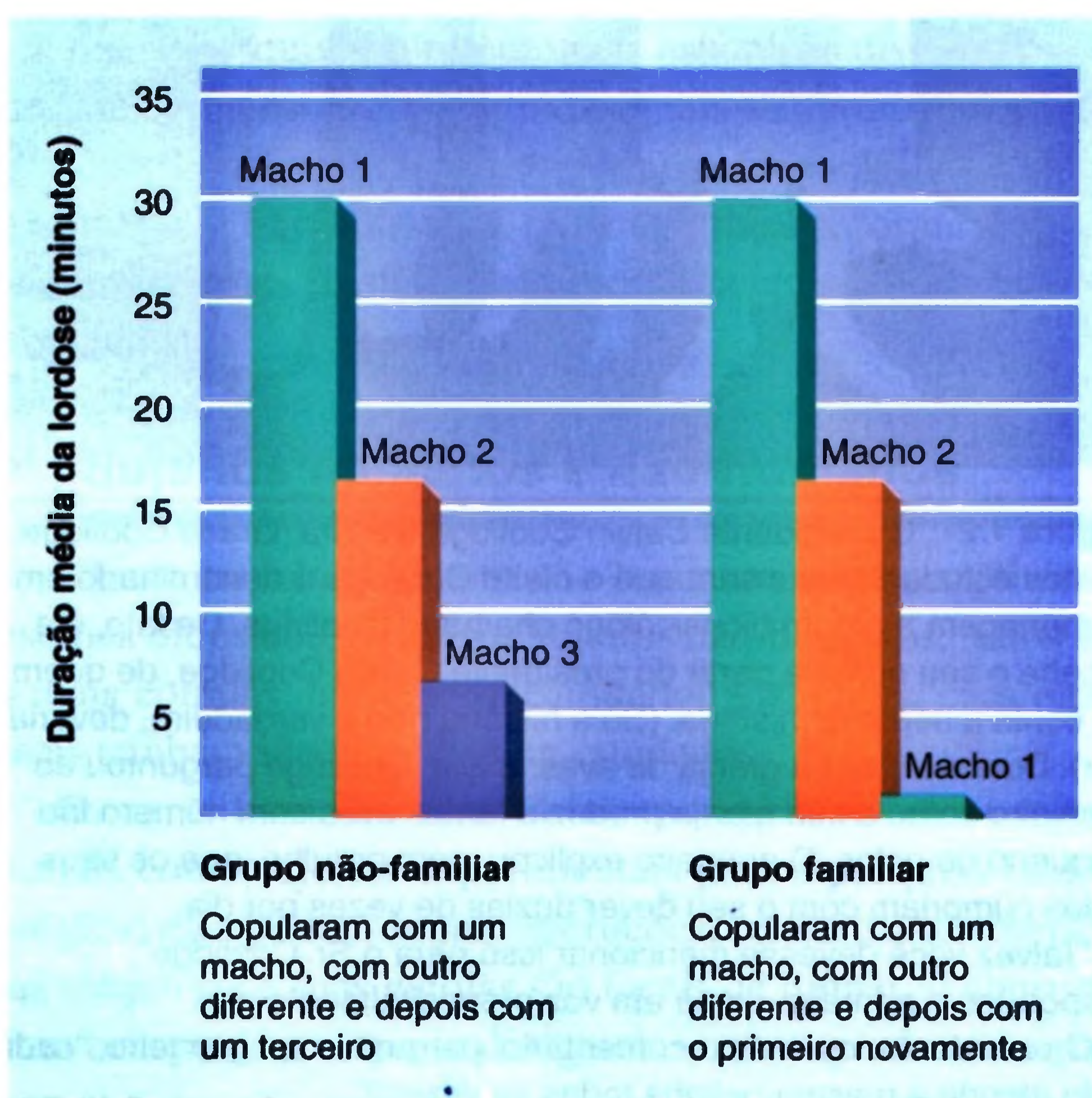


Figura 1.3 Modelo experimental e os resultados de Lester e Gorzalka (1988). No terceiro teste, as fêmeas de hamster foram mais sexualmente receptivas a machos não-familiares do que a machos com quem haviam copulado no primeiro teste.

cerebral e comportamento, é importante manter certo nível de ceticismo diante de qualquer teoria biopsicológica baseada inteiramente em alguns estudos de caso.

■ Pesquisa pura e aplicada

A pesquisa biopsicológica pode ser pura ou aplicada. Ambas diferem em diversos aspectos, mas são menos distinguidas por seus próprios atributos do que pelas razões dos indivíduos envolvidos em sua busca. A **pesquisa pura** é motivada principalmente pela curiosidade do pesquisador – elaborada unicamente com o propósito de adquirir conhecimento. Ao contrário disso, a **pesquisa aplicada** pretende produzir algum benefício direto para a humanidade.

Muitos cientistas acreditam que a pesquisa pura acabará mostrando benefício mais prático do que a aplicada. Essa visão crê que as aplicações acompanham a compreensão dos princípios básicos e que tentativas de ir direto à aplicação, sem antes adquirir entendimento básico, são errôneas. É claro que não é necessário que determinado projeto de pesquisa seja completamente puro ou aplicado; muitos programas de pesquisa apresentam elementos com ambas as abordagens.

Importante diferença entre os dois tipos situa a pesquisa pura como mais vulnerável aos caprichos da regulação política. É que os políticos e os eleitores têm dificuldade de compreender por que a pesquisa que não traz benefício imediato deva receber apoio. Se a decisão fosse sua, você daria centenas de milhares de dólares para apoiar o estudo dos *neurônios motores* (os neurônios que controlam os músculos) de lulas, aprendizagem em gansos recém-nascidos, a atividade de células nervosas individuais nos sistemas visuais de macacos, os hormônios liberados pelo *hipotálamo* (pequena estrutura neural localizada na base do cérebro) de porcos e ovelhas, ou a função do *corpo caloso* (a grande via neural que conecta as metades esquerda e direita do cérebro)? Qual, se algum, desses projetos você consideraria digno de receber apoio? Cada um aparentemente esotérico foi financiado, e todos ganharam o prêmio Nobel para o seu autor.

A Tabela 1.1 lista alguns dos prêmios Nobel oferecidos para pesquisas relacionadas com o cérebro e com o comportamento. O propósito é dar uma idéia geral do reconhecimento oficial que a pesquisa comportamental e cerebral tem recebido e não para você memorizar a lista. Você aprende mais adiante no capítulo que, quando se trata de avaliar a ciência, o comitê do Nobel não tem sido infalível.

Tabela 1.1 Alguns dos prêmios Nobel oferecidos por estudos relacionados com o sistema nervoso ou com o comportamento

Vencedor do Nobel	Data	Realização
Ivan Pavlov	1904	Pesquisas sobre a fisiologia da digestão
Camilo Golgi e Santiago Ramón y Cajal	1906	Pesquisas sobre a estrutura do sistema nervoso
Charles Sherrington e Edgar Adrian	1932	Descobertas sobre as funções dos neurônios
Henry Dale e Otto Loewi	1936	Descobertas sobre as transmissões de impulsos nervosos
Joseph Erlanger e Herbert Gasser	1944	Pesquisas sobre as funções de fibras nervosas individuais
Walter Hess	1949	Pesquisas sobre o papel do cérebro no controle do comportamento
Egas Moniz	1949	Desenvolvimento da lobotomia pré-frontal
Georg von Békésy	1961	Pesquisas sobre o sistema auditivo
John Eccles, Alan Hodgkin e Andrew Huxley	1963	Pesquisas sobre as bases iônicas da transmissão neural
Ragnor Granit, Haldan Hartline e George Wald	1967	Pesquisas sobre a química e a fisiologia da visão
Bernard Katz, Ulf von Euler e Julius Axelrod	1970	Descobertas relacionadas com a transmissão sináptica
Karl Von Frisch, Konrad Lorenz e Niko Tinbergen	1973	Estudos do comportamento animal
Roger Guillemin e Andrew Schally	1977	Descobertas relacionadas com a produção de hormônios pelo cérebro
Herbert Simon	1979	Pesquisas sobre a cognição humana
Roger Sperry	1981	Pesquisas sobre as diferenças entre os hemisférios cerebrais
David Hubel e Torsten Wiesel	1981	Pesquisas sobre o processamento de informações no sistema visual
Rita Levi-Montalcini e Stanley Cohen	1986	Descoberta e estudo de fatores de crescimento dos nervos e da epiderme
Erwin Neher e Bert Sakmann	1991	Pesquisa sobre os canais iônicos
Alfred Gilman e Martin Rodbell	1994	Descoberta de receptores ligados à proteína G
Arvid Carlsson, Paul Greengard e Eric Kandel	2000	Descobertas relacionadas com a transmissão sináptica

1.4

Quais são as divisões da biopsicologia?

Como você acabou de aprender, os biopsicólogos conduzem suas pesquisas em uma variedade de maneiras fundamentalmente diferentes. Os biopsicólogos que adotam os mesmos enfoques em suas pesquisas tendem a publicá-las nos mesmos

periódicos, frequentar os mesmos encontros científicos e pertencer às mesmas sociedades profissionais. As abordagens à biopsicologia que floresceram e cresceram ganharam amplo reconhecimento como divisões separadas da pesquisa biopsi-

cológica. O propósito desta seção do capítulo é dar a você idéia mais clara da biopsicologia e de sua diversidade, descrevendo seis de suas principais divisões: (1) psicologia fisiológica, (2) psicofarmacologia, (3) neuropsicologia, (4) psicofisiologia, (5) neurociência cognitiva e (6) psicologia comparada. Em busca da simplicidade, elas são apresentadas como abordagens distintas, mas existe muita sobreposição entre elas; muitos biopsicólogos, com frequência, seguem mais de uma abordagem.

■ Psicologia fisiológica

A **psicologia fisiológica** é a divisão da biopsicologia que estuda os mecanismos neurais do comportamento por meio da manipulação direta do cérebro em experimentos controlados – métodos cirúrgicos e elétricos de manipulação cerebral são mais comuns. Os sujeitos da pesquisa em psicologia fisiológica quase sempre são animais de laboratório. Isso porque o foco na manipulação direta do cérebro e de experimentos controlados impede o uso de sujeitos humanos na maioria dos casos. Também há uma tradição de pesquisa pura na psicologia fisiológica; a ênfase geralmente está em pesquisas que contribuam para o desenvolvimento de teorias do controle neural do comportamento em vez de pesquisas que apontem para algum benefício prático imediato.

■ Psicofarmacologia

A **psicofarmacologia** assemelha-se à psicologia fisiológica, exceto que se concentra na manipulação da atividade neural e do comportamento com drogas. De fato, muitos dos primeiros psicofarmacologistas eram simples psicólogos fisiologistas que passaram para a pesquisa com drogas; muitos dos biopsicólogos atuais identificam-se estreitamente com ambas as abordagens. Entretanto, o estudo dos efeitos de drogas sobre o cérebro e o comportamento tornou-se tão especializado que a psicofarmacologia é vista como disciplina separada.

Porção substancial da pesquisa em psicofarmacologia é aplicada (ver Brady, 1993). Embora os psicofarmacologistas, às vezes, usem drogas para estudar os princípios básicos da interação entre o cérebro e o comportamento, o propósito de muitos experimentos psicofarmacológicos é desenvolver drogas terapêuticas (ver Capítulo 18) ou reduzir o abuso (ver Capítulo 15). Os psicofarmacologistas estudam os efeitos de drogas sobre espécies de laboratório – e sobre os seres humanos, se a ética da situação assim o permitir.

■ Neuropsicologia

A **neuropsicologia** estuda os efeitos psicológicos de lesões cerebrais em pacientes humanos. Obviamente, os humanos não podem ser expostos, do ponto de vista ético, a tratamentos experimentais que ameacem o funcionamento cerebral normal. Conseqüentemente, a neuropsicologia lida quase exclusivamente com estudos de caso e com estudos semi-experimentais de pacientes com lesões cerebrais resultantes

de doenças, de acidentes ou de neurocirurgias. A camada externa dos hemisférios cerebrais – o **córtex cerebral** – tem mais probabilidade de ser lesionada em acidente ou cirurgia. Essa é uma das razões por que a neuropsicologia se concentra nessa importante parte do cérebro.

A neuropsicologia é a mais aplicada das subdisciplinas biopsicológicas; a avaliação neuropsicológica de pacientes humanos, mesmo quando faz parte de programa de pesquisa pura, sempre busca beneficiá-los de alguma forma. Os testes neuropsicológicos facilitam o diagnóstico e, assim, ajudam o médico a direcionar o tratamento eficaz (ver Benton, 1994). Eles também podem ser base importante para o tratamento e para a orientação do paciente; Kolb e Whishaw (1990) descreveram aplicação nesses moldes.



O caso do sr. R., o estudante com lesão cerebral que mudou para o curso de arquitetura

Sr. R., um homem canhoto de 21 anos, bateu com a cabeça no painel do carro em acidente automobilístico... Antes do acidente, o sr. R. era um estudante condecorado na universidade... Todavia, um ano após o acidente, ele se tornara medíocre e tinha dificuldade particular para concluir seus exames... Ele nos foi indicado para avaliação neuropsicológica, que revelou alguns fatos interessantes. Em primeiro lugar, sr. R. fazia parte dos mais ou menos um terço de canhotos cujas funções lingüísticas são representadas no hemisfério direito e não no esquerdo... Além disso, embora sr. R. apresentasse QI superior, sua memória verbal e velocidade de leitura eram abaixo da média, o que é bastante incomum para uma pessoa com a sua inteligência e nível de educação. Esses déficits indicavam que o seu lobo temporal direito poderia ter sido levemente lesionado no acidente, diminuindo sua capacidade lingüística. Com base em nossa investigação neuropsicológica, pudemos recomendar ao sr. R. vocações que não exigissem habilidades de memória superiores e ele atualmente estuda arquitetura (p. 128).²

■ Psicofisiologia

A **psicofisiologia** é a divisão da biopsicologia que estuda a relação entre a atividade fisiológica e os processos psicológicos em sujeitos humanos (ver Andreassi, 1989). Como os sujeitos da pesquisa psicofisiológica são humanos, os procedimentos de registro de dados psicofisiológicos normalmente não são invasivos, ou seja, a atividade fisiológica é registrada a partir da superfície do corpo. A medida usual da atividade cerebral é o **eletroencefalograma (EEG)**. Outras medidas psicofisiológicas

² De *Fundamentals of Human Neuropsychology*, 3rd edition, Brian Kolb e Ian Q. Whishaw. Copyright © 1980, 1985, 1990 W. H. Freeman and Company. Reimpresso com permissão.

comuns são a tensão muscular, o movimento dos olhos e vários indicadores da atividade do sistema nervoso autônomo (por exemplo, frequência cardíaca, pressão sanguínea, dilatação das pupilas e condutividade elétrica da pele). O **sistema nervoso autônomo** é a divisão do sistema nervoso que regula o ambiente interno do corpo.



A maior parte da pesquisa psicofisiológica concentra-se em entender a fisiologia dos processos psicológicos, como a atenção, as emoções e o processamento de informações, mas também há várias aplicações clínicas interessantes do método psicofisiológico (ver Iacono, 1985). Por exemplo, experimentos psicofisiológicos indicaram que os esquizofrênicos têm dificuldade de realizar rastreamento visual suave de um objeto em movimento, como um pêndulo (Iacono e Koenig, 1983) – ver Figura 1.4.

■ Neurociência cognitiva

A **neurociência cognitiva** é a mais nova divisão da biopsicologia. Apesar de recente, mas está entre as mais ativas e motivadoras. Os neurocientistas cognitivos estudam as bases neurais da **cognição**, termo que geralmente se refere a processos intelectuais superiores, como o pensamento, a memória, a atenção e os processos perceptivos complexos (ver Sperry, 1993). Devido a seu foco na cognição, a maior parte das pesquisas da neurociência cognitiva envolve sujeitos humanos. Por essa razão, o método principal é o registro não-invasivo, em vez da manipulação direta do cérebro.



O principal método da neurociência cognitiva é a imagem cerebral funcional (o registro de imagens da atividade do cérebro humano vivo; ver Capítulo 5) enquanto os sujeitos estão envolvidos em determinadas atividades cognitivas. Por exemplo, na Figura 1.5, você perceberá como determinada área do córtex cerebral esquerdo fica ativa quando o sujeito bate com um dedo da mão direita.

Como a teoria e os métodos da neurociência cognitiva são tão complexos e interessantes para as pessoas de diversos campos, a maior parte da pesquisa neurocientífica cognitiva é uma cooperação interdisciplinar entre indivíduos com diferentes tipos de formação. Por exemplo, além de biopsicólogos de formação convencional, psicólogos cognitivos, especialistas em computação e matemática e vários tipos de neurocientistas normalmente contribuem. A pesquisa da neurociência cognitiva, às vezes, envolve registros eletrofisiológicos não-invasivos e, às vezes, concentra-se em patologias cerebrais. Nesses casos, os limites entre a neurociência cognitiva, a psicofisiologia e a neuropsicologia, respectivamente, são obscuros.

■ Psicologia comparada

Embora a maioria dos biopsicólogos estude os mecanismos neurais do comportamento, a biopsicologia é mais do que isso. Conforme afirmou Dewsbury (1991):

A “biologia” na “psicobiologia” deve incluir as abordagens que enfocam o animal como um todo, como a etologia, a ecologia, a evolução... além dos últimos métodos e idéias em fisiologia... O “psicobiólogo completo” deve usar todo o poder explanatório que puder ser encontrado nas técnicas fisiológicas modernas, mas nunca perder de vista os problemas que nos motivaram em primeiro lugar: o comportamento integrado de organismos completos, funcionais e adaptados (p. 198).

A divisão da biopsicologia que, em geral, lida com a biologia do comportamento, e não especificamente com os mecanismos neurais do comportamento, é a **psicologia comparada**. Esses psicólogos comparam o comportamento de diferentes espécies para compreender a evolução, a genética e a adaptabilidade do comportamento (ver Timberlake, 1993). A pesquisa comparativa é o principal método daqueles biopsicólogos que estudam o comportamento a partir da perspectiva evolucionista.

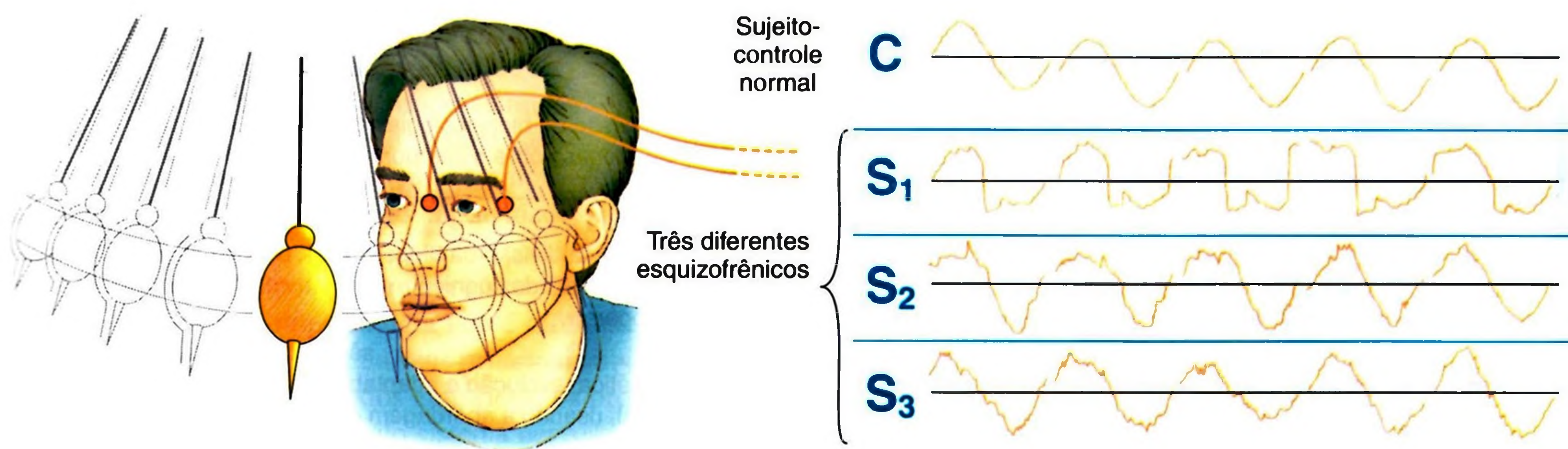


Figura 1.4 Rastreamento visual de um pêndulo por um sujeito-controle normal (acima) e três esquizofrênicos. (Adaptada de Iacono e Koenig, 1983.)

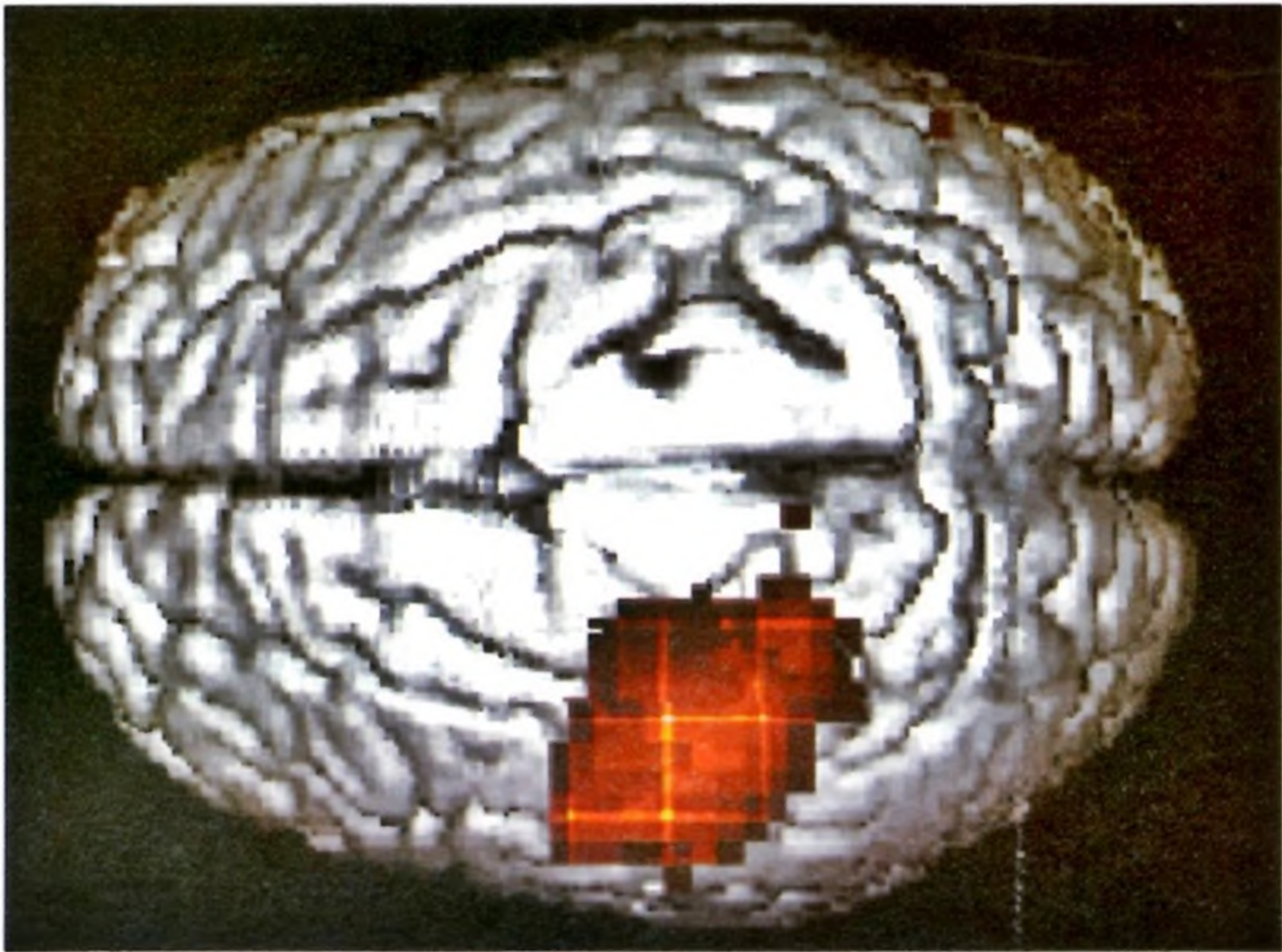


Figura 1.5 Imagem cerebral funcional é o principal método da neurociência cognitiva. Esta imagem cerebral funcional ilustra o topo do cérebro, com a porção anterior à sua esquerda. Ela mostra a área do hemisfério esquerdo que ficou ativada quando o sujeito batia repetidamente seu dedo indicador direito. (Cortesia de Peter Liddle, Departamento de Psiquiatria, Universidade de British Columbia).

1.5 Operações convergentes: como os biopsicólogos trabalham em conjunto?

Como nenhuma das seis abordagens biopsicológicas está livre de limitações e devido à complexidade do cérebro e de seu papel em processos psicológicos, as questões biopsicológicas importantes raramente são resolvidas com um único experimento ou mesmo com uma série única de experimentos que adotem a mesma abordagem. O progresso é mais provável quando diferentes abordagens são concentradas em um único problema, de modo que as forças de um enfoque compensem pelas fraquezas de outros, o que se chama de **operações convergentes**.

Considere, por exemplo, as forças e fraquezas relativas da neuropsicologia e da psicologia fisiológica no estudo dos efeitos psicológicos de lesões no córtex cerebral humano. Nesse caso, a força da abordagem neuropsicológica está no fato de lidar diretamente com pacientes humanos. Sua fraqueza é que o seu foco em pacientes humanos exclui experimentos. Em comparação, a força da abordagem da psicologia fisiológica é usar o poder do método experimental e da tecnologia neurocientífica em pesquisas com animais não-humanos. Sua fraqueza é

Revendo os Conceitos Aprendidos

Para verificar se você está pronto para passar à próxima seção do capítulo, faça uma revisão dos conceitos aprendidos completando cada uma das lacunas seguintes com uma das seis divisões da biopsicologia. As respostas corretas são fornecidas na parte inferior da página. Antes de continuar, revise o material relacionado com os seus erros e omissões.

- Um biopsicólogo que estuda déficits de memória em pacientes humanos com lesão cerebral provavelmente se identificaria com a divisão da biopsicologia chamada _____.
- Os psicólogos que estudam os correlatos fisiológicos dos processos psicológicos registrando sinais fisiológicos da superfície do corpo humano frequentemente são chamados de _____.
- A pesquisa biopsicológica dos _____ frequentemente envolve a manipulação direta ou o registro da atividade neural de animais de laboratório, por meio de vários meios invasivos cirúrgicos, elétricos e químicos.
- A divisão da biopsicologia concentrada no estudo dos efeitos de drogas sobre o comportamento é chamada _____.
- Embora a _____ possa ser considerada uma divisão da biopsicologia por se concentrar nas bases neurais da cognição, ela é um campo interdisciplinar cooperativo.
- _____ são biopsicólogos que estudam a genética, evolução e adaptabilidade do comportamento, em geral, usando a abordagem comparativa.

Respostas: (1) neuropsicologia, (2) psicofisiologistas, (3) psicólogos fisiologistas, (4) psicofarmacologia, (5) neurociência cognitiva, (6) psicólogos comparativos.

que a relevância das pesquisas em animais de laboratório para os déficits neuropsicológicos humanos sempre está aberta a questionamentos. De forma clara, ambas as abordagens se complementam bem; juntas, respondem questões que nenhuma responderia individualmente.

Para examinar as operações convergentes em ação, vamos retornar ao caso de Jimmie G. O transtorno neuropsicológico do qual Jimmie G. sofria foi descrito pela primeira vez no final do século XIX, por S. S. Korsakoff, um médico russo. Subseqüentemente, tornou-se conhecido como a **síndrome de Korsakoff**. O principal sintoma é a perda de memória severa, que fica mais triste – como você viu no caso de Jimmie G. – pelo fato de que os pacientes, em geral, são bastante capazes, exceto pela memória. Como a síndrome de Korsakoff costuma ocorrer em alcoolistas, inicialmente se acreditava que ela era consequência direta dos efeitos tóxicos do álcool no cérebro. Essa conclusão mostrou constituir boa ilustração do quanto é desaconselhável basear conclusões causais em pesquisas semi-experimentais. Pesquisas subseqüentes mostraram que a síndrome de Korsakoff é amplamente causada pela lesão cerebral associada à deficiência de *tiamina* (vitamina B1) – ver Butterworth, Kril e Harper (1993) e Lishman (1990).

A primeira evidência para a interpretação da síndrome de Korsakoff como deficiência de tiamina surgiu da descoberta da síndrome em pessoas subnutridas que consumiam pouco ou nenhum álcool. Outras evidências apareceram a partir de experimentos em que ratos com deficiência de tiamina foram comparados com grupos de ratos-controle que, de outra forma, seriam idênticos. Os ratos com deficiência de tiamina apresentaram déficits de memória e padrões de lesão cerebral semelhan-

tes aos observados em alcoolistas humanos (Knoth e Mair, 1991; Mair, Knoth e cols., 1991; Mair, Otto e cols., 1991). Os alcoolistas freqüentemente desenvolvem a síndrome de Korsakoff. Isso porque a maioria de seu consumo calórico ocorre na forma de álcool, que carece de vitaminas. O álcool interfere no metabolismo da pouca tiamina que consomem (Rindi, 1989). Entretanto, foi demonstrado que o álcool acelera o desenvolvimento de lesões cerebrais em ratos com deficiência de tiamina, de modo que também pode ter efeito tóxico direto sobre o cérebro (Zimitat e cols., 1990).

A questão em tudo isso (caso você tenha esquecido) é que o progresso na biopsicologia normalmente vem de operações convergentes – neste caso, da convergência de estudos de caso neuropsicológicos, semi-experimentos em humanos e experimentos controlados em animais de laboratório. A força da biopsicologia reside na diversidade de seus métodos e abordagens. Isso significa que, ao avaliar afirmações biopsicológicas, raramente é suficiente considerar os resultados de determinado estudo ou mesmo de linha de experimentos que adote o mesmo método ou abordagem.

Então, o que a pesquisa sobre a síndrome de Korsakoff fez por Jimmie G. e outros como ele? Atualmente, os alcoolistas, muitas vezes, são aconselhados a parar de beber e são tratados com doses fortes de tiamina. A tiamina limita o desenvolvimento de lesões cerebrais mais externos e freqüentemente promove pequena melhora na condição do paciente. Porém, infelizmente, as lesões cerebrais, quando produzidas, são, em sua maioria, permanentes. Em certas partes do mundo, já se considera fortificar bebidas alcoólicas com tiamina (Wodak, Richmond e Wilson, 1990). O que você pensa sobre esse plano?



1.6

Inferência científica: como os biopsicólogos estudam o funcionamento do cérebro que não é observável?

A inferência científica é o método fundamental da biopsicologia e da maioria das outras ciências – ela é o que torna divertido ser cientista. Esta seção proporciona compreensão mais profunda da natureza da biopsicologia, definindo, ilustrando e discutindo a inferência científica.

O método científico é um sistema que serve para descobrir coisas pela observação cuidadosa, mas muitos dos processos estudados pelos cientistas não podem ser observados. Por exemplo, os cientistas usam métodos empíricos (observacionais) para estudar as eras glaciais, a gravidade, a evaporação, a eletricidade e a fissão nuclear – que não podem ser observados diretamente; seus efeitos podem ser observados, mas os processos em si não. A biopsicologia não é diferente das outras ciências, nesse sentido. Um de seus principais objetivos é caracterizar, por meio de métodos empíricos, os processos não-observáveis que são usados pelo sistema nervoso para controlar o comportamento.

O método empírico que os biopsicólogos e outros cientistas adotam para estudar o que não é observável é chamado de

inferência científica. Os cientistas mensuram cuidadosamente eventos fundamentais que podem observar e então aplicam essas medidas como base para inferir, de forma lógica, a natureza de eventos que não podem observar. Como um detetive coleta pistas cuidadosamente para recriar um crime sem testemunhas, o biopsicólogo coleta medidas relevantes do comportamento e da atividade neural para inferir a natureza dos processos neurais que regulam o comportamento. O fato de os mecanismos neurais do comportamento não poderem ser observados de forma direta e deverem ser estudados por meio da inferência científica torna a pesquisa biopsicológica um desafio tão grande – e, como eu disse anteriormente, tão divertido.

Para ilustrar a inferência científica, selecionei um projeto de pesquisa do qual você pode participar. Fazendo algumas observações simples das suas próprias habilidades visuais sob diferentes condições, você pode descobrir o princípio pelo qual o seu cérebro traduz o movimento de imagens em suas retinas para percepções de movimento (ver Figura 1.6). Uma característica do mecanismo é imediatamente óbvia. Segure a sua mão em

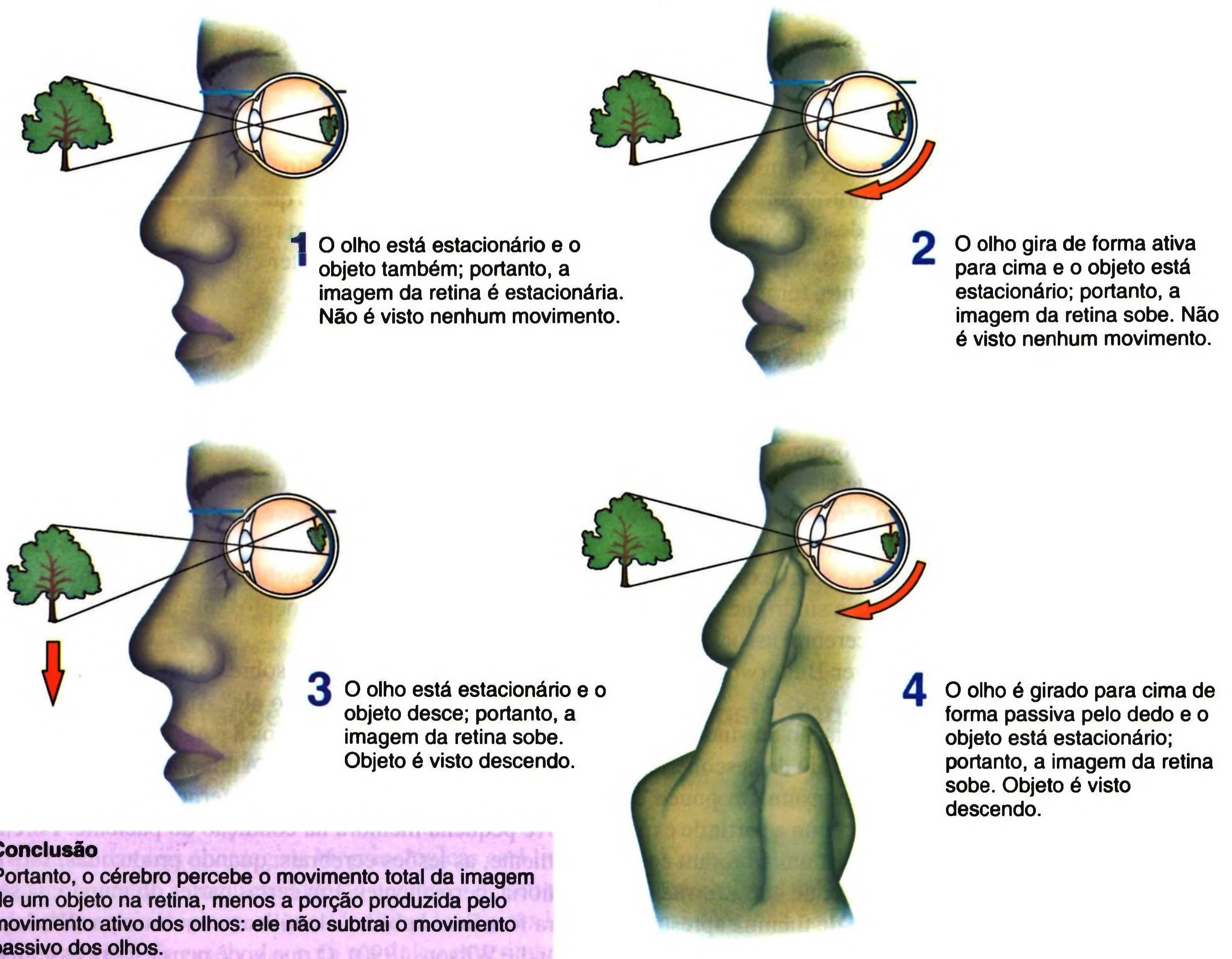


Figura 1.6 A percepção do movimento sob quatro condições diferentes.



NO CD

Visite o módulo *Perception of Motion*. Protegendo a terra de invasão interestelar, você demonstra como o seu cérebro percebe o movimento.

frente ao seu rosto e mova a sua imagem por suas retinas, mexendo os olhos e a mão, ou os dois ao mesmo tempo. Você notará que somente aqueles movimentos da imagem da retina produzidos pelo movimento da mão são traduzidos para a visão de movimento; os movimentos da imagem da retina produzidos pelos movimentos dos seus olhos não o são. Obviamente, deve haver uma parte do cérebro que monitoriza os movimentos das

imagens de suas retinas e subtrai do total os movimentos daquelas imagens produzidas pelos movimentos dos seus olhos, deixando que o restante seja percebido como movimento.

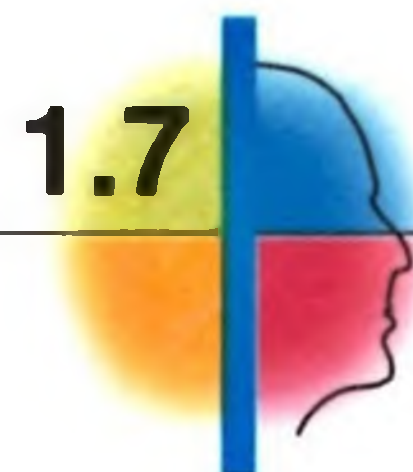
Vamos agora tentar caracterizar a natureza das informações sobre os movimentos dos seus olhos que o seu cérebro utiliza na percepção do movimento (ver Bridgeman, Van der Heijden e Velichkovsky, 1994). Tente fazer o seguinte: feche um olho e gire o outro levemente para cima, pressionando a sua pálpebra inferior com a ponta do dedo. O que você vê? Você vê todos os objetos em seu campo visual movendo-se para baixo. Por quê? Parece que o mecanismo cerebral responsável pela percepção

do movimento não considera o movimento do olho em si. Ele apenas considera os movimentos oculares produzidos de forma ativa por sinais neurais do cérebro para os músculos do olho, e não aqueles produzidos de forma passiva por meios externos (por exemplo, o seu dedo). Assim, quando o olho foi movimentado de forma passiva, o seu cérebro supôs que ele havia permanecido parado e atribuiu o movimento da imagem da retina ao movimento de objetos em seu campo visual.

É possível enganar o sistema visual da forma oposta; em vez de movimentar os olhos quando nenhum sinal ativo for enviado para os músculos oculares, os olhos podem ser mantidos estacionários apesar das tentativas do cérebro para movê-los. Como esse experimento envolve paralisar os músculos do olho, você não pode participar. Hammond, Merton e Sutton (1956) injetaram o ingrediente ativo do *curare*, substância paralisante com a qual alguns nativos da América do Sul aplicam nos seus dardos, nos músculos oculares do seu sujeito – o próprio Merton. O que você pensa que Merton viu ao tentar mover os olhos? Ele viu o mundo visual estacionário movendo-se na mesma direção que as suas tentativas de mover os olhos. Se determinado objeto visual é focado em parte da sua retina, e

ele permanece focado apesar de você ter movido os olhos para a direita, ele então também deve ter-se movido para a direita. Conseqüentemente, quando Merton enviou sinais aos músculos oculares para que movessem os olhos para a direita, o seu cérebro supôs que o movimento havia sido realizado. Portanto, percebeu que os objetos estacionários se moviam para a direita.

O exemplo do movimento dos olhos mostra que os biopsicólogos podem aprender muitas coisas sobre as atividades do cérebro sem observá-las diretamente – e você também. Entender que a biopsicologia, como a maioria das ciências, baseia-se na inferência científica é um dos primeiros passos críticos para desenvolver a sua capacidade de refletir sobre ela.



1.7 Pensamento crítico sobre afirmações da biopsicologia

Todos já ouvimos ou lemos que apenas utilizamos pequena parte de nossos cérebros, que é importante fazer três refeições por dia, que a inteligência é hereditária, que todos precisamos de pelo menos oito horas de sono por noite, que existe um gene da esquizofrenia, que a morfina é uma droga particularmente perigosa, que as doenças neurológicas agora podem ser curadas pela engenharia genética e que a homossexualidade é causada por uma criação inadequada – para lembrar apenas algumas afirmações sobre fenômenos biopsicológicos amplamente disseminadas. Talvez, você acredite em algumas dessas afirmações, mas será que elas são verdadeiras? Como se verifica isso? E se não forem verdadeiras, por que tantas pessoas acreditam nelas?

Como você já aprendeu, um dos principais objetivos deste livro é ensinar a pensar de forma eficaz sobre informações biopsicológicas. O propósito desta seção final do capítulo é começar

a desenvolver a sua *capacidade de pensamento crítico*, a capacidade de avaliar afirmações científicas, identificando omissões ou fraquezas nas evidências.

Assim, o capítulo é concluído com dois casos que fundamentaram afirmações amplamente aceitas por muitos, mas que, subseqüentemente, mostraram-se infundadas. Observe que, se mantiver o bom senso, você não precisará ser especialista para enxergar a falha.

O primeiro passo para julgar a validade de qualquer afirmação científica é determinar se ela e a pesquisa em que está baseada foram publicadas por algum jornal científico (Rensberger, 2000). A razão é que, para ser publicado em jornal científico, um artigo deve primeiramente ser revisado por especialistas do campo – geralmente três ou quatro – e atestado como de boa qualidade. De fato, muitos jornais científicos publicam apenas pequena proporção dos manuscritos submetidos a eles. Você deve ser particularmente cético quanto a afirmações científicas que não passaram por esse rigoroso processo de revisão. Como você verá, mesmo os artigos julgados importantes por outros cientistas não estão necessariamente livres de falhas despercebidas.

O primeiro dos dois casos lida com uma afirmação que não foi publicada, mas amplamente disseminada pela mídia. O segundo lida com afirmação que inicialmente foi amparada por várias publicações científicas.

Caso 1: José e o touro

José Delgado demonstrou para um grupo de repórteres de jornais novo e notável procedimento para controlar a agressão. Delgado entrou em uma praça de touros espanhola apenas com uma capa vermelha e um pequeno transmissor de rádio. Com o transmissor, ele podia ativar um estimulador movido a bateria anteriormente afixado nos chifres do outro habitante da arena. Quando o touro raivoso atacou, Delgado calmamente ativou o estimulador e enviou corrente elétrica fraca do estimulador por meio de eletrodo implantado no núcleo caudado, estrutura localizada no meio do cérebro do touro. Este imediatamente interrompeu o ataque. Após alguns ataques interrompidos, o touro permaneceu imóvel e dócil, enquanto Delgado vangloriava-se pela arena. Conforme Delgado, essa demonstração indicava descoberta científica significativa – a descoberta de um centro amansador caudado e o fato de que a estimulação dessa estrutura poderia eliminar o comportamento agressivo, mesmo em touros criados especialmente para serem ferozes.

Para os presentes no evento cuidadosamente preparado e para a maioria dos milhões que leram a respeito em seguida, a conclusão de Delgado era instigante. Certamente, se a estimulação do caudado conseguia interromper o ataque de um touro enfurecido, este deveria ser um centro amansador. Sugeriu-se, inclusive, que a sua estimulação por meio de eletrodos implantados poderia constituir tratamento eficaz para psicopatas humanos. O que você acha?

■ **ANÁLISE DO CASO 1** A questão é que a demonstração de Delgado apresentou pouca ou nenhuma evidência para a sua conclusão. Deve ter ficado óbvio para qualquer um que não foi envolvido pela natureza provocativa do evento de mídia de Delgado que existem inúmeras maneiras pelas quais a estimulação cerebral pode abortar o ataque de um touro, a maioria das quais é simples ou mais direta, sendo, portanto, mais provável do que a sugerida por Delgado. Por exemplo, a estimulação pode simplesmente ter deixado o touro confuso, tonto, enjoado, sonolento ou temporariamente cego, em vez de não-agressivo; ou ela pode ter sido dolorosa. Qualquer observação que possa ser interpretada de tantas formas diferentes oferece pouca evidência para uma interpretação única. Quando existem várias interpre-



tações possíveis para uma observação comportamental, a regra é dar precedência à mais simples; esta regra é chamada de **Cânone de Morgan**. Os seguintes comentários de Valenstein (1973) proporcionam visão lógica da demonstração de Delgado:

Na verdade, não existem boas razões para acreditar que a estimulação exerça qualquer efeito direto sobre as tendências agressivas do touro. Análise do registro do evento em filme torna aparente que o touro pára porque, sempre que a estimulação estava ligada, ele era forçado a virar para a mesma direção continuamente. Após examinar o filme, qualquer cientista com conhecimento na área concluiria apenas que a estimulação estava ativando a via neural que controla o movimento (p. 98).

... ele [Delgado] parece capitalizar em cada efeito individual que os seus eletrodos produzem e apresenta pouca, se alguma, evidência experimental de que a sua impressão da causa subjacente esteja correta (p. 103).

... a sua propensão para demonstrações dramáticas, mesmo que ambíguas, tem sido a fonte constante de material para aqueles cujos propósitos servem para exagerar a onipotência da estimulação cerebral (p. 99).

Caso 2: Becky, Moniz e a lobotomia pré-frontal

Em 1949, o Dr. Egas Moniz recebeu o prêmio Nobel de fisiologia e medicina pelo desenvolvimento da **lobotomia pré-frontal** – procedimento cirúrgico em que as conexões entre os lobos pré-frontais e o resto do cérebro são cortadas – como tratamento para doenças mentais. Os **lobos pré-frontais** são

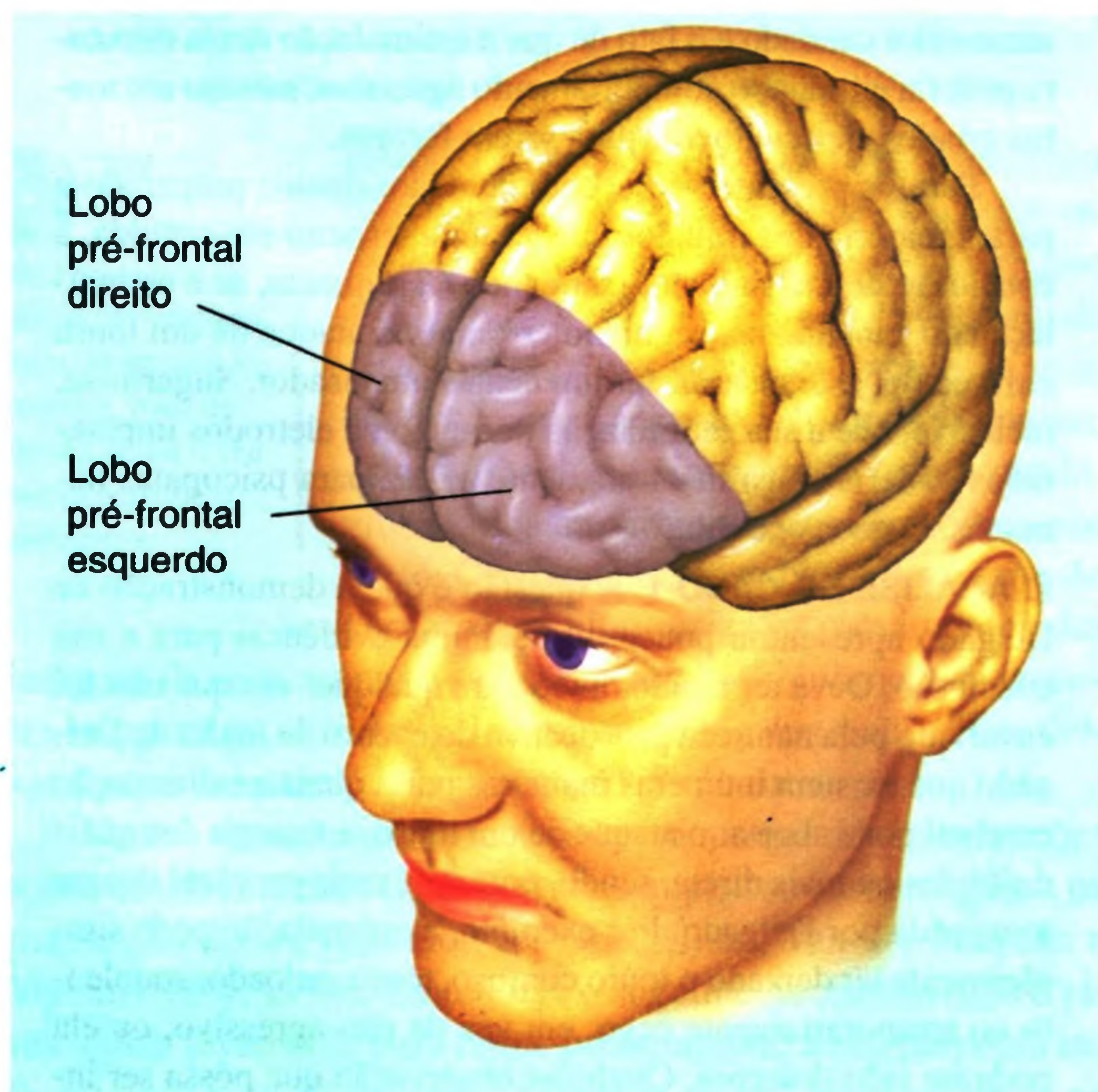


Figura 1.7 Os lobos pré-frontais direito e esquerdo, cujas conexões com o resto do cérebro são interrompidas pela lobotomia pré-frontal.

as grandes áreas à direita e à esquerda da porção mais anterior do cérebro (ver Figura 1.7). A descoberta de Moniz baseava-se no relato de que Becky, uma chimpanzé que ficava brava com frequência quando cometia erros durante a realização de teste de recompensa com alimentos, deixou de ficar brava após a criação de uma grande *lesão bilateral* (lesão nos dois lados do cérebro) em seus lobos pré-frontais. Após ouvir sobre essa observação isolada em encontro científico em 1935, Moniz persuadiu o neurocirurgião Almeida Lima a operar uma série de pacientes psiquiátricos. Lima cortou seis grandes porções de tecido pré-frontal com um aparelho cirúrgico chamado de **leucótomo** (ver Figura 1.8).

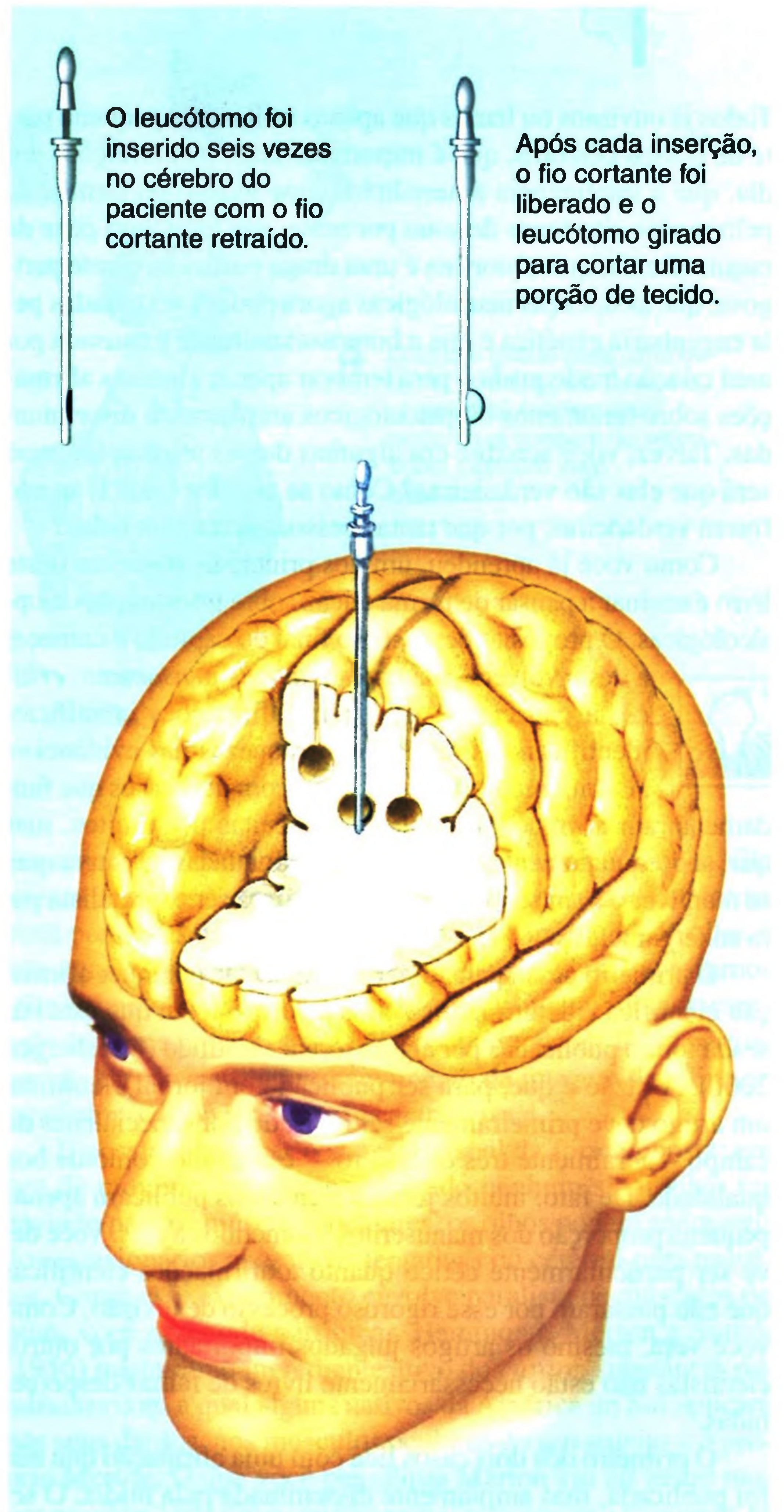


Figura 1.8 O procedimento de lobotomia pré-frontal desenvolvido por Moniz e Lima.

Após as afirmações de Moniz de que a cirurgia pré-frontal era bem-sucedida do ponto de vista terapêutico e não produzia efeitos colaterais significativos, houve rápida proliferação de várias formas de psicocirurgia pré-frontal (ver O'Callaghan e Carroll, 1982; Valenstein, 1980, 1986). Dentre essas variações apareceu a **lobotomia transorbital**, desenvolvida na Itália e depois popularizada nos Estados Unidos por Walter Freeman no final da década de 1940. Ela envolvia inserir aparelho semelhante a um quebrador de gelo sob a pálpebra, através da órbita (a cavidade ocular) com algumas pancadas de martelo e forçando-o dentro dos lobos frontais, onde era movido de um lado para outro para seccionar as conexões entre os lobos pré-frontais e o resto do cérebro (ver Figura 1.9). Essa operação era freqüentemente realizada no consultório do médico.

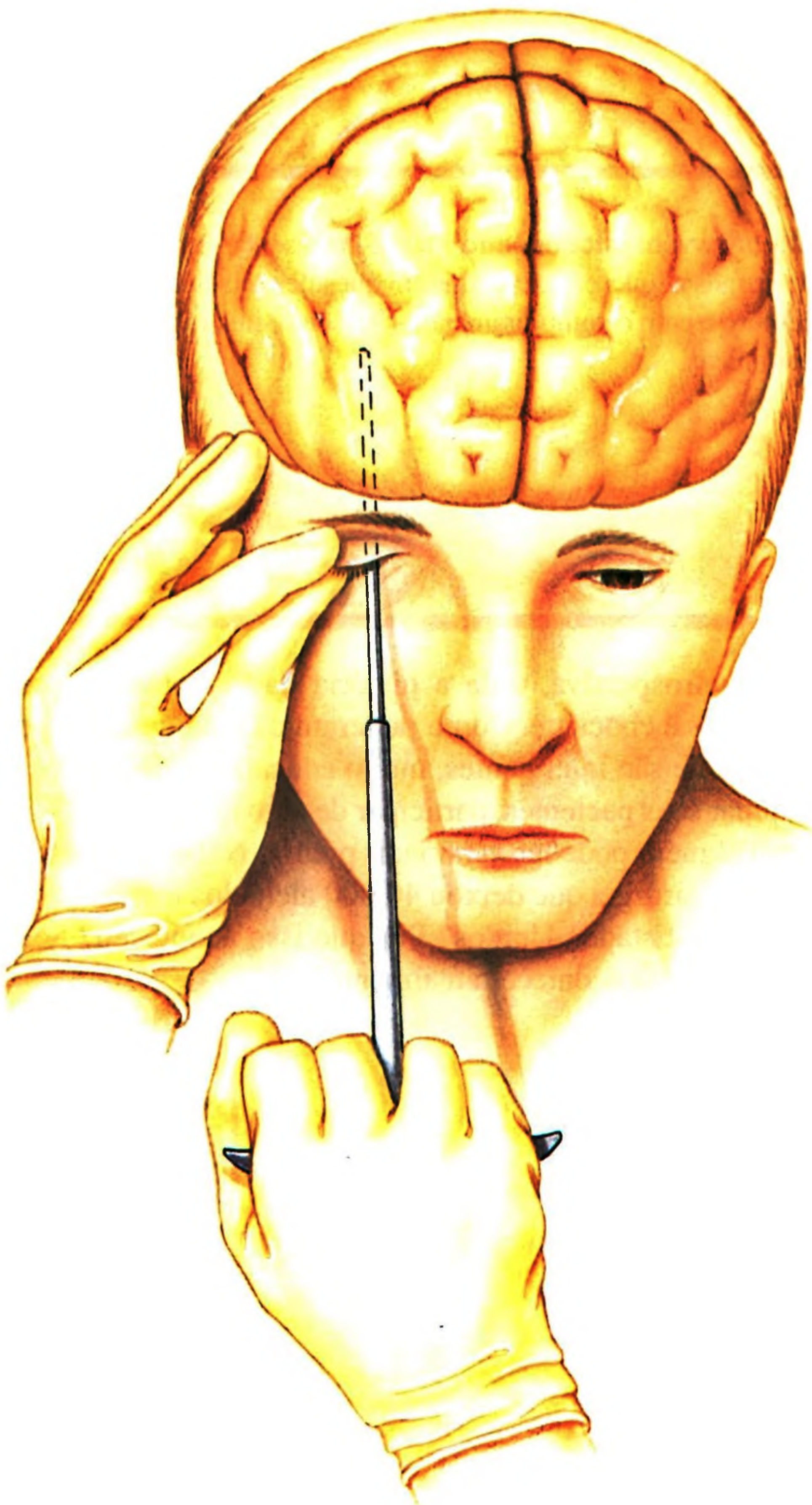


Figura 1.9 O procedimento transorbital para realizar a lobotomia pré-frontal.

■ **ANÁLISE DO CASO 2** Por mais incrível que pareça, o programa de psicocirurgia de Moniz baseava-se amplamente na observação de um único chimpanzé em uma única situação, apresentando, assim, completa falta de preocupação com a diversidade de cérebros e comportamentos, tanto em uma mesma espécie quanto em espécies diferentes. Nenhum programa de psicocirurgia deve ser iniciado sem avaliação minuciosa dos seus efeitos sobre grande amostra de sujeitos de várias espécies de mamíferos não-humanos.

Uma segunda fraqueza importante na defesa científica da psicocirurgia pré-frontal foi o fracasso de Moniz e de outros em avaliar de forma cuidadosa as conseqüências da cirurgia nos primeiros pacientes a realizarem a operação. Os primeiros relatos de que a operação havia sido bem-sucedida do ponto de vista terapêutico baseavam-se nas impressões de indivíduos que eram os menos objetivos – os médicos que haviam receitado a cirurgia e seus colegas. Muitas vezes considerou-se que houve melhora pelo fato de os pacientes terem se tornado mais fáceis de se lidar e pouco se fez para avaliar aspectos mais importantes de seu ajuste psicológico ou documentar os efeitos colaterais adversos.

Finalmente, ficou claro que as lobotomias pré-frontais têm pouco valor terapêutico por produzirem ampla variedade de efeitos colaterais indesejáveis, como amoralidade, falta de perspectiva no futuro, falta de resposta emocional, epilepsia e incontinência urinária. Isso levou ao abandono da lobotomia pré-frontal em muitas partes do mundo – mas não antes que 40.000 pacientes tivessem sido lobotomizados apenas nos Estados Unidos. Ainda assim, lobotomias pré-frontais continuam a ser realizadas em alguns países.

Algumas pessoas consideram os métodos científicos obstáculos desnecessários no caminho de pacientes que buscam tratamento e terapeutas que lutam para fornecê-lo. Entretanto, as conseqüências que não foram previstas na lobotomia pré-frontal deveriam nos precaver sobre a atitude de abandonar a ciência em favor da pressa. É apenas observando as regras da ciência que os cientistas podem proteger o público de afirmações científicas falsas (Carroll, 1984).

Há um pós-escrito nesta história. Moniz foi baleado por um de seus pacientes. A bala se alojou na espinha, tornando-o *paraplégico* (paralisado da cintura para baixo).

Temas



As sementes para os quatro temas principais deste livro foram plantadas neste capítulo, mas o tema de pensar sobre a biopsicologia predominou. Você conheceu três importantes idéias que irão ajudá-lo a pensar sobre muitas afirmações científicas: (1) o método experimental, (2) operações convergentes e (3) a inferência científica. Apresentamos a você duas afirmações biopsicológicas amplamente acreditadas, mesmo que as evidências fossem fracas. Além disso, você viu o pensamento crítico em ação à medida que as fraquezas foram identificadas e as afirmações, rejeitadas.

Você também aprendeu que os outros três temas principais do livro – implicações clínicas, perspectiva evolucionista e neurociência cognitiva – tendem a ser associadas a determinadas di-

Revisitados

visões da biopsicologia. As implicações clínicas surgem mais comumente da pesquisa neuropsicológica e psicofarmacológica; a perspectiva evolucionista é uma característica definidora da psicologia comparativa; é claro, a pesquisa neurocientífica cognitiva moderna é produto do crescente campo da neurociência cognitiva.

Você irá agora entrar no mundo das descobertas impressionantes e das idéias intrigantes: o mundo da biopsicologia. Espero que o seu cérebro goste de aprender sobre si mesmo.

NO CD



Procurando mais informações sobre os temas deste capítulo? Para leituras adicionais recomendadas, ver *Hard Copy* para o Capítulo 1.

On-line



■ <http://faculty.washington.edu/chudler/hist.html> Marcos da pesquisa em neurociência é uma linha do tempo de eventos históricos fundamentais na neurociência e na biopsicologia.

■ http://www.epub.org.br/cm/n02/historia.psicocirg_i.html Este *site* oferece história abrangente e fácil de ler dos procedimentos psicocirúrgicos.

■ <http://www.brainconnection.com/> Apresenta grande coleção de artigos e links concentrados em questões relacionadas com o cérebro e com o comportamento – ilusões e ilustrações neuroanatômicas.

Pense a respeito

1. Este capítulo fala, em termos conceituais gerais, sobre o que é a biopsicologia. Outra forma, talvez melhor, de definir a biopsicologia é descrever o que os biopsicólogos fazem. Pergunte ao seu instrutor o que ele fez para se tornar biopsicólogo e o que faz todos os dias no trabalho. Acho que você terá uma surpresa. O seu instrutor é predominantemente psicólogo fisiologista, psicofarmacologista, neuropsicólogo, psicofisiologista, neurocientista cognitivo ou psicólogo comparativo?
2. Que considerações éticas deveriam guiar a pesquisa biopsicológica em animais não-humanos? Como essas considerações éticas deveriam diferir das que devem guiar a pesquisa biopsicológica em humanos?

3. Em retrospectiva, toda a história das lobotomias pré-frontais é chocante. Como puderam os médicos, que geralmente são inteligentes, muito educados e dedicados a ajudar seus pacientes, participar de algo tão ridículo? Como alguém pode ter ganho um prêmio Nobel por desenvolver cirurgia que deixou 40.000 aleijados mentais apenas nos Estados Unidos? Por que isso aconteceu? Será que poderia acontecer atualmente?

NO CD



Estudando para exame? Experimente os *Practice Tests* para o Capítulo 1.

Palavras-chave

- Abordagem comparativa (p. 34)
 Biopsicologia (p. 33)
 Cânone de Morgan (p. 44)
 Cognição (p. 39)
 Considerações clínicas (p. 33)
 Córtex cerebral (p. 38)
 Delineamento entre sujeitos (p. 35)
 Delineamento intra-sujeitos (p. 35)
 Efeito Coolidge (p. 35)
 Eletroencefalograma (EEG) (p. 38)
 Estudos de caso (p. 36)
 Estudos semi-experimentais (p. 36)
 Generalização (p. 36)
- Inferência científica (p. 41)
 Leucótomo (p. 44)
 Lobos pré-frontais (p. 44)
 Lobotomia pré-frontal (p. 44)
 Lobotomia transorbital (p. 45)
 Lordose (p. 36)
 Neuroanatomia (p. 34)
 Neurociência (p. 31)
 Neurociência cognitiva (p. 39)
 Neuroendocrinologia (p. 34)
 Neurofarmacologia (p. 34)
 Neurofisiologia (p. 34)
 Neurônios (p. 31)
- Neuropatologia (p. 34)
 Neuropsicologia (p. 38)
 Neuroquímica (p. 34)
 Operações convergentes (p. 40)
 Perspectiva evolucionista (p. 33)
 Pesquisa aplicada (p. 37)
 Pesquisa etológica (p. 40)
 Pesquisa pura (p. 37)
 Psicofarmacologia (p. 38)
 Psicofisiologia (p. 38)
 Psicologia comparativa (p. 39)
 Psicologia fisiológica (p. 38)
 Síndrome de Korsakoff (p. 41)
- Sistema nervoso autônomo (p. 39)
 Variável de confusão (p. 35)
 Variável dependente (p. 35)
 Variável independente (p. 35)

NO CD



Precisa de ajuda para estudar as palavras-chave? Veja os lembretes eletrônicos para o Capítulo 1.

2

Capítulo



Evolução, genética e experiência

Refletindo sobre a biologia do comportamento

- 2.1 Refletindo sobre a biologia do comportamento: das dicotomias às relações e interações
- 2.2 A evolução humana
- 2.3 Genética fundamental
- 2.4 Desenvolvimento do comportamento: interação de fatores genéticos e experiências
- 2.5 A genética das diferenças psicológicas humanas

Todos temos a tendência a pensar de acordo com o clima intelectual predominante de nossa **cultura**. Por isso, este capítulo é particularmente importante para você. Veja bem: você é o produto intelectual de uma cultura que promove formas incon-

sistentes de pensar inconsistentemente sobre as bases biológicas do comportamento. O principal propósito deste capítulo é ajudá-lo a alinhar seu pensamento sobre a biologia do comportamento com a ciência biopsicológica moderna.

2.1



Refletindo sobre a biologia do comportamento: das dicotomias às relações e interações

Tendemos a ignorar as sutilezas, as inconsistências e as complexidades de nossa existência e a pensar em termos de dicotomias simples e mutuamente exclusivas: certo-errado, bom-mau, feio-bonito, e assim por diante. A sedução dessa forma de pensar está na sua simplicidade.

A tendência a pensar sobre o comportamento em termos de dicotomias é ilustrada por dois tipos de questões que as pessoas normalmente expõem sobre o comportamento: (1) é fisiológico ou psicológico? (2) é herdado ou aprendido? Ambas as questões mostraram-se enganosas. Ainda assim, elas estão entre os tipos de questões mais comuns em aulas de biopsicologia. É por isso que estou tratando delas aqui.

Psicológico ou fisiológico?

A idéia de que os processos humanos caem em uma ou outra categoria, fisiológica ou psicológica, surgiu a partir do conflito no século XVII entre a ciência e a Igreja Romana. Por grande parte da história da civilização ocidental, verdade era aquilo decretado tal pela Igreja. Então, por volta de 1400, as coisas começaram a mudar. As fomes, as pragas e os exércitos saqueadores que repetidamente varriam a Europa durante a Idade Média diminuíram. Com isso, o interesse voltou-se para a arte, o comércio e o conhecimento – este foi o período da *Renascença*, ou Renascimento (1400 a 1700). Alguns eruditos da

Renascença não se contentaram em seguir os ditames da Igreja. Em vez disso, começaram a estudar as coisas de forma direta, observando-as. Assim nasceu a ciência moderna.

Grande parte do conhecimento científico acumulado durante a Renascença estava em desacordo com as regras da Igreja. No entanto, o conflito foi resolvido pelo proeminente filósofo francês René Descartes (1596-1650). Ele propôs uma filosofia que, num certo sentido, atribuiu parte do universo à ciência e a outra à Igreja. Descartes argumentava que o universo é composto de dois elementos: (1) a matéria física, que se comporta conforme as leis da natureza e, assim, constitui objeto adequado à investigação científica; e (2) a mente humana (alma ou espírito), que não possui substância física, controla o comportamento humano, não obedece a leis naturais e, assim, está no campo de ação da Igreja. Supunha-se que o corpo humano, incluindo o cérebro, fosse inteiramente físico, assim como os animais.

O **dualismo cartesiano**, como ficou conhecida a filosofia de Descartes, foi sancionado pela Igreja Romana. Assim, a idéia de que o cérebro e a mente humanos são entidades separadas tornou-se amplamente aceita. Ela sobreviveu até agora, apesar de séculos de progresso científico. Hoje a maioria das pessoas compreende que o comportamento humano possui base fisiológica. Porém, muitos ainda se apegam ao pressuposto dualista da existência de uma categoria de atividades humanas que, de algum modo, transcende o cérebro (Searle, 2000).

■ Herdado ou aprendido?

A tendência a pensar em termos de dicotomias estende-se para a forma como as pessoas raciocinam sobre o desenvolvimento do comportamento. Por muitos séculos, estudiosos debatem se os seres humanos e outros animais herdam o seu comportamento ou se eles o adquirem por meio da aprendizagem. Este debate é comumente chamado de **questão inato-ou-adquirido**.

A maioria dos primeiros psicólogos experimentais norte-americanos estava totalmente comprometida com o lado *adquirido* (aprendizagem) da questão (de Waal, 1999). O grau desse comprometimento é ilustrado pelas palavras frequentemente citadas de John B. Watson, o pai do *behaviorismo*:

Não temos evidências reais da hereditariedade de traços [comportamentais]. Sinto-me perfeitamente confiante no resultado essencialmente favorável da criação cuidadosa de um bebê saudável e bem-formado, nascido de longa linhagem de trapaceiros, assassinos, ladrões e prostitutas. Quem tem qualquer evidência do contrário?

... Dê-me uma dúzia de bebês saudáveis e bem-formados e o mundo que eu especificar para criá-los. Garanto que posso escolher qualquer um de forma aleatória e treiná-lo para se tornar qualquer tipo de especialista que eu escolher – médico, advogado, artista, mercador-chefe e, sim, até mendigo e ladrão. (Watson, 1930, p. 103-104)

Ao mesmo tempo em que a psicologia experimental estava se enraizando na América do Norte, a **etologia** (estudo do comportamento animal no meio selvagem) constituía-se na abordagem predominante no estudo do comportamento na Europa. A etologia européia, ao contrário da psicologia experimental norte-americana, concentrava-se no estudo de **comportamentos instintivos** (comportamentos de todos os membros semelhantes de uma espécie, mesmo quando parece não ter havido oportunidade para que eles tenham sido aprendidos), e enfatizava o papel da natureza, ou de fatores herdados, no desenvolvimento comportamental. Como os comportamentos instintivos não parecem ter sido aprendidos, os primeiros etologistas supunham sua total hereditariedade. Eles estavam errados, assim como os primeiros psicólogos experimentais.

■ Problemas em pensar sobre a biologia do comportamento segundo as dicotomias tradicionais

Os debates fisiológico-ou-psicológico e *inato-ou-adquirido* baseiam-se em maneiras errôneas de pensar sobre a biologia do comportamento. Contra essa tendência, nova geração de questões direciona a atual explosão de pesquisas biopsicológicas. O que há de errado com essas velhas formas de pensar sobre a biologia do comportamento e quais são as novas?



DIFICULDADES DO PENSAMENTO FISIOLÓGICO-OU-PSICOLÓGICO ■ Pouco tempo depois do dualismo mente-cérebro de Descartes ter sido sancionado oficialmente pela Igreja Romana, ele começou a sofrer ataques públicos.

Em 1747, Julien Offroy de la Mettrie publicou um panfleto apócrifo que escandalizou a Europa... La Mettrie fugiu para Berlim, onde foi forçado a viver em exílio pelo resto de sua vida. Seu crime? Ele argumentou que o pensamento era produzido pelo cérebro – ataque perigoso aos olhos de seus contemporâneos (Corsi, 1991, capa).

Existem duas linhas de evidências contra o *pensamento fisiológico-ou-psicológico* (o pressuposto de que alguns aspectos do funcionamento psicológico humano são tão complexos que não poderiam ser o produto de um cérebro físico). A primeira linha é composta de muitas demonstrações de que até as alterações psicológicas mais complexas (por exemplo, mudanças em autoconsciência, memória ou emoção) podem ser causadas por lesões ou estimulações em partes do cérebro (ver Kosslyn e Andersen, 1992). A segunda linha de evidências é composta por muitas demonstrações de que algumas espécies não-humanas possuem habilidades que se supunham puramente psicológicas e, assim, puramente humanas (ver Cheney e Seyfarth, 1992; Hauser, 2000). Os dois casos seguintes ilustram esses dois tipos de evidências. Ambos lidam com a autoconsciência, amplamente considerada como a marca registrada da mente humana (ver Damasio, 1999).

O primeiro caso é a narrativa de Oliver Sacks (1985) do “homem que caiu da cama”.¹ Ele – o paciente, não Sacks – sofria de **assomatognosia**, deficiência na consciência de partes do próprio corpo, que normalmente envolve o lado esquerdo do corpo e geralmente resulta de lesão no *lobo parietal direito* (ver Figura 2.1). O segundo caso descreve a pesquisa de G. G. Gallup (1983) sobre a autoconsciência em chimpanzés (ver Parker, Mitchell e Boccia, 1994; e Figura 2.2).²

DIFICULDADES DO PENSAMENTO *INATO-OU-ADQUIRIDO*

■ A história do pensamento *inato-ou-adquirido* pode ser resumida por citação de Mark Twain: “Os relatos de sua morte são bastante exagerados”. Cada vez que é desacreditado, ele reaparece de forma levemente modificada. Em primeiro lugar, fatores além da genética e da aprendizagem influenciam o desenvolvimento comportamental; fatores como o ambiente, a nutrição, o estresse e a estimulação sensorial fetais também se mostraram influentes. Isso ampliou o conceito de *adquirido*



Figura 2.1 A assomatognosia normalmente envolve lesão no lobo parietal direito.

¹ Reimpresso, sob permissão, da Simon & Schuster de *The Man Who Mistook His Wife for a Hat and Other Clinical Tales*, de Oliver Sacks. Copyright © 1970, 1981, 1983, 1984, 1985 by Oliver Sacks.

² De *Toward a Comparative Psychology of Mind* (p. 474-477), de G. G. Gallup, Jr. In R. L. Mellgren, ed., *Animal Cognition and Behavior*. Amsterdam: North-Holland Publishing Co. Copyright © 1983. Reimpresso, sob permissão, de North-Holland Publishing Co. e G. G. Gallup, Jr.



Figura 2.2 As reações de chimpanzés a suas próprias imagens indicam que eles têm autoconsciência. Nesta foto, o chimpanzé está reagindo à tinta inodora vermelha viva que foi pintada em sua sobrancelha enquanto ele estava anestesiado. (Fotografia de Donna Bierschwale, cortesia do New Iberia Research Center.)

O caso do homem que caiu da cama

Ele vinha se sentindo bem o dia todo. Pegou no sono na tardezinha. Quando acordou, também sentiu-se bem, até que se mexeu na cama. Então, encontrou, como ele mesmo colocou, “a perna de alguém” na cama – *uma perna humana amputada*, uma coisa horrível! Ele ficou chocado, no começo, espantado e com repugnância... [Então] teve uma visão... Obviamente, uma das enfermeiras... teria ido até a sala de dissecação, roubado uma perna e colocado sob as suas cobertas, por brincadeira... *Quando a jogou da cama, de algum modo ele veio junto – e agora ela estava presa nele.*

“Olha só!” disse... “Você já viu algo tão assustador e horrível?”...

“Calma!” Eu disse. “Relaxe! Acalme-se!”

“... Por que...” perguntou de forma irritada e agressiva.

“Porque é a *sua* perna”, respondi. “Você não conhece a própria perna?”

... “Ah, doutor!”, disse ele. “Você está brincando comigo! Você está de armação com aquela enfermeira”...

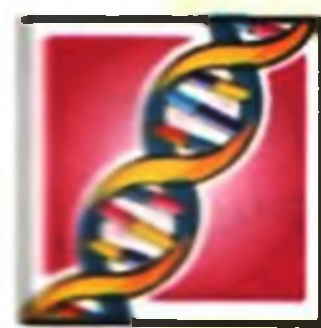
“Ouça”, eu disse. “Eu não acho que você esteja bem. Por favor, deixe-me colocá-lo de volta na cama, mas quero lhe fazer uma última pergunta. Se essa coisa *não* é a sua perna esquerda... onde está a sua própria perna esquerda?”

Mais uma vez, ele ficou pálido – tão pálido que pensei que iria desmaiar. “Não sei”, disse ele. “Não tenho idéia. Desapareceu. Sumiu. Não consigo encontrar”. (Sacks, 1985, p. 53-55)



O caso dos chimpanzés e dos espelhos

Um organismo tem autoconsciência até o nível em que se torna objeto de sua própria atenção... Uma forma de avaliar a capacidade de determinado organismo virar objeto de sua própria atenção é confrontá-lo com um espelho.



... Propicie que um grupo de chimpanzés pré-adolescentes, que haviam sido criados em grupo, tivessem exposição individual a si mesmos no espelho... Invariavelmente, sua primeira reação ao espelho foi responder como se estivessem diante de outro chimpanzé... Após aproximadamente dois dias, contudo, eles... começaram a usar o espelho para arrumar e inspecionar partes de seus corpos que nunca haviam visto antes; começaram a experimentar de forma progressiva com o reflexo, fazendo caretas, olhando a si mesmos de cabeça para baixo, adotando posições incomuns enquanto monitorizavam os resultados no espelho...

Então, na tentativa de conseguir demonstração mais convincente de auto-reconhecimento, preparei um teste mais rigoroso e não-obstrutivo... Todos os chimpanzés foram anestesiados... Pinte cuidadosamente a porção superior de uma sobrancelha e a orelha oposta com tinta vermelha viva inodora e solúvel em álcool...

Após a recuperação da anestesia... o espelho foi reintroduzido como teste explícito de auto-reconhecimento. Ao ver seus rostos pintados no espelho, todos os chimpanzés apresentaram respostas à marca, consistindo de tentativas de tocar e inspecionar as áreas marcadas em suas sobrancelhas e ouvidos enquanto observavam a imagem. Além disso, houve aumento de três vezes no tempo de observação... Vários chimpanzés também apresentaram tentativas claras de examinar visualmente e cheirar os dedos que haviam tocado as marcas faciais. Suspeito que você responderia da mesma forma se, ao acordar uma certa manhã, visse a si mesmo no espelho com manchas vermelhas pelo rosto. (Gallup, 1983, p. 474-477)

para incluir vários fatores experimentais além da aprendizagem. De fato, a dicotomia inato-ou-adquirido mudou de “fatores genéticos ou aprendizagem” para “fatores genéticos ou experiência”.

A seguir, argumentou-se de forma convincente que o comportamento sempre se desenvolve sob o controle combinado do *inato* e do *adquirido* (ver Johnston, 1987; Rutter, 1997), e não sob o controle de um ou de outro. A partir dessa descoberta, muitas pessoas simplesmente substituíram um tipo de pensamento *inato-ou-adquirido* por outro. Elas pararam de perguntar “será genético ou será resultado da experiência?” e começaram a perguntar “quanto é genético e quanto é resultado da experiência?”

Assim como as versões anteriores da questão *inato-ou-adquirido*, a versão que questiona o quanto é genético e o quanto é resultado da experiência está fundamentalmente errada. O problema é basear-se na premissa de que fatores ge-

O caso da estudante que pensava

Uma de minhas estudantes disse-me que havia lido que a inteligência era um terço genética e dois terços experiência. Ela estava pensando se isso era verdade. Minha aluna deve ter ficado confusa quando comecei a verbalizar resposta descrevendo experiência alpina. “Eu estava caminhando lentamente pelo topo de um pico quando ouvi um som inesperado. À minha frente, com suas costas voltadas para mim, havia um homem sentado à beira de um precipício, tocando um instrumento de sopro peculiar. Sentei-me atrás dele em uma grande pedra ensolarada, comi meu almoço e compartilhei dessa experiência com ele. Então, levantei-me e desci o pico, deixando-o inalterado”.



Coloquei a seguinte questão para minha aluna: “Se eu quisesse compreender melhor a sua música, seria razoável começar perguntando quanto da música vinha do músico e quanto vinha do instrumento?”

“Seria estúpido”, disse ela. “A música vem dos dois, não faz sentido perguntar quanto da música vem do músico e quanto do instrumento. De algum modo, a música resulta da interação dos dois. Você teria que perguntar sobre a interação”.

“Está totalmente certo”, falei. “Agora, você entende por que...”

“Não diga mais nada”, ela interrompeu. “Já vi aonde você quer chegar. A inteligência é o produto da interação de genes e experiências; é tolice tentar descobrir quanto vem dos genes e quanto das experiências”.

“E o mesmo é verdadeiro para qualquer outro traço do comportamento”, acrescentei.

Vários dias depois, a estudante entrou em meu escritório, procurou algo em sua bolsa e tirou um objeto familiar. “Creio que este seja o seu instrumento musical misterioso”, disse ela. “É uma flauta de Pã peruana”. Ela estava certa... mais uma vez.

néticos e fatores relacionados com a experiência combinam-se de forma aditiva – que uma capacidade comportamental, como a inteligência, é criada por meio da combinação ou mistura de tantas partes de genética e tantas partes de experiência, em vez da interação da genética com a experiência. Quando você tiver aprendido mais sobre a maneira como os fatores genéticos e a experiência interagem, conseguirá avaliar melhor a insensatez dessa suposição. Por enquanto, contudo, deixe-me ilustrar a sua fraqueza com uma metáfora embutida em uma história.

A moral dessa metáfora, caso você tenha esquecido, é ilustrar por que não faz sentido tentar compreender interações entre dois fatores perguntando quanto cada fator contribui. Não se perguntaria quanto o músico e quanto a flauta contribuem para a música, não perguntaríamos quanto a água e quanto a temperatura contribuem para a evaporação e não perguntaríamos

mos quanto o macho e quanto a fêmea contribuem para a cópula. De maneira semelhante, não deveríamos perguntar quanto os fatores genéticos e os da experiência contribuem para o desenvolvimento comportamental. Em cada caso, as respostas estão na compreensão da natureza das interações (Lederhendler e Schulkin, 2000). A importância de pensar dessa forma interativa sobre o desenvolvimento fica óbvia para você no Capítulo 9, que enfoca os mecanismos de desenvolvimento neural. Agora, entretanto, é suficiente para você compreender que os neurônios se ativam muito antes de estarem totalmente desenvolvidos e que o curso de seu desenvolvimento subsequente (por exemplo, o número de conexões que formam ou o fato de sobreviverem ou não) depende amplamente de suas atividades, cuja maior parte é desencadeada por experiências externas.

UM MODELO DA BIOLOGIA DO COMPORTAMENTO ■

Por enquanto, nesta seção, você aprendeu por que as pessoas

tendem a pensar sobre a biologia do comportamento em termos de dicotomias. Aprendeu também algumas das razões por que tal forma de pensar é inadequada. Agora, veremos a forma de pensar adotada por muitos biopsicólogos (ver Kimble, 1989), ilustrada na Figura 2.3. Assim como outras idéias poderosas, ela é simples e lógica. Esse modelo se resume na premissa única de que todo o comportamento é o produto de interações entre três fatores: (1) o legado genético dos organismos, produto da sua evolução, (2) suas experiências e (3) sua percepção da situação atual. Examine o modelo com cuidado e considere as suas implicações.

As próximas três seções deste capítulo lidam com três elementos desse modelo de comportamento: evolução, genética e interação entre a genética e a experiência no desenvolvimento comportamental. A seção final aborda a genética das diferenças psicológicas humanas.

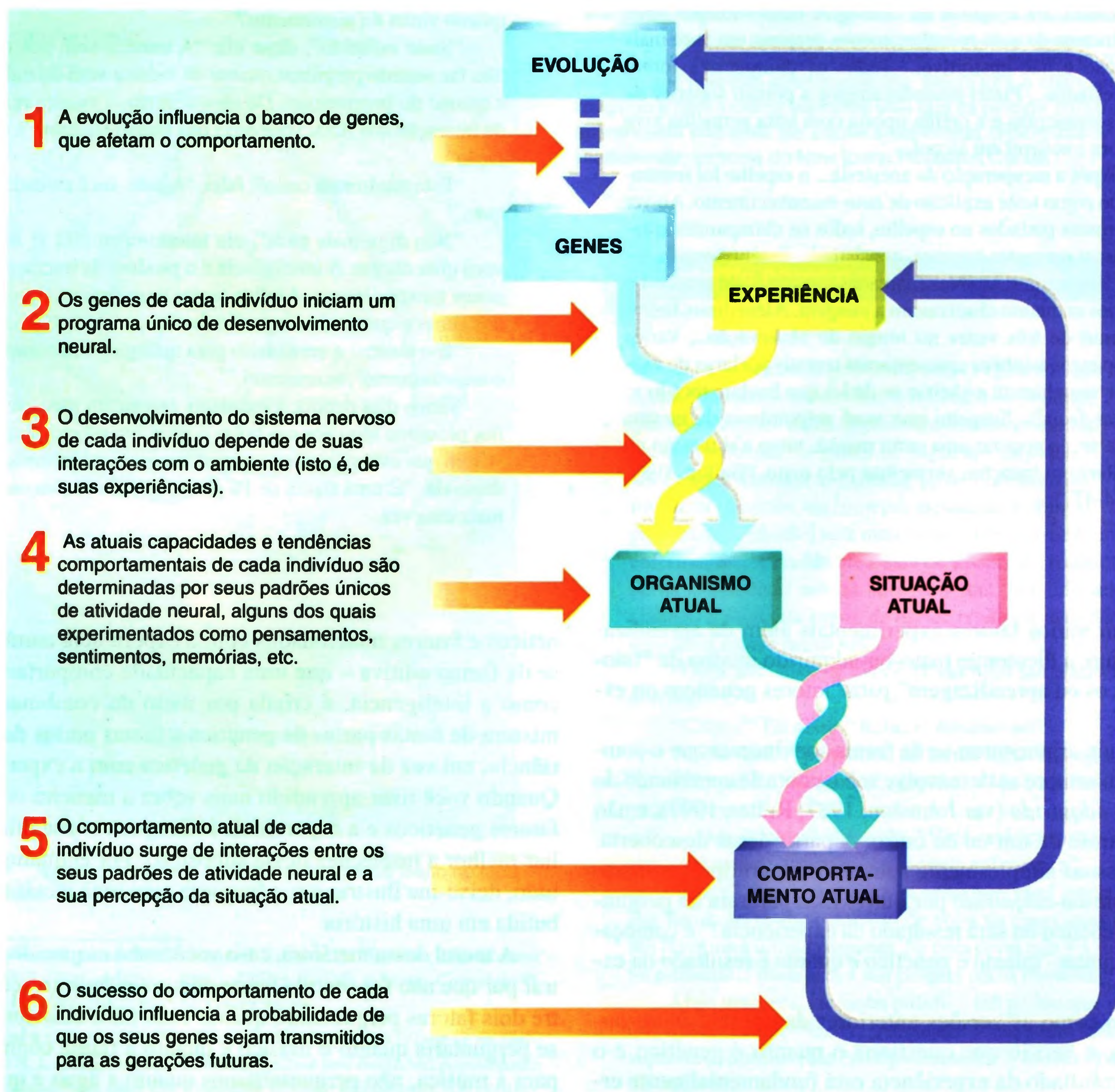


Figura 2.3 Ilustração esquemática da forma como muitos biopsicólogos pensam a biologia do comportamento.

2.2

A evolução humana

A biologia moderna começou em 1859 com a publicação de *A Origem das Espécies*, de Charles Darwin. Nesse trabalho monumental, Darwin descreveu a sua teoria da evolução – a teoria mais influente na história das ciências biológicas. Ele não foi o primeiro a sugerir que as espécies **evoluem** (passam por mudanças organizadas e graduais) a partir de espécies preexistentes, mas foi quem primeiramente reuniu grande quantidade de evidências e sugeriu como a evolução ocorre.

Darwin apresentou três tipos de evidências como suporte à sua asserção de que as espécies evoluem: (1) documentou a evolução de registros fósseis por meio de camadas geológicas progressivamente mais recentes; (2) descreveu similaridades estruturais notáveis entre espécies vivas (por exemplo, a mão humana, a asa de um pássaro e a pata de um gato), que sugeriam evolução a partir de ancestrais comuns; (3) apontou as principais mudanças em plantas e animais domésticos por programas de acasalamento seletivo. Contudo, a evidência mais convincente da evolução vem de observações diretas da evolução em andamento. Por exemplo, Grant (1991) observou a evolução dos tentilhões das Ilhas Galápagos – população estudada pelo próprio Darwin – após apenas uma estação de seca. A Figura 2.4 ilustra esses quatro tipos de evidências.

Darwin argumentou que a evolução se processa por meio da **seleção natural**, indicando que os membros de cada espécie variam em grande parte em sua estrutura, fisiologia e comportamento; também, que os traços hereditários associados a taxas elevadas de sobrevivência e reprodução têm mais probabilidade de serem transmitidos para as gerações futuras. Ele argumentou que a seleção natural, quando repetida geração após geração, leva à evolução de espécies mais bem adaptadas para sobreviver e se reproduzir em seu nicho ambiental específico. Darwin chamou esse processo de *seleção natural* para enfatizar a semelhança com as práticas artificiais de acasalamento seletivo empregadas por criadores de animais domésticos. Assim como os criadores de cavalos criam animais mais rápidos, cruzando, de forma seletiva, os mais rápidos, a natureza cria animais mais aptos, reproduzindo-os de forma seletiva. A **aptidão**, no sentido darwiniano, é a capacidade do organismo sobreviver e contribuir com os seus genes para a próxima geração.

A teoria da evolução contrariava as várias visões dogmáticas que estavam entremeadas no *pensamento* do século XIX e encontrou resistência inicial. Embora ainda restem traços dessa resistência, ela praticamente não vem de pessoas que compreendem as evidências:



Figura 2.4 Quatro tipos de evidências em favor da teoria de que as espécies evoluem.

A evolução por seleção natural não encontra oposição significativa na ciência biológica. O princípio da seleção natural tem necessidade lógica em si. De fato, algumas pessoas já argumentaram tratar-se de tautologia em vez de lei empírica... O desenvolvimento subsequente da biologia em áreas novas importantes, como a genética e a bioquímica, apenas reforça a conclusão de Darwin de que os fatos tornam a crença na teoria da evolução por seleção natural "inevitável". (Daly e Wilson, 1983, p. 7)

■ Evolução e comportamento

Alguns comportamentos desempenham um papel evidente na evolução. Por exemplo, a habilidade de encontrar alimento, de evitar predadores e de defender os filhos obviamente aumenta a capacidade de transmitir os genes para as gerações futuras. Outros comportamentos mostram-se menos óbvios, mas não menos importantes; dois exemplos são a dominação social e o comportamento de corte.



DOMINÂNCIA SOCIAL ■ Os machos de muitas espécies estabelecem *hierarquia de dominância social* estável por meio de encontros de combate com outros machos. Em algumas espécies, esses encontros, com frequência, envolvem danos físicos. Em outras, envolvem principalmente posturas e ameaças, até que um dos combatentes recue. O macho dominante, em geral, vence os encontros com todos os outros machos do grupo. O macho número dois vence encontros com todos os machos, exceto com o dominante, e assim por diante. Uma vez que se estabelece hierarquia, as hostilidades diminuem, pois os machos inferiores aprendem a evitar ou rapidamente se submeter aos dominantes. Como a maioria das lutas ocorre entre machos que competem por posições altas na hierarquia social, os machos inferiores lutam pouco; assim, os níveis inferiores da hierarquia tendem a ser reconhecidos apenas de forma vaga.

Por que a dominância social é fator importante na evolução? Uma razão para tal é que, em algumas espécies, os ma-

chos dominantes copulam mais do que os não-dominantes; assim, são mais eficazes em transmitir as suas características para as gerações futuras. McCann (1981) estudou o efeito da dominância social na taxa de cópula em 10 focas-elefante que habitavam a mesma praia com a finalidade de reprodução. A Figura 2.5 ilustra como esses grandes animais desafiam uns aos outros levantando-se até a altura máxima e empurrando-se um contra o peito do outro. Normalmente, o menor dos dois desiste e, se não o fizer, ocorre uma luta violenta, com mordidas no pescoço do adversário. McCann verificou que o macho dominante contabilizou 37% das cópulas durante o estudo, ao passo que o número 10 representou apenas 1% (ver Figura 2.5).

Outra razão por que a dominância social constitui fator importante na evolução é que, em algumas espécies, as fêmeas dominantes produzem mais filhos saudáveis. Por exemplo, Pusey, Williams e Goodall (1997) verificaram que as chimpanzés principais produziam mais filhos e que estes tinham mais probabilidade de sobreviver até a maturidade sexual. Eles atribuíram essas vantagens ao fato de as chimpanzés superiores terem mais probabilidade de acesso a áreas de produção de alimento.

COMPORTAMENTO DE CORTE ■ Uma série intricada de comportamentos de corte precede a cópula em muitas espécies. O macho aborda a fêmea e demonstra o seu interesse. Esse sinal (que pode se manifestar na forma olfativa, visual, auditiva ou tátil) pode produzir um sinal na fêmea, que pode produzir outra resposta no macho; após esse jogo de estímulo-resposta, segue-se a cópula. Mas é improvável que ocorra cópula se um dos dois não reagir de forma apropriada aos sinais do outro.

Supõe-se que os comportamentos de corte promovam a evolução de novas espécies. Deixe-me explicar. **Espécie** é um grupo de organismos isolado de outros organismos do ponto de vista reprodutivo; ou seja, os membros de uma espécie podem produzir filhos férteis apenas reproduzindo-se com membros da mesma espécie. Uma espécie nova começa a surgir a partir de espécie existente, quando alguma barreira desencoraja a re-

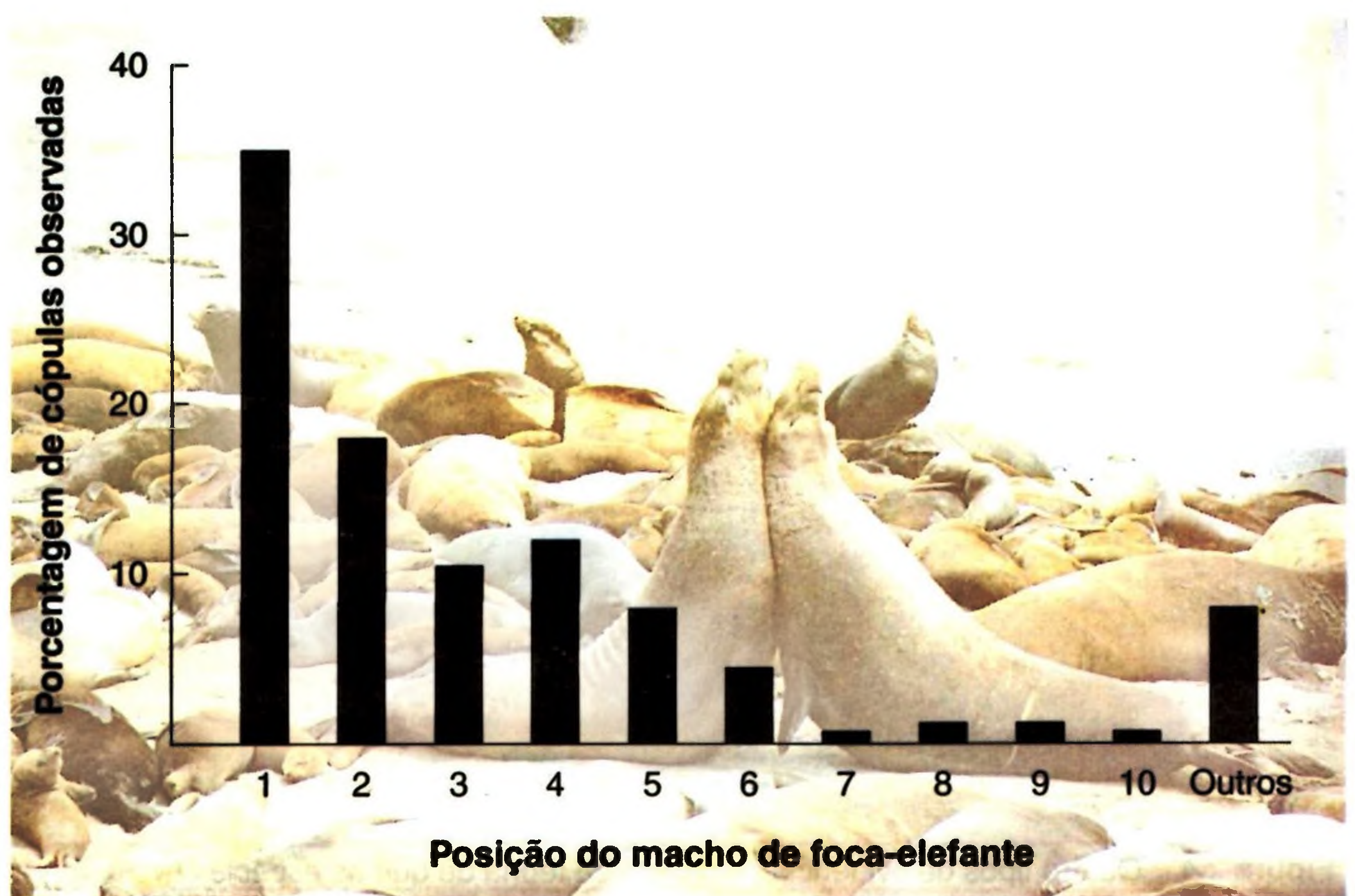


Figura 2.5 Dois machos grandes de foca-elefante se desafiam. Os machos dominantes copulam com maior frequência do que aqueles que estão em níveis inferiores na hierarquia de dominância. (Adaptada de McCann, 1981.)

produção entre uma subpopulação e o restante da espécie (Peterson, Soberón e Sánchez-Cordero, 1999). Na medida em que uma barreira reprodutiva se forma, a subpopulação evolui independentemente do restante da espécie, até que seja impossível a fertilização cruzada.

A barreira reprodutiva pode ser geográfica; por exemplo, alguns pássaros podem voar juntos para uma ilha isolada, onde muitas gerações de seus filhos se reproduzem entre si e evoluem como espécie separada. De modo alternativo – para voltar à questão principal –, a barreira reprodutiva pode ser comportamental. Alguns membros de determinada espécie podem desenvolver diferentes comportamentos de corte. Com isso, podem formar uma barreira reprodutiva entre eles e os seus demais **coespecíficos** (membros da mesma espécie).

■ O curso da evolução humana

Estudando registros fósseis e comparando as espécies atuais, olhamos o passado e reunimos a história evolutiva de nossa espécie – embora alguns detalhes ainda sejam controversos. A evolução humana, como é compreendida atualmente, está resumida nesta seção.

A EVOLUÇÃO DOS VERTEBRADOS ■ Os organismos aquáticos multicelulares complexos surgiram primeiramente na Terra por volta de 600 milhões de anos (Vermeij, 1996). Por volta de 150 milhões de anos depois, evoluíram os primeiros cordados. Os **cordados** são animais com medula nervosa dorsal (grandes nervos que correm ao longo do centro das costas ou dorso). Eles representam um dos 20 filos ou grandes categorias em que os zoólogos agrupam as espécies animais. Os primeiros cordados com ossos espinais para proteger suas medulas dorsais evoluíram por volta de 25 milhões de anos depois. Os ossos espinais são chamados de **vértebras**; os cordados que as possuem são chamados de **vertebrados**. Os primeiros vertebrados foram os peixes ósseos primitivos. Atualmente, existem sete classes de vertebrados: três classes de peixes, além dos anfíbios, répteis, aves e mamíferos.

A EVOLUÇÃO DOS ANFÍBIOS ■ Há cerca de 410 milhões de anos, os primeiros peixes ósseos aventuraram-se fora d'água. Os peixes que conseguiam sobreviver na terra por breves períodos de tempo tinham duas grandes vantagens: podiam escapar de poças estagnadas para a água doce próxima e conseguiam tirar vantagem das fontes terrestres de alimentos. As vantagens da vida na terra eram tão grandes que a seleção natural transformou as nadadeiras e brânquias em pernas e pulmões, respectivamente – foi assim que os primeiros **anfíbios** evoluíram, há aproximadamente 400 milhões de anos. Os anfíbios (sapos, rãs e salamandras), em sua forma larval, devem viver na água; somente os anfíbios adultos conseguem sobreviver na terra.

A EVOLUÇÃO DOS RÉPTEIS ■ Há cerca de 300 milhões de anos, os répteis (lagartos, cobras e tartarugas) evoluíram dos anfíbios. Eles foram os primeiros vertebrados a pôr ovos com cascas e a serem cobertos por escamas secas. Essas adaptações

reduziram a necessidade de habitats aquáticos, de modo que um réptil não precisa passar o primeiro estágio de sua vida no ambiente aquático de um lago. Em vez disso, ele passa o primeiro estágio de sua vida no ambiente aquático de um ovo, dentro de sua casca. E, após chocar, o réptil pode viver longe da água, pois as suas escamas secas reduzem a perda de água através de sua pele permeável.

A EVOLUÇÃO DOS MAMÍFEROS ■ Há aproximadamente 180 milhões de anos, no auge da era dos dinossauros, um novo tipo de vertebrados evoluiu da linhagem de pequenos répteis. As fêmeas alimentavam seus filhotes com secreções de glândulas especiais chamadas de *glândulas mamárias*; os membros dessa linhagem são chamados de **mamíferos** por causa dessas glândulas. Um dia os mamíferos pararam de pôr ovos e em vez disso as fêmeas nutriam seus filhotes no ambiente aquático de seus corpos até que o filhote estivesse suficientemente maduro para nascer. O ornitorrinco é uma espécie sobrevivente de mamífero que bota ovos.

O fato de passar o primeiro estágio da vida dentro da própria mãe revelou-se de valor considerável para a sobrevivência; propiciou a longo prazo a segurança e a estabilidade ambiental necessárias para que ocorressem os programas complexos de desenvolvimento. Atualmente, existem 14 diferentes ordens de mamíferos. Pertencemos à ordem dos **primatas**. Nós humanos – em nossa forma humilde usual – nomeamos a nossa ordem pela palavra em latim *primus*, que significa “primeiro” ou “principal”. Há cinco tipos de famílias de primatas: os prossímios, os macacos do Novo Mundo, os macacos do Velho Mundo, os lêmures e os homínídeos. Exemplos das cinco famílias aparecem na Figura 2.6.

Os *macacos* (gibões, orangotangos, gorilas e chimpanzés) parecem ter evoluído de uma linhagem de macacos do Velho Mundo. Como eles, os macacos têm longos braços e pés semelhantes a mãos, especializados para andar nas árvores. Possuem polegares oponentes que não são suficientemente grandes para manipular precisamente (ver Figura 2.7). Ao contrário dos macacos do Velho Mundo, os macacos não têm rabos e conseguem caminhar eretos por distâncias curtas. Os chimpanzés são os parentes vivos mais próximos dos humanos. Aparentemente, 99% do material genético é idêntico nas duas espécies (ver O'Neill, Murphy e Gallagher, 1994).

O SURGIMENTO DA ESPÉCIE HUMANA ■ A família de primatas que inclui os humanos é a dos **hominídeos**; ela é composta de dois gêneros: *Australopithecus* e *Homo* (*Homo erectus* e *Homo sapiens*). Porém, os humanos (*Homo sapiens*) são a única espécie sobrevivente de homínídeo. A *taxonomia* (classificação) das espécies humanas está ilustrada na Figura 2.8.

As evidências fósseis e genéticas sugerem que os australopitecíneos evoluíram há aproximadamente 6 milhões de anos, na África, a partir da linhagem de macacos (*australo* significa “do sul”, e *pithecus* significa “macaco”) – a mesma linhagem de macacos que evoluiu transformando-se nos chimpanzés da África ocidental (ver Leakey e Walker, 1997). Suspeita-se que várias espécies de *Australopithecus* andaram pelas planícies da África em pequenos grupos por volta de 5 milhões de anos an-



MACACO GRANDE
Gorila



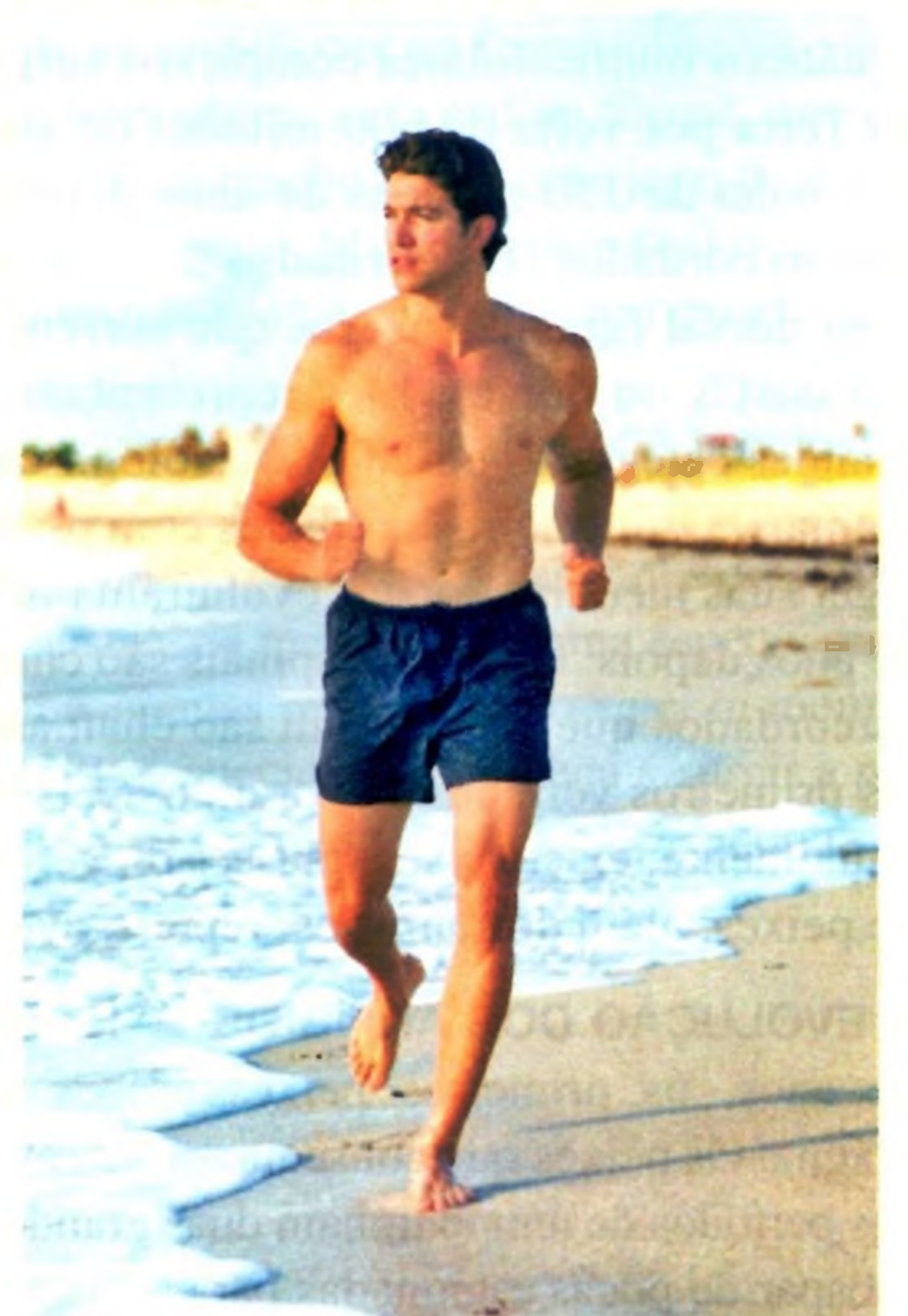
MACACO DO VELHO MUNDO
Macaco vermelho



PROSSÍMIO
Társio



MACACO DO NOVO MUNDO
Macaco de cheiro



HOMINÍDEO
Ser humano

Figura 2.6 Exemplos das cinco famílias diferentes de primatas.

tes de serem extintas. Os australopitecíneos tinham apenas 1,3 metro de altura e cérebros pequenos. Porém, a análise de seus ossos pélvicos e das pernas indica que a sua postura era tão ereta quanto a sua ou a minha. Quaisquer dúvidas quanto à sua postura ereta foram eliminadas pela descoberta das pegadas fossilizadas mostradas na Figura 2.9 (Agnew e Demas, 1998).

Acredita-se que a primeira espécie de *Homo* evoluiu a partir de uma espécie de *Australopithecus* por volta de 2 milhões de anos atrás (Wood e Collard, 1999). A característica mais distintiva da primeira espécie de *Homo* era a sua grande cavidade cerebral (em torno de 850 centímetros cúbicos), maior do que a do *Australopithecus* (cerca de 500 centímetros cúbicos),



Figura 2.7 Comparação dos pés e mãos de um ser humano com os de um chimpanzé.

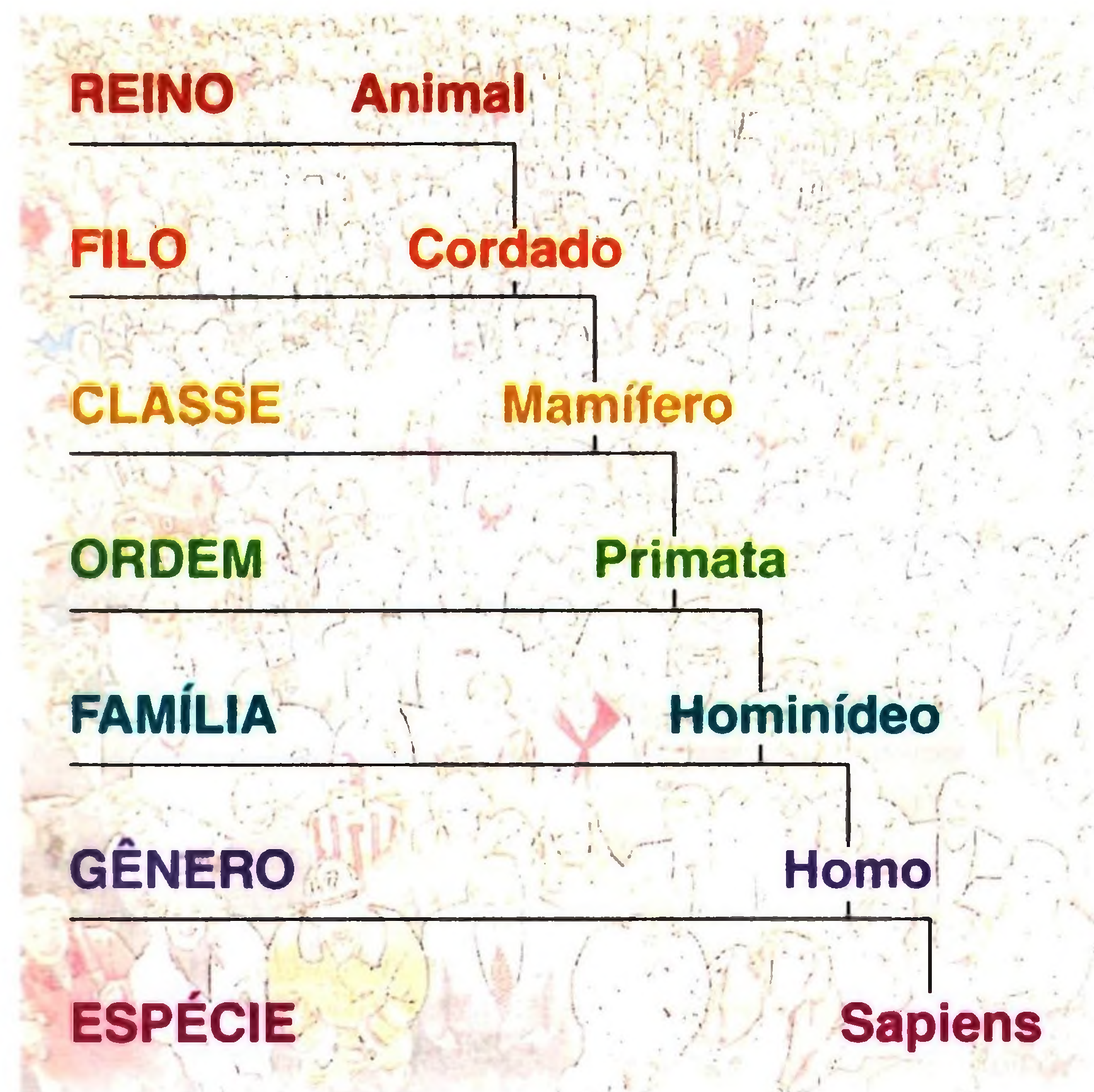


Figura 2.8 A taxonomia da espécie humana.



Figura 2.9 Pegadas fossilizadas de hominídeos Australopitécneos que caminharam sobre cinzas vulcânicas na África aproximadamente 3,6 milhões de anos atrás, deixando uma trilha de 70 metros. Havia dois adultos e uma criança, que freqüentemente caminhava nas pegadas dos adultos.

mas menor do que a dos humanos modernos (aproximadamente 1.330 centímetros cúbicos). A primeira espécie de *Homo* usava o fogo e ferramentas (ver Susman, 1994), coexistiu na África com o *Australopithecus* por aproximadamente meio milhão de anos, até que este foi extinto e começou a migrar da África para a Europa e para a Ásia há 1,7 milhões de anos (Tattersall, 1997).

Há aproximadamente 200.000 anos (Pääbo, 1995), a primeira espécie de *Homo* foi gradualmente substituída no registro fóssil pelos humanos modernos (*Homo sapiens*). De maneira paradoxal, embora os três grandes atributos humanos – o cérebro grande, a postura ereta e as mãos livres com polegar opo- nente – estejam evidentes há centenas de milhares de anos, a maioria das realizações humanas é de origem recente. Produtos artísticos (por exemplo, pinturas em cavernas e entalhes) não

surgiram até por volta de 40.000 anos atrás; a agricultura e a pecuária não foram estabelecidas até cerca de 10.000 anos atrás; e a escrita não foi inventada até há 3.500 anos.

Refletindo sobre a evolução humana



A Figura 2.10 ilustra os principais ramos da evolução dos vertebrados. À medida que for examinada, coloque a evolução humana em perspectiva, considerando as seguintes questões, que seguidamente são compreendidas de forma errônea:

1. A evolução não ocorre em linha única. Embora seja comum pensar em escada ou escala evolutiva, uma metáfora muito melhor para a evolução seria um arbusto denso.
2. Nós, humanos, temos poucas razões para reivindicar supremacia evolutiva. Somos a última espécie sobrevivente de uma família (isto é, os hominídeos) que existiu por um segundo do tempo evolutivo.

3. A evolução nem sempre ocorreu de forma lenta e gradual. Mudanças evolutivas rápidas (ou seja, em poucas gerações) podem ser desencadeadas por mudanças repentinas no ambiente (ver Potts, 1996) ou por mutações genéticas adaptativas (ver Elena, Cooper e Lenski, 1996). O fato de a evolução humana ter-se processado de forma gradual ou repentina ainda é questão de intenso debate entre os *paleontólogos* (aqueles que estudam os fósseis de modo científico) – ver Kerr (1996). Na época em que os hominídeos evoluíram, houve repentino resfriamento da Terra, levando à diminuição nas florestas da África e ao aumento em suas pradarias. Isso pode ter acelerado a evolução humana.
4. Poucos produtos da evolução sobreviveram até o dia de hoje – apenas as pontas do arbusto evolutivo sobreviveram. Menos de 1% de todas as espécies conhecidas ainda existe.

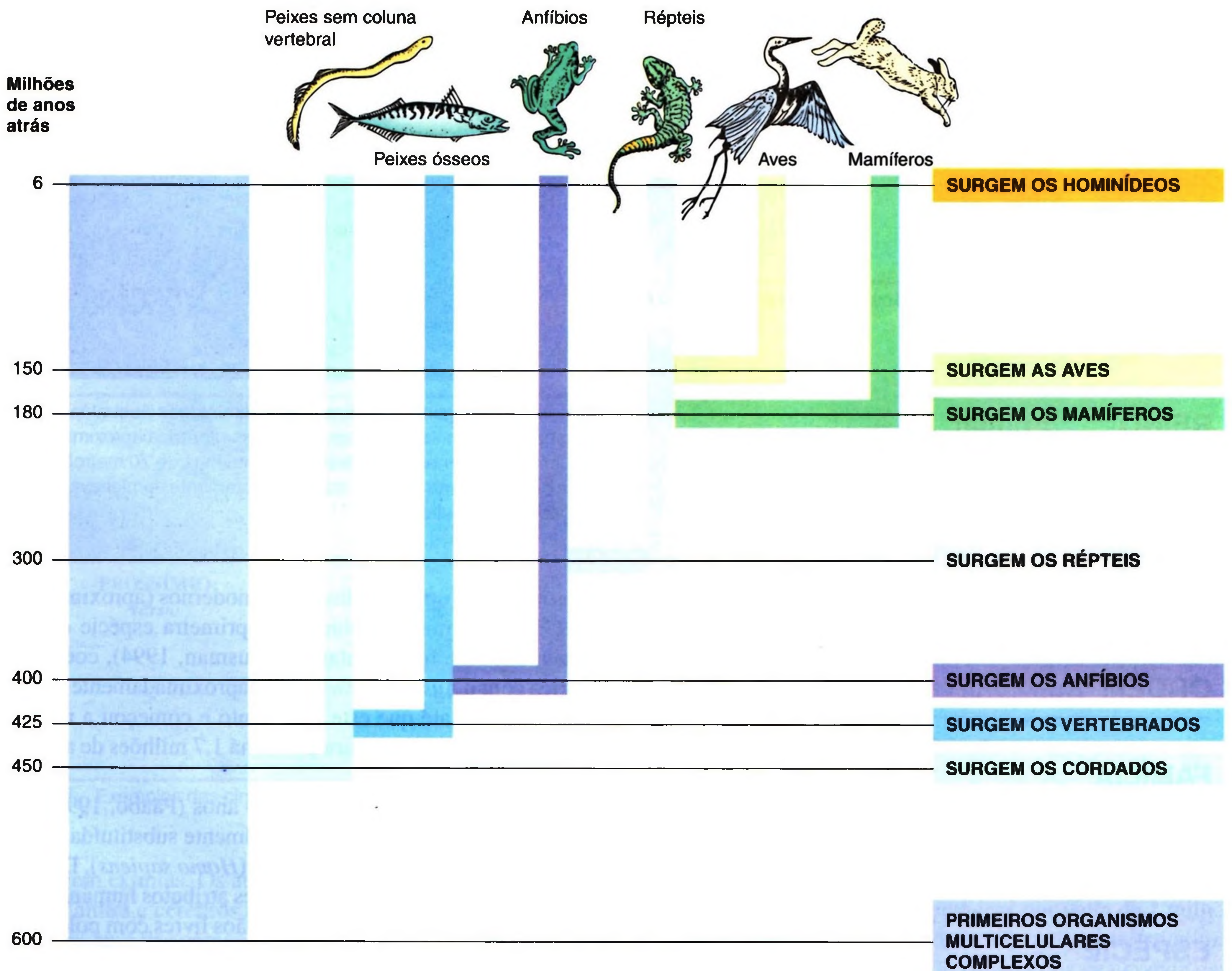


Figura 2.10 A evolução dos vertebrados.

5. A evolução não progride até a perfeição pré-ordenada – ela é improvisadora, não arquiteta. Aumentos em adaptação ocorrem por meio de mudanças em programas de desenvolvimento; os resultados, embora sejam melhorias em seu contexto ambiental, nunca são modelos perfeitos (ver Nesse e Williams, 1998). Por exemplo, o fato de que os espermatozoides dos mamíferos não se desenvolvem de modo eficaz na temperatura corporal levou à evolução do escroto – solução perfeita para qualquer problema de *design*.
6. Nem todos os comportamentos ou estruturas são adaptativos. A evolução seguidamente ocorre por meio de mudanças em programas evolutivos que levam a diversas características relacionadas, das quais pode apenas uma ser adaptativa – os subprodutos evolutivos não-adaptativos incidentais são chamados de **irregularidades**. Além disso, os comportamentos ou estruturas que já foram adaptativos podem tornar-se não-adaptativos, ou até mal-adaptativos, se o ambiente mudar. O umbigo humano é uma irregularidade, pois não tem nenhuma função adaptativa sendo simples subproduto do cordão umbilical.
7. Nem todas as características adaptativas existentes evoluíram para realizar a sua função atual. Algumas características, chamadas de **pré-adaptações**, evoluíram para desempenhar determinada função e foram adaptadas mais tarde para realizar outra (Buss e cols., 1998). Por exemplo, as asas dos pássaros são pré-adaptações – membros que evoluíram primeiramente com o propósito de caminhar.
8. As similaridades entre as espécies não significam, necessariamente, que elas tenham origens evolutivas comuns. As estruturas semelhantes em razão da origem evolutiva comum são chamadas de **homólogas**. As estruturas semelhantes, mas sem origem evolutiva comum, são chamadas de **análogas**. As similaridades entre as estruturas análogas resultam da **evolução convergente**, a evolução de soluções semelhantes para as mesmas demandas ambientais por espécies que não são relacionadas. A decisão sobre se uma semelhança estrutural é análoga ou homóloga depende de análise cuidadosa. Por exemplo, a asa de um pássaro e o braço de um ser humano apresentam similaridades subjacentes básicas em sua estrutura esquelética. Tais semelhanças sugerem ancestral comum (ver Burke e Feduccia, 1997). Por outro lado, a asa de um pássaro e a asa de uma abelha têm poucas semelhanças estruturais, embora desempenhem a mesma função.

■ A evolução do cérebro humano

As primeiras pesquisas sobre a evolução do cérebro humano concentravam-se no tamanho. Elas eram estimuladas pela suposição de que o tamanho do cérebro e a capacidade intelectual estavam intimamente relacionados – suposição que logo encontrou dois problemas. Primeiro verificou-se que os humanos modernos, que acreditam ser as mais inteligentes de todas as criaturas, não possuem os maiores cérebros. Com cérebros pesando em torno de 1.350 gramas, os humanos estão bem atrás das baleias e dos elefantes, cujos cérebros pesam en-

tre 5.000 e 8.000 gramas (Harvey e Krebs, 1990). Segundo, verificou-se que o tamanho do cérebro de intelectuais renomados (por exemplo, Einstein) não eram nada notáveis; certamente também não correspondiam aos seus intelectos gigantes. Agora está claro que, embora cérebros humanos saudáveis variem muito em tamanho – entre 1.000 e 2.000 gramas – não existe relação evidente entre o seu tamanho e a inteligência.

Um problema óbvio em relacionar o tamanho do cérebro e a inteligência é o fato de que animais maiores tendem a ter cérebros maiores, presumivelmente porque corpos maiores requerem mais tecido cerebral para controlá-los e regulá-los. Assim, os fatos de que homens grandes tendem a ter cérebros maiores do que homens pequenos, que os homens tendem a ter cérebros maiores do que as mulheres e que os elefantes tendem a ter cérebros maiores do que os seres humanos não sugerem nada sobre a inteligência relativa dessas populações. Esse problema levou à proposição de que o peso cerebral expresso como porcentagem do peso corporal total poderia medir melhor a capacidade intelectual. Essa relação permite que os humanos (2,33%) assumam o seu lugar de direito à frente dos elefantes (0,20%), mas também permite que os humanos e os elefantes sejam ultrapassados pelo gigante intelectual do reino animal, o musaranho (3,33%).

Uma abordagem mais razoável ao estudo da evolução do cérebro foi comparar a evolução de diferentes regiões cerebrais (Finlay e Darlington, 1995; Killackey, 1995). Por exemplo, muitas informações foram obtidas considerando-se a evolução do **tronco encefálico** separadamente da evolução do **encéfalo** (hemisférios cerebrais). De modo geral, o tronco encefálico regula as atividades reflexas, críticas para a sobrevivência (por exemplo, frequência cardíaca, respiração e nível de glicose no sangue), ao passo que o encéfalo está envolvido em processos adaptativos mais complexos, como a aprendizagem, a percepção e a motivação.

A Figura 2.11 representa esquematicamente o tamanho relativo dos troncos encefálicos e encéfalos de várias espécies descendentes vivas de espécies das quais os humanos evoluíram. Essa figura faz três considerações sobre a evolução do cérebro humano. A primeira é que ele cresceu em tamanho durante a evolução; a segunda é que a maior parte do aumento em tamanho ocorreu no encéfalo; e a terceira refere aumento no número de **circunvoluções** – dobras na superfície cerebral – que aumentou grandemente o volume do córtex (a camada mais externa do tecido cerebral).

Mais significativas do que as diferenças entre os cérebros de várias espécies relacionadas são as similaridades. Todos os cérebros são formados por neurônios; as estruturas nervosas que compõem os cérebros de uma espécie quase sempre podem ser encontradas nos cérebros de espécies relacionadas. Por exemplo, os cérebros de humanos, macacos, ratos e camundongos contêm as mesmas estruturas básicas conectadas da mesma forma.

■ Psicologia evolucionista: compreendendo o estabelecimento de laços reprodutivos

A abordagem evolucionista tem sido adotada por muitos psicólogos. De fato, novo campo da psicologia, denominado *psicologia evolucionista*, surgiu ao seu redor. Os psicólogos

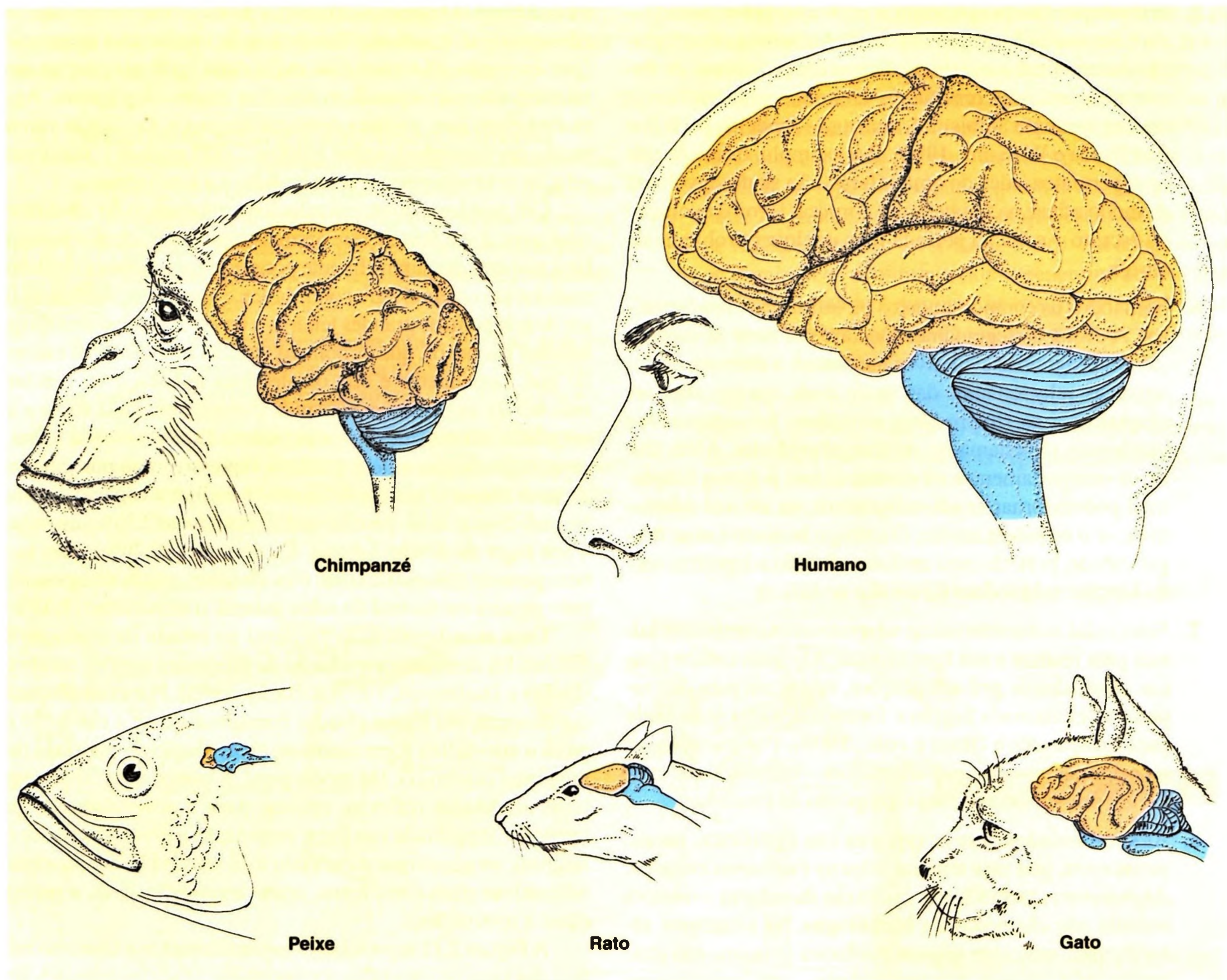


Figura 2.11 Os cérebros de animais de diferentes idades evolutivas. Os encéfalos são mostrados em bege e os troncos encefálicos em azul.



evolucionistas tentam compreender os comportamentos humanos considerando as pressões que levam à evolução. Alguns dos mais interessantes e controversos trabalhos nesse campo concentram-se em questões relacionadas com o estabelecimento de laços reprodutivos, questões com as quais você pode estar lidando em sua própria vida.

Na maioria das espécies, a reprodução é totalmente promíscua. A *promiscuidade* representa um arranjo reprodutivo em que os membros de ambos os sexos copulam indiscriminadamente com muitos parceiros diferentes durante cada período reprodutivo. Embora essa cópula indiscriminada seja o modo de reprodução predominante (ver Small, 1992), os machos e fêmeas de algumas espécies formam *laços reprodutivos* (relacionamentos reprodutivos duradouros) com membros do outro sexo.

A maioria dos mamíferos tende a formar laços reprodutivos. Por quê? Teoria influente, proposta originalmente por Trivers (1972), atribui a evolução da formação de laços reprodutivos em mamíferos ao fato de que as suas fêmeas dão à luz nú-

meros relativamente pequenos de filhotes indefesos e de desenvolvimento lento. Como resultado, é adaptativo que os machos de mamíferos permaneçam com as fêmeas que estão carregando os filhotes e promovam o seu desenvolvimento. Um macho de mamífero que se comporta dessa forma tem mais probabilidade de transmitir as suas características hereditárias para as gerações futuras. Assim, a seleção natural promoveu a evolução em mamíferos machos da tendência de formar laços com as fêmeas com as quais copulam. De maneira semelhante, existe pressão seletiva sobre as fêmeas de mamíferos para se comportarem de forma a induzir os machos a formar laços com elas, pois isso aumenta a sua capacidade de transmitir as próprias características para as gerações futuras. Em muitas espécies, os laços reprodutivos duram a vida toda.

O padrão de laços reprodutivos mais comum em mamíferos é a **poliginia** – arranjo em que um macho forma laços reprodutivos com mais de uma fêmea. Por que a poliginia evoluiu em tantas espécies de mamíferos? As evidências sugerem que ela evoluiu como o sistema reprodutivo predominante em mamífe-

ros porque as suas fêmeas contribuem muito mais para a criação dos filhotes do que os machos (Trivers, 1972). As mães de mamíferos carregam os filhotes em desenvolvimento em seus corpos, às vezes, por muitos meses, e os amamentam e cuidam após nascerem. Ao contrário disso, os pais de mamíferos, muitas vezes, não contribuem com muito mais do que os espermatozoides para a reprodução. Importante consequência desse arranjo de criação unilateral é que as fêmeas podem produzir apenas alguns filhotes durante suas vidas, ao passo que os machos têm a capacidade de gerar muitos filhos.

Como cada fêmea de mamífero pode produzir apenas alguns filhotes, ela deve fazer o possível para que suas características hereditárias sejam transmitidas para as gerações futuras em números significantes. Em particular, é importante acasalar com machos particularmente em forma. A reprodução com machos fortes aumenta a probabilidade de que os seus filhos sejam fortes e transmitam os seus genes, juntamente com os do macho, para a próxima geração. Ela também aumenta a probabilidade de que o pouco apoio parental que eles recebem do pai seja eficaz. Assim, segundo a teoria atual, a tendência a estabelecer laços reprodutivos apenas com os machos em melhor forma evoluiu nas fêmeas de muitas espécies de mamíferos. Em comparação, como os machos de mamíferos podem produzir muitos filhotes, existe pouca pressão evolutiva sobre eles para que sejam seletivos ao acasalarem-se – os machos da maioria das espécies de mamíferos formam laços reprodutivos com o máximo de fêmeas possível. A consequência inevitável da reprodução seletiva de fêmeas de mamíferos e da reprodução não-seletiva de machos de mamíferos é a poliginia – ver Figura 2.12.

A evidência mais forte em favor da teoria de que a poliginia evoluiu quando as fêmeas dão uma contribuição muito maior para a reprodução e o cuidado dos filhotes do que os machos provém de estudos da **poliandria**. Esta consiste em um arranjo reprodutivo no qual a fêmea forma laços reprodutivos com mais de um macho. A poliandria não ocorre em mamíferos, mas apenas em espécies cujas contribuições dos machos para a reprodução são maiores do que as da fêmea. Por exemplo, em



Figura 2.12 Os cavalos, como a maioria dos mamíferos, são poligínicos. O garanhão acasala com todas as éguas do grupo em virtude de suas vitórias sobre os outros machos.

uma espécie poliândrica, o cavalo-marinho, a fêmea deposita os seus ovos na bolsa do macho; ele os fertiliza e os carrega até que estejam suficientemente maduros para sobreviver sozinhos (ver Daly e Wilson, 1983).

Atualmente acredita-se que tanto o tamanho corporal grande quanto a tendência de ser agressivo evoluíram em mamíferos machos porque as suas fêmeas tendem a ser mais seletivas em seus laços reprodutivos. Devido à seletividade das fêmeas, a competição entre os machos por parceiras reprodutivas foi transmitida em seus genes. Em contraste, as fêmeas da maioria das espécies têm pouca dificuldade para encontrar parceiros reprodutivos.

Embora a maioria dos mamíferos seja poligínica, 3% das espécies dessa classe, incluindo os humanos, são principalmente monógamas. A **monogamia** é um padrão de laços reprodutivos em que laços duradouros são formados entre um macho e uma fêmea. Mesmo que a monogamia seja o sistema mais comum de formação de laços reprodutivos em humanos, é importante lembrar que não constitui o sistema predominante nos mamíferos.

Acredita-se que a monogamia evoluiu nas espécies de mamíferos em que cada fêmea conseguiu criar uma prole maior, ou mais forte, tendo ajuda (ver Dewsbury, 1988). Nessas espécies, qualquer mudança no comportamento da fêmea que encorajasse o macho a procriar exclusivamente com ela, aumentaria a probabilidade de que as suas características hereditárias fossem transmitidas para as gerações futuras. Uma mudança comportamental desse tipo seria cada fêmea afastar outras fêmeas em idade reprodutiva do seu parceiro. Essa estratégia é particularmente eficaz se a fêmea não vai copular com o macho até que ele tenha permanecido com ela por determinado período de tempo. Uma vez que esse padrão de comportamento tivesse evoluído nas fêmeas de determinadas espécies, a estratégia reprodutiva adequada mudaria. Ficaria mais difícil para cada macho procriar com muitas fêmeas; a melhor chance de o macho produzir muitos filhotes aptos seria ele acasalar com uma fêmea apta e colocar a maior parte do seu investimento reprodutivo nela e em seus filhotes. É claro que, em uma relação monógama, é importante que os machos selecionem fêmeas férteis e que as fêmeas selecionem machos capazes de protegê-las e a seus filhos de forma eficaz.

É importante não perder de vista o fato de que a importância da psicologia evolucionista não está nas muitas teorias que ela gerou. É fácil especular sobre como determinados comportamentos humanos evoluíram sem a sua teoria jamais ter sido refutada, já que não é possível saber com certeza como um comportamento existente evoluiu. As boas teorias da evolução comportamental trazem previsões sobre os comportamentos atuais embutidas, de modo que as previsões – e assim as teorias – possam ser testadas. As teorias que não podem ser testadas são de pouca utilidade.

A teoria evolucionista da seleção de parceiros levou a muitas previsões sobre os aspectos atuais da seleção de parceiros nos seres humanos: Buss (1992) confirmou várias delas: (1) os homens da maioria das culturas valorizam a juventude e a beleza (ambos indicadores de fertilidade) em suas parceiras mais do que as mulheres. Em comparação, as mulheres valorizam o



poder e a capacidade de produzir mais do que os homens. (2) A beleza física distingue melhor quais mulheres irão acasalar com homens de alto *status* ocupacional. (3) A principal estratégia das mulheres para atrair parceiros é aumentar a sua beleza física. Já nos homens, é demonstrar seu poder e recursos. (4) Os homens têm mais probabilidade do que as mulheres de cometer adultério.

A análise psicológica evolucionista recém-apresentada – e outras como ela – coloca três questões fundamentais. Em primeiro lugar, ilustra a capacidade da análise evolucionista de gerar *insights* dos processos psicológicos mais complexos.

Em segundo, enfatiza que nós, humanos, somos produtos de mais de 600 milhões de anos de adaptação. E, em terceiro lugar, ressalta o fato de que somos aparentados com todas as outras espécies animais – em alguns casos, de forma mais íntima do que gostaríamos de admitir (ver Dess e Chapman, 1998). Mesmo nossas esperanças e desejos mais pessoais são produtos da evolução. É extremamente importante, contudo, salientar que as tendências comportamentais impressas pela evolução aparecem em nós sem qualquer necessidade de que as compreendamos ou tenhamos consciência delas. Pense nisso.



2.3 Genética fundamental

Darwin não compreendia dois dos fatos fundamentais em que a sua teoria da evolução se apoiava. Ele não entendia por que os indivíduos da mesma espécie diferem entre si e nem como características anatômicas, fisiológicas e comportamentais são passadas de pai para filho. Apesar de confundir-se com essas questões, havia um manuscrito não-lido em seus arquivos que continha as respostas. Tal documento havia sido enviado a ele pelo monge agustiniano Gregor Mendel. Infelizmente, para Darwin (1809-1882) e para Mendel (1822-1884), a importância da pesquisa deste último não foi reconhecida até a primeira parte do século XX, muito após as suas mortes.

■ A genética mendeliana

Mendel estudou a hereditariedade em ervilhas. Ao planejar seus experimentos, tomou duas decisões sábias: estudar traços dicotômicos e começar os seus experimentos cruzando linhagens puras. **Traços dicotômicos** ocorrem em uma forma ou em outra, nunca em combinação. Por exemplo, a cor da semente é um traço dicotômico na ervilha. As **linhagens puras** são linhagens reprodutivas em que os sujeitos cruzados sempre produzem descendentes com o mesmo traço (por exemplo, sementes marrons), geração após geração.

Em um de seus primeiros experimentos, Mendel estudou a hereditariedade da cor da semente: marrom ou branca. Começou cruzando os descendentes de uma linhagem de ervilhas puras para sementes marrons com os de uma linhagem pura para sementes brancas. Todos os descendentes desse cruzamento tinham sementes marrons. Então, Mendel cruzou essa primeira geração entre si; verificou que, por volta de três quartos da segunda geração resultante, tinham sementes marrons e cerca de um quarto sementes brancas. Mendel repetiu esse experimento muitas vezes, com vários pares de traços dicotômicos das ervilhas. Todas as vezes obteve o mesmo resultado. Um traço, que Mendel chamou de **traço dominante**, aparecia em todos os descendentes de primeira geração; o outro traço, que ele chamou de **traço recessivo**, aparecia em cerca de um quarto dos

descendentes de segunda geração. Mendel teria obtido resultado semelhante se tivesse conduzido experimento com linhagens puras de seres humanos com olhos castanhos (dominante) e azuis (recessivo).

Os resultados do experimento de Mendel desafiaram a premissa central que baseava todas as idéias anteriores sobre a hereditariedade: que os filhos herdaram os traços de seus pais. De algum modo, o traço recessivo (sementes brancas) era passado para um quarto das ervilhas de segunda geração pelas ervilhas de primeira geração, que não o possuíam. Os traços observáveis de um organismo são chamados de **fenótipo**; os traços que ele pode transmitir para os seus filhos por meio de seu material genético são chamados de **genótipo**.

Mendel criou uma teoria para explicar os seus resultados, a qual compreendia quatro idéias. Em primeiro lugar, propôs a existência de dois tipos de fatores herdados para cada traço dicotômico – por exemplo, que um fator de semente marrom e um fator de semente branca controlam a cor. Atualmente, chamamos cada fator herdado de **gene**. Em segundo, Mendel propôs que cada organismo possui dois genes para cada um de seus traços dicotômicos; por exemplo, cada planta de ervilha possui dois genes para sementes marrons, dois genes para sementes brancas, ou um de cada. Organismos que possuem dois genes iguais para um traço são chamados **homozigoto** para esse traço, já os organismos que possuem dois genes diferentes para um traço são **heterozigoto** para aquele traço. Em terceiro plano, Mendel propôs que um dos dois tipos de genes para cada traço dicotômico domina o outro em organismos heterozigotos. Por exemplo, as ervilhas com um gene para sementes marrons e um gene para sementes brancas sempre têm sementes marrons. Isso porque o gene para sementes marrons sempre domina o das sementes brancas. Por último, Mendel propôs que, para cada traço, cada organismo herda, de forma aleatória, um dos dois fatores do seu “pai” e um dos dois fatores de sua “mãe”. A Figura 2.13 ilustra como a teoria de Mendel explica o resultado de seu experimento sobre a hereditariedade da cor das sementes em ervilhas.

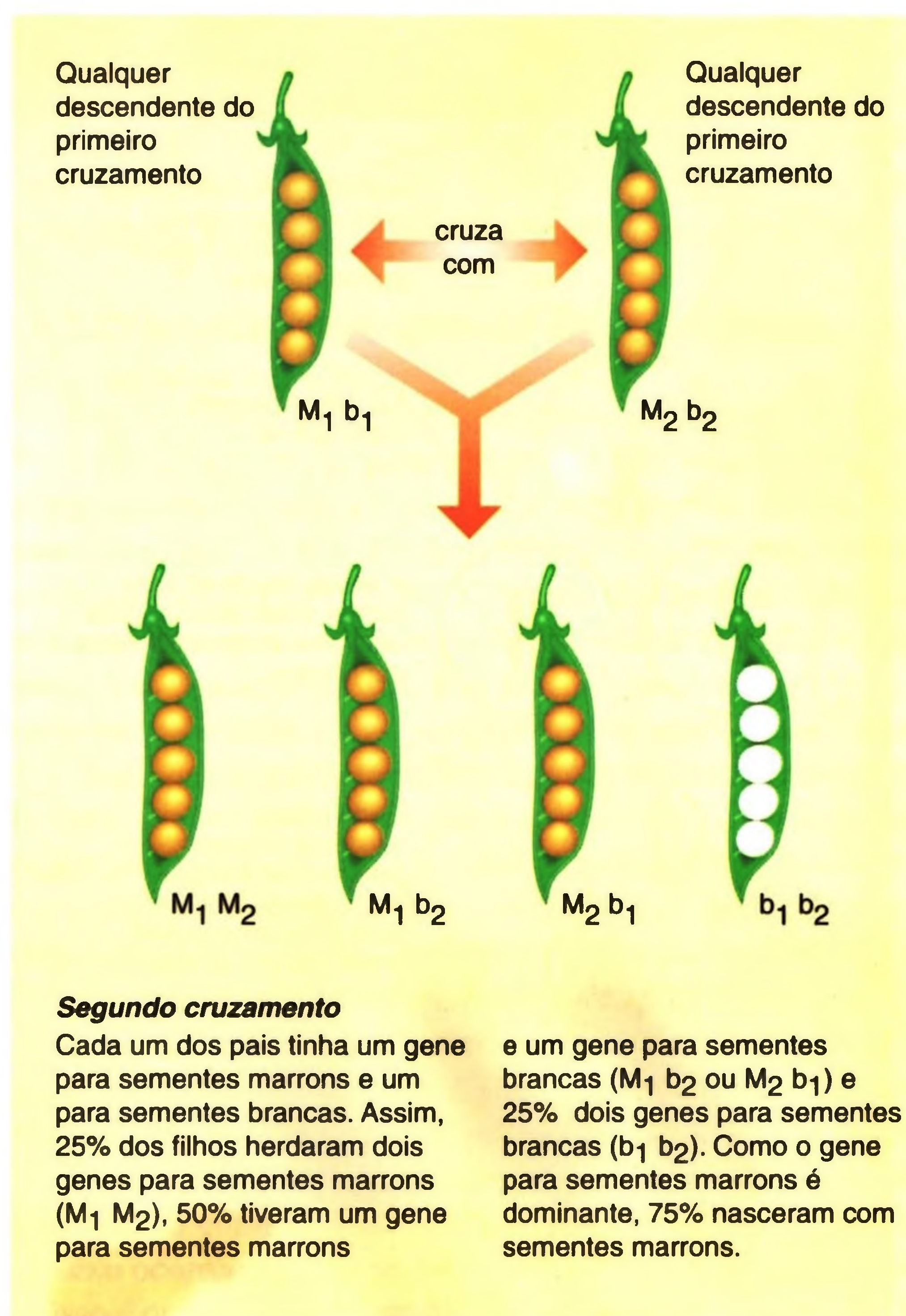
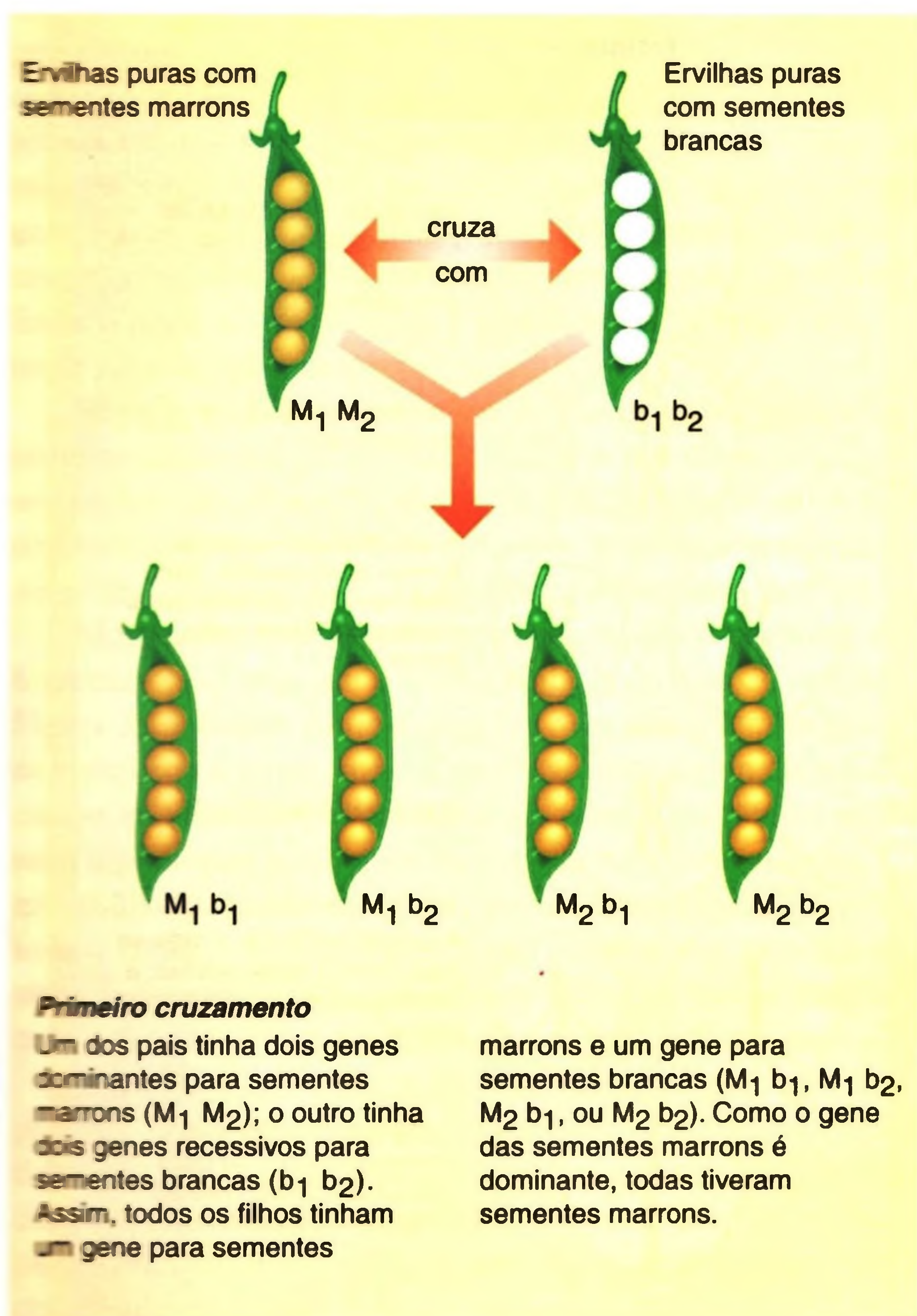


Figura 2.13 Como a teoria de Mendel explica o resultado de seu experimento sobre a herança da cor das sementes em ervilhas.

■ Cromossomos, reprodução e ligação genética

Até o começo do século XX, não sabíamos que os genes se localizavam nos **cromossomos** – as estruturas alongadas no **núcleo** de cada célula. Os cromossomos ocorrem em pares; cada espécie tem um número característico de pares de cromossomos em suas células: a espécie humana apresenta 23 pares. Os dois genes (**alelos**) que controlam cada traço estão situados no mesmo local, um em cada cromossomo de determinado par.

O processo de divisão celular que produz **gametas** (óvulos e espermatozoides) é a **meiose** – ver Slunder e McCollum (2000). Na meiose, os cromossomos se dividem. Então, um cromossomo de cada par vai para cada uma das duas células que resultam da divisão. Como resultado, cada gameta tem apenas a metade do número usual de cromossomos (23 nos humanos); quando um espermatozóide e um óvulo se combinam durante a fertilização (ver Figura 2.14), é produzido um **zigoto** (óvulo fertilizado) com o número completo de cromossomos. Todas as outras divisões celulares do corpo ocorrem através da **mitose**. Pouco antes da divisão mitótica, o número de cromossomos duplica de modo que, quando a divisão celular se processa, ambas as células-filhas acabam com um conjunto com-

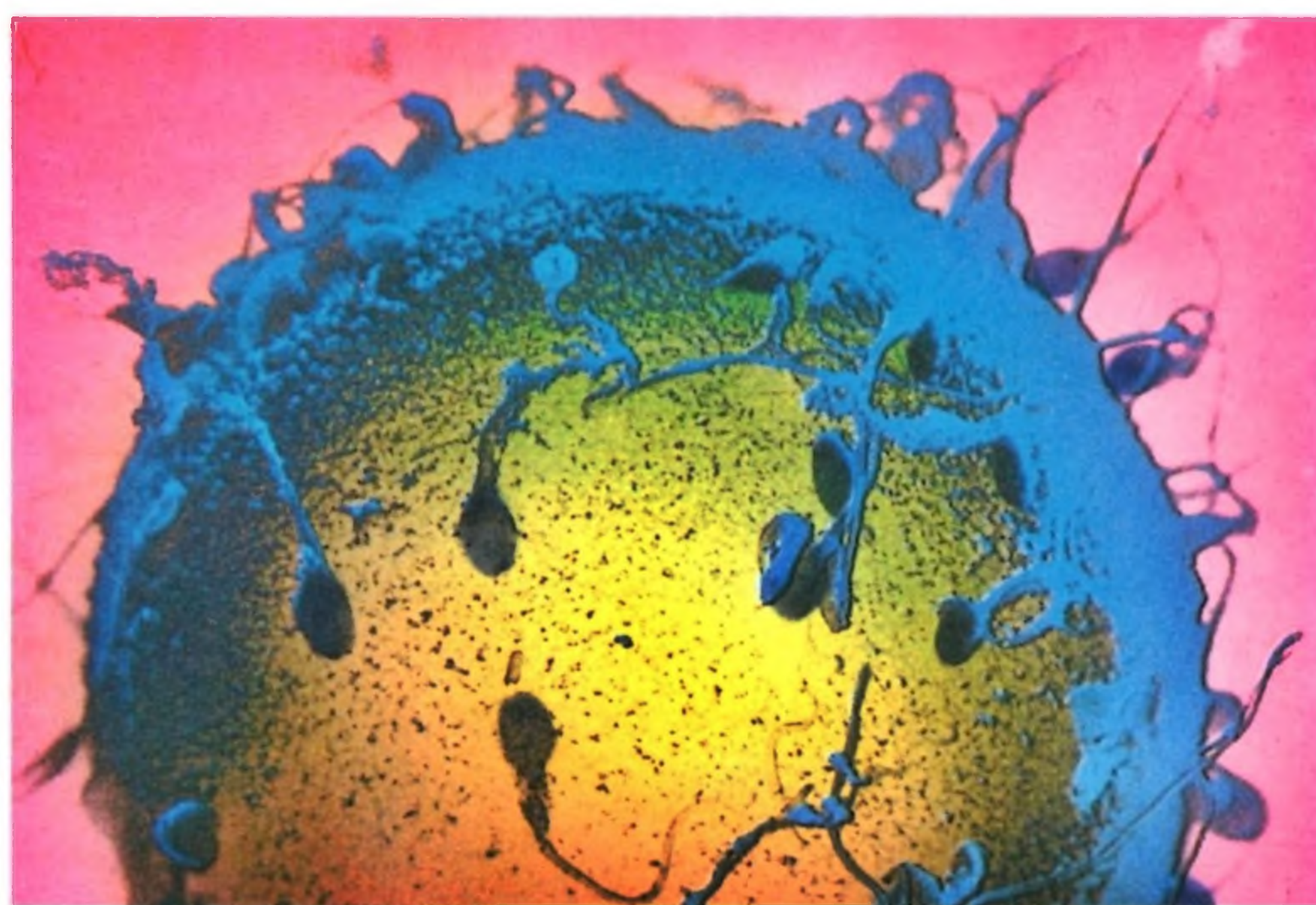
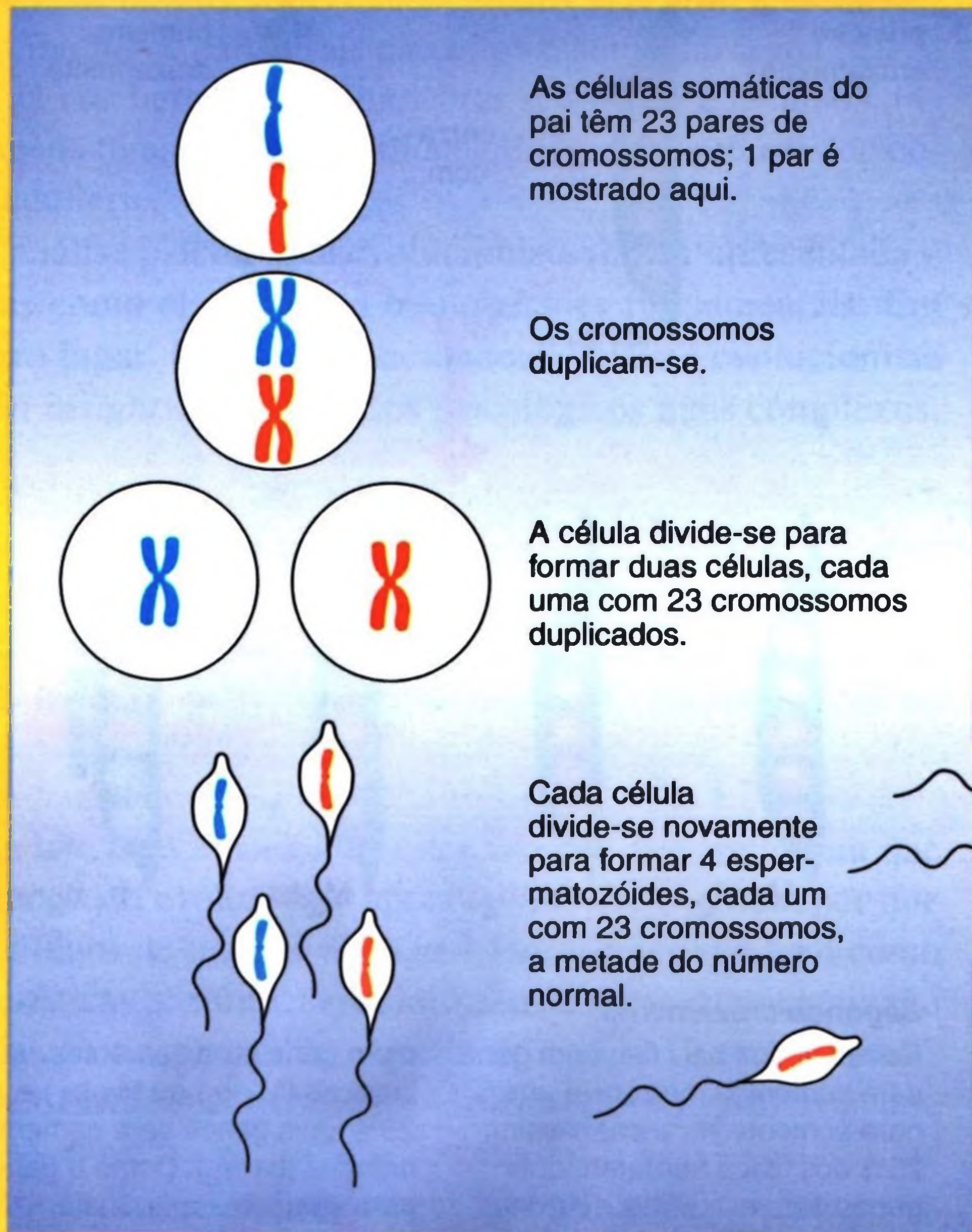


Figura 2.14 Durante a fertilização, os espermatozoides prendem-se à superfície do óvulo; apenas um entra no óvulo para fertilizá-lo.

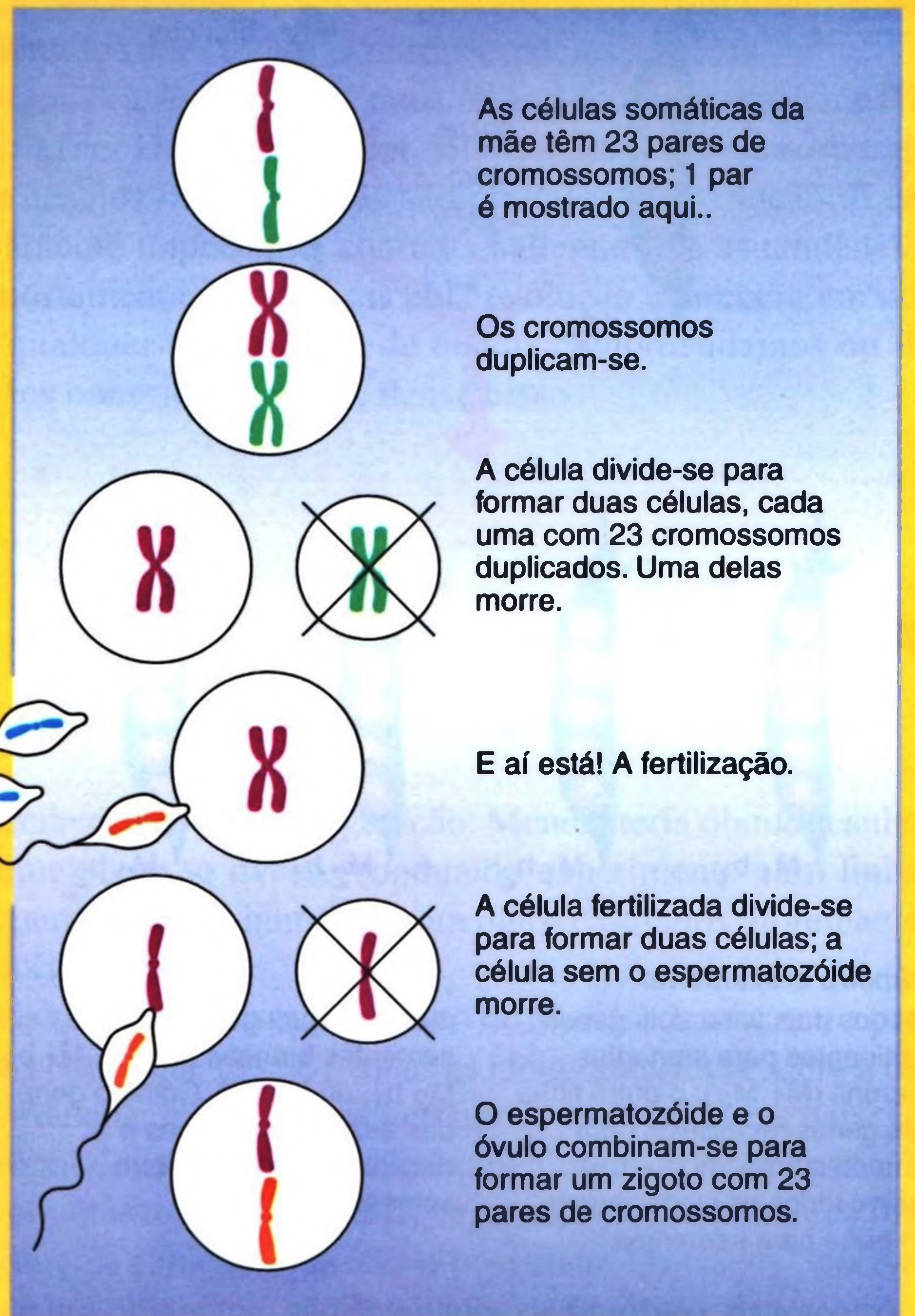
pleto de cromossomos. A Figura 2.15 ilustra a meiose, a fertilização e a mitose.

A meiose explica grande parte da diversidade genética em cada espécie. Nos seres humanos, por exemplo, divisão meiótica produz gametas, que contém um cromossomo de cada um dos 23 pares contidos em cada célula somática. Como cada um

Os espermatozoides são formados por meiose



Os óvulos são formados por meiose



O zigoto cresce por mitose

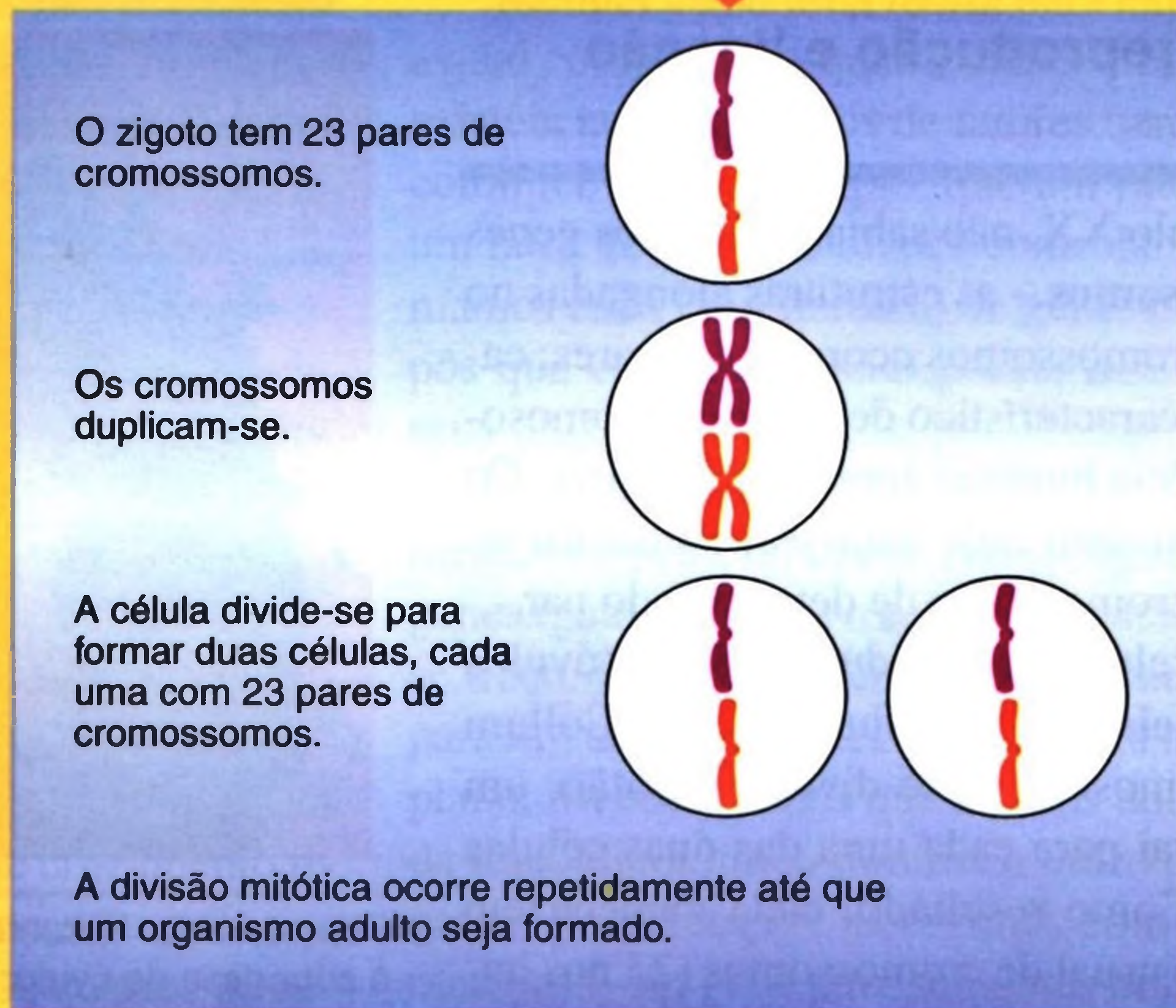


Figura 2.15 Meiose, fertilização e mitose.

dos 23 pares é dividido aleatoriamente nos gametas, cada ser humano pode produzir gametas com 2^{23} (8.388.608) combinações diferentes de cromossomos.

O primeiro estudo amplo da **ligação** foi conduzido no começo do século XX, por Morgan e colaboradores. Eles verificaram que existem quatro grupos diferentes de genes de drosó-

fila. Se o gene de determinado grupo for herdado de um dos progenitores, a drosófila terá probabilidade mais alta (maior do que 0,5) de herdar outros genes do mesmo grupo desse progenitor. Como as drosófilas possuem quatro pares de cromossomos, Morgan e seus colegas concluíram que a ligação ocorre entre traços cujos genes estão no mesmo cromossomo. Eles estavam corretos. Em todas as espécies em que a ligação foi avaliada, o número de grupos de traços ligados foi igual ao número de pares de cromossomos.

Se os genes são transmitidos de geração para geração nos cromossomos, por que os genes contidos nos mesmos cromossomos não são sempre herdados juntos? A ligação entre pares de genes no mesmo cromossomo varia de quase completa (próximo de 1,0) a pouco acima do acaso (pouco mais de 0,5).

Morgan e colaboradores propuseram que o *crossing over* fornecia a resposta para o quebra-cabeça da ligação parcial. A Figura 2.16, ilustra como o *crossing over* funciona. No primeiro estágio da meiose, após os cromossomos serem duplicados, eles se alinham em pares. Então, cruzam-se em pontos aleatórios, separam-se nos pontos de contato e trocam pedaços. Como resultado, os pais raramente transmitem grupos de cromossomos intactos para os filhos. Cada um dos seus gametas contém cromossomos que formam combinações únicas montadas com os cromossomos herdados de sua mãe e de seu pai.

O fenômeno *crossing over* é importante por duas razões. Em primeiro lugar, garante que os cromossomos não sejam transmitidos intactos de geração para geração, o que aumenta a diversidade das espécies. De certo modo, o *crossing over* “embaralha” os gens maternos e paternos antes que os cromossomos sejam distribuídos de forma aleatória para a próxima geração. Em segundo, o estudo do *crossing over* foi o primeiro meio pelo qual

os geneticistas conseguiram construir **mapas genéticos**. Como cada *crossing over* ocorre em um ponto aleatório ao longo do cromossomo, o grau de ligação entre dois genes indica o quanto eles estão próximos no cromossomo. Raramente os *crossing overs* ocorrem entre genes adjacentes. Com frequência, ocorrem entre genes em pontas opostas de determinado cromossomo.

■ Cromossomos sexuais e características ligadas ao sexo

Há uma exceção para a regra de que os cromossomos sempre se apresentam aos pares. Estamos falando dos **cromossomos sexuais** – o par que determina o sexo. Os dois tipos de cromossomos sexuais são X e Y. Ambos têm aparência diferente e carregam genes diferentes. As fêmeas de mamíferos possuem dois cromossomos X, e os machos um X e um Y. As características influenciadas por genes dos cromossomos sexuais são chamadas de **características ligadas ao sexo**. Praticamente todas as características ligadas ao sexo são controladas por genes do cromossomo X, pois o cromossomo Y é pequeno e carrega pouco material genético além dos que fazem com que o indivíduo se desenvolva como um macho (ver Rice, 1994).

As características controladas por genes do cromossomo X incidem com mais frequência em um sexo do que no outro. Se a característica for dominante, ela aparece com mais frequência nas fêmeas, que têm o dobro da chance de herdar o gene dominante porque possuem o dobro do número de cromossomos X. Em comparação, as características recessivas ligadas ao sexo ocorrem com mais frequência nos machos. A razão para isso é que essas características se manifestam apenas em fêmeas com dois genes recessivos – um em cada um dos seus cromossomos X – ao passo que esses traços manifestam-se em todos os machos com o gene porque eles possuem apenas um cromossomo X. O exemplo clássico de característica recessiva ligada ao sexo é o daltonismo. Como o gene para o daltonismo é bastante raro, as fêmeas quase nunca herdam dois deles. Assim, quase nunca apresentam o transtorno; em comparação, todos os machos com um gene para o daltonismo são daltônicos.

■ Estrutura e duplicação dos cromossomos

Cada cromossomo é uma molécula dupla (formada de dois filamentos) de **ácido desoxirribonucléico (DNA)**. Cada filamento constitui uma seqüência de **bases de nucleotídeos*** ligadas a uma cadeia de *fosfato* e *desoxirribose*. São quatro as bases no DNA: *adenina*, *timina*, *guanina* e *citocina*. A seqüência dessas bases em cada cromossomo determina o código genético – assim como a seqüência de letras constitui o código de nossa língua.

Os dois filamentos que compõem cada cromossomo são enrolados e unidos pela atração que a timina exerce sobre a adenina e pelo mesmo efeito da citosina sobre a guanina. Esse



Figura 2.16 Crossing over.

* N. de R.T. Um nucleotídeo de DNA é formado por uma base, por uma molécula de desoxirribose e por uma molécula de fosfato.

padrão de ligação específico tem consequência importante: os dois filamentos que compõem cada cromossomo são complementos exatos um do outro. Por exemplo, a seqüência formada pela adenina, guanina, timina, citosina e guanina em um filamento está sempre conectada à seqüência complementar, formada pela timina, citosina, adenina, guanina e citosina no outro. A Figura 2.17 ilustra a estrutura do DNA.

A **duplicação** é um dos processos críticos da molécula do DNA. Sem ela, a divisão celular mitótica não seria possível. A Figura 2.18 ilustra a duplicação do DNA (ver Losick e Shapiro, 1998). Os dois filamentos de DNA começam a se desenrolar. Então, as bases de nucleotídeos expostas em cada um dos filamentos atraem bases complementares soltas no fluido do núcleo. Assim, quando o processo se completa, formam-se duas moléculas duplas de DNA, idênticas à original.

A duplicação dos cromossomos nem sempre ocorre conforme o planejado. Pode haver erros que, às vezes, são grosseiros. Por exemplo, na *síndrome de Down*, que você estuda no Capítulo 10, existe um cromossomo extra em cada célula. Geralmente esses erros implicam **mutações** – alterações acidentais em genes individuais. Na maioria dos casos, as mutações desaparecem em poucas gerações, pois os organismos que as herdaram são menos aptos. Entretanto, em casos raros, as mutações aumentam a capacidade de adaptação; dessa forma, contribuem para evolução rápida.

■ O código genético e a expressão dos genes

Há vários tipos de genes. Os mais conhecidos são os **genes estruturais** – contêm as informações necessárias para a síntese de uma única proteína. As **proteínas** são longas cadeias de **aminoácidos**; elas controlam as atividades fisiológicas das células e são importantes componentes de sua estrutura. Todas as células do corpo (por exemplo, as cerebrais, as dos cabelos e as dos ossos) contêm exatamente os mesmos genes estruturais. Então, como os diferentes tipos de células se desenvolvem? A resposta está em uma categoria complexa de **genes operadores**.

Cada gene operador controla um gene estrutural ou um grupo de estruturais relacionados. A função do gene operador é determinar se cada um de seus genes estruturais inicia ou não a síntese de proteínas (isto é, se o estrutural irá ou não *expressar*) e em que intensidade.

O controle da **expressão dos genes** pelos operadores é processo importante, pois determina como determinada célula irá se desenvolver e como funcionará ao atingir a maturidade. Os genes operadores são como interruptores. Portanto, podem estar ligados ou desligados. Alguns genes operadores normalmente estão desligados. Esses são regulados e ligados por **proteínas que se ligam ao DNA**; outros normalmente estão ligados e são regulados por proteínas que se ligam ao DNA. Por isso aumentam ou diminuem sua ação ou os desligam. Muitas dessas proteínas que controlam os genes operadores são influenciadas por sinais recebidos pela célula a partir do ambiente (ver Darnell, 1997). Este é o principal mecanismo através do qual a experiência interage com os genes para influenciar o desenvolvimento.

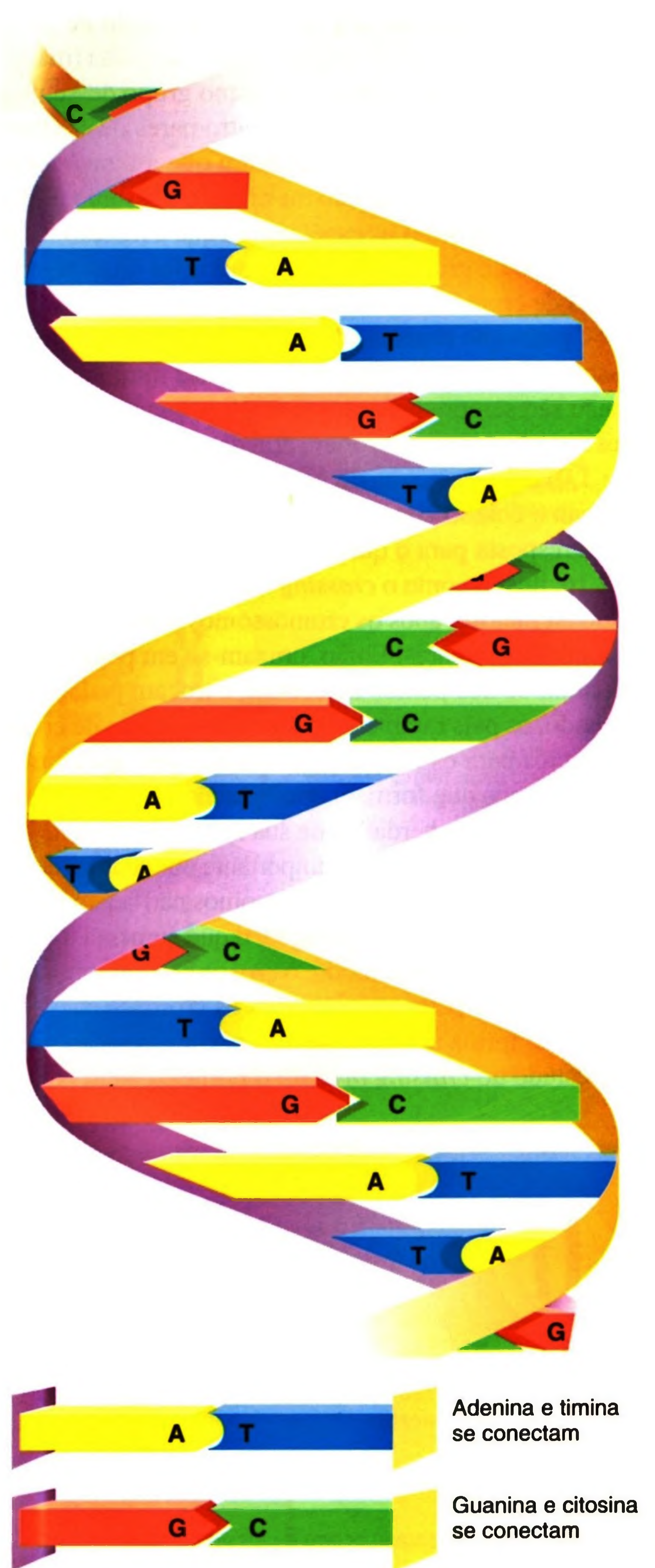


Figura 2.17 Ilustração esquemática da estrutura de uma molécula de DNA. Note a união complementar das bases: timina com adenina e guanina com citosina.

A expressão de um gene estrutural está ilustrada na Figura 2.19. No começo, o pedaço do cromossomo que contém o gene estrutural se desenrola. Então, o pedaço desenrolado de um dos filamentos do DNA serve como molde para a transcrição de filamento curto de **ácido ribonucléico (RNA)**. O RNA é como o DNA, exceto por conter a base uracila em vez de timina e por apresentar estrutura de fosfato e ribose em vez de fosfato e

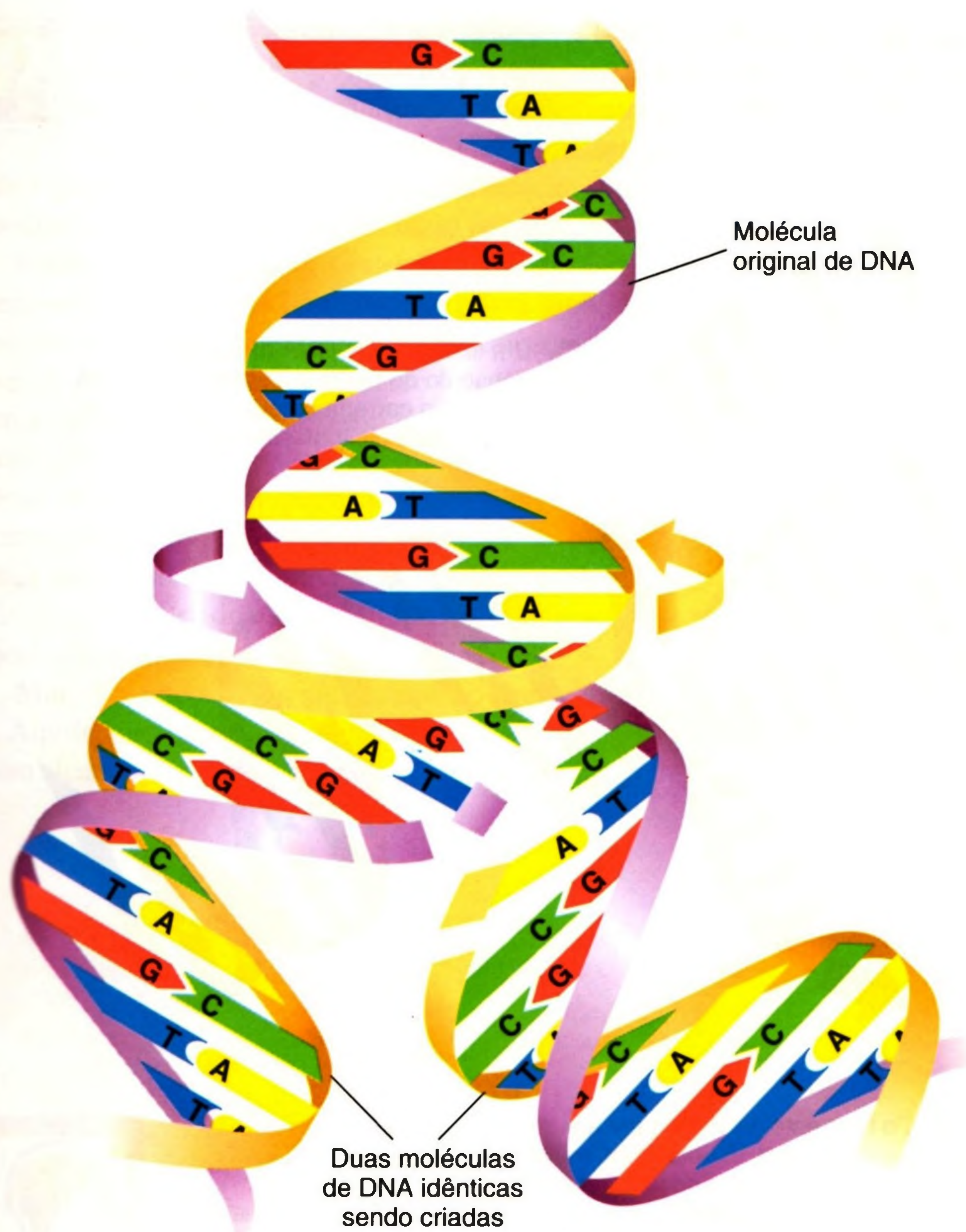


Figura 2.18 A duplicação do DNA. À medida que os dois filamentos da molécula original de DNA se desenrolam, as bases de nucleotídeos em cada filamento atraem bases complementares soltas. Uma vez que o processo se completa, são criadas duas moléculas de DNA, idênticas à primeira.

desoxirribose. O filamento do RNA transcrito é o **RNA mensageiro**, pois transporta o código genético do núcleo da célula. Quando sai do núcleo, o RNA mensageiro se conecta a um dos muitos **ribossomos** do *citoplasma* da célula (fluido interno da célula). O ribossomo então move-se ao longo do filamento de RNA mensageiro, traduzindo o código genético ao longo do caminho.

Cada grupo de três bases de nucleotídeos consecutivos ao longo do filamento de RNA mensageiro é chamado de **códon**. Cada códon instrui o ribossomo a acrescentar um dos 20 tipos diferentes de aminoácidos à proteína que está sendo construída. Por exemplo, a seqüência guanina-guanina-adenina instrui o ribossomo a acrescentar o aminoácido glicina. Cada tipo de aminoácido é conduzido para o ribossomo por molécula de **RNA transportador**. À medida que o ribossomo lê um códon, ele atrai uma molécula do RNA transportador conectada ao aminoácido adequado. O ribossomo lê códon por códon e acrescenta aminoácido após aminoácido, até que chegue a um

códon que informa que a proteína está completa. Então, a proteína completa é liberada no citoplasma. Assim, o processo de expressão genética envolve duas fases: a *transcrição* do código da seqüência-base do DNA para o código da seqüência-base do RNA e a *tradução* do código da seqüência-base do RNA em uma seqüência de aminoácidos.

■ O projeto genoma humano

Possivelmente, o mais ambicioso projeto científico de todos os tempos tenha começado em 1990. Conhecido como **projeto genoma humano**, é um esforço cooperativo livre de grandes instituições de pesquisa e equipes de pesquisa autônomas em diversos países. O propósito inicial dessa cooperação foi determinar a seqüência básica de cada gene humano.

Muitas pessoas superestimam o quanto decifrar o genoma humano irá contribuir para a compreensão do desenvolvimento da humanidade: é um passo importante, mas ainda nos deixa a

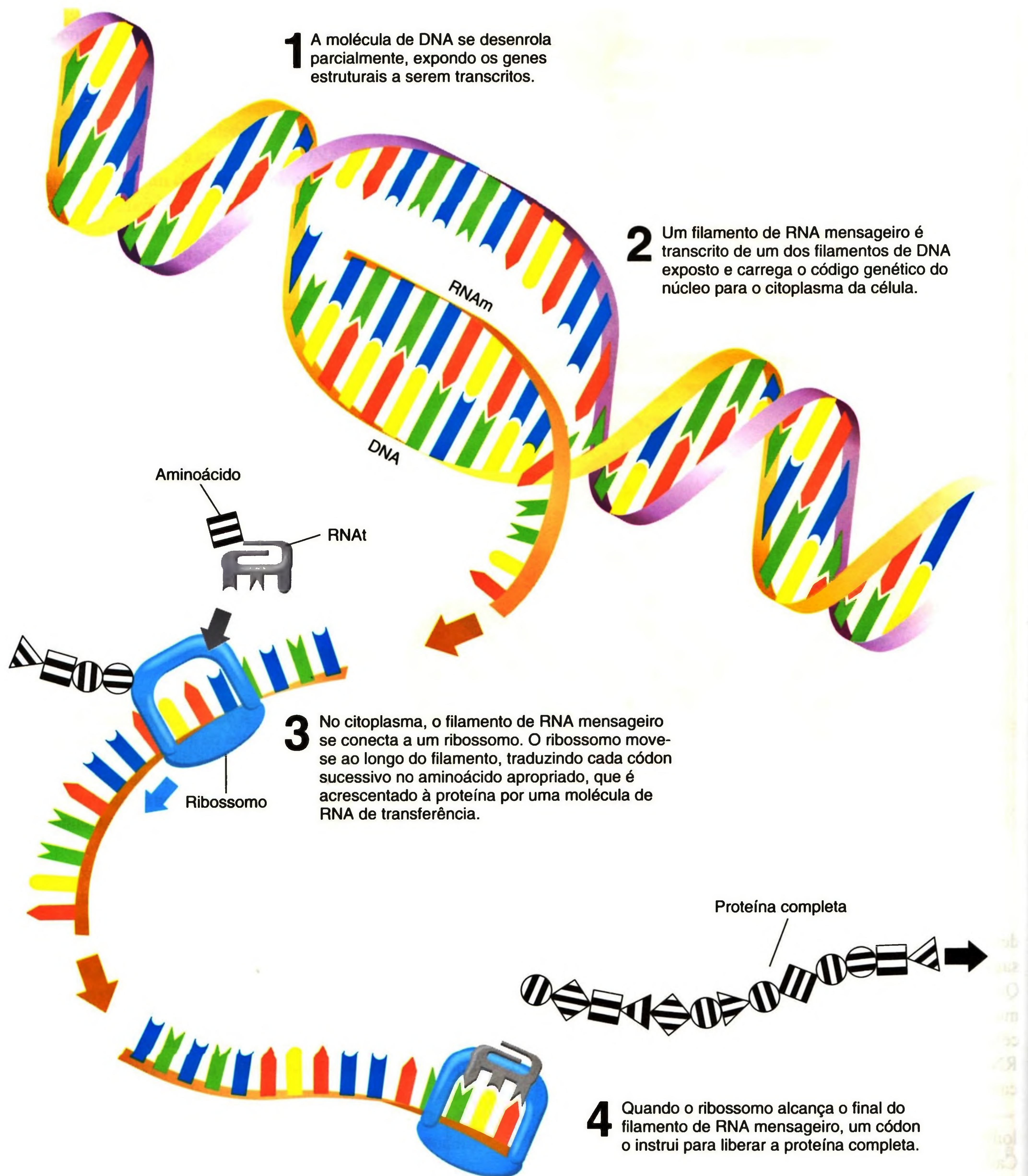


Figura 2.19 A expressão dos genes. A transcrição de um pedaço do DNA em filamento complementar do RNA mensageiro é seguida pela tradução do filamento do RNA mensageiro em uma proteína.



grande distância do conhecimento total (ver Collins e cols., 1997, 1998). Ainda há por enfrentar a árdua tarefa de identificar milhões de variações entre os genes humanos e descobrir como cada uma interage com outros genes e com o ambiente para influenciar o desenvolvimento de estruturas e funções humanas (Plomin, 2000).

Embora os biopsicólogos estejam mais interessados no conhecimento do genoma humano que possa ajudá-los a compreender o desenvolvimento do cérebro humano e seus processos psicológicos, esse conhecimento levará, inevitavelmente, a outras contribuições. Por exemplo, a identificação dos genes envolvidos em doenças acelerará muito o desenvolvimento de drogas preventivas e terapêuticas (Hazeltine, 1997). Ademais, determinar as diferenças genéticas entre várias populações humanas proporciona alternativa à análise paleontológica para inferir-se sobre os padrões de evolução e de migração de nossa espécie (Bertranpetit, 2000).

Muitos avanços serão alcançados no decorrer de nossa vida. Aquilo que parecia objeto da ficção científica já está ao nosso alcance.

O DNA mitocondrial

Por enquanto, discutimos apenas o DNA que compõe os cromossomos no núcleo da célula. De fato, você pode ter a impressão de que todo o DNA esteja no núcleo, mas ele não está. A mitocôndria das células também contém DNA (o *DNA mitocondrial*). As **mitocôndrias** são as estruturas geradoras de energia localizadas no citoplasma de cada célula. Todos os genes mitocondriais são herdados da mãe.



O DNA mitocondrial é de grande interesse para os cientistas por duas razões. A primeira refere-se às mutações no DNA mitocondrial implicadas na causa de vários transtornos. A segunda relaciona-se ao fato de que as mutações parecem ocorrer no DNA mitocondrial sob taxa razoavelmente consistente. Portanto, ele pode ser entendido como um relógio evolutivo. A análise de mutações no DNA mitocondrial pode confirmar a teoria, baseada em evidências paleontológicas, de que os hominídeos evoluíram na África e se espalharam pela Terra em uma série de migrações (Wallace, 1997) – ver Figura 2.20.



Revendo os Conceitos Aprendidos

Este é um bom lugar para você rever os conceitos aprendidos e verificar se está pronto para continuar. Preencha as lacunas com os termos mais adequados das três primeiras seções do capítulo. As respostas corretas são fornecidas na parte inferior da página. Antes de continuar, revise o material relacionado com os seus erros e omissões.

- O lado _____ da controvérsia *inato-ou-adquirido* diz que todo o comportamento é aprendido.
- O pensamento fisiológico-ou-psicológico recebeu reconhecimento oficial no século XVII, quando a Igreja Romana sancionou _____.
- No sentido darwiniano, _____ refere-se à capacidade de um organismo de sobreviver e produzir uma prole numerosa e fértil.
- Uma _____ é um grupo de organismos isolados do ponto de vista reprodutivo.
- Pensa-se que os mamíferos evoluíram dos _____ há aproximadamente 180 milhões de anos.
- Existem cinco famílias diferentes de primatas: os prossímios, os macacos do Novo Mundo, os macacos do Velho Mundo, os _____ e os _____.
- Os _____ são os mais próximos parentes vivos dos humanos; eles possuem aproximadamente 99% do mesmo material genético.
- Os primeiros hominídeos foram os _____.
- As características observáveis de um organismo são o seu _____; as características que ele pode transmitir para a sua prole por meio de seu material genético são o seu _____.
- O grau de _____ entre dois genes mede a sua proximidade no cromossomo.
- Cada gene estrutural contém a informação necessária para a produção de uma única _____.
- Os genes estruturais podem ser ligados e desligados por genes _____.
- O grande esforço internacional para mapear fisicamente os cromossomos humanos é conhecido como o projeto _____.

Respostas: (1) *nature*, (2) o dualismo cartesiano, (3) adaptação, (4) espécie, (5) répteis, (6) macacos, hominídeos, (7) chimpanzés, (8) Australopithecíneos, (9) fenótipo, genótipo, (10) ligação, (11) proteína, (12) operadores, (13) genoma humano.

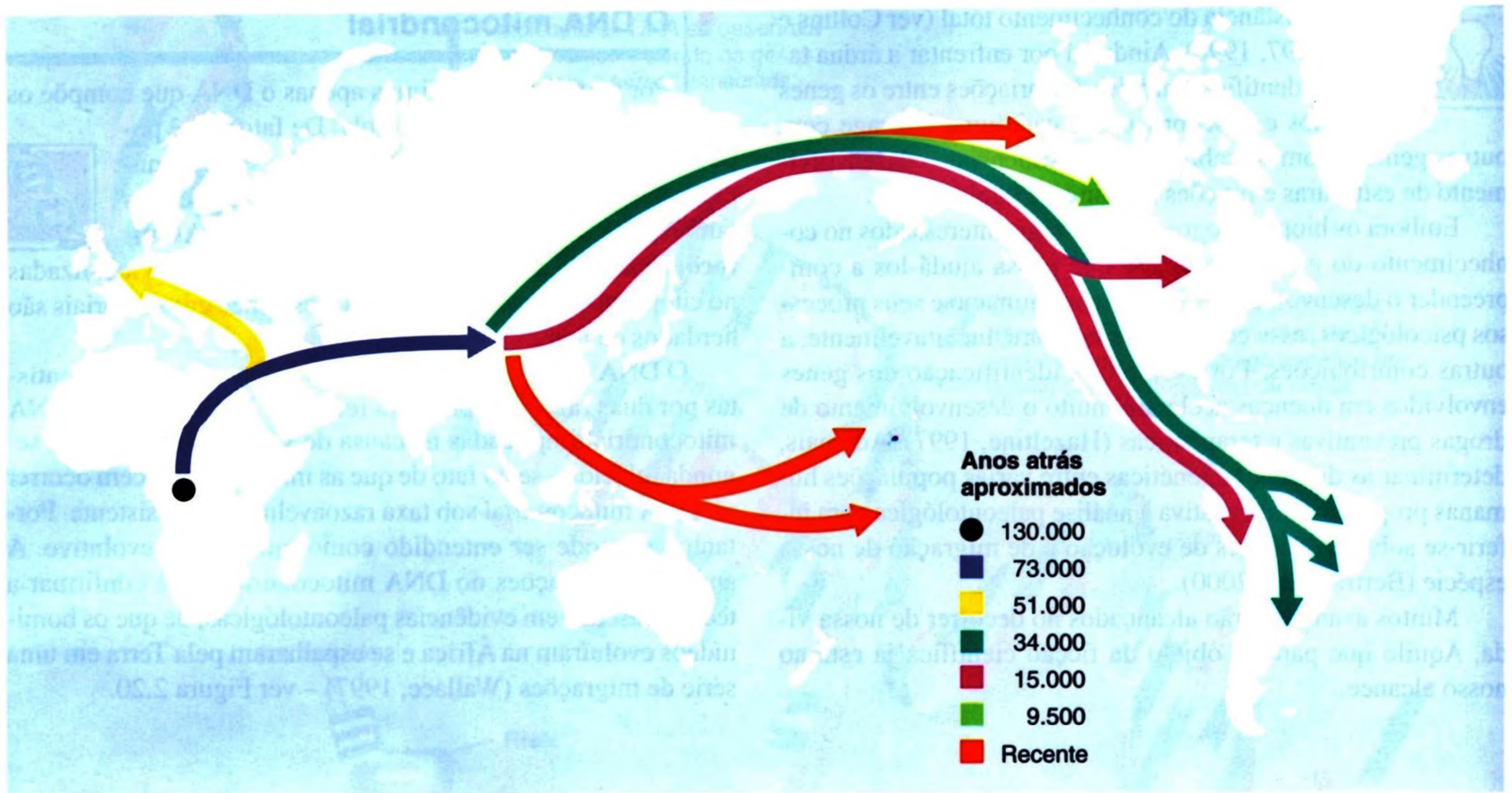


Figura 2.20 A análise do DNA mitocondrial indica que os homínidos evoluíram na África e se espalharam sobre a Terra em uma série de migrações. (Adaptada de Wallace, 1997.)

2.4

Desenvolvimento do comportamento: a interação de fatores genéticos e experiências

Esta seção do capítulo proporciona três exemplos clássicos de como os fatores genéticos e as experiências interagem para direcionar a ontogenia comportamental. A **ontogenia** consiste no desenvolvimento dos indivíduos ao longo da vida. A **filogenia**, por outro lado, é o desenvolvimento evolutivo de espécies através das eras.

■ Cruzamento seletivo de ratos “espertos” e de “obtusos” no labirinto

Você já aprendeu neste capítulo que a questão *inato-ou-adquirido* dominou o estudo do comportamento na primeira metade do século XX. A maioria dos psicólogos da época pensava que o comportamento se desenvolvia pela aprendizagem. Tryon (1934) em contraposição mostrou que os traços comportamentais podem ser reproduzidos de forma seletiva.

Tryon concentrou seus experimentos de cruzamento seletivo no comportamento que era o foco dos primeiros psicólogos em pesquisas sobre aprendizagem: cobaias correndo em labirintos. Tryon começou treinando um grupo heterogêneo de

ratos de laboratório a correr em um labirinto complexo. Os ratos recebiam alimento quando atingiam a caixa-objetivo. Tryon então cruzou as fêmeas e machos que haviam cometido erros com menos frequência durante o treinamento – ele chamava esses ratos de *espertos*. E cruzou as fêmeas e machos que haviam cometido erros com mais frequência no treinamento, chamando-os de *obtusos*.

Quando a prole dos ratos espertos e dos ratos obtusos cresceu, seu desempenho no labirinto foi avaliado. Então, os ratos mais espertos entre os espertos no labirinto foram cruzados entre si, assim como os mais obtusos entre os obtusos. Esse procedimento de cruzamento seletivo foi repetido por 21 gerações. Os descendentes das linhagens originais de Tryon estão disponíveis atualmente para aqueles interessados em estudá-los. Na oitava geração, quase não havia sobreposição no desempenho das duas linhagens. Com algumas exceções, a pior da linhagem dos espertos cometia menos erros do que o melhor da linhagem dos obtusos (ver Figura 2.21).

Para controlar a possibilidade de que o bom desempenho no labirinto fosse de algum modo transmitido de pai para filho

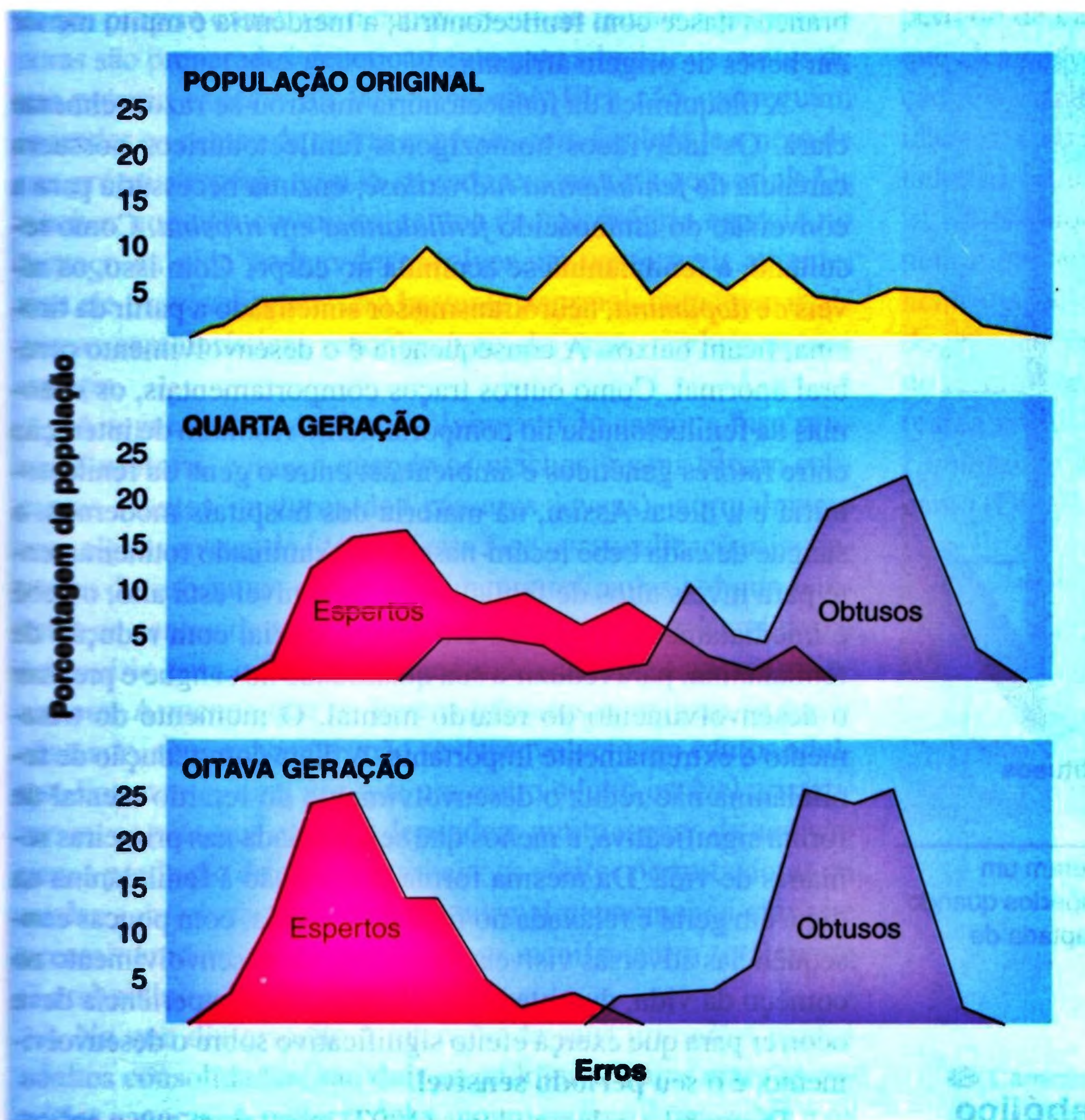


Figura 2.21 Cruzamento seletivo de linhagens de ratos espertos e obtusos no labirinto (Tryon, 1934).

por meio da aprendizagem, Tryon aplicou o *procedimento de controle de adoção cruzada*: ele testou filhotes espertos criados por pais obtusos e filhotes obtusos criados por pais espertos. Entretanto, os filhotes de ratos espertos cometeram poucos erros mesmo ao serem criados por pais obtusos. Já os filhotes de ratos obtusos cometeram muitos erros mesmo quando criados por pais espertos.

Desde os experimentos seminais de cruzamento seletivo realizados por Tryon, muitos traços do comportamento foram reproduzidos de forma seletiva. Entre eles, estão a atividade em campo aberto, a suscetibilidade ao sono induzido pelo álcool, a construção de ninhos pelos camundongos, a aprendizagem de esquiva em ratos e o acasalamento de drosófilas. De fato, parece que qualquer traço comportamental mensurável que varie entre os membros de uma espécie pode ser reproduzido de forma seletiva.

Uma questão geral importante levantada pelos estudos é que o cruzamento seletivo baseado em um traço comportamental normalmente carrega outros traços comportamentais. Isso indica que o traço comportamental usado como critério para o cruzamento seletivo não é o único influenciado pelos genes selecionados pelo cruzamento. Assim, para caracterizar a função comportamental dos genes selecionados, é necessário comparar o desempenho das linhagens reproduzidas de forma seletiva em

vários testes. Por exemplo, Searle (1949) comparou ratos espertos e obtusos no labirinto em 30 testes de comportamento diferentes e verificou que eles diferiam em muitos deles. O padrão das diferenças sugeria que os ratos espertos eram aprendizes de labirinto superiores não por serem mais inteligentes, mas porque eram menos emotivos.

Os estudos de acasalamento seletivo mostraram que os genes influenciam o desenvolvimento do comportamento. Essa conclusão de forma alguma implica que a experiência não o influencia. Essa questão foi ilustrada claramente por Cooper e Zuber (1958) em estudo clássico de ratos espertos e obtusos no labirinto. Os pesquisadores criaram ratos espertos e obtusos em dois ambientes: (1) ambiente pobre (gaiola de tela) ou (2) ambiente rico (gaiola de tela que continha túneis, rampas, efeitos visuais e outros objetos para estimular o interesse). Quando os ratos obtusos atingiram a maturidade, eles faziam um número significativamente maior de erros do que os espertos apenas se tivessem sido criados no ambiente pobre (ver Figura 2.22). Aparentemente, ambientes ricos no começo da vida podem superar os efeitos negativos de genes desprivilegiados. De fato, os ratos criados em ambientes ricos desenvolvem córtex cerebral mais grosso do que os criados em ambientes pobres (Bennett e cols., 1964).

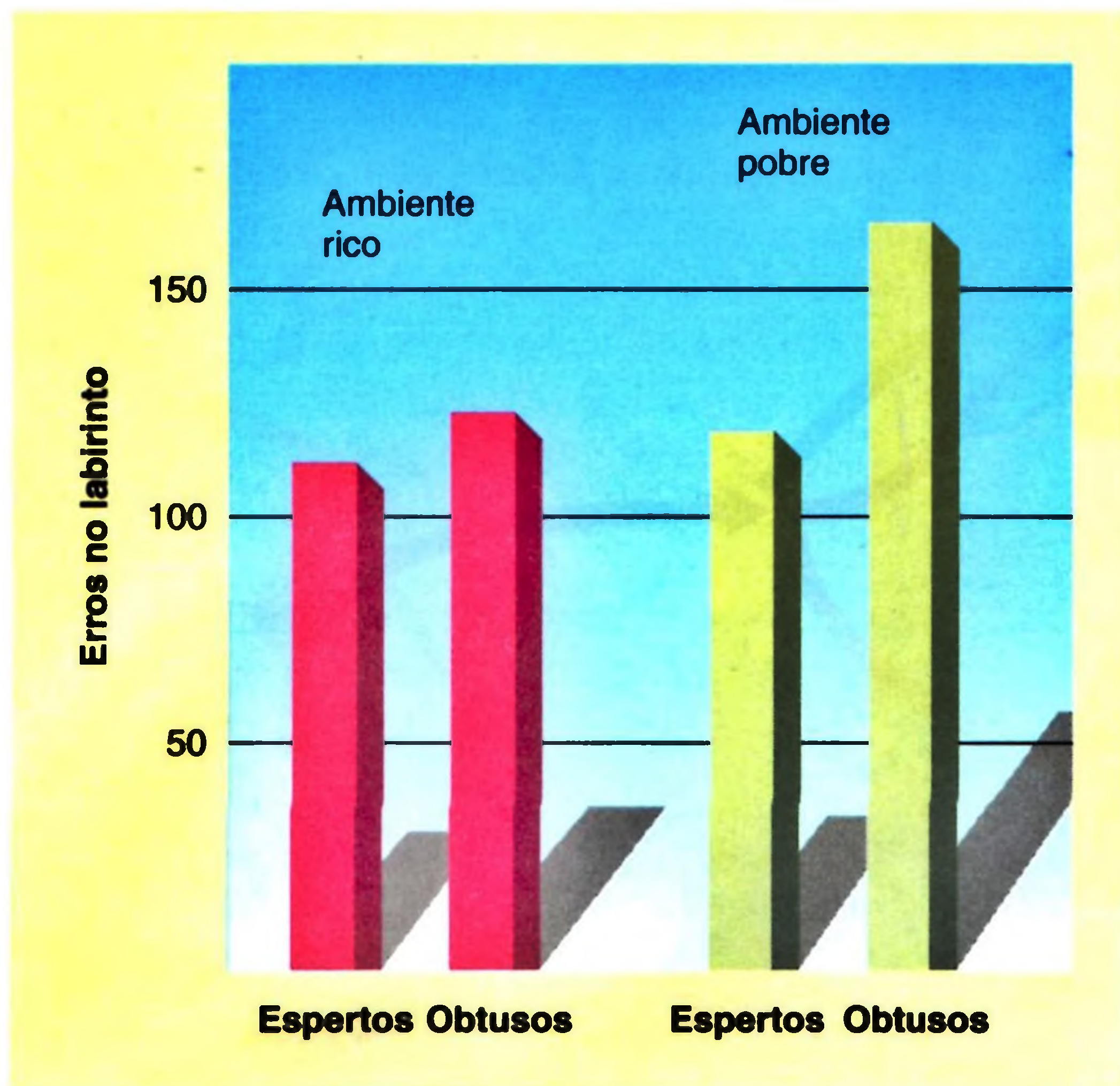


Figura 2.22 Os ratos obtusos no labirinto não cometeram um número significativamente maior de erros do que os espertos quando ambos os grupos foram criados em ambiente rico. (Adaptada de Cooper e Zubek, 1958.)

■ Fenilcetonúria: transtorno metabólico causado por um único gene

Ao contrário do que se poderia esperar, muitas vezes é mais fácil compreender a genética de um transtorno comportamental do que a genética do comportamento normal. A razão é que muitos genes influenciam o desenvolvimento de determinada característica comportamental normal, mas apenas um gene anormal pode ser necessário para alterá-lo (ver Plomin, 1995). Um bom exemplo disso é o transtorno neurológico **fenilcetonúria**.



A fenilcetonúria foi descoberta em 1934 quando um dentista norueguês, Asbjörn Fölling, notou odor peculiar na urina de seus dois filhos com retardo mental. Ele supôs corretamente que o odor estaria relacionado ao transtorno e mandou analisar a urina. Níveis elevados de **ácido fenilpirúvico** foram encontrados nas duas amostras. Motivado por sua descoberta, Fölling identificou outras crianças retardadas com níveis altos de ácido fenilpirúvico na urina. Concluiu, então, que essa subpopulação de crianças retardadas sofria do mesmo transtorno. Além do retardo mental, os sintomas da fenilcetonúria incluem vômitos, convulsões, hiperatividade e irritabilidade.

O padrão de transmissão da fenilcetonúria nas genealogias dos indivíduos afetados indica uma única mutação genética. Aproximadamente uma em cada 100 pessoas de descendência europeia portam o gene da fenilcetonúria. Porém, como o gene é recessivo, ela apenas afeta indivíduos homocigotos (aqueles que herdaram um gene para a fenilcetonúria de seu pai e de sua mãe). Nos Estados Unidos, cerca de um em cada 10.000 bebês

brancos nasce com fenilcetonúria; a incidência é muito menor em bebês de origem africana.

A bioquímica da fenilcetonúria mostrou-se razoavelmente clara. Os indivíduos homocigotos fenilcetonúricos possuem carência de *fenilalanina hidroxilase*, enzima necessária para a conversão do aminoácido *fenilalanina* em *tirosina*. Como resultado, a fenilalanina se acumula no corpo. Com isso, os níveis de *dopamina*, neurotransmissor sintetizado a partir da tirosina, ficam baixos. A consequência é o desenvolvimento cerebral anormal. Como outros traços comportamentais, os sintomas da fenilcetonúria no comportamento resultam de interação entre fatores genéticos e ambientais: entre o gene da fenilcetonúria e a dieta. Assim, na maioria dos hospitais modernos, o sangue de cada bebê recém-nascido é examinado rotineiramente para níveis altos de *fenilalanina*. Se o nível está alto, o bebê é imediatamente colocado em dieta especial com redução de fenilalanina, para reduzir a sua quantidade no sangue e prevenir o desenvolvimento do retardo mental. O momento do tratamento é extremamente importante. A dieta com redução de fenilalanina não reduz o desenvolvimento do retardo mental de forma significativa, a menos que seja iniciada nas primeiras semanas de vida. Da mesma forma, a restrição à fenilalanina na dieta em geral é relaxada no final da infância, com poucas consequências adversas visíveis. O período de desenvolvimento no começo da vida, durante o qual determinada experiência deve ocorrer para que exerça efeito significativo sobre o desenvolvimento, é o seu **período sensível**.

Diamond e colaboradores (1997) mostraram que a aplicação precoce da dieta-padrão de redução de fenilalanina diminui, mas não previne, o desenvolvimento de déficits cognitivos. Crianças fenilcetonúricas que seguem a dieta especial apresentaram desempenho mais fraco do que crianças saudáveis em testes de capacidade cognitiva. Esse achado é consistente com o fato de que os níveis sanguíneos de fenilalanina em crianças fenilcetonúricas que seguem as dietas com redução de fenilalanina tendem a permanecer acima do normal. Os déficits cognitivos observados por Diamond e colaboradores (por exemplo, déficits na capacidade de inibir respostas inadequadas) sugerem lesão no lobo pré-frontal. Diamond recomenda aplicar em todas as crianças fenilcetonúricas dietas mais rígidas de redução da fenilalanina.

■ O desenvolvimento do canto nos pássaros

Na primavera, os cantos de pássaros ameaçam machos coespecíficos invasores e atraem parceiras potenciais. Os machos de cada espécie cantam cantos semelhantes, facilmente distinguidos dos de outras espécies. Há, também, dialetos reconhecíveis dentro de cada espécie (ver Ball e Hulse, 1998).

Estudos do desenvolvimento ontogenético do canto dos pássaros sugerem seu desenvolvimento em duas fases (ver Mooney, 1999). A primeira, a **fase sensorial**, começa alguns dias após o ovo chocar. Embora os pássaros jovens não cantem nessa fase, formam memórias dos cantos dos adultos que eles ouvem. Mais tarde, essas memórias guiam o desenvolvimento

de seu próprio canto. Os machos jovens de muitas espécies canoras são preparados geneticamente para adquirir os cantos de sua própria espécie na fase sensorial. Eles não conseguem aprender os cantos de outras espécies com facilidade e nem de sua própria espécie se não os ouvirem na fase sensorial. Os machos que não ouvem os cantos de sua própria espécie no começo da vida podem desenvolver um canto mais adiante, mas ele provavelmente será bastante anormal, com apenas algumas características reconhecíveis do canto maduro de sua espécie.

A segunda fase do desenvolvimento do canto, a **fase sensório-motora**, começa quando os machos jovens trinam subcantos (cantos imaturos dos pássaros jovens), normalmente com alguns meses de idade. Nessa fase, as vocalizações incoerentes de subcantos são gradualmente refinadas até que lembrem os cantos de seus tutores adultos. O *feedback* auditivo é necessário para o desenvolvimento do canto na fase sensório-motora. A menos que os jovens pássaros consigam se ouvir cantando, seus subcantos não se desenvolvem em cantos adultos. Entretanto, uma vez que um canto adulto estável cristaliza-se, os pássaros canoros dependem muito menos da audição para a produção de cantos normais; os efeitos perturbadores da surdez sobre o canto adulto são normalmente menos graves e necessitam de vários meses para se manifestarem totalmente (Lombardino e Nottebohm, 2000).

No que diz respeito à retenção de seus primeiros cantos adultos consolidados, são dois os padrões comuns entre as espécies canoras. A maioria delas, como os tentilhões-zebra e os pardais de coroa branca, que são bastante estudados, é de *aprendizes limitados pela idade*. Nessas espécies, os cantos adultos, uma vez consolidados, permanecem imutáveis pelo resto da vida dos pássaros. Em comparação, algumas espécies são *aprendizes livres*, capazes de adicionar novos cantos ao seu repertório no decorrer de suas vidas. Por exemplo, ao final de cada estação de acasalamento, os canários machos retornam de



Figura 2.23 Machos de tentilhão-zebra (aprendizes limitados pela idade) e machos de canário (aprendizes livres) são objetos comuns de pesquisas sobre o desenvolvimento do canto nos pássaros. (Ilustração gentilmente fornecida por *Trends in Neuroscience*; fotografia original de Arturo Alvarez-Buylla.)

período de canto estável para de canto plástico – período em que eles podem acrescentar novos cantos para a próxima estação. Os machos de tentilhão-zebra (aprendizes limitados pela idade) e os machos de canário (aprendizes livres) são apresentados na Figura 2.23.

A Figura 2.24 consiste de versão simplificada do circuito neural que controla o canto no canário. Ele tem dois componentes principais: o caminho motor descendente e o caminho do prosencéfalo anterior. O *caminho motor descendente* desce do centro vocal superior de cada lado do cérebro para a siringe (caixa vocal) do mesmo lado; medeia a produção do canto. O *caminho do prosencéfalo anterior* medeia a aprendizagem do canto (Doupe, 1993; Vicario, 1991).

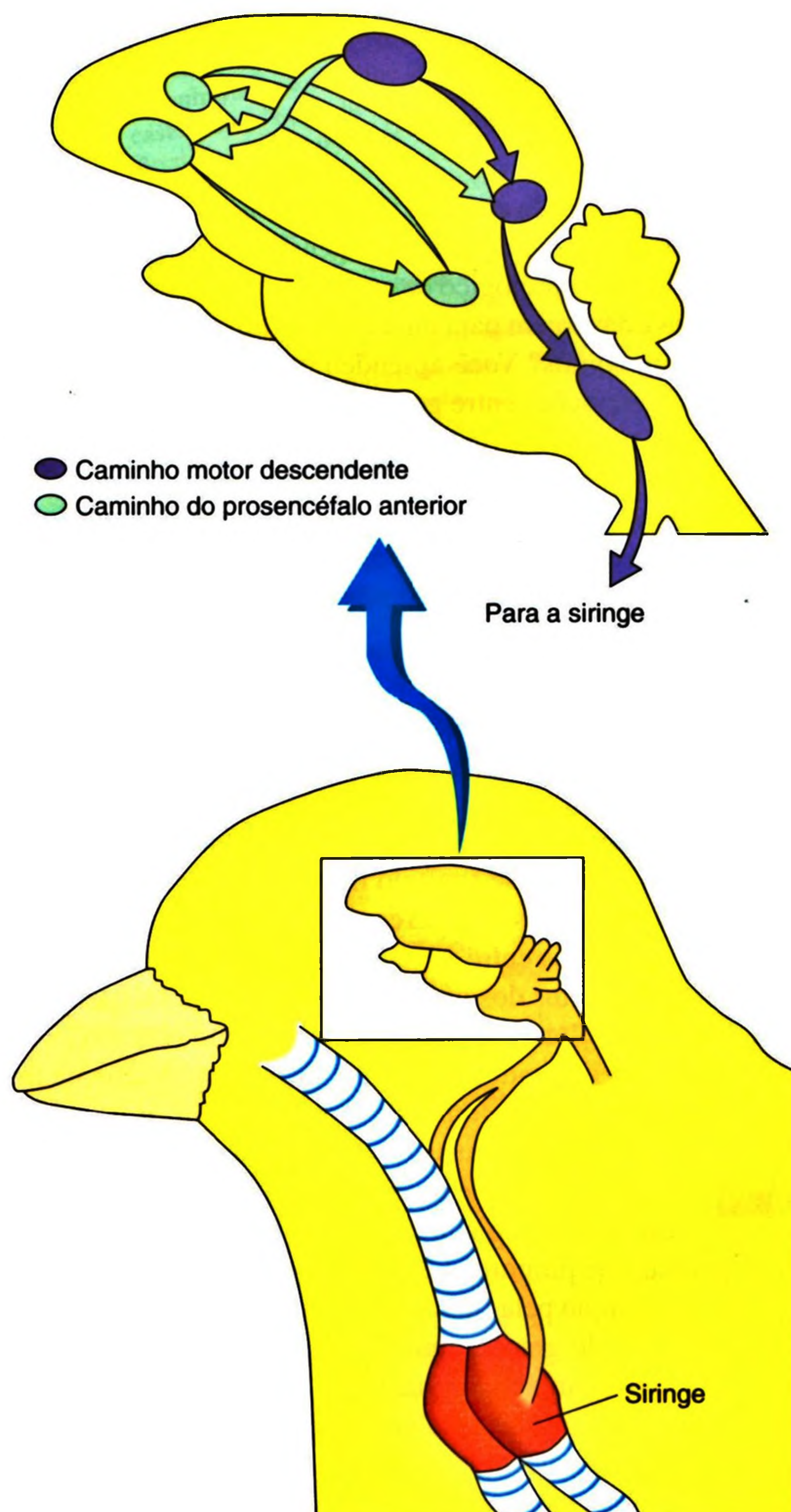


Figura 2.24 O caminho nervoso responsável pela produção de aprendizagem do canto no canário macho.

O circuito do canto do canário é notável em quatro aspectos (ver Mooney, 1999). Em primeiro lugar, o caminho motor descendente esquerdo desempenha papel mais importante no canto do que o caminho motor descendente direito (como a dominância do hemisfério esquerdo para a linguagem em seres humanos). Em segundo, o centro vocal superior é quatro vezes maior em canários machos do que em fêmeas (ver MacDougall-Shackleton e Ball, 1999). Em terceiro, a cada primavera, à medida que o canário macho prepara o seu novo repertório de cantos para a sedução do verão, as estruturas que controlam o canto em seu cérebro dobram de tamanho, dimi-

nuindo novamente no outono. Essa explosão primaveril de crescimento cerebral e canto é desencadeada por níveis elevados do hormônio testosterona, que resultam do aumento da luz diurna (Tramontin e Brenowitz, 2000). Em quarto lugar, o aumento sazonal em tamanho das estruturas cerebrais que controlam o canto resulta do crescimento de neurônios novos, e não do crescimento de neurônios já existentes (Tramontin, Hartman e Brenowitz, 2000) – resultado que é notável, pois, até recentemente, supunha-se que o crescimento de novos neurônios em vertebrados adultos era impossível.

2.5

A genética das diferenças psicológicas humanas

Até aqui, este capítulo enfocou três tópicos – a evolução humana, a genética e a interação entre a genética e a experiência no desenvolvimento ontológico de características psicológicas. Os três tópicos convergem para uma questão fundamental: por que somos como somos? Você aprendeu que cada um de nós é o *produto de interações entre genes e experiências* e que os efeitos dos genes e da experiência sobre o desenvolvimento do indivíduo são inseparáveis – lembre-se da *metáfora do músico tocando flauta na montanha*. Contudo, estou levantando tais questões uma última vez porque esta seção final do capítulo focaliza uma questão evolutiva fundamentalmente diferente das que discutimos até agora.

de da música resultaria de diferenças: alguns sendo flautistas experientes e outros nunca havendo tocado antes. Da mesma forma, os geneticistas comportamentais avaliam atributo comportamental de determinado grupo (por exemplo, o QI de humanos) e questionam qual *proporção da variação resulta de diferenças genéticas*, ou de diferenças na experiência.

Para avaliar as contribuições relativas dos genes e da experiência para o desenvolvimento de diferenças em atributos psicológicos, os *geneticistas comportamentais estudam indivíduos de similaridade genética variada*. Por exemplo, eles, muitas vezes, comparam **gêmeos idênticos** (gêmeos monozigotos), que se desenvolveram a partir do mesmo zigoto e, assim, são geneticamente idênticos, com **gêmeos fraternos** (gêmeos dizigotos), que se desenvolveram a partir de dois zigotos e, assim, não são mais semelhantes do que qualquer par de irmãos. Os estudos de gêmeos idênticos e fraternos separados na infância e adotados são particularmente informativos sobre as contribuições relativas da genética e da experiência para as diferenças no desenvolvimento psicológico humano. O mais abrangente desses estudos é o Minnesota Study of Twins Reared Apart (ver Bouchard e Pedersen, 1998).

■ O desenvolvimento individual e o desenvolvimento de diferenças entre indivíduos

Por enquanto, este capítulo lidou com o desenvolvimento de indivíduos. O restante do capítulo lida com o desenvolvimento de diferenças entre os indivíduos. No desenvolvimento individual, os efeitos dos genes e da experiência são inseparáveis. No desenvolvimento das diferenças entre os indivíduos, eles podem ser separados. Essa distinção é extremamente importante, mas confunde muitas pessoas. Retornemos à metáfora do músico para explicá-la.



A música de um flautista é o produto da interação do músico com a flauta. Portanto, não faz sentido perguntar que proporção da música é produzida pelo músico e que proporção pela flauta. Contudo, se avaliarmos a forma de tocar flauta de grande amostra de indivíduos, poderíamos estimar estatisticamente o quanto as diferenças entre eles na qualidade de sua música resulta de diferenças nos próprios indivíduos, em vez de diferenças em seus instrumentos. Por exemplo, se seleccionássemos 100 peruanos de forma aleatória e aplicássemos um teste com uma flauta profissional, provavelmente verificaríamos que a maior parte da variação na qualida-

■ O estudo de Minnesota

O estudo de Minnesota de gêmeos que cresceram separadamente envolveu 59 pares de gêmeos idênticos e 47 pares de gêmeos fraternos que cresceram separadamente, bem como o mesmo número de pares de gêmeos idênticos e fraternos que haviam crescido juntos. Suas idades variavam de 19 a 68 anos. Cada gêmeo foi levado à Universidade de Minnesota para aproximadamente 50 horas de testes, que se concentravam na avaliação da inteligência e da personalidade. Será que os gêmeos idênticos adultos que cresceram separados seriam semelhantes por serem geneticamente idênticos, ou seriam diferentes porque haviam crescido em ambientes familiares diferentes?

Os resultados do estudo de Minnesota de gêmeos que cresceram separadamente mostraram-se notavelmente consistentes – internamente e entre as várias dimensões cognitivas e da personalidade estudadas e externamente, com os achados de outros estudos semelhantes. De modo geral, os gêmeos idênticos adultos eram substancialmente mais semelhantes entre si em todas as dimensões psicológicas do que os gêmeos fraternos adultos, quer os gêmeos do par tenham crescido no mesmo ambiente familiar ou não (ver Turkheimer, 2000). O efeito sobre a inteligência geral (conforme avaliado pela Wechsler Adult Intelligence Scale) foi o mais pesquisado nesses estudos. A Figura 2.25 ilustra o padrão geral de descobertas (ver Bouchard, 1998).

Os resultados do estudo de Minnesota foram amplamente divulgados pela imprensa. Infelizmente, o significado dos resultados foi distorcido em muitos momentos. Às vezes, a má representação da ciência pela mídia popular não causa problemas – pelo menos não muitos. Este não foi o caso. As crenças errôneas das pessoas sobre as origens da inteligência e da personalidade humanas são traduzidas, com frequência, para práticas e atitudes sociais inapropriadas e discriminatórias. O seguinte artigo de jornal ilustra como os resultados do estudo de Minnesota foram distorcidos para o público.

Essa história é enganosa de quatro maneiras. Você não deve ter dificuldade para enxergar a primeira: ela transborda pensamento do tipo *inato-ou-adquirido*, e todas as concepções errôneas associadas a ele. Em segundo lugar, concentrando-se

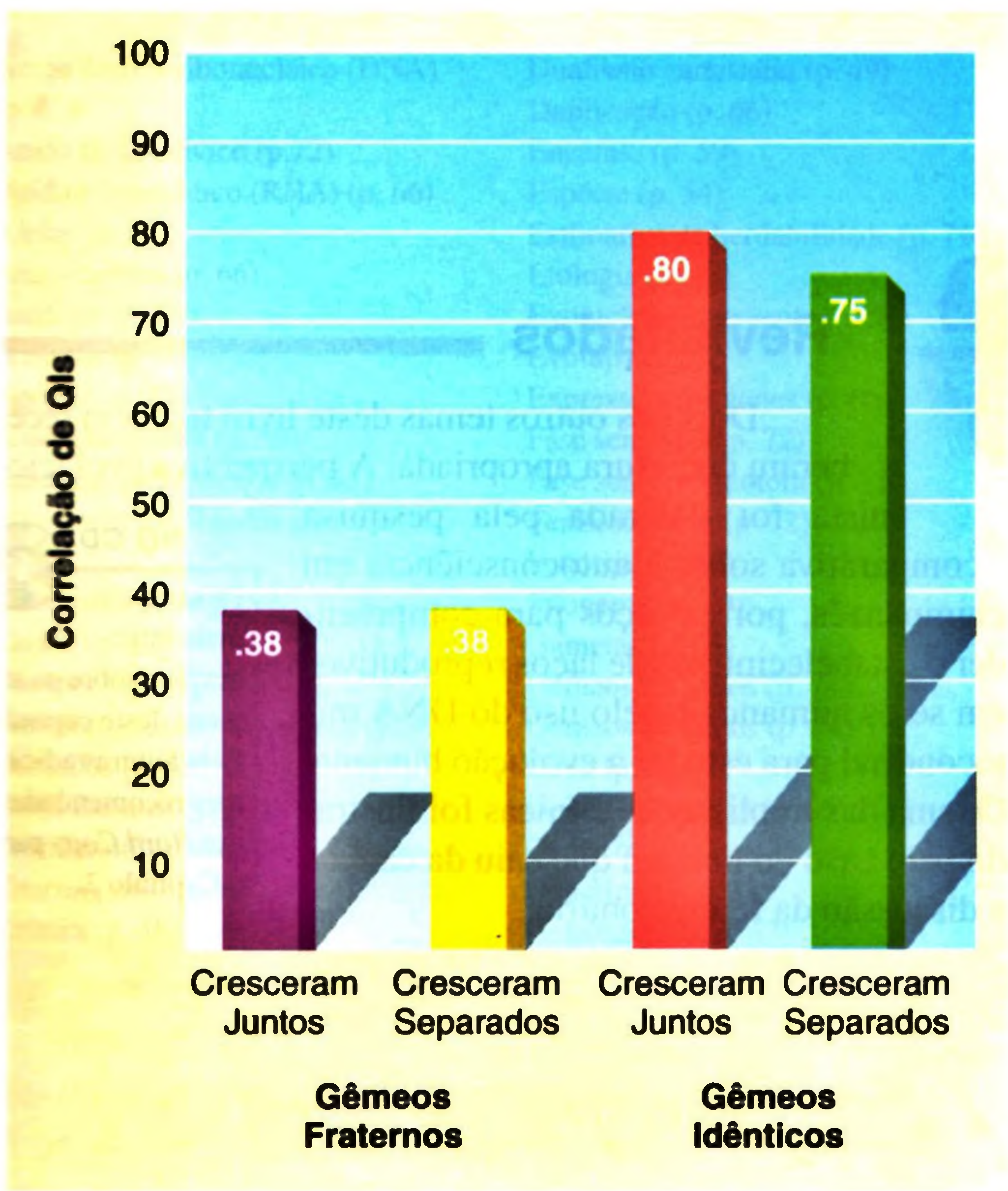
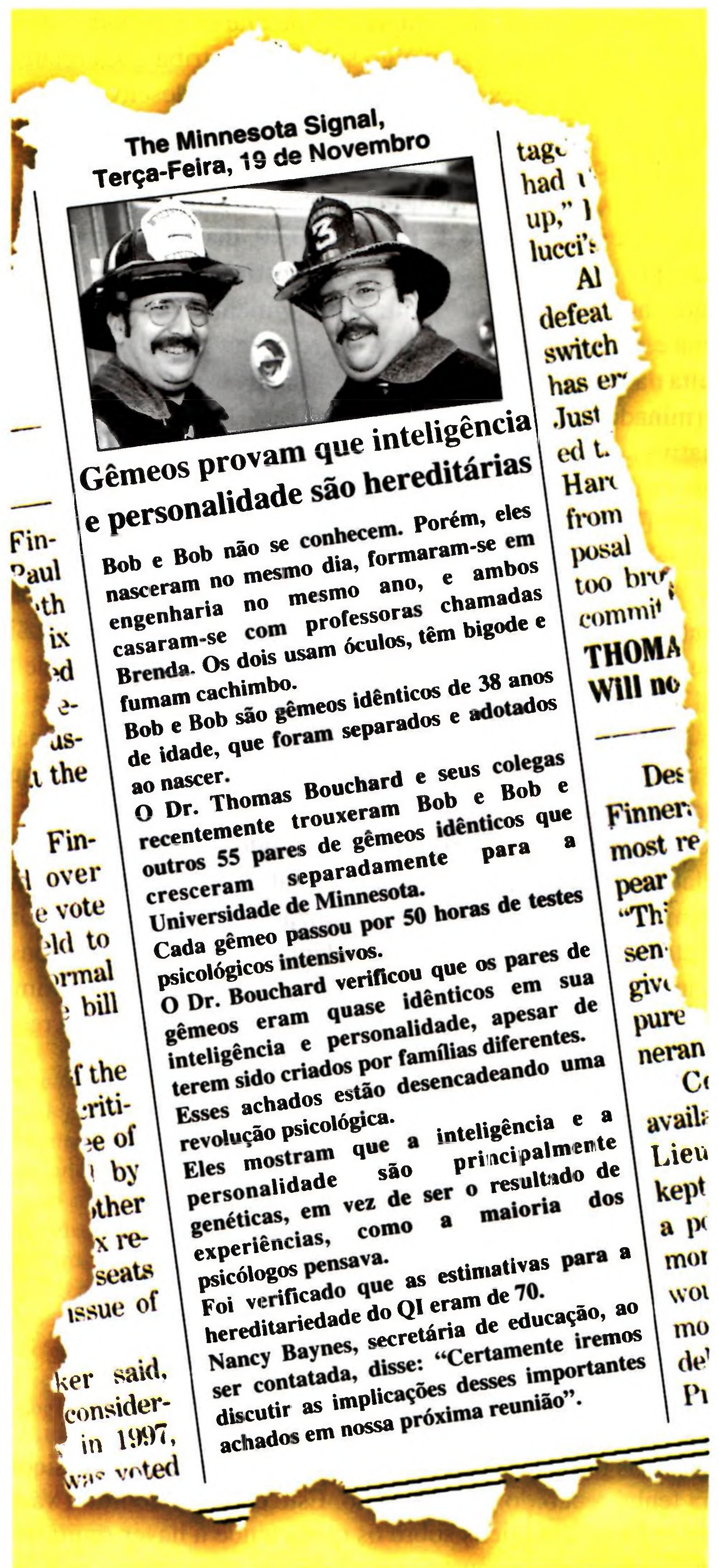


Figura 2.25 A correlação dos quocientes de inteligência (QIs) de gêmeos idênticos e fraternos que cresceram juntos ou separados.



nas similaridades entre Bob e Bob, a história dissemina a impressão de que eles (e os outros pares de gêmeos monozigotos que crescem separadamente) são idênticos do ponto de vista cognitivo. Eles não são. É fácil produzir uma longa lista de semelhanças entre duas pessoas quaisquer se você fizer perguntas suficientes e ignorar as dessemelhanças. Em terceiro, a história causa a impressão de que os resultados do estudo de Minnesota são revolucionários. Ao contrário, a importância do estudo está principalmente no fato de que ele constitui uma confirmação particularmente minuciosa dos resultados de estudos de adoção anteriores. Em quarto lugar, e mais importante ain-



da, a história cria a falsa impressão de que os resultados do estudo de Minnesota dizem algo sobre as contribuições relativas dos genes e da experiência para o desenvolvimento da inteligência e da personalidade. Eles não o fazem, e nem os resultados de nenhum outro estudo de adoção. É verdade que Bouchard e seus colegas estimaram a herdabilidade do QI como 0,70, mas eles não concluíram que o QI é 70% genético. Uma **estimativa de herdabilidade** não diz respeito ao desenvolvimento individual, ela é uma estimativa numérica da proporção da variabilidade que resulta da variação genética de determinada característica em determinado estudo (ver Plomin e DeFries, 1998). Assim, as estimativas de herdabilidade nos falam da contribuição das diferenças genéticas para as diferenças fenotípicas entre os indivíduos. Elas não dizem nada sobre as contribuições relativas dos genes e da experiência para o desenvolvimento dos indivíduos.

O conceito de estimativas de herdabilidade pode ser bastante confuso. Sugiro que você faça uma pausa aqui e reflita com cuidado sobre essa definição. A metáfora da flauta de Pã irá ajudar.

A amplitude da estimativa de herdabilidade de determinado estudo depende da variação genética e ambiental a partir da qual ela foi calculada. Portanto, não pode ser aplicada para outros tipos de situações. Por exemplo, no estudo de Minnesota, havia relativamente pouca variação ambiental. Todos os indivíduos haviam crescido em países industrializados (por exemplo, a Grã-Bretanha, o Canadá e os Estados Unidos), com pais que conseguiram cumprir com os padrões rígidos para a adoção. Assim, a maior parte da variação na inteligência e na personalidade resul-

tava da variação genética. Se os gêmeos tivessem sido separadamente adotados por nobres europeus, por tribos africanas, por ciganos caçadores, por astros do rap de Los Angeles, por executivos publicitários londrinos e por oficiais do exército argentino, as estimativas de herdabilidade resultantes para o QI e a personalidade provavelmente teriam sido mais baixas. Bouchard e seus colegas enfatizam essa questão em seus artigos. Ainda assim, os estudos de cruzamento seletivo em animais de laboratório e os estudos de gêmeos em seres humanos não revelaram diferenças psicológicas que não tenham componente genético – mesmo em gêmeos com mais de 80 anos (McClearn e cols., 1997). De fato, entre a infância e a adolescência, as crianças adotadas ficam cada vez mais semelhantes aos seus pais biológicos em capacidade cognitiva (Plomin e cols., 1997).

Um aspecto comumente esquecido sobre o papel dos fatores genéticos no desenvolvimento de diferenças psicológicas humanas é que as diferenças genéticas promovem diferenças psicológicas que influenciam a experiência (ver Plomin e Neiderhiser, 1992). A princípio, essa afirmação parece paradoxal, já que somos condicionados a pensar nos genes e na experiência como influências separadas. Entretanto, já existem evidências amplas de que indivíduos com cargas genéticas semelhantes tendem a procurar ambientes e experiências semelhantes. Por exemplo, indivíduos cuja carga genética promove a agressão são mais propensos a se envolverem em atividades agressivas (por exemplo, futebol americano ou lutas). Provavelmente essas experiências contribuem para o desenvolvimento de tendências agressivas.

Temas



Este capítulo introduziu os tópicos da evolução, da genética e do desenvolvimento; seu foco unificador, porém, foi refletir de forma clara sobre a biologia do comportamento. Não é de surpreender, então, que, dos quatro temas principais deste livro, o de refletir sobre a biopsicologia tenha recebido mais atenção. Este capítulo abordou vários temas biopsicológicos sobre os quais tende a haver muita confusão e procurou convencer você de que existem maneiras melhores de pensar sobre eles. Os ícones indicando a reflexão sobre a biopsicologia marcaram pontos no capítulo em que você foi encorajado a afiar o seu pensamento sobre a dicotomia fisiológico-ou-psicológico, a questão *inato-ou-adquirido*, a evolução humana, as implicações biopsicológicas do projeto genoma humano e a genética das diferenças psicológicas humanas.

Revisitados

Dois dos outros temas deste livro também receberam cobertura apropriada. A perspectiva evolucionista foi ilustrada pela pesquisa comparativa sobre a autoconsciência em chimpanzés, por esforços para compreender o estabelecimento de laços reprodutivos em seres humanos e pelo uso do DNA mitocondrial para estudar a evolução humana. O tema das implicações clínicas foi ilustrado pelo caso do homem que caiu da cama e a discussão da fenilcetonúria.

NO CD



Procurando mais informações sobre os tópicos deste capítulo? Para leituras adicionais recomendadas, ver *Hard Copy* para o Capítulo 2.

On-line

- <http://serendip.brynmawr.edu/Mind/Table.html> Este *site* concentra-se na história do problema mente-corpo desde a época de Descartes.
- <http://home.att.net/~xchar/tna/ledoux.htm> *inato-ou-adquirido*, genética ou experiência? Joseph E. LeDoux descreve os problemas da dicotomia *inato-ou-adquirido*.
- <http://www.anth.ucsb.edu/projects/human/evpsichfaq.html> Este *site* dedica-se a questões frequentes sobre a psicologia evolucionista.

Pense a respeito

1. O pensamento *inato-ou-adquirido* sobre a inteligência é usado, às vezes, como desculpa para a discriminação racial. Como pode a abordagem interacionista, defendida neste capítulo, servir de base para argumentar contra práticas discriminatórias?
2. Imagine que você é professor de biopsicologia. Um de seus alunos pergunta se a depressão é fisiológica ou psicológica. O que você diria?
3. A genética moderna pode prevenir a tragédia de uma vida condenada pela herdabilidade; os embriões podem ser examinados para algumas doenças genéticas. Mas o que constitui uma doença? A triagem genética deve ser usada para escolher as características de uma criança? Se a resposta for sim, quais características?
4. No ano de 2030, grande empresa exige que todos os candidatos a executivos façam um teste. Como resultado, alguns perdem o seu emprego, e outros perdem o seguro-saúde. Discuta.
5. “Todos os homens são iguais.” Discuta.

NO CD



Estudando para uma prova? Experimente os *Practice Tests* para o Capítulo 2.

Palavras-chave

Ácido desoxirribonucléico (DNA) (p. 65)
 Ácido fenilpirúvico (p.72)
 Ácido ribonucléico (RNA) (p. 66)
 Alelos (p. 63)
 Aminoácidos (p. 66)
 Análogo (p. 59)
 Anfíbios (p. 55)
 Aptidão (p. 53)
 Assomatognosia (p. 50)
 Bases de nucleotídeos (p. 65)
 Características ligadas ao sexo (p. 65)
 Circunvoluções (p. 59)
 Códon (p. 67)
 Coespecíficos (p. 55)
 Comportamentos instintivos (p. 49)
 Cordados (p. 55)
 Cromossomos (p. 63)
 Cromossomos sexuais (p. 65)
Crossing over (p. 65)
 Cultura (p. 48)

Dualismo cartesiano (p. 49)
 Duplicação (p. 66)
 Encéfalo (p. 59)
 Espécie (p. 54)
 Estimativa de herdabilidade (p. 76)
 Etologia (p. 49)
 Evolução convergente (p. 59)
 Evoluir (p. 53)
 Expressão dos genes (p. 66)
 Fase sensorial (p. 72)
 Fase sensorio-motora (p. 73)
 Fenilcetonúria (p. 72)
 Fenótipo (p. 62)
 Filogenia (p. 70)
 Gametas (p. 63)
 Gêmeos fraternos (p. 74)
 Gêmeos idênticos (p. 74)
 Gene (p. 62)
 Genes estruturais (p. 66)
 Genes operadores (p. 66)
 Genótipo (p. 62)
 Heterozigoto (p. 62)

Hominídeos (p. 55)
 Homólogos (p. 59)
 Homozigoto (p. 62)
 Irregularidades (p. 59)
 Ligação genética (p. 64)
 Linhagens puras (p. 62)
 Mamíferos (p. 55)
 Mapas genéticos (p. 65)
 Meiose (p. 63)
 Mitocôndrias (p. 69)
 Mitose, (p. 63)
 Monogamia, (p. 61)
 Mutações (p. 66)
 Ontogenia (p. 70)
 Período sensível (p. 72)
 Poliandria (p. 61)
 Poliginia (p. 60)
 Pré-adaptação (p. 59)
 Primatas (p. 55)
 Projeto genoma humano (p. 67)
 Proteínas (p. 66)

Proteínas que se ligam ao DNA (p. 66)
 Questão *inato-ou-adquirido* (p. 49)
 Ribossomos (p. 67)
 RNA mensageiro (p. 67)
 RNA transportador (p. 67)
 Seleção natural (p. 53)
 Traço dominante (p. 62)
 Traços dicotômicos (p. 62)
 Traços recessivos (p. 62)
 Tronco encefálico (p. 59)
 Vertebrados (p. 55)
 Zigoto (p. 63)

NO CD



Precisa de ajuda para estudar os termos fundamentais deste capítulo? Veja os lembretes eletrônicos para o Capítulo 2.

3

Capítulo



A anatomia do sistema nervoso

Sistemas, estruturas e células que compõem o sistema nervoso

- 3.1 O *layout* geral do sistema nervoso
- 3.2 As células do sistema nervoso
- 3.3 Técnicas neuroanatômicas e orientações
- 3.4 A medula espinal
- 3.5 As cinco grandes divisões do cérebro
- 3.6 As principais estruturas do cérebro

Para compreender o que o cérebro faz, é essencial entender o que ele é – saber os nomes e localizações de suas partes principais e como elas se conectam entre si. Este capítulo introduz estes fundamentos da anatomia cerebral.

Antes de começar o capítulo, quero me desculpar pela falta de visão demonstrada pelos primeiros neuroanatomistas em sua escolha de nomes para as estruturas neuroanatômicas – mas como eles poderiam ter previsto que o latim e o grego, línguas universais para as pessoas educadas em sua época, não

seriam obrigatórias nas universidades dos nossos tempos? Para ajudá-lo, fornecerei os significados literais de muitos termos anatômicos e manterei este capítulo o mais breve e direto possível, abordando apenas as estruturas mais importantes. Ainda assim, não há como negar que este capítulo exige um esforço extra. Posso assegurar-lhe, contudo, que será um esforço empregado de forma adequada. O conhecimento sobre a estrutura básica do cérebro é o primeiro passo necessário para compreender suas funções psicológicas.

3.1

O *layout* geral do sistema nervoso



As divisões do sistema nervoso

O sistema nervoso dos vertebrados é composto por duas divisões: o sistema nervoso central e o sistema nervoso periférico (ver Figura 3.1). O **sistema nervoso central (SNC)** é a divisão localizada dentro do crânio e da espinha. O **sistema nervoso periférico (SNP)** é a divisão fora do crânio e da espinha.

O sistema nervoso central é composto por cérebro e medula espinal: o *cérebro* é a parte do SNC localizada no crânio, e a *medula espinal* na coluna vertebral.

O sistema nervoso periférico também é composto por duas divisões: o sistema nervoso somático e o sistema nervoso autônomo. O **sistema nervoso somático (SNS)** é a parte do SNP que interage com o meio externo. Ele é composto por **nervos**

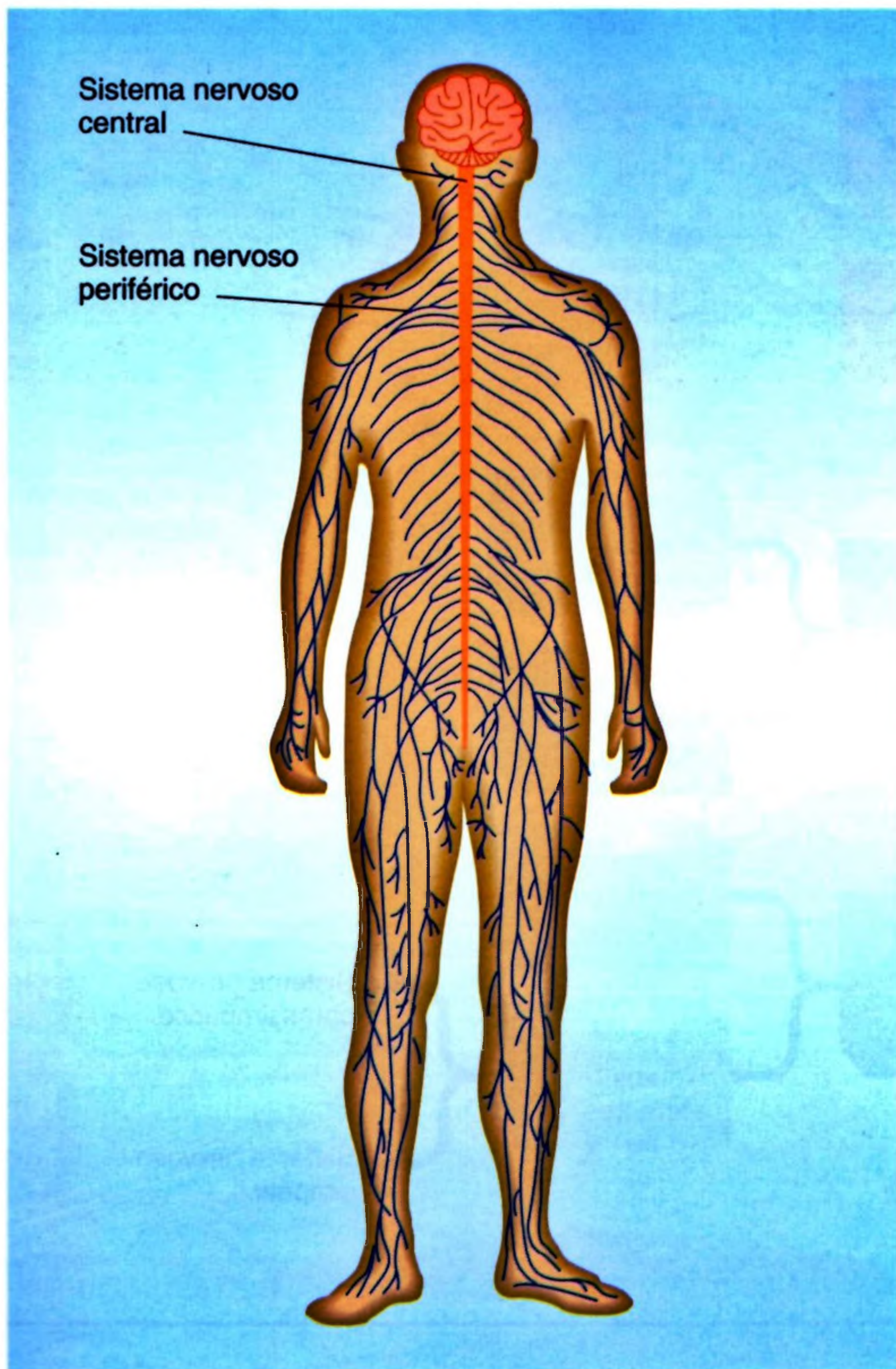


Figura 3.1 O sistema nervoso central (SNC) e o sistema nervoso periférico (SNP) humanos. O SNC é representado em vermelho e o SNP, em azul.

aferentes, que conduzem sinais da pele, dos músculos esqueléticos, das articulações, dos olhos, dos ouvidos, e assim por diante, para o sistema nervoso central; e por **nervos eferentes**, que conduzem sinais motores do sistema nervoso central para os músculos esqueléticos. O **sistema nervoso autônomo (SNA)** é a parte do sistema nervoso periférico que participa da regulação do meio interno. Ele é composto por nervos aferentes que conduzem sinais sensoriais de órgãos internos para o SNC e nervos eferentes que conduzem sinais motores do SNC para os órgãos internos. Você não confundirá os termos *aferente* e *eferente* se lembrar que muitas palavras que envolvem a idéia de chegar em algum lugar – neste caso, chegar no SNC – começam com *a* (por exemplo, avançar, abordar, alcançar, atingir) e que muitas palavras que envolvem a idéia de sair de um lugar começam com *e* (por exemplo, embarcar, escapar, evadir).

O sistema nervoso autônomo possui dois tipos de nervos eferentes: os nervos simpáticos e os parassimpáticos. Os **nervos simpáticos** são os nervos motores autônomos que se projetam do SNC nas regiões *lombar* (costas) e *torácica* (área do peito) da espinha. Os **nervos parassimpáticos** são os nervos

motores autônomos que se projetam da região cerebral e *sacral* (porção inferior das costas) da espinha. Ver Apêndice I. (Peça ao seu instrutor para especificar o grau em que você é responsável pelo material apresentado nos apêndices.) Todos os nervos simpáticos e parassimpáticos constituem vias neurais de dois estágios: os neurônios simpáticos e parassimpáticos se projetam do SNC e percorrem apenas os órgãos-alvo antes de uma parte da via fazer *sinapse* com outros neurônios (neurônios de segundo estágio) que conduzem os sinais pelo resto da via. Entretanto, os sistemas simpático e parassimpático diferem no sentido de que os neurônios simpáticos que se projetam do SNC fazem sinapses com neurônios de segundo estágio a uma distância substancial de seus órgãos-alvo, ao passo que os neurônios parassimpáticos que se projetam do SNC fazem sinapses perto dos órgãos-alvo com neurônios de segundo estágio bastante curtos (ver Apêndice I).

A visão convencional das funções respectivas dos sistemas simpático e parassimpático enfatiza três princípios importantes: (1) que os nervos simpáticos estimulam, organizam e mobilizam recursos energéticos em situações de ameaça, ao passo que os nervos parassimpáticos agem para conservar a energia; (2) que cada órgão-alvo autônomo recebe impulsos simpáticos e parassimpáticos opostos, e a sua atividade é controlada pelos níveis relativos de atividades simpática e parassimpática; (3) que as alterações simpáticas indicam excitação psicológica, ao passo que as alterações parassimpáticas indicam relaxamento psicológico. Embora esses princípios geralmente estejam corretos, há exceções significativas para cada um deles (ver Blessing, 1997; Hugdahl, 1996) – ver Apêndice II.

A maioria dos nervos do sistema nervoso periférico se projeta da medula espinhal, mas existem 12 pares de exceções: os 12 pares de **nervos cranianos**, que se projetam do cérebro, e são numerados em seqüência da frente para trás. Os nervos cranianos incluem nervos exclusivamente sensoriais, como os olfatórios (I) e os óticos (II). A maioria deles contém fibras sensoriais e motoras. Os nervos cranianos mais longos são os vagos (X). Eles contêm fibras motoras e sensoriais que viajam do estômago e para ele. Os 12 pares de nervos cranianos e seus alvos estão ilustrados no Apêndice III. Já as suas funções estão listadas no Apêndice IV. As fibras motoras autônomas dos nervos cranianos são parassimpáticas.

As funções dos vários nervos cranianos são normalmente avaliadas pelos neurologistas como base para o diagnóstico. Como as funções e as localizações dos nervos cranianos são específicas, perturbações em determinadas funções dos nervos cranianos fornecem pistas excelentes sobre a localização e a extensão de tumores e outros tipos de patologias cerebrais.

A Figura 3.2 resume as principais divisões do sistema nervoso. Observe que o sistema nervoso é um “sistema de pares”.

NO CD



Você pode revisar as diferenças entre as ramificações eferentes das divisões somática e autônoma do SNP no módulo intitulado *The Nervous System*. Em particular, observe os diferentes transmissores usados pelas duas divisões.



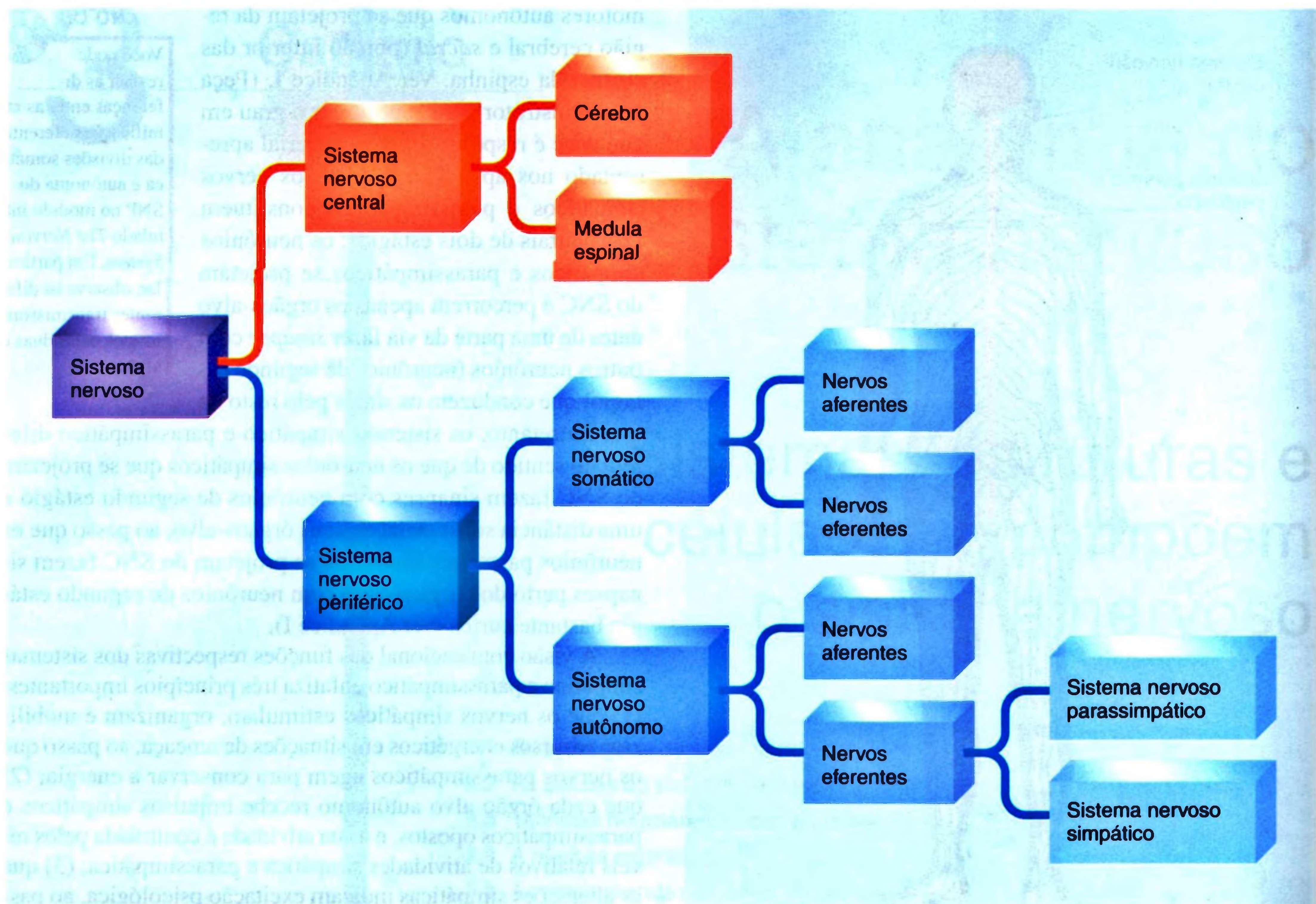


Figura 3.2 As principais divisões do sistema nervoso.

■ Meninges, ventrículos e fluido cerebrospinal

O cérebro e a medula espinal (o SNC) são os órgãos mais protegidos do corpo. Eles estão guardados dentro de ossos e cobertos por três membranas protetoras, as **meninges**. A meninge externa, a **dura-máter**, é forte. Imediatamente após a dura-máter, está a **aracnóide-máter**, sob a qual existe o **espaço subaracnóideo**, que contém muitos vasos sanguíneos grandes e o fluido cerebrospinal. A seguir, vem a meninge mais interna, a delicada **pia-máter**, que se adere à superfície do SNC.

Outra estrutura que protege o SNC é o **fluido cerebrospinal**. Ele preenche o espaço subaracnóideo, o canal central da medula espinal e os ventrículos cerebrais. O **canal central** é pequeno e corre ao longo da medula espinal. Os **ventrículos cerebrais** são as quatro grandes câmaras internas do cérebro: os dois ventrículos laterais, o terceiro ventrículo e o quarto ventrículo (ver Figura 3.3). O espaço subaracnóideo, o canal central e os ventrículos cerebrais são interconectados por várias aberturas e, portanto, formam um reservatório único.

O fluido cerebrospinal sustenta e protege o cérebro. Essas funções ficam bastante aparentes em pacientes que tiveram

parte do fluido cerebrospinal drenada. Eles sofrem de fortes dores de cabeça e experimentam dores excruciantes cada vez que a sacodem.

O fluido cerebrospinal está sendo continuamente produzido pelos **plexos corióides** – redes de capilares (pequenos vasos sanguíneos) que penetram nos ventrículos a partir da pia-máter. O excesso de fluido cerebrospinal é absorvido continuamente do espaço subaracnóideo para grandes espaços contendo sangue, ou **seios duros**, que penetram na dura-máter e drenam para as grandes veias jugulares do pescoço. A Figura 3.4 ilustra a absorção de fluido cerebrospinal do espaço subaracnóideo para o grande seio que corre ao longo do topo do cérebro entre os dois hemisférios cerebrais.

Ocasionalmente, o fluxo do fluido cerebrospinal é bloqueado por tumor próximo de um dos canais estreitos que conectam os ventrículos – por exemplo, próximo ao **aqueduto cerebral**, que conecta o terceiro e o quarto ventrículos. A resultante acumulação de fluido nos ventrículos faz com que as suas paredes e, assim, as de todo o cérebro, expandam, produzindo a **hidrocefalia**. A hidrocefalia é tratada a partir da drenagem do excesso de fluido dos ventrículos e da obstrução.



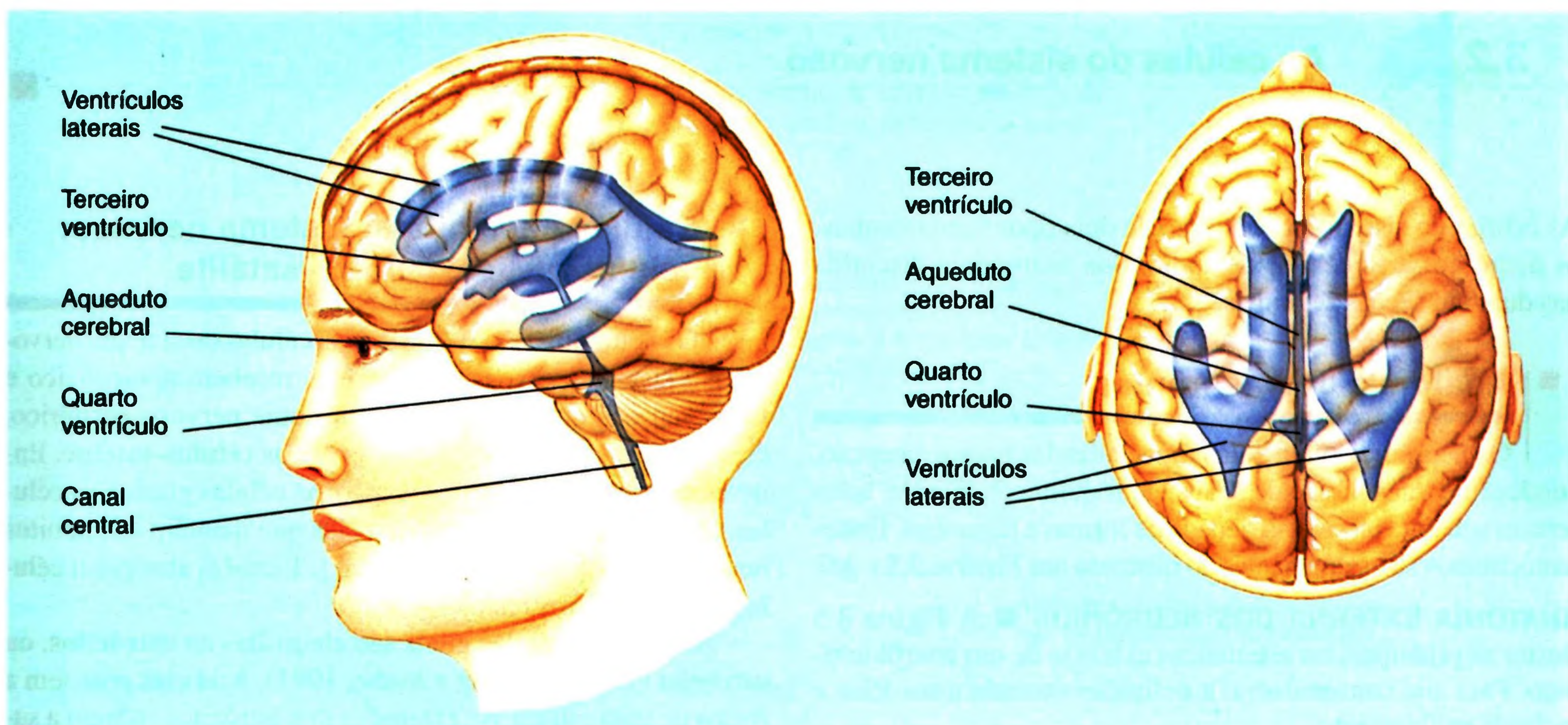


Figura 3.3 Os ventrículos cerebrais.

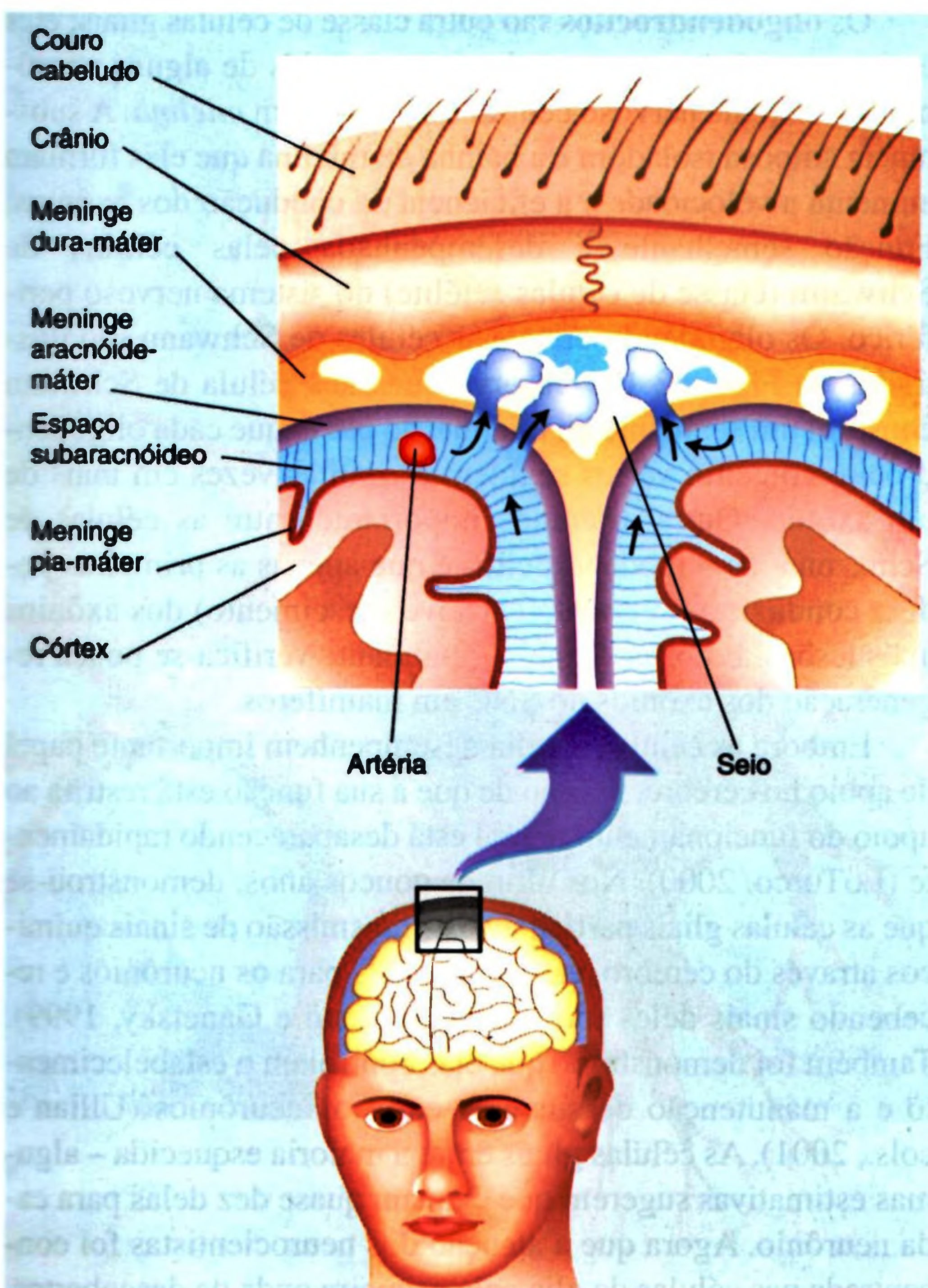


Figura 3.4 A absorção do fluido cerebrospinal do espaço subaracnóideo (azul) para um grande seio. Veja as três meninges.

■ A barreira hematoencefálica

O cérebro é um órgão eletroquímico organizado de forma minuciosa, cuja função pode ser gravemente perturbada pela introdução de determinados tipos de substâncias químicas. Felizmente existe um mecanismo que impede a passagem de muitas substâncias tóxicas do sangue para o cérebro: a **barreira hematoencefálica**. Essa barreira é uma consequência da estrutura especial dos vasos sanguíneos cerebrais. No resto do corpo, as células que compõem as paredes dos vasos sanguíneos são encaixadas de forma pouco densa; como resultado, a maioria das moléculas passa facilmente através delas para o tecido adjacente. No cérebro, entretanto, as células das paredes dos vasos sanguíneos são densas, formando uma barreira contra a passagem de muitas moléculas – particularmente proteínas e outras grandes moléculas. O grau em que as drogas psicoativas influenciam os processos psicológicos depende da facilidade de penetração na barreira hematoencefálica.

A barreira hematoencefálica não impede a passagem de todas as moléculas grandes. Algumas, essenciais para o funcionamento cerebral normal (por exemplo, a glicose), são transportadas de forma ativa através das paredes dos vasos sanguíneos cerebrais. Além disso, paredes de vasos sanguíneos de algumas áreas do cérebro permitem que determinadas moléculas grandes passem sem impedimento. Por exemplo, os hormônios sexuais têm dificuldade para entrar em certas partes do cérebro, mas penetram facilmente nas partes envolvidas no comportamento sexual.

3.2

As células do sistema nervoso



As células do sistema nervoso são de dois tipos fundamentais: os neurônios e as células de apoio. Sua anatomia é discutida nas duas subseções seguintes.

■ Anatomia dos neurônios

Os neurônios são células especializadas para a recepção, condução e transmissão de sinais eletroquímicos. Eles se apresentam sob uma incrível variedade de formas e tamanhos. Entretanto, muitos são semelhantes ao ilustrado nas Figuras 3.5 e 3.6.

ANATOMIA EXTERNA DOS NEURÔNIOS ■ A Figura 3.5 ilustra as principais características externas de um neurônio típico. Para sua conveniência, a definição de cada uma delas é incluída na ilustração.

ANATOMIA INTERNA DOS NEURÔNIOS ■ A Figura 3.6 é uma ilustração das principais características internas de um neurônio típico. Novamente a definição de cada uma delas foi incluída na ilustração.

MEMBRANA CELULAR DOS NEURÔNIOS ■ A membrana celular dos neurônios é composta de uma *camada dupla de lipídeos* – duas camadas de moléculas adiposas (ver Figura 3.7). Embutidas na camada dupla de lipídeos, estão numerosas moléculas protéicas que são a base de muitas propriedades funcionais da membrana celular. Algumas proteínas da membrana são *canais protéicos*, através dos quais certas moléculas podem passar, e outras são *proteínas sinalizadoras*, que transferem um sinal para o interior do neurônio quando determinadas moléculas se conectam a elas no lado de fora da membrana.

CLASSES DE NEURÔNIOS ■ A Figura 3.8 ilustra uma forma de classificar os neurônios baseada no número de processos que emanam de seus corpos celulares. Um neurônio com mais de dois processos estendendo-se de seu corpo celular é chamado de **neurônio multipolar**; a maioria dos neurônios é multipolar. O neurônio com apenas um processo estendendo-se de seu corpo celular é classificado como **neurônio unipolar**; já o neurônio com dois processos estendendo-se de seu corpo celular é classificado como **neurônio bipolar**. Os neurônios com axônios curtos ou sem axônios são chamados de **interneurônios**; sua função é integrar a atividade neural dentro de uma única estrutura cerebral e não conduzir sinais de uma estrutura para outra.

De modo geral, existem dois tipos de estruturas neurais macroscópicas no sistema nervoso: aquelas compostas principalmente por corpos celulares e as compostas principalmente por axônios. No sistema nervoso central, grupos de corpos celulares são chamados de **núcleos**; no sistema nervoso periférico, eles são chamados de **gânglios**. (Observe que o termo *núcleo* tem dois significados neuroanatômicos diferentes: é uma estrutura do corpo celular do neurônio e um grupo de corpos celulares do SNC.) No sistema nervoso central, feixes de axônios são chamados de **tratos**; no sistema nervoso periférico, eles são chamados de **nervos**.

■ Células de apoio do sistema nervoso: células gliais e células-satélite

Os neurônios não são as únicas células do sistema nervoso. No sistema nervoso central, eles recebem apoio físico e funcional das **células gliais**. No sistema nervoso periférico, eles recebem apoio físico e funcional das **células-satélite**. Entre as suas muitas funções de apoio, as células gliais e as células-satélite formam uma matriz física que mantém os circuitos neurais juntos (*glia* significa “cola”). Também absorvem células mortas e outros restos.

As maiores células gliais são chamadas de **astrócitos**, ou *astroglia* (ver Chan-Ling e Stone, 1991), pois elas possuem a forma de uma estrela. As extensões dos astrócitos cobrem a superfície externa dos vasos sanguíneos que atravessam o cérebro e também fazem contato com os corpos celulares dos neurônios (ver Figura 3.9). Assim, supõe-se que os astrócitos desempenhem algum papel na passagem de substâncias químicas do sangue para os neurônios.

Os **oligodendrócitos** são outra classe de células gliais; eles emitem extensões que envolvem os axônios de alguns neurônios do sistema nervoso central e são ricas em *mielina*. A substância adiposa isoladora e a bainha de mielina que eles formam aumenta a velocidade e a eficiência da condução dos axônios. Função semelhante é desempenhada pelas **células de Schwann** (classe de células-satélite) do sistema nervoso periférico. Os oligodendrócitos e as células de Schwann são ilustrados na Figura 3.10. Observe que cada célula de Schwann constitui um segmento de mielina, ao passo que cada oligodendrócito constitui vários segmentos, muitas vezes em mais de um axônio. Outra diferença importante entre as células de Schwann e os oligodendrócitos é que apenas as primeiras podem conduzir a *regeneração* (novo crescimento) dos axônios após lesões. É por isso que normalmente verifica-se pouca regeneração dos axônios no SNC em mamíferos.

Embora as células da glia desempenhem importante papel de apoio no cérebro, a visão de que a sua função está restrita ao apoio do funcionamento neural está desaparecendo rapidamente (LoTurco, 2000). Nos últimos poucos anos, demonstrou-se que as células gliais participam da transmissão de sinais químicos através do cérebro, enviando sinais para os neurônios e recebendo sinais deles (por exemplo, Yuan e Ganetsky, 1999). Também foi demonstrado que elas controlam o estabelecimento e a manutenção de sinapses entre os neurônios (Ullian e cols., 2001). As células gliais eram a maioria esquecida – algumas estimativas sugerem que existam quase dez delas para cada neurônio. Agora que a atenção dos neurocientistas foi concentrada nas células da glia pela primeira onda de descobertas, a nossa compreensão da sua função deve aumentar rapidamente e de forma notável.

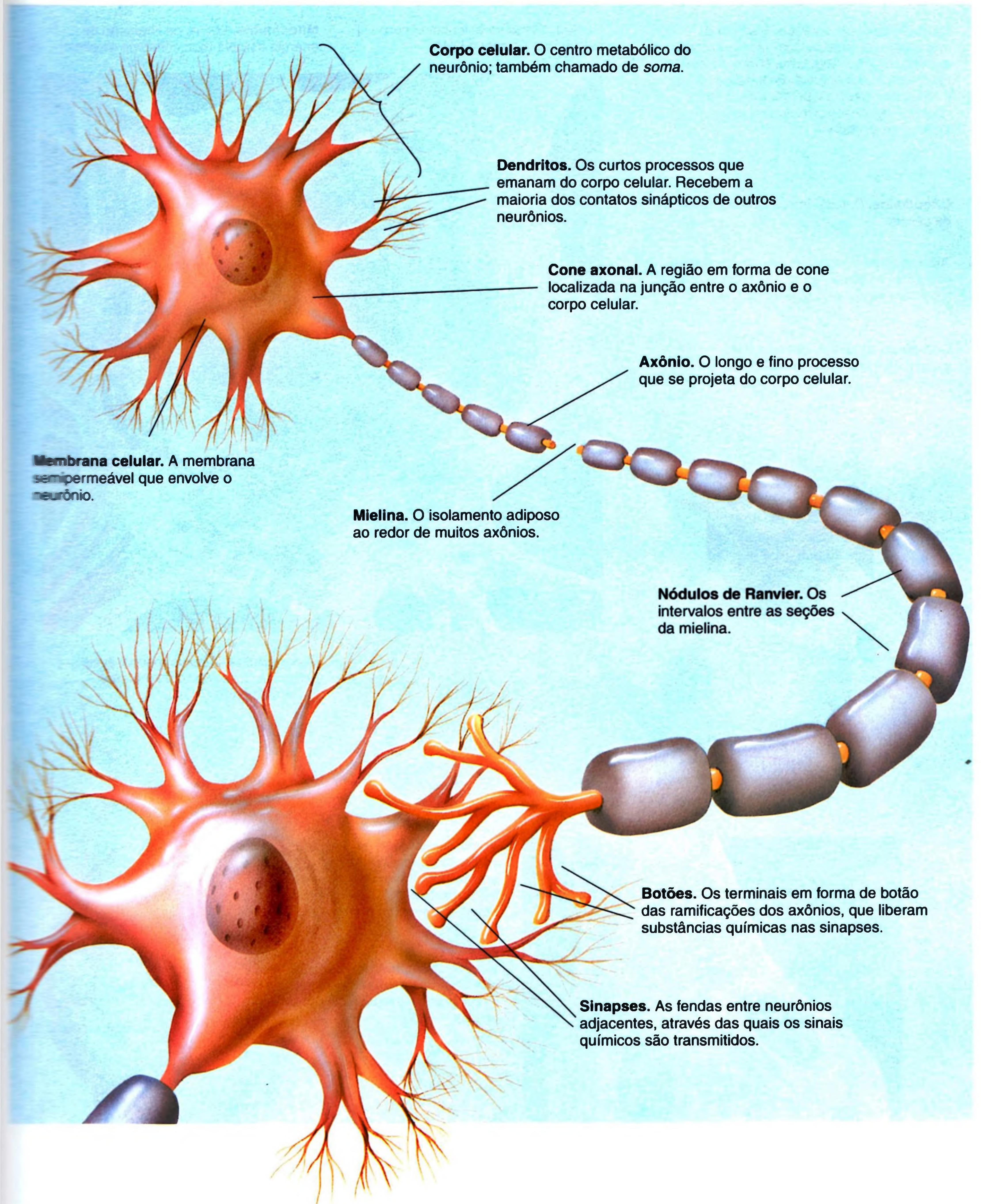


Figura 3.5 As principais características externas de um neurônio típico.

Retículo endoplasmático. Sistema de membranas dobradas localizadas no corpo celular; porções irregulares (algumas com ribossomos) desempenham funções na síntese de proteínas; porções lisas (sem ribossomos) desempenham o papel na síntese de gorduras.

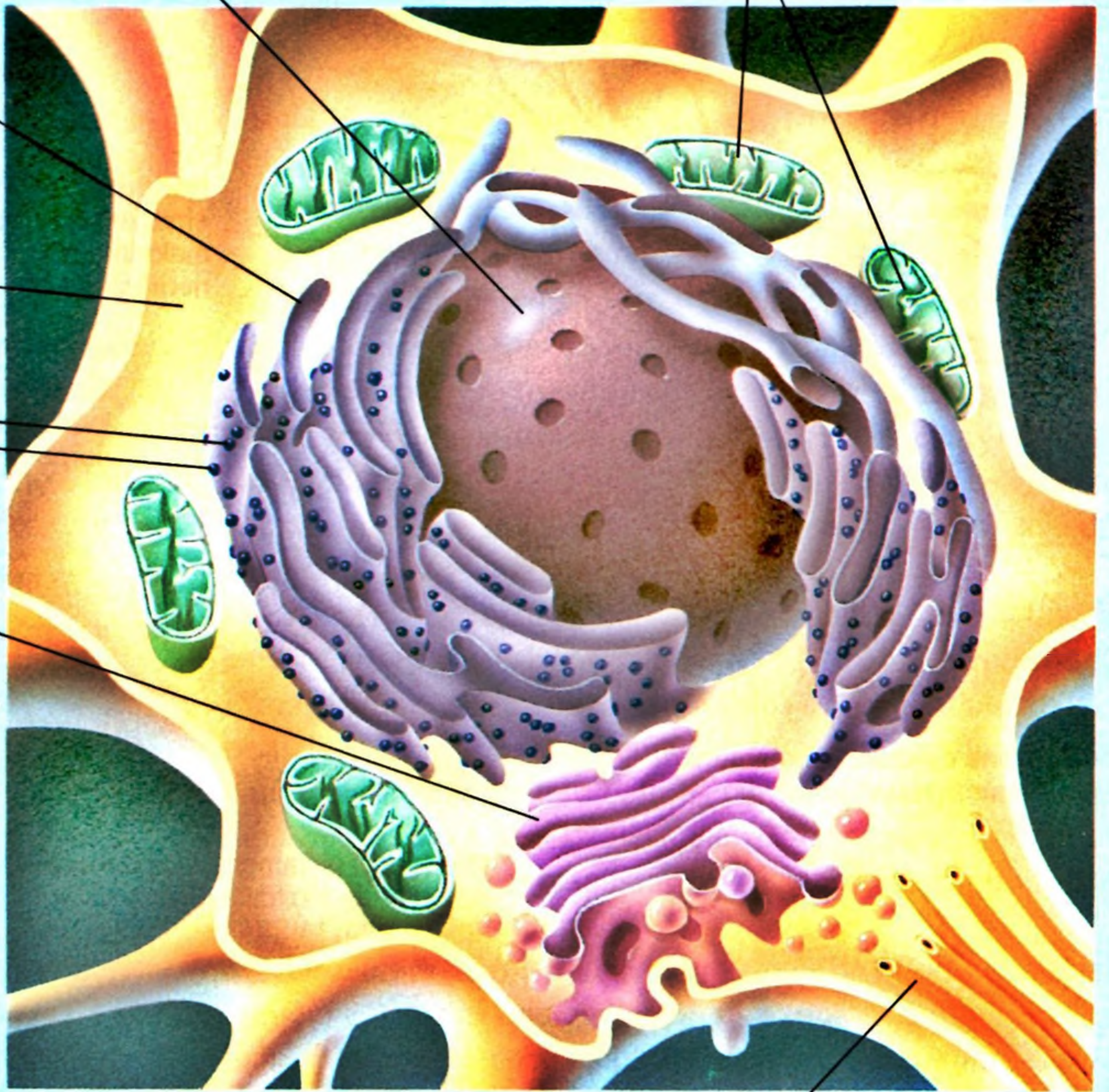
Citoplasma. O fluido interno transparente da célula.

Ribossomos. Estruturas celulares internas nas quais as proteínas são sintetizadas; localizam-se no retículo endoplasmático.

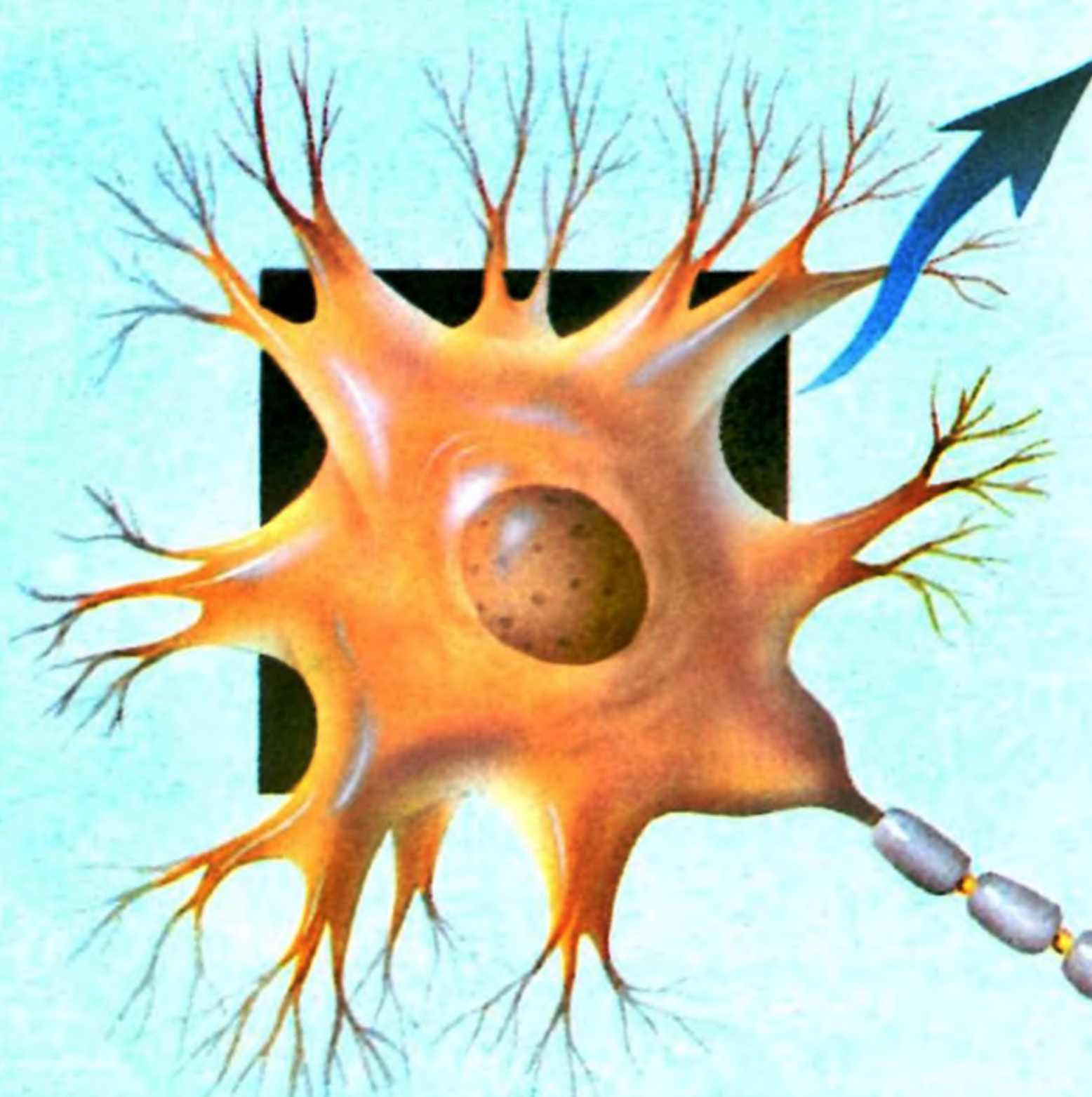
Complexo de Golgi. Sistema de membranas que envolve moléculas em vesículas.

Núcleo. Estrutura esférica do corpo celular que contém o DNA.

Mitocôndria. Locais de liberação de energia aeróbia (que consome oxigênio).



Microtúbulos. Túbulos responsáveis pelo transporte rápido de material através dos neurônios.



Vesículas sinápticas. Pacotes esféricos de membrana que armazenam moléculas de neurotransmissores prontas para serem liberadas perto das sinapses.

Neurotransmissores. Moléculas que são liberadas por neurônios ativos e influenciam a atividade de outras células.

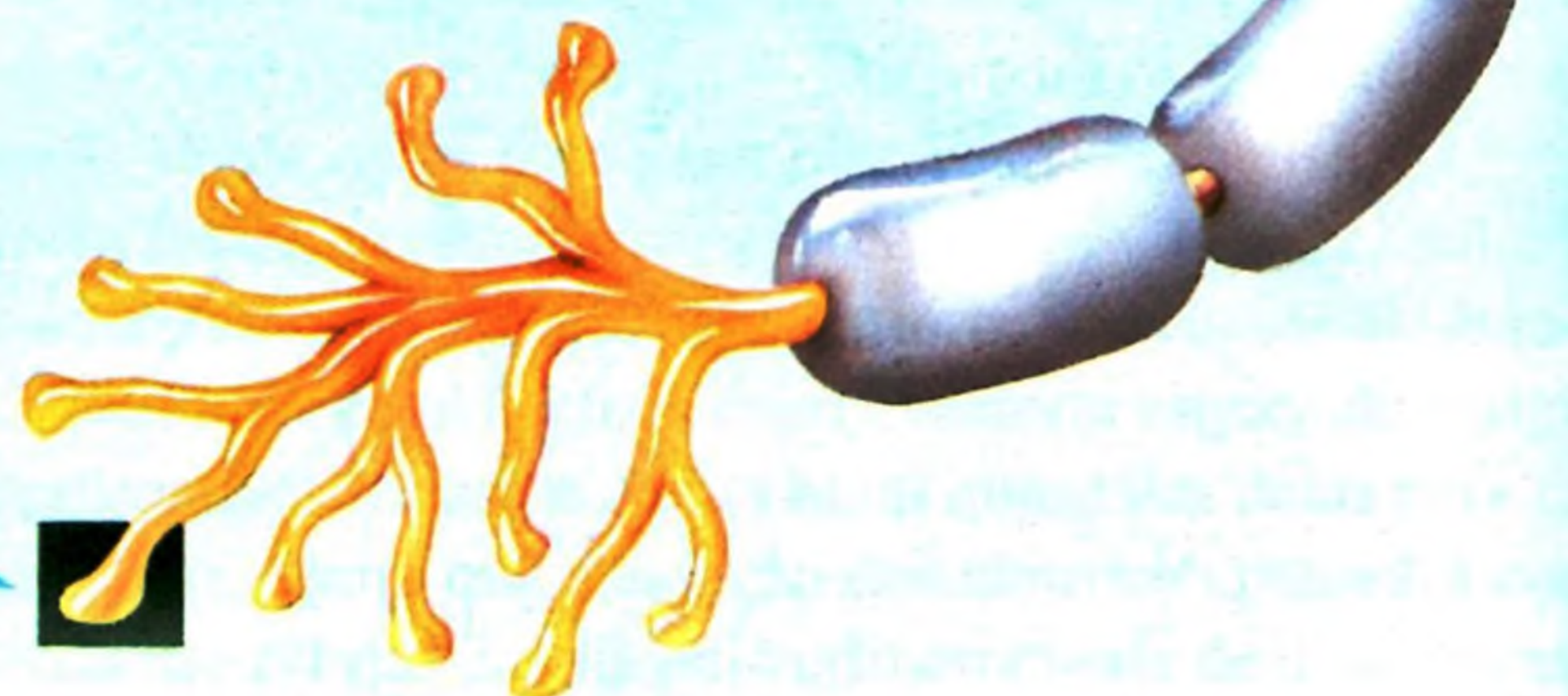


Figura 3.6 As principais características internas de um neurônio típico.

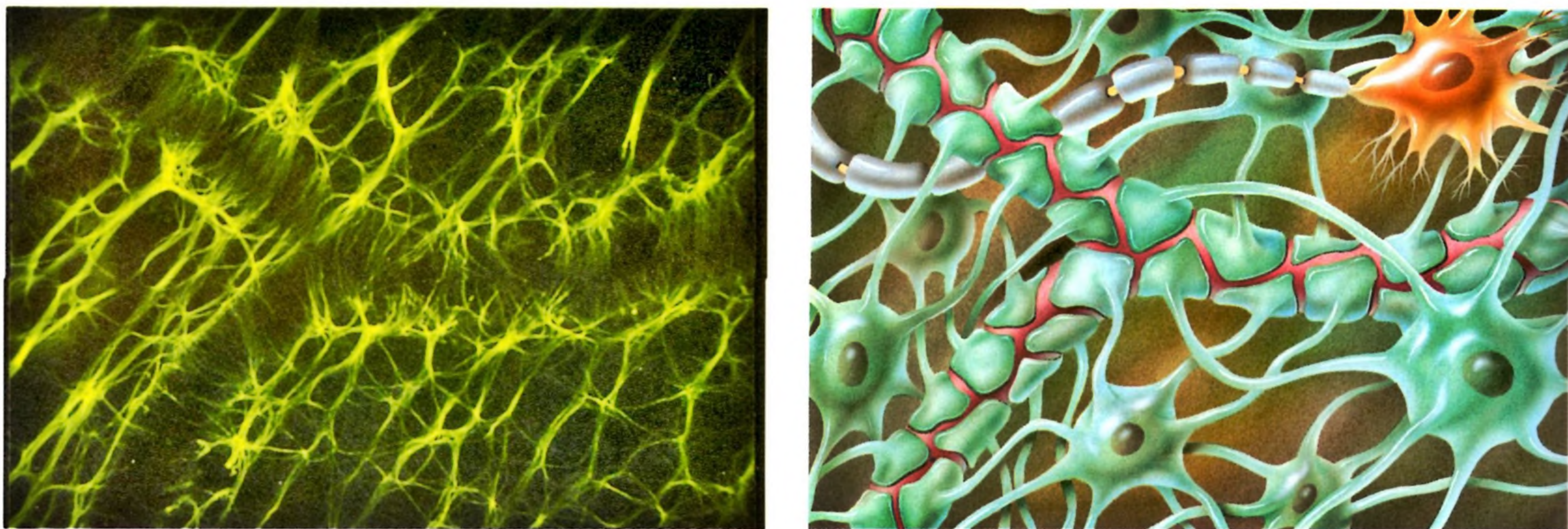
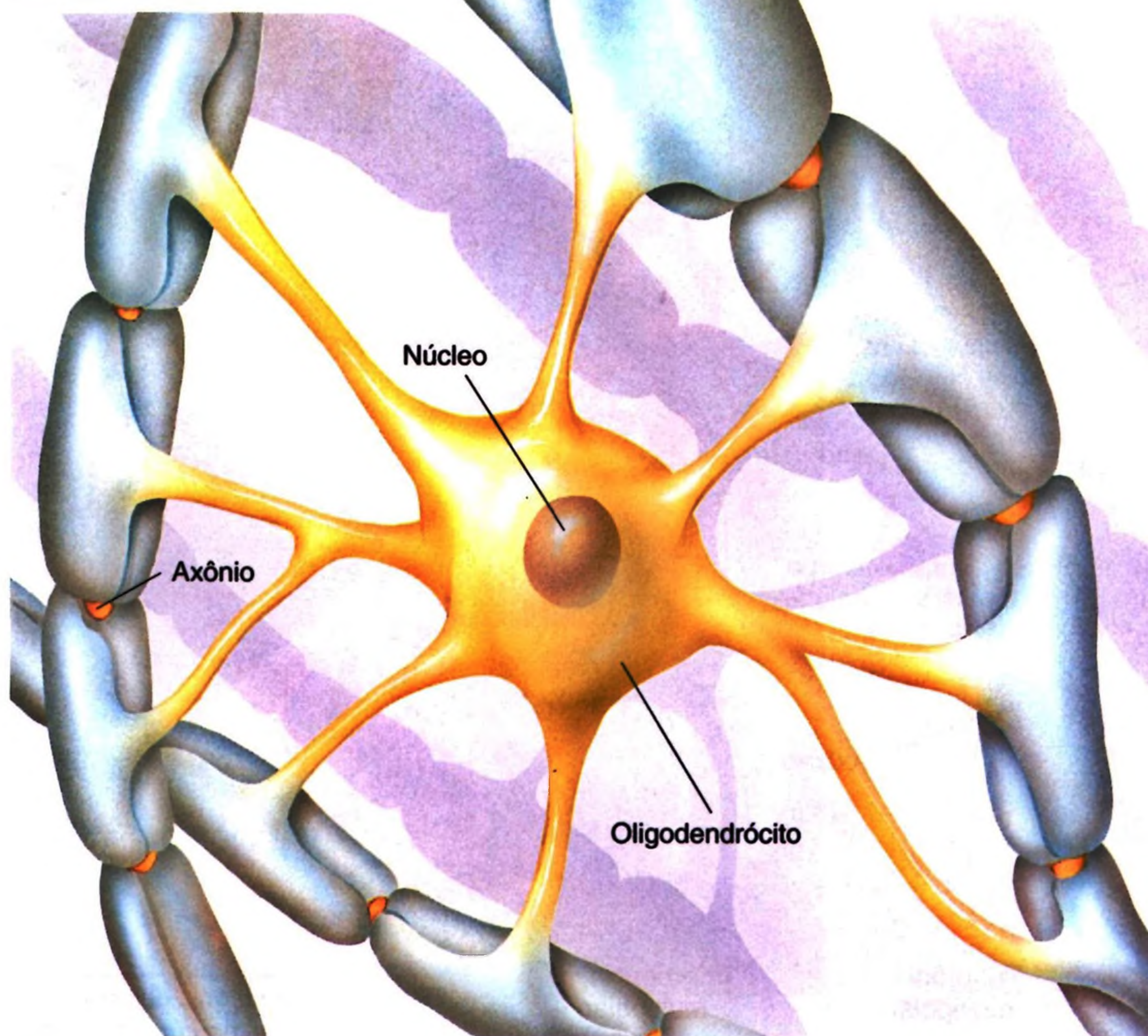


Figura 3.9 Os astrócitos apresentam afinidade por vasos sangüíneos e formam uma matriz de apoio para os neurônios. A fotografia à esquerda é de uma fatia de tecido cerebral corada com corante glial; os canais não-corados são os vasos sangüíneos. A ilustração à direita é uma representação tridimensional da imagem à esquerda, mostrando como os pés dos astrócitos recobrem os vasos sangüíneos e têm contato com os neurônios. Compare os dois painéis. (Fotografia cortesia de T. Chan-Ling.)

Mielinização no sistema nervoso central



Mielinização no sistema nervoso periférico

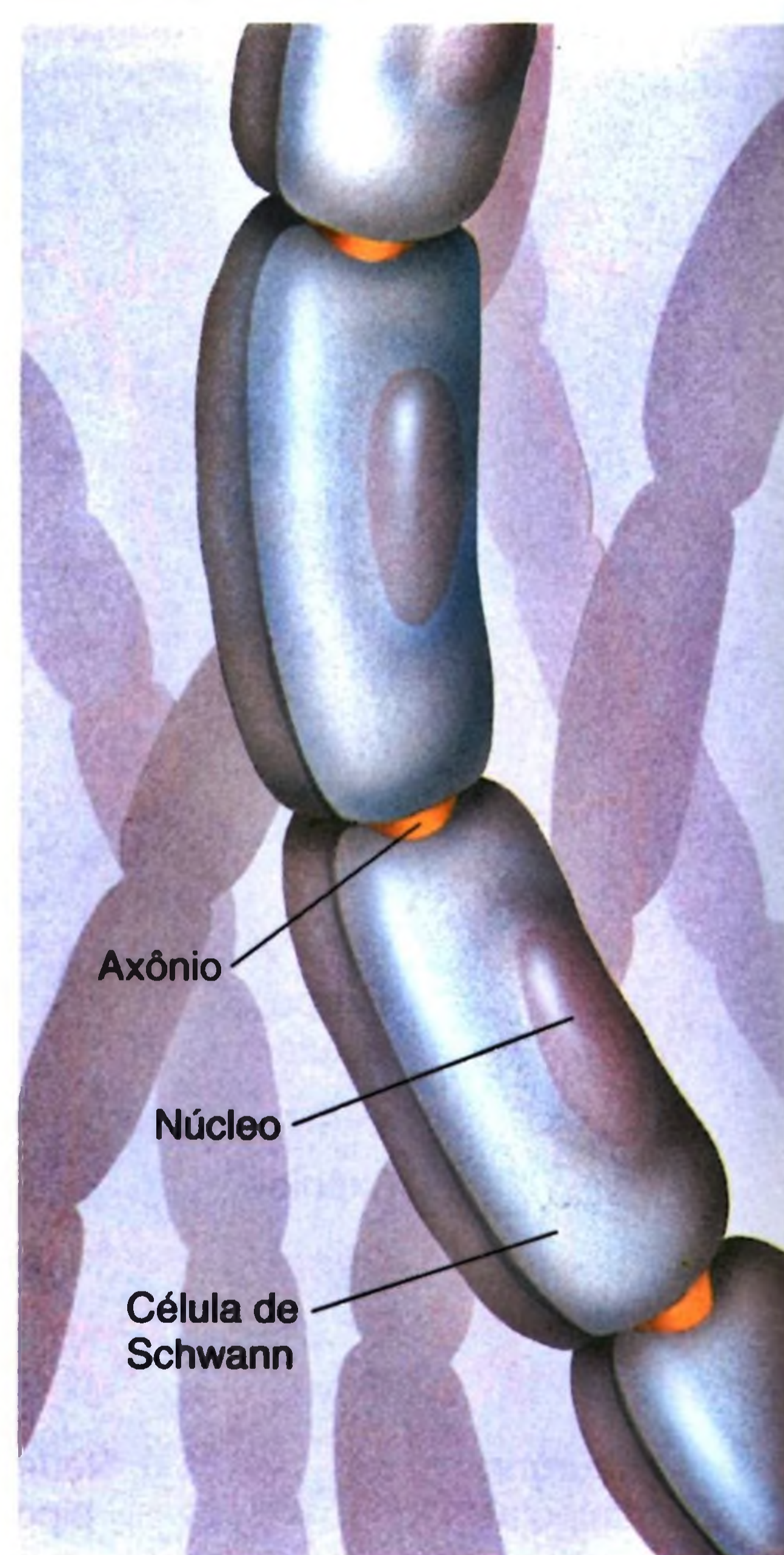


Figura 3.10 A mielinização dos axônios do SNC por um oligodendrócito e a mielinização de axônios do SNP pelas células de Schwann.

3.3

Técnicas neuroanatômicas e orientações

Esta seção do capítulo descreve, primeiramente, algumas das técnicas neuroanatômicas mais comuns. A seguir, ela explica o sistema de orientações que os neuroanatomistas utilizam para descrever a localização de estruturas em sistemas nervosos de vertebrados.

Técnicas neuroanatômicas

A principal dificuldade para visualizar os neurônios não é o seu tamanho reduzido. O problema é que os neurônios são organizados de forma tão comprimida e os seus axônios e dendritos entremeados de forma tão intrincada que a observação no microscópio de um tecido neural não-preparado revela pouco ou quase nada sobre eles. A chave para o estudo da neuroanatomia está em preparar o tecido neural de várias formas, cada uma permitindo vislumbrar claramente determinado aspecto da estrutura neuronal. O passo seguinte é combinar o conhecimento obtido em cada uma das preparações. Essa questão é ilustrada pelas seguintes técnicas neuroanatômicas.

CORANTE DE GOLGI ■ A maior bênção obtida nos primeiros anos da neurociência foi a descoberta acidental do **corante de Golgi** por Camillo Golgi, um médico italiano, no início da década de 1870. Golgi estava tentando corar as meninges, expondo um bloco de tecido neural a dicromato de potássio e anitrato de prata, quando notou algo impressionante. Por alguma razão desconhecida, o cromato de prata formado pela reação química entre as duas substâncias que Golgi utilizava invadiu alguns neurônios de cada fatia de tecido e os corou completamente na cor preta. Essa descoberta possibilitou a visualização dos neurônios individuais pela primeira vez, ainda que apenas a sua silhueta (ver Figura 3.11). Os corantes que coram totalmente todos os neurônios de uma lâmina não revelam nada de sua estrutura, pois eles estão dispostos de forma muito comprimida.

CORANTE DE NISSL ■ Embora o corante de Golgi possibilite excelente visão das silhuetas de alguns neurônios, ele não proporciona nenhuma indicação do número de neurônios em determinada área ou a natureza de sua estrutura interna. O primeiro procedimento de aplicação de corante neural a superar essas limitações foi o **corante de Nissl**. Ele foi desenvolvido por Franz Nissl, um psiquiatra alemão, na década de 1880. O corante mais comum utilizado no método de Nissl é o cresil violeta, o qual, juntamente com outros corantes de Nissl, penetra em todas as células da lâmina, mas conecta-se apenas às estruturas dos corpos celulares dos neurônios. Assim, pode-se estimar o número de corpos celulares contidos em uma área contando o número de pontos corados com o corante de Nissl. A Figura 3.12 é a fotografia de uma fatia de tecido cerebral corada com cresil violeta. Observe que apenas as camadas compostas principalmente por corpos celulares de neurônios estão bastante coradas.

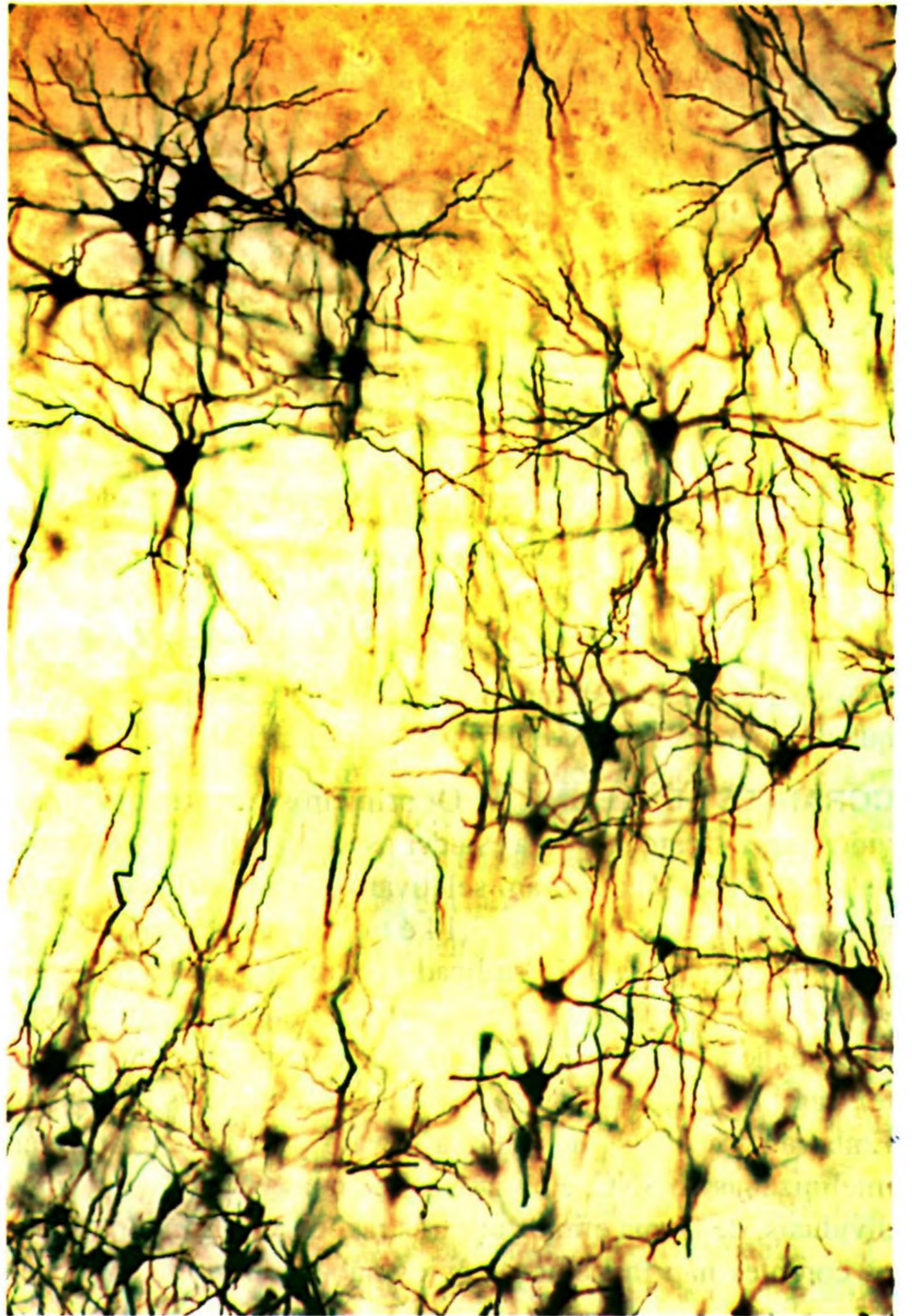


Figura 3.11 Tecido neural corado pelo método de Golgi. Como apenas alguns neurônios absorvem o corante, suas silhuetas são reveladas com mais detalhe, mas os seus constituintes internos ficam invisíveis. Em geral, apenas parte do neurônio é captada em cada lâmina. (Ed Reschke © Peter Arnold, Inc.)

MICROSCOPIA ELETRÔNICA ■ A técnica neuroanatômica que fornece informações sobre os detalhes da estrutura neuronal é a **microscopia eletrônica**. Devido à natureza da luz, o limite de magnificação na microscopia é de 1.500 vezes, insuficiente para revelar os detalhes anatômicos refinados. Maiores detalhes podem ser obtidos primeiramente cobrindo-se fatias finas de tecido neural com uma substância que absorve elétrons, a qual é retida em graus variados por diferentes partes dos neurônios, deixando que um feixe de elétrons passe pelo tecido para um filme fotográfico. O resultado é a **micrografia eletrônica**, que capta a estrutura neural em detalhes minuciosos (ver Figura 4.10). A **microscopia eletrônica de varredura** proporciona micrografias eletrônicas espetaculares em três dimen-

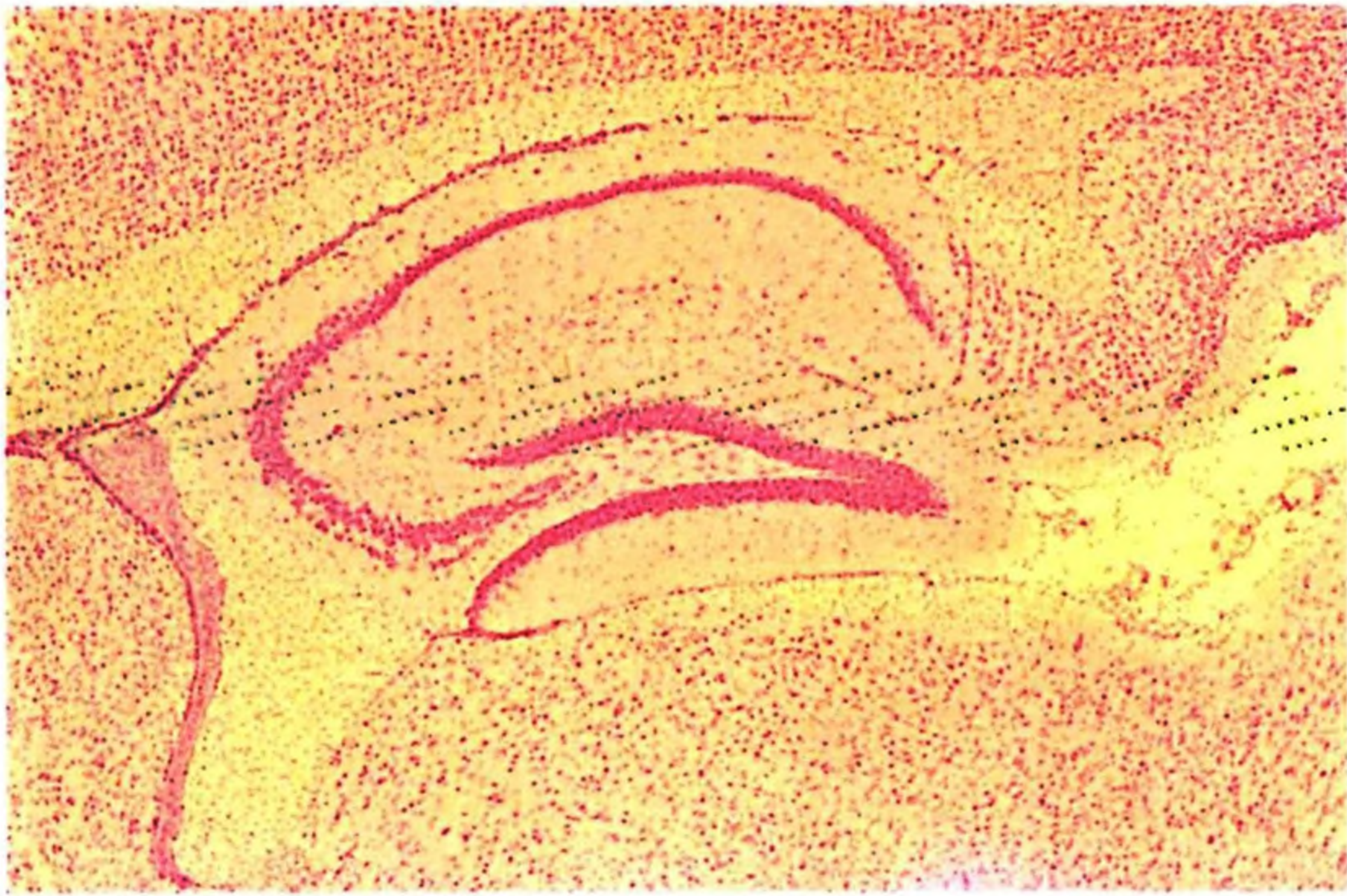


Figura 3.12 Tecido neural corado pelo método de Nissl. Observe as camadas de corpos celulares bastante coradas nesta secção (fatia) corada por Nissl do hipocampo de rato, estrutura que desempenha função importante na aprendizagem e na memória. (Cortesia de Jerold J. M. Chun, M.D., Ph.D.)

sões (ver Figura 3.13), mas não é capaz de tanta magnificação quanto um microscópio eletrônico convencional.

CORANTES DE MIELINA ■ Os primeiros corantes desenvolvidos especificamente para estudar os axônios foram os **corantes de mielina**. Eles coram seletivamente as bainhas de axônios mielinizados. A Figura 3.14 é uma secção coronal do cérebro humano no qual foi aplicado corante de mielina. Observe que a substância branca subcortical, composta predominantemente de axônios mielinizados, está corada, enquanto o córtex cerebral e vários grupos nucleares subcorticais não estão. Embora os corantes de mielina sirvam para visualizar áreas mielinizadas do SNC, eles não rastreiam as vias de axônios individuais, de forma eficaz, por três razões. Em primeiro lugar, os corantes não mapeiam axônios não-mielinizados. Em se-

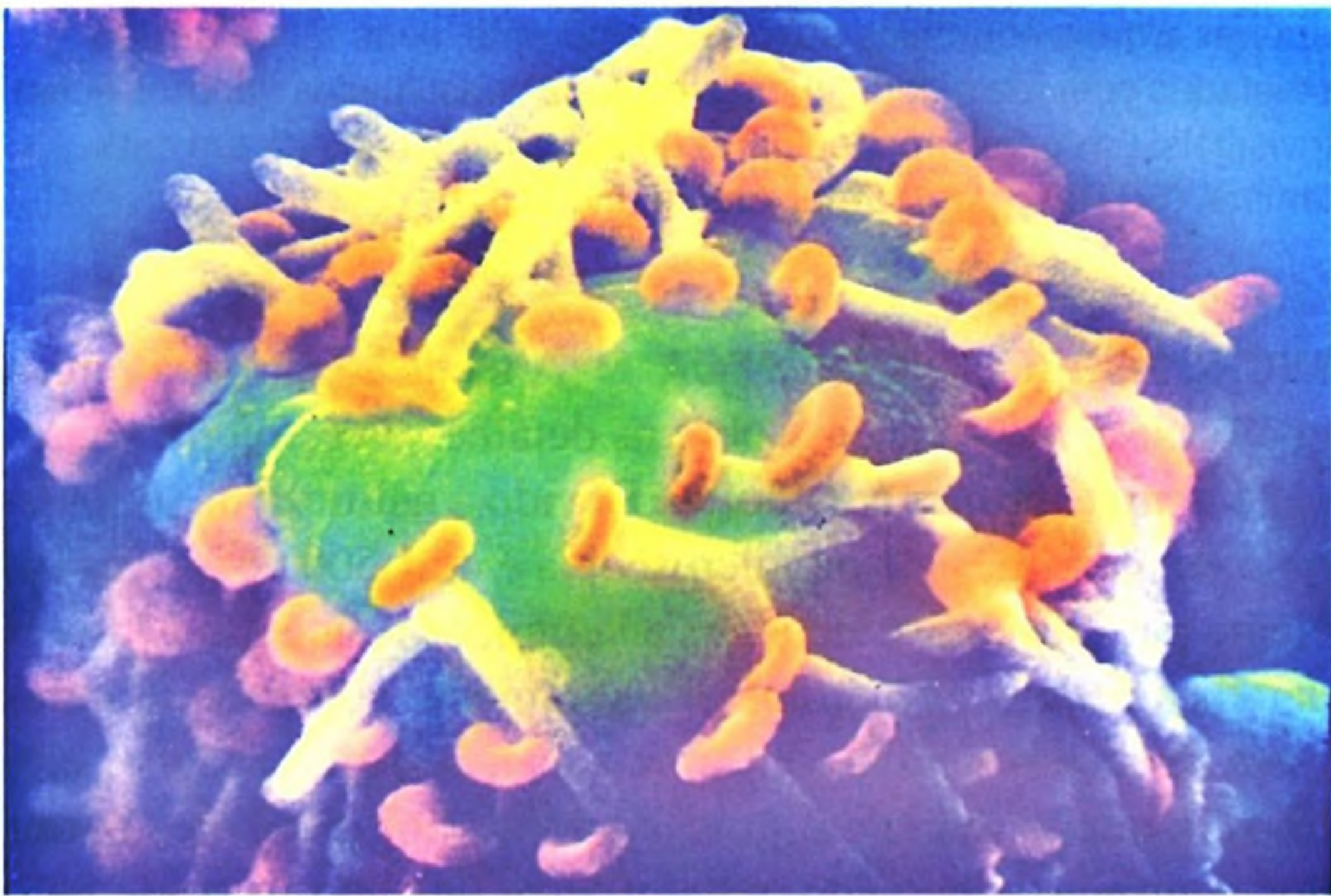


Figura 3.13 Uma micrografia eletrônica de varredura colorida do corpo celular de um neurônio (verde) carregado de botões terminais (laranja). Cada neurônio recebe inúmeros contatos sinápticos. (Cortesia de Jerold J. M. Chun, M.D., Ph.D.)

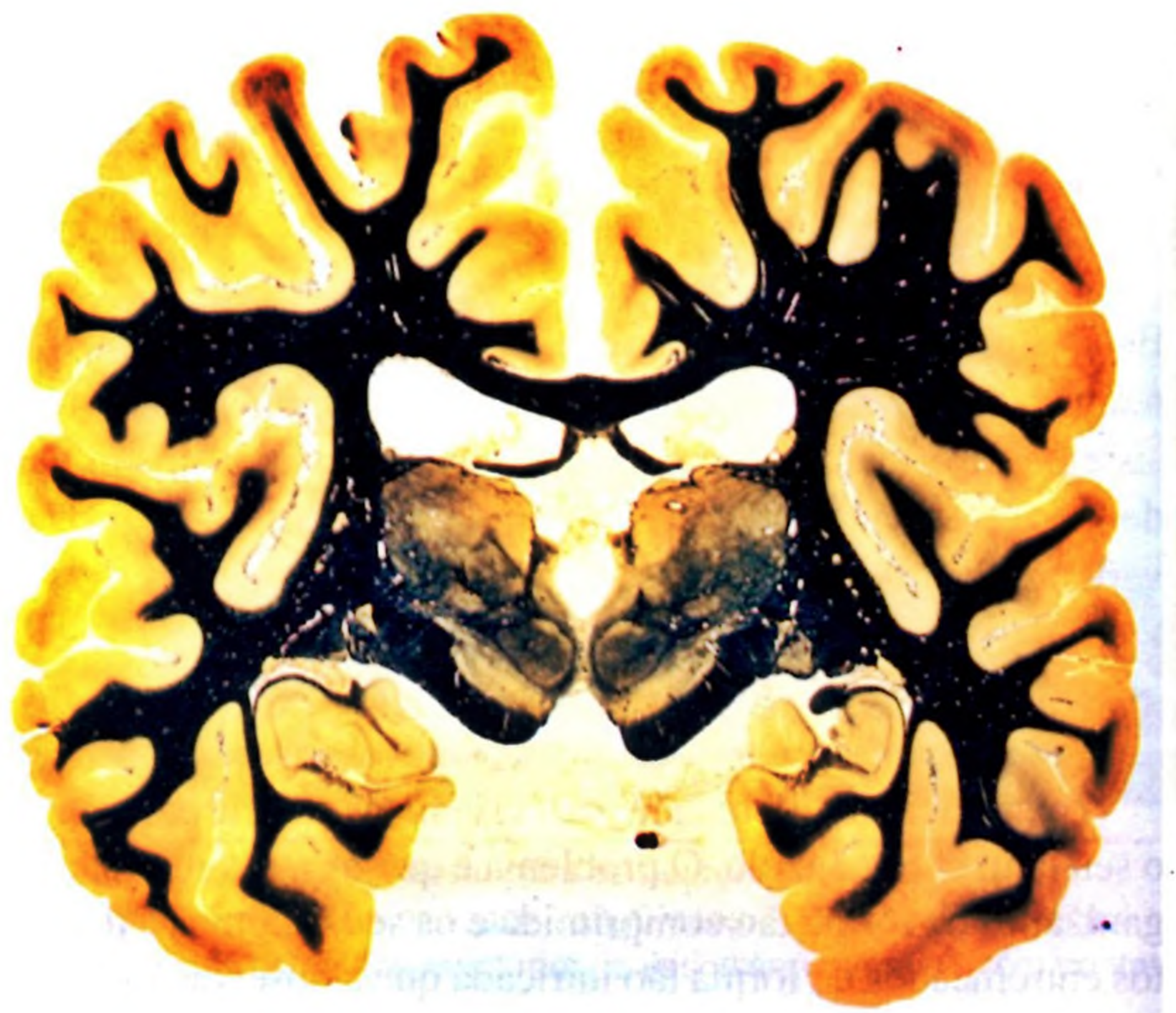


Figura 3.14 Secção do cérebro humano na qual foi aplicado corante de mielina. Observe que a substância branca está corada em preto, mas o córtex e outros grupos nucleares estão relativamente pouco corados. (De *Fundamental Neuroanatomy*, de Walle J. H. Nauta e Michael Feirtag. Copyright © 1986 W. H. Freeman and Company. Reimpressa com permissão.)

gundo, como o segmento inicial e as ramificações terminais dos axônios mielinizados não são mielinizados, os corantes não conseguem revelar exatamente onde um axônio mielinizado começa ou onde ele termina. Em terceiro lugar, como todos os axônios são corados de forma indiscriminada, uma vez que o axônio mielinizado começa a entremear-se com outros, fica impossível de segui-lo em uma série de lâminas. As técnicas de rastreamento neuroanatômico evitam esses problemas.

TÉCNICAS DE RASTREAMENTO NEUROANATÔMICO ■

Há duas técnicas de rastreamento neuroanatômico: métodos de rastreamento anterógrados (para a frente) e retrógrados (para trás). Os *métodos de rastreamento anterógrados* são usados quando o investigador deseja rastrear as vias de axônios projetadas a partir dos corpos celulares localizados em determinada área. O investigador injeta na área uma das várias substâncias químicas usadas comumente para o rastreamento anterógrado – substâncias absorvidas pelos corpos celulares e transportadas anterogradamente ao longo de seus axônios para os botões terminais. Após alguns dias, o cérebro é removido e fatiado. Os cortes são, então, tratados para revelarem os locais onde a substância injetada se encontra. Os *métodos de rastreamento retrógrado* funcionam de forma oposta. Eles servem para rastrear as vias de axônios que se projetam para determinada área. O investigador injeta na área uma das várias substâncias químicas de rastreamento retrógrado – substâncias absorvidas pelos botões terminais e transportadas ao longo dos axônios de volta para os corpos celulares. Após alguns dias, o cérebro é removido e fatiado. Os cortes são, então, tratados para revelarem os locais onde a substância injetada se encontra (ver Figura 3.15).

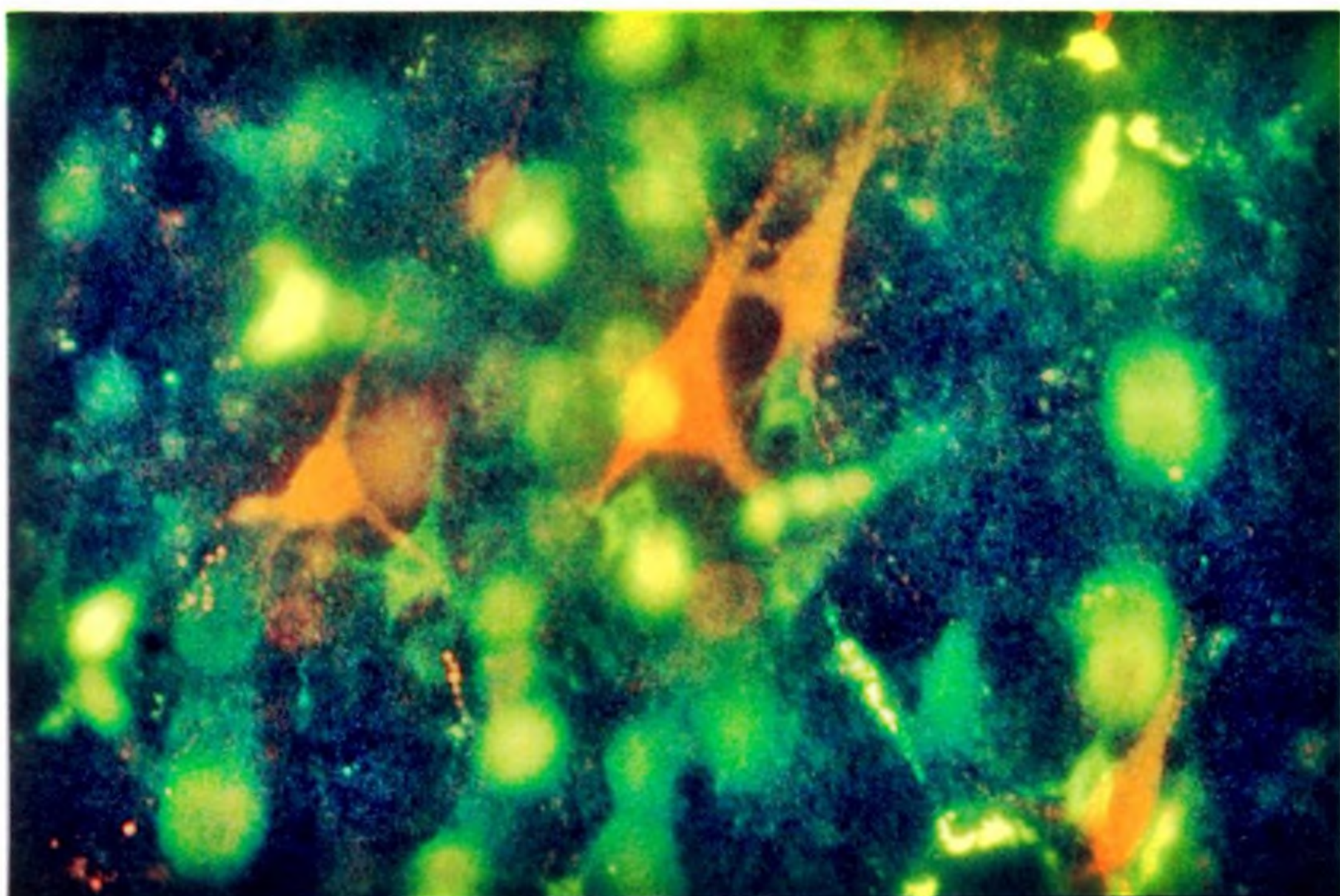


Figura 3.15 Rastreamento retrógrado. Corante fluorescente vermelho (*rhodamine dextran*) injetado no córtex visual de um gato foi absorvido pelos botões terminais localizados na área e transportado de volta para os corpos celulares. A porção corada em vermelho nesta secção são os corpos celulares neurais do córtex visual contralateral, cujos axônios se projetam através do corpo caloso em direção ao local da injeção. (Cortesia de Joanne Matsubara, Departamento de Oftalmologia, Universidade de British Columbia.)

■ Orientações no sistema nervoso dos vertebrados

Seria difícil para você desenvolver um entendimento do *layout* de uma cidade desconhecida sem dispor de sistema de coordenadas orientadas: norte-sul, leste-oeste. O mesmo vale para o sistema nervoso. Assim, antes de introduzirmos a localização das principais estruturas do sistema nervoso, descreverei o sistema tridimensional de coordenadas que os neuratomistas utilizam.

As orientações no sistema nervoso dos vertebrados são descritas em relação à orientação da medula espinal. Esse sistema é comum à maioria dos vertebrados, conforme indica a Figura 3.16. O sistema nervoso dos vertebrados possui três eixos: anterior-posterior, dorsal-ventral e medial-lateral. Em primeiro lugar, **anterior** significa direcionado para a ponta do nariz (a extremidade anterior) e **posterior** significa voltado para a ponta do rabo (a extremidade posterior). Essas mesmas orientações são, às vezes, chamadas de *rostral* e *caudal*, respectivamente. Em segundo, **dorsal** significa em direção à superfície das costas ou o topo da cabeça (a superfície dorsal) e **ventral** significa em direção à superfície do peito ou à parte de baixo da cabeça (a superfície ventral). **Medial** significa em direção à li-

nha média do corpo e **lateral** significa afastar-se da linha média, rumo às superfícies laterais do corpo.

Nós, humanos, complicamos esse simples sistema de três eixos (anterior-posterior, ventral-dorsal e medial-lateral) de orientações neuroanatômicas, insistindo em caminhar por aí nas patas posteriores. Isso muda a orientação de nossos hemisférios cerebrais em relação a nossas espinhas e troncos encefálicos.

Você pode evitar muita confusão lembrando que o sistema de orientações neuroanatômicas dos vertebrados foi adaptado para humanos de forma que os termos descrevem as posições de várias superfícies corporais em humanos e nos vertebrados não-erectos mais comuns. De maneira específica, observe que a parte de cima da cabeça humana e as costas do corpo humano são consideradas *dorsais*, embora estejam em orientações diferentes. Já a parte de baixo da cabeça e a frente do corpo humano são consideradas *ventrais*, embora estejam em orientações diferentes (ver Figura 3.17). Para evitar essa complicação, os termos **superior** e **inferior** referem-se, muitas vezes, à parte de cima e de baixo da cabeça dos primatas, respectivamente.

Proximal e distal são outros dois termos de orientação comuns. De modo geral, *proximal* significa “perto” e *distal* significa “longe”. Especificamente em relação ao sistema nervoso periférico, *proximal* significa mais próximo do SNC e *distal*

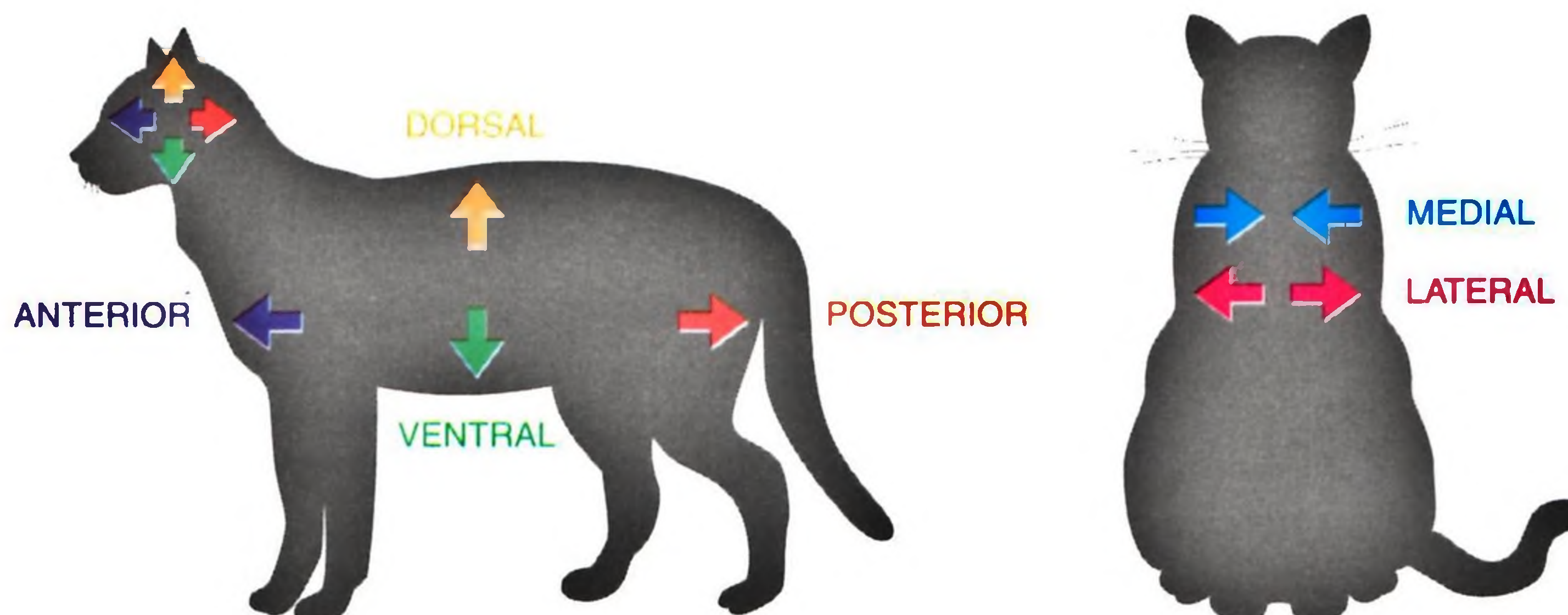


Figura 3.16 Orientações anatômicas em um vertebrado representativo.

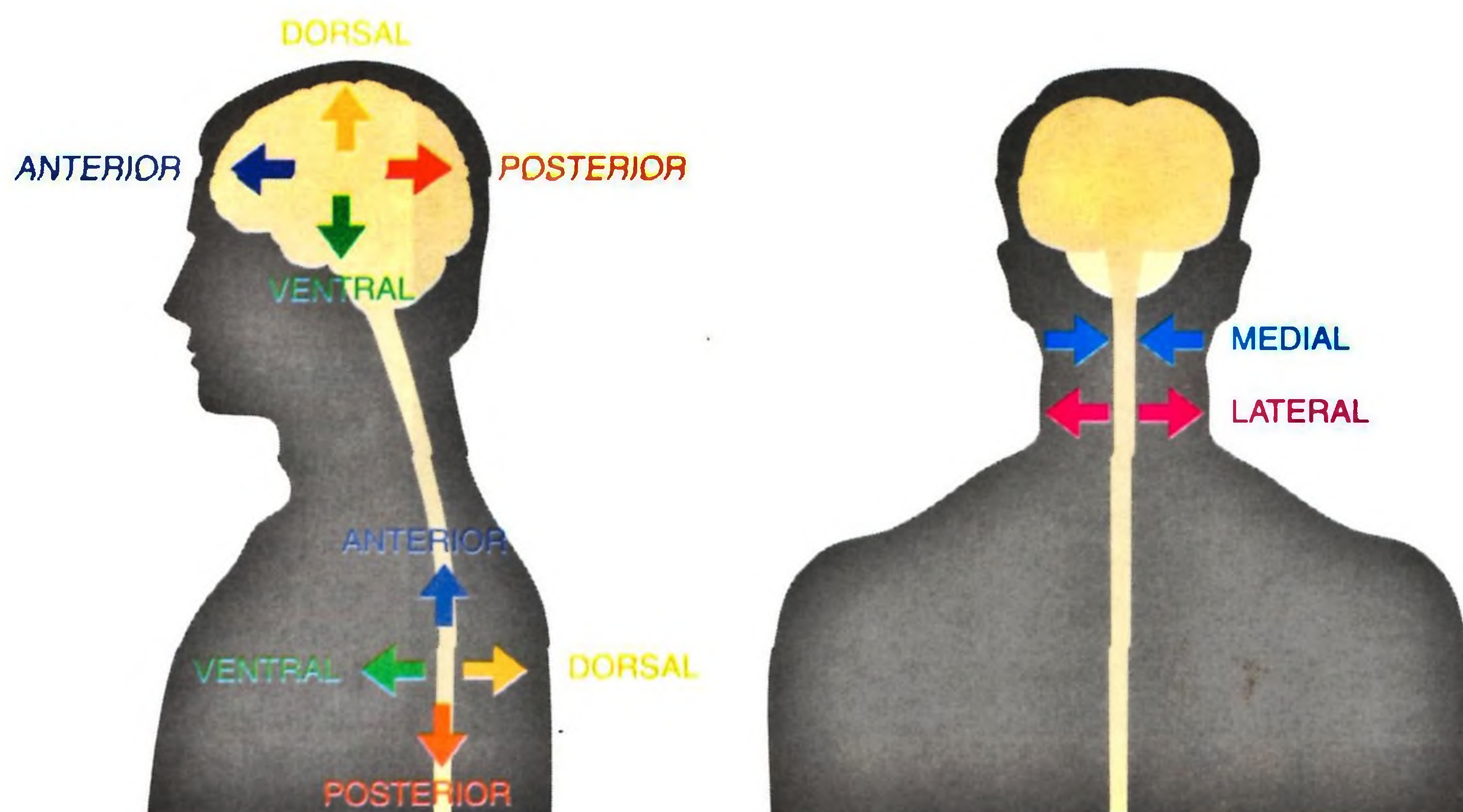


Figura 3.17 Orientações anatômicas em ser humano. Observe que as orientações nos hemisférios cerebrais giram em 90° em comparação com as da medula espinal e do tronco encefálico, devido à postura ereta incomum dos humanos.

significa mais afastado do SNC – por exemplo, terminais nervosos dos ombros são proximais em relação aos dos dedos.

Nas próximas páginas, você verá desenhos de seções (fatias) do cérebro cortadas em um dos três planos: **seções horizontais**, **seções frontais** (também chamadas *coronais*) e **sec-**

ções sagitais. Esses três planos são ilustrados na Figura 3.18. A seção cortada pelo centro do cérebro, entre os dois hemisférios, é chamada de *seção médio-sagital*. A seção cortada em ângulo reto com qualquer estrutura longa e fina, como a medula espinal ou nervo, é chamada de **seção transversal**.

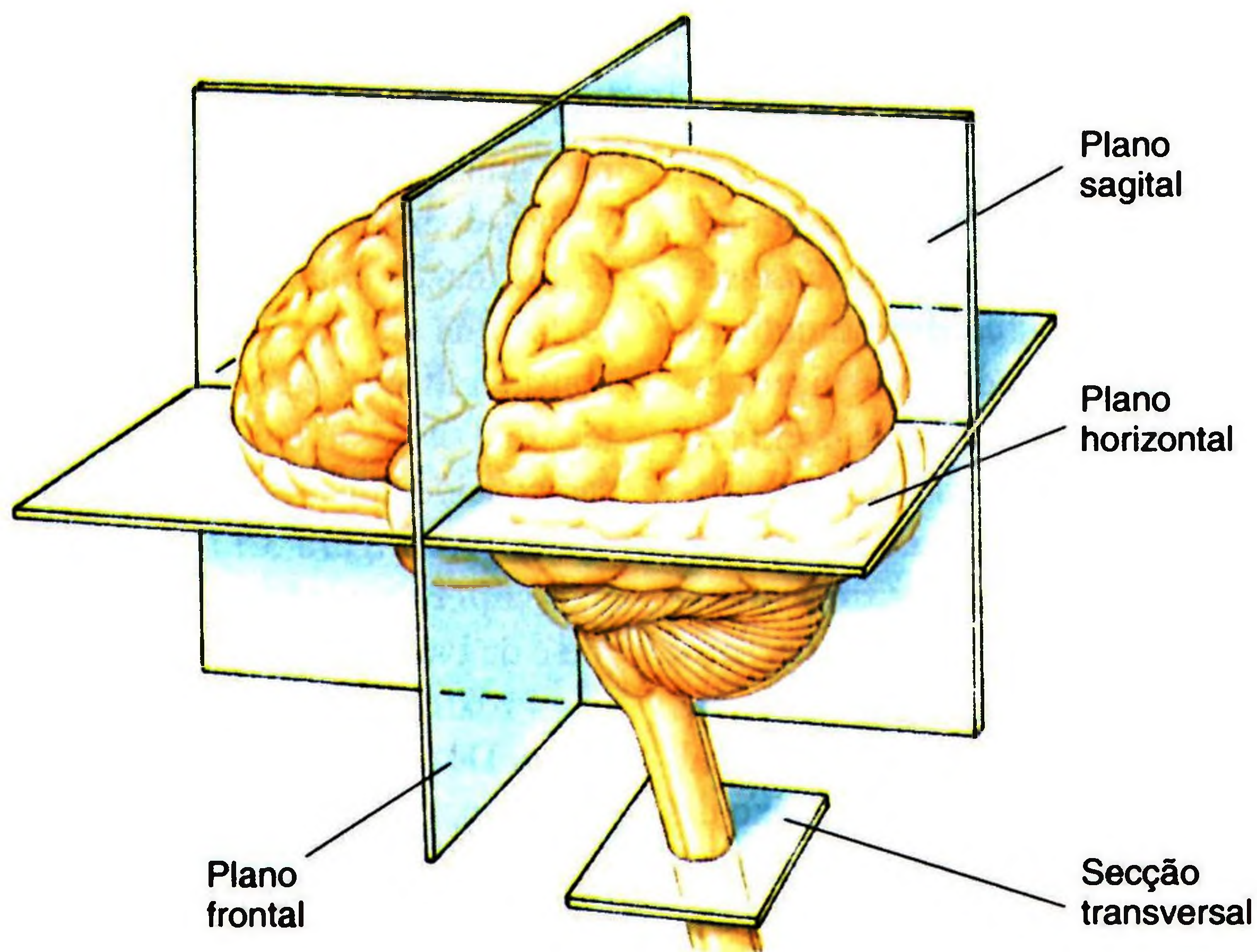


Figura 3.18 Os planos horizontal, frontal (coronal) e sagital do cérebro e seção transversal da medula espinal humanos.

3.4

A medula espinal

Nas primeiras três seções deste capítulo, você aprendeu sobre as divisões do sistema nervoso, sobre as células que o compõem e sobre algumas das técnicas neuroanatômicas para estudá-lo. Esta seção começa a sua escalada do SNC humano, concentrando-se na medula espinal. As duas seções finais do capítulo enfocam o cérebro.

Na seção transversal, fica aparente que a medula espinal compreende duas áreas (ver Figura 3.19): o centro de substância cinzenta em forma de H e a área circundante de substância branca. A *substância cinzenta* é composta principalmente de corpos celulares e de interneurônios não-mielinizados, ao passo que a *substância branca* é formada principalmente de axô-

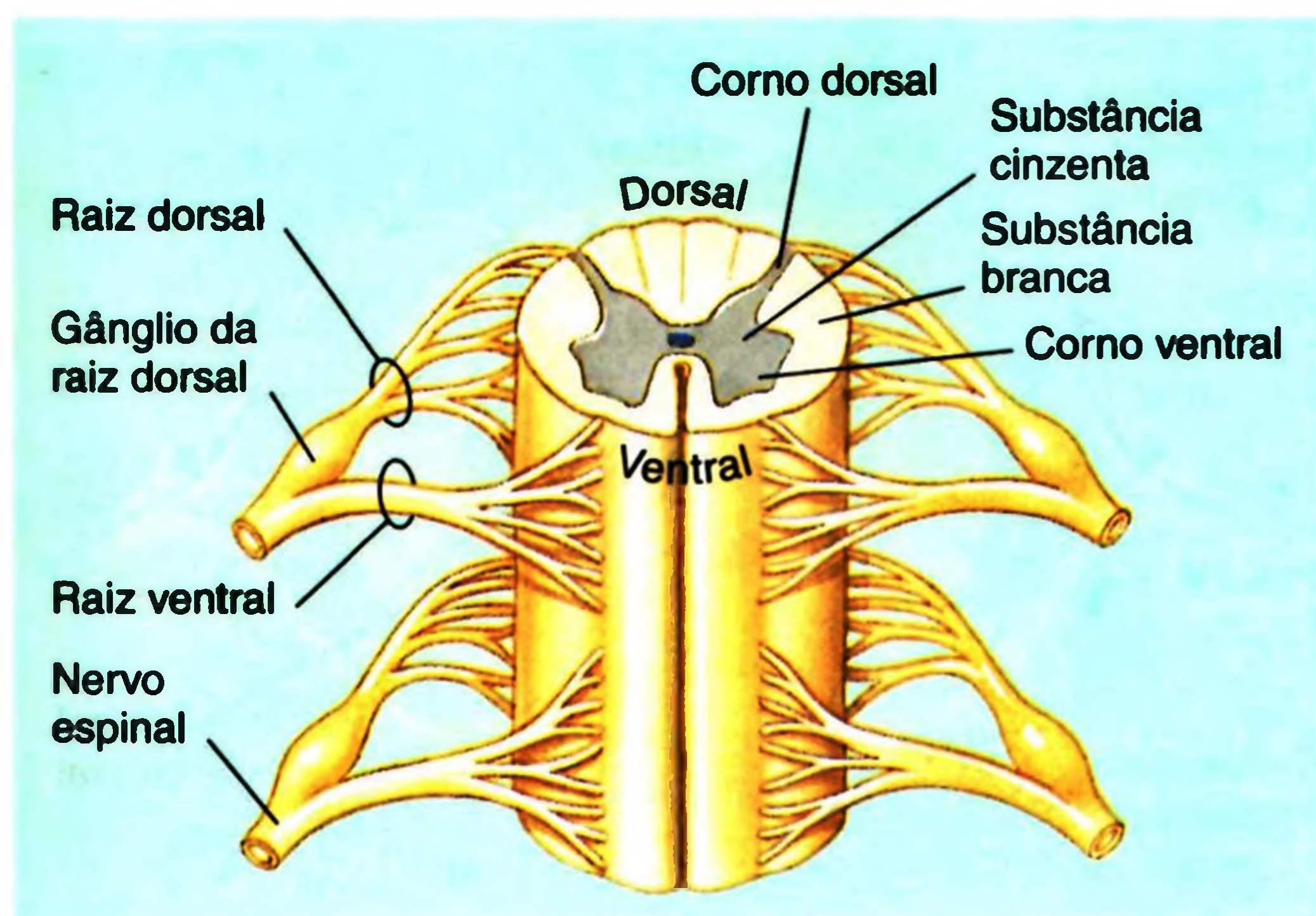


Figura 3.19 As raízes dorsais e ventrais da medula espinal.

nios mielinizados. (A mielina confere à substância branca o seu brilho branco.) Os dois braços dorsais da substância cinzenta espinal são chamados de **cornos dorsais**. Os dois braços ventrais são chamados de **cornos ventrais**.

Pares de *nervos espinais* conectam-se à medula espinal – um à esquerda e um à direita – em 31 níveis diferentes da coluna vertebral. Cada um desses 62 nervos espinais divide-se quando se aproxima da medula (ver Figura 3.19) e seus axônios são unidos à medula por uma das duas raízes: a *raiz dorsal* ou a *raiz ventral*.

Todos os axônios das raízes dorsais, sejam eles somáticos ou autônomos, são unipolares sensoriais (aférentes) com seus corpos celulares agrupados logo que saem da medula, formando os *gânglios da raiz dorsal*. Muitos de seus terminais sinápticos localizam-se nos cornos dorsais da substância cinzenta espinal (ver Figura 3.20). Em comparação, os neurônios da raiz ventral são multipolares motores (eferentes) com seus corpos celulares localizados nos cornos ventrais. Aqueles que fazem parte do sistema nervoso somático projetam-se para os músculos esqueléticos. Os que fazem parte do sistema nervoso autônomo projetam-se para os gânglios, onde fazem sinapses com neurônios que se projetam para os órgãos internos (coração, estômago, fígado, etc.). Ver Apêndice I.



Revendo os Conceitos Aprendidos

Este é um bom momento para fazer uma pausa para revisar os conceitos aprendidos. Pronto para passar para as estruturas do cérebro e da medula espinal? Teste a sua compreensão das seções anteriores do capítulo, ligando cada termo da coluna da esquerda à frase adequada na coluna da direita. As respostas corretas são fornecidas ao final do teste. Antes de continuar, revise o material relacionado com suas respostas incorretas.

- | | |
|-----------------------------|---|
| 1. Sistema nervoso autônomo | a. Pacotes de moléculas de transmissores |
| 2. Aqueduto cerebral | b. SNP menos o sistema nervoso somático |
| 3. Cone axonal | c. Conecta os terceiro e quarto ventrículos |
| 4. Dorsal | d. Cora corpos celulares |
| 5. Membrana celular | e. A parte de cima da cabeça de um vertebrado |
| 6. Nervos cranianos | f. Meninge externa |
| 7. Superior ou dorsal | g. Entre o corpo celular e o axônio |
| 8. Corpo celular | h. Contém o núcleo do neurônio |
| 9. Vesículas sinápticas | i. Olfatório, visual e vago |
| 10. Oligodendrócitos | j. Axônios mielinizados do SNC |
| 11. Nissl | k. Fatia do centro do cérebro |
| 12. Dura-máter | l. A parte de cima da cabeça do primata |
| 13. Secção médio-sagital | m. Silhueta |
| 14. Golgi | n. Camada dupla de lipídeos |

Respostas: (1) b, (2) c, (3) g, (4) e, (5) n, (6) i, (7) l, (8) h, (9) a, (10) j, (11) d, (12) f, (13) k, (14) m.

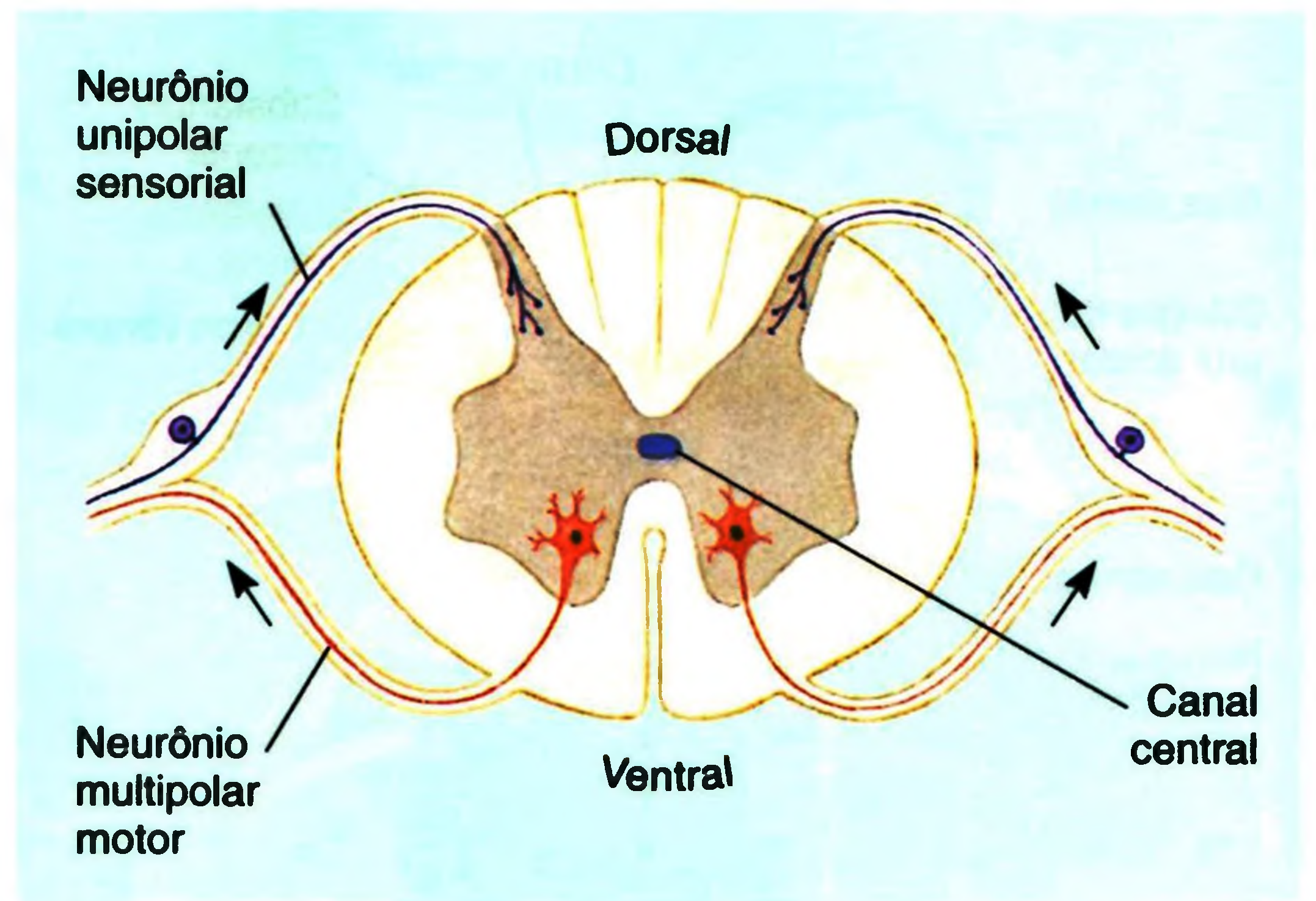


Figura 3.20 Secção transversal esquemática da medula espinal.

3.5

As cinco grandes divisões do cérebro

O passo necessário para aprender a viver em uma cidade desconhecida é aprender os nomes e a localização de seus principais bairros e distritos. Tais informações indicam facilmente a localização geral de qualquer lugar da cidade. Esta seção do capítulo introduz os cinco “bairros”, ou divisões do cérebro – pela mesma razão.

Para compreender por que se considera que o cérebro é composto de cinco divisões, é necessário entender o seu desenvolvimento inicial (ver Swanson, 2000). No embrião dos vertebrados, o tecido que acaba evoluindo no SNC pode ser reconhecido como um tubo cheio de fluido (ver Figura 3.21). As primeiras indicações do cérebro em desenvolvimento são três protuberâncias na extremidade anterior desse tubo. Essas três protuberâncias se transformam no *prosencefalo*, no *mesencefalo* e no *rombencéfalo* do adulto.

Antes do nascimento, as três protuberâncias iniciais do tubo neural transformam-se em cinco (ver Figura 3.21). Isso ocorre porque a protuberância do prosencefalo se transforma em duas

protuberâncias diferentes, assim como a do rombencéfalo. Da porção anterior à posterior, as cinco protuberâncias que compõem o cérebro em desenvolvimento no momento do nascimento são o *telencefalo*, o *diencefalo*, o *mesencefalo*, o *metencefalo* e o *mielencefalo* (*encefalo* significa “dentro da cabeça”). Essas protuberâncias finalmente se transformam nas cinco divisões do cérebro adulto. Quando ainda era estudante, memorizei a sua ordem lembrando que o *telencefalo* está no *topo* e as outras quatro divisões estão dispostas abaixo dele em ordem alfabética.

A Figura 3.22 ilustra a localização do telencefalo, do diencefalo, do mesencefalo, do metencefalo e do mielencefalo no cérebro humano adulto. Observe que, nos humanos, assim como em outros vertebrados superiores, o telencefalo (os *hemisférios cerebrais* esquerdo e direito) tem o maior crescimento durante o desenvolvimento. As outras quatro divisões são frequentemente chamadas coletivamente de **tronco encefálico** – o tronco onde se apóiam os hemisférios cerebrais. O mielencefalo é frequentemente chamado de *medula oblonga*.

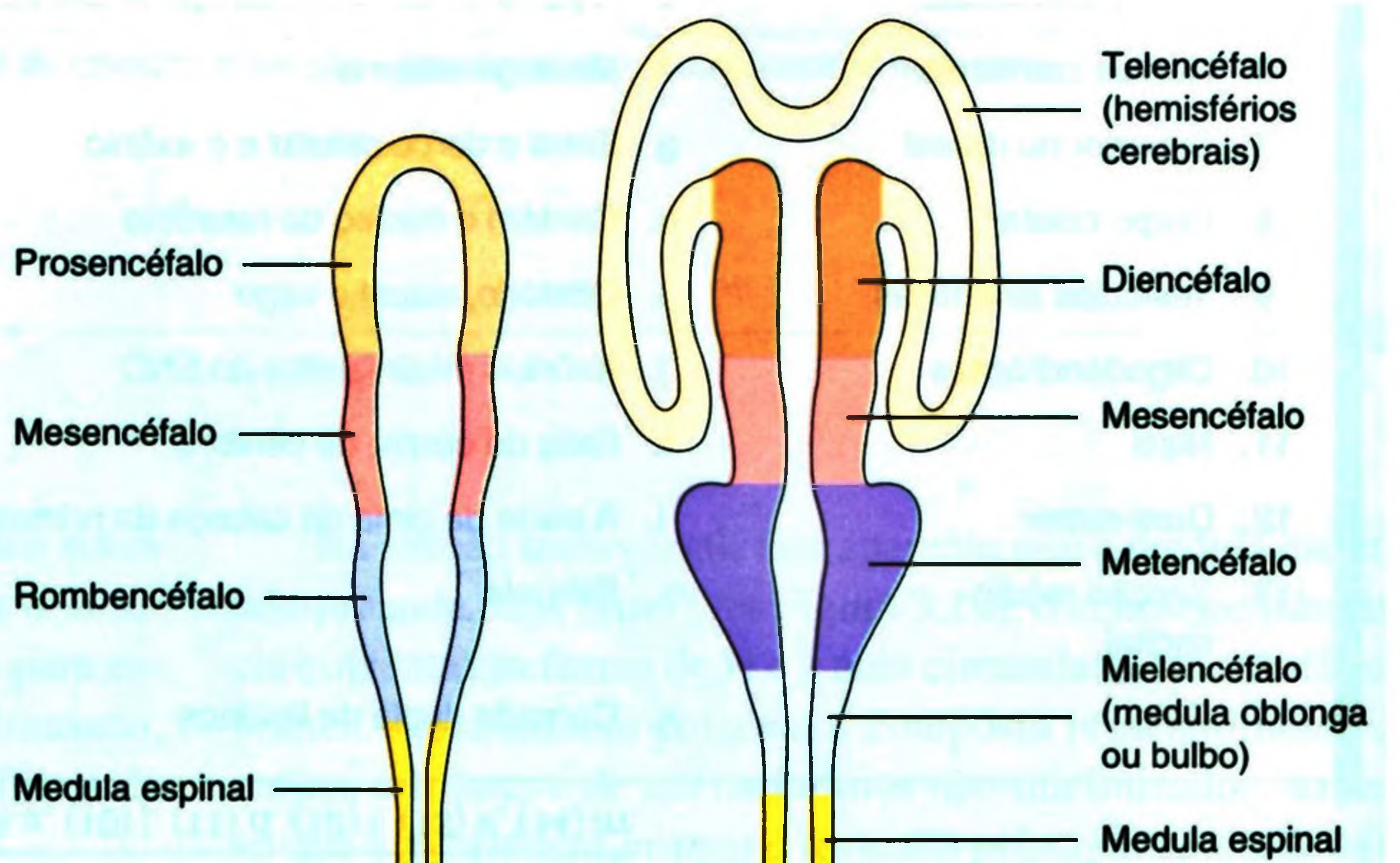


Figura 3.21 O desenvolvimento inicial do cérebro dos mamíferos é ilustrado em secções horizontais esquemáticas. Compare com o cérebro humano adulto na Figura 3.22.

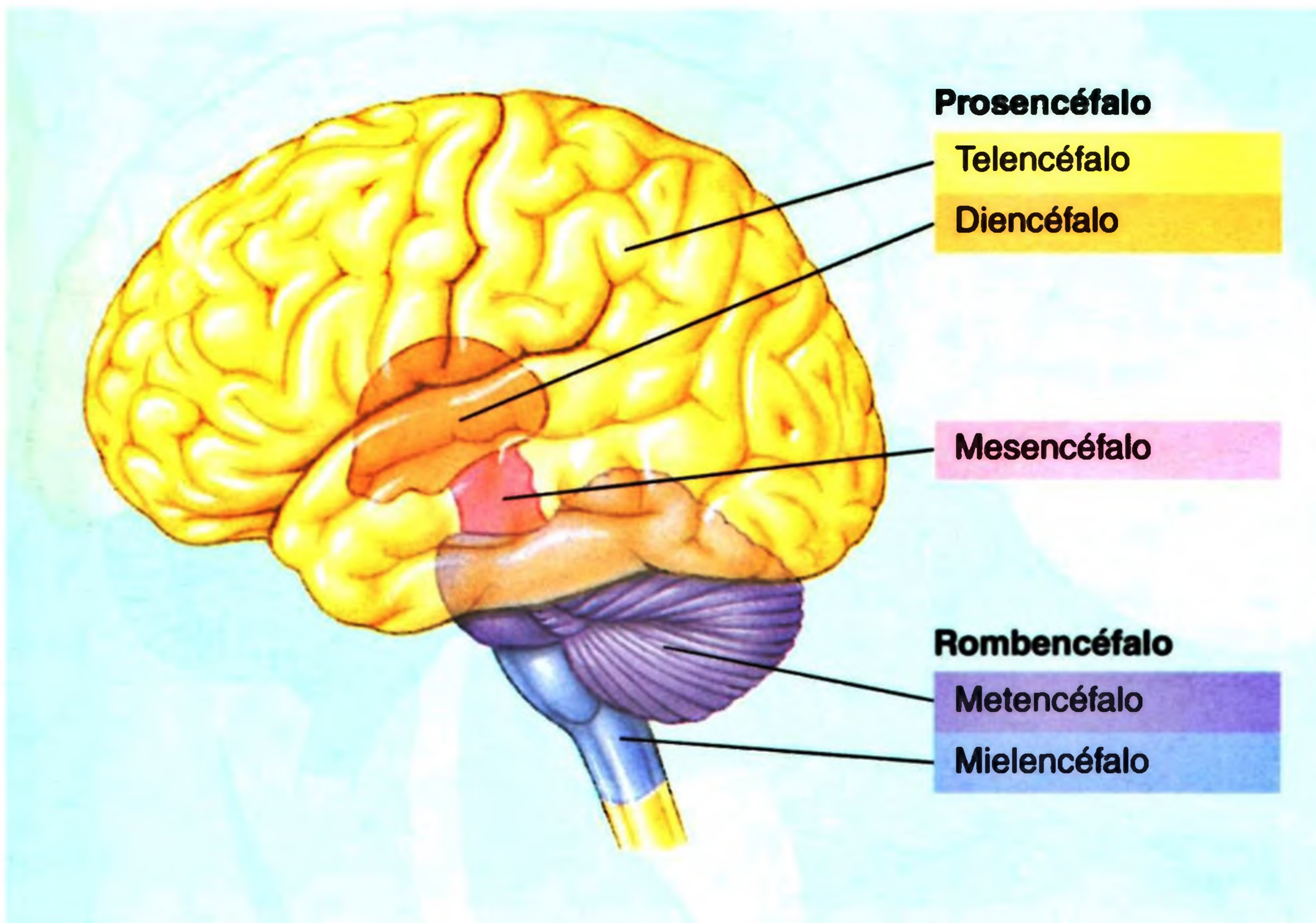


Figura 3.22 As divisões do cérebro humano adulto.

3.6 As principais estruturas do cérebro

Agora que você aprendeu as cinco principais divisões do cérebro, é hora de introduzir as suas estruturas principais. Esta seção do capítulo começa a investigar as estruturas cerebrais no mielencéfalo e sobe pelas outras divisões até o telencéfalo. As estruturas cerebrais em negrito apresentadas e definidas nesta seção não estão incluídas na lista de termos fundamentais do final do capítulo. Em vez disso, elas são diagramadas conforme suas localizações na Figura 3.32.

■ Mielencéfalo

Eis um lembrete antes que você mergulhe na anatomia do cérebro: as coordenadas de orientação são as mesmas para o tronco encefálico e para a medula espinhal, mas giram 90° para o prosencéfalo.

Como não é de surpreender, o mielencéfalo (medula oblonga ou bulbo), a divisão mais posterior do cérebro, é composto principalmente por tratos que conduzem sinais entre o resto do cérebro e o corpo. Parte interessante do mielencéfalo, do ponto de vista psicológico, é a formação reticular (ver Figura 3.23). Esta última constitui complexa rede de aproximadamente 100 minúsculos núcleos. A rede ocupa a porção central do tronco encefálico, do limite posterior do mielencéfalo até o limite anterior do mesencéfalo. Ela é chamada desse modo devido à sua aparência de rede (*retículo* significa “pequena rede”). Às vezes, a formação reticular é chamada de *sistema de ativação reticular*. Isso porque partes suas parecem desempenhar papel no estado de ativação geral. Todavia, os vários núcleos da formação reticular estão envolvidos em várias funções – incluindo o sono, a atenção, o movimento, a manutenção do tônus muscular e vários reflexos cardíacos, circulatórios e respiratórios. Assim, chamar esse conjunto de núcleos de sistema pode ser errôneo.

■ Metencéfalo

O metencéfalo, assim como o mielencéfalo, contém muitos tratos ascendentes e descendentes e parte da formação reticular. Essas estruturas formam uma protuberância, de a ponte, na superfície ventral do tronco encefálico. A ponte é uma das principais divisões do metencéfalo; a outra é o cerebelo (pequeno cérebro) – ver Figura 3.23. O cerebelo é a grande estrutura convoluta localizada na superfície dorsal do tronco encefálico, sendo importante estrutura sensório-motora. As lesões no cerebelo eliminam a capacidade de controlar precisamente os próprios movimentos e de adaptá-los a mudanças. Entretanto, o fato de as lesões no cerebelo também produzirem inúmeros déficits cognitivos sugere que a sua função não está restrita ao controle sensório-motor.

■ Mesencéfalo

O mesencéfalo, assim como o metencéfalo, tem duas divisões: o teto e o tegumento (ver Figura 3.24). O teto é a superfície dorsal. Nos mamíferos, o teto é composto de dois pares de protuberâncias, os colículos (pequenas colinas). O par posterior, colículos inferiores, tem função auditiva. Já o par anterior, colículos superiores, tem função visual. Em vertebrados inferiores, a função do teto é inteiramente visual e, assim, ele é chamado de *teto óptico*.

O tegumento é a divisão do mesencéfalo ventral com o teto. Além da formação reticular e dos tratos de passagem, o tegumento contém três estruturas coloridas de interesse particular para os biopsicólogos: a substância cinzenta periaquedutal, a substância negra e o núcleo rubro (ver Figura 3.24). A substância cinzenta periaquedutal é a substância cinza ao redor

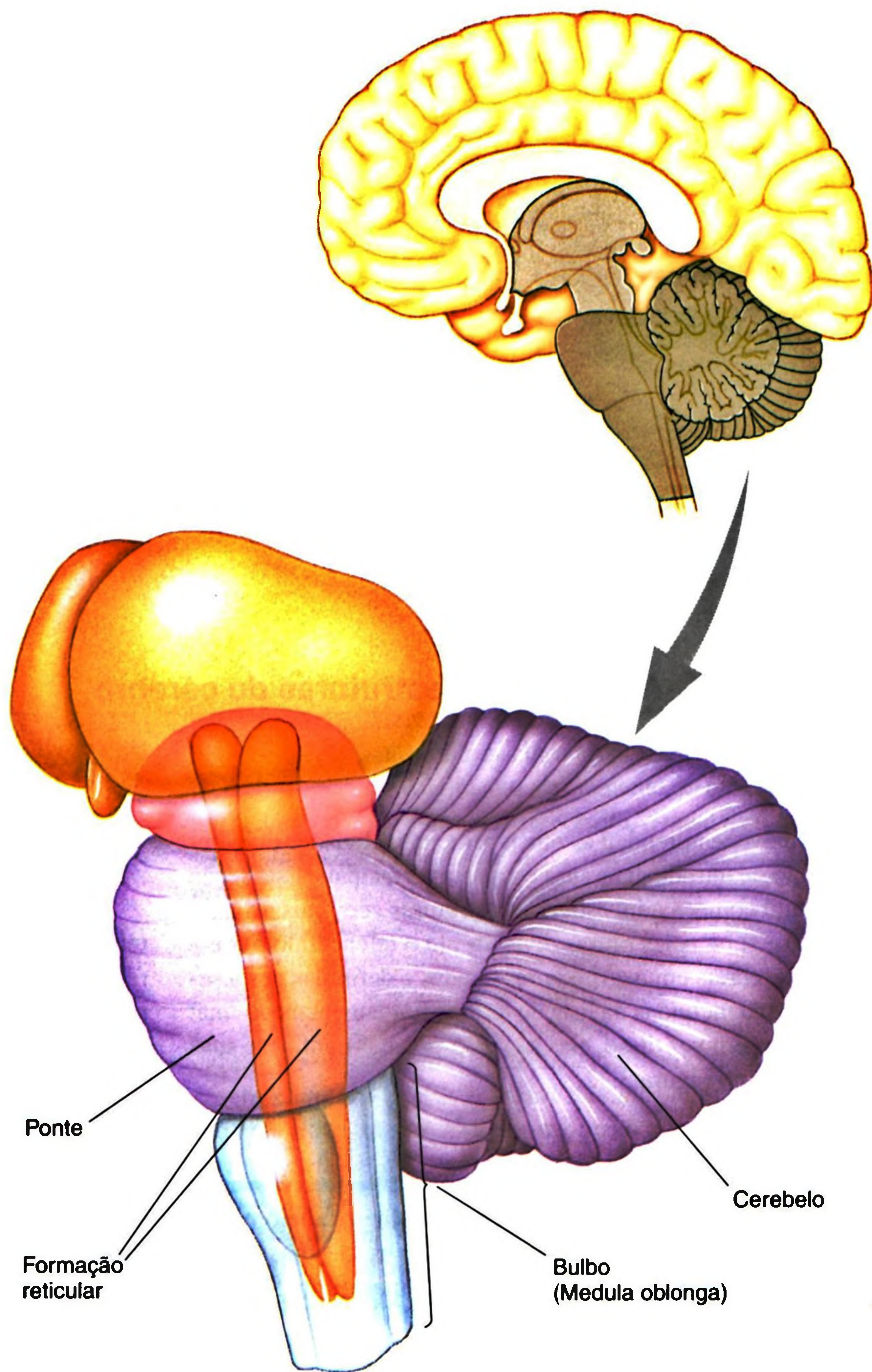


Figura 3.23 Estruturas do mielencéfalo (medula oblonga ou bulbo) e do metencéfalo humanos.

do *aqueduto cerebral*, o duto que conecta o terceiro e o quarto ventrículos. Ela é de interesse especial por causa de seu papel em mediar os efeitos analgésicos (de redução da dor) das drogas opiáceas. A **substância negra** e o **núcleo rubro** são importantes componentes do sistema sensorio-motor.

■ Diencefalo

O **diencefalo** é formado por duas estruturas: o tálamo e o hipotálamo (ver Figura 3.25). O **tálamo** é a grande estrutura bilobada que constitui o topo do tronco encefálico. Cada lobo localiza-se em um lado do terceiro ventrículo; os dois lobos são unidos pela **massa intermédia** ou aderência intertalâmica, que

passa através do ventrículo. Na superfície do tálamo, podem ser vistas *lâminas* (camadas) brancas compostas de axônios mielinizados.

O tálamo é formado por muitos pares diferentes de núcleos, a maioria dos quais se projeta para o córtex. Alguns deles são *núcleos sensoriais retransmissores* – recebem sinais dos receptores sensoriais, processam-nos e transmitem para as áreas apropriadas do córtex cerebral. Por exemplo, os **corpos geniculados laterais**, os **corpos geniculados mediais** e os **núcleos ventrais posteriores** são importantes estações de retransmissão para os sistemas visual, auditivo e somatossensorial, respectivamente. A organização do tálamo está ilustrada no Apêndice V.

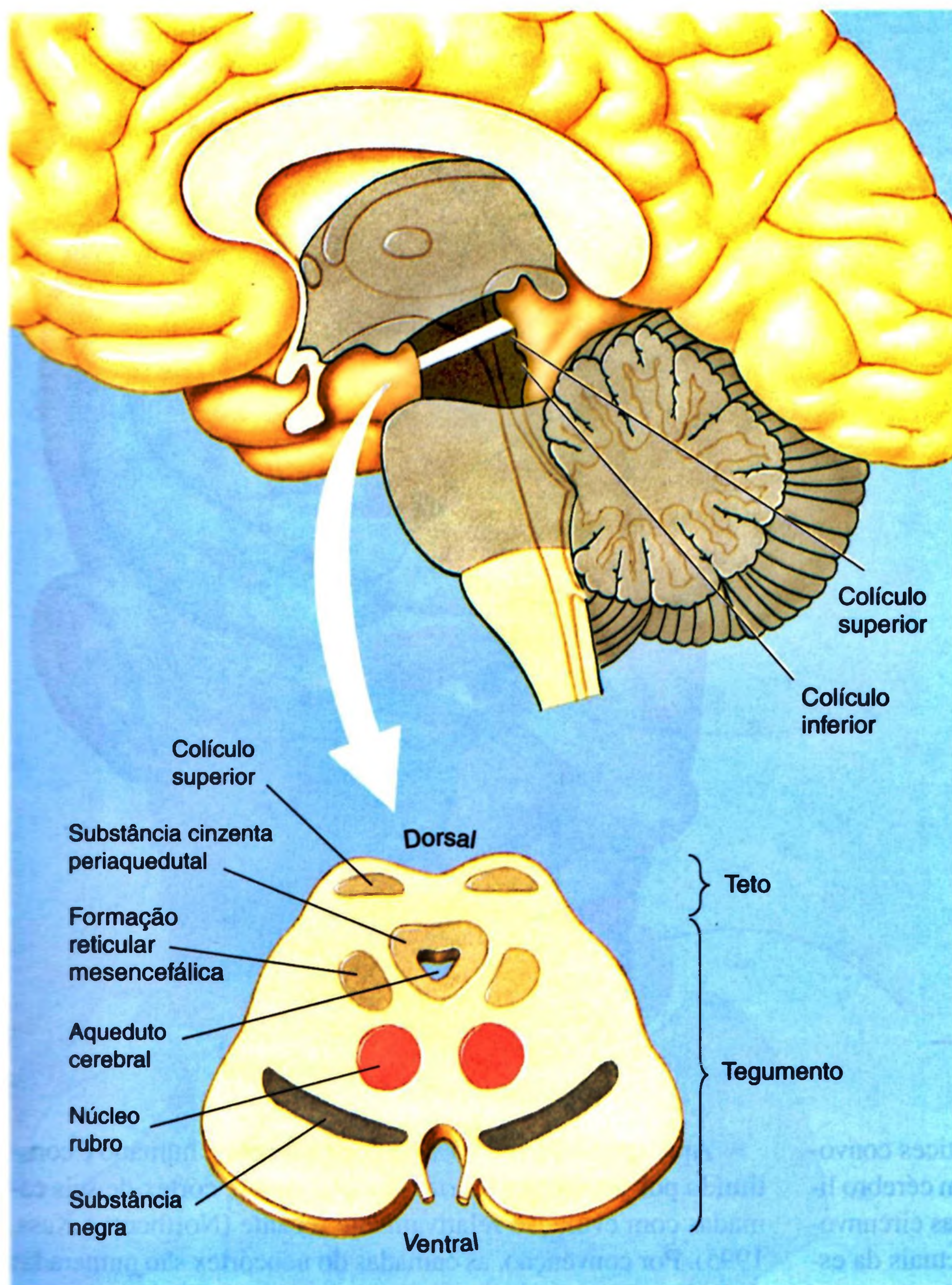


Figura 3.24 Mesencéfalo humano.

O **hipotálamo** localiza-se logo abaixo do tálamo anterior (*hipo* significa abaixo) – ver Figura 3.26. Ele desempenha importante função na regulação de diversos comportamentos motivados e exerce os seus efeitos, em parte, regulando a liberação de hormônios da **glândula hipófise**, que, por sua vez, está presa nele na superfície ventral do cérebro. Anteriormente, a hipófise era chamada de pituitária, que significa, literalmente, “glândula do ranho”, pois foi encontrada em uma forma gelatinosa atrás do nariz de um cadáver que não havia sido embalsamado e considerada incorretamente como a principal fonte de muco nasal.

Além da glândula hipófise, duas outras estruturas aparecem na superfície inferior do hipotálamo: o quiasma óptico e os corpos mamilares (ver Figura 3.26). O **quiasma óptico** é o ponto em que os *nervos ópticos* de cada olho se unem. O formato de X deve-se ao fato de alguns dos axônios do nervo óptico fazerem uma **decussação** (atravessarem para o outro lado do cérebro). As fibras que fazem decussação são chamadas de **contralaterais** (projetam de um lado do corpo para o outro). Já as fibras que não

o fazem são chamadas de **ipsilaterais** (permanecem no mesmo lado do corpo). Os **corpos mamilares** formam um par de núcleos hipotalâmicos esféricos na superfície inferior do hipotálamo, logo abaixo da hipófise. Os corpos mamilares e os outros núcleos do hipotálamo estão ilustrados no Apêndice VI.

■ Telencéfalo

O **telencéfalo** é a maior divisão do cérebro humano e faz a mediação das suas funções mais complexas. Ele inicia o movimento voluntário, interpreta impulsos sensoriais e intermedeia processos cognitivos complexos, como a aprendizagem, a fala e a resolução de problemas.

O CÓRTEX CEREBRAL ■ Os hemisférios cerebrais são cobertos por **córtex cerebral**, uma camada de tecido (casca cerebral). Nos seres humanos, o córtex cerebral é profundamente convoluto (estriado) – ver Figura 3.27. As **circunvoluções** aumentam a quantidade de córtex cerebral sem elevar o volume

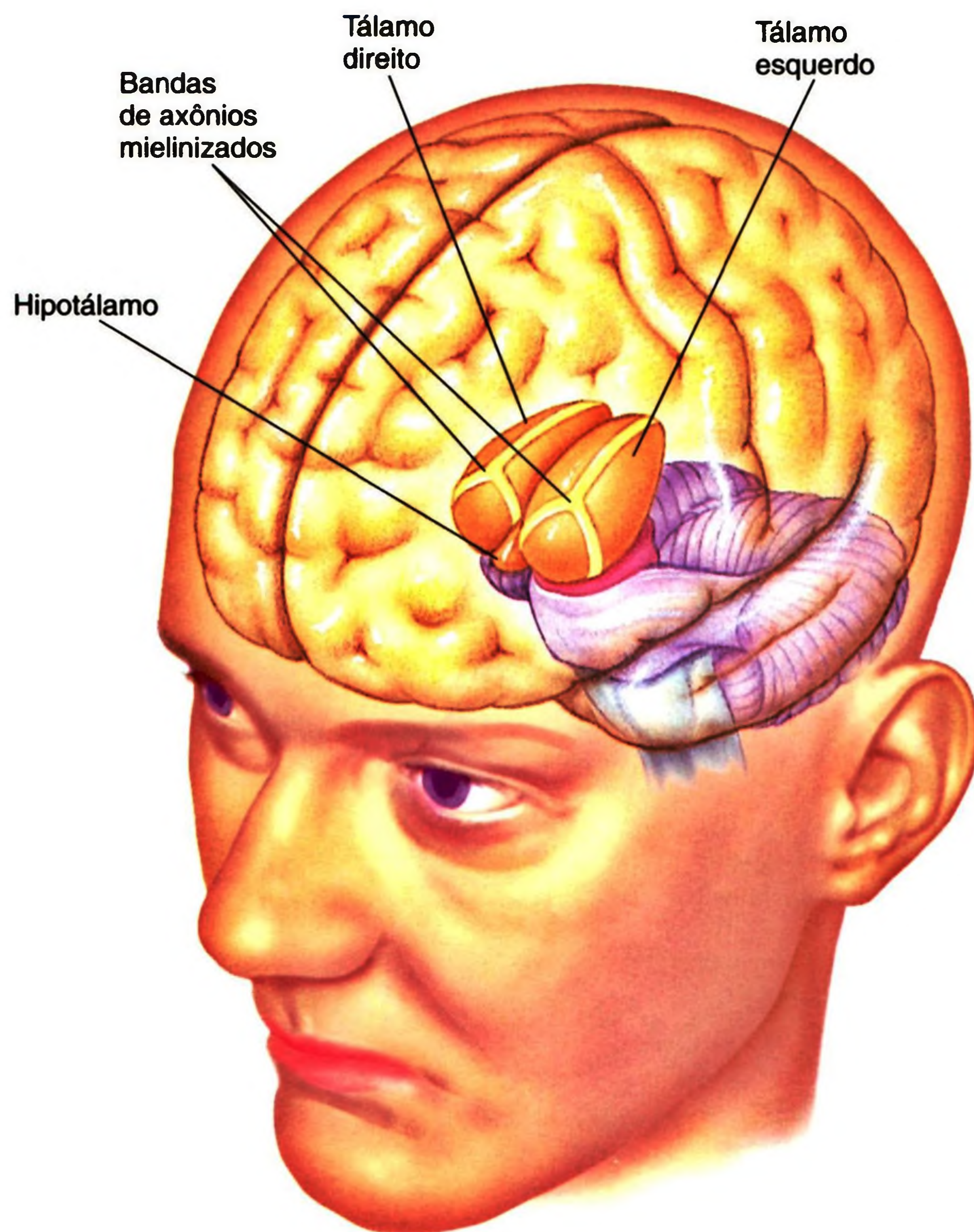


Figura 3.25 O diencefalo humano.

total do cérebro. Nem todos os mamíferos têm córtices convolutos; a maioria dos mamíferos é *lissencefálica* (com cérebro liso). Antes, acreditava-se que o número e tamanho das circunvoluções corticais determinava as capacidades intelectuais da espécie. Contudo, o número e o tamanho das circunvoluções cerebrais parecem ter mais relação com o tamanho do corpo. Todos os mamíferos grandes apresentam cérebros extremamente convolutos.

As grandes estrias do córtex convoluto são as **fissuras**; as pequenas, *sulcos*. As saliências entre fissuras e sulcos são os **giros**. Fica aparente na Figura 3.27 que os hemisférios cerebrais são quase totalmente separados pela maior das fissuras: a **fissura longitudinal**. Os hemisférios cerebrais são conectados diretamente por apenas alguns tratos que cruzam a fissura longitudinal, as **comissuras cerebrais**. A maior comissura cerebral, o **corpo caloso**, pode ser vista de forma clara na Figura 3.27.

Como indica a Figura 3.28, os dois principais pontos da superfície lateral de cada hemisfério são a **fissura central** e a **fissura lateral**. Ambas dividem cada hemisfério parcialmente em quatro lobos: **lobo frontal**, **lobo parietal**, **lobo temporal** e **lobo occipital**. Entre os maiores giros está o **giro pré-central**, que contém o córtex motor, o **giro pós-central**, que contém o córtex somatossensorial (sensações corporais), e o **giro temporal superior**, que contém o córtex auditório. A função do córtex occipital é inteiramente visual.

Aproximadamente 90% do córtex cerebral humano é constituído por **neocórtex** (córtex novo), ou seja, córtex de seis camadas com evolução relativamente recente (Northcutt e Kass, 1995). Por convenção, as camadas do neocórtex são numeradas de I a VI, começando na superfície. A Figura 3.29 ilustra duas seções adjacentes do neocórtex. Em uma delas foi usado o corante de Nissl para revelar o número e a forma de seus corpos celulares. A outra foi corada com corante de Golgi, revelando as silhuetas de pequena proporção de seus neurônios.

Três características importantes da anatomia do neocórtex são visíveis nas seções apresentadas na Figura 3.29. Em primeiro lugar, pode-se ver dois tipos fundamentalmente diferentes de neurônios corticais: as células piramidais e as estreladas. As **células piramidais** são grandes neurônios multipolares com corpos celulares em forma de pirâmide, um grande dendrito, o *dendrito apical*, que se estende do ápice da pirâmide para a superfície do córtex, e um axônio muito longo. Em comparação, as **células estreladas** são pequenos interneurônios (neurônios com axônios curtos ou sem axônios) em forma de estrela. Em segundo, pode-se ver que as seis camadas do neocórtex diferem entre si em termos do tamanho e densidade de seus corpos celulares e na proporção relativa dos corpos celulares piramidais e estreladas que contêm. Em terceiro, muitos axônios e dendritos longos cruzam o neocórtex no sentido vertical (ou seja, em ângulos retos com as camadas corticais). Es-

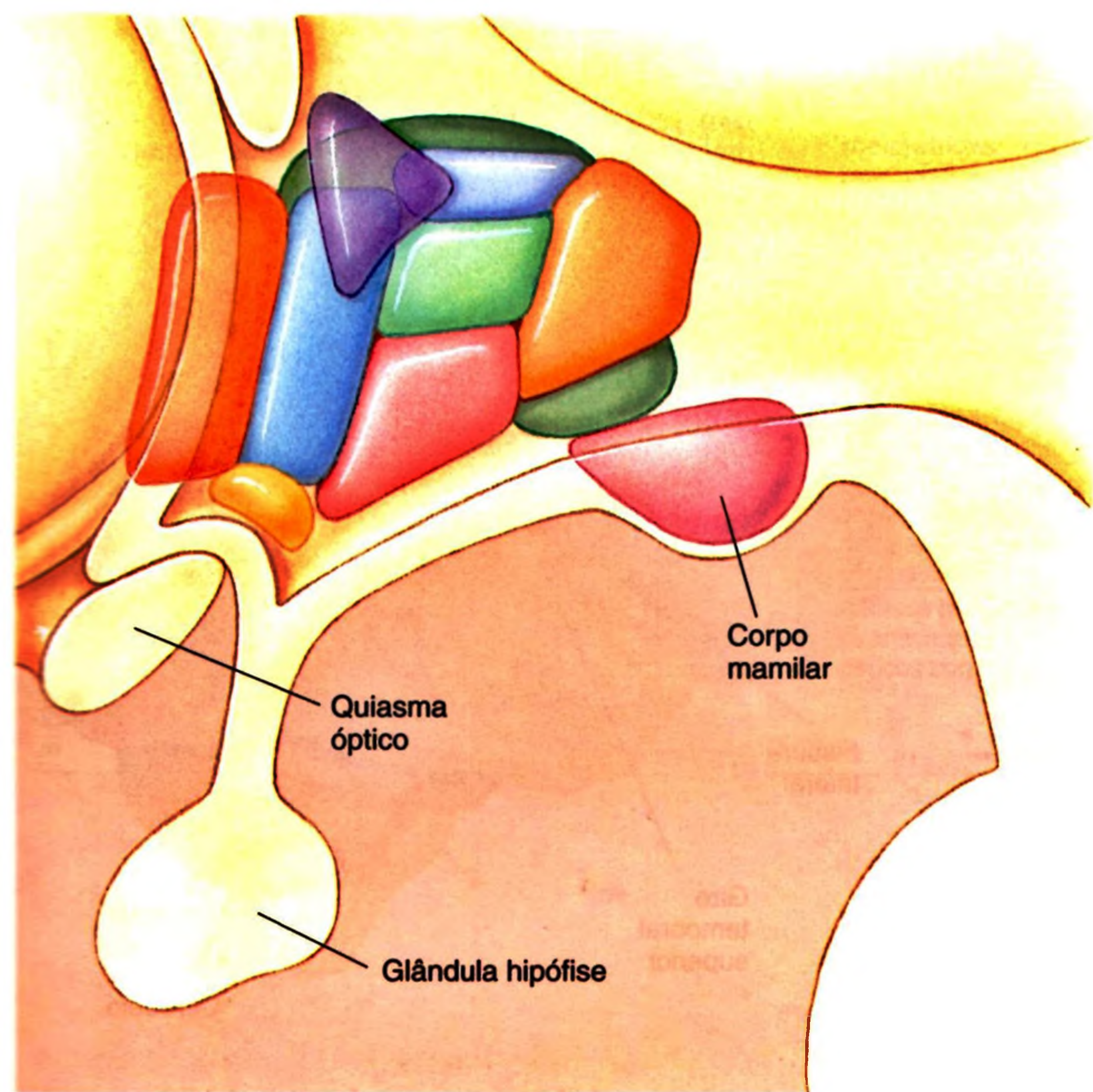
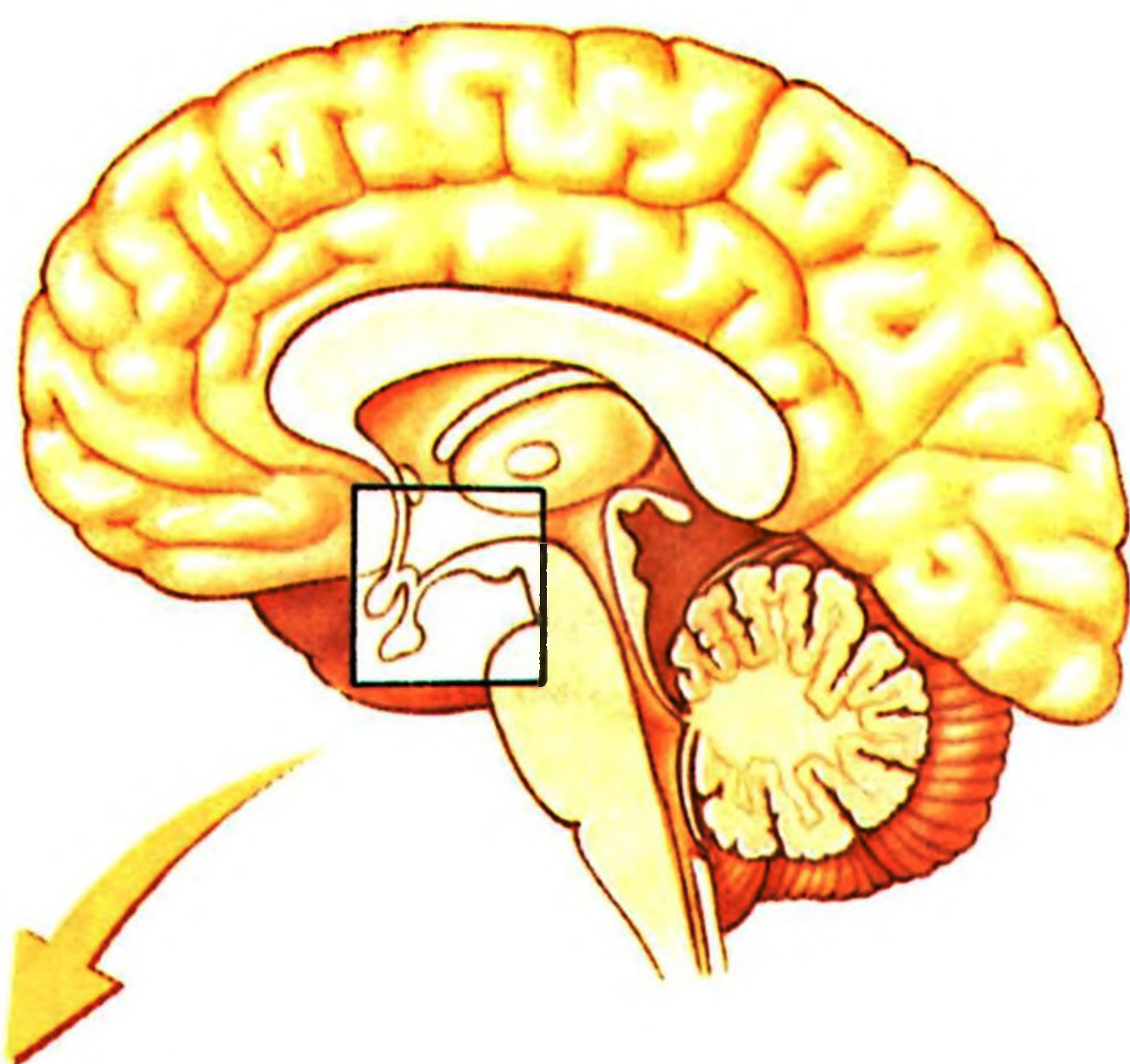


Figura 3.26 O hipotálamo humano (em cor) em relação ao quiasma óptico e à glândula hipófise.

se fluxo vertical de informações é a base da **organização colunar** do neocórtex; os neurônios de determinada coluna vertical do neocórtex frequentemente formam um minicircuito que realiza uma única função.

Uma quarta característica importante da anatomia do neocórtex não é visível na Figura 3.29: embora todo o neocórtex tenha seis camadas, há variações nas camadas de uma área para outra. Por exemplo, como as células estreladas da camada IV são especializadas para receber sinais sensoriais do tálamo, a camada IV é extremamente grossa nas áreas do córtex sensorial. Da mesma forma, como as células piramidais da camada V conduzem sinais do neocórtex para o tronco encefálico e para a medula espinal, a camada V é muito espessa nas áreas do córtex motor.

O **hipocampo** é importante área do córtex. Ele não faz parte do neocórtex – tem apenas três camadas. O hipocampo está localizado na borda medial do córtex cerebral, onde se dobra sobre si mesmo no lobo temporal medial (ver Figura 3.27). Tal dobramento produz uma forma que, em secção transversal, lembra um cavalo-marinho (*hipocampo* significa “cavalo-marinho”).

O SISTEMA LÍMBICO E OS NÚCLEOS DA BASE ■ Embora grande parte da porção subcortical do telencéfalo seja tomada por axônios que se projetam do neocórtex e para ele, existem vários grandes grupos nucleares subcorticais. Alguns deles são considerados parte do *sistema límbico* ou do *sistema motor de núcleos da base*. Não seja enganado pela palavra *sistema* nesses contextos, pois ela implica um nível de certeza que não

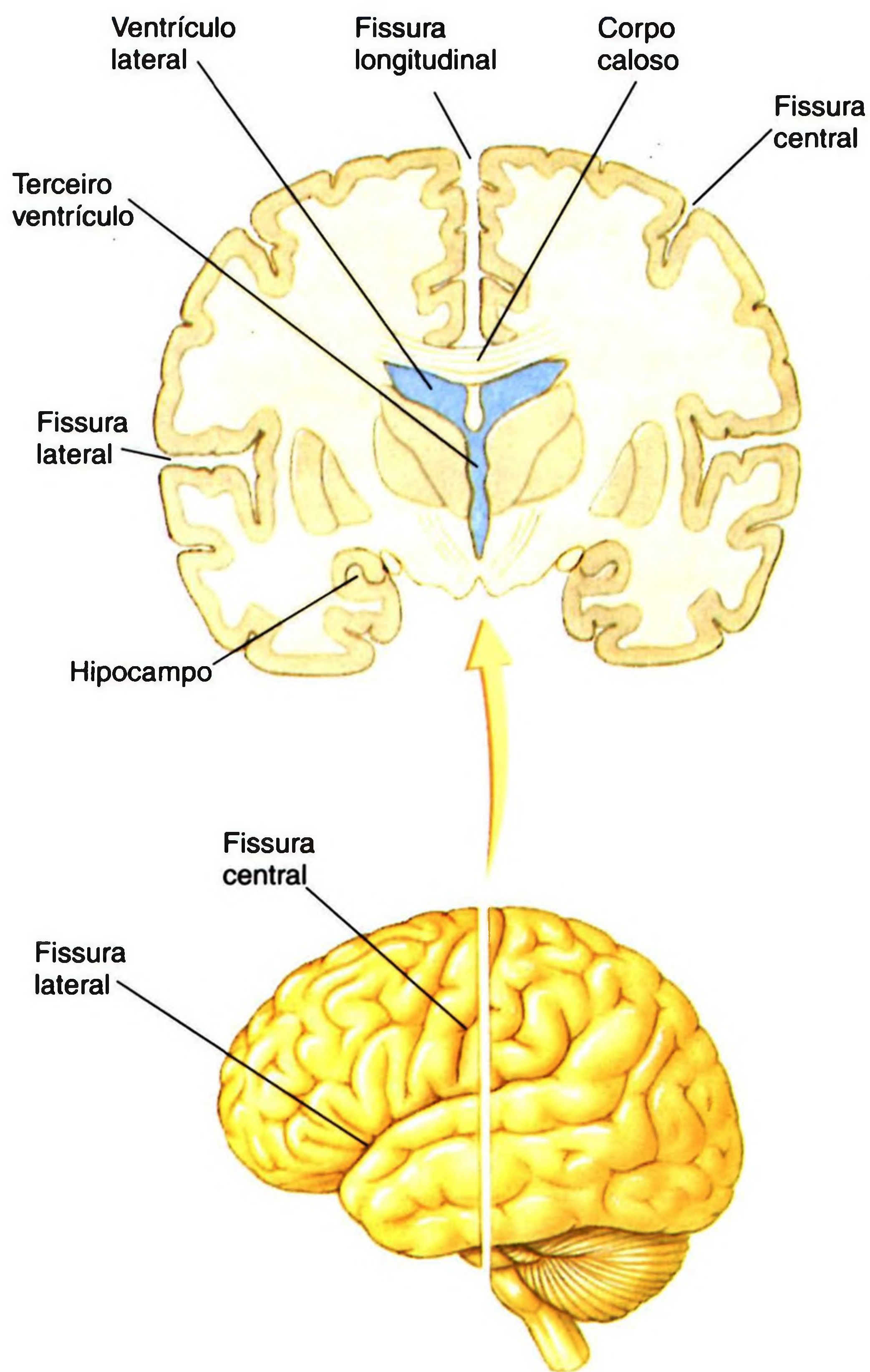


Figura 3.27 As principais fissuras dos hemisférios cerebrais humanos.

é garantido. Não está exatamente claro quais as funções desempenhadas por esses sistemas hipotéticos, nem exatamente quais estruturas devem ser incluídas neles, ou mesmo se é adequado considerá-los como sistemas unitários. Entretanto, se não forem vistos de forma muito literal, os conceitos de *sistema límbico* e de *sistema motor de núcleos da base* proporciona meio valioso para conceitualizar a organização do subcortex.

O **sistema límbico** é um circuito de estruturas da linha média que circula o tálamo (*límbico* significa “anel”). O sistema límbico está envolvido na regulação de comportamentos motivados, incluindo fugir, comer, lutar e o comportamento sexual. Além de diversas estruturas sobre as quais você já leu (por exemplo, os corpos mamilares e o hipocampo), as principais estruturas do sistema límbico incluem o corpo amigdalóide, o fórnix, o córtex cingulado e a área septal.

Vamos começar a mapear o circuito límbico (ver Figura 3.30) no corpo amigdalóide – o núcleo em forma de amêndoa localizado no lobo temporal anterior (*amígdala* significa “amêndoa”) – ver Swanson e Petrovich (1998). Posterior ao corpo amigdalóide está o hipocampo. Ele passa por baixo do

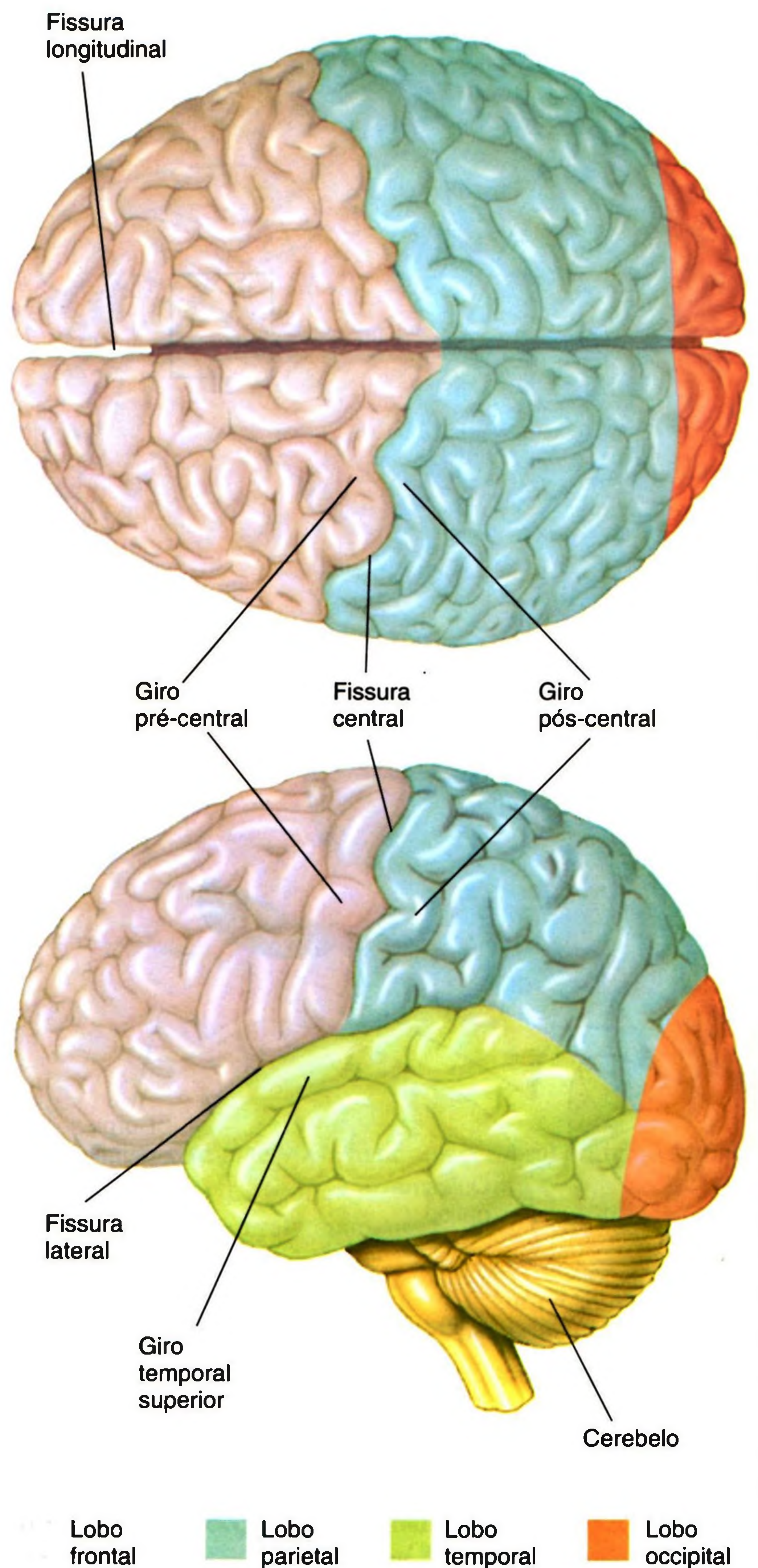


Figura 3.28 Os lobos dos hemisférios cerebrais.

tálamo no lobo temporal medial. A seguir no circuito estão o córtex cingulado e o fórnix. O **córtex cingulado** é a grande área do neocórtex localizada no **giro do cíngulo** junto a superfície medial dos hemisférios cerebrais, logo acima do corpo caloso, que circunda o tálamo dorsal (*cingulado* significa “circundante”). O **fórnix**, o principal trato do sistema límbico, também circunda o tálamo dorsal, deixando a extremidade dorsal do hipocampo e avançando em arco ao longo da superfície superior do terceiro ventrículo; termina no septo e nos corpos mamilares (*fórnix* significa “arco”). A **área septal** é um núcleo

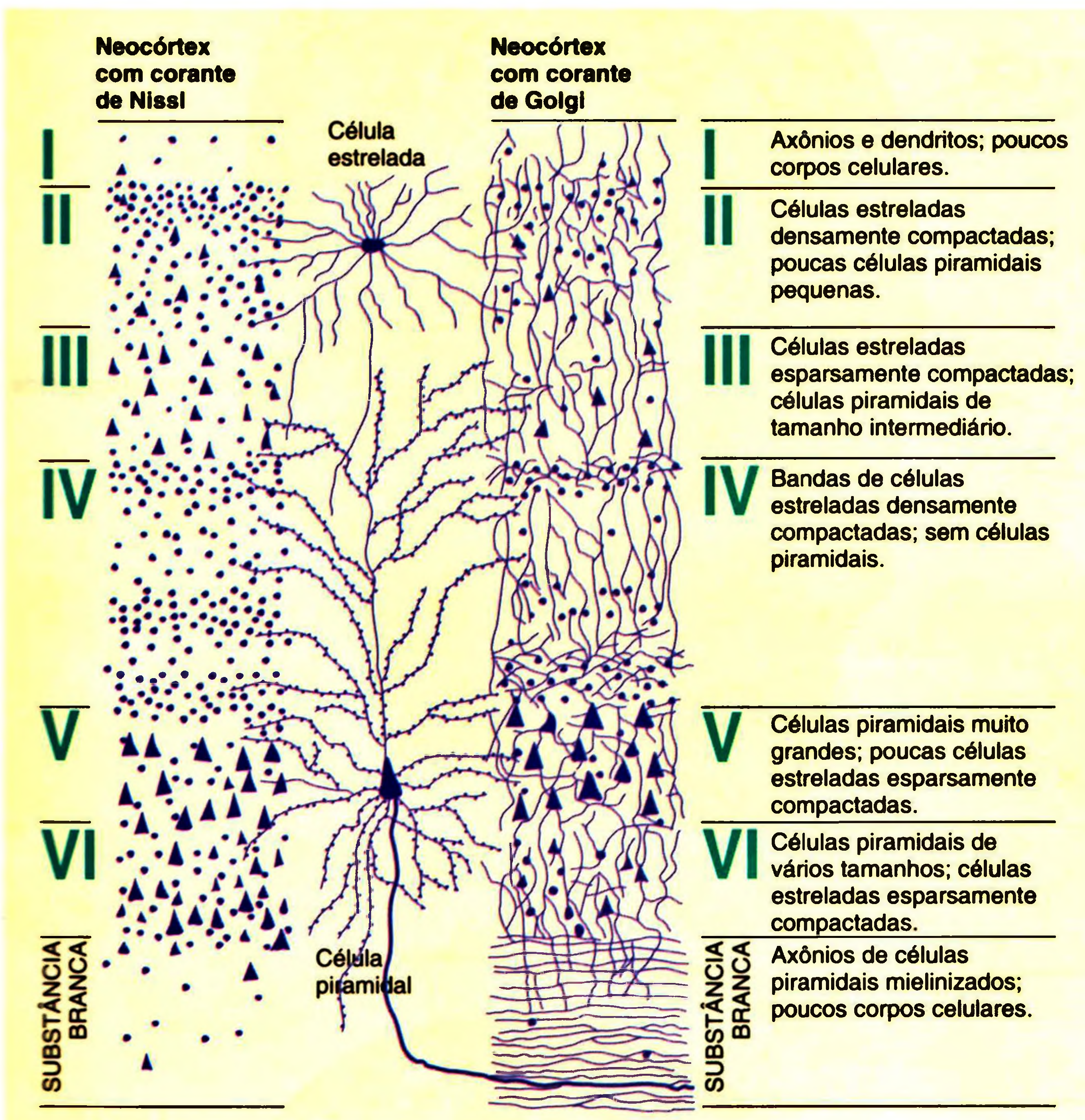


Figura 3.29 As seis camadas do neocórtex. (Adaptada de Rakic, 1979.)

da linha média localizada na extremidade anterior do córtex cingulado. Vários tratos conectam a área septal e os corpos mamilares com o corpo amigdalóide e com o hipocampo, completando o circuito límbico.

Os **núcleos da base** estão ilustrados na Figura 3.31. Assim como fizemos com o sistema límbico, vamos começar a examinar os núcleos da base com o corpo amigdalóide, que faz parte de ambos os sistemas. Saindo de cada corpo amigdalóide, primeiramente em direção posterior e depois anteriormente, está o longo núcleo **caudado**. Cada núcleo caudado forma um círculo quase completo. Em seu centro, conectado por uma série de passagens fibrosas, está o **putame**. Juntos, o núcleo caudado e o putame, que possui aparência estriada, são conhecidos como **estriado**. A outra estrutura dos núcleos da base é a circular **pálida**, também chamada globo pálido. O **globo pálido** é medial em relação ao putame, ficando entre este último e o tálamo.

Os núcleos de base desempenham papel importante na realização de respostas motoras voluntárias. Particularmente interessante é a via que se projeta da substância negra do mesencéfalo para o estriado. O *parkinsonismo*, transtorno caracterizado pela rigidez, pelos tremores e pela carência de movimentos voluntários, associa-se à deterioração dessa via.

A Figura 3.32 resume as principais divisões e estruturas do cérebro, os termos fundamentais que apareceram em negrito nesta seção.

A Figura 3.33 conclui este capítulo – por razões que frequentemente se perdem na confusão de termos e de tecnologias anatômicos. Eu a incluí aqui para ilustrar a beleza do cérebro e a arte dos que estudam a sua estrutura. Espero que você se sinta inspirado por ela. Imagino quais pensamentos os seus circuitos neurais já contiveram.

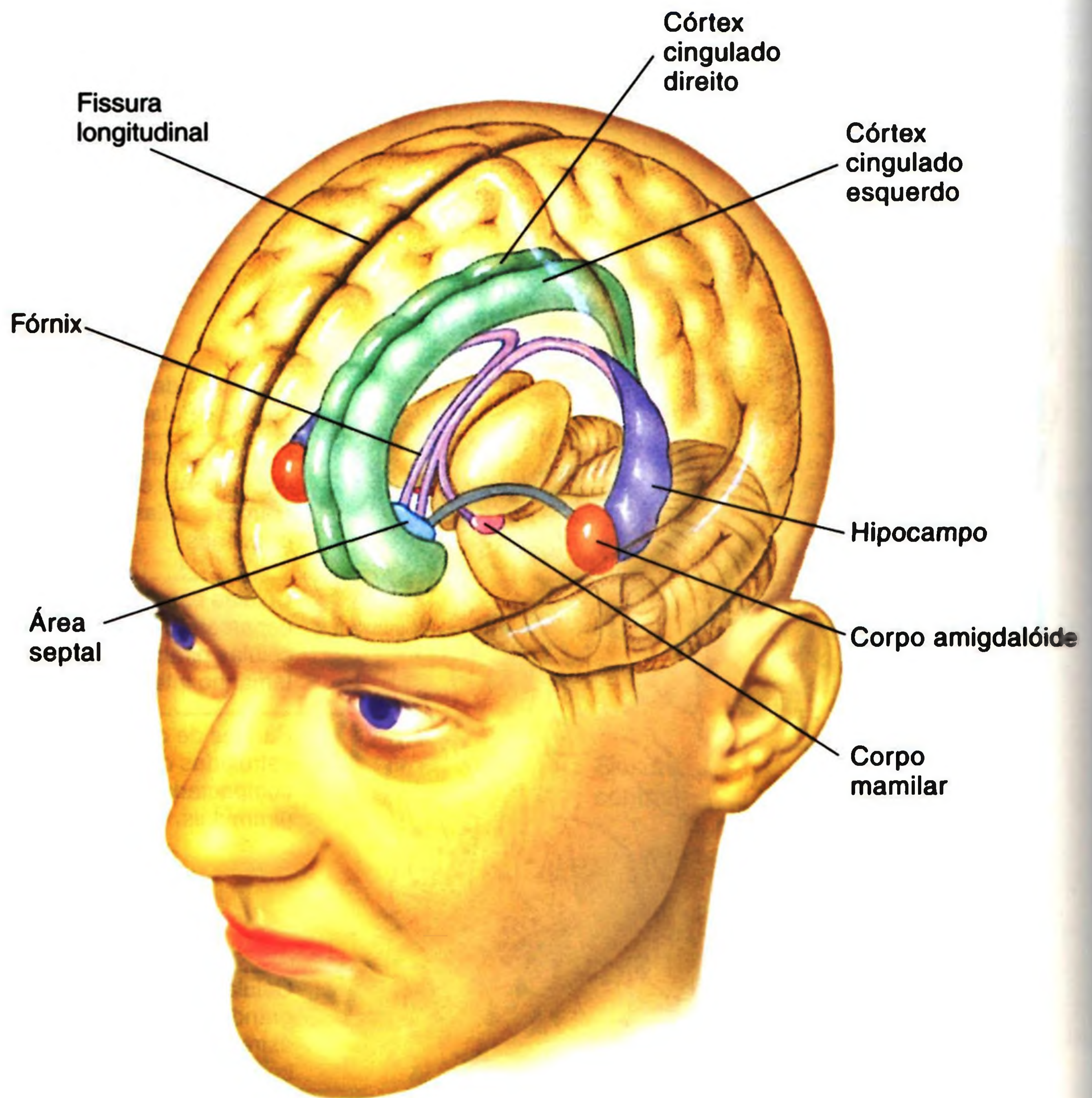


Figura 3.30 As principais estruturas do sistema límbico: corpo amigdalóide, hipocampo, córtex cingulado, fórnix, área septal e corpo mamilar.

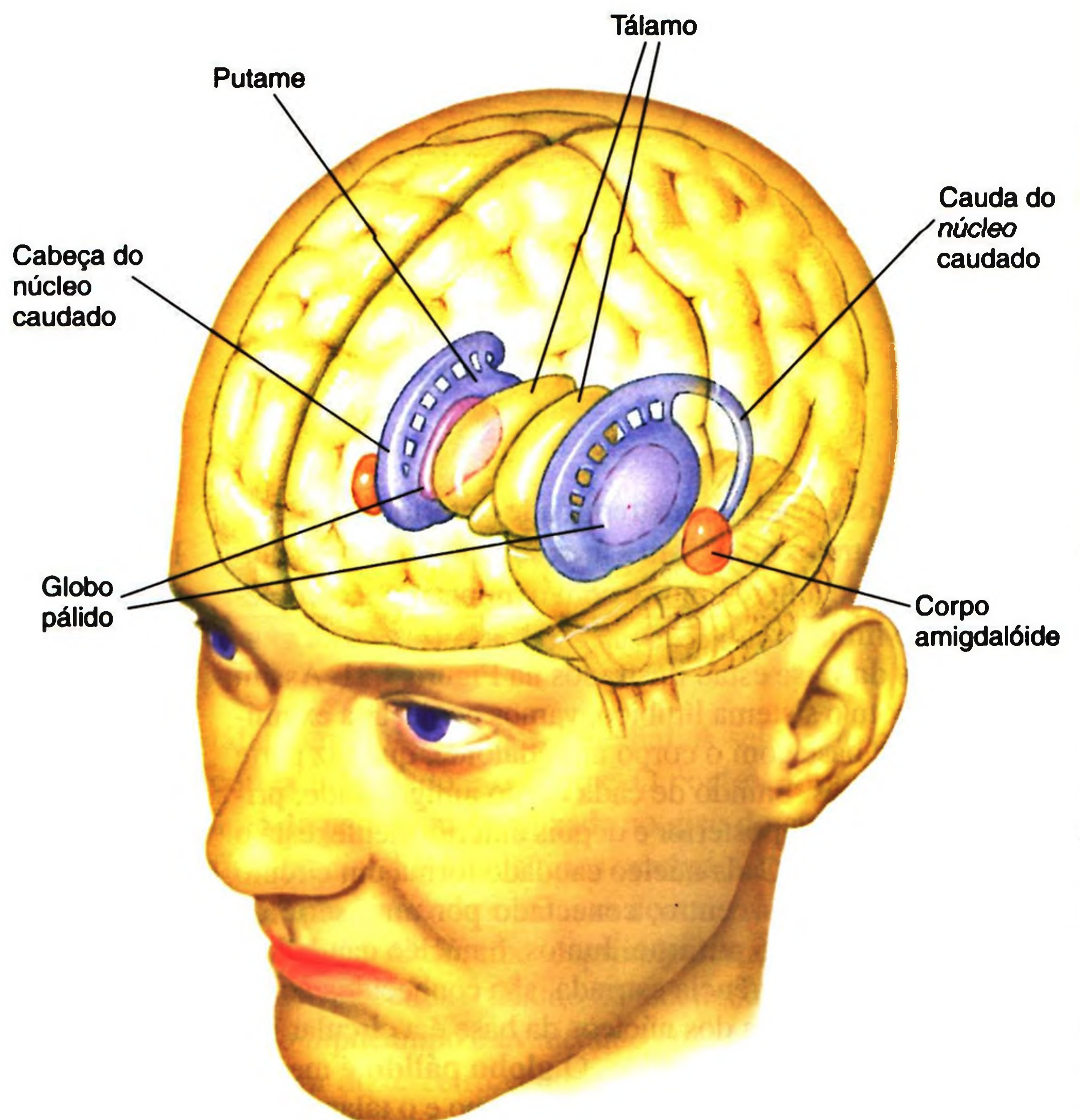


Figura 3.31 Os núcleos de base: corpo amigdalóide, estriado (caudado e putame) e globo pálido. Observe que, nesta visão, o globo pálido direito está bastante escondido atrás do tálamo direito e o globo pálido esquerdo está totalmente escondido atrás do putame esquerdo.

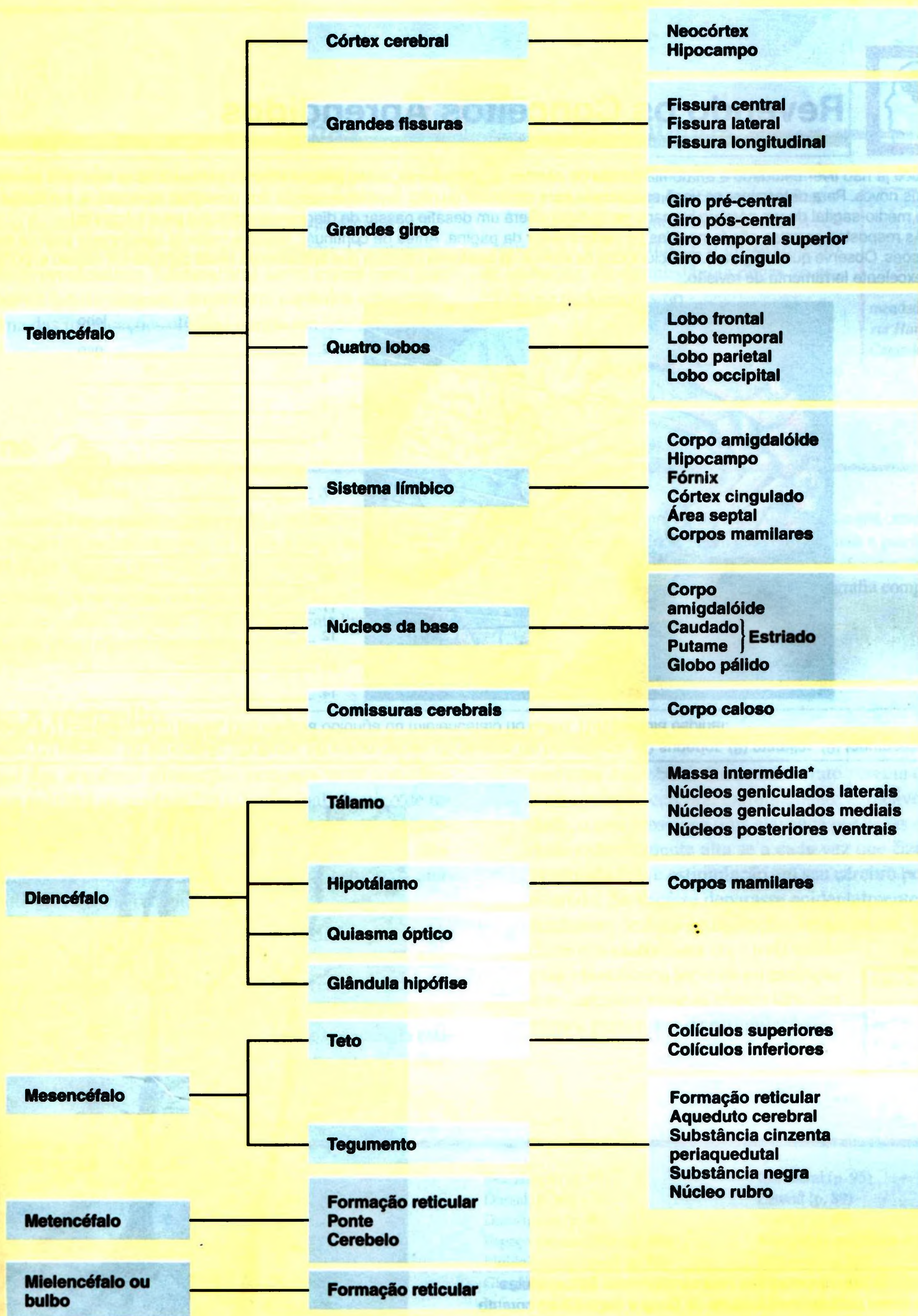
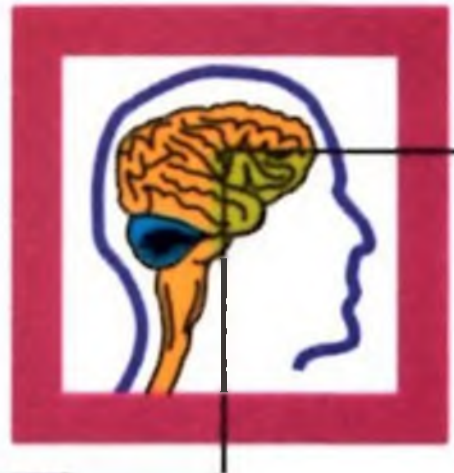


Figura 3.32 Resumo das principais estruturas cerebrais. Esta hierarquia contém todos os termos fundamentais da anatomia cerebral que aparecem em negrito neste capítulo.

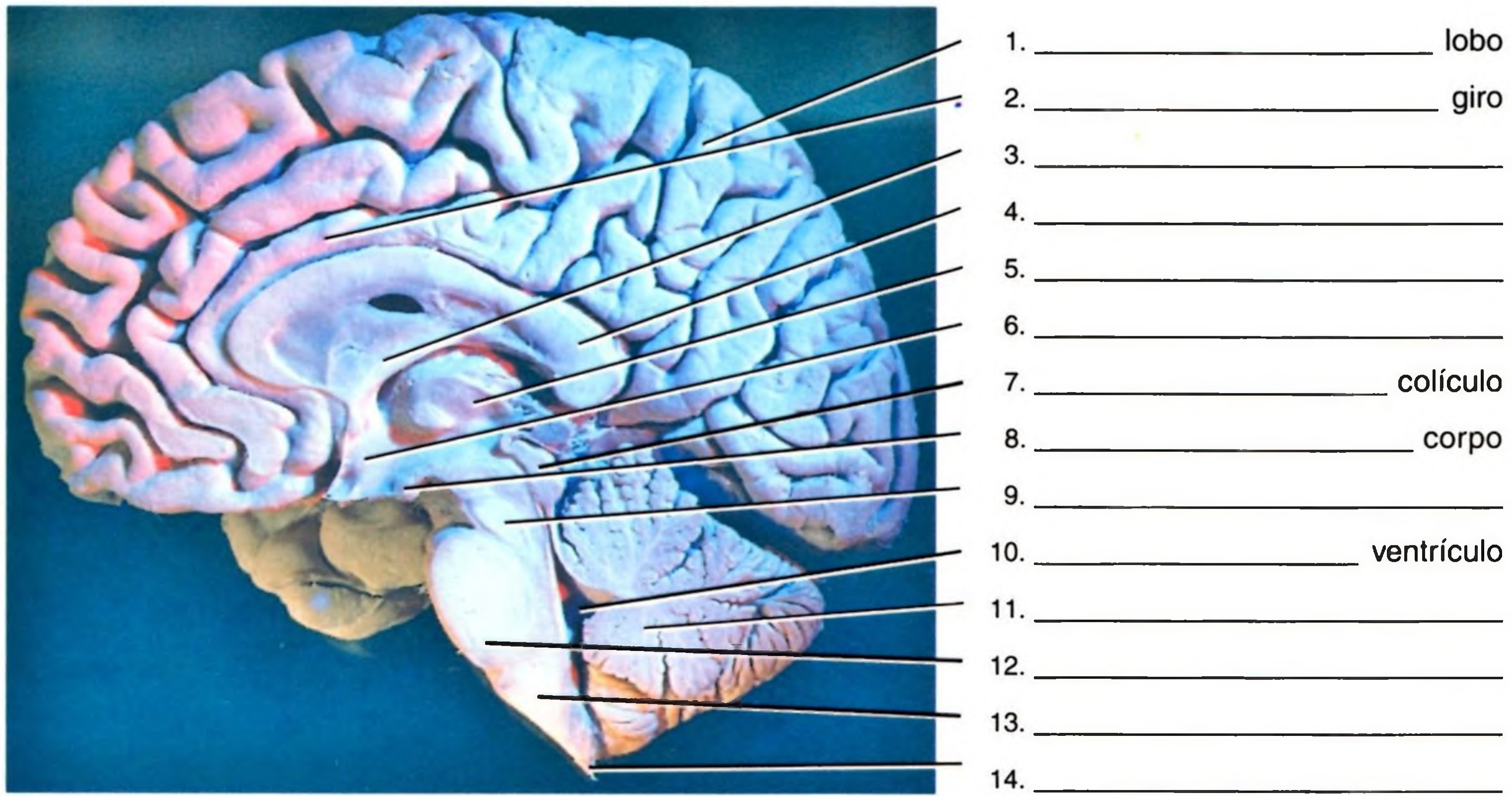
* N. de R.T. Aderência intertalâmica.



Revendo os Conceitos Aprendidos

Se você já não tiver estudado a anatomia básica do cérebro anteriormente, o seu próprio cérebro provavelmente está sob estresse com os termos novos. Para determinar se você está pronto para continuar ou não, faça uma revisão dos conceitos aprendidos, rotulando a seguinte visão médio-sagital de um cérebro humano verdadeiro. (Será um desafio passar de diagramas coloridos para fotografia).

As respostas corretas são fornecidas na parte inferior da página. Antes de continuar, revise o material relacionado com os seus erros e omissões. Observe que a Figura 3.32 inclui todos os termos da anatomia cerebral que apareceram neste capítulo em **negrito** e, portanto, constitui excelente ferramenta de revisão.



Respostas: (1) parietal, (2) do cíngulo, (3) fórnix, (4) corpo caloso, (5) tálamo, (6) hipotálamo, (7) superior, (8) mamilar, (9) tegumento, (10) quarto, (11) cerebelo, (12) ponte, (13) medula oblonga ou mielencefalo no bulbo, (14) medula espinal.



Figura 3.33 A arte dos corantes neuroanatômicos. Estas células piramidais foram coradas com corante de Golgi e depois com corante de Nissl. Podem ser claramente vistos os corpos celulares em forma de pirâmide e os dendritos apicais das células piramidais. Cada célula piramidal tem um longo e fino axônio, que se projeta a partir da parte inferior da lâmina. (Cortesia de Miles Herkenham da Unidade de Neuroanatomia Funcional, National Institute of Mental Health, Bethesda, MD.)

Temas



Este capítulo contribuiu relativamente pouco para o desenvolvimento dos temas do livro. A desaceleração temporária foi necessária para apresentarmos as áreas e as estruturas fundamentais do cérebro humano. O conhecimento da neuroanatomia fundamental serve como base para discussões do funcionamento cerebral em capítulos subsequentes. O tema das implicações clínicas surgiu em três momentos:

Revisitados

a importância dos nervos cranianos no diagnóstico neurológico, o papel do bloqueio dos aquedutos cerebrais na hidrocefalia e o envolvimento de lesões na via da substância negra ao estriado no parkinsonismo.

NO CD



Procurando mais informações sobre os tópicos deste capítulo? Para leituras recomendadas adicionais, ver *Hard Copy* para o Capítulo 3.

On-line



- <http://www9.biostr.washington.edu/da.html> O *Digital Anatomist Project* apresenta o *Interactive Brain Atlas*, uma fabulosa coletânea de imagens cerebrais geradas por computador.
- <http://faculty.washington.edu/chudler/gall1.html> Se você preferir ver células a cérebros, este *site* apresenta lindas fotografias de vários tipos de neurônios.

- <http://www.med.harvard.edu/AANLIB/> Este site concentra-se em imagens do cérebro humano vivo, normais e patológicas. Ele também apresenta boas descrições das técnicas de neuroimagem que produzem varreduras de tomografia computadorizada e de ressonância magnética.

Pense a respeito

1. Qual das seguintes afirmações extremas você considera mais próxima da verdade? (a) O principal objetivo de toda a pesquisa em psicologia deveria ser relacionar fenômenos psicológicos com a anatomia dos circuitos neurais. (b) Os psicólogos deveriam deixar o estudo da anatomia para os anatomistas.
2. Talvez o erro mais famoso da história da biopsicologia tenha sido feito por Olds e Milner (ver Capítulo 15). Eles erraram ao implantar um eletrodo no cérebro de um rato, deixando a ponta do eletrodo de estimulação em uma estrutura desconhecida. Quando testaram os efeitos da estimulação elétrica dessa estrutura desconhecida, eles fizeram

uma descoberta fantástica: o rato parecia considerar a estimulação cerebral extremamente agradável. Na verdade, o rato pressiona uma alavanca por horas em velocidade extremamente alta se a cada vez que fizer isso for produzida breve estimulação em seu cérebro por meio do eletrodo. Se você se deparasse acidentalmente com esse fenômeno de auto-estimulação intracraniana, que procedimentos anatômicos você teria usado para identificar o local de estimulação e os circuitos neurais envolvidos nos efeitos prazerosos da estimulação?

NO CD



Estudando para um exame? Experimente os *Practice Tests* para o Capítulo 3.

Palavras-chave

Anterior (p. 89)
 Aqueduto cerebral (p. 80)
 Astrócitos (p. 82)
 Barreira hematoencefálica (p. 81)
 Canal central (p. 80)
 Células de Schwann (p. 82)
 Células estreladas (p. 96)
 Células gliais (p. 82)

Células piramidais (p. 96)
 Células-satélite (p. 82)
 Contralateral (p. 95)
 Corante de Golgi (p. 87)
 Corante de Nissl (p. 87)
 Corantes de mielina (p. 88)
 Cornos dorsais (p. 91)
 Cornos ventrais (p. 91)

Decussação (p. 95)
 Dorsal (p. 89)
 Dura-máter (p. 80)
 Espaço subaracnóide (p. 80)
 Fluido cerebrospinal (p. 80)
 Gânglios (p. 82)
 Inferior (p. 89)
 Interneurônios (p. 82)

Ipsilateral (p. 95)
 Lateral (p. 89)
 Medial (p. 89)
 Membrana aracnóide-máter (p. 80)
 Meninges (p. 80)
 Microscopia eletrônica (p. 87)
 Nervos (p. 82)
 Nervos aferentes (p. 78)

Nervos cranianos (p. 79)
Nervos eferentes (p. 79)
Nervos parassimpáticos (p. 79)
Nervos simpáticos (p. 79)
Neurônio bipolar (p. 82)
Neurônio multipolar (p. 82)
Neurônio unipolar (p. 82)
Núcleos (p. 82)

Oligodendrócitos (p. 82)
Organização colunar (p. 97)
Pia-máter (p. 80)
Plexos coriáceos (p. 80)
Posterior (p. 89)
Secções frontais (p. 90)
Secções horizontais (p. 90)
Secções sagitais (p. 90)

Secções transversais (p. 90)
Sistema nervoso autônomo (SNA)
(p. 79)
Sistema nervoso central (p. 78)
Sistema nervoso periférico (SNP)
(p. 78)
Sistema nervoso somático (SNS)
(p. 78)

Superior (p. 89)
Tratos (p. 82)
Tronco encefálico (p. 92)
Ventral
(p. 89)
Ventrículos
cerebrais
(p. 80)

NO CD

Precisa de ajuda para estudar os termos fundamentais deste capítulo? Veja os lembretes eletrônicos do Capítulo 3.

A condução nervosa e a transmissão sináptica

Como os neurônios enviam e recebem sinais

- 4.1 O potencial de repouso da membrana do neurônio
- 4.2 A geração e a condução de potenciais pós-sinápticos
- 4.3 A integração de potenciais pós-sinápticos e a geração de potenciais de ação
- 4.4 A condução de potenciais de ação
- 4.5 A transmissão sináptica: transmissão química de sinais de um neurônio para outro
- 4.6 Os neurotransmissores
- 4.7 Farmacologia da transmissão sináptica

O Capítulo 3 apresentou a anatomia dos neurônios. Este capítulo introduz a sua função – explica como os neurônios conduzem e transmitem sinais eletroquímicos. Ele começa com uma descrição de como os sinais são gerados em neurônios em repouso. A seguir, acompanha os sinais à medida que eles são conduzidos pelos neurônios e transmitidos através das sinapses para outros neurônios.

O lagarto, estudo de caso de paciente com doença de Parkinson, Roberto Garcia d’Orta, ajudará a entender por que o conhecimento da condução neural e da transmissão sináptica é parte integrante da biopsicologia.

O lagarto, um caso de doença de Parkinson

“Virei um lagarto”, começou ele. “Um grande lagarto, congelado em um mundo escuro, frio e estranho”.

Seu nome era Roberto Garcia d’Orta. Ele era um homem alto e magro, na faixa dos 60 anos, mas, como a maioria dos pacientes com doença de Parkinson, parecia muito mais velho. Poucos anos antes, era um empresário ativo e vigoroso. Então, tudo aconteceu – não de repente, mas de forma lenta, sutil, insidiosa. Agora, ele se virava como um pedaço de granito, caminhava em passos lentos e arrastados e falava em sussurro monótono.

Qual havia sido o seu primeiro sintoma?

Um tremor.

Esse tremor o incapacitou?

“Não”, disse ele. “Minhas mãos tremiam mais quando não estavam fazendo nada” – um sintoma chamado *tremor de repouso*.

Os outros sintomas da doença de Parkinson não são tão benignos. Eles podem transformar um homem vigoroso em um lagarto; envolvem rigidez muscular, perda acentuada de movimentos espontâneos, dificuldade para começar a se mover e lentidão para executar movimentos voluntários após iniciá-los.

O termo “olhar de réptil” é usado frequentemente para descrever a falta de piscadas e os olhos totalmente abertos, com olhar fixo e o rosto imóvel, conjunto de características que parecem mais próprias de répteis do que de seres humanos. Realmente um lagarto aos olhos do mundo.

O que estava acontecendo com o cérebro do sr. d’Orta? Um pequeno grupo de células nervosas a *substância negra*, estava morrendo inexplicavelmente. Esses neurônios produzem determinado neurotransmissor, a dopamina. Os neurônios a enviam para outra parte do cérebro, o estriado. À medida que as células da substância negra morrem, a quantidade de dopamina diminui. O estriado ajuda a controlar o movimento e, para fazê-lo adequadamente, ele necessita de dopamina. (Parafrazeado de Klawans, 1990, p. 53-57.)¹

¹ Parafrazeado de *Newton’s Madness: Further Tales of Clinical Neurology*, de Harold L. Klawans. New York: Harper & Row, © Harold Klawans, 1990.

A administração de dopamina não constitui tratamento eficaz para a doença de Parkinson porque não penetra facilmente na barreira hematoencefálica. Entretanto, o conhecimento da transmissão dopaminérgica levou ao desenvolvimento de tratamento eficaz: o L-dopa, um precursor químico da dopamina, que penetra facilmente na barreira hematoencefálica e é convertido em dopamina após entrar no cérebro.

O neurologista do sr. d'Orta receitou L-dopa. O tratamento funcionou. Ele ainda tinha um pouco de tremor, mas a sua voz ficou mais forte, seus pés não mais se arrastavam, seu olhar de réptil desapareceu e ele conseguia realizar muitas das atividades da vida cotidiana novamente (por exem-

plo, comer, tomar banho, escrever, falar e fazer amor com a sua esposa). O sr. d'Orta havia sido destinado a passar o resto de sua vida em um corpo que estava ficando cada vez mais difícil de controlar, mas sua sentença perpétua foi interrompida.

A história do sr. d'Orta não termina aqui. Você vai encontrá-lo em um capítulo posterior e deve lembrar dele enquanto lê este capítulo. O seu problema irá lembrá-lo de que o funcionamento nervoso normal é necessário para o funcionamento psicológico normal. O conhecimento da condução nervosa e da transmissão sináptica é recurso importante para todos os psicólogos, além de constituir dever para qualquer biopsicólogo.



4.1 O potencial de repouso da membrana do neurônio

Uma das chaves para compreender o funcionamento nervoso é o **potencial de membrana**, a diferença de carga elétrica entre a parte interna e externa de uma célula.

■ Registrando o potencial de membrana

Para registrar o potencial de membrana de determinado neurônio, é necessário posicionar a ponta de um eletrodo dentro do neurônio e a ponta de outro fora dele, no fluido extracelular. Embora o tamanho do eletrodo extracelular não seja crítico, é imprescindível que a ponta do eletrodo intracelular seja suficientemente fina para perfurar a membrana neural sem danificá-la substancialmente. Os eletrodos intracelulares são chamados de **microeletrodos**; suas pontas têm menos de um milésimo de milímetro de diâmetro – pequenas demais para serem vistas a olho nu.

■ O potencial de repouso da membrana

Quando as pontas dos dois eletrodos estão no fluido extracelular, a diferença de voltagem é zero. Entretanto, quando a ponta do eletrodo intracelular é inserida em um neurônio, registra-se potencial estável de aproximadamente -70 milivolts (mV). Isso indica que o potencial dentro do neurônio em repouso é aproximadamente 70 mV menor do que o de fora. Esse potencial de membrana estável de -70 mV é chamado de **potencial de repouso**. Em seu estado de repouso, com a carga de -70 mV acumulada na membrana, diz-se que o neurônio está *polarizado*.

■ A base iônica do potencial de repouso

Por que os neurônios em repouso estão polarizados? Como todos os sais em solução, os sais do tecido nervoso estão separados em partículas com cargas positivas e negativas, os

íons. O potencial de repouso resulta do fato de que a razão entre cargas negativas e positivas é maior dentro do que fora do neurônio. O motivo dessa distribuição desigual de cargas pode ser compreendido a partir da interação entre quatro fatores: duas forças que agem para distribuir os íons uniformemente nos fluidos intracelulares e extracelulares do sistema nervoso e duas características da membrana neuronal que contrabalançam essas forças homogeneizadoras.

A primeira dessas duas forças homogeneizadoras é o *movimento aleatório*. Os íons do tecido nervoso estão em movimento aleatório constante; já as partículas em movimento aleatório tendem a se distribuir uniformemente, pois têm mais probabilidade de se mover de áreas de alta concentração para áreas de concentração baixa. A segunda força que promove a distribuição uniforme dos íons é a sua *pressão eletrostática*. Qualquer acúmulo de cargas, positivas ou negativas, em uma área tende a se dispersar pela repulsão entre as cargas semelhantes do entorno e pela atração por cargas opostas concentradas em outros pontos.

Apesar dos efeitos homogeneizadores contínuos do movimento aleatório e da pressão eletrostática, nenhum tipo de íon é distribuído igualmente nos dois lados da membrana neuronal. Quatro tipos de íons contribuem de modo significativo para o potencial de repouso: íons sódio (Na^+), íons potássio (K^+), íons cloro (Cl^-) e várias proteínas ionizadas com carga negativa. A concentração de íons Na^+ e Cl^- é maior fora do neurônio em repouso do que dentro dele, ao passo que os íons K^+ estão mais concentrados no lado de dentro. As proteínas ionizadas com carga negativas são sintetizadas no interior do neurônio. Veja a Figura 4.1.

Duas propriedades da membrana do neurônio são responsáveis pela distribuição desigual de Na^+ , K^+ , Cl^- , além de íons de proteínas em neurônios em repouso. Uma dessas propriedades é *passiva*, ou seja, não envolve consumo de energia. A outra é *ativa* e envolve consumo de energia. A propriedade *passiva*

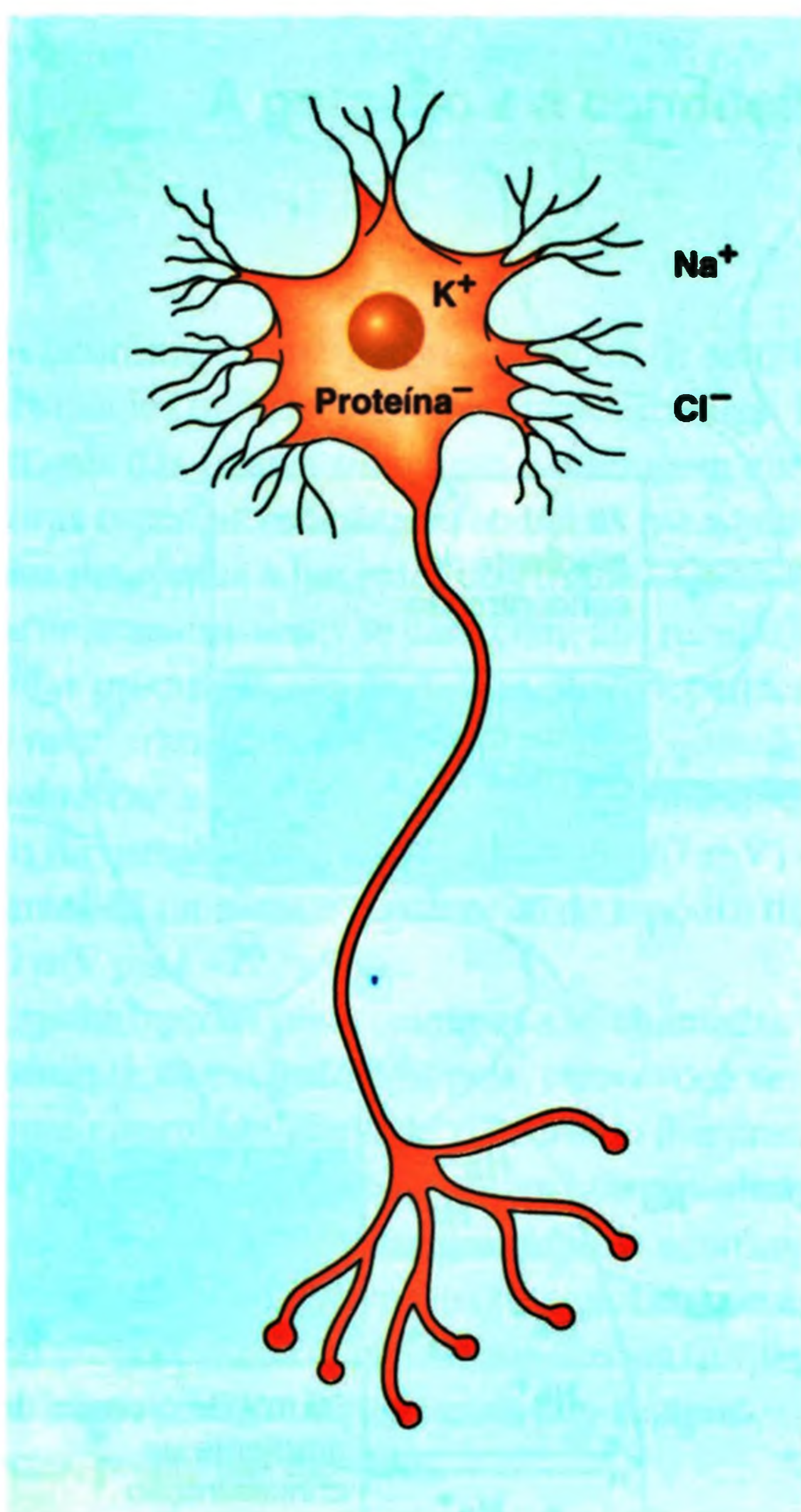


Figura 4.1 No estado de repouso, mais íons Na^+ e Cl^- estão fora do neurônio; há mais íons K^+ e proteínas ionizadas com carga negativa dentro dele.

va da membrana neuronal que contribui para a distribuição desigual dos íons é a sua permeabilidade diferencial aos íons Na^+ , K^+ , Cl^- às proteínas. Nos neurônios em repouso, os íons K^+ e Cl^- passam rapidamente pela membrana neuronal, os Na^+ passam por ela com dificuldade, enquanto as proteínas com cargas negativas não atravessam a membrana. Os íons passam pela membrana neuronal através de poros especiais, os **canais iônicos**. Por estes, a passagem apenas íons específicos.

Na década de 1950, os experimentos clássicos dos neurofisiologistas Alan Hodgkin e Andrew Huxley proporcionaram as primeiras evidências de que um processo que consome energia está envolvido na manutenção do potencial de repouso.

Hodgkin e Huxley começaram a questionar por que a alta concentração extracelular de íons Na^+ e Cl^- e a alta concentração intracelular de íons K^+ não eram eliminadas pela pressão do gradiente de concentração. A pressão eletrostática poderia manter sua força contrabalanceadora sob distribuição desigual de íons? Para responder a essa questão, Hodgkin e Huxley calcularam, para cada um dos três íons, a carga eletrostáti-

ca necessária para que a pressão movesse-os ao longo dos gradientes de concentração.

Para os íons Cl^- , essa carga eletrostática foi de -70 mV, a mesma do potencial de repouso. Hodgkin e Huxley então concluíram que, quando os neurônios estão em repouso, a distribuição desigual de íons Cl^- através da membrana neuronal é mantida pelo equilíbrio entre a força de -70 mV que empurra os íons Cl^- a favor do seu gradiente de concentração para dentro do neurônio e os 70 mV de pressão eletrostática que os empurram para fora.

A situação foi diferente para os íons K^+ . Hodgkin e Huxley calcularam que 90 mV de pressão eletrostática seriam necessários para impedir que os íons K^+ intracelulares saíssem do neurônio, a favor do gradiente de concentração, 20 mV a mais do que o potencial de repouso.

No caso dos íons Na^+ , a situação foi muito mais extrema. Nesse caso, as forças dos gradientes de concentração e eletrostático agem na mesma direção. Na parte de fora do neurônio em repouso, a concentração de íons Na^+ cria 50 mV de pressão para que os íons Na^+ entrem a favor do gradiente de concentração. Esse valor eletrostático é acrescentado aos 70 mV de pressão eletrostática para que se movam na mesma direção. Assim, o total de 120 mV de pressão força os íons Na^+ para dentro dos neurônios em repouso.

Experimentos subsequentes confirmaram os cálculos de Hodgkin e Huxley. Eles mostraram que os íons K^+ são levados continuamente para fora dos neurônios em repouso pelos 20 mV de pressão e que, apesar da alta resistência da membrana celular à passagem de íons Na^+ , estes estão sendo forçados a entrar pelos 120 mV de pressão. Por que, então, as concentrações intracelulares e extracelulares de Na^+ e K^+ permanecem constantes em neurônios em repouso? Hodgkin e Huxley descobriram mecanismos ativos na membrana celular para contrabalançar a entrada de íons Na^+ , bombeando-os para fora na mesma velocidade em que entram. Esse sistema também serve para contrabalançar a saída de íons K^+ , bombeando-os para dentro na mesma velocidade em que saem. A Figura 4.2 resume as conclusões dos achados de Hodgkin e Huxley.

Descobriu-se subsequentemente que o transporte de íons Na^+ para fora dos neurônios e de íons K^+ para dentro não são processos independentes. Esse transporte iônico é realizado na membrana celular por mecanismos que trocam continuamente três íons Na^+ do interior do neurônio por dois íons K^+ de fora, sob consumo de energia. Esse mecanismo de transporte é chamado de **bomba de sódio-potássio**.

A Tabela 4.1 sintetiza os principais fatores responsáveis pela manutenção da diferença entre as concentrações intracelular e extracelular de íons Na^+ , K^+ e Cl^- em neurônios em repouso. Essas diferenças, proteínas com cargas negativas além das do interior do neurônio, são responsáveis pelo potencial de repouso da membrana.

Agora que você conhece as propriedades básicas do neurônio em repouso, está preparado para compreender como os neurônios respondem à estimulação.



NO CD

O módulo

Ion Channels ilustra a especificidade regional dos diferentes tipos de canal iônico e descreve como cada tipo está envolvido em um aspecto particular do potencial da membrana.

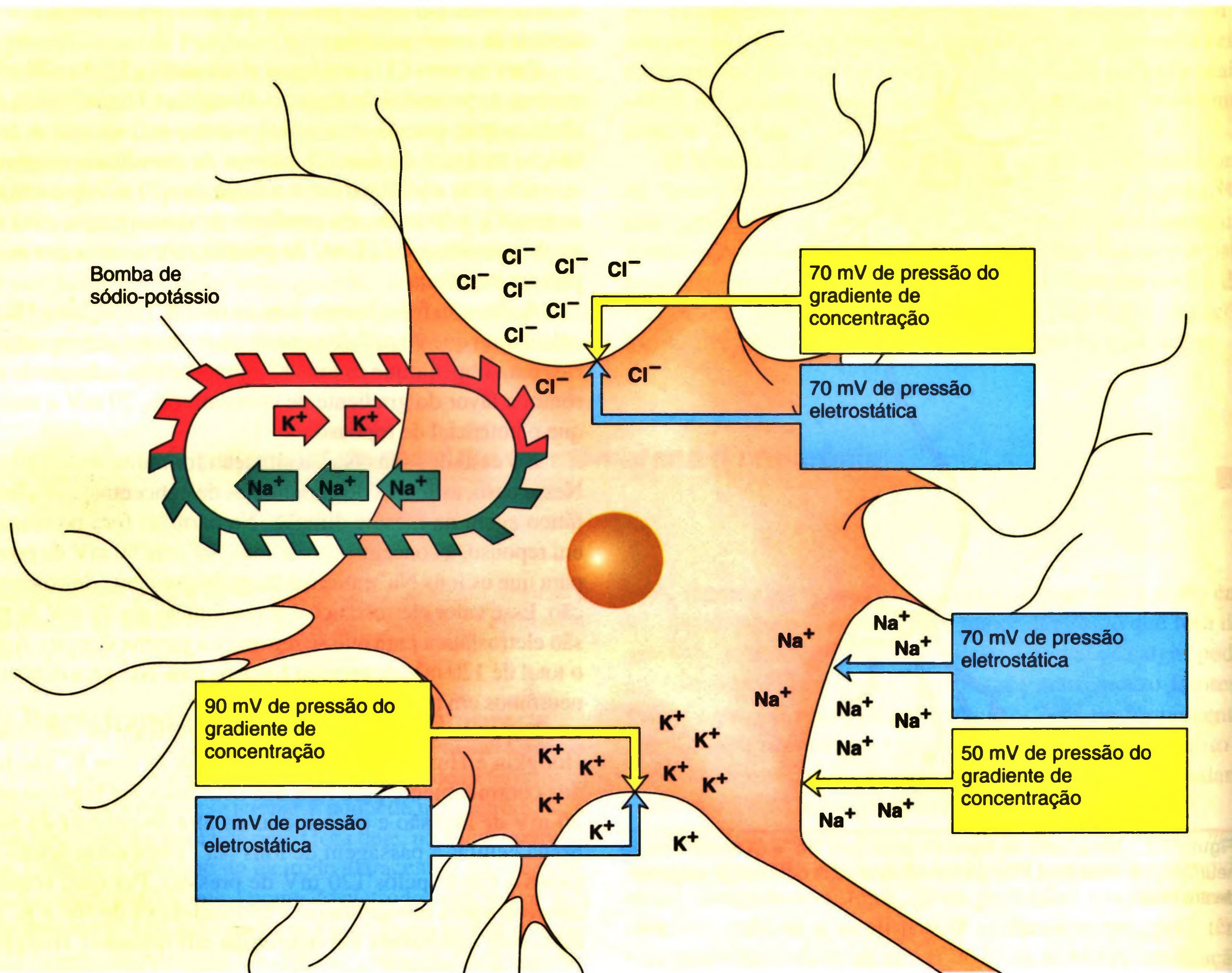


Figura 4.2 As forças passivas e ativas que influenciam a distribuição de íons Na^+ , K^+ e Cl^- através da membrana neuronal. As forças passivas levam os íons K^+ continuamente para fora do neurônio em repouso e os íons Na^+ para dentro dele. Assim, os íons K^+ devem ser bombeados de forma ativa para dentro e os íons Na^+ , também de forma ativa, para fora, de modo a manter o equilíbrio de repouso.

Tabela 4.1

Fatores responsáveis por manter as diferenças nas concentrações intracelulares e extracelulares e íons Na^+ , K^+ e Cl^- em neurônios em repouso

Na^+	Os íons Na^+ são levados para dentro dos neurônios pela alta concentração de íons Na^+ fora dele; assim se forma o potencial de repouso interno negativo de $-70mV$. Entretanto, a membrana é resistente à difusão passiva de Na^+ . Com isso, a bomba de sódio-potássio consegue manter a concentração externa de íons Na^+ alta, bombeando-os para fora com a mesma velocidade de entrada.
K^+	Os íons K^+ são levados para fora do neurônio por sua elevada concentração interna, embora essa pressão seja parcialmente contrabalançada pelo potencial interno negativo. Apesar da pressão mínima para que os íons K^+ saiam do neurônio, eles o fazem em velocidade substancial, pois a membrana oferece pouca resistência à sua passagem. Para manter a concentração interna de íons K^+ alta, mecanismos da membrana celular bombeiam íons K^+ para dentro dos neurônios na mesma velocidade da difusão para fora.
Cl^-	Há pouca resistência na membrana neuronal para a passagem de íons Cl^- . Assim, os íons Cl^- são rapidamente levados para fora do neurônio pelo potencial interno negativo. À medida que os íons cloro acumulam-se no lado de fora, forma-se uma pressão maior a favor do gradiente de concentração para que eles entrem no neurônio. Quando chega o ponto em que a pressão eletrostática que leva os íons Cl^- para fora do neurônio fica igual à pressão de entrada, a distribuição dos íons Cl^- está em equilíbrio, o que ocorre a $-70 mV$.

NO CD



Veja o módulo *Ionic Basis of the Resting Membrane Potential* para revisar o papel que os íons Na^+ e K^+ desempenham em determinar o potencial de repouso da membrana.

4.2 A geração e a condução de potenciais pós-sinápticos



Quando os neurônios disparam, eles liberam de seus botões terminais substâncias químicas os *neurotransmissores*. Eles se difundem através das fendas sinápticas e interagem com moléculas receptoras especializadas, que ficam nas membranas pós-sinápticas dos neurônios adjacentes do circuito. Quando as moléculas de neurotransmissores se conectam aos receptores pós-sinápticos, elas produzem um de dois efeitos, dependendo da estrutura do neurotransmissor e do receptor em questão. Elas podem **despolarizar** a membrana receptora (diminuir o potencial de repouso da membrana, de -70 mV para -67 mV) ou podem **hiperpolarizá-la** (aumentar o potencial de repouso da membrana, de -70 mV para -72 mV).

As despolarizações pós-sinápticas são chamadas de **potenciais pós-sinápticos excitatórios**, pois, como você verá a seguir, elas aumentam a probabilidade de o neurônio disparar. As hiperpolarizações pós-sinápticas são os **potenciais pós-sinápticos inibitórios**, pois diminuem a probabilidade de o neurônio disparar. Ambas são **respostas gradativas**, o que significa que as suas amplitudes são proporcionais à intensidade dos sinais que as produzem: sinais fracos produzem potenciais pós-sinápticos pequenos, e sinais fortes, potenciais elevados.

Os potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios partem, de forma passiva, de seus locais de geração nas sinapses, localizadas normalmente nos dendritos ou no corpo celular. É o mesmo caso dos sinais elétricos que andam no fio. Assim, a transmissão de potenciais pós-sinápticos tem duas características importantes. Em primeiro lugar, ela é rápida – tão rápida que pode ser considerada instantânea. É importante não confundir a duração de potenciais pós-sinápticos com a sua velocidade de transmissão. Embora a sua duração varie consideravelmente, todos os potenciais pós-sinápticos, breves ou duradouros, são transmitidos em grande velocidade. Em segundo, a transmissão de sinais pós-sinápticos excitatórios (EPSPs) e inibitórios (IPSPs) é *decrecente*: eles diminuem de amplitude à medida que viajam através do neurônio, assim como uma onda sonora fica mais fraca à medida que viaja pelo ar.

NO CD



Para visualizar as interações entre os impulsos de neurônios inibitórios (que produzem IPSPs – Potenciais pós-sinápticos inibitórios) e os de neurônios excitatórios (que produzem EPSPs – Potenciais pós-sinápticos excitatórios), visite o módulo *Interações entre EPSPs e IPSPs*.

4.3 A integração de potenciais pós-sinápticos e a geração de potenciais de ação



Os potenciais pós-sinápticos formados em uma única sinapse normalmente exercem pouco efeito sobre o modo como o neurônio pós-sináptico dispara. As áreas receptoras da maioria dos neurônios são cobertas por milhares de sinapses; o fato de um neurônio disparar ou não depende do somatório de sua atividade. De maneira mais específica, o fato de um neurônio disparar ou não depende do equilíbrio entre os sinais excitatórios e inibitórios que chegam ao **cone axonal**, a estrutura cônica localizada na junção entre o corpo celular e o axônio.

Os potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios, gerados pela ação de neurotransmissores em determinados sítios receptores da membrana celular, são conduzidos de forma instantânea e decrescente para o cone axonal. Se a soma das despolarizações e hiperpolarizações que chegam ao cone axonal for suficiente para despolarizar a membrana ao nível do **limiar de excitação** – normalmente por volta de -65 mV – um potencial de ação será gerado no cone do axônio. O **potencial de ação** é uma grande reversão momentânea – por volta de um milissegundo – do potencial da membrana de -70 para $+50$ mV. Ao contrário dos potenciais pós-sinápticos, os potenciais

de ação não são respostas gradativas. Sua intensidade não está relacionada com a intensidade dos estímulos que os produzem. Ao contrário, são **respostas tudo-ou-nada**, ou seja, ocorrem totalmente ou não. Veja a Figura 4.3 para ilustrar os potenciais pós-sináptico excitatório, de pós-sináptico inibitório e de ação.

De fato, cada neurônio multipolar soma todos os potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios que chegam a seu cone axonal e decide se dispara ou não, baseado em sua somação. A soma ou combinação de vários sinais individuais em um sinal geral é a **integração**. Os neurônios integram sinais de duas formas: ao longo do espaço e ao longo do tempo.

A Figura 4.4 ilustra as três combinações possíveis de **somação espacial**, além de mostrar como os potenciais pós-sinápticos excitatórios produzidos simultaneamente em diferentes partes da membrana receptora somam-se para formar um potencial excitatório maior, como potenciais pós-sinápticos inibitórios somam-se para for-

NO CD



Visite o módulo *Sumation of EPSPs* para ilustração de como as somas temporal ou espacial de potenciais pós-sinápticos excitatórios produzem potencial de ação quando o limiar de ativação do cone axonal é ultrapassado.

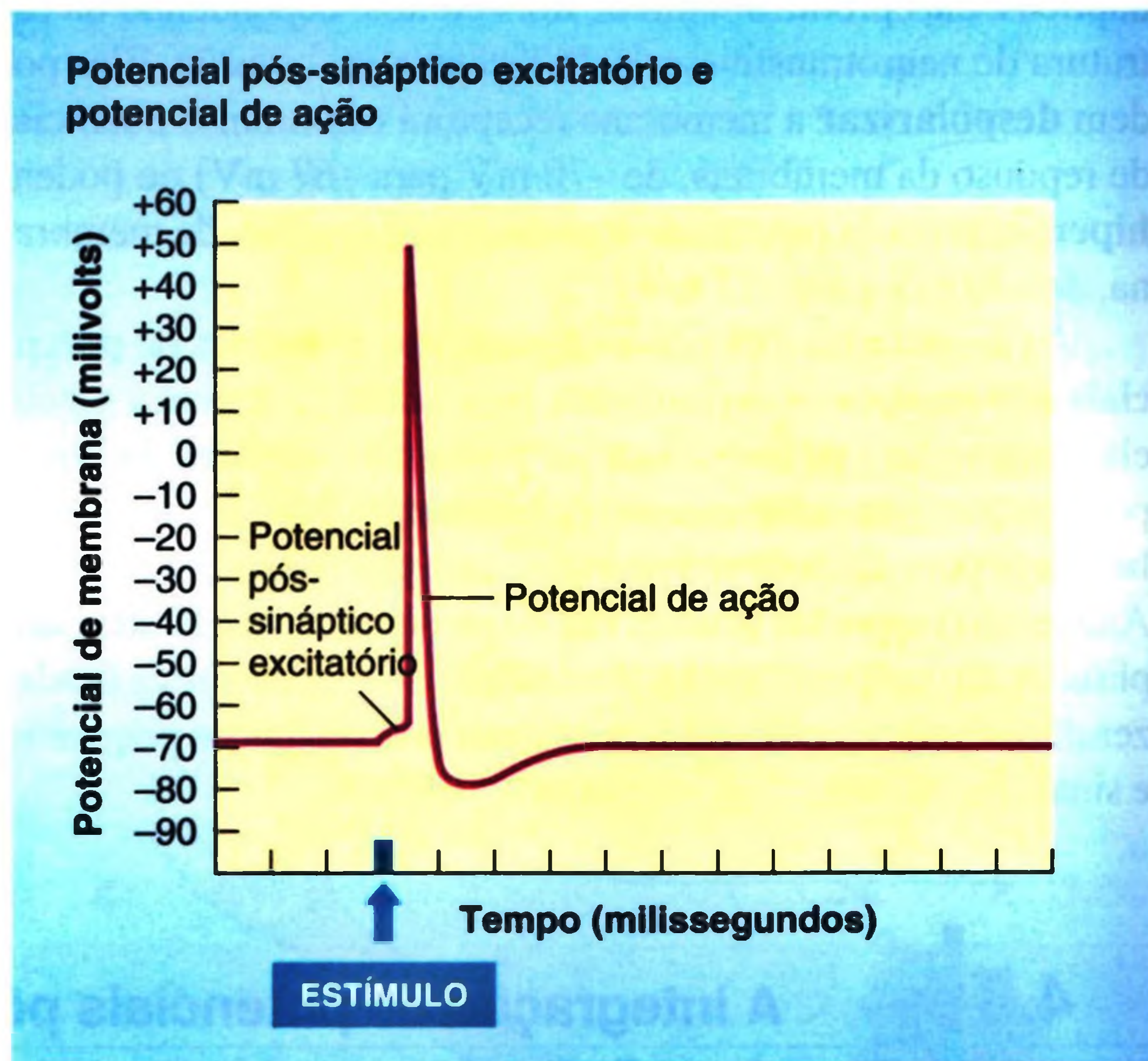
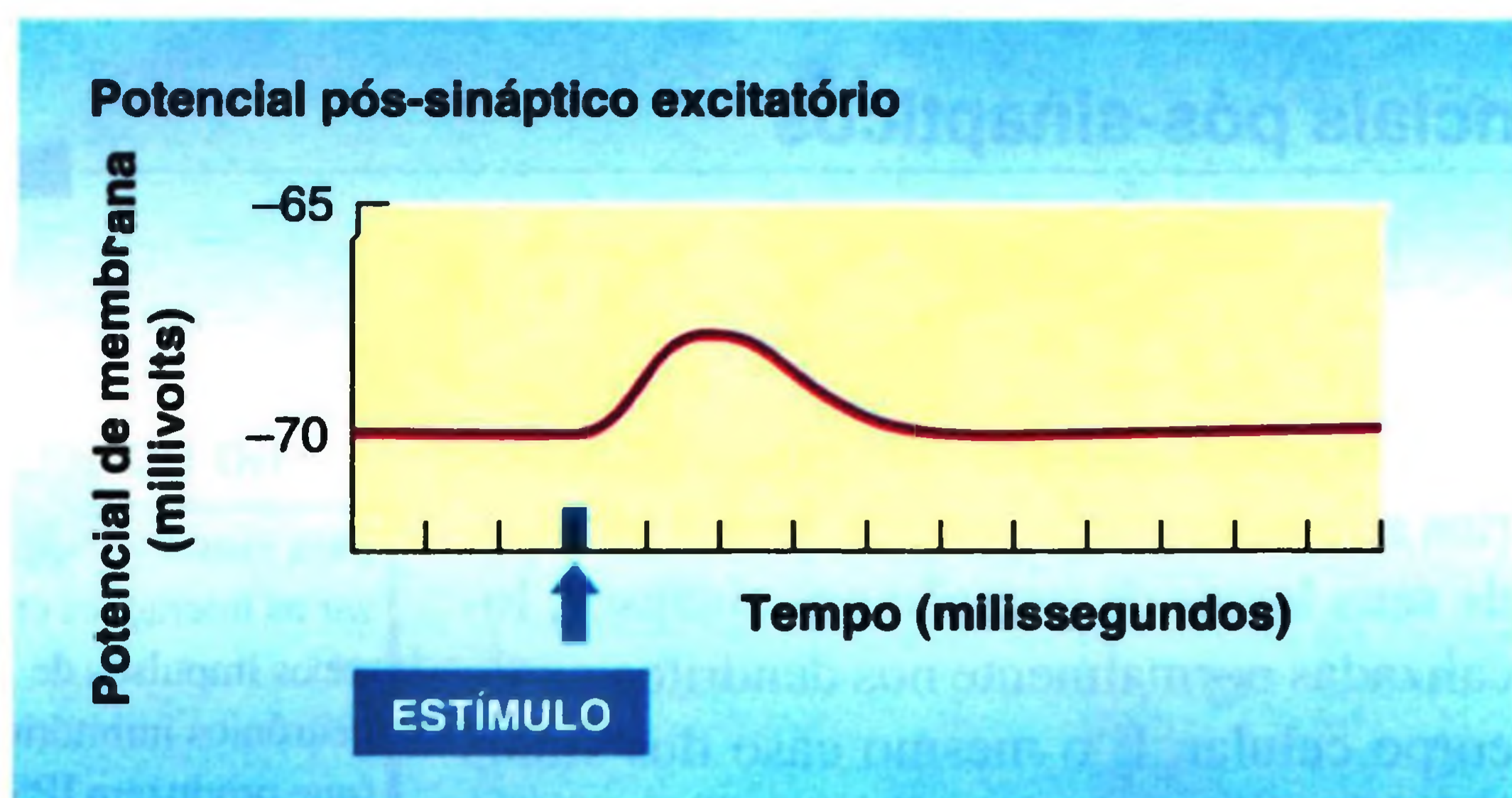


Figura 4.3 Potencial pós-sináptico excitatório, potencial pós-sináptico inibitório e potencial pós-sináptico excitatório seguido por potencial de ação.

mar potencial inibitório maior. Isso também ocorre como potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios os quais se somam. Então, o efeito resultante é o cancelamento que se processa entre uns e outros.

A Figura 4.5 ilustra a **somação temporal** e mostra como os potenciais pós-sinápticos produzidos em rápida sucessão na mesma sinapse somam-se para formar um sinal maior. A razão pela qual as estimulações de um neurônio podem ser somadas ao longo do tempo é que os potenciais pós-sinápticos que produzem, muitas vezes, duram mais que elas.

Assim, se determinada sinapse é ativada mais de uma vez

antes que o potencial pós-sináptico original se dissipe completamente, o efeito do segundo estímulo será sobreposto ao do primeiro. Então, é possível que um breve estímulo excitatório sublimiar dispare um neurônio se for administrado duas vezes em rápida sucessão. Da mesma forma, uma sinapse inibitória ativada duas vezes em sucessão rápida produz um potencial pós-sináptico inibitório maior do que o produzido por uma única estimulação.

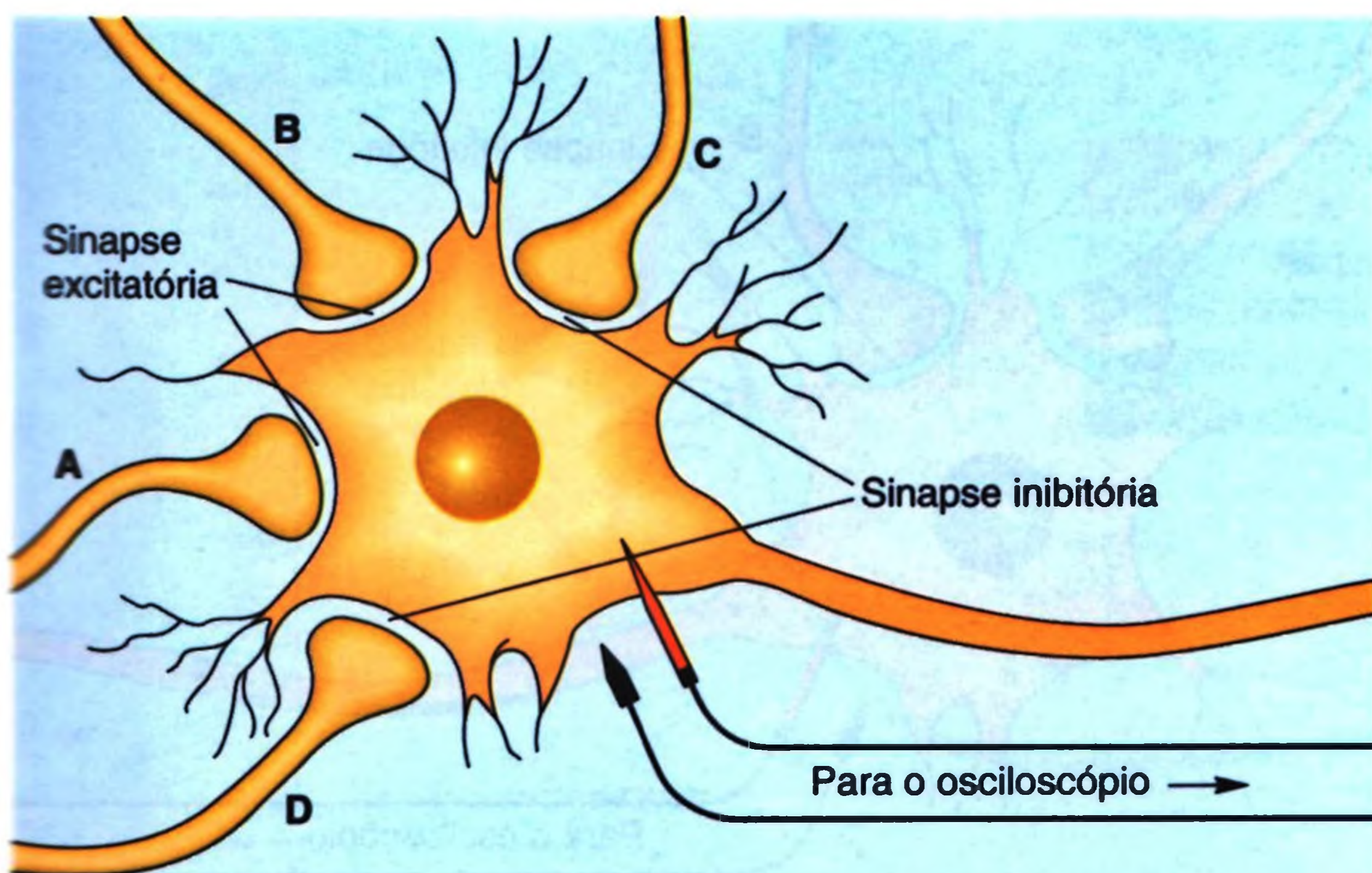
Cada neurônio integra, de forma contínua, os sinais ao longo do tempo e do espa-

ço, à medida que é continuamente bombardeado por estímulos através das milhares de sinapses que recobrem seus dendritos e seu corpo celular. Lembre-se que, embora os diagramas esquemáticos dos circuitos neuronais raramente mostrem neurônios com mais do que alguns contatos sinápticos representativos, a maioria dos neurônios recebe milhares de contatos sinápticos. A localização de uma sinapse numa membrana receptora é um fator importante na determinação do seu potencial de influenciar o disparo dos neurônios. Como os potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios são transmitidos de forma decrescente, as sinapses próximas da zona desencadeadora do cone axonal normalmente têm maior influência sobre o disparo do neurônio.

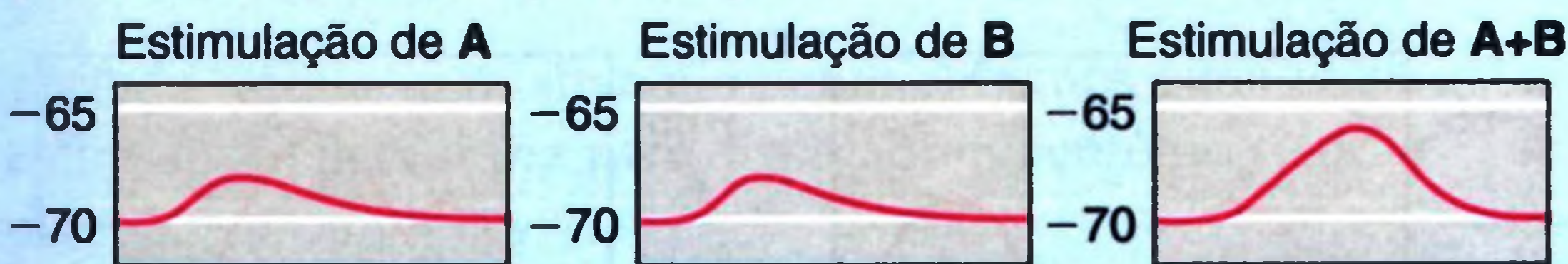
De certo modo, o disparo de um neurônio é como o de uma arma. Ambos são reações tudo-ou-nada disparadas por respostas graduais. Quando um gatilho é pressionado, ele anda gradualmente até que a arma dispara. Quando um neurônio é estimulado, ele se torna menos polarizado até que o limiar de excitação seja atingido e ocorra o disparo. Além disso, o disparo de uma arma e o disparo neuronal são eventos tudo-ou-nada. Assim como apertar um gatilho com mais força não faz a bala andar mais rapidamente ou mais longe, estimular um neurônio de forma mais intensa não aumenta a velocidade ou a amplitude do potencial de ação resultante.

NO CD
Para mais informações sobre como as interações entre os impulsos pós-sinápticos excitatórios e inibitórios determinam se o neurônio irá gerar um potencial de ação ou não, dê uma olhada no módulo *Integration of Post-synaptic Potentials*.

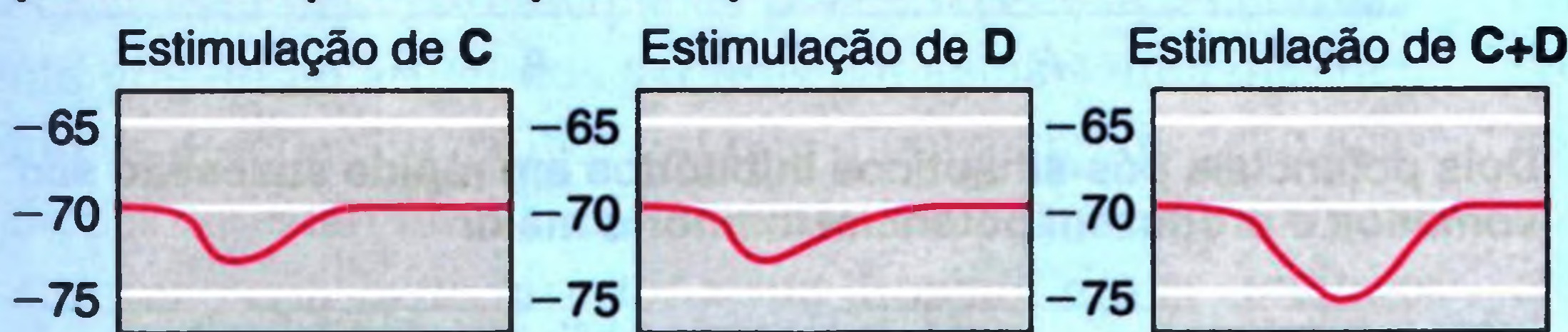




Dois potenciais pós-sinápticos excitatórios são somados para produzir um potencial pós-sináptico excitatório maior



Dois potenciais pós-sinápticos inibitórios são somados para produzir um potencial pós-sináptico inibitório maior



Um potencial pós-sináptico excitatório e um inibitório simultâneos se cancelam

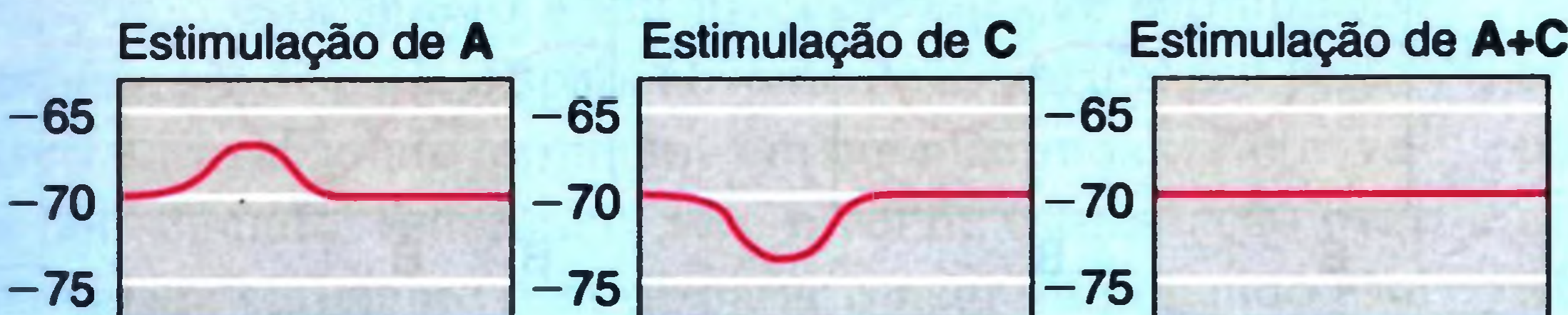


Figura 4.4 As três combinações possíveis de somação espacial.

4.4 A condução de potenciais de ação

A base iônica dos potenciais de ação

Como os potenciais de ação são produzidos e como são conduzidos ao longo do axônio? A resposta para essas questões é basicamente a mesma: por meio dos **canais iônicos ativados pela diferença de voltagem** – canais de íons que se abrem ou fecham em resposta a mudanças na voltagem do potencial de membrana (ver McCormick, 1999).

Lembre-se que o potencial de membrana de um neurônio em repouso é relativa-

mente constante, apesar da grande pressão para que os íons Na^+ fluam para o interior da célula. Isso se processa porque a membrana em repouso é relativamente impermeável aos íons Na^+ e na medida em que os poucos que entram são bombeados para fora. Porém, tudo muda repentinamente quando o potencial de membrana no cone axonal cai ao limiar de excitação. Os canais de sódio na membrana do cone se abrem, e os íons Na^+ entram, alterando o potencial de membrana de -70 para $+50$ mV repentinamente. A rápida mudança no potencial de membrana, associada com o *influxo* de íons Na^+ , desencadeia a abertura dos canais de potássio, também ativados por diferença na voltagem. Nesse ponto, os íons K^+ próximos da membrana são expulsos



NO CD
O módulo *Generation of the Action Potential* explica o limiar de ativação dos canais iônicos ativados por voltagem localizados no cone axonal de um neurônio.

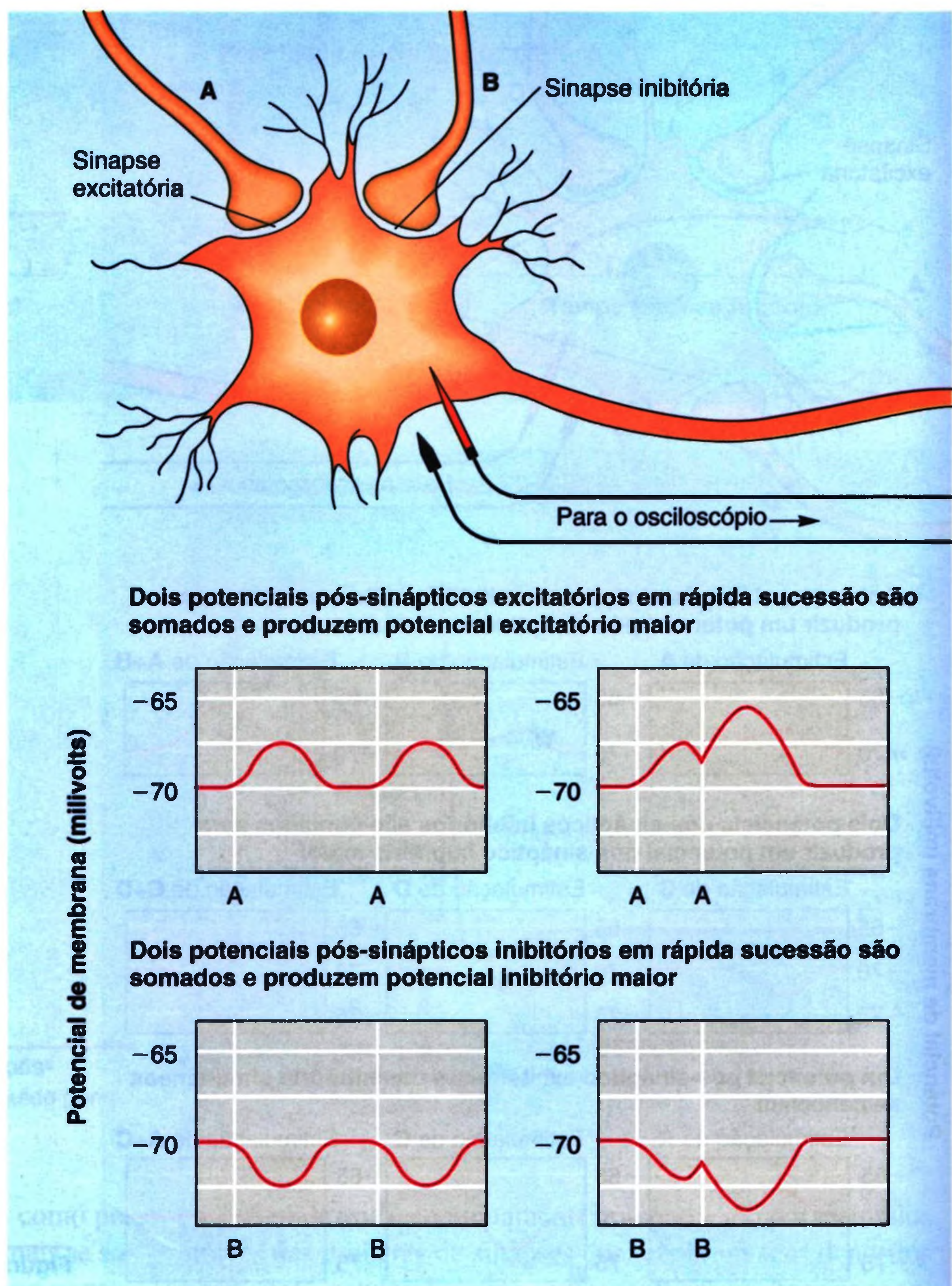


Figura 4.5 As duas combinações possíveis de somação temporal.

da célula por esses canais – primeiramente pela concentração relativamente alta e depois quando o potencial de ação se aproxima do seu máximo, devido à mudança interna positiva. Após aproximadamente 1 milissegundo, os canais de sódio se fecham. Isso marca o final da *fase de despolarização* do potencial de ação e o começo da *repolarização* pela saída contínua de íons K^+ . Uma vez que a repolarização é alcançada, os canais de potássio são gradualmente fechados. Como eles se fecham de forma gradual, muitos íons K^+ saem do neurônio, que fica hiperpolarizado por breve período de tempo. A Figura 4.6 ilustra a duração da abertura e do fechamento dos canais de sódio e de potássio durante o potencial de ação.

O número de íons que atravessam a membrana durante o potencial de ação é extremamente pequeno em relação ao número total dentro e ao redor do neurônio. O potencial de ação envolve apenas aqueles íons imediatamente próximos à membrana. Portanto, um único potencial de ação exerce pouco efeito sobre as

concentrações relativas de vários íons dentro e fora do neurônio; as concentrações de íons de repouso perto da membrana são rapidamente restabelecidas pelo movimento aleatório de íons. A bomba de sódio-potássio desempenha apenas papel secundário no restabelecimento do potencial de ação.

NO CD

Para uma revisão detalhada da base iônica dos potenciais de ação, veja o módulo *Ionic basis of the Action Potential*.

■ Períodos refratários

Há um breve período de aproximadamente 1 a 2 milissegundos após o início de um potencial de ação, durante o qual é impossível produzir um segundo potencial de ação. Esse período é chamado de **período refratário absoluto**, que é seguido por um **período refratário relativo** – durante o qual é possível disparar o neurônio novamente, mas apenas se forem aplicados níveis acima do normal de estimulação. O final

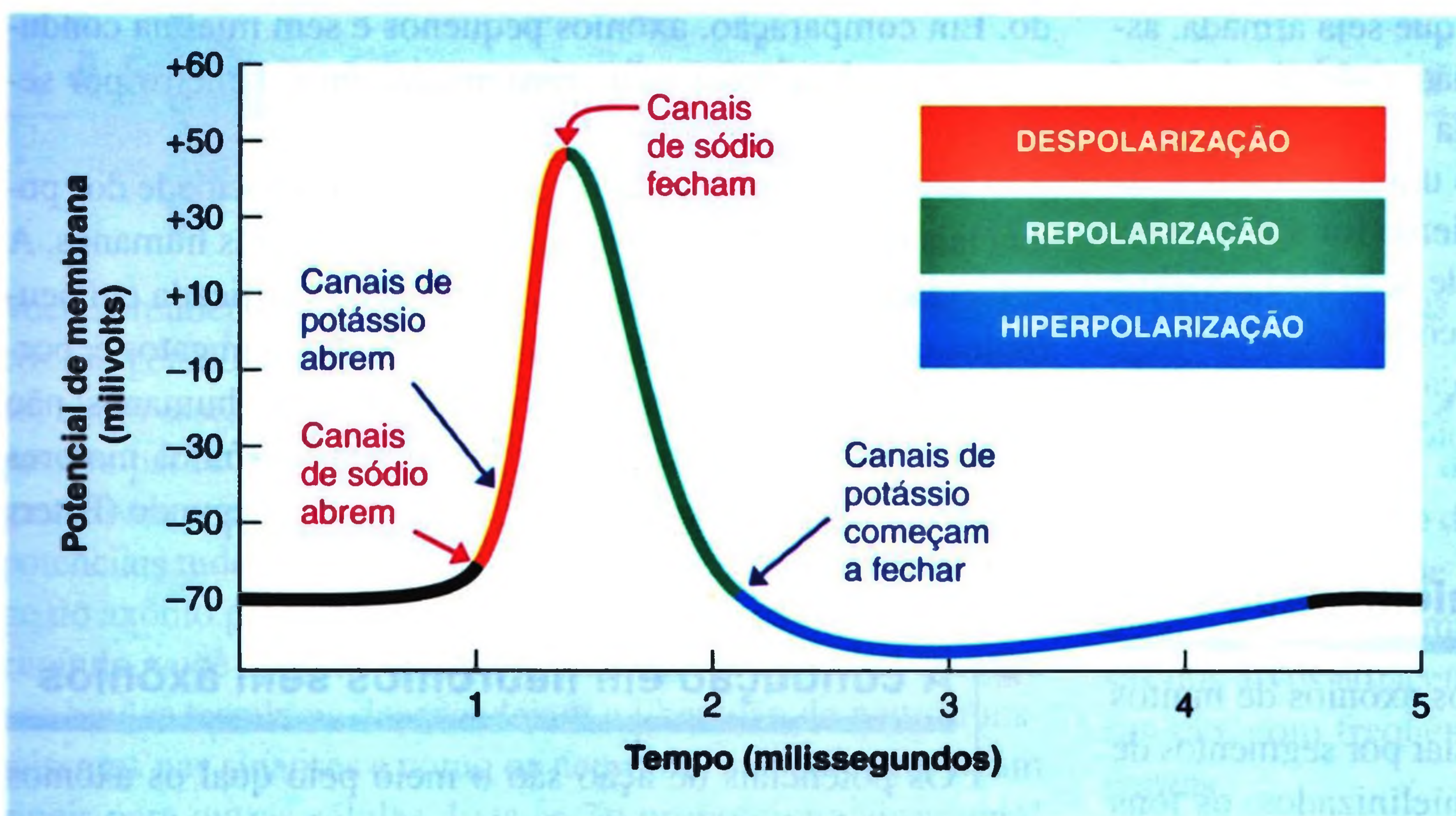


Figura 4.6 Abertura e fechamento dos canais de sódio e de potássio, ativados por variações na voltagem durante as três fases do potencial de ação: despolarização, repolarização e hiperpolarização.

do período refratário relativo é o ponto em que a quantidade de estimulação necessária para disparar um neurônio retorna ao nível *basal*.

O período refratário é responsável por duas características importantes da atividade neuronal. Em primeiro lugar, ele é responsável pelo fato de que os potenciais de ação normalmente viajam ao longo dos axônios em apenas uma direção. Como as porções do axônio em que o potencial de ação acaba de passar estão momentaneamente refratárias, o potencial de ação não consegue reverter a sua direção. Em segundo, o período refratário responde pelo fato de a taxa de disparo neural estar relacionada com a intensidade da estimulação. Se o neurônio está sujeito a um nível elevado de estimulação contínua, ele dispara; dispara novamente assim que seu período refratário absoluto terminar – em um máximo de 1.000 vezes por segundo. Entretanto, se o nível de estimulação tiver intensidade suficiente para disparar o neurônio quando este está em repouso, ele não dispara novamente até que os períodos refratários absoluto e relativo tenham sido concluídos. Níveis intermediários de estimulação produzem taxas intermediárias de disparos neurais.

■ A condução de potenciais de ação

A condução de potenciais de ação ao longo de um axônio difere da condução de potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios de duas maneiras importantes. Em primeiro lugar, a condução de potenciais de ação ao longo do axônio é *não-decrescente*. Os potenciais de ação não ficam mais fracos à medida que viajam ao longo da membrana do axônio. Em segundo, os potenciais de ação são conduzidos de forma mais lenta do que os potenciais pós-sinápticos.

A razão para essas duas diferenças é que a condução dos potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios é passiva, ao passo que a condução de potenciais de ação pelo axônio é bastante ativa. Uma vez que o potencial de ação foi gerado no cone axonal, ele viaja de forma passiva ao longo da membrana do axônio até os canais de sódio adjacentes, que ainda devem abrir-

se. A chegada do sinal elétrico abre esses canais, permitindo, assim, que íons Na^+ entrem no neurônio e gerem potencial de ação completo nessa porção da membrana. Esse sinal é, então, conduzido de forma passiva para os próximos canais de sódio, onde outro potencial de ação é desencadeado de forma ativa. Esses eventos são repetidos muitas vezes, até que um potencial de ação completo seja desencadeado nos botões terminais. Entretanto, como existem tantos canais iônicos na membrana do axônio e eles se encontram tão próximos, é normal pensar na condução axônica como uma onda única de excitação que se espalha de forma ativa em velocidade constante ao longo do axônio, em vez de uma série de eventos discretos.

A onda de excitação desencadeada pela geração do potencial de ação na membrana do cone também se espalha pelo corpo celular e pelos dendritos do neurônio. Contudo, como os canais iônicos dos corpos celulares e dos dendritos normalmente não são ativados por voltagem, a condução de potenciais de ação, através do corpo celular e dos dendritos, normalmente é passiva (ver Segev e Rall, 1998). Embora ainda se saiba pouco sobre as funções desses potenciais de ação retrógrados, eles são objeto de muitas conjecturas (por exemplo, Eilers e Konnerth, 1997; Sejnowski, 1997).

A analogia seguinte pode ajudar você a visualizar as principais características da condução axônica. Imagine uma fila de ratoeiras em uma prateleira bamboleante, todas elas armadas e prontas para disparar. Cada ratoeira armazena energia, forçando o seu gatilho contra a pressão da mola, da mesma forma que cada canal de sódio armazena energia segurando íons Na^+ , que ficam sob pressão para correr para dentro do neurônio, a favor dos gradientes de concentração e eletrostático. Quando a primeira ratoeira da fila dispara, a vibração é transmitida de forma passiva pela prateleira, disparando a próxima ratoeira, e assim por diante.

A natureza não-decrescente da condução do potencial de ação pode ser entendida facilmente com essa analogia. A última ratoeira da fila dispara com a mesma intensidade que a primeira. A analogia também ilustra o período refratário: uma ra-



toeira não pode responder novamente até que seja armada, assim como seção de determinado axônio não pode disparar até que seja repolarizada. Além disso, a fila de ratoeiras pode transmitir nas duas direções, assim como um axônio. Se uma estimulação elétrica de intensidade suficiente for aplicada na porção terminal do axônio, um potencial de ação será gerado e viajará ao longo do axônio de volta para o corpo celular. Isso se chama **condução antidrômica**. A condução axônica na direção natural – do corpo celular para os botões terminais – é a **condução ortodrômica**.

■ **A condução em axônios mielinizados**

No Capítulo 3, você aprendeu que os axônios de muitos neurônios são isolados do fluido extracelular por segmentos de tecido adiposo, a *mielina*. Em axônios mielinizados, os íons apenas podem atravessar a membrana axônica nos **nódulos de Ranvier** – os espaços entre segmentos de mielina adjacentes. Como, então, os potenciais de ação são transmitidos em axônios mielinizados?

Quando um potencial de ação é gerado no cone do axônio mielinizado, o sinal é conduzido de forma passiva – ou seja, de modo instantâneo e decrescente – ao longo do primeiro segmento de mielina do primeiro nóculo de Ranvier. Embora o sinal esteja um pouco reduzido no momento em que chega no primeiro nóculo, ele ainda é suficientemente forte para abrir os canais de sódio e para gerar outro potencial de ação completo. Esse potencial de ação é conduzido de forma passiva para o próximo nóculo, onde outro potencial de ação completo é produzido e assim por diante.

A mielinização aumenta a velocidade da condução axônica. Como a condução ao longo dos segmentos mielinizados do axônio é passiva, ela ocorre de modo instantâneo, e o sinal “salta” de um nóculo para outro ao longo do axônio. É claro que ocorre leve atraso em cada nóculo de Ranvier, enquanto o potencial de ação está sendo gerado de forma ativa, mas a condução ainda é muito mais rápida em axônios mielinizados do que em axônios não-mielinizados, nos quais a condução passiva desempenha papel menos proeminente. A transmissão de potenciais de ação em axônios mielinizados é a **condução saltatória**.

■ **A velocidade da condução axonal**

Em que velocidade os potenciais de ação são conduzidos ao longo do axônio? A resposta para essa questão depende de duas propriedades do axônio. A condução é mais rápida em axônios de grande diâmetro e – como você acaba de aprender – é mais rápida em axônios mielinizados. Os *neurônios motores* (neurônios que fazem sinapses em músculos esqueléticos) dos mamíferos são grandes e mielinizados. Assim, alguns deles podem conduzir em velocidades de 100 metros por segun-

do. Em comparação, axônios pequenos e sem mielina conduzem potenciais de ação a aproximadamente 1 metro por segundo.

Vigora uma concepção errônea sobre a velocidade dos potenciais de ação dos neurônios motores em seres humanos. A velocidade máxima dos potenciais de ação verificada em neurônios motores foi de 100 metros por segundo em gatos e, portanto, supôs-se que ela seria a mesma para seres humanos: não é. A velocidade máxima de condução em neurônios motores humanos é de aproximadamente 60 metros por segundo (Peters e Brooke, 1998).

■ **A condução em neurônios sem axônios**

Os potenciais de ação são o meio pelo qual os axônios conduzem sinais tudo-ou-nada de forma não-decrescente por distâncias relativamente longas. Assim, para manter em perspectiva o que você acaba de aprender sobre os potenciais de ação, é importante lembrar de que muitos neurônios localizados no cérebro dos mamíferos não possuem axônios e, portanto, não apresentam potenciais de ação. A condução neural nesses *interneurônios* normalmente ocorre por meio de potenciais graduais conduzidos de forma decrescente (Juusola e cols., 1996).

■ **Mudanças na visão do funcionamento dendrítico**

O funcionamento dos dendrítico é difícil de estudar. Há muito se supõe que os dendritos sejam meros condutores passivos de potenciais pós-sinápticos. Embora essa afirmação possa ser verdadeira para alguns dendritos, está claro – graças a recentes avanços tecnológicos – que os dendritos de determinados neurônios funcionam de forma ativa de maneiras complexas e diversas (ver Häuser, Spruston e Stuart, 2000).

Dois achados recentes sobre os dendritos começaram a mudar as teorias sobre a condução neuronal. Em primeiro lugar, foi demonstrado que alguns dendritos geram potenciais de ação, que podem ser conduzidos de forma ativa para longe do local de geração em ambas direções (por exemplo, Chen, Midtgaard e Shepherd, 1997). Em segundo, alguns sinais dendríticos parecem ser *compartimentados*, ou seja, restritos a determinadas porções do dendrito (Segev e London, 2000).

Essas descobertas aumentaram a consciência da complexidade e da diversidade do funcionamento dendrítico, mas ainda não está bem-compreendido como essas capacidades recém-reconhecidas afetam a condução neuronal. Mesmo assim, um passo essencial foi dado: a primeira onda de descobertas importantes concentrou a atenção dos neurofisiologistas nos dendritos; descobertas mais abrangentes e compreensão ainda mais ampliada certamente estão por vir.

4.5

A transmissão sináptica: transmissão química de sinais de um neurônio para outro

Você aprendeu neste capítulo como os potenciais pós-sinápticos são gerados na membrana receptora do neurônio em repouso, como esses potenciais gradativos são conduzidos de forma passiva para o cone axonal, como a somação desses potenciais gradativos pode desencadear potenciais de ação e como esses potenciais tudo-ou-nada são conduzidos de forma ativa ao longo do axônio para os botões terminais. Nas seções restantes do capítulo, você aprende como os potenciais de ação que chegam aos botões terminais desencadeiam a liberação de neurotransmissores nas sinapses e como os neurotransmissores carregam sinais para outras células. Esta seção proporciona visão geral de cinco aspectos da transmissão sináptica: (1) a estrutura das

sinapses; (2) a síntese, armazenamento e transporte de moléculas de neurotransmissores; (3) a liberação de moléculas de neurotransmissores; (4) a ativação de receptores por moléculas de neurotransmissores; (5) a reabsorção, a degradação enzimática e a reciclagem de moléculas de neurotransmissores.



NO CD

Visite a animação *Synaptic Transmission*. Veja a transmissão sináptica em ação antes de começar a estudar os seus mecanismos.

■ Estrutura das sinapses

A maior parte da comunicação entre os neurônios ocorre nas sinapses, como ilustrado na Figura 4.7. Moléculas de neurotransmissores são liberadas dos botões para as fendas sinápticas. Neste local, induzem potenciais pós-sinápticos excitatórios ou inibitórios em outros neurônios, conectando-se a receptores em suas membranas pós-sinápticas. As sinapses apresentadas na Figura 4.7 são *sinapses axodendríticas* – sinapses de botões terminais de axônios com dendritos. Muitas sinapses axodendríticas terminam em **espinhas dendríticas** (ver Figura 3.33) – pequenos botões sinápticos que recobrem as superfícies de muitos dendritos (ver Yuste, Majewska e Holthoff, 2000). Também são comuns as *sinapses axossomáticas* – sinapses de botões terminais de axônios com *somas* (corpos celulares).

Embora as sinapses axodendríticas e axossomáticas consistam nos arranjos sinápticos mais comuns, existem muitos outros tipos (Shepherd e Erulkar, 1997). Por exemplo, as *sinapses dendrodendríticas* são interessantes, porque, muitas vezes, promovem sinapses em ambas as direções; já as *sinapses axoaxônicas* medeiam a inibição pré-sináptica (ver Wu e Saggau, 1997). A **inibição pré-sináptica** é comparada com a **inibição pós-sináptica** na Figura 4.8.

As sinapses apresentadas na Figura 4.7 são **sinapses de ativação direta** – o sítio de liberação de neurotransmissores e o local de sua recepção estão próximos. Esse é um

arranjo comum, mas também existem muitas **sinapses de ativação indireta** no sistema nervoso. Nas **de ativação indireta** o sítio de liberação está a certa distância do sítio de recepção. Um tipo de sinapse **de ativação indireta** é apresentado na Figura 4.9. Nesse tipo de arranjo, as moléculas de neurotransmissor são liberadas de uma série de varicosidades ao longo do axônio e de suas ramificações. Assim, são amplamente dispersas nos alvos adjacentes. Devido à sua aparência, essas sinapses são, com frequência, chamadas de **sinapses em colar de contas**.

■ Síntese, armazenagem e transporte de moléculas de neurotransmissores

Há dois tipos de moléculas de neurotransmissores: grandes e pequenas. Os neurotransmissores pequenos são de vários tipos, e os grandes são peptídeos. Os **peptídeos** constituem cadeias compostas de 10 aminoácidos ou menos. De fato, eles são proteínas curtas, que podem ser pequenas para proteínas, mas são grandes para neurotransmissores.

Os neurotransmissores de moléculas pequenas normalmente são sintetizados no citoplasma do botão e armazenados em **vesículas sinápticas** pelo **complexo de Golgi** (ver Brittle e Waters, 2000; Rothman e Orci, 1996). Quando estão preenchidas com neurotransmissores, as vesículas são armazenadas em grupos ao lado da membrana pré-sináptica. Em contraste, os neurotransmissores peptídicos, como as outras proteínas, são montados nos *ribossomos* do citoplasma do corpo celular. Então, são armazenados nas vesículas pelo complexo de Golgi do corpo celular e transportados por *microtúbulos* para os botões terminais a uma velocidade de 40 centímetros por dia (ver Vallee e Bloom, 1991). As vesículas que contêm neurotransmissores de moléculas grandes são maiores do que as com neurotransmissores de moléculas pequenas. Por isso, não se agregam de forma tão próxima quando as outras vesículas da membrana pré-sináptica (ver Thureson-Klein e Klein, 1990).

Talvez, você não tenha notado que o botão ilustrado na Figura 4.7 contém vesículas sinápticas de dois tamanhos. Isso significa que ele contém dois neurotransmissores: um neurotransmissor peptídico nas vesículas maiores e outro neurotransmissor de molécula pequena nas vesículas menores. Antes, acreditava-se que cada neurônio sintetizava e liberava apenas um neurotransmissor, mas agora está claro que muitos neurônios contêm dois neurotransmissores – situação chamada de **coexistência**. Por enquanto, quase todos os casos documentados de coexistência envolvem um neurotransmissor de molécula pequena e um neurotransmissor peptídico (ver Nicoll e Malenka, 1998).



NO CD

O módulo *Action at the Synapse* apresenta uma variedade de diagramas, explicações e exercícios que ajudarão a entender e lembrar os princípios e mecanismos do funcionamento sináptico.

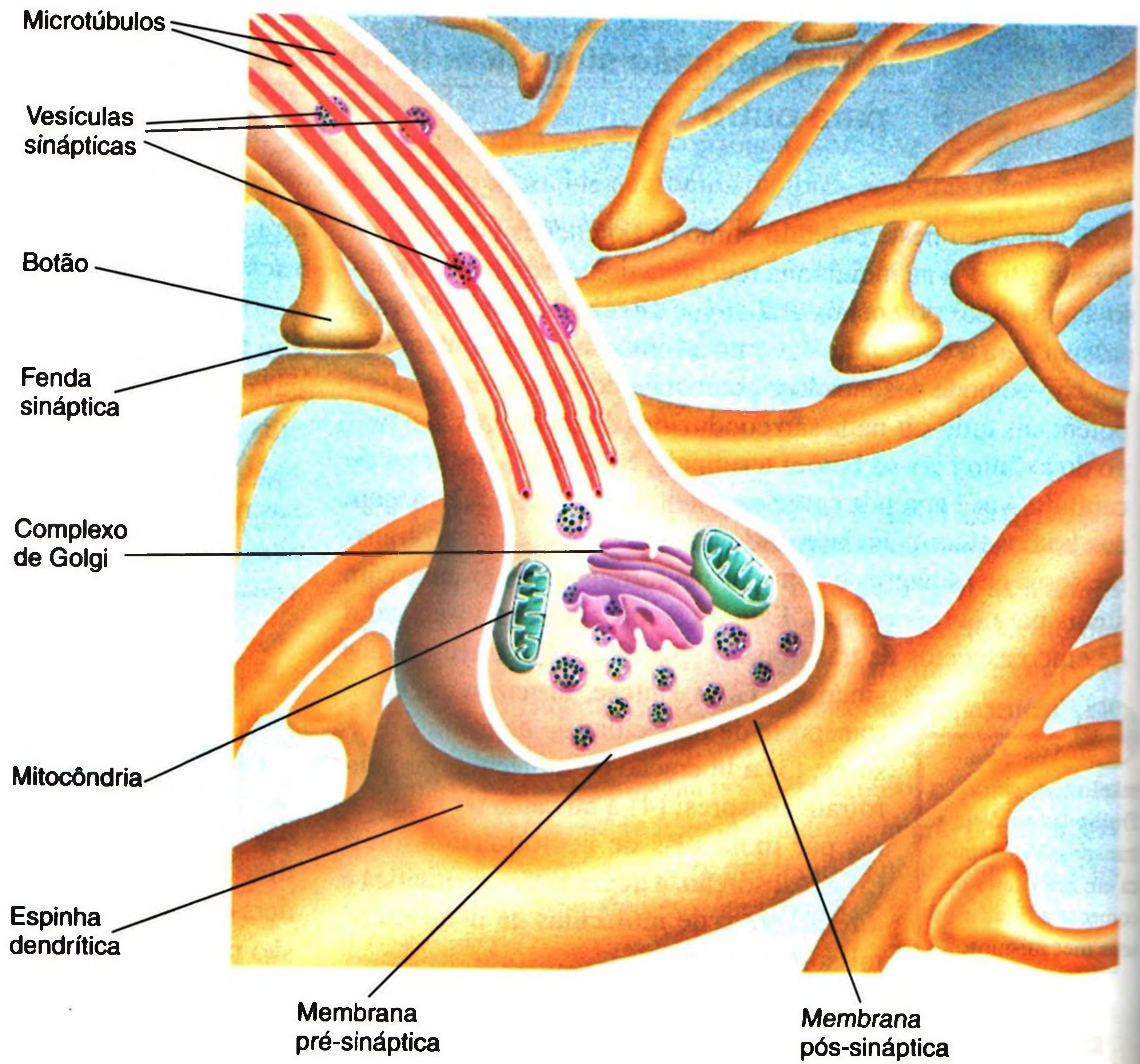


Figura 4.7 Anatomia de uma sinapse típica.

■ A liberação de moléculas de neurotransmissores

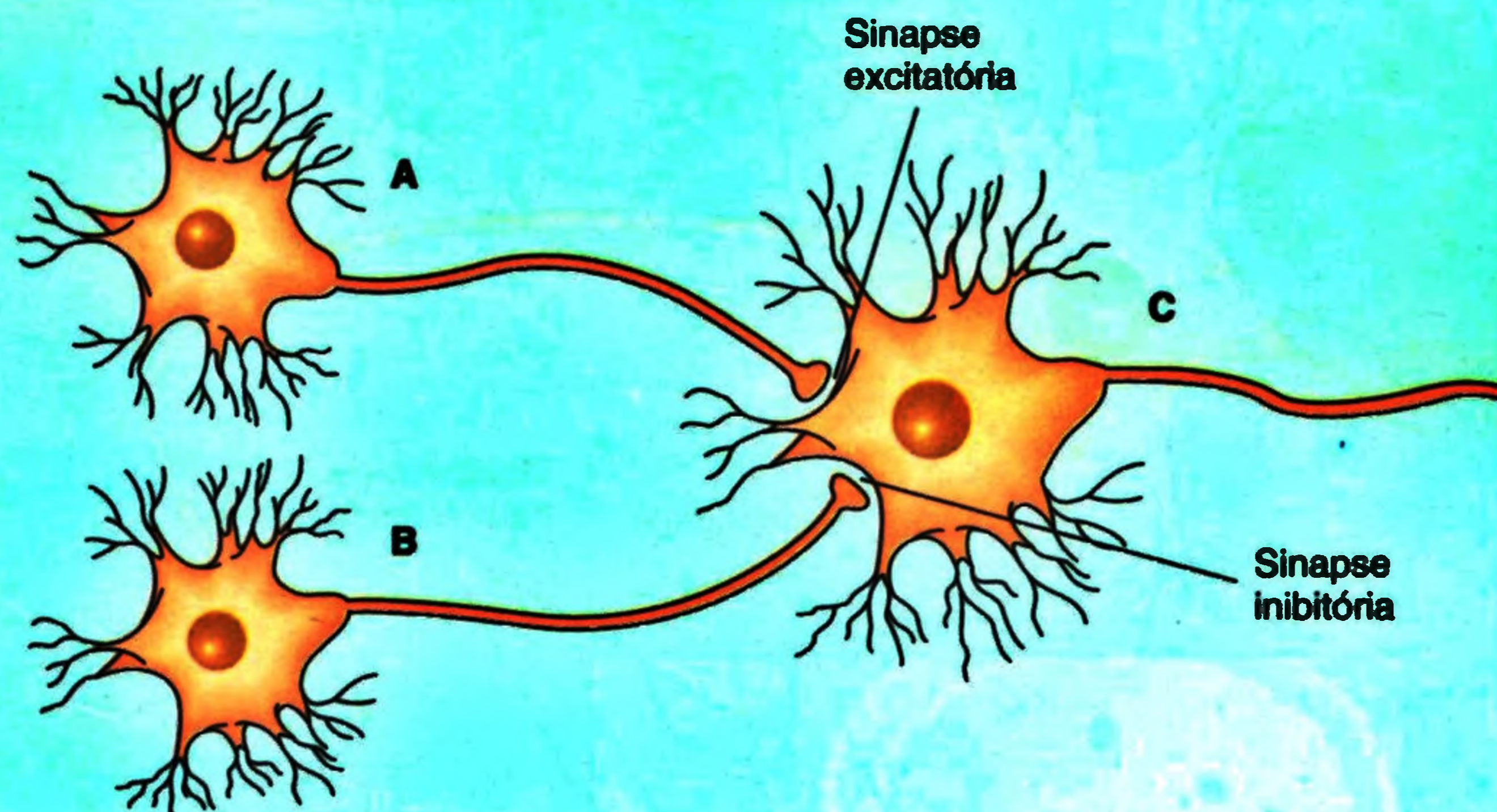
A **exocitose** – processo de liberação de neurotransmissores – está ilustrada na Figura 4.10 (ver Zucker, Kullman e Bennett, 1999). Quando um neurônio está em repouso, as vesículas sinápticas que contêm neurotransmissores de moléculas pequenas se agregam perto de regiões da membrana pré-sináptica particularmente ricas em *canais de cálcio ativados por diferenças de voltagem*. Quando estimulados por potenciais de ação, esses canais se abrem. A partir daí, íons Ca^{2+} entram no botão. A *entrada dos íons Ca^{2+}* faz com que as vesículas sinápticas se fundam com a membrana pré-sináptica e esvaziem o seu conteúdo na fenda sináptica (ver Kasai, 1999; Stanley, 1997).

A **exocitose de neurotransmissores de moléculas pequenas** difere da de neurotransmissores peptídicos em um aspecto importante. Os neurotransmissores de moléculas pequenas são normalmente liberados em um *quantum* cada vez que o potencial de ação desencadeia um influxo momentâneo de íons Ca^{2+} através da membrana pré-sináptica, já os neurotransmissores peptídicos são, em geral, liberados de forma gradual em resposta a aumentos gerais nos níveis intracelulares de íons Ca^{2+} , como pode ocorrer durante o aumento geral na taxa de disparo do neurônio.

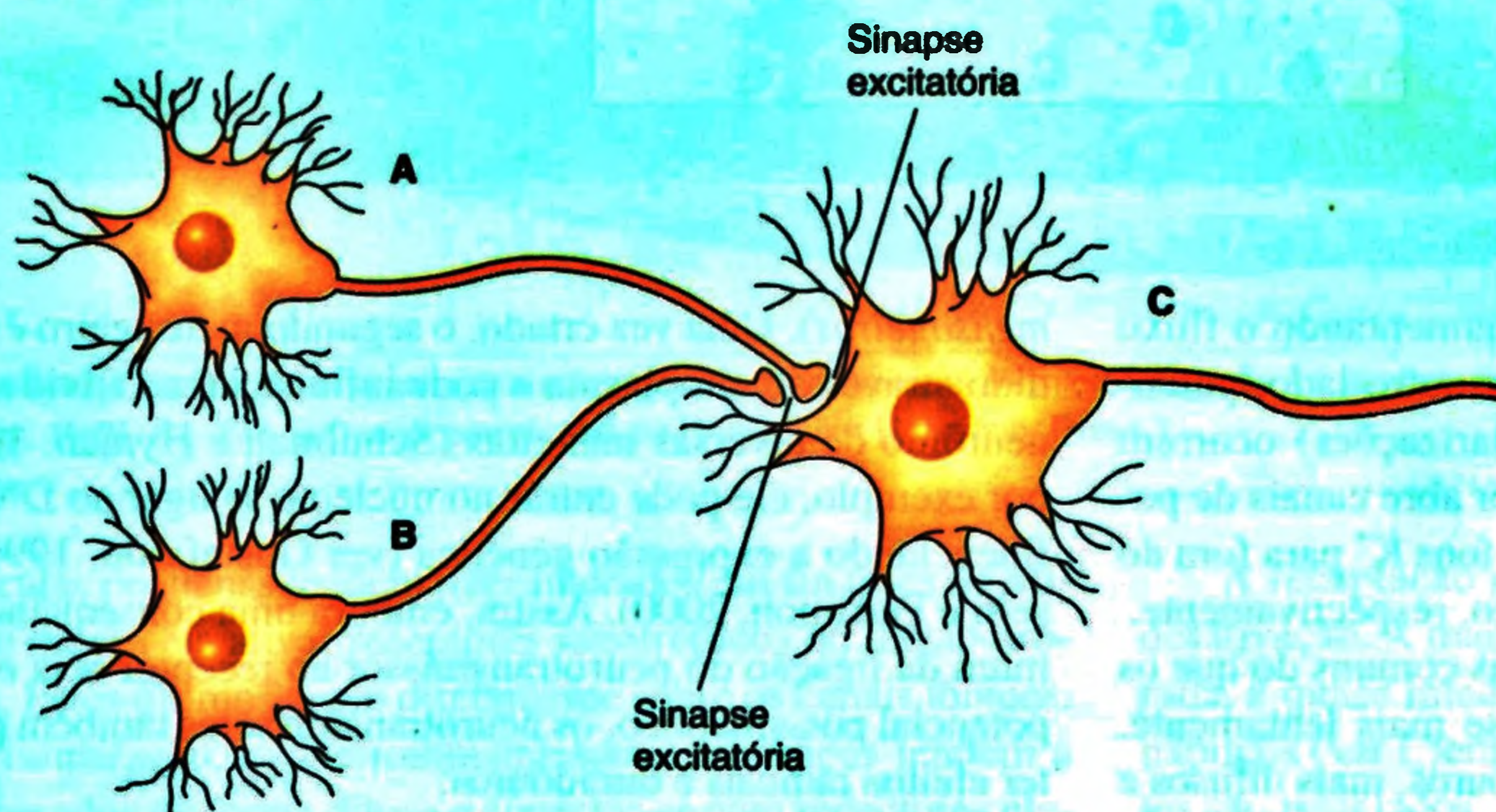
■ A ativação de receptores por moléculas de neurotransmissores

Uma vez liberadas, as moléculas de neurotransmissores produzem sinais nos neurônios pós-sinápticos, conectando-se a **receptores** na membrana pós-sináptica (ver Changeux, 1993). Cada receptor é uma proteína com sítios conectores para neurotransmissores específicos. Assim, o neurotransmissor apenas consegue influenciar aquelas células que possuem receptores para ele. Qualquer molécula que se conecta com outra é chamada de **ligante**; um neurotransmissor é dito ligante de seu receptor.

Inicialmente, supunha-se que havia apenas um tipo de receptor para cada neurotransmissor, mas verificou-se que esse não era o caso. À medida que mais receptores foram identificados, ficou claro que a maioria dos neurotransmissores se conectam a diversos tipos de receptores diferentes, os **subtipos de receptores** para aquele neurotransmissor. Os vários subtipos de receptores de um neurotransmissor normalmente se localizam em diferentes áreas do cérebro. Portanto, normalmente, respondem ao neurotransmissor de maneiras diferentes (ver Darlison e Richter, 1999). Assim, uma vantagem dos subtipos de receptores é possibilitar que um neurotransmissor transmita diferentes tipos de mensagens para várias partes do cérebro.

Inibição pós-sináptica

Na inibição pós-sináptica, B inibe os efeitos excitatórios de A ou de qualquer outro neurônio excitatório que tenha sinapse com C, hiperpolarizando C.

Inibição pré-sináptica

Na inibição pré-sináptica, B inibe os efeitos excitatórios de A sobre C, despolarizando o botão de A parcialmente, de modo que os potenciais de ação que viajam ao longo de A produzem mudança menor no potencial da membrana; assim, liberam menos neurotransmissor para C. Observe que a inibição pré-sináptica ocorre na ausência de neurotransmissores inibitórios ou de potenciais pós-sinápticos inibitórios.

Figura 4.8 Inibições pré-sináptica e pós-sináptica.

A ligação de determinado neurotransmissor com um de seus subtipos de receptores pode influenciar um neurônio pós-sináptico de duas formas fundamentalmente diferentes, dependendo do receptor ser ionotrópico ou metabotrópico (Heuss e Gerber, 2000; Waxham, 1999). Os **receptores ionotrópicos** estão associados a canais iônicos ativados por ligantes; os **receptores metabotrópicos** estão associados a proteínas sinais ou

proteínas G (*proteínas sensíveis a trifosfato de guanossina*) – ver Figura 4.11.

Quando uma molécula de neurotransmissor se conecta a um receptor ionotrópico, o canal iônico associado abre e fecha imediatamente, induzindo um potencial pós-sináptico imediato. Por exemplo, em alguns neurônios, potenciais pós-sinápticos excitatórios (despolarizações) ocorrem em virtude de o

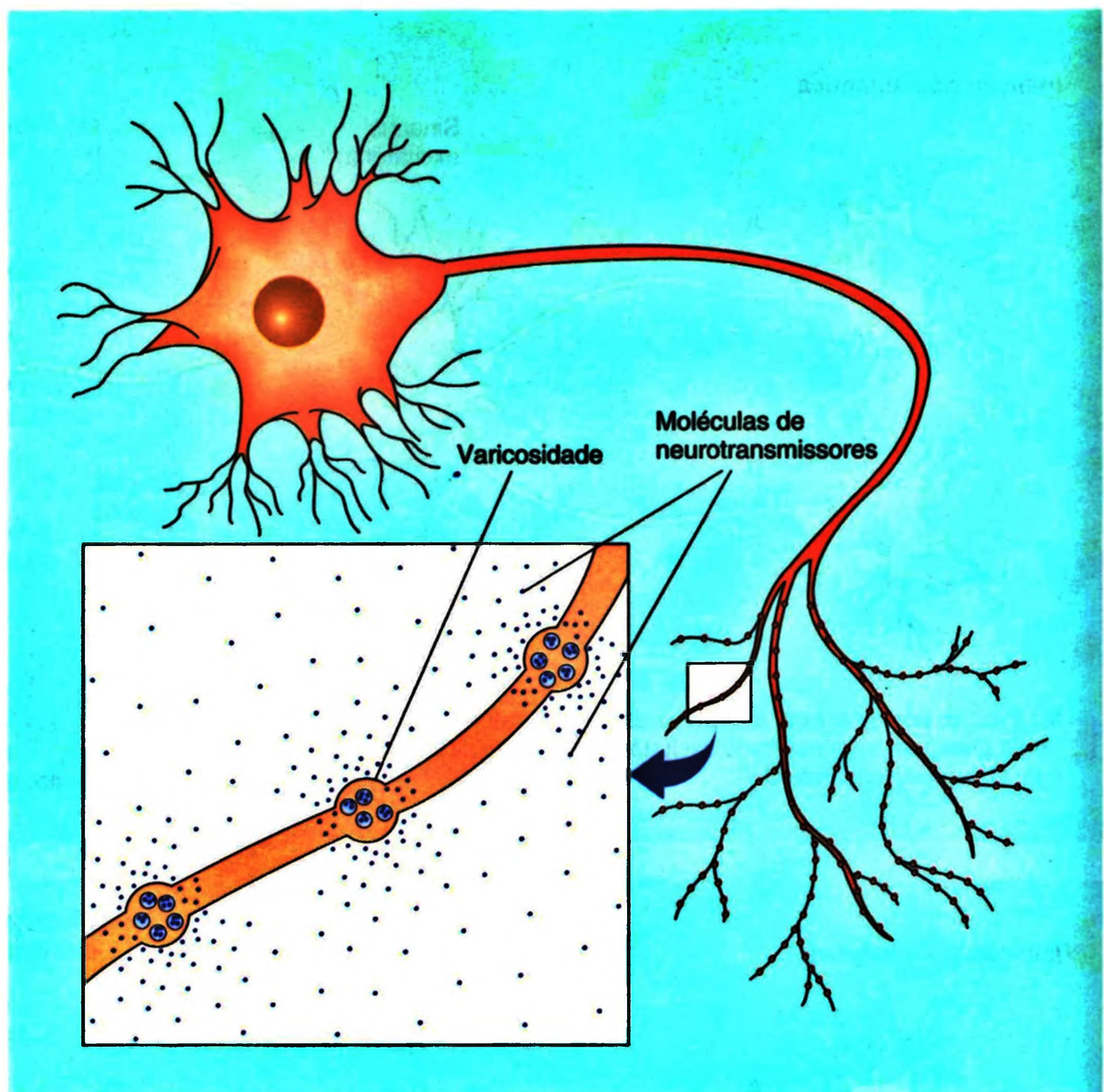


Figura 4.9 Liberação de neurotransmissores não-diretos. Alguns neurônios liberam moléculas de neurotransmissores de forma difusa por meio de varicosidades ao longo do axônio e de suas ramificações.

neurotransmissor abrir canais de sódio, aumentando o fluxo de íons Na^+ para dentro do neurônio. Por outro lado, potenciais pós-sinápticos inibitórios (hiperpolarizações) ocorrem com frequência porque o neurotransmissor abre canais de potássio ou de cloro, aumentando o fluxo de íons K^+ para fora do neurônio ou o fluxo de íons Cl^- para dentro, respectivamente.

Os receptores metabotrópicos são mais comuns do que os ionotrópicos. Seus efeitos desenvolvem-se mais lentamente. De outro modo, os efeitos são mais duradouros, mais difusos e mais variados (ver Linder e Gilman, 1992). Existem muitos tipos diferentes de receptores metabotrópicos. Cada um está ligado a uma proteína sinalizadora que percorre o caminho através da membrana celular sete vezes. O receptor metabotrópico liga-se a uma porção da proteína sinalizadora fora do neurônio. A proteína-G é ligada à determinada porção da proteína-sinalizadora dentro do neurônio.

Quando um neurotransmissor conecta-se com um receptor metabotrópico, uma subunidade da proteína-G associada solta-se. Então, duas coisas podem acontecer, dependendo da proteína-G específica: a subunidade pode mover-se ao longo da superfície interna da membrana e ligar-se a um canal iônico próximo, induzindo potencial pós-sináptico excitatório ou inibitório (ver Clapham, 1994). Também há a possibilidade de desencadear a síntese de uma substância chamada **segundo mensageiro** (os neurotransmissores são considerados os *primeiros*

mensageiros). Uma vez criado, o segundo mensageiro é difundido através do citoplasma e pode influenciar as atividades do neurônio de diversas maneiras (Schulman e Hyman, 1999) – por exemplo, ele pode entrar no núcleo e se ligar ao DNA, influenciando a expressão genética (ver Gustafsson, 1999; Nosselli e Perrimon, 2000). Assim, embora uma consequência comum da ligação do neurotransmissor ao receptor seja o breve potencial pós-sináptico, os neurotransmissores também podem ter efeitos radicais e duradouros.

Um tipo de receptor metabotrópico – os auto-receptores – merece atenção especial (ver Parnas e cols., 2000). Os **auto-receptores** são receptores metabotrópicos com duas características não-convencionais: eles se conectam às próprias moléculas de neurotransmissores do seu neurônio e estão localizados na membrana pré-sináptica, em vez da pós-sináptica. Sua função é monitorizar o número de moléculas de neurotransmissores na sinapse, reduzir a liberação subsequente quando os níveis estiverem elevados e aumentá-la quando estiverem baixos.

As diferenças entre neurotransmissores de moléculas pequenas e peptídicos em padrões de liberação e ligação a receptores sugerem funções diferentes. Os neurotransmissores de

NO CD



O módulo *Review of Synaptic Transmission* traz uma visão aprofundada dos diferentes estágios de transmissão sináptica.

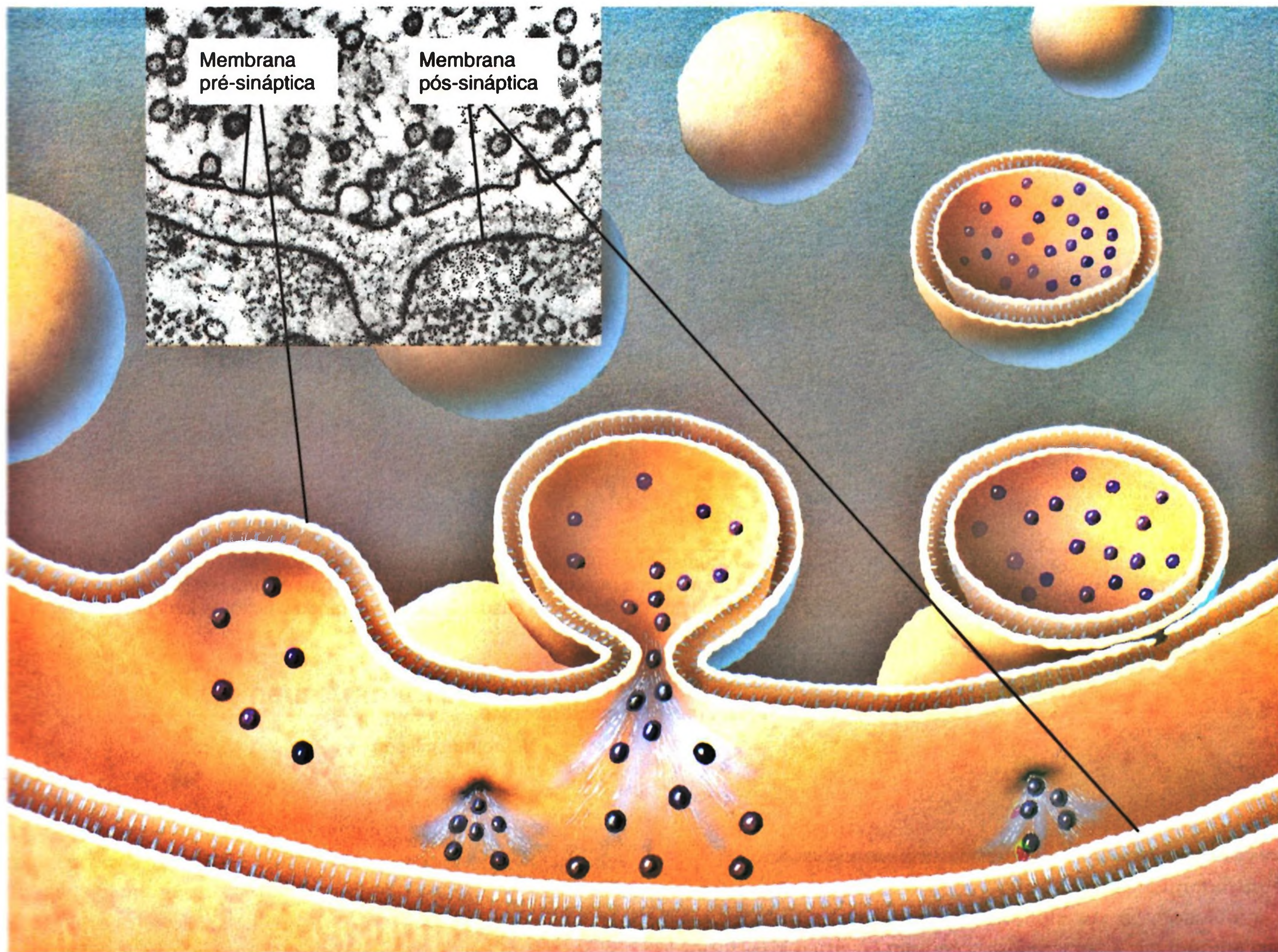


Figura 4.10 Ilustração esquemática e fotográfica da exocitose. (A microfotografia foi reproduzida de J. E. Heuser e cols., *Journal of Cell Biology*, 1979, 81, 275-300, sob permissão da Rockefeller University Press.)

moléculas pequenas tendem a ser liberados em sinapses de **ativação direta** e a ativar receptores ionotrópicos ou metabotrópicos. Estes últimos agem diretamente sobre os canais iônicos. Em comparação, os neurotransmissores peptídicos tendem a ser liberados de forma difusa e conectar-se com receptores metabotrópicos que agem por intermédio de segundos mensageiros. Conseqüentemente, a função dos neurotransmissores de molécula pequena parece ser a transmissão de sinais excitatórios ou inibitórios rápidos e breves para células adjacentes; a função dos neurotransmissores peptídicos parece ser a transmissão de sinais lentos, difusos e duradouros.

■ **Recaptação, metabolização e reciclagem**

Se nada interferisse, uma molécula de neurotransmissor permaneceria ativa na sinapse, bloqueando o canal de comunicação. Entretanto, dois mecanismos encerram as mensagens sinápticas e impedem que isso ocorra. Esses dois mecanismos de término de mensagens são a **recaptação** e a **metabolização** (ver Figura 4.12).

A recaptação é o mais comum dos dois mecanismos de desativação. A maioria dos neurotransmissores, uma vez liberada, é quase imediatamente removida para os botões pré-sinápticos (ver Clements e cols., 1992). Então, seus componentes são reciclados.

Por outro lado, outros neurotransmissores são metabolizados (decompostos) na sinapse por **enzimas** – substâncias que estimulam ou inibem reações químicas, sem participar delas de forma direta. Por exemplo, a *acetilcolina*, um dos poucos neurotransmissores para os quais a metabolização é o principal mecanismo de desativação sináptica, é decomposta pela enzima **acetilcolinesterase**. Muitos dos subprodutos da degradação enzimática são reabsorvidos pelo botão pré-sináptico e usados na síntese de mais moléculas de neurotransmissores.

■ **Mudanças na visão do funcionamento da glia**

Apesar de já terem sido consideradas meras células de sustentação, recentemente as células glias ganharam destaque

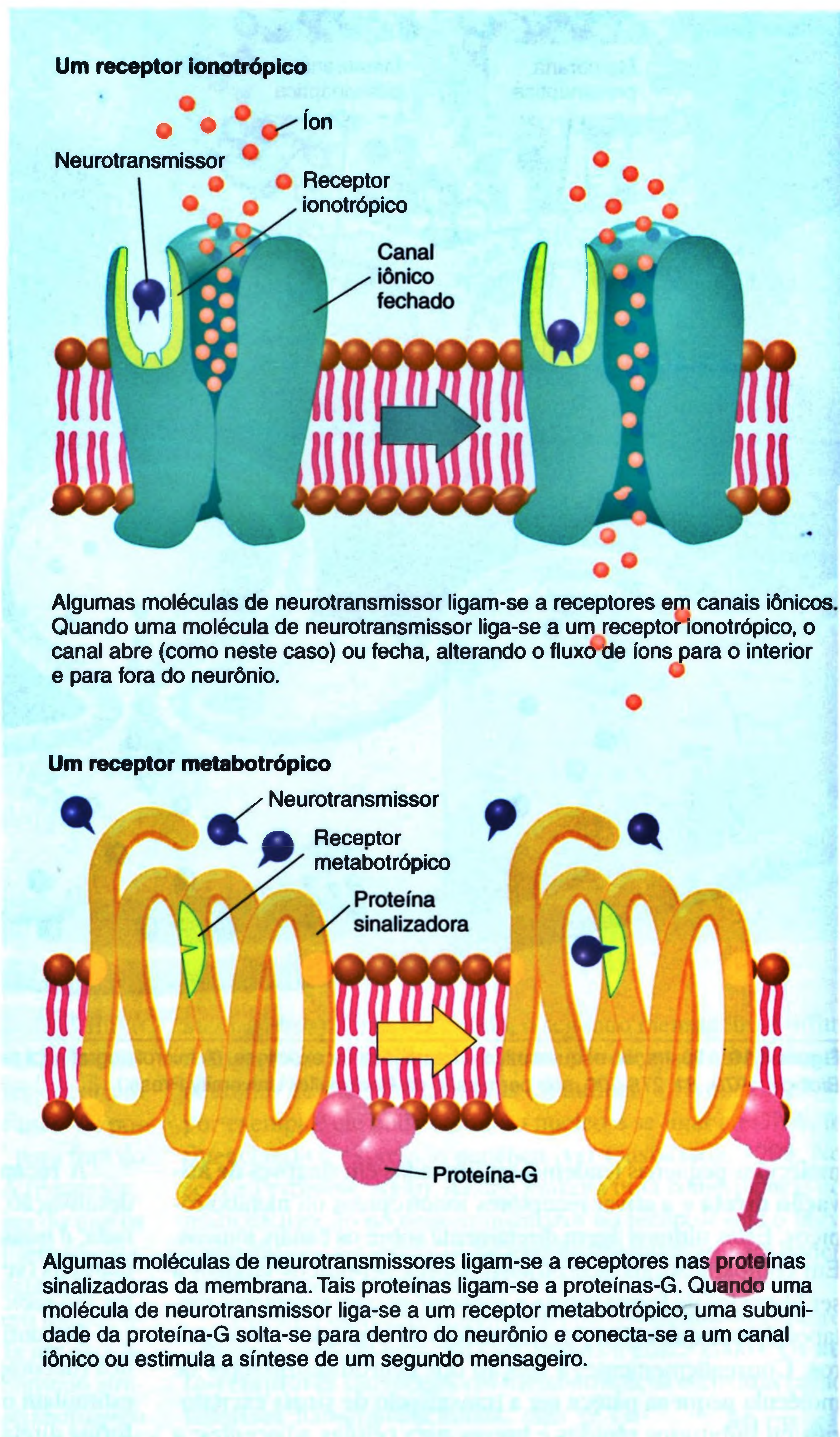


Figura 4.11 Receptores ionotrópicos e metabotrópicos.

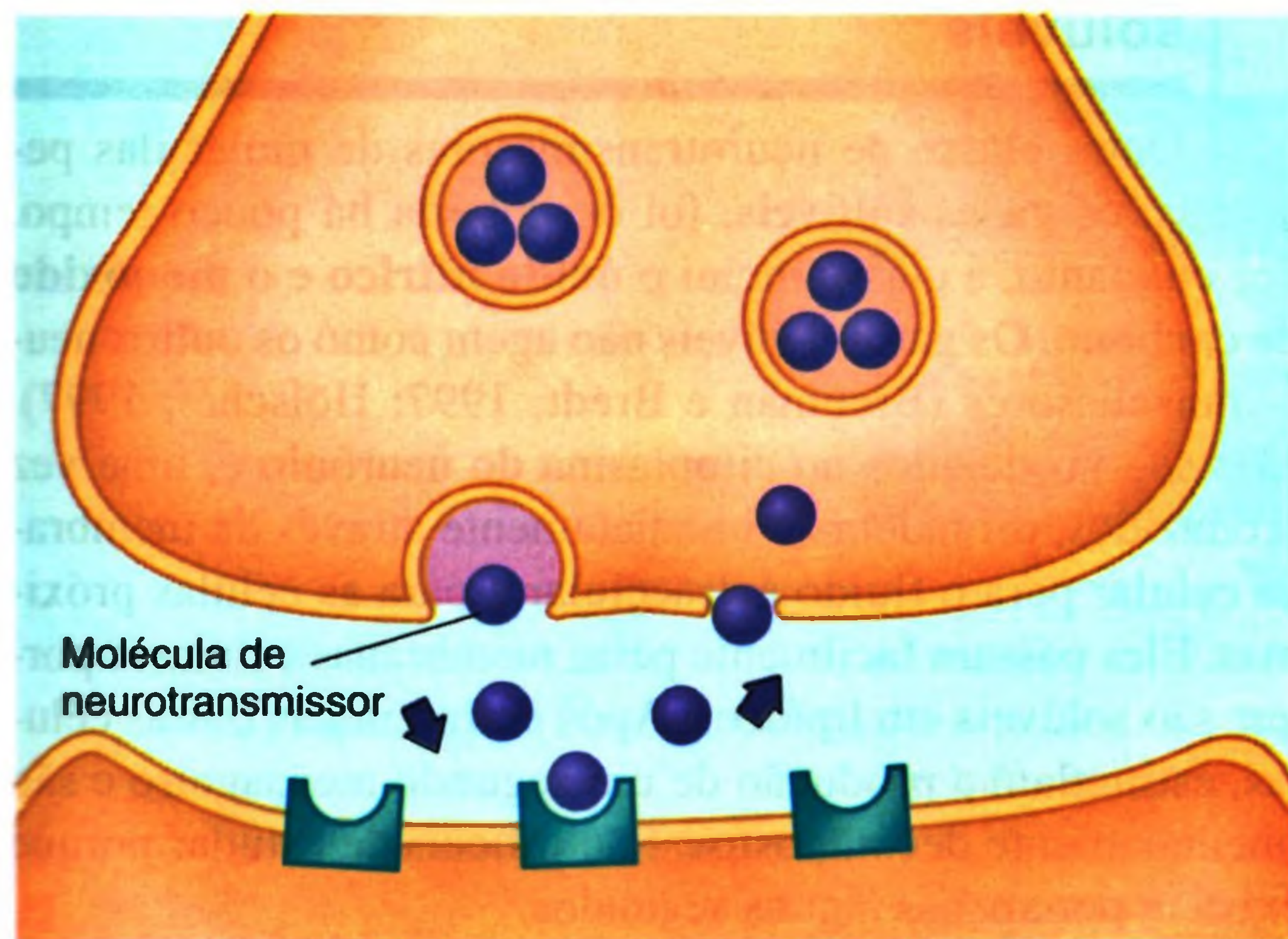
a partir de uma onda de descobertas notáveis (Haydon, 2001; LoTurco, 2000; Ullian e cols., 2001). Demonstrou-se que as células da glia – particularmente os astrócitos – liberam neurotransmissores químicos, contêm receptores para neurotransmissores, conduzem sinais, influenciam o desenvolvimento de sinapses e participam da recaptação de neurotransmissores. De fato, está se tornando inadequado pensar sobre o funcionamento cerebral apenas em termos de conexões de neurônios com neurônios. Embora esteja claro que os neurônios são essenciais para

o funcionamento do sistema nervoso, está ficando cada vez mais claro que eles são apenas uma parte da história.

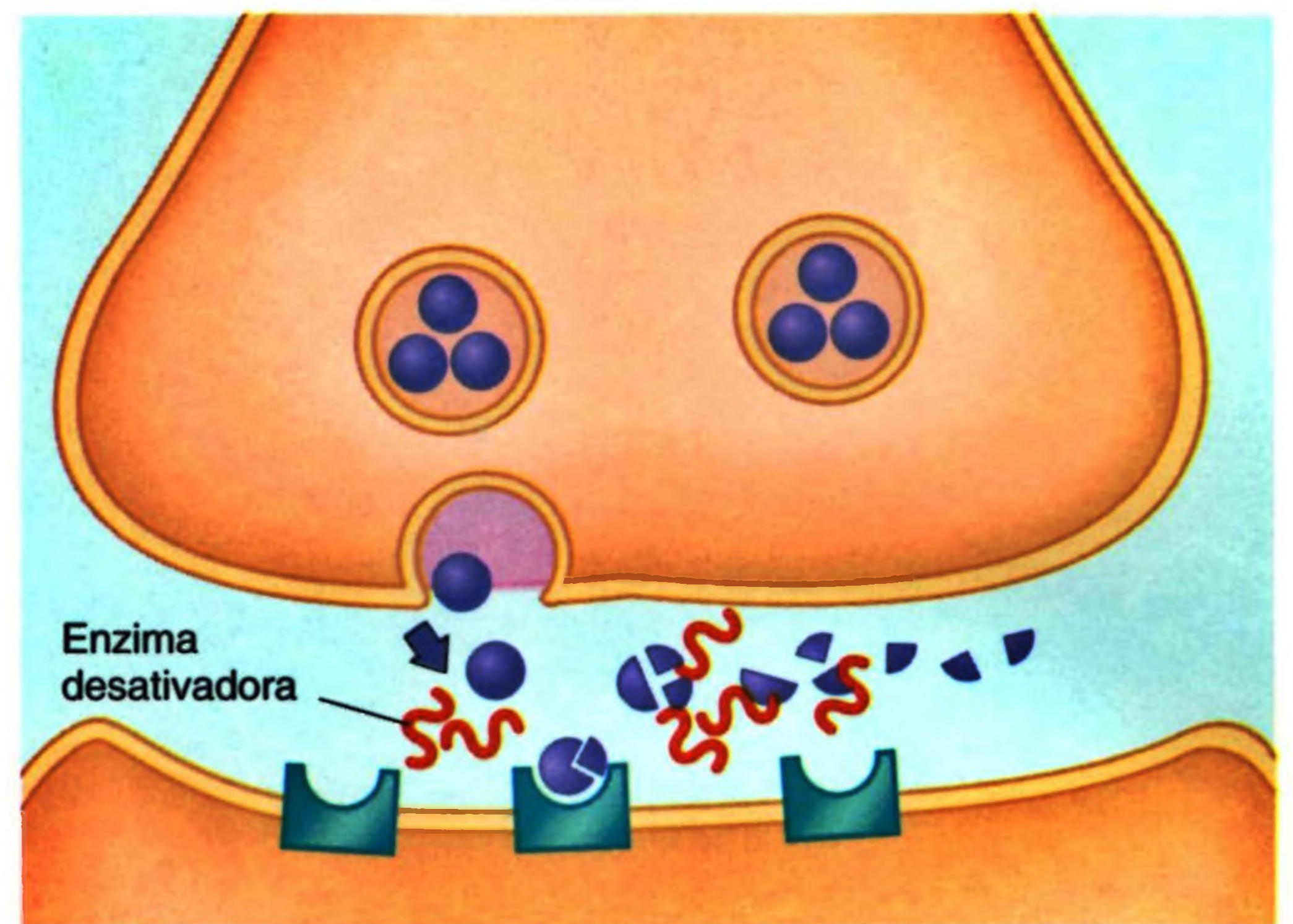
A importância das células gliais no funcionamento cerebral pode ser aferida pela sua prevalência maior em organismos inteligentes. Muitos organismos simples têm mais neurônios do que células gliais. Estas últimas, entretanto, ocorrem em proporção maior no cérebro humano – aproximadamente 10 para 1. Será que a *neurociência* deveria ter outro nome? Talvez “gliaciência”?



Dois mecanismos de desativação de neurotransmissores



Recaptação



Metabolização

Figura 4.12 Os dois mecanismos para desativar a ação do neurotransmissor na sinapse: recaptação e metabolização.

4.6 Os neurotransmissores

Agora que você conhece os fundamentos do funcionamento dos neurotransmissores, vamos olhar mais de perto algumas das substâncias neurotransmissoras (ver Deutch e Roth, 1999). São quatro as classes de neurotransmissores de moléculas pequenas: os *aminoácidos*, as *monoaminas*, os recém-descobertos *gases solúveis* e a *acetilcolina*. Além disso, há uma classe de neurotransmissores de moléculas grandes: os *neuropeptídeos*. A maioria dos neurotransmissores produz excitação ou inibição, nunca os dois. Porém, alguns produzem excitação quando se conectam com certos subtipos de receptores e inibição ao conectarem-se com outros. As classes de neurotransmissores e os neurotransmissores individuais que aparecem em negrito nesta seção são apresentados na Figura 4.15.

■ Aminoácidos

Na maioria das sinapses de **ativação direta** de ação rápida do sistema nervoso, os neurotransmissores são aminoácidos – moléculas que compõem as proteínas. Os quatro aminoácidos reconhecidos mais amplamente como neurotransmissores são o **glutamato**, o **aspartato**, a **glicina** e o **ácido gama-aminobutírico (GABA)**. Os três primeiros são comuns nas proteínas que consumimos, ao passo que o GABA é sintetizado pela modificação simples da estrutura do glutamato. O glutamato é o neurotransmissor excitatório mais comum no sistema nervoso dos mamíferos, enquanto o GABA é o neurotransmissor inibitório mais comum.

NO CD

O módulo

Amino Acid Synapses resume os efeitos de três aminoácidos neurotransmissores – glutamato, GABA e glicina – sobre os neurônios pós-sinápticos.

■ Monoaminas

As **monoaminas** formam outra classe de neurotransmissores de molécula pequena. Cada molécula de monoamina é sintetizada a partir de um único aminoácido – daí o nome *monoamina* (uma amina). As monoaminas são um pouco maiores do que os aminoácidos neurotransmissores. Seus efeitos tendem a ser mais difusos (ver Bunin e Wightman, 1999). As monoaminas estão presentes em pequenos grupos de neurônios cujos corpos celulares, na maior parte, localizam-se no tronco encefálico. Esses neurônios frequentemente possuem axônios bastante ramificados com muitas varicosidades (axônios **em colar de contas**), das quais as monoaminas são liberadas por difusão no fluido extracelular (ver Figuras 4.9 e 4.13).

Há quatro tipos de monoaminas neurotransmissoras: a **dopamina**, a **norepinefrina**, a **epinefrina** e a **serotonina**. Esta última divide-se em dois grupos, as **catecolaminas** e as **indolaminas**. Tal divisão baseia-se na sua estrutura. A dopamina, a norepinefrina e a epinefrina são catecolaminas. Elas são sintetizadas a partir do aminoácido *tirosina*, convertido em *L-dopa*. Esta, por sua vez, é convertida em dopamina. Os neurônios que liberam norepinefrina possuem uma enzima extra (que não está presente em neurônios dopaminérgicos). Ela converte a sua dopamina em norepinefrina. De maneira semelhante, os neurônios que liberam epinefrina têm todas as enzimas presentes nos neurônios que liberam norepinefrina, além de uma enzima extra que converte a norepinefrina em epinefrina (ver Figura 4.14). Diferentemente das outras monoaminas, a **serotonina** (também chamada de *5-hidroxitriptamina*, ou *5HT*) é

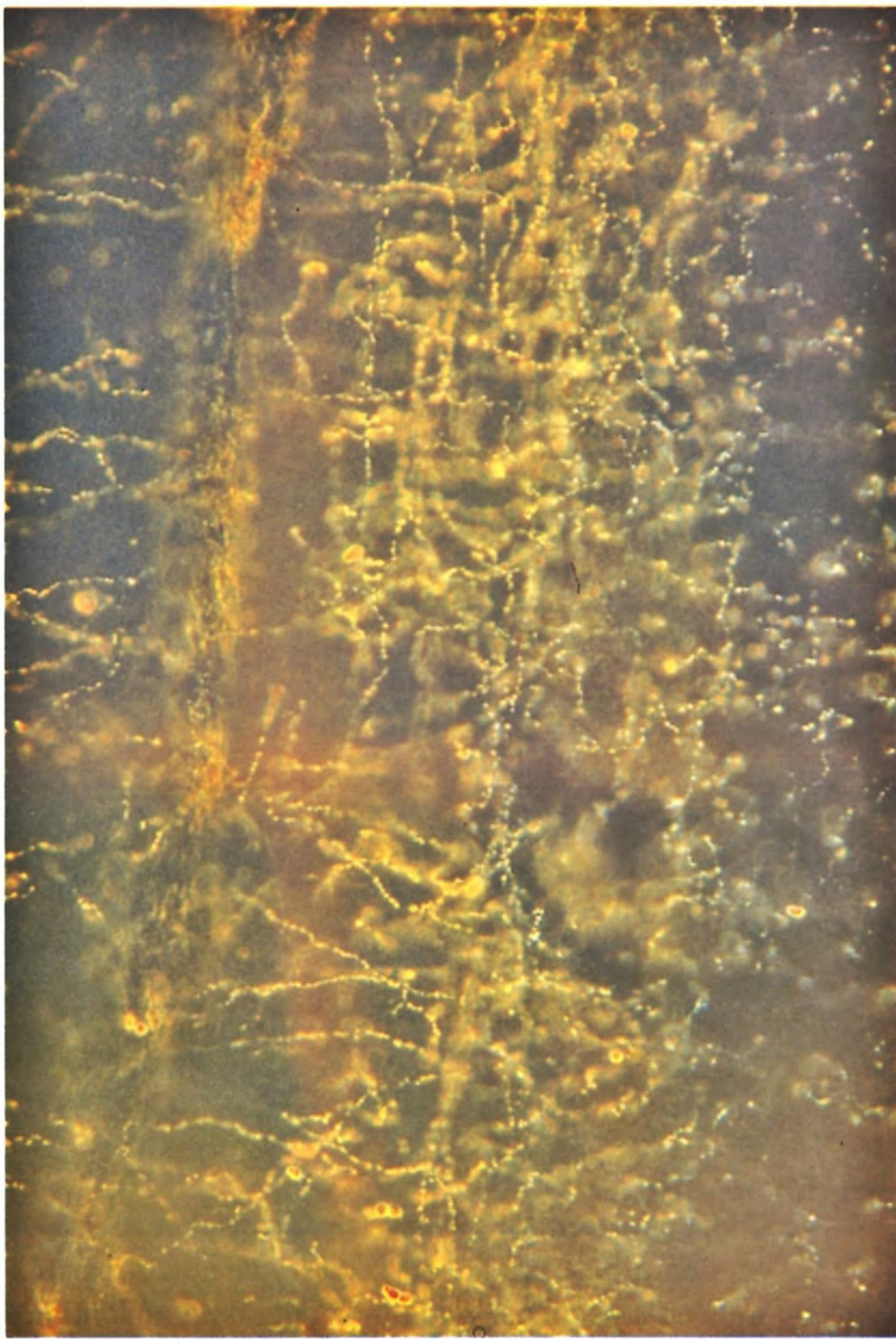


Figura 4.13 Fibras nervosas noradrenérgicas em colar de contas no córtex cerebelar de rato. As estruturas brilhantes em forma de **contas** representam os locais, nesses axônios ramificados, onde o neurotransmissor norepinefrina é armazenado em alta concentração e liberado no fluido extracelular circundante. (Cortesia de Floyd E. Bloom, M. D., The Scripps Research Institute, La Jolla, Califórnia.)

sintetizada a partir do aminoácido *triptofano* e classificada como indolamina.

Os neurônios que liberam norepinefrina são os *noradrenérgicos*. Aqueles que liberam epinefrina recebem o nome de *adrenérgicos*. Há duas razões para essa nomenclatura. Uma delas é que a epinefrina e a norepinefrina costumavam ser chamadas de *adrenalina* e *noradrenalina*, respectivamente, por muitos cientistas, até que um laboratório farmacêutico registrou *Adrenalin* como o nome de um de seus produtos. A outra razão ficará aparente se você tentar pronunciar *norepinefrinérgico*.

■ Neurotransmissores em forma de gases solúveis

Outra classe de neurotransmissores de moléculas pequenas, os **gases solúveis**, foi descoberta há pouco tempo. Por enquanto, a classe inclui o **óxido nítrico** e o **monóxido de carbono**. Os gases solúveis não agem como os outros neurotransmissores (Brenman e Brecht, 1997; Hölscher, 1997). Eles são produzidos no citoplasma do neurônio e, uma vez produzidos, difundem-se imediatamente através da membrana celular para o fluido extracelular e para as células próximas. Eles passam facilmente pelas membranas celulares porque são solúveis em lipídeos. Após entrarem nas outras células, estimulam a produção de um segundo mensageiro e são imediatamente decompostos. São difíceis de estudar porque existem por apenas alguns segundos.

Em determinadas sinapses, o óxido nítrico medeia a *transmissão retrógrada*, ou seja, transmite *feedback* do neurônio pós-sináptico para o pré-sináptico.

■ Acetilcolina

A **acetilcolina** (Ach) é um neurotransmissor de molécula pequena formado pela adição do *grupo acetil* à *molécula de colina*. A acetilcolina é o neurotransmissor encontrado em junções neuromusculares, em muitas das sinapses do sistema nervoso autônomo e em sinapses de várias partes do sistema nervoso central. Como você aprendeu na última seção, a acetilcolina é decomposta na sinapse pela enzima *acetilcolinesterase*. Os neurônios que a liberam são os *colinérgicos*.

■ Neuropeptídeos

Atualmente, mais de 50 peptídeos são considerados neurotransmissores ou neurotransmissores putativos (veja alguns deles no Apêndice VII). Um *neurotransmissor putativo* é candidato a neurotransmissor para o qual as evidências são fortes, mas ainda não-inequívocas.

Os peptídeos que desempenham papel na neurotransmissão são os **neuropeptídeos**. Entre os neuropeptídeos mais interessantes, estão as **endorfinas** (ver Stefano e cols., 2000), que são opiáceos endógenos (substâncias endógenas semelhantes ao ópio). A existência das endorfinas foi primeiramente sugerida pela descoberta de que as drogas opiáceas (por exemplo, o ópio, a morfina e a heroína) se ligam a receptores cerebrais (Pert, Snowman e Snyder, 1974). Presumia-se a não-existência de receptores no cérebro para substâncias que não fossem produzidas pelo corpo. Essa abordagem foi subsequentemente confirmada pela descoberta de várias endorfinas diferentes e de vários subtipos do receptor de endorfina. As endorfinas ativam os sistemas neuronais. Estes, por sua vez, produzem *analgesia* (supressão da dor), e os siste-

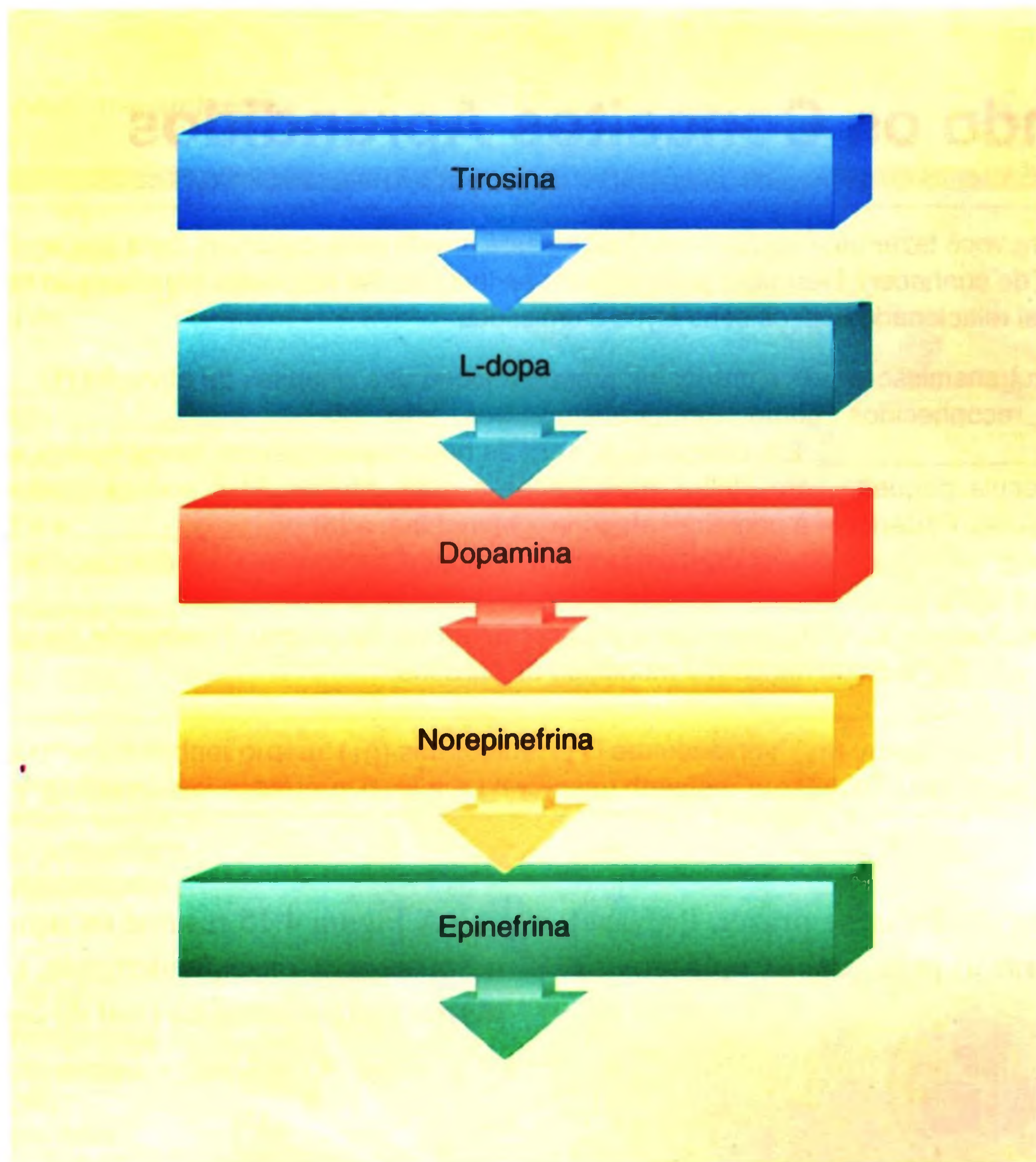


Figura 4.14 Síntese de catecolamina a partir da tirosina.

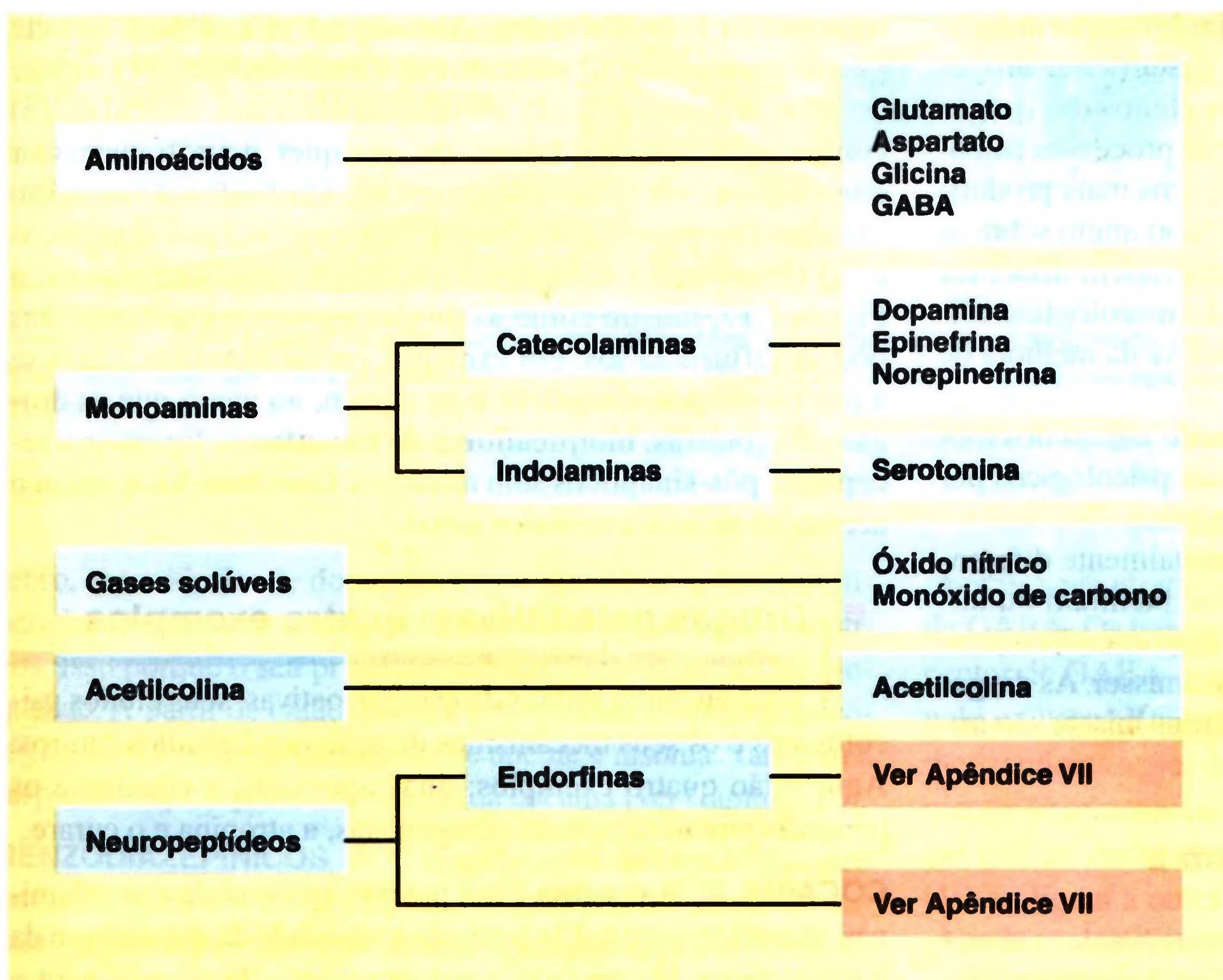


Figura 4.15 Classes de neurotransmissores e os neurotransmissores específicos apresentados e que aparecem em negrito neste capítulo.



Revendo os Conceitos Aprendidos

Este é um bom momento para você fazer uma pausa e verificar se está pronto para continuar. Será que você está familiarizado com os neurotransmissores que acabou de conhecer? Descubra preenchendo as lacunas. As respostas corretas são fornecidas ao final do teste. Antes de continuar, revise o material relacionado com os seus erros e omissões.

Os aminoácidos são os neurotransmissores encontrados na grande maioria das sinapses de ativação (1) _____ e **direta**. Quatro aminoácidos amplamente reconhecidos como neurotransmissores são (2) _____, (3) _____, (4) _____ e (5) _____. Em comparação com os neurotransmissores aminoácidos, as (6) _____ são neurotransmissores de molécula pequena com efeitos mais lentos e mais difusos. Elas podem pertencer a duas categorias: (7) _____ ou indolaminas. Pertencem à primeira categoria a epinefrina, a (8) _____ e a (9) _____. A (10) _____ é o único neurotransmissor que pertence à segunda categoria. Os neuropeptídeos, cadeias curtas de (11) _____, são a única classe de neurotransmissores de molécula grande. A (12) _____, o neurotransmissor encontrado nas junções neuromusculares, é um neurotransmissor que tem classe própria. Finalmente, há os recém-descobertos neurotransmissores (13) _____, o óxido nítrico e o monóxido de carbono.

Respostas: (1) rápida; (2, 3, 4, 5) glutamato, aspartato, glicina e GABA, em qualquer ordem; (6) monoaminas; (7) catecolaminas; (8, 9) norepinefrina e dopamina, em qualquer ordem; (10) serotonina; (11) aminoácidos; (12) acetilcolina; (13) gases solúveis.

mas neurais que medeiam a experiência de prazer. Provavelmente esses efeitos sejam a razão pela qual os opiáceos são tão aditivos.

A Figura 4.15 resume os neurotransmissores apresentados nesta seção. Conseqüentemente, eles não aparecem na lista de termos fundamentais ao final do capítulo.

4.7

Farmacologia da transmissão sináptica

Quanto mais os neurocientistas descobrem sobre a transmissão sináptica, maior fica a sua capacidade de desenvolver drogas para modificá-la de formas específicas. Os efeitos das drogas que alteram a transmissão sináptica sobre os processos psicológicos atualmente representam um dos tópicos mais produtivos da pesquisa biopsicológica, que nos ensinou muito sobre as bases neuronais dos transtornos psicológicos. Além disso, ela levou ao desenvolvimento de tratamentos farmacológicos eficazes para transtornos psicológicos – lembre-se da melhora de Roberto Garcia d'Orta.

Esta seção completa o capítulo explicando alguns dos modos como as drogas influenciam os processos psicológicos por meio de seus efeitos sobre a transmissão sináptica.

As drogas exercem dois tipos fundamentalmente diferentes de efeitos sobre a transmissão sináptica: facilitam ou inibem. Drogas que facilitam os efeitos de determinado neurotransmissor são **agonistas** daquele neurotransmissor. As drogas que inibem os efeitos de determinado neurotransmissor são **antagonistas**.

Como as drogas influenciam a transmissão sináptica

Embora a síntese, a liberação e a ação dos neurotransmissores varie um pouco de neurotransmissor para neuro-

transmissor (ver Walmsley, Alvarez e Fyffe, 1998), os sete passos gerais a seguir são comuns à maioria deles: (1) síntese do neurotransmissor, (2) armazenamento nas vesículas, (3) composição, no citoplasma, de qualquer neurotransmissor que vaze das vesículas, (4) exocitose, (5) *feedback* inibitório via auto-receptores, (6) ativação de receptores pós-sinápticos e (7) desativação. A Figura 4.16 ilustra esses sete passos; a Figura 4.17, mostre como as drogas agonistas e antagonistas podem influenciá-los. Por exemplo, certos agonistas ligam-se a receptores pós-sinápticos e os ativam, ao passo que as drogas antagonistas, **bloqueadores de receptores**, ligam-se a receptores pós-sinápticos sem ativá-los. Com isso, bloqueiam o acesso ao neurotransmissor usual.

Drogas psicoativas: quatro exemplos

Você encontra muitas drogas psicoativas, seus efeitos psicológicos e os seus mecanismos de ação nos capítulos futuros. Aqui estão quatro exemplos: duas agonistas, a cocaína e os benzodiazepínicos; e duas antagonistas, a atropina e o curare.

COCAÍNA ■ A cocaína é um potente agonista de catecolaminas altamente aditiva. Ela aumenta a atividade da dopamina e da norepinefrina, bloqueando a sua recaptação da sinapse para o botão pré-sináptico. Assim, em níveis elevados de cocaína no cé-

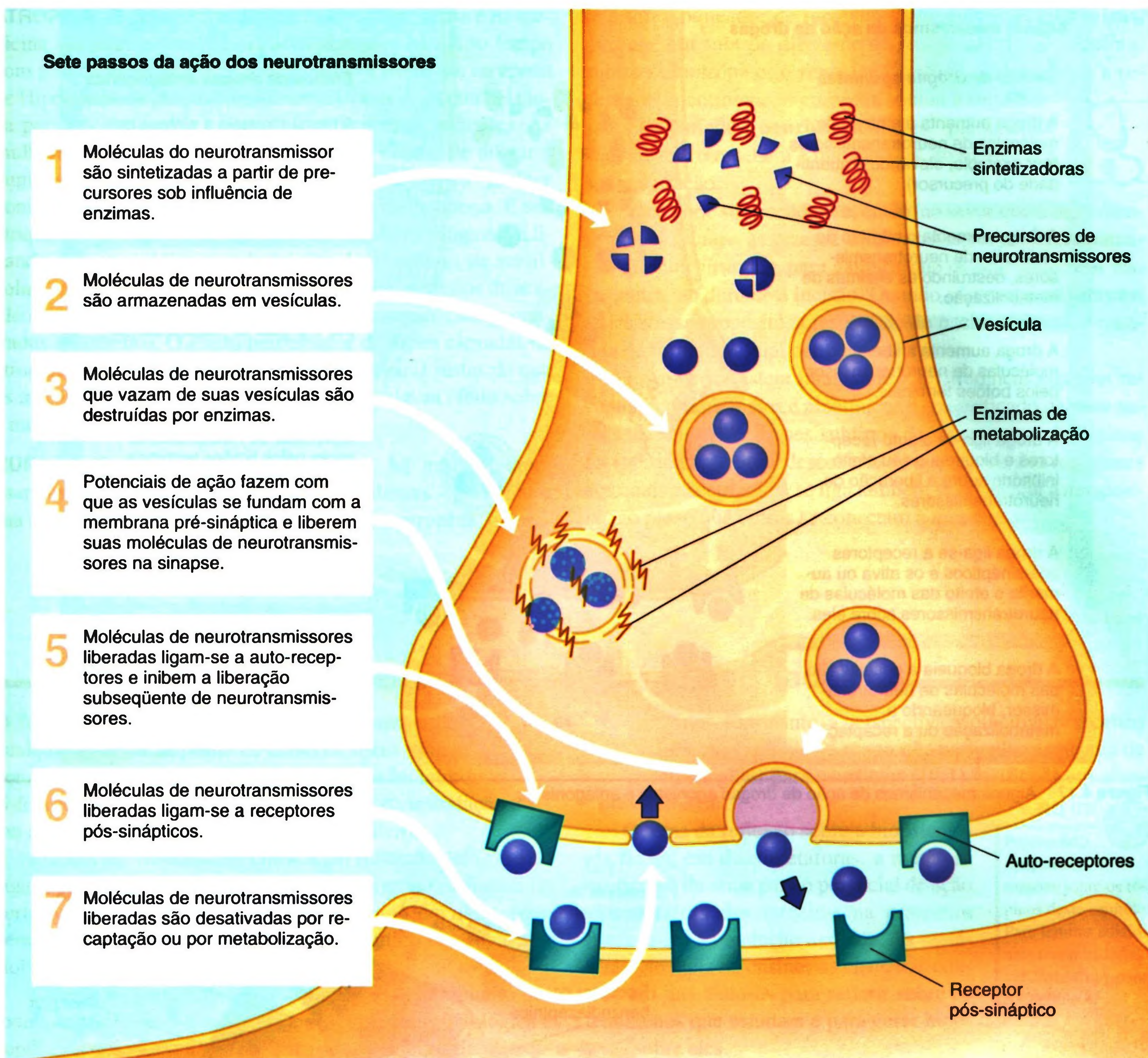


Figura 4.16 Sete passos na ação dos neurotransmissores: (1) síntese, (2) armazenamento em vesículas, (3) decomposição de qualquer neurotransmissor que vaze das vesículas, (4) exocitose, (5) *feedback* inibitório via auto-receptores, (6) ativação de receptores pós-sinápticos, e (7) desativação.

rebro, as moléculas de dopamina e norepinefrina, após serem liberadas na sinapse, continuam a ativar os receptores pós-sinápticos. Isso porque o seu principal método de desativação foi bloqueado. A partir de então, passa a produzir vários efeitos psicológicos, incluindo euforia, perda de apetite e insônia. Também é responsável pelo potencial aditivo da cocaína (ver Capítulo 15).

BENZODIAZEPÍNICOS ■ O *clordiazepóxido* (vendido com o nome de *Librium*) e o *diazepam* (vendido com o nome de *Valium*) pertencem à classe de drogas *benzodiazepínicas*. Os **benzodiazepínicos** têm efeitos *ansiolíticos* (reduzem a ansiedade), *sedativos* (induzem o sono) e *anticonvulsivantes*. Eles parecem

exercer seus efeitos ansiolíticos funcionando como agonistas de GABA. Os benzodiazepínicos ligam-se a um subtipo do receptor de GABA, o receptor ionotrópico GABA_A (ver Macdonald e Olsen, 1994), mas não exercem seu efeito agonista mimetizando as ações do GABA. As moléculas de benzodiazepínicos não se conectam a receptores de GABA_A no mesmo local em que as moléculas de GABA se conectam. Em vez disso, elas se ligam a outra parte da molécula, aumentando as ligações de moléculas de GABA com o receptor. Os efeitos inibitórios do GABA também crescem, aumentando o influxo de íons Cl⁻ e hiperpolarizando o neurônio (ver Figura 4.18).

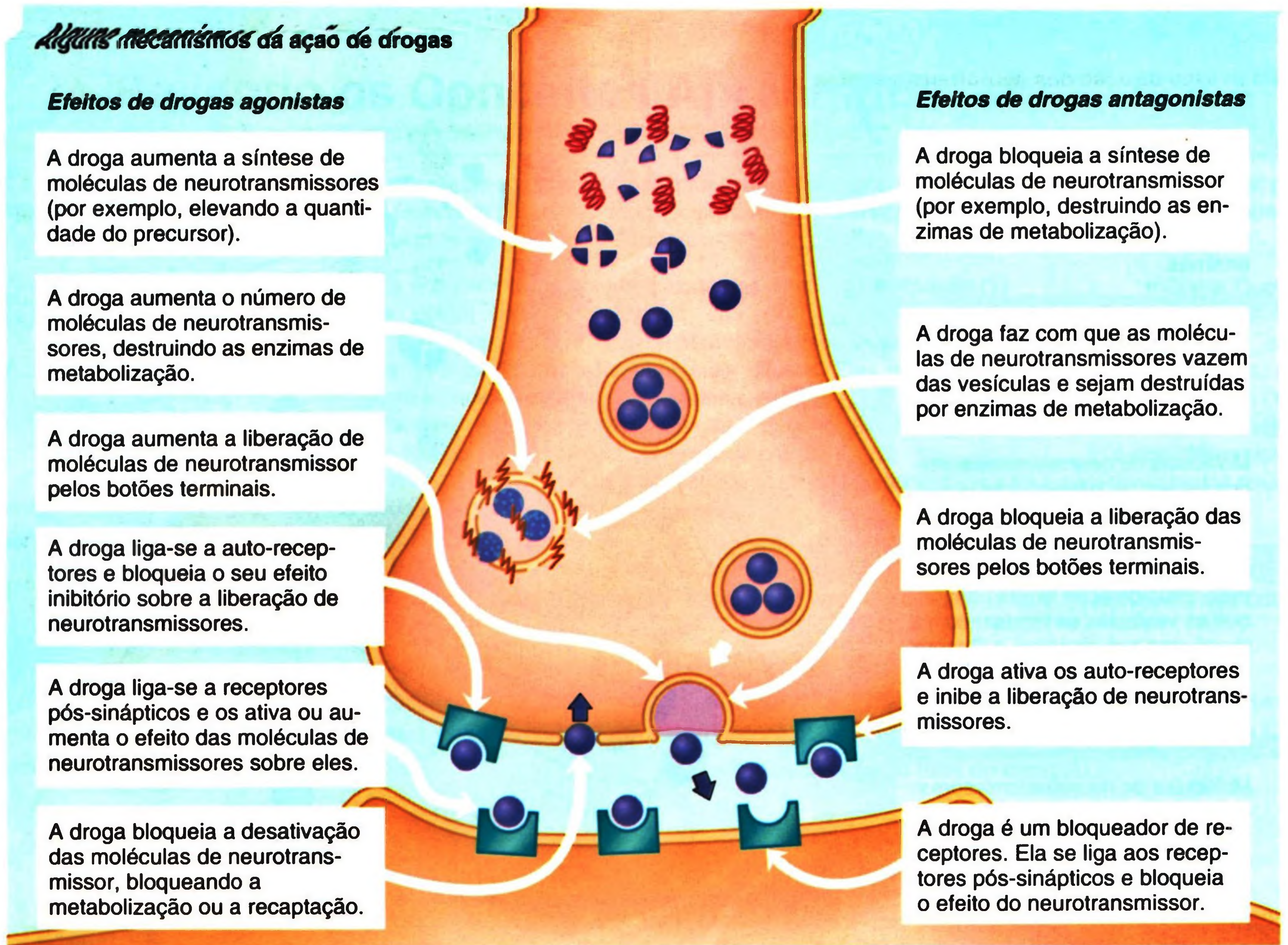


Figura 4.17 Alguns mecanismos de ação de drogas agonistas e antagonistas.

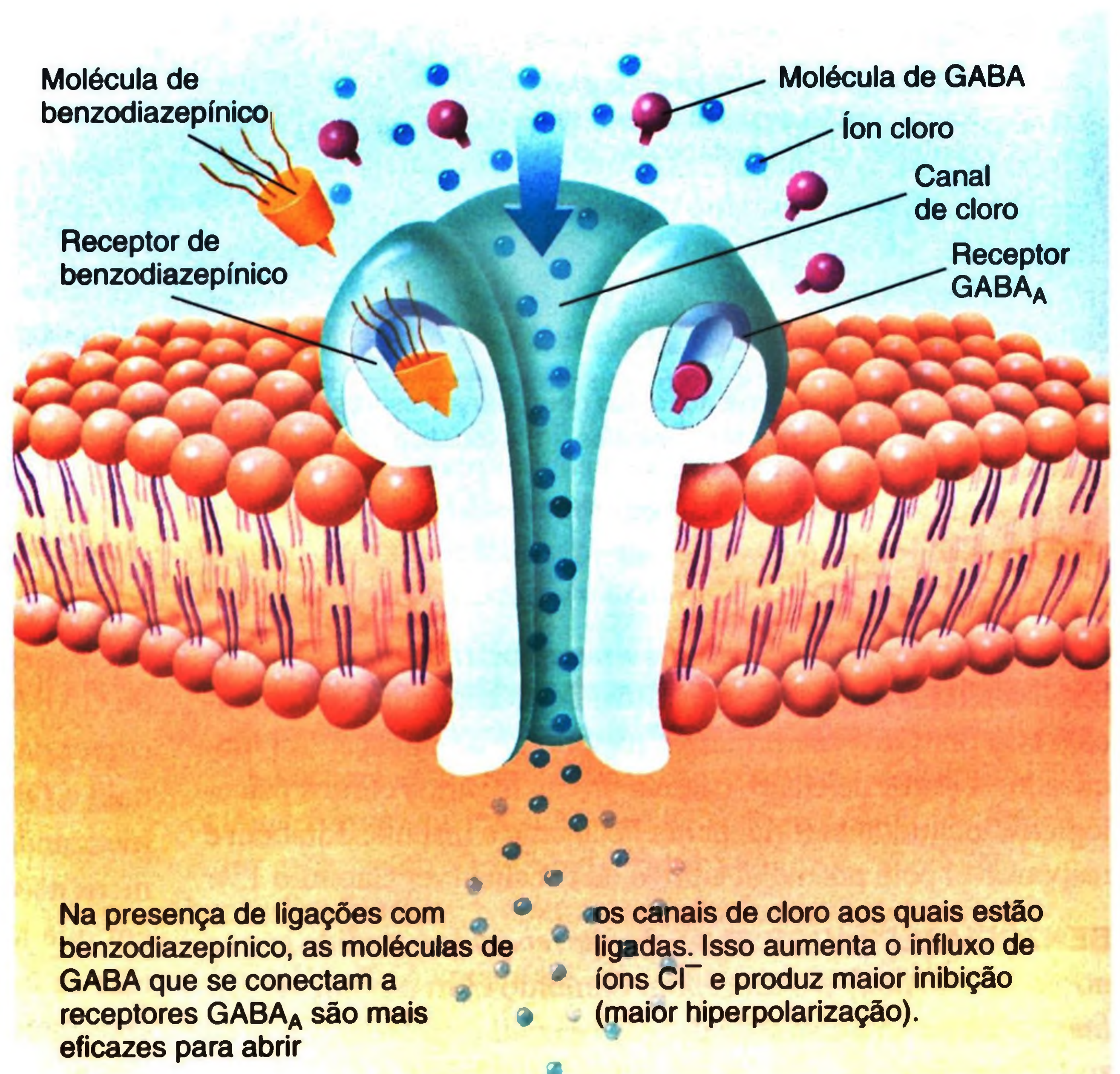


Figura 4.18 O complexo receptor GABA_A-benzodiazepínico.

ATROPINA ■ Muitas das drogas usadas na pesquisa e na medicina são extratos de plantas administrados há muito tempo com propósitos médicos e recreativos. Por exemplo, na época de Hipócrates, os gregos consumiam extratos da planta beladona para tratar doenças estomacais e ficar mais atraentes. As mulheres gregas acreditavam que os seus efeitos de dilatar a pupila aumentavam a sua beleza (*beladona* significa “mulher bonita”). A **atropina** é o ingrediente ativo da beladona. É um bloqueador de receptores que exerce o seu efeito antagonista ligando-se a um subtipo metabotrópico de receptores de acetilcolina, *receptores muscarínicos*, bloqueando os efeitos da acetilcolina sobre eles. Muitos receptores muscarínicos são encontrados no cérebro. O efeito perturbador de doses elevadas de atropina sobre a memória foi uma das primeiras pistas de que os mecanismos colinérgicos desempenham algum efeito sobre a memória (ver Capítulo 11).

CURARE ■ Os índios sul-americanos, há muito tempo, usam **curare** – extrato de determinadas plantas – para matar sua caça e, às vezes, seus inimigos. Como a atropina, o cura-

re é um bloqueador de receptores em sinapses colinérgicas, mas age em subtipo diferente de receptores de acetilcolina: subtipo ionotrópico, o *receptor nicotínico*. Ligando-se a receptores nicotínicos, o curare bloqueia a transmissão em **junções neuromusculares**, paralisando aqueles que o recebem e matando-os, ao bloquear a sua respiração.



Você pode surpreender-se, então, ao saber que o ingrediente ativo do curare, às vezes, é administrado em pacientes humanos durante cirurgias, para garantir que os seus músculos não se contraíam durante a incisão. Quando o curare é administrado com esse propósito, a respiração do paciente deve ser mantida de forma artificial por respirador.

Talvez você esteja imaginando as diferenças entre os receptores muscarínicos e nicotínicos e o significado de seus nomes. A existência desses subtipos de receptores colinérgicos foi inferida a partir da descoberta de que alguns dos receptores aos quais a acetilcolina se liga também se conectam à *muscarina*, ao passo que outros se conectam à *nicotina*.

Temas



O funcionamento do sistema nervoso, como o de qualquer circuito, depende de como os sinais viajam por ele. O principal propósito deste capítulo foi introduzi-lo à condução e à transmissão nervosa. Esta introdução tratou de três dos quatro temas principais do livro.

O tema das implicações clínicas foi ilustrado pelo caso do lagarto, Roberto Garcia d’Orta, cujos sintomas resultaram da perturbação na transmissão dopaminérgica. Além disso, também houve discussões sobre o uso terapêutico de drogas ansiolíticas e do curare.

O tema da perspectiva evolucionista esteve implícito por todo o capítulo, pois quase toda a pesquisa neurofisiológica é conduzida nos neurônios e nas sinapses de sujeitos não-huma-

Revisitados

nos. Entretanto, a perspectiva evolucionista recebeu ênfase explícita na proporção particularmente alta de células gliais para neurônios (10:1) verificada em cérebros humanos.

O tema da reflexão sobre a biopsicologia surgiu em duas metáforas: a metáfora do disparo da arma para o potencial de ação e a metáfora das ratoeiras na prateleira frouxa para a condução axônica. As metáforas são úteis no ensino; os cientistas consideram-nas valiosas para refletir sobre os fenômenos que estudam e para gerar hipóteses sobre eles.

NO CD



Procurando mais informações sobre os tópicos deste capítulo? Para leituras adicionais recomendadas, ver *Hard Copy* para o Capítulo 4.

On-line



- <http://psych.hanover.edu/Krantz/neural/actionpotential.html> Este *site* apresenta uma série de animações simples, ilustrando a base iônica de potenciais das membranas neurais e as forças químicas e elétricas por trás dos potenciais pós-sinápticos e de ação.
- http://www.epub.org.br/cm/n06/historia/bioelectr_i.htm Esta é uma página fascinante sobre a história da eletropsicologia e o seu papel na sinalização neural.

- <http://www.pbs.org/wnet/closethome/science.html/animations.html> Aprenda como as drogas psicoativas influenciam a atividade neural; este *site* inclui animações simples, ilustrando a transmissão sináptica e a maneira de drogas como a cocaína, o etanol e a heroína produzirem seus efeitos psicoativos.
- <http://vv.carleton.ca/~neil/neural/Index.html> Quando você tiver dominado a condução neural e a transmissão sináptica, tente construir a sua própria rede neural simples; o *site* inclui *software* para *download* que possibilita isso.

Pense a respeito

1. Assim como os computadores operam em sinais binários (sim-não), o potencial de ação tudo-ou-nada é a base da comunicação neural. O cérebro humano, portanto, nada mais é do que um computador particularmente complexo. Discuta.
2. Como os achados descritos neste capítulo mudaram a sua compreensão do funcionamento cerebral?
3. Por que é importante para os biopsicólogos compreender a condução neural e a transmissão sináptica? Será que é importante que todos os psicólogos tenham esse conhecimento? Discuta.
4. A descoberta de que os neurotransmissores podem agir diretamente sobre o DNA por meio das proteínas-G revelou um mecanismo pelo qual a experiência e os genes podem interagir (ver Capítulo 2). Discuta.
5. Os dendritos e as células gliais atualmente são temas “quentes” da pesquisa neurocientífica. Discuta.

NO CD



Estudando para um exame? Experimente os *Practice Tests* para o Capítulo 4.

Palavras-chave

Acetilcolinesterase (p. 119)	Cone axonal (p. 109)	Peptídeos (p. 115)	Sinapses de ativação direta (p. 115)
Agonistas (p. 124)	Curare (p. 127)	Período refratário absoluto (p. 112)	Sinapses de ativação indireta (p. 115)
Antagonistas (p. 124)	Despolarizar (p. 109)	Período refratário relativo (p. 112)	Somação espacial (p. 109)
Atropina (p. 127)	Enzimas (p. 119)	Potenciais pós-sinápticos excitatórios (p. 109)	Somação temporal (p. 110)
Auto-receptores (p. 118)	Espinhas dendríticas (p. 115)	Potenciais pós-sinápticos inibitórios (p. 109)	Subtipos de receptores (p. 116)
Benzodiazepínicos (p. 125)	Exocitose (p. 116)	Potencial de ação (p. 109)	Vesículas sinápticas (p. 115)
Bloqueadores de receptores (p. 124)	Hiperpolarizar (p. 109)	Potencial de membrana (p. 106)	
Bomba de sódio-potássio (p. 107)	Inibição pós-sináptica (p. 115)	Potencial de repouso (p. 106)	
Canais iônicos (p. 107)	Inibição pré-sináptica (p. 115)	Recaptação (p. 119)	
Canais iônicos ativados pela diferença de voltagem (p. 111)	Integração (p. 109)	Receptores (p. 116)	
Cocaína (p. 124)	Íons (p. 106)	Receptores ionotrópicos (p. 117)	
Coexistência (p. 115)	Junções neuromusculares (p. 127)	Receptores metabotrópicos (p. 117)	
Complexo de Golgi (p. 115)	Ligante (p. 116)	Respostas gradativas (p. 109)	
Condução antidrômica (p. 114)	Limiar de excitação (p. 109)	Respostas tudo-ou-nada (p. 109)	
Condução ortodrômica (p. 114)	Metabolização (p. 119)	Segundo mensageiro (p. 118)	
Condução saltatória (p. 114)	Microeletrodos (p. 106)		
	Nódulos de Ranvier (p. 114)		

NO CD



Precisa de ajuda para estudar os termos fundamentais deste capítulo? Veja os lembretes eletrônicos do Capítulo 4.

Os métodos de pesquisa em biopsicologia

Compreendendo o que os biopsicólogos fazem

PARTE UM Métodos para estudar o sistema nervoso

- 5.1 Métodos para visualizar o cérebro humano vivo
- 5.2 Registrando a atividade psicofisiológica humana
- 5.3 Métodos invasivos de pesquisa fisiológica
- 5.4 Métodos de pesquisa farmacológica
- 5.5 Engenharia genética

PARTE DOIS Métodos de pesquisa comportamental da biopsicologia

- 5.6 Testes neuropsicológicos
- 5.7 Métodos comportamentais da neurociência cognitiva
- 5.8 Paradigmas biopsicológicos do comportamento animal

Os Capítulos 1 e 2 introduziram você aos interesses, idéias e abordagens gerais que caracterizam a biopsicologia. Nos Capítulos 3 e 4, a sua introdução à biopsicologia foi temporariamente interrompida, enquanto o material básico de neuroanatomia, de neurofisiologia e de neuroquímica era apresentado. Este capítulo vai ao âmago da questão da biopsicologia, descrevendo as suas atividades cotidianas específicas do laboratório de biopsicologia. Pretende preparar você para capítulos posteriores e aumentar o seu entendimento da biopsicologia, descrevendo como os biopsicólogos fazem as suas pesquisas.

A organização deste capítulo reflete a dualidade intrínseca da biopsicologia. Ele tem duas partes principais: uma que lida com métodos para estudar o sistema nervoso e com métodos para estudar o comportamento.

À medida que você ler este capítulo, tenha em mente que a maioria dos métodos para estudar o cérebro humano também são usados com propósitos clínicos, diagnósticos ou de tratamento. O caso do professor P. constitui exemplo disso.

O irônico caso do professor P.

Duas semanas antes de sua cirurgia cerebral, o professor P. chegou ao hospital para uma série de exames. O que mais o impres-

sionou com relação aos exames foi o quanto eles pareciam familiares. Não, o professor P. não era um paranormal, ele era um neurocientista comportamental, e ficou chocado com a similaridade entre os testes que estava realizando e os que havia visto em seu departamento.

O professor P. tinha um tumor cerebral em seu nervo craniano vestibulo-coclear direito (VIII nervo craniano; ver Apêndices III e IV). O tumor precisou ser *excisado* (removido). Primeiramente, as capacidades auditivas do professor P. foram avaliadas, medindo-se a sua capacidade de detectar sons de vários volumes e tonalidades e a intensidade dos sinais de EEG gerados em seu córtex auditivo por estalidos no ouvido direito.

A seguir, a sua função vestibular (equilíbrio) foi testada, injetando-se água fria em seu ouvido.

“O senhor sente alguma coisa, professor P.?”

“Bem, um frio no ouvido.”

“Nada mais?”

“Não.”

Assim, experimentou-se água cada vez mais fria sem nenhum efeito, até que o teste final e mais frio foi conduzido. “Ah, isso é estranho”, disse o professor P. “É como se a maca estivesse inclinada”.

Os resultados do teste foram ruins, ou bons, dependendo de sua perspectiva. A audição do professor P. no ouvido direito estava fraca, e seu nervo vestibulo-coclear direito mal funcionava.

“Nas temperaturas que colocamos lá dentro, a maioria das pessoas estaria de quatro, botando o estômago para fora”. O professor P. sorriu para a terminologia técnica.



É claro que ele estava perturbado pelo seu cérebro ter deteriorado-se tanto. Achava que, no fundo, o seu neurocirurgião estava contente: “não precisaremos tentar salvar o nervo, vamos cortá-lo”.

Havia um último teste. A pele de sua bochecha direita era levemente beliscada enquanto registravam-se respostas de EEG do seu córtex somatossensorial. “Isto é apenas para estabelecer uma linha basal para a cirurgia”, foi explicado. “Um risco grande de remover tumores no nervo craniano vestibulo-coclear (VI-II) é danificar o nervo craniano facial (VII); isso faria com que o lado direito de seu rosto ficasse caído. Portanto, durante a cirurgia, iremos inserir eletrodos em sua bochecha. Ela será estimulada repetidamente com pequenos pulsos elétricos. As respostas corticais serão registradas e transmitidas para um alto-falante, de modo que o cirurgião possa imediatamente ouvir as mudanças na atividade se o bisturi começar a entrar na área”.

Enquanto o professor P. dirigia para casa, sua mente divagou de sua sina para o seu dia no hospital. “Muito interessante”, pensou para si mesmo. Havia biopsicólogos por toda parte, fazendo coisas biopsicológicas. Nos três laboratórios que visitou, tinha pessoas que haviam começado a sua formação como biopsicólogos.

Duas semanas depois, o professor P. entrou na sala de preparação. “Desculpe-me por fazer isso, professor, o senhor foi um dos meus instrutores favoritos”, disse a enfermeira, enquanto inseria grande agulha no seu rosto, deixando-a lá.

O professor P. não se importou, ele quase nem estava consciente. Ele não sabia que não recuperaria a consciência por vários dias – nem até que ponto seria incapaz de falar, comer e até de respirar.

Não esqueça do professor P., você irá aprender mais sobre o seu caso no Capítulo 10. Agora que foi demonstrado que muitos dos métodos de pesquisa da biopsicologia também são aplicados em cenários clínicos, passemos para os métodos em si.

PARTE UM MÉTODOS PARA ESTUDAR O SISTEMA NERVOSO

5.1

Métodos para visualizar o cérebro humano vivo



Antes da década de 1970, a pesquisa biopsicológica era retardada pela impossibilidade de serem obtidas imagens do órgão de interesse: o cérebro humano vivo. Fotografias de raio X convencionais são quase inúteis para esse propósito. Para se tirar um raio X, o feixe deve passar através do objeto e chegar em uma placa fotográfica. Cada molécula através da qual o feixe passa absorve parte da radiação. Assim, somente as porções do feixe que não são absorvidas atingem a placa. A fotografia de raio X, portanto, é eficaz para caracterizar estruturas internas que diferem de maneira substancial de suas adjacências no grau em que absorvem raios X – por exemplo, revólver em mala cheia de roupas ou osso na carne. Entretanto, quando o raio X passa pelas numerosas estruturas sobrepostas do cérebro, que diferem pouco entre si em sua capacidade de absorver raios X, obtêm-se poucas informações sobre a forma das estruturas individuais atravessadas.

Raios X de contraste

Embora a fotografia de raio X convencional não sirva para visualizar o cérebro, as técnicas de raio X de contraste são. As técnicas de raio X de contraste envolvem injetar em determinado compartimento do corpo substância que absorve radiação em maior ou menor quantidade do que o tecido adjacente. A substância injetada aumenta o contraste entre o compartimento e o tecido adjacente durante a exposição.



Uma técnica de raio X de contraste, a **angiografia cerebral**, utiliza a infusão de corante radiotranslúcido em artéria cerebral para visualizar o sistema circulatório durante a exposição (ver Figura 5.1). Os angiogramas cerebrais servem mais para localizar lesões vasculares, mas o deslocamento de vasos sanguíneos de sua posição normal também pode indicar tumor.

Tomografia computadorizada por raio X

No começo da década de 1970, o estudo do cérebro humano vivo foi revolucionado pela introdução da **tomografia computadorizada** (TC ou CT, do inglês *computed tomography*) ATC é um procedimento de raio X computadorizado usado para visualizar o cérebro e as outras estruturas internas do corpo vivo. Na tomografia computadorizada cerebral, o paciente neurológico deita com a sua cabeça posicionada no centro de um grande cilindro, conforme mostrado na Figura 5.2. Um lado do cilindro é um tubo de raio X que projeta um feixe de raios através da cabeça, para um detector montado no outro lado. O tubo e o detector giram automaticamente ao redor da cabeça do paciente em um nível do cérebro, tirando muitas fotografias individuais à medida que giram. As poucas informações obtidas em cada fotografia de raio X são combinadas pelo computador para gerar uma TC de secção horizontal do cérebro. Então, o tubo e o detector são movimentados ao longo do eixo do corpo do paciente para outro nível do cérebro. O processo é repetido. Em geral, varreduras de 8 ou 9

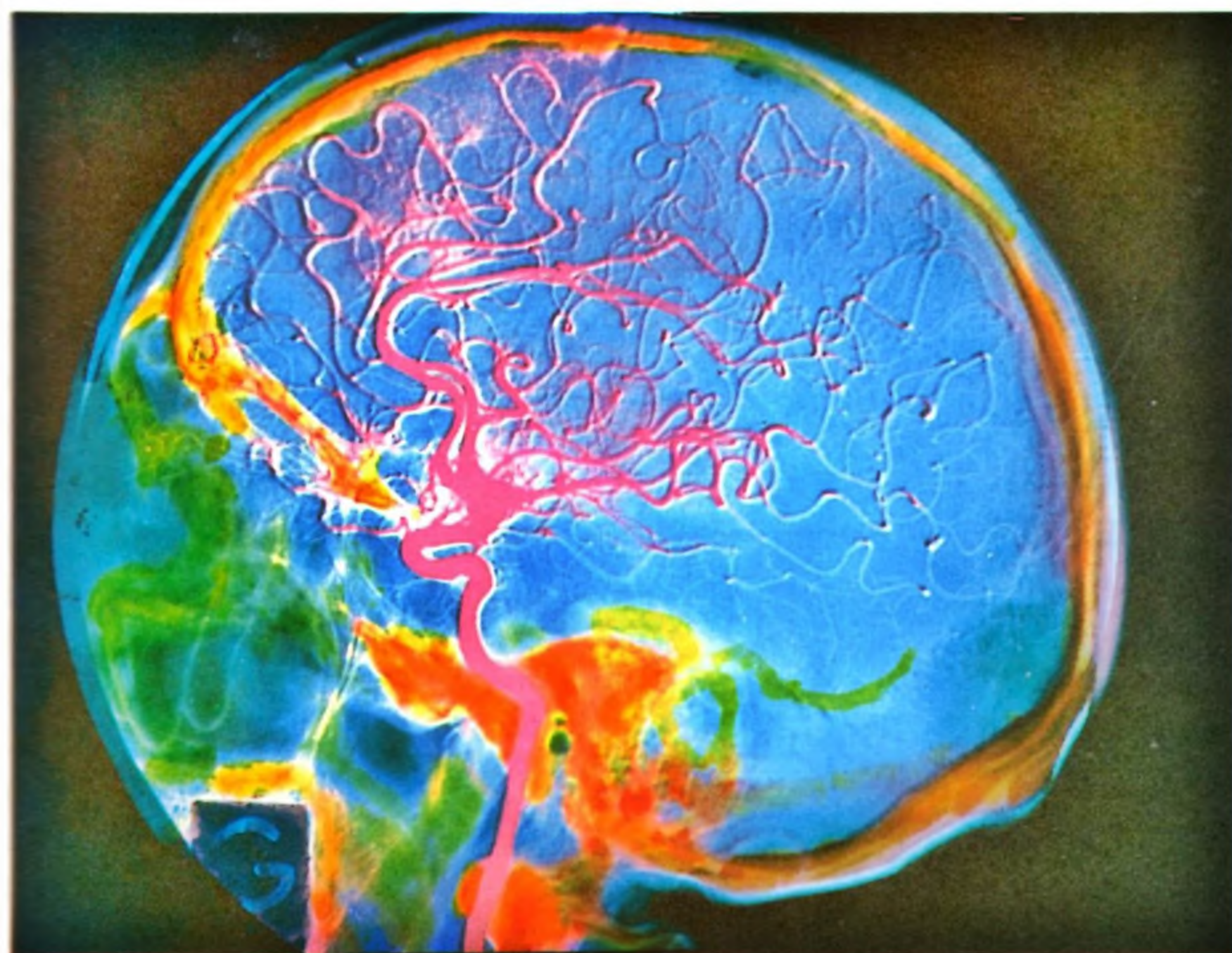


Figura 5.1 Angiograma cerebral de indivíduo saudável.

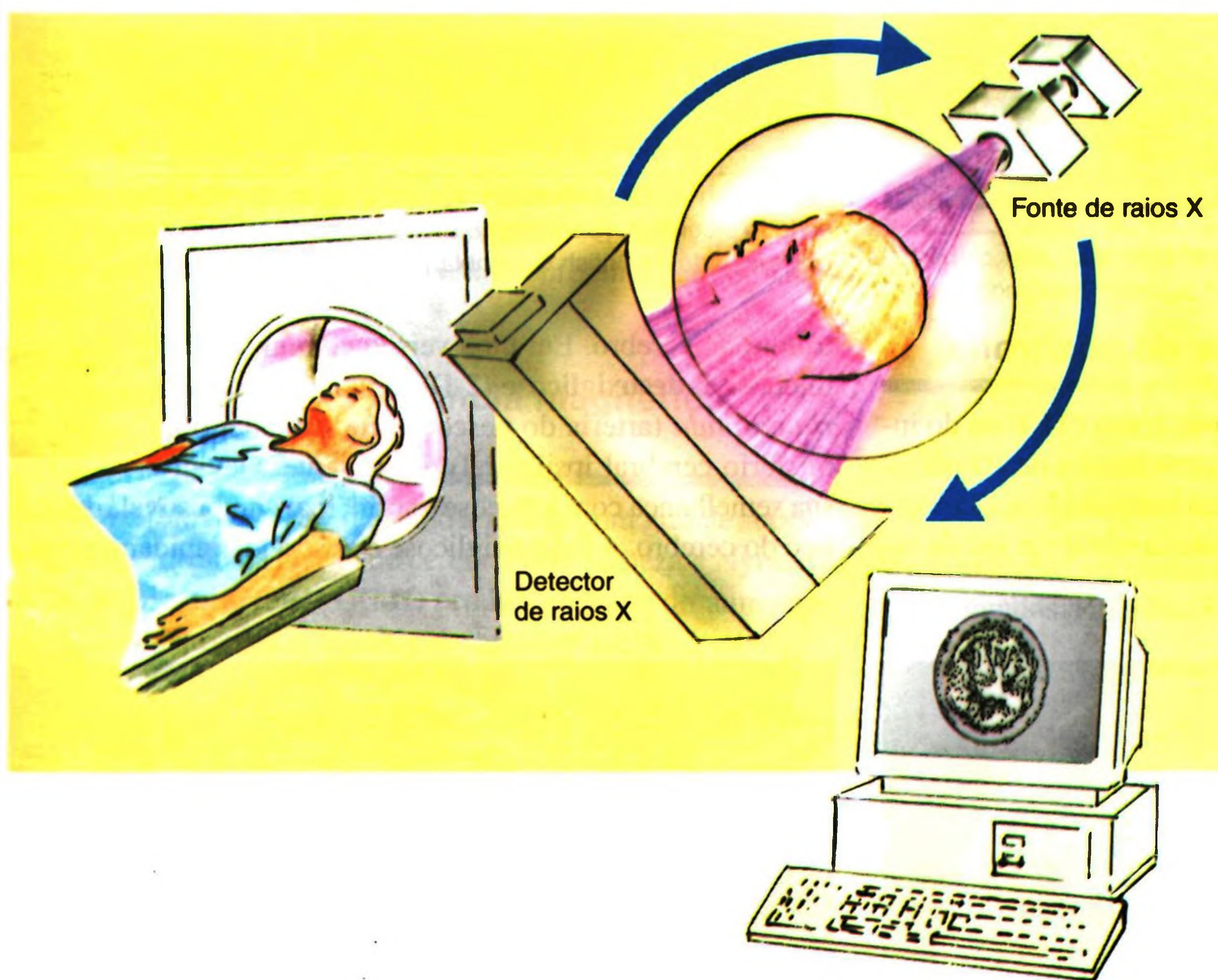


Figura 5.2 A tomografia computadorizada (TC) usa raios X para criar uma varredura de TC.

secções horizontais são obtidas do paciente, as quais, quando combinadas, proporcionam representação tridimensional do cérebro.

■ Imagem por ressonância magnética

O sucesso da tomografia computadorizada estimulou o desenvolvimento de outras técnicas para se obter imagens do interior do corpo vivo. Entre essas técnicas, está a **imagem por ressonância magnética (IRM ou MRI, do inglês *magnetic resonance imaging*)** – procedimento cujas imagens de alta reso-

lução são construídas a partir de mensurações de ondas emitidas por átomos de hidrogênio quando ativados por ondas de radiofrequência em um campo magnético. A RM proporciona imagens mais claras do cérebro do que a TC. Uma varredura bidimensional de RM codificada em cores da porção médio-sagital do cérebro é apresentada na Figura 5.3.

Além de proporcionar **resolução espacial** (capacidade de detectar diferenças em localização espacial) relativamente alta, essa técnica produz imagens em três dimensões. A Figura 5.4 é uma varredura de RM tridimensional. A Figura 5.5 mostra varreduras bidimensionais de um corte do cérebro.

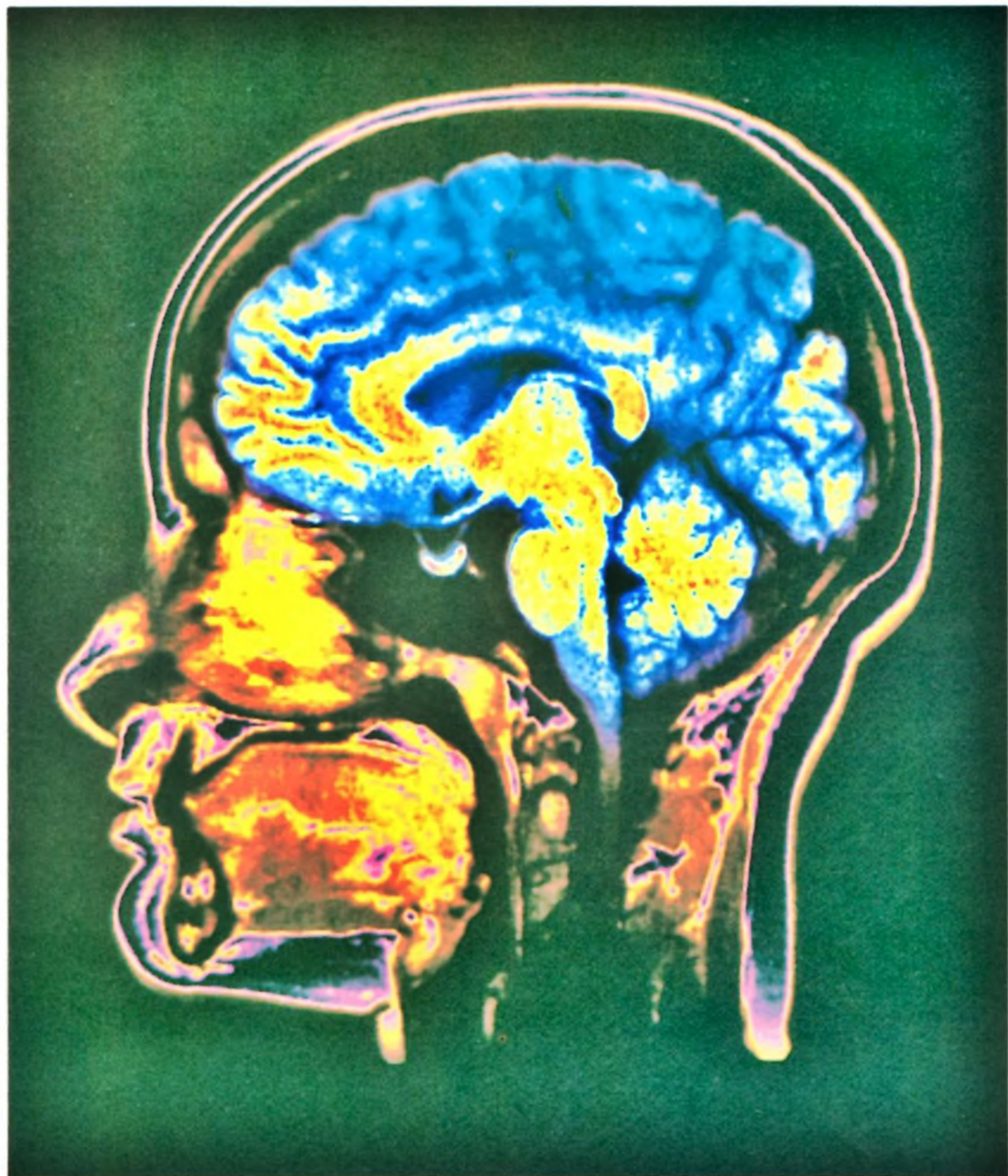


Figura 5.3 Varredura de MRI médio-sagital colorida.

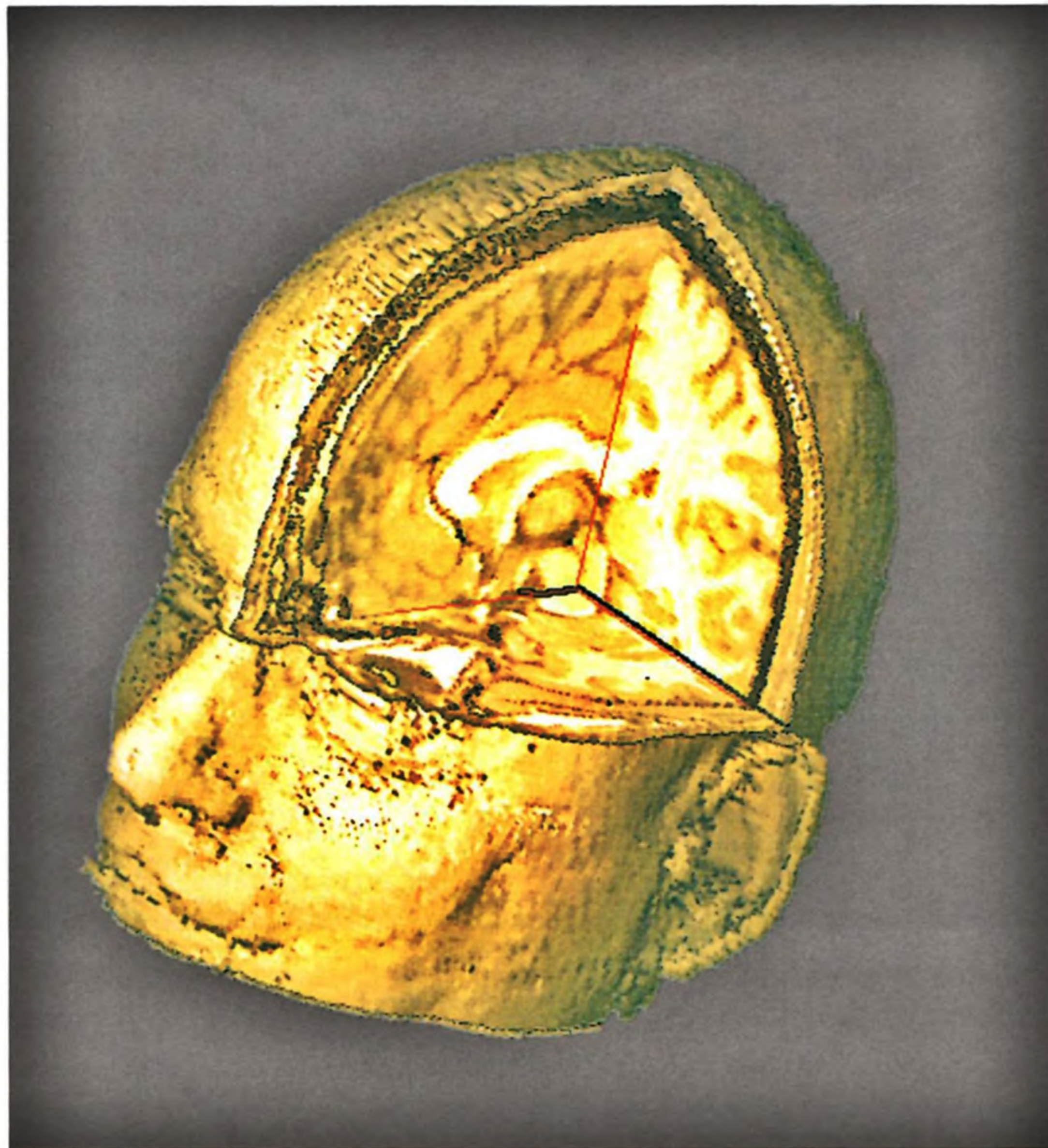


Figura 5.4 A RM estrutural pode fornecer imagens tridimensionais de todo o cérebro. (Cortesia de Bruce Foster e Robert Hare, Universidade de British Columbia.)

■ Tomografia por emissão de pósitrons

A tomografia por emissão de pósitrons (TEP ou do inglês *positron emission tomography*) é uma técnica de visualização do cérebro amplamente utilizada na pesquisa biopsicológica. Ela proporciona imagens da atividade cerebral em vez da es-

trutura do cérebro. Em uma versão comum da TEP, injeta-se 2-desoxiglicose (2-DG) radioativa na *artéria carótida* (artéria do pescoço que alimenta o hemisfério cerebral ipsilateral) do paciente. Devido à sua semelhança com a glicose, o principal combustível metabólico do cérebro, a 2-desoxiglicose é absorvida rapidamente por

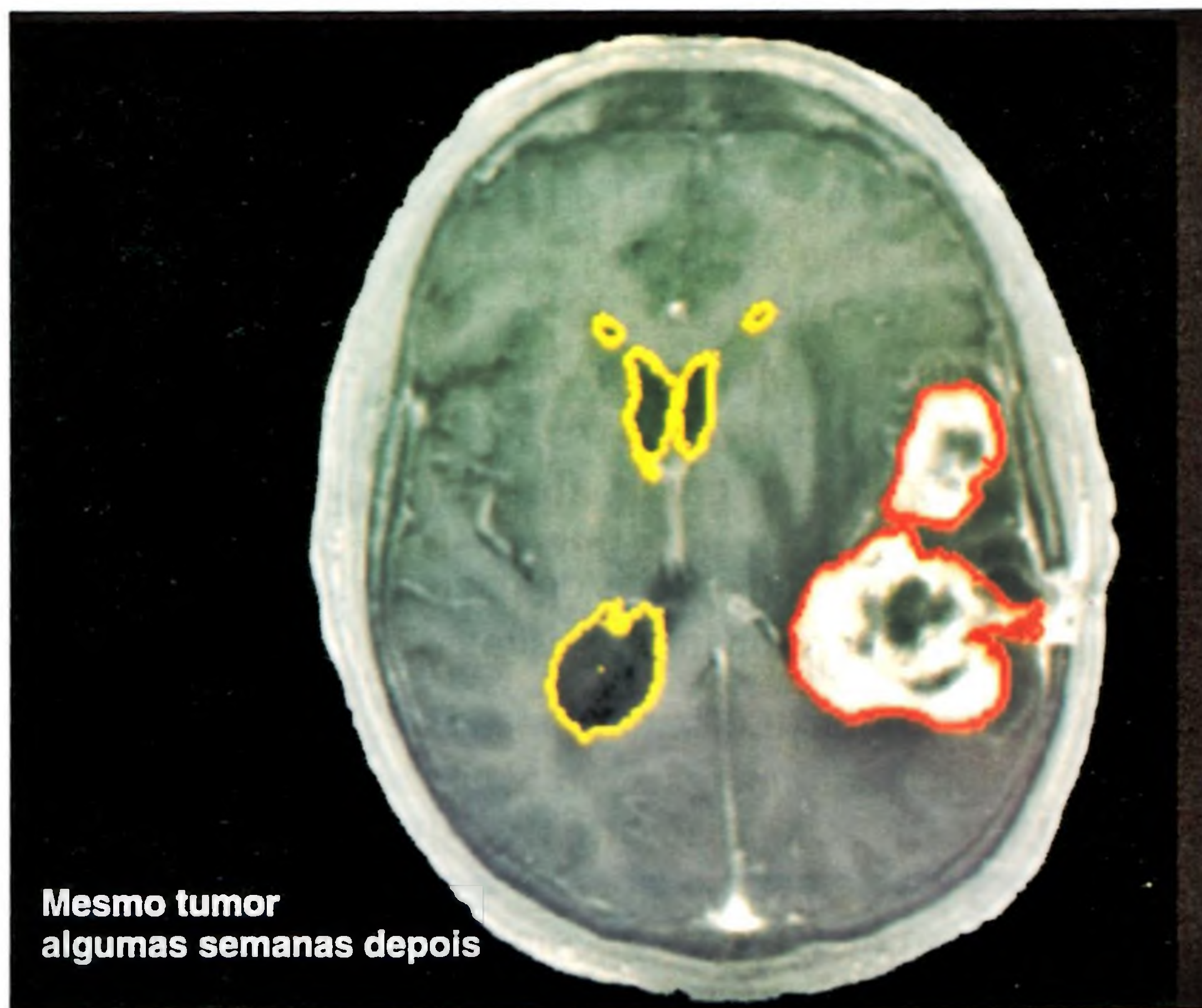
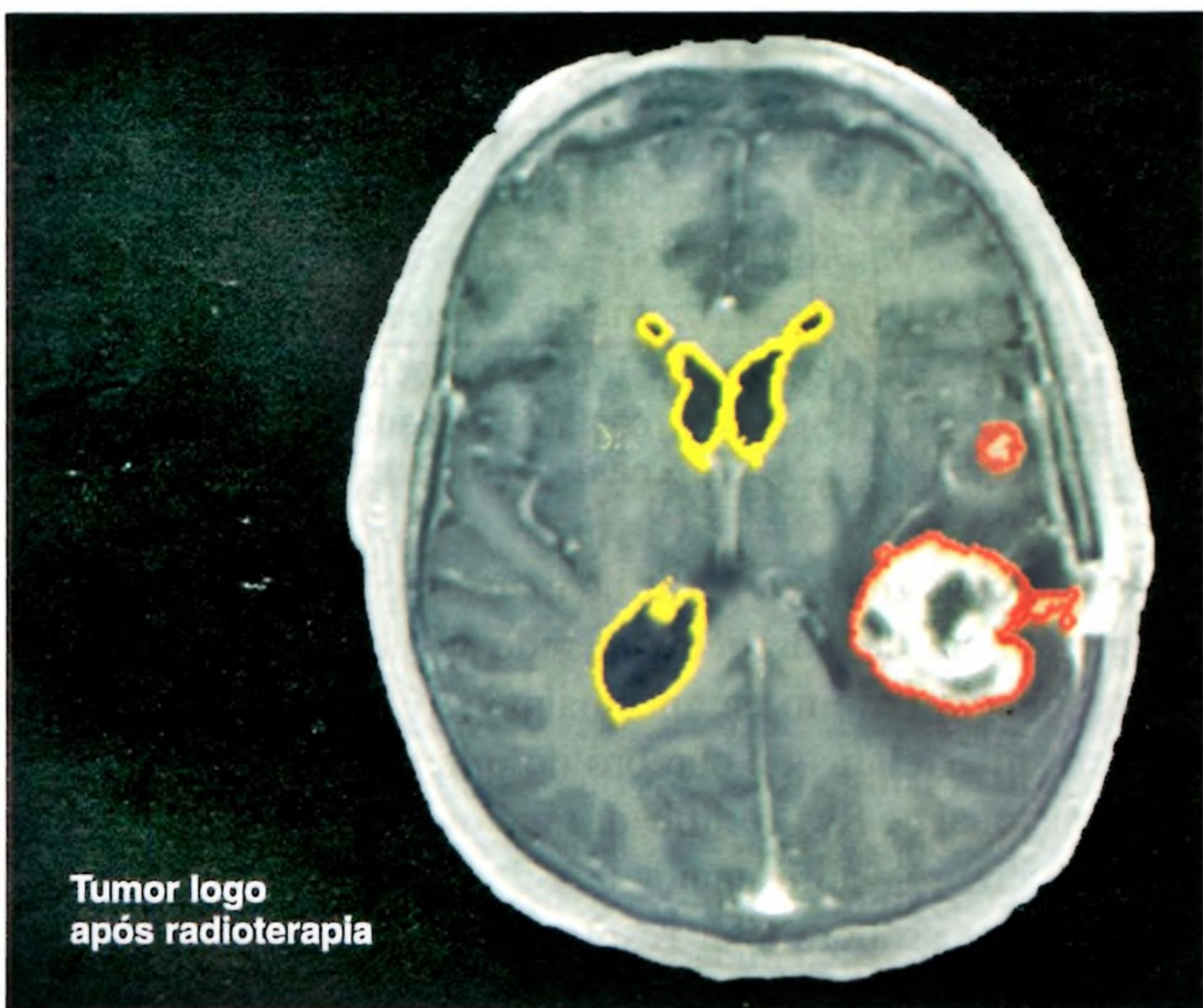


Figura 5.5 A RM estrutural também pode fornecer imagens bidimensionais de cortes do cérebro. A imagem de RM superior mostra tumor logo após a radioterapia. A imagem inferior mostra o mesmo tumor algumas semanas depois. Os ventrículos são delineados em amarelo; o tumor aparece em vermelho. (Adaptada de Calmon e cols., 1998; cortesia de Neil Roberts, Universidade de Liverpool.)

neurônios ativos (que consomem energia). Entretanto, ao contrário da glicose, a 2-desoxiglicose não pode ser metabolizada, acumulando-se em neurônios ativos, até que seja gradualmente decomposta. Cada varredura de TEP é uma imagem dos níveis de radioatividade (indicados por cores diferentes) em várias partes de um nível horizontal do cérebro. Assim, se uma TEP é obtida de paciente que realiza determinada atividade, como a leitura, por aproximadamente 30 segundos após a injeção de 2-DG, a varredura resultante indica as áreas no nível do cérebro que estavam mais ativas durante os 30 segundos da atividade (ver Figura 5.6). Normalmente, vários níveis diferentes do cérebro são submetidos a varreduras, de modo que a extensão da atividade cerebral possa ser mais bem avaliada.

Outro procedimento de TEP (ver Turner, 1995) tira vantagem do fato de que há aumento no fluxo sanguíneo para as áreas ativas do cérebro, pois os neurônios ativos frequentemente liberam *óxido nítrico*, vasodilatador (Iadecola, 1993). Assim, se água radioativa for injetada no sistema circulatório do cérebro enquanto o indivíduo está desenvolvendo alguma atividade, a TEP indica as áreas em que o fluxo sanguíneo aumenta durante a atividade (ver Raichle, 1994).

Observe na Figura 5.6 que as varreduras por TEP não são imagens do cérebro. Cada TEP é simplesmente um mapa colorido da quantidade de radioatividade em cada um dos pequenos *voxels* quadrados que compõe a varredura. Apenas é possível estimar com precisão como cada *voxel* representa determinada estrutura cerebral.

Imagem por ressonância magnética funcional

A tecnologia da RM tem sido aplicada com grande sucesso na mensuração da atividade cerebral (ver Cabeza e Nyberg, 2000). A **RM funcional (RMf)** produz imagens do aumento no fluxo de oxigênio para áreas ativas do cérebro.

Esta técnica tem quatro vantagens sobre a TEP: (1) Nada é injetado no sujeito; (2) fornece informações estruturais e funcionais na mesma imagem; (3) sua resolução espacial é melhor; (4) pode produzir imagens tridimensionais de atividades em todo o cérebro. Assim como a TEP, a RMf proporciona pouca **resolução temporal** (capacidade de detectar diferenças ao longo do tempo) e leva vários segundos para coletar informações suficientes para formar uma

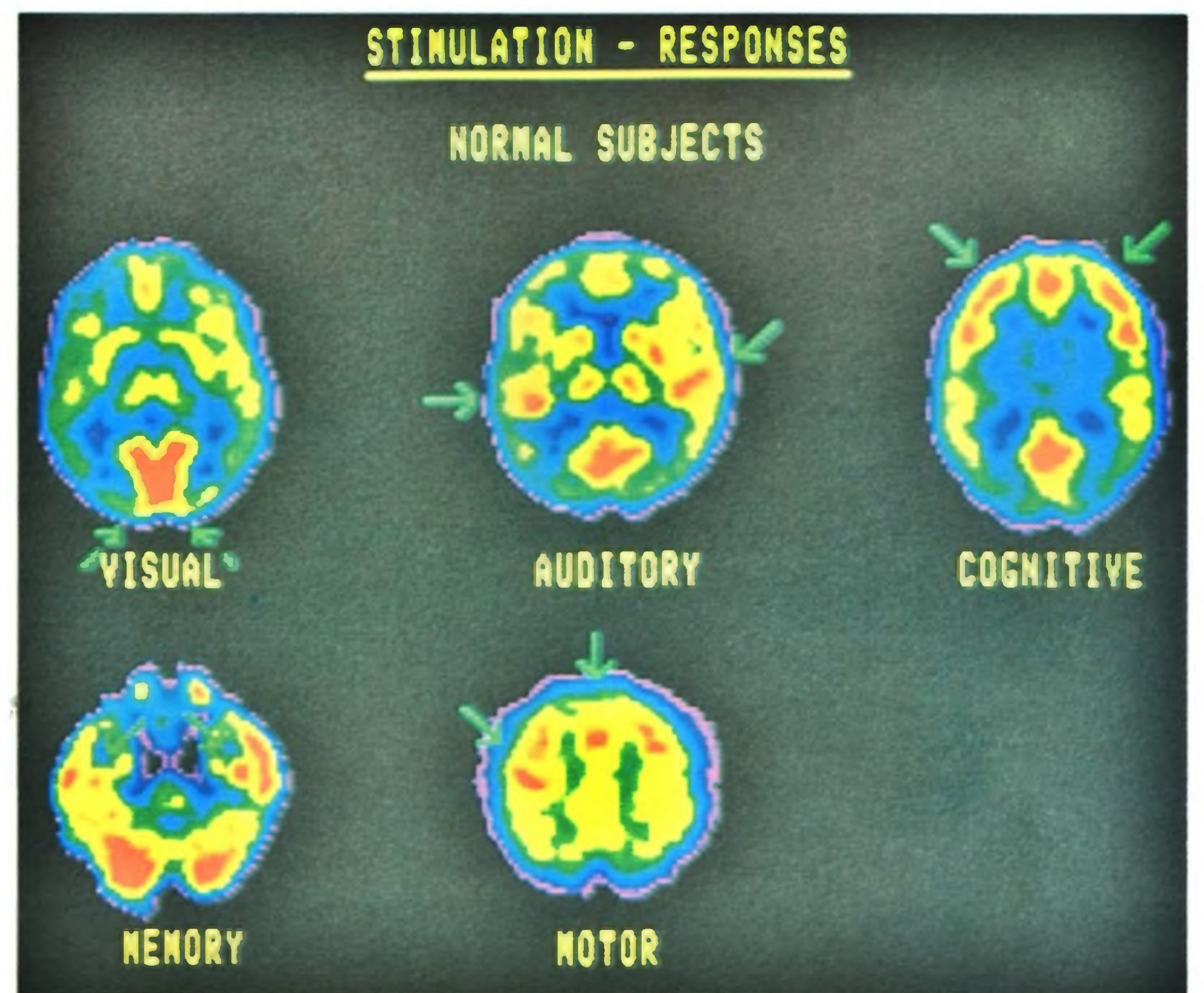
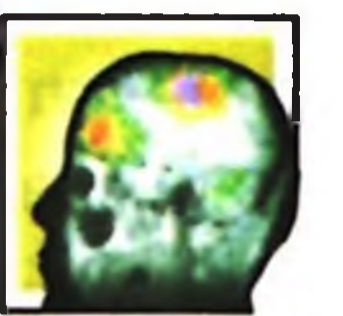


Figura 5.6 Uma série de varreduras por TEP. Cada imagem é uma seção horizontal registrada durante atividade psicológica diferente. Áreas de atividade alta são indicadas por vermelhos e amarelos. Por exemplo, observe o nível elevado de atividade registrada no córtex visual do lobo occipital enquanto o indivíduo olhava um objeto. (De "Positron Tomography: Human Brain Function and Biochemistry", de Michael E. Phelps e John C. Mazziotta, *Science*, 228 [4701], 17 de maio de 1985, p. 804. Copyright 1985 AAAS. Reimpressa sob permissão. Cortesia dos Drs. Michael E. Phelps e John Mazziotta, UCLA School of Medicine.)

única imagem, ao passo que os eventos neurais ocorrem em milissegundos. RMs funcionais são apresentadas na Figura 5.7.

Magnetoencefalografia

Outra técnica para monitorizar a atividade cerebral de indivíduos humanos é a **magnetoencefalografia (MEG)**. A MEG avalia mudanças nos campos magnéticos da superfície do couro cabeludo produzidas por modificações em padrões subjacentes de atividade neural.



5.2

Registrando a atividade psicofisiológica humana

A seção anterior apresentou técnicas de imagem funcional do cérebro, a pedra fundamental da pesquisa da neurociência cognitiva. Esta seção lida com *métodos de registro psicofisiológico* (métodos para registrar a atividade psicofisiológica na superfície do corpo humano). Cinco das medidas psicofisiológi-

cas mais usadas são descritas: uma medida da atividade cerebral (o EEG no couro cabeludo), duas medidas da atividade do sistema nervoso somático (tensão muscular e movimento ocular) e duas medidas do sistema nervoso autônomo (condutividade da pele e atividade cardiovascular).

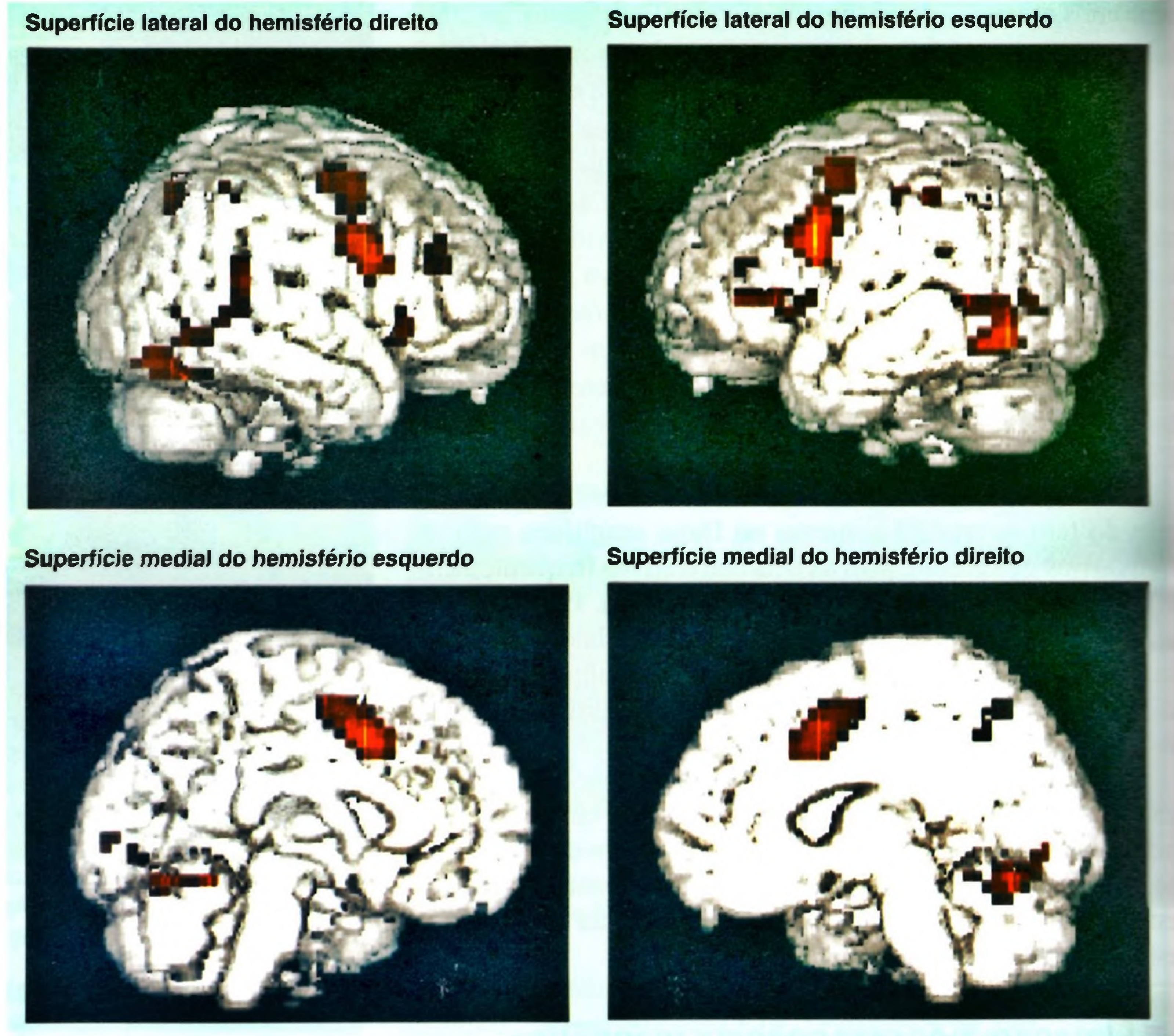


Figura 5.7 Imagens de ressonância magnética funcional (RMf). Estas imagens ilustram as áreas do córtex mais ativas quando os indivíduos observaram linhas de letras e especificavam quais formavam palavras. Na condição de controle, os sujeitos examinaram linhas de asteriscos (Liddle e cols., no prelo). Estas RMf ilustram a atividade superficial. Porém, imagens de secções do cérebro também podem ser apresentadas. (Cortesia de Kent Kiehl e Peter Liddle, Departamento de Psiquiatria, Universidade de British Columbia.)

■ Eletroencefalografia

O *eletroencefalograma (EEG)* constitui medida grosseira da atividade elétrica do cérebro, registrada por meio de grandes eletrodos, do instrumento chamado *eletroencefalógrafo (o aparelho de EEG)*. A técnica é conhecida como **eletroencefalografia**. Em estudos de EEG de indivíduos humanos, cada canal de atividade de EEG costuma ser registrado a partir de eletrodos em forma de disco, com a metade do tamanho de uma moeda pequena, cada um é colado à superfície cutânea da cabeça.

O sinal produzido pelo EEG do couro cabeludo reflete a soma de eventos elétricos na cabeça. Entre esses eventos estão potenciais de ação e potenciais pós-sinápticos, assim como sinais elétricos da pele, dos músculos, do sangue e dos olhos. Assim, a utilidade do EEG não está em sua capacidade de proporcionar visão clara da atividade neural. Seu valor como ferramenta de pesquisa e diagnóstico reside no fato de que certas formas de ondas do EEG são associadas a determinados estados de consciência ou a certas patologias cerebrais (como a epilepsia). Por exemplo, as **ondas alfa** são regulares, com alta amplitude e frequência de 8 a 12 por segundo, associadas a um estado de vigília relaxada. Alguns exemplos de formas de onda do EEG e seus correlatos psicológicos estão apresentados na Figura 5.8.

Como os sinais de EEG diminuem em amplitude à medida que se afastam da fonte, uma comparação de sinais registrados

em vários locais da superfície cutânea da cabeça pode, às vezes, indicar a origem de determinadas ondas. Por isso é comum registrar a atividade de EEG simultaneamente em vários.

Os psicofisiologistas, muitas vezes, interessam-se mais por ondas de EEG que acompanham determinados eventos psicológicos do que pelo sinal de fundo fornecido pelo EEG. Essas ondas são geralmente referidas como **potenciais relacionados a eventos (ERPs, do inglês *event-related potentials*)**. O tipo de potencial relacionado a eventos comumente estudado é o **potencial evocado sensorial** – mudança no sinal cortical do EEG produzida pela apresentação momentânea de estímulo sensorial. Como ilustra a Figura 5.9, o EEG cortical, após um estímulo sensorial, tem dois componentes: a resposta ao estímulo (o sinal) e a atividade contínua de fundo (o ruído). O *sinal* é a parte de qualquer registro de interesse; já o *ruído* é a parte que não é de interesse. O problema para se registrar potenciais evocados sensoriais é que o ruído do EEG de fundo, muitas vezes, é tão grande que o potencial evocado sensorial fica mascarado. Medir um potencial evocado sensorial pode ser como medir um sussurro em um *show de rock*.

O método para reduzir o ruído do EEG de fundo é a **média de sinais**. Primeiramente, a resposta ao estímulo, como o estalido, é registrada, muitas vezes, digamos 1.000 vezes. A seguir, um computador identifica o valor em milivolts de cada um dos 1.000 traços em seu ponto de partida (ou seja, no estalido) e

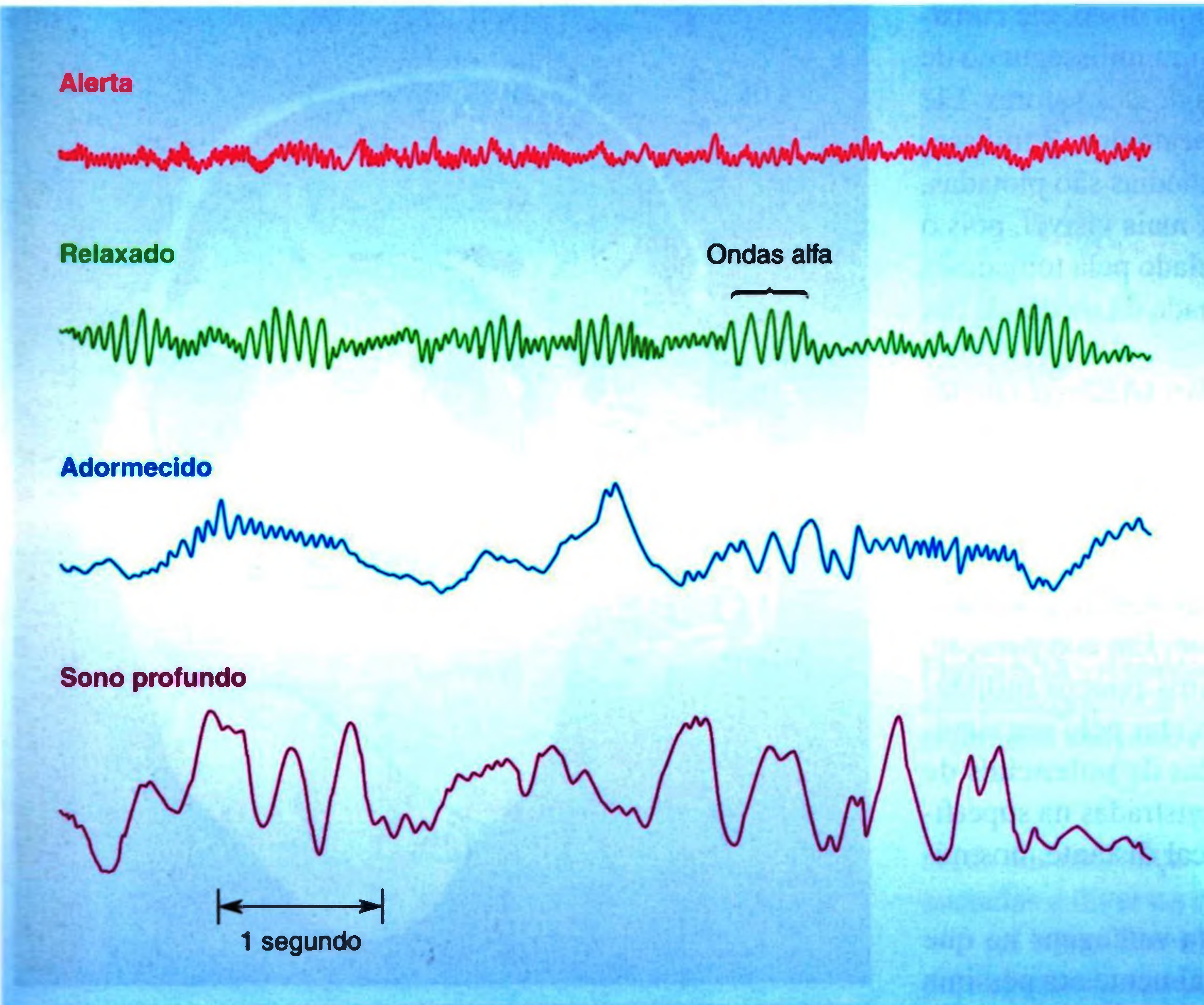


Figura 5.8 Alguns eletroencefalogramas típicos e seus correlatos psicológicos.

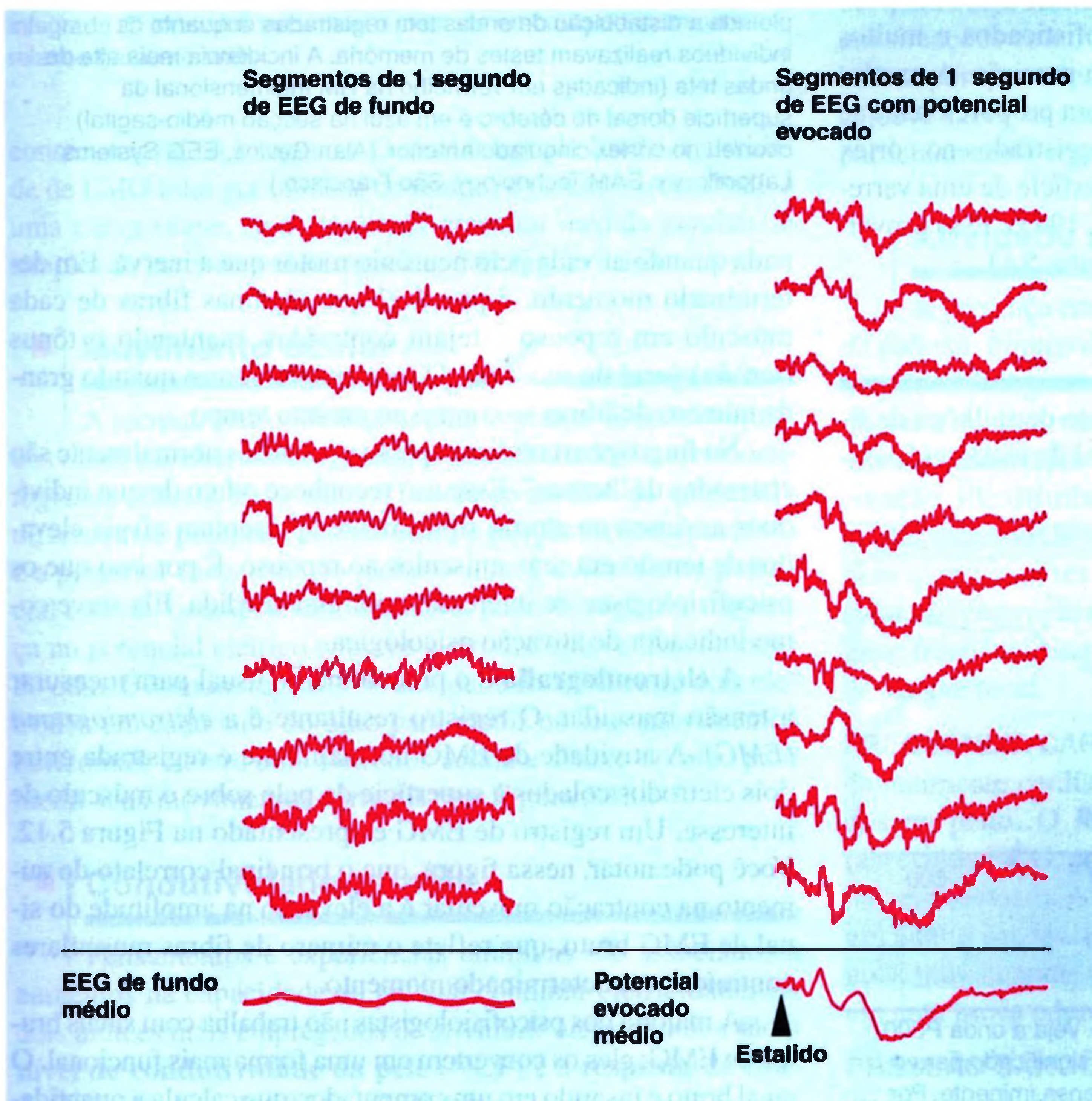


Figura 5.9 A média de um potencial evocado auditivo. A tomada da média aumenta a razão sinal/ruído.

calcula a média desses 1.000 valores. Depois disso, ele considera o valor de cada um dos 1.000 traços a um milissegundo de seu início, por exemplo, e calcula a média desses valores. Ele repete esse processo na marca de 2 milissegundos, 3 milissegundos e assim por diante. Quando essas médias são plotadas, a resposta média produzida pelo estalido é mais visível, pois o problema do EEG de fundo aleatório é anulado pela tomada da média. Veja a Figura 5.9, que ilustra a tomada da média de um potencial evocado auditivo.

A análise de *potenciais evocados médios* (AEPs, do inglês *average evoked potentials*) concentra-se nas várias ondas do sinal médio. Cada onda é caracterizada por sua direção, positiva ou negativa, e por sua latência. Por exemplo, a **onda P300**, ilustrada na Figura 5.10, é a onda positiva que ocorre por volta de 300 milissegundos após um estímulo momentâneo adotado de significado considerável para o indivíduo. Em comparação, as pequenas ondas registradas nos primeiros poucos milissegundos após um estímulo não são influenciadas pelo seu significado. Essas ondas pequenas são chamadas de **potenciais de campo afastado** porque, embora sejam registradas na superfície cutânea da cabeça, originam-se em local distante, nos núcleos sensoriais do tronco encefálico.

Ainda que a eletroencefalografia traga vantagens no que diz respeito à resolução temporal, ela inicialmente era péssima em resolução espacial. Com procedimentos convencionais de eletroencefalografia, pode-se apenas estimar a fonte de determinado sinal de forma aproximada. Entretanto, novas técnicas empregando *softwares* de computador sofisticados e muitos eletrodos localizam a fonte dos sinais com precisão. A resolução espacial dessas técnicas é suficiente para proporcionar que a amplitude de sinais evocados de EEG, registrados no córtex seja codificada com cores e plotada na superfície de uma varredura de RM tridimensional (Gevins e cols., 1995). Essa proveitosa união de técnicas está ilustrada na Figura 5.11.

■ Tensão muscular

Cada músculo esquelético é composto de milhões de fibras musculares. Cada uma delas se contrai de modo tudo-ou-

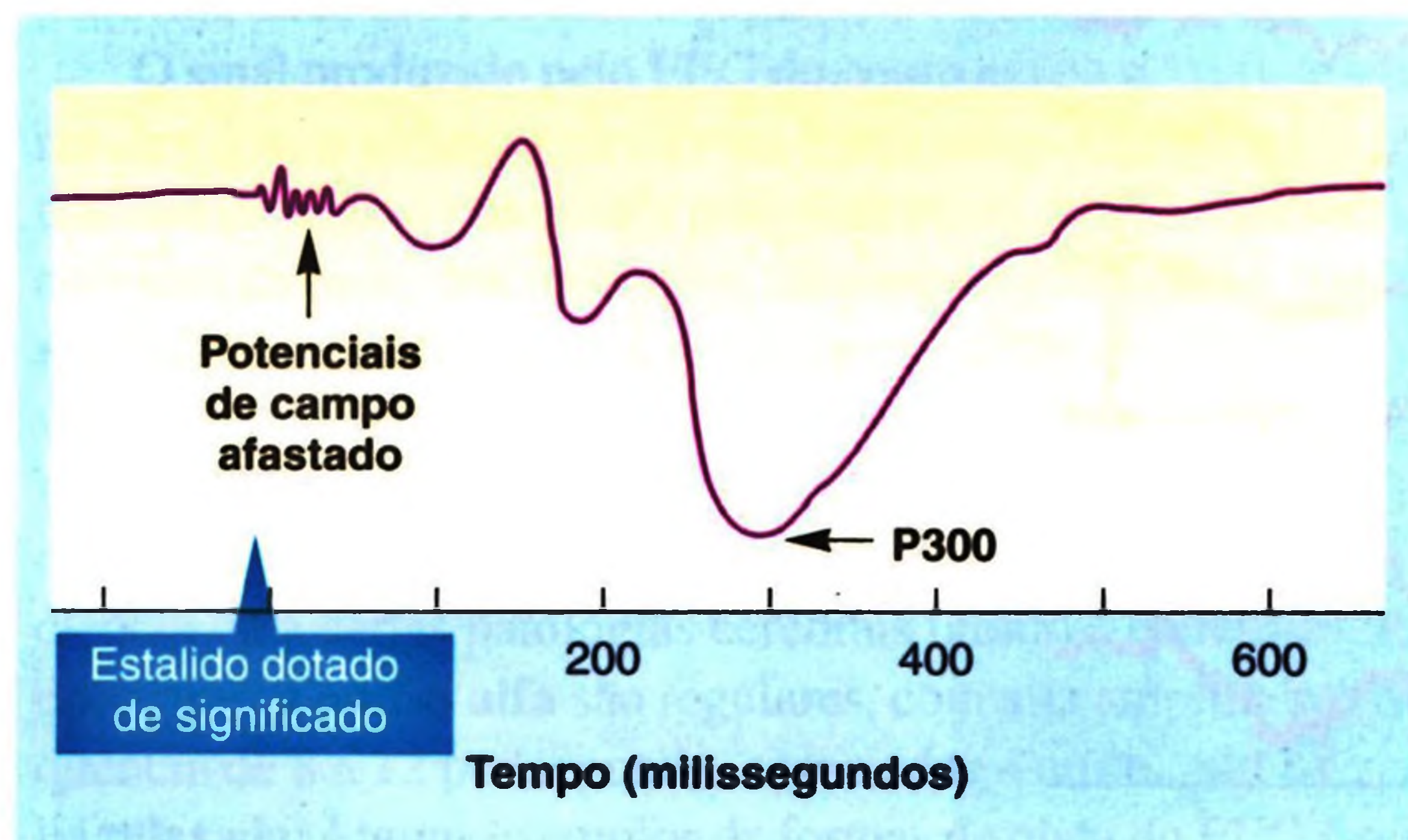


Figura 5.10 Potencial evocado auditivo médio. Veja a onda P300. Ela somente ocorre se o estímulo for dotado de significado para o indivíduo. Nesse caso, o estalido indica recompensa iminente. Por convenção, as ondas positivas de EEG sempre são apresentadas como deflexões.

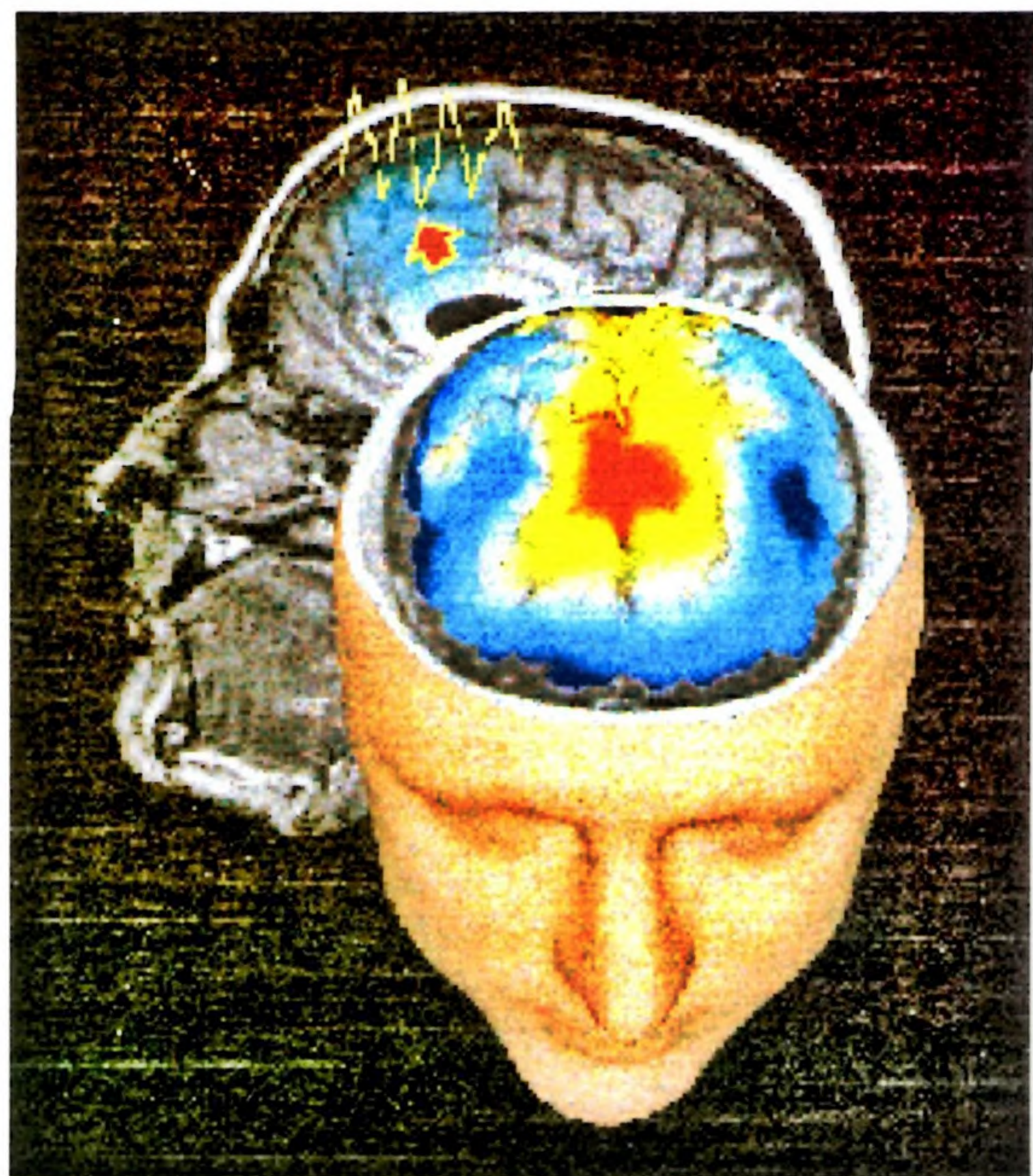


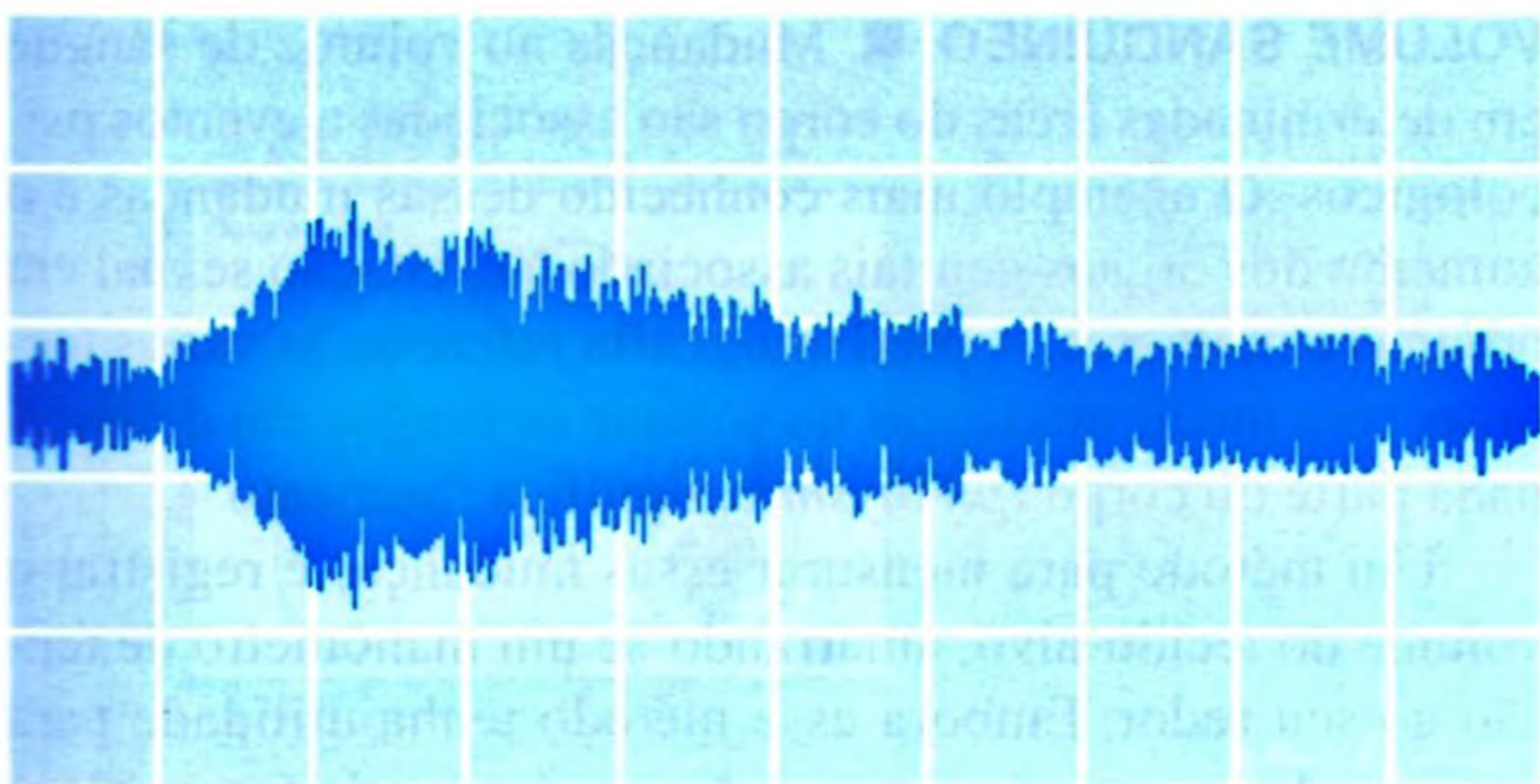
Figura 5.11 União entre a eletroencefalografia e a imagem por ressonância magnética: a distribuição de sinais de EEG pode ser representada em uma RM cerebral estrutural. Nesta ilustração, está plotada a distribuição de ondas teta registradas enquanto os indivíduos realizavam testes de memória. A incidência mais alta de ondas teta (indicadas em vermelho na RM tridimensional da superfície dorsal do cérebro e em azul na seção médio-sagital) ocorreu no córtex cingulado anterior. (Alan Gevins, EEG Systems Laboratory e SAM Technology, São Francisco.)

nada quando ativada pelo neurônio motor que a inerva. Em determinado momento, é provável que algumas fibras de cada músculo em repouso estejam contraídas, mantendo o tônus (tensão) geral do músculo. O movimento ocorre quando grande número de fibras se contrai ao mesmo tempo.

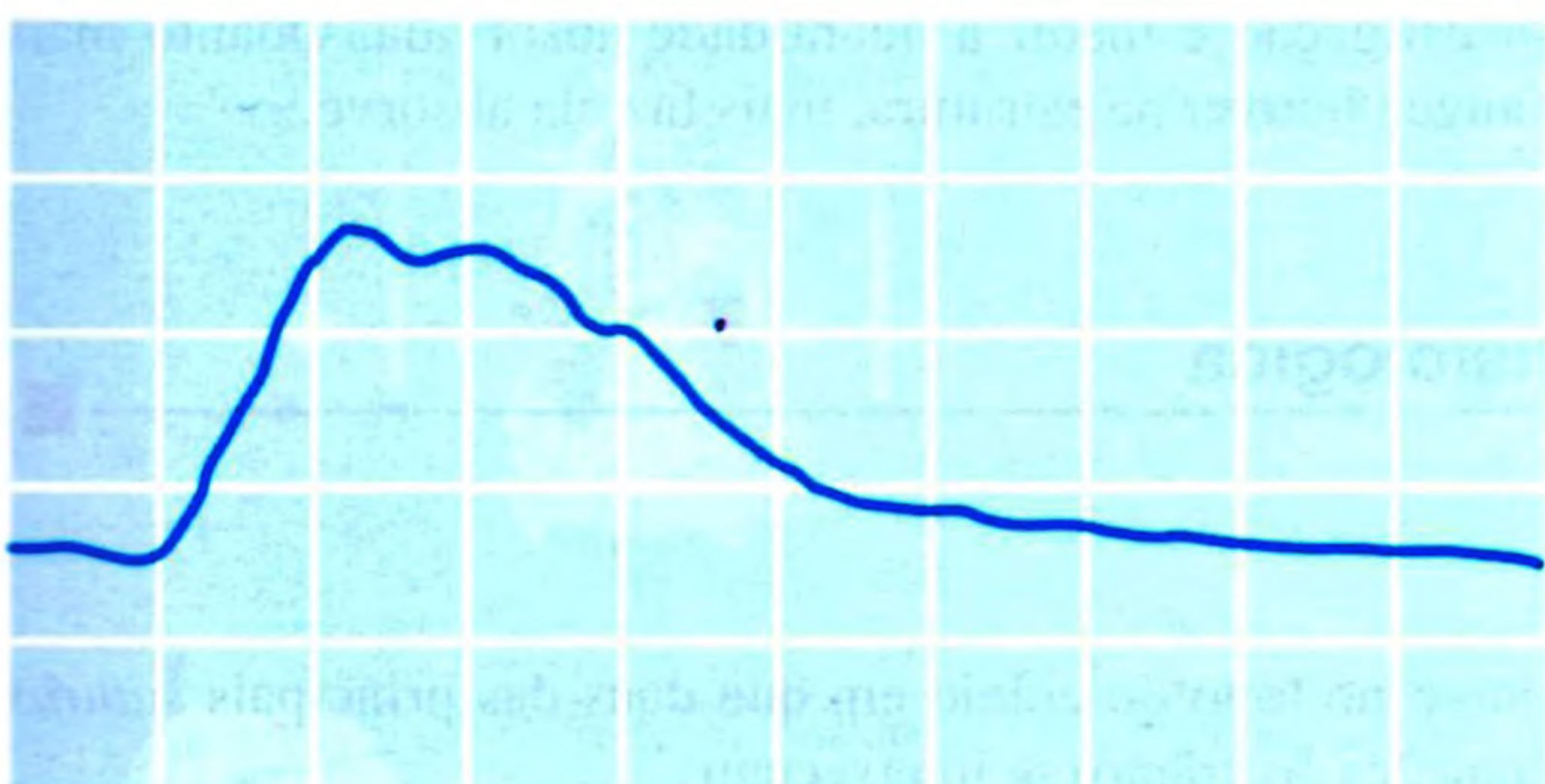
Na linguagem cotidiana, pessoas ansiosas normalmente são chamadas de “tensas”. Esse uso reconhece o fato de que indivíduos ansiosos ou alertas tipicamente apresentam níveis elevados de tensão em seus músculos ao repouso. É por isso que os psicofisiologistas se interessam por essa medida. Ela serve como indicador de ativação psicológica.

A **eletromiografia** é o procedimento usual para mensurar a tensão muscular. O registro resultante é a **eletromiograma** (EMG). A atividade de EMG normalmente é registrada entre dois eletrodos colados à superfície da pele sobre o músculo de interesse. Um registro de EMG é apresentado na Figura 5.12. Você pode notar, nessa figura, que o principal correlato do aumento na contração muscular é a elevação na amplitude do sinal de EMG bruto, que reflete o número de fibras musculares contraídas em determinado momento.

A maioria dos psicofisiologistas não trabalha com sinais brutos de EMG; eles os convertem em uma forma mais funcional. O sinal bruto é inserido em um computador, que calcula a quantidade total de picos de EMG por unidade de tempo – em intervalos



Sinal de EMG bruto



Sinal de EMG integrado

Figura 5.12 Relação entre um sinal de EMG bruto e a sua versão integrada. O indivíduo tensionou o músculo embaixo do eletrodo e o relaxou gradualmente.

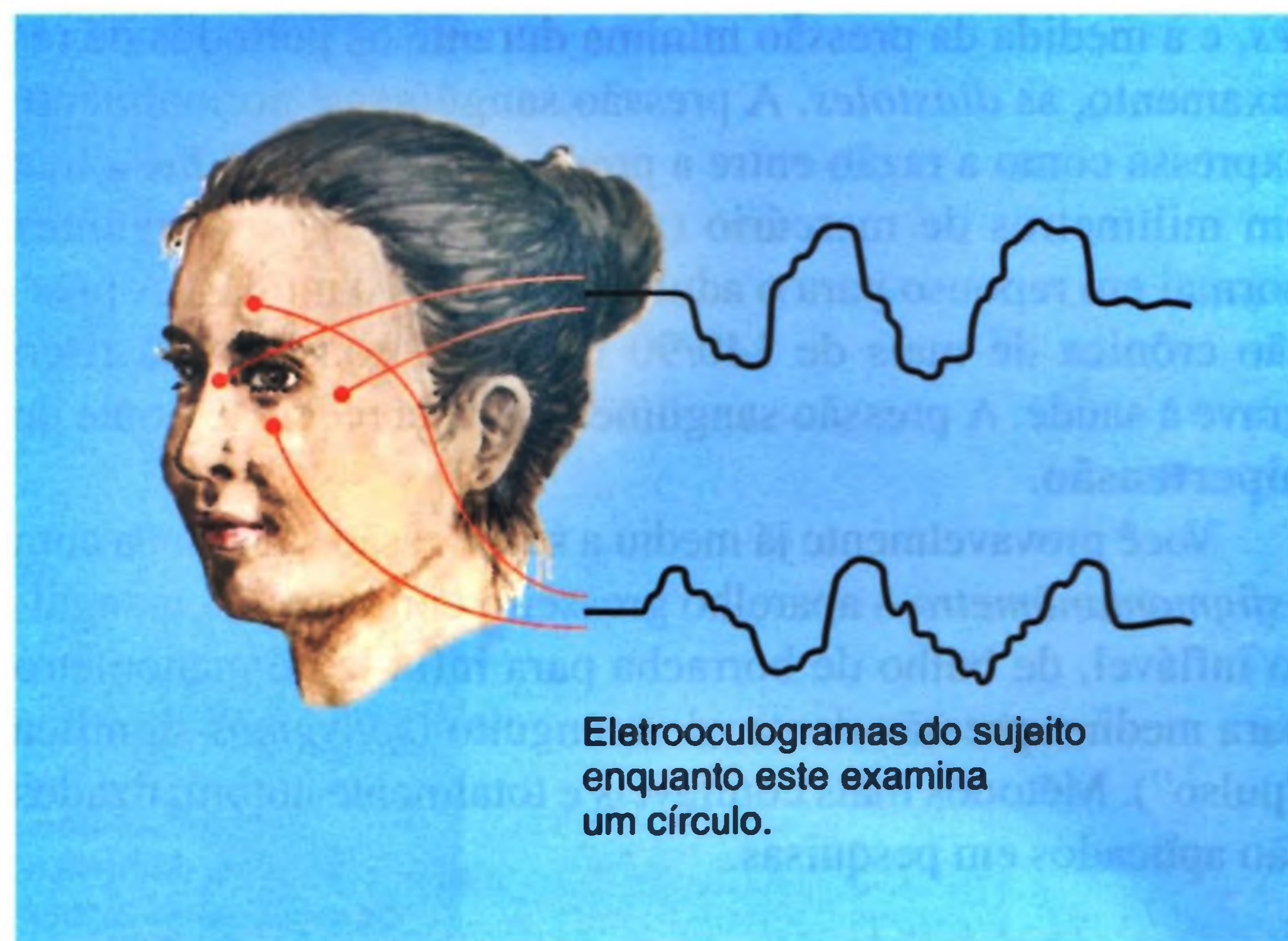
consecutivos de 0,1 segundo. O sinal integrado (isto é, a atividade de EMG total por unidade de tempo) é plotado; o resultado é uma curva suave, cuja amplitude constitui medida contínua e simples do nível de tensão muscular (ver Figura 5.12).

■ Movimento ocular

A técnica eletrofisiológica para registrar os movimentos dos olhos é a **eletrooculografia**. O seu resultado é o *eletrooculograma (EOG)*. Essa técnica baseia-se no fato de que existe diferença de potencial estável entre a porção frontal (positiva) e a posterior (negativa) do globo ocular. Devido a esse potencial estável, quando o olho se move, pode-se registrar mudança no potencial elétrico entre os eletrodos colocados em torno do olho. É comum registrar-se atividade de EOG entre dois eletrodos em cada lado do olho para medir os seus movimentos horizontais e entre dois eletrodos acima e abaixo do olho para medir seus movimentos verticais (ver Figura 5.13).

■ Condutividade da pele

Pensamentos e experiências emotivas são associados a aumentos na capacidade da pele de conduzir eletricidade. Os dois índices mais empregados de *atividade eletrodérmica* são o **nível de condutividade da pele (NCP)** e a **resposta de condutividade da pele (RCP)**. O NCP mede o nível basal da condutividade da pele, associada a determinada situação. Já a RCP



Eletrooculogramas do sujeito enquanto este examina um círculo.

Figura 5.13 A colocação típica de eletrodos ao redor do olho para a eletrooculografia. Os dois traços do eletrooculograma foram registrados enquanto o indivíduo examinava um círculo.

mede das mudanças temporárias em condutividade na pele, associadas a diversas experiências.

As bases fisiológicas das mudanças em condutividade da pele ainda não são completamente conhecidas. Evidências consideráveis, no entanto, envolvem as glândulas sudoríparas (ver Boucsein, 1992). Embora a principal função das glândulas sudoríparas seja resfriar o corpo, elas tendem a tornar-se ativas em situações emotivas. As glândulas sudoríparas estão distribuídas por quase toda a superfície do corpo. Porém, como você deve saber, as localizadas nas mãos, pés, axilas e testa são particularmente responsivas a estímulos emocionais.

■ Atividade cardiovascular

A presença em nossa língua de expressões como *coração de galinha*, *branco de medo* e *vermelho de vergonha* indica que os psicofisiologistas modernos não foram os primeiros a reconhecer a relação entre a *atividade cardiovascular* e a emoção. O sistema cardiovascular divide-se duas partes: vasos sanguíneos e coração. Ele distribui oxigênio e nutrientes para os tecidos do corpo, removendo restos metabólicos e transmitindo mensagens químicas. Três medidas diferentes da atividade cardiovascular são empregadas com frequência na pesquisa psicofisiológica: frequência cardíaca, pressão sanguínea arterial e volume de sangue local.

FREQÜÊNCIA CARDÍACA ■ O sinal elétrico associado a cada batimento cardíaco pode ser registrado por meio de eletrodos no peito. O registro é chamado o **eletrocardiograma** (abreviado **ECG**, por razões óbvias, ou **EKG**, a partir do original, em alemão). A frequência cardíaca média em repouso de um adulto saudável é de aproximadamente 70 batidas por minuto, mas aumenta de forma abrupta quando ele ouve ou pensa em uma broca odontológica.

PRESSÃO SANGÜÍNEA ■ A medida da pressão sanguínea arterial envolve duas medidas independentes: uma medida da pressão máxima nos períodos de contração cardíaca, as *sísto-*

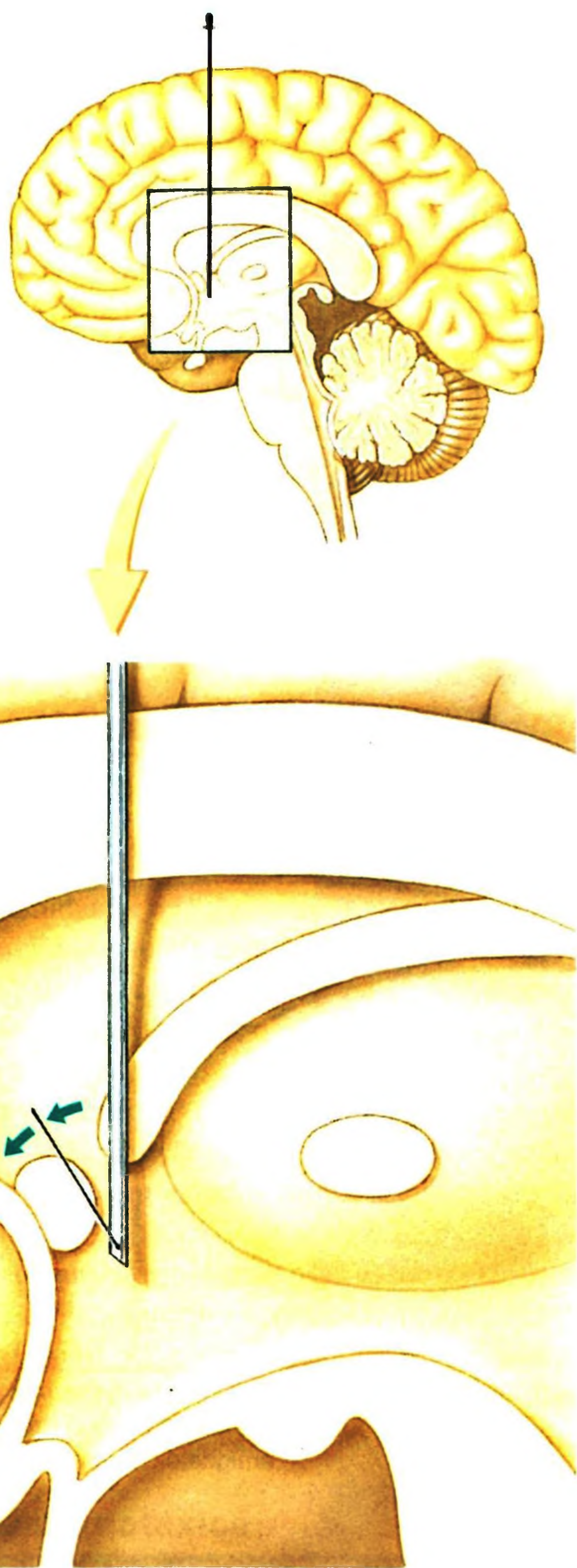


Figura 5.15 Aparelho para realizar cortes subcorticais. O dispositivo é posicionado estereotaxicamente no cérebro. A seguir, a lâmina é movida para fazer o corte. Aqui, a comissura anterior está sendo seccionada.

tos e difíceis de interpretar. Como as estruturas do cérebro são pequenas, enroladas e bastante unidas, mesmo um cirurgião muito habilidoso não pode destruir uma estrutura completamente sem produzir lesões significativas em estruturas adjacentes. Todavia, há uma infeliz tendência de não se levar em conta esse fato. Por exemplo, uma lesão que deixa grandes porções do corpo amigdalóide intactas e prejudica várias estruturas vizinhas pode ser entendida de modo simplista como uma *lesão no corpo amigdalóide*. Essa abstração aparentemente inofensiva pode ser enganosa de duas maneiras. Se você acredita que todas as “lesões no corpo amigdalóide” não incluem danos a nenhuma outra estrutura cerebral, você pode atribuir

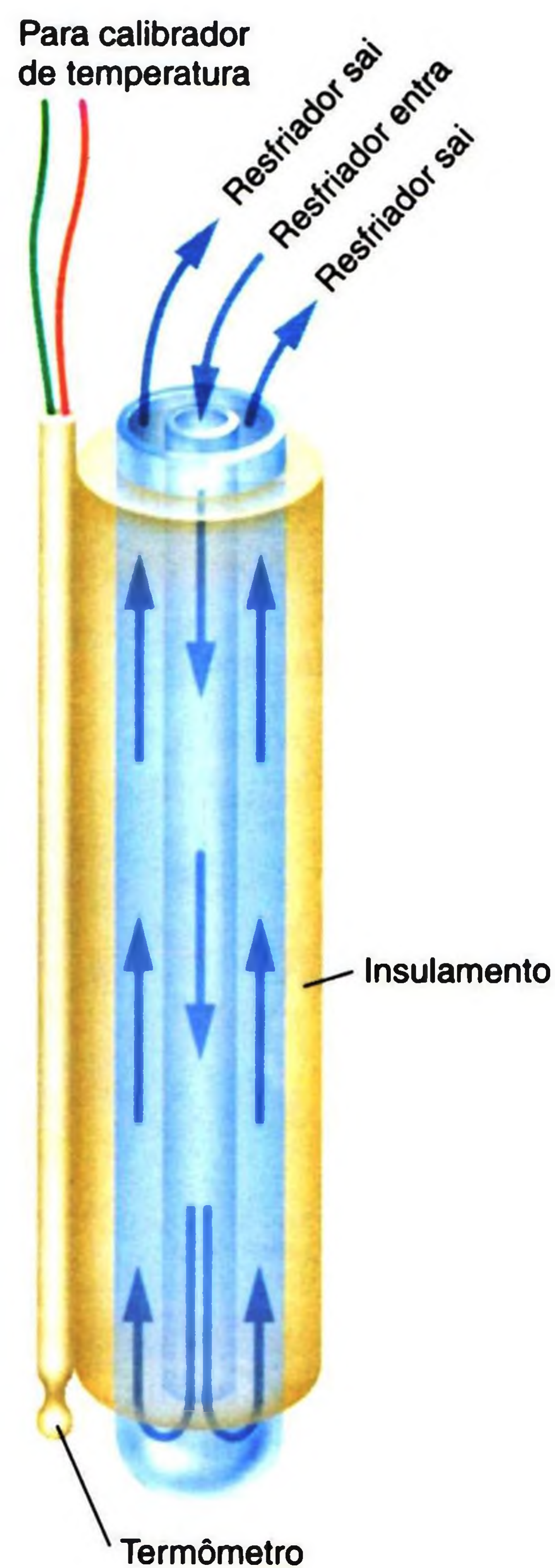


Figura 5.16 Criossonda. A criossonda é implantada no cérebro. Então, a área cerebral na ponta da criossonda, que não é insulada, é resfriada, enquanto são avaliados os efeitos sobre o comportamento. As criossondas são finas para serem implantadas no cérebro sem causar danos substanciais; normalmente, são feitas com tubos hipodérmicos de dois calibres diferentes.

incorretamente os seus efeitos comportamentais à lesão nessa estrutura. Da mesma forma, se você acredita que todas as “lesões no corpo amigdalóide” incluem todo o corpo amigdalóide, você pode concluir incorretamente que esta não participa de comportamentos que não são influenciados pela lesão.

LESÕES BILATERAIS E UNILATERAIS ■ Como princípio geral – mas com várias exceções notáveis – os efeitos comportamentais das *lesões unilaterais* (lesões restritas a um lado do cérebro) são muito mais moderados do que as *lesões bilaterais* simétricas (lesões envolvendo ambos os lados do cérebro), particularmente em espécies não-humanas. De fato, os efeitos comportamentais de lesões unilaterais para algumas estruturas cerebrais são de difícil detecção. Como resultado, a maioria dos estudos experimentais de efeitos de lesões envolve lesões bilaterais e não unilaterais.

■ Estimulação elétrica

Pistas sobre a função de uma estrutura neural podem ser obtidas com a sua estimulação elétrica. A estimulação elétrica

do cérebro, em geral, é fornecida por meio das duas pontas de um *eletrodo bipolar* – dois fios isolados enrolados de forma compacta e cortados na ponta. Pulsos fracos de corrente produzem aumento imediato no disparo dos neurônios próximos da ponta do eletrodo.

A estimulação elétrica do cérebro constitui importante ferramenta de pesquisa biopsicológica, pois, muitas vezes, produz efeitos comportamentais normalmente opostos aos provocados por lesão no mesmo local. Ela pode causar inúmeras seqüências comportamentais, incluindo comer, beber, atacar, copular e dormir. A resposta comportamental específica produzida depende da localização da ponta do eletrodo, dos parâmetros da corrente e do ambiente de teste em que a estimulação é administrada.

■ Métodos invasivos de registro eletrofisiológico

Esta seção descreve quatro métodos eletrofisiológicos invasivos: os registros intracelular, extracelular, múltiplo e o

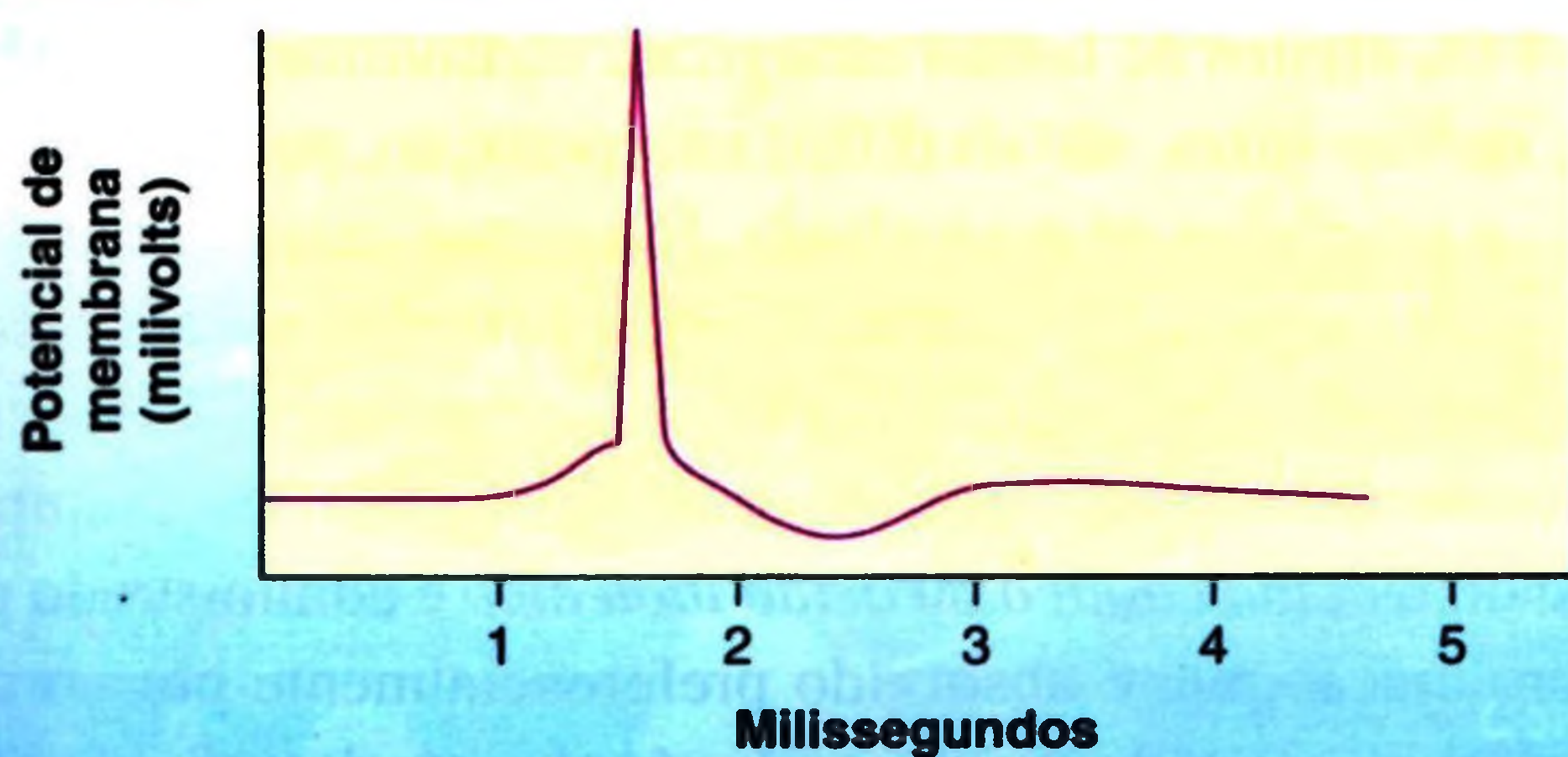
de EEG invasivo. Veja a Figura 5.17 para exemplo de cada método.

REGISTRO INTRACELULAR ■ Método cujos achados foram discutidos detalhadamente no Capítulo 4, o *registro de intracelular unitário* proporciona o registro, momento por momento, das flutuações gradativas no potencial de membrana de um neurônio. A maioria dos experimentos com esse procedimento são realizados em animais imobilizados com substâncias químicas, pois é quase impossível manter a ponta de um microeletrodo posicionada no interior do neurônio de um animal em movimento.

REGISTRO EXTRACELULAR ■ É possível registrar os potenciais de ação de um neurônio por meio de um microeletrodo, com a ponta posicionada no fluido extracelular ao seu redor. Cada vez que o neurônio dispara, registra-se um pico no osciloscópio. Dessa forma, o *registro extracelular unitário* proporciona um registro do disparo de um neurônio, mas não fornece informações sobre o seu potencial de membrana. É difícil fazer registros extracelulares de um único neurônio em animal que se mexe livremente sem que a ponta do eletrodo

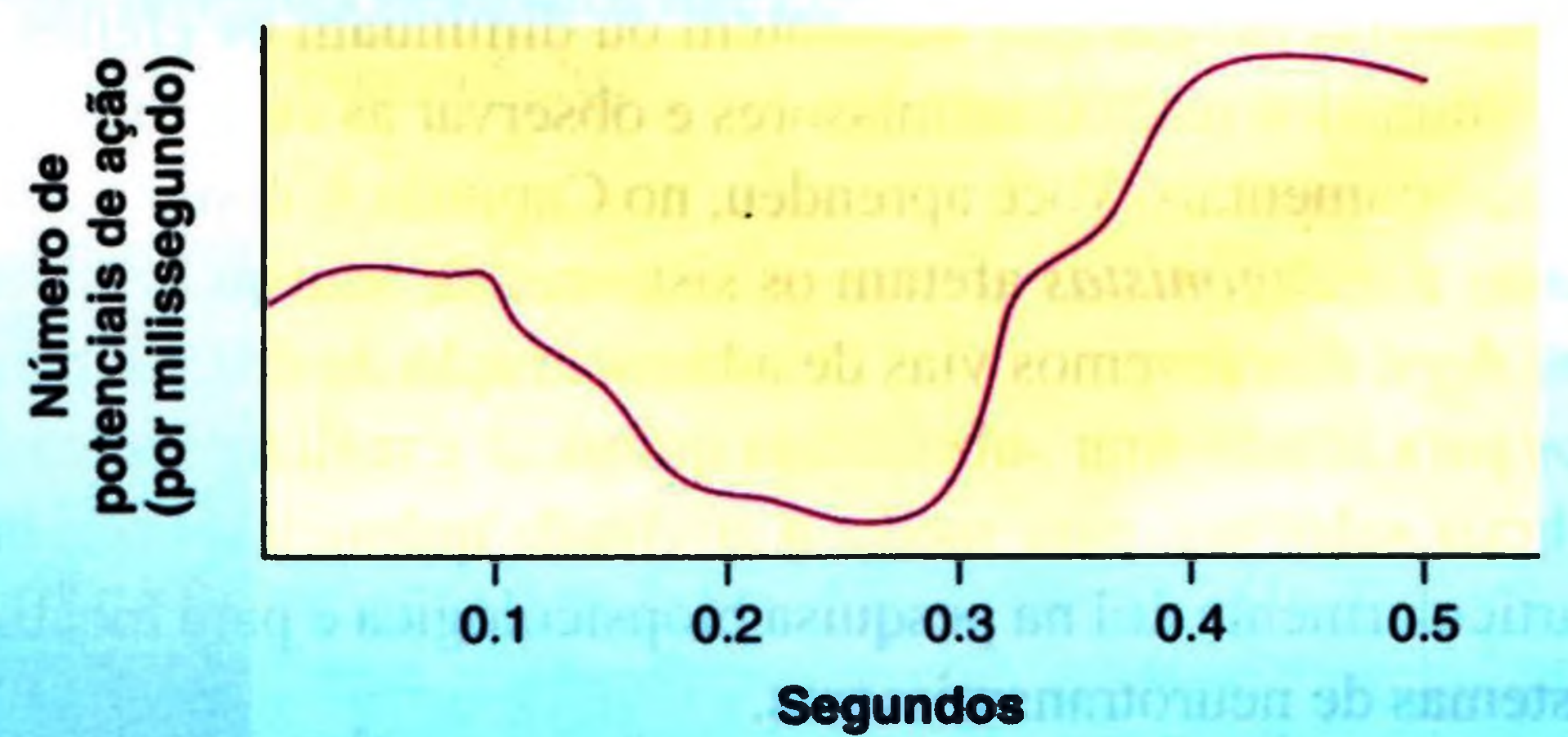
Registro intracelular

Um microeletrodo intracelular registra o potencial de membrana de um neurônio disparando.



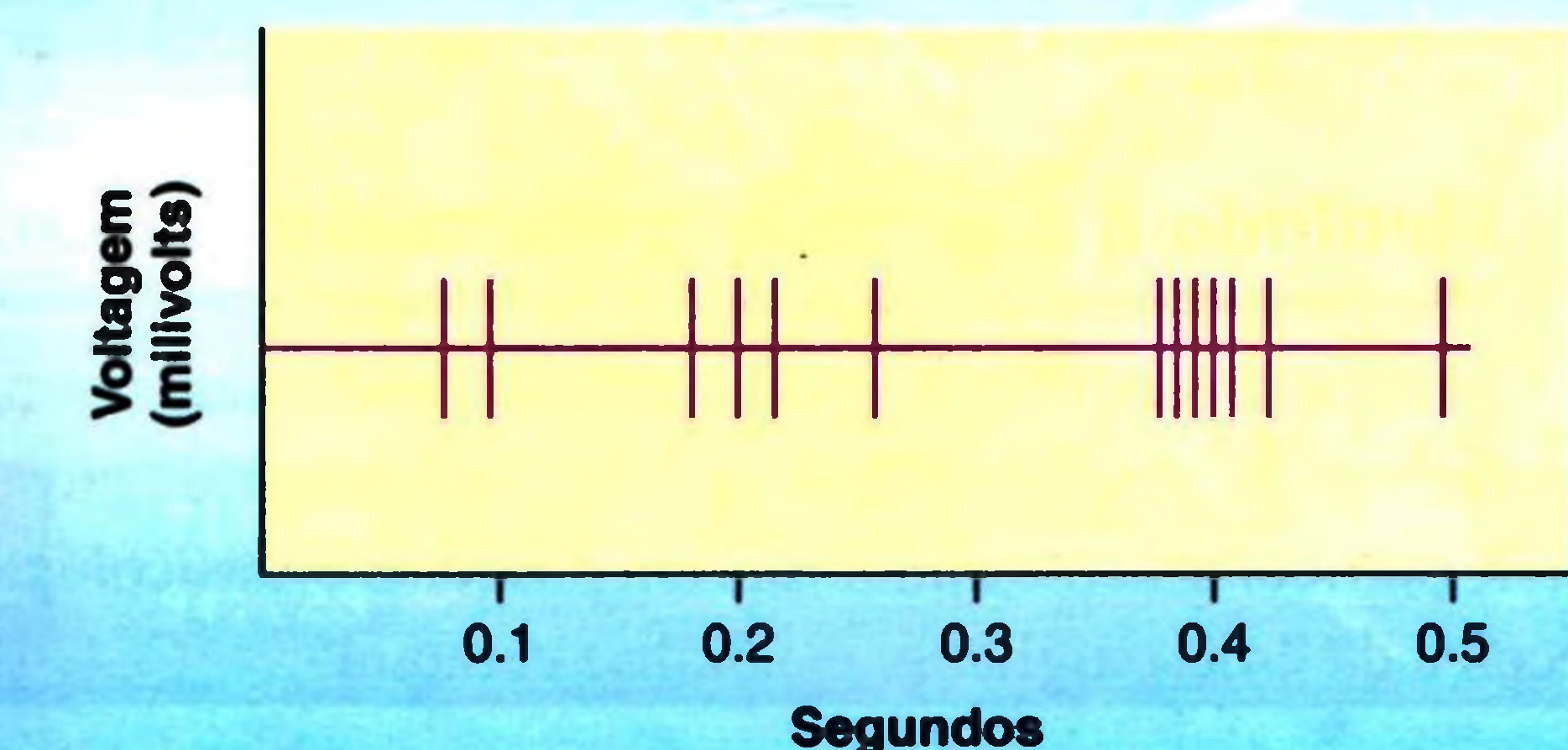
Registro múltiplo

Um pequeno eletrodo registra os potenciais de ação de muitos neurônios próximos. Tais potenciais são somados e plotados. Neste exemplo, disparos na área da ponta do eletrodo diminuíram gradualmente e aumentaram repentinamente.



Registro extracelular

Um microeletrodo extracelular registra a perturbação elétrica criada cada vez que um neurônio adjacente dispara.



Registro de EEG invasivo

Um grande eletrodo implantado capta mudanças gerais em atividade cerebral elétrica. O sinal de EEG não está relacionado com o disparo neuronal de forma clara.

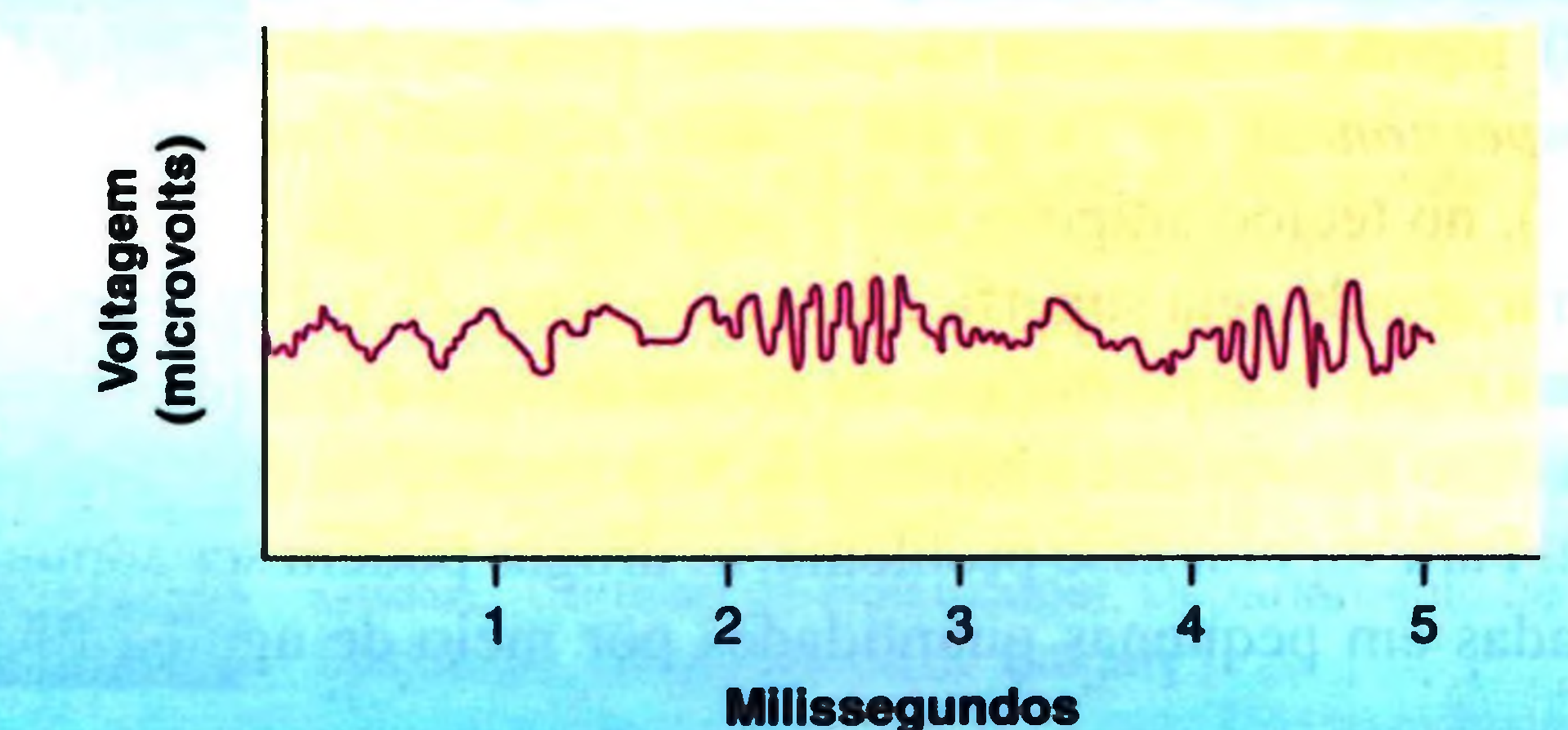


Figura 5.17 Quatro métodos para registrar a atividade elétrica do sistema nervoso.

se afaste do neurônio. Isso pode ser alcançado, no entanto, com microeletrodos flexíveis especiais capazes de acompanhar o cérebro. Inicialmente, o registro de unidades extracelulares envolvia registros de um neurônio de cada vez por meio de vários eletrodos implantados separadamente. Agora, é possível registrar, de modo simultâneo, sinais extracelulares de até 100 ou mais neurônios, analisando-se as correlações entre os sinais captados por vários eletrodos diferentes implantados na mesma área geral. A maioria das teorias de mediação neural de processos comportamentais complexos pressupõe que eles sejam codificados por relações entre o disparo de muitos neurônios funcionalmente relacionados – chamados, em conjunto, de *assembléias* (ver Deadwyler e Hampson, 1995). Assim, estudar processos psicológicos registrando-se neurônios individuais pode ser como estudar uma imagem de computador animada com um pixel de cada vez.



5.4 Métodos de pesquisa farmacológica

Na seção anterior, você aprendeu como os psicólogos fisiologistas estudam o cérebro, manipulando-o e registrando suas atividades a partir de métodos cirúrgicos e elétricos. Nesta seção, você aprende como os psicofarmacologistas fazem manipulações e registros do cérebro por métodos químicos.

A principal estratégia de pesquisa da psicofarmacologia é administrar drogas que aumentem ou diminuam os efeitos de determinados neurotransmissores e observar as conseqüências comportamentais. Você aprendeu, no Capítulo 4, como os *agonistas* e *antagonistas* afetam os sistemas de neurotransmissores. Aqui descrevemos vias de administração de drogas, métodos para administrar substâncias químicas e realizar lesões cerebrais seletivas, para medir a atividade química do cérebro, particularmente útil na pesquisa biopsicológica e para localizar sistemas de neurotransmissores.

■ Vias de administração de drogas

Na maioria dos experimentos psicofarmacológicos, drogas são administradas das seguintes formas: (1) por via oral; (2) por meio de um tubo para o estômago (*intragástrica*); ou (3) hipodermicamente na cavidade peritoneal do abdome (*intraperitoneal, IP*) em um grande músculo (*intramuscular, IM*), no tecido adiposo sob a pele (*subcutânea, SC*), ou em uma grande veia superficial (*intravenosa, IV*). Um problema com essas vias periféricas de administração é que muitas drogas não atravessam a barreira hematoencefálica com facilidade. Para superar esse problema, as drogas podem ser administradas em pequenas quantidades por meio de agulha fina e

REGISTRO MÚLTIPLO ■ No *registro múltiplo*, a ponta do eletrodo é maior do que a de um microeletrodo. Assim, ele capta sinais de muitos neurônios. (Quanto maior o eletrodo, mais neurônios contribuem para o sinal.) Os potenciais de ação captados pelo eletrodo são alimentados em um circuito integrado, que os soma. O registro múltiplo é um gráfico do número total de potenciais de ação registrados por unidade de tempo (por exemplo, 0,1 por segundo).

REGISTRO POR EEG INVASIVO ■ Em animais de laboratório, registram-se sinais de EEG por meio de grandes eletrodos implantados, em vez de eletrodos na superfície cutânea da cabeça. Os sinais de EEG corticais são registrados por meio de parafusos cranianos de aço inoxidável, ao passo que os sinais de EEG subcorticais são registrados em eletrodos implantados estereotaxicamente.

oca, a **cânula**. Esta última pode ser implantada estereotaxicamente no cérebro.

■ Lesões seletivas com substâncias químicas

Os efeitos de lesões cirúrgicas, eletrolíticas e criogênicas, muitas vezes, são de difícil interpretação, pois afetam todos os neurônios na área visada. Em certos casos, é possível provocar lesões mais seletivas, injetando **neurotoxinas** (venenos neurais) com afinidade por certos componentes do sistema nervoso. Há muitas neurotoxinas seletivas. Por exemplo, quando o *ácido caínico* ou *ácido ibotênico* é administrado por microinjeção, ele é absorvido preferencialmente por corpos celulares localizados na ponta da cânula e os destrói, enquanto preserva neurônios cujos axônios atravessam a área, deixando-os ilesos.

Outra neurotoxina seletiva, amplamente usada, é a *6-hidroxidopamina (6-OHDA)*. Ela é absorvida apenas pelos neurônios que liberam os neurotransmissores *norepinefrina* ou *dopamina* e deixa outros neurônios no local da injeção ilesos.

■ Medindo a atividade química do cérebro

Muitos procedimentos podem medir a atividade química dos cérebros de animais de laboratório. Duas técnicas mostraram-se particularmente aplicáveis em pesquisa biopsicológica: a técnica da 2-desoxiglicose e a diálise cerebral.

A TÉCNICA DA 2-DESOXIGLICOSE ■ A técnica da *2-desoxiglicose (2-DG)* envolve colocar o animal que recebeu injeção de 2-DG radioativa em situação de teste na qual ele realiza o comportamento de interesse. Como a 2-DG possui estrutura semelhante à glicose – a principal fonte de energia do cérebro – os neurônios que ficam ativos durante o teste a absorvem sob taxa alta, mas não a metabolizam. Após o indivíduo realizar o comportamento, ele é sacrificado, e o seu cérebro é removido e cortado. Os cortes, então, passam por **auto-radiografia**. Eles são cobertos com emulsão fotográfica, armazenados no escuro por alguns dias e revelados como um filme. As áreas do cérebro que absorvem níveis altos da 2-DG radioativa aparecem como pontos pretos nas lâminas. A densidade dos pontos em várias regiões do cérebro pode ser codificada em cores (ver Figura 5.18).

DIÁLISE CEREBRAL ■ O procedimento de **diálise cerebral** mede a concentração extracelular de determinados neuroquímicos em animais enquanto exibem diferentes comportamentos (ver Robinson e Justice, 1991). A maioria das outras técnicas para medir neuroquímicos exige que os animais sejam sacrificados para extrair o tecido. A diálise cerebral envolve a implantação no cérebro de um fino tubo com curta seção semipermeável, que é posicionada na estrutura cerebral de interesse para que as substâncias químicas extracelulares da estrutura sejam difundidas para o tubo. Quando estão no tubo, eles podem ser coletados para congelamento, armazenamento e análise posterior, ou, ainda, colocados diretamente em solução para **cromatógrafo** (aparelho que determina os constituintes químicos de líquidos e gases).

■ Localizando neurotransmissores e receptores no cérebro

Um passo fundamental para compreender a função psicológica de determinado neurotransmissor ou receptor é descobrir onde ele se localiza no cérebro. Duas das técnicas disponíveis para esse propósito são a imunocitoquímica e a hibridização *in situ*. Ambas envolvem a exposição de cortes do cérebro a um *ligante* rotulado da molécula sob investigação (o ligante de uma molécula é outra molécula que se liga a ela).

IMUNOCITOQUÍMICA ■ Quando uma proteína estranha (*antígeno*) é injetado em um animal, este desenvolve *anticorpos* que se ligam a ele e ajudam o corpo a removê-lo ou destruí-lo, o que é conhecido como a *reação imunológica* do corpo. Os neuroquímicos produziram estoques de anticorpos para a maioria dos neurotransmissores peptídicos e para os receptores do cérebro. A **imunocitoquímica** é um procedimento para localizar determinadas neuroproteínas no cérebro, rotulando seus anticorpos com corante ou elemento radiativo; depois, são expostos os cortes de tecido cerebral aos anticorpos rotulados (ver Figura 5.19). As regiões de acumulação de corante ou radioatividade nos cortes do cérebro marcam a localização da neuroproteína-alvo.

Como todas as enzimas são proteínas e apenas os neurônios que liberam determinado neurotransmissor são passíveis de conter todas as enzimas necessárias para a sua síntese, a imunocitoquímica pode ser localizar neurotransmissores por meio de suas enzimas. Isso é feito expondo cortes do cérebro a anticorpos rotulados que se conectam com enzimas localizadas apenas naqueles neurônios que contêm o neurotransmissor de interesse (ver Figura 5.20).

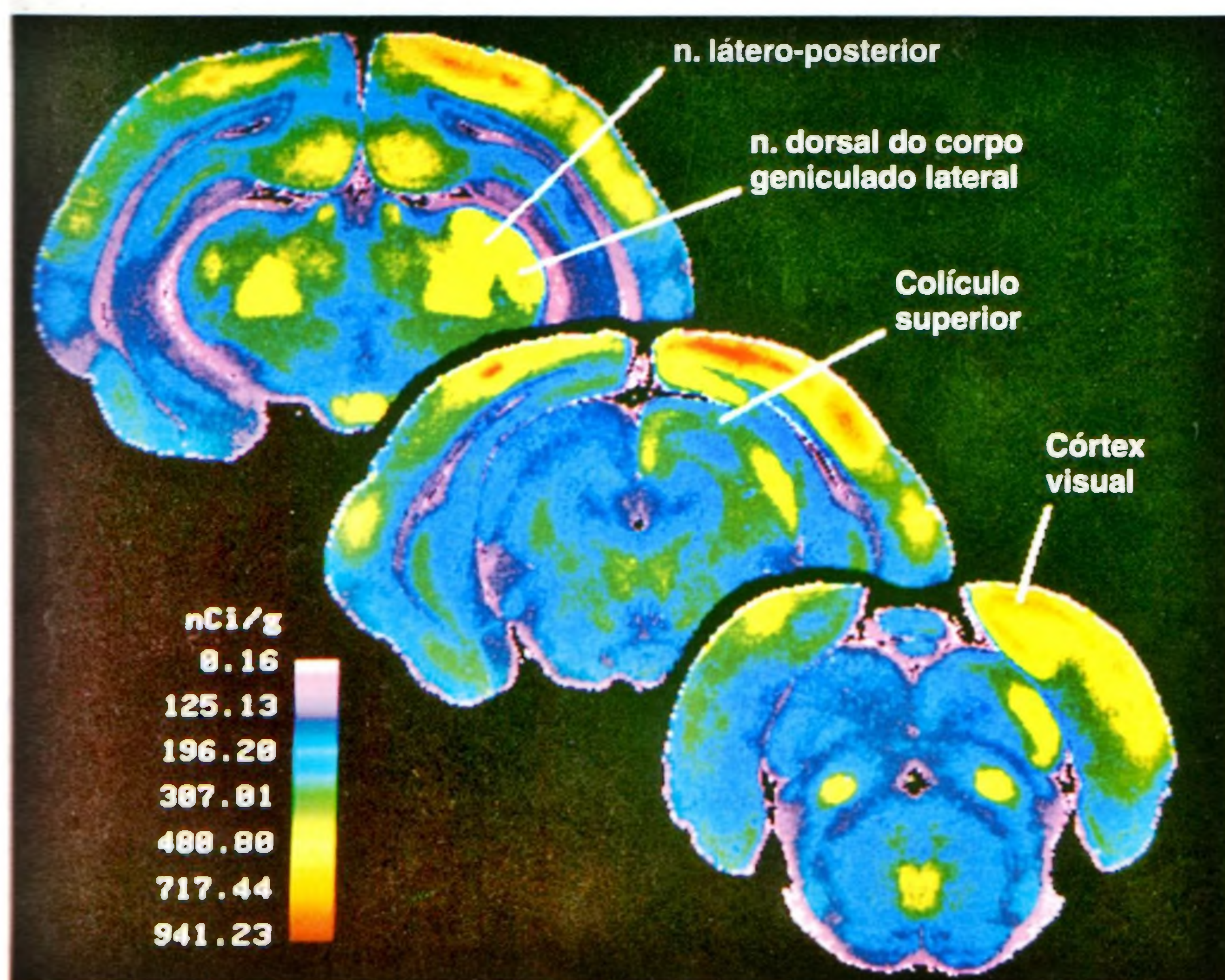


Figura 5.18 Técnica da 2-desoxiglicose. A acumulação de radioatividade é apresentada em três seções frontais do cérebro de um esquilo de Richardson. O indivíduo recebeu injeção de 2-desoxiglicose radioativa. A seguir, por 45 minutos, ele observou listas pretas e brancas iluminadas em seu olho esquerdo, enquanto o direito estava coberto. Como o sistema visual do esquilo é cruzado, a maior parte da radioatividade acumulou-se nas estruturas visuais do hemisfério direito (o hemisfério à sua direita). (Cortesia de Rod Cooper, Departamento de Psicologia, Universidade de Calgary.)

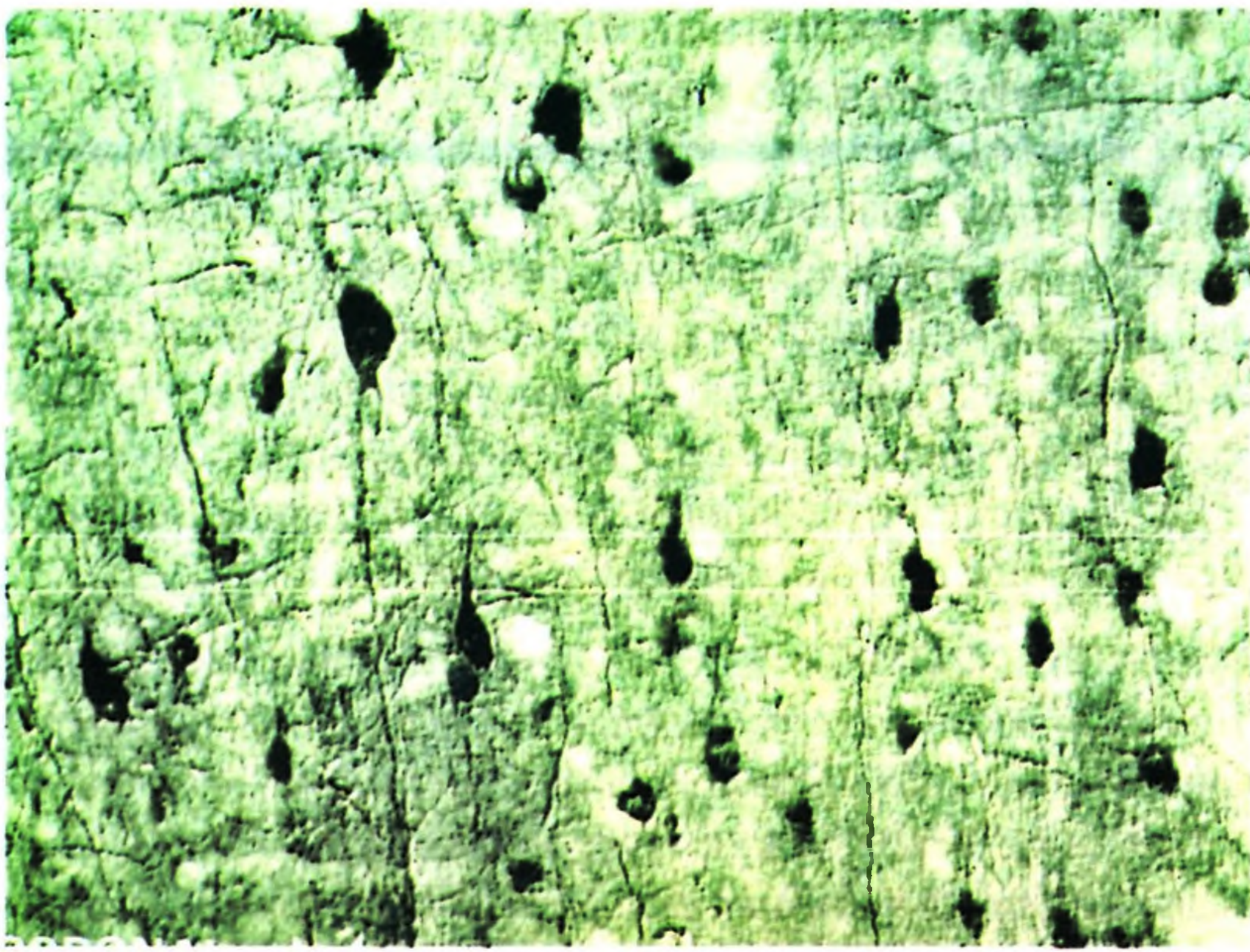


Figura 5.19 Imunocitoquímica. Esta secção do córtex visual de gato revela interneurônios inibitórios GABAérgicos que absorveram o anticorpo para o GABA. (Cortesia de Joanne Matsubara, Departamento de Oftalmologia, Universidade de British Columbia).

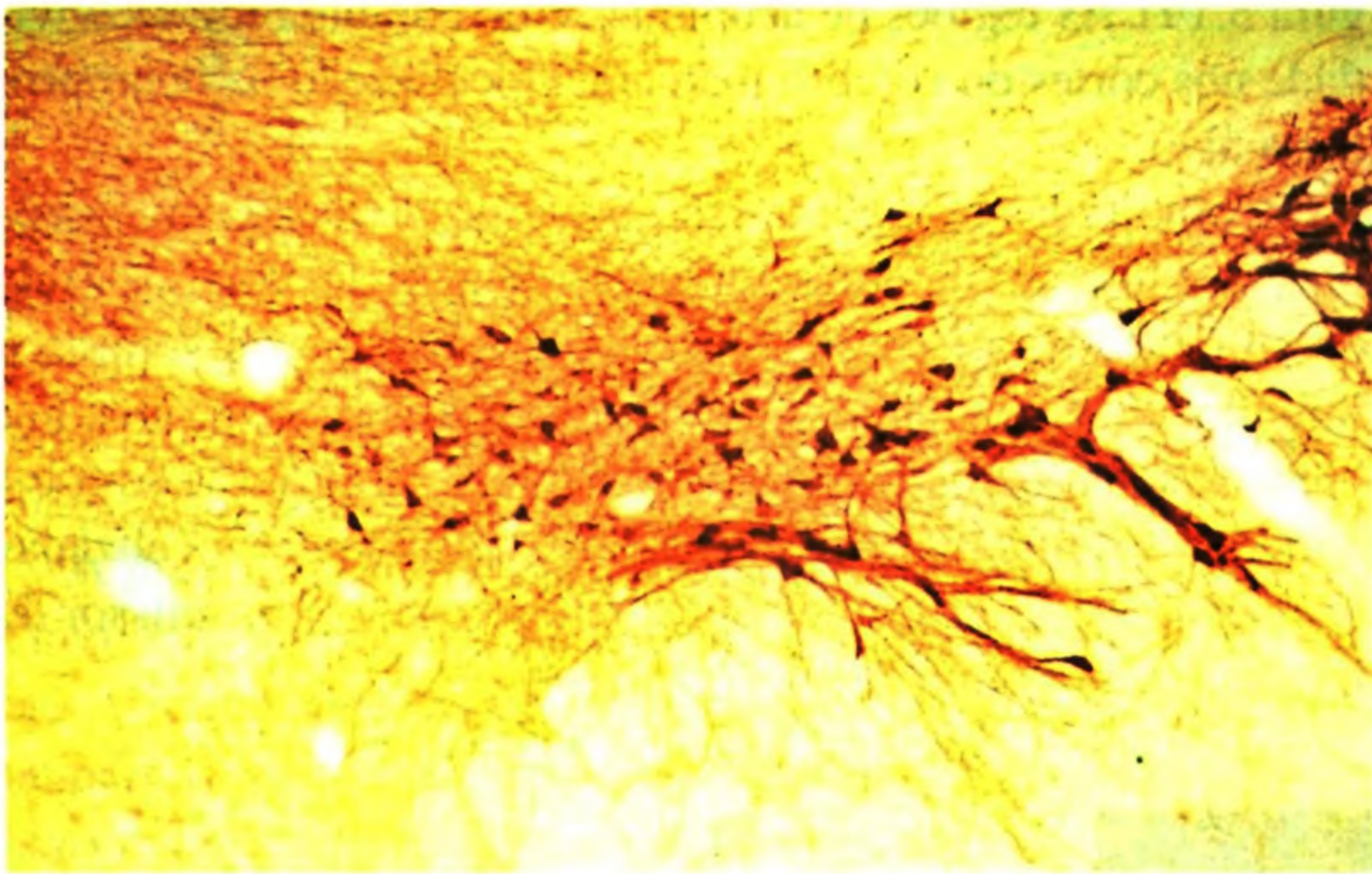


Figura 5.20 Imunocitoquímica. Esta secção da substância negra de rato revela neurônios dopaminérgicos que absorveram o anticorpo para tirosina hidroxilase, a enzima que converte tirosina em L-dopa. (Cortesia de Mark Klitenick e Chris Fibiger, Departamento de Psiquiatria, Universidade de British Columbia.)

HIBRIDIZAÇÃO *IN SITU* ■ Outra técnica para localizar peptídeos e proteínas no cérebro é a **hibridização *in situ***. Essa técnica aproveita o fato de que todos os peptídeos e proteínas são transcritos a partir de seqüências de bases nucleotídicas em filamentos de RNA mensageiro (ver Capítulo 2). As seqüências de bases nucleotídicas, que direcionam a síntese de muitas neuroproteínas, foram identificadas, assim como foram produzidos filamentos híbridos de RNAm com as seqüências complementares de bases de forma artificial. A hibridização *in situ* (ver Figura 5.21) envolve os seguintes passos: obtêm-se filamentos híbridos de RNA com a seqüência de bases complementar à do RNAm que direciona a síntese da neuroproteína-alvo. A seguir, os filamentos híbridos de RNA são rotulados com corante ou elemento radioativo. Finalmente, os cortes do cérebro são expostos aos filamentos híbridos de RNA; eles são conectados aos filamentos de RNAm complementares, marcando a localização de neurônios que liberam a neuroproteína-alvo.

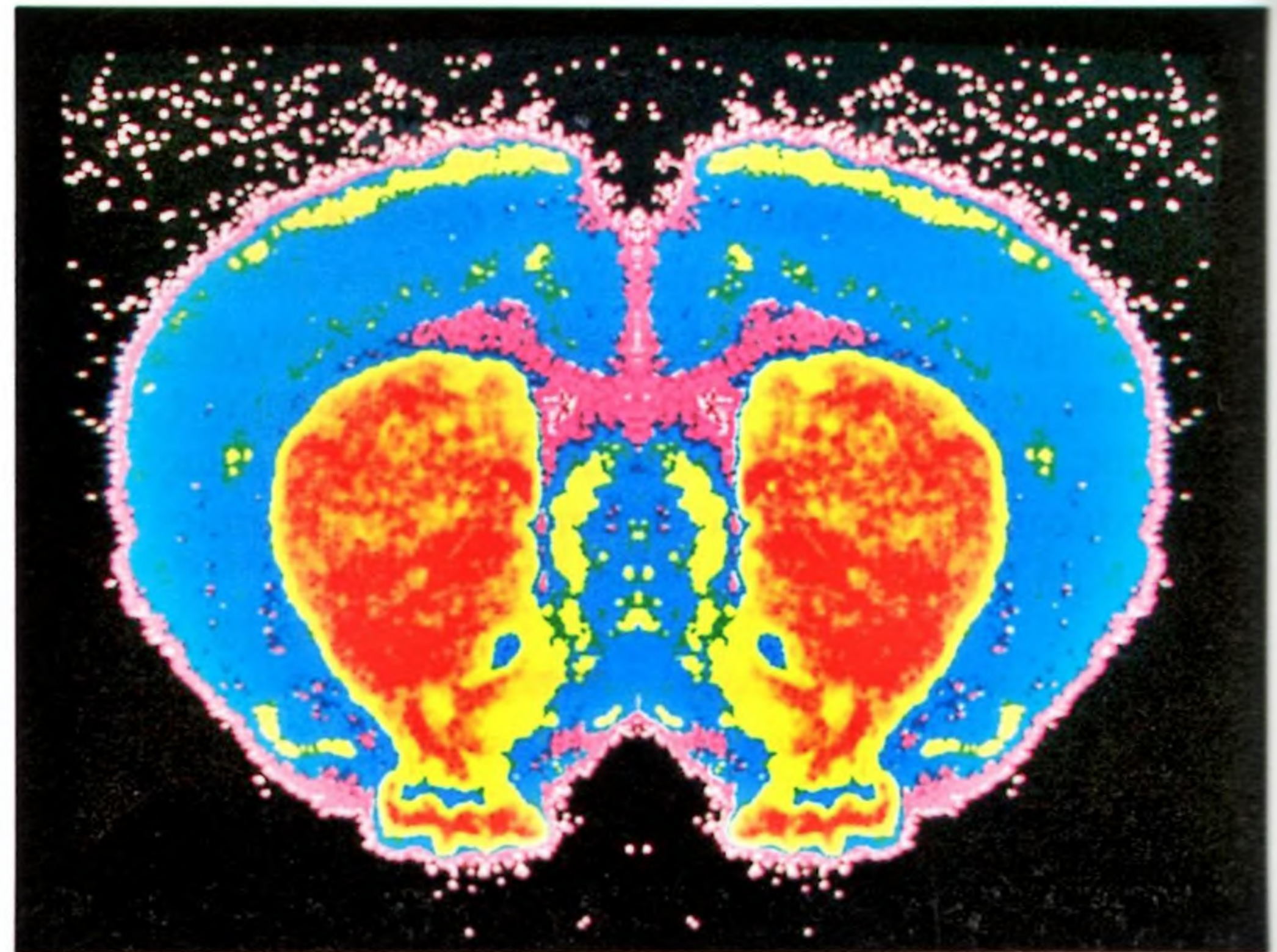


Figura 5.21 Hibridização *in situ*. Esta secção frontal colorida do cérebro de rato revela concentrações elevadas de expressão de RNAm para endorfina no estriado (em vermelho e amarelo). (Cortesia de Ningning Guo e Chris Fibiger, Departamento de Psiquiatria, Universidade de British Columbia.)

5.5 Engenharia genética

A genética é uma ciência que experimentou um progresso impressionante na última década. Os biopsicólogos estão colhendo os benefícios. Os métodos modernos da genética são amplamente aplicados hoje em dia na pesquisa biopsicológica. As técnicas de *knockout gênico** e de substituição de genes são duas delas.

* N. de R.T. Em português, nocaute gênico. Utilizaremos o termo knockout, em inglês, por ser universalmente empregado.

■ Técnicas de *knockout gênico*

As técnicas de *knockout gênico* são procedimentos para gerar organismos que não possuem determinado gene que está sendo investigado. Quando esses indivíduos são criados, esforços buscam identificar e investigar quaisquer anomalias neurais ou comportamentais observáveis que possam apresentar.

Camundongos (os mamíferos favoritos da pesquisa genética) produzidos por técnicas de *knockout gênico* são chamados de *camundongos knockout*. Esse termo seguidamente me faz sorrir, com imagens de camundongos com luvas de boxe passando em minha mente.

Há bastante entusiasmo com a tecnologia de *knockout gênico*; muitos estudos sobre ela estão em andamento. Entretanto, estudos comportamentais nesses camundongos podem ser mais difíceis de interpretar do que se pensava anteriormente

(por exemplo, Crusio, 1996; Gerlai, 1996; Lathé, 1996). Pelo menos três advertências foram levantadas. Primeiramente, a maioria das características de comportamento é influenciada pelas atividades de

muitos genes que interagem entre si. Conseqüentemente, a eliminação de determinada característica comportamental pela depleção de um gene pode, na melhor hipótese, identificar apenas pequena contribuição genética para o comportamento. Em segundo lugar, a eliminação de um gene, muitas vezes, influencia a expressão de outros. Como resultado, qualquer mudança observada no comportamento de camundongos *knockout* pode estar relacionada apenas, de forma indireta, com o gene depletado (Mogil, Yu e Basbaum, 2000). Por último, a expressão de genes pode ser influenciada pela experiência. Assim, os efeitos

da depleção de alguns genes dependem das experiências do camundongo (Crabbe, Wahlsten e Dudek, 1999).

■ Técnicas de substituição de genes

Atualmente, é possível substituir um gene por outro em camundongos (Tsien, 2000). As **técnicas de substituição de genes** abrem possibilidades interessantes para a pesquisa e para a terapia evolutiva. Por exemplo, os cientistas removeram genes patológicos de células humanas e os inseriram em camundongos (camundongos com material genético de outra espécie são chamados de **camundongos transgênicos**). Também é possível substituir um gene por outro idêntico, exceto pela adição de algumas bases capazes de agir como botão, ligando ou desligando o gene em resposta a certas substâncias químicas. Tais substâncias podem ativar ou suprimir um gene em determinado ponto do desenvolvimento ou em determinada estrutura cerebral (ver Gringrich e Roder, 1998).

As tecnologias de *knockout gênico* e de substituição de genes certamente são impressionantes. Quanto elas nos ensinarão sobre o desenvolvimento psicológico e quanto serão úteis no tratamento de transtornos cerebrais ainda está para ser determinado.



Revendo os Conceitos Aprendidos

Os métodos de pesquisa da biopsicologia ilustram um transtorno psicológico do qual muitos cientistas sofrem. Eu o chamo de “não-abreviafobia” – o medo de não abreviar algum termo. Para determinar se você dominou a Parte Um deste capítulo e está pronto para a Parte Dois, forneça o termo por extenso para cada uma das seguintes abreviações. As respostas corretas estão na parte inferior da página. Antes de continuar, revise o material relacionado com as suas respostas incorretas e omissões.

1. TC: _____
2. RM: _____
3. TEP: _____
4. 2-DG: _____
5. RMf: _____
6. MEG: _____
7. EEG: _____
8. PRE: _____
9. PEM: _____
10. EMG: _____

11. EOG: _____
12. NCP: _____
13. RCP: _____
14. ECG: _____
15. EKG: _____
16. IP: _____
17. IM: _____
18. IV: _____
19. SC: _____
20. 6-OHDA: _____

Respostas: (1) tomografia computadorizada; (2) imagem por ressonância magnética; (3) tomografia por emissão de positrons; (4) 2-desoxiglicose; (5) fMRI funcional; (6) magnetoencefalografia; (7) eletroencefalograma; (8) potencial relacionado a eventos; (9) potencial evocado médio; (10) eletromiografia; (11) eletrooculograma; (12) nível de condutividade da pele; (13) resposta de condutividade da pele; (14) eletrocardiograma; (15) eletrocardiograma; (16) intraperitoneal; (17) intramuscular; (18) intravenoso; (19) subcutânea; (20) 6-hidroxidopamina.

PARTE DOIS MÉTODOS DE PESQUISA COMPORTAMENTAL DA BIOPSIKOLOGIA

Voltamos nossa atenção agora aos métodos aplicados pelos biopsicólogos para estudar o sistema nervoso para aqueles que lidam com o lado comportamental da biopsicologia. Devido à invisibilidade inerente à atividade neuronal, o principal objetivo dos métodos em sua investigação é tornar observável aquilo que não pode ser observado. Em comparação, os principais objetivos dos métodos de pesquisa comportamental são controlar, simplificar e objetificar.

Um conjunto único de procedimentos desenvolvidos para a investigação de determinado fenômeno comportamental costuma ser chamado de **paradigma comportamental**. Cada paradigma comportamental compreende um método para produ-

zir o fenômeno comportamental sob investigação e um método para medi-lo de maneira objetiva.

Há uma tendência infeliz de subestimar o papel crítico que paradigmas comportamentais eficazes desempenham no progresso da neurociência e a capacidade e o esforço necessários para desenvolvê-los (ver Lederhendler e Schulkin, 2000). Talvez isso seja uma consequência da visibilidade do comportamento – todos parecemos subvalorizar aquilo que é familiar. Não cometa esse erro! Lembre-se de que o comportamento é a manifestação fundamental da atividade do sistema nervoso. Na análise final, o propósito de toda a atividade neuronal é produto do comportamento. Estudá-lo não é uma questão simples.

5.6

Testes neuropsicológicos

Normalmente, envia-se um paciente com suspeita de sofrer de alguma forma de disfunção do sistema nervoso a um *neurologista*. Este avalia as funções sensoriais e motoras simples. Mudanças mais sutis em funções perceptuais, emocionais, motivacionais ou cognitivas são o campo do *neuropsicólogo*.



Como os testes neuropsicológicos consomem muito tempo, costumam ser receitados apenas para pequena porção dos pacientes com lesões cerebrais. Isso é uma pena, pois os resultados podem ajudar pacientes com lesões cerebrais de três maneiras importantes: (1) auxiliando no diagnóstico de transtornos neurais, particularmente em casos em que a imagem cerebral, o EEG e os testes neurológicos mostraram-se ambíguos; (2) servindo como base para a orientação e o atendimento aos pacientes; (3) proporcionando uma base para avaliar a eficácia do tratamento e a seriedade de seus efeitos colaterais de forma objetiva.

Abordagem moderna dos testes neuropsicológicos

A natureza dos testes neuropsicológicos mudou radicalmente desde a década de 1950. De fato, a abordagem dominante de testes neuropsicológicos evoluiu em três fases distintas: a *abordagem de teste único*, a *abordagem da bateria de testes padronizados* e a *abordagem da bateria de testes individualizados* moderna.

ABORDAGEM DE TESTE ÚNICO ■ Antes da década de 1950, os poucos testes neuropsicológicos eram preparados para detectar a presença de lesões cerebrais. Em particular, o objetivo era discriminar pacientes com problemas psicológicos por lesões cerebrais estruturais daqueles que tinham problemas psicológicos frutos de alterações funcionais, em vez de estruturais, no cére-

bro. Essa abordagem não se mostrou bem-sucedida, em grande parte porque não era possível desenvolver um teste único sensível a todos os sintomas psicológicos variados e complexos que poderiam incidir sobre paciente com lesão cerebral.

ABORDAGEM DA BATERIA DE TESTES PADRONIZADOS

■ A abordagem da bateria de testes padronizados aos testes neuropsicológicos nasceu dos fracassos da abordagem de teste único. Por volta da década de 1960, era predominante. O objetivo permaneceu o mesmo – identificar pacientes com lesões cerebrais. Mas os testes envolviam baterias padronizadas em vez de teste único. A bateria de testes padronizados mais utilizada foi a *Halstead-Reitan Neuropsychological Battery*. A Halstead-Reitan é um conjunto de testes que tende a ser realizado de forma inferior por pacientes com lesões cerebrais, em relação a outros pacientes ou indivíduos-controle saudáveis; os escores em cada teste são somados para formar um único escore agregado. Este último, abaixo do ponto de corte estabelecido, leva a diagnóstico de lesão cerebral. A abordagem da bateria de testes padronizados mostrou-se apenas marginalmente bem-sucedida. As baterias de testes padronizados diferenciam, de forma eficaz, pacientes neurológicos de pacientes saudáveis, mas não são tão boas para diferenciar pacientes neurológicos de psiquiátricos.

ABORDAGEM DA BATERIA DE TESTES INDIVIDUALIZADOS

■ A abordagem da bateria de testes individualizados começou a ser usada rotineiramente em algumas instituições de elite de pesquisa neuropsicológica na década de 1960. Essa abordagem mostrou-se bastante bem-sucedida na pesquisa; logo se espalhou para a pesquisa clínica. Ela predomina atualmente na pesquisa de laboratório e na ala neurológica (ver Lezak, 1997; Strub e Black, 1997).

O objetivo dos testes neuropsicológicos atuais não é simplesmente identificar pacientes com lesões cerebrais, mas caracterizar a natureza dos déficits psicológicos de cada paciente com lesão cerebral. Como a abordagem da bateria de testes individualizados funciona? Ela normalmente começa da mesma forma para todos os pacientes: com bateria comum de testes selecionados pelo neuropsicólogo para indicar a natureza geral dos sintomas neuropsicológicos. Assim, dependendo dos resultados da bateria comum de testes, o especialista seleciona uma série de testes individualizados para cada paciente, na tentativa de caracterizar mais detalhadamente os sintomas gerais revelados pela bateria comum. Por exemplo, se a bateria de testes verificasse que um paciente tinha problemas de memória, os testes subsequentes incluiriam aqueles preparados para revelar a natureza específica desses problemas.

Os testes aplicados na abordagem da bateria de testes individualizados diferem em três aspectos em relação a testes anteriores. Em primeiro lugar, os testes mais novos são especificamente projetados para medir aspectos do funcionamento psicológico identificados pelas teorias modernas e pelos dados. Por exemplo, as teorias modernas e as evidências em que se baseiam sugerem que os mecanismos das memórias de longa e de curta durações são totalmente diferentes. Assim, os testes para pacientes com problemas de memória praticamente sempre envolvem testes específicos para as memórias de longa e de curta durações. Em segundo lugar, a interpretação dos testes seguidamente não se baseia inteiramente no desempenho do paciente. Em vez dos primeiros testes neuropsicológicos, os aplicados atualmente exigem, muitas vezes, que o neuropsicólogo avalie a estratégia cognitiva empregada pelo paciente ao realizar o teste. A lesão cerebral costuma mudar a estratégia que o paciente neuropsicológico usa para realizar um teste sem reduzir o escore geral. Em terceiro lugar, a abordagem da bateria de testes individualizados requer exame mais minucioso. Muitas vezes, são necessários habilidade e conhecimento para selecionar a bateria certa e expor os déficits de um paciente para identificar diferenças em estratégia cognitiva.

■ Bateria comum de testes neuropsicológicos

Como a abordagem de testes individualizados tipicamente envolve duas fases – bateria de testes gerais apresentada a todos os pacientes seguida da série de testes específicos individualizados para cada paciente – os seguintes exemplos de testes neurológicos são apresentados em duas subseções. Primeiramente, vêm alguns testes que, muitas vezes, são administrados como parte da bateria comum inicial de testes; depois, apresentamos alguns testes aplicados por neuropsicólogo para investigar, de forma mais profunda, determinados problemas revelados pela bateria comum.

INTELIGÊNCIA ■ Embora o *quociente de inteligência (QI)* constitua medida notoriamente pouco consistente para avaliar lesões cerebrais, um teste de inteligência geral quase sempre é

incluído na bateria de testes neuropsicológicos, apresentada rotineiramente a todos os pacientes. Muitas avaliações neuropsicológicas começam com a **Escala Wechsler de Inteligência para Adultos** (em inglês, *Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS*). Isso porque conhecer o QI de um paciente pode ajudar o neuropsicólogo a interpretar os resultados de outros testes. Além disso, o especialista habilidoso pode, às vezes, fazer inferências sobre a disfunção neuropsicológica do paciente a partir do padrão de déficits de vários subtestes da WAIS. Por exemplo, escores baixos em subtestes de habilidade verbal tendem a ser associados a lesões no hemisfério esquerdo, ao passo que lesões no hemisfério direito tendem a reduzir os escores em subtestes de desempenho. Os 11 subtestes da WAIS estão ilustrados na Tabela 5.1.

MEMÓRIA ■ O ponto frágil da WAIS é que ela, muitas vezes, não detecta déficits de memória, apesar de ter dois subtestes projetados especificamente para avaliar a memória.

O subteste de informação da WAIS avalia a memória de conhecimentos gerais (por exemplo, “Quem é a rainha Elizabeth?”).

Tabela 5.1 Os 11 subtestes da Escala Wechsler de Inteligência para Adultos (WAIS)

SUBTESTES VERBAIS

Informação Lêem-se para o indivíduo 29 questões de informação geral – por exemplo, “Quem é o presidente dos Estados Unidos?”

Repetição de dígitos Três dígitos são lidos para o indivíduo em intervalos de um segundo; solicita-se, então, que ele os repita na mesma ordem. Dois testes são realizados com três dígitos, quatro dígitos, cinco dígitos e assim por diante, até que o sujeito fracasse nas duas tentativas no mesmo nível.

Vocabulário Solicita-se que o indivíduo apresente a definição de uma lista de 35 palavras em dificuldade crescente.

Aritmética Apresentam-se ao indivíduo 14 questões de aritmética, para que ele as responda sem usar lápis ou papel.

Compreensão Solicita-se que o indivíduo responda 16 questões que testam sua capacidade de compreender princípios gerais – por exemplo, “Por que as pessoas devem votar?”.

Similaridades Apresentam-se pares de itens ao indivíduo, que deve explicar como os itens de cada par são similares.

SUBTESTES DE DESEMPENHO

Completar imagens O indivíduo deve identificar a parte importante que falta em 20 desenhos – por exemplo, o desenho de um esquilo sem o rabo.

Completar figuras Apresentam-se 10 conjuntos de desenhos ao indivíduo, para que ele os arranje de modo a contar uma história lógica.

Desenho de blocos Apresentam-se ao indivíduo blocos vermelhos em dois lados, brancos em dois lados e metade vermelhas e metade brancas nos outros dois. O indivíduo examina imagens de nove padrões e deve duplicá-las, arranjando os blocos de forma adequada.

Montagem de objetos O indivíduo deve montar as peças de quatro quebra-cabeças simples para formar objetos conhecidos.

Dígito-símbolo Apresenta-se ao indivíduo uma chave que serve para uma série de símbolos com um dígito diferente. Na mesma página, há uma série de dígitos e o indivíduo tem 90 segundos para escrever o símbolo correto, de acordo com a chave, juntamente com o máximo de dígitos possíveis.

Já o subteste concentrado na **repetição de dígitos** identifica a sequência mais longa de dígitos aleatórios que o paciente pode repetir corretamente 50% das vezes – a maioria das pessoas consegue repetir até sete dígitos. Entretanto, essas duas formas de memória estão entre as menos prováveis de sofrerem perturbações por lesões cerebrais – pacientes com perturbações graves na memória, muitas vezes, não apresentam déficits nos subtestes de informação ou de repetição de dígitos da WAIS. Seja como for, os problemas de memória raramente passam despercebidos. Quando presentes, eles podem ser detectados pelos outros testes, que são incluídos na bateria de testes comum, notados pelo neuropsicólogo durante discussões com o paciente ou relatados pelo paciente ou por sua família.

LINGUAGEM ■ Quando um paciente neuropsicológico completa a WAIS, déficits em seu uso da linguagem podem ser inferidos a partir de escore agregado baixo nos seis subtestes verbais. Se a WAIS não for realizada, os pacientes podem ser rapidamente triados para déficits relacionados com a linguagem com o **teste de fichas** (*token test*). Vinte fichas de duas formas diferentes (quadrados e círculos), de dois tamanhos diferentes (grandes e pequenas) e de cinco cores diferentes (brancas, pretas, amarelas, verdes e vermelhas) são colocadas em uma mesa na frente do indivíduo. O teste começa com o examinador lendo instruções simples – por exemplo, “toque um quadrado vermelho”. O indivíduo tenta segui-las. A seguir, o teste avança para instruções mais difíceis, como “toque o círculo vermelho pequeno e depois o quadrado verde grande”. Finalmente, o indivíduo deve ler as instruções em voz alta e segui-las.

LATERALIZAÇÃO DA LINGUAGEM ■ É comum que um hemisfério participe mais do que o outro de atividades relacionadas com a linguagem. Na maioria das pessoas, o hemisfério esquerdo é dominante para a linguagem. Em outras, o hemisfério direito domina. Um teste de lateralização da linguagem, muitas vezes, é incluído no teste comum, pois saber qual hemisfério é dominante para a linguagem é útil na interpretação de resultados de outros testes. Além disso, um teste de lateralização da linguagem quase sempre é apresentado aos pacientes antes de qualquer cirurgia que possa invadir as áreas corticais da linguagem. Os resultados servem para planejar a cirurgia, evitando as áreas da linguagem, se possível.

Dois testes de lateralização da linguagem são bastante usados. O teste de sódio amital (Wada, 1949) é um deles; o teste de escuta dicótica (Kimura, 1973) é o outro.

O **teste do sódio amital** é feito injetando-se o anestésico sódio amital na artéria carótida esquerda ou direita, o que anestesia temporariamente o hemisfério *ipsilateral* (do mesmo lado) enquanto deixa o hemisfério *contralateral* (do lado oposto) quase sem ser afetado. Vários testes do funcionamento da linguagem são administrados rapidamente enquanto o hemisfério *ipsilateral* está anestesiado. *Mais adiante, o processo é repetido para o outro lado do cérebro. Quando a injeção está no lado dominante para a linguagem, o paciente fica completamente mudo por aproximadamente dois minutos. Quando a injeção está no lado não-dominante, ocorrem apenas alguns pequenos pro-*

blemas de fala. Como o teste do sódio amital é invasivo, ele somente pode ser administrado por razões médicas – normalmente para determinar o hemisfério dominante para a linguagem antes de uma cirurgia cerebral.

Na versão padrão do **teste de escuta dicótica**, apresentam-se seqüências faladas de números aos indivíduos por meio de fones de ouvido estereofônicos. Três números são apresentados a um ouvido enquanto outros três são verbalizados ao outro. Então, o indivíduo deve relatar o máximo dos seis números que conseguir. Kimura verificou que os indivíduos relatam corretamente mais números que ouvem no ouvido contralateral ao seu hemisfério dominante para a linguagem, conforme determinado pelo teste do sódio amital.

■ Testes de funções neuropsicológicas específicas

Após a análise dos resultados do desempenho do paciente neuropsicológico na bateria de testes comum, o neuropsicólogo seleciona uma série de testes específicos para esclarecer a natureza dos problemas gerais expostos pela bateria comum. Existem milhares de testes que podem ser selecionados. Esta seção descreve alguns deles e menciona algumas das considerações que podem influenciar a sua seleção.



MEMÓRIA ■ Após a bateria de testes comum descobrir algum problema de memória, pelo menos quatro questões fundamentais devem ser respondidas em relação ao problema: (1) o problema de memória envolve a *memória de curta duração*, a *memória de longa duração*, ou ambas? (2) Os déficits de memória são *anterógrados* (afetam a retenção de coisas apreendidas após a lesão), *retrógrados* (afetam a retenção de coisas apreendidas antes da lesão), ou ambos? (3) Os déficits de memória de longa duração envolvem a *memória semântica* (memória para o conhecimento do mundo) ou a *memória episódica* (memória para experiências pessoais)? (4) Os déficits na memória de longa duração são déficits de *memória explícita* (memórias das quais o paciente está consciente e, portanto, consegue expressar verbalmente), *memória implícita* (memórias demonstradas por melhor desempenho do paciente sem que ele esteja consciente delas), ou ambas?

Muitos pacientes amnésicos apresentam déficits graves na memória explícita sem qualquer forma de déficit na implícita (Curran e Schacter, 1997). Os **testes de repetição e pré-ativação** mostraram-se instrumentais na avaliação e no estudo desse padrão. Os pacientes primeiramente examinam e estudam uma lista de palavras, sem que seja pedido a eles para memorizá-los. Mais adiante, devem completar uma lista de *fragmentos de palavras*, muitos dos quais fragmentos de palavras da lista inicial. Por exemplo, se a palavra “púrpura” estava no teste inicial, “*pu _ p _ _*” poderiam ser os fragmentos do teste. Os pacientes amnésicos freqüentemente completam os fragmentos tão bem quanto os indivíduos-controle. Esta é a parte realmente importante – eles não têm consciência de nenhuma das palavras da lista inicial ou de jamais ter visto qualquer lista. Em

outras palavras, eles apresentam boa memória implícita de experiências sem ter memórias explícitas delas.

LINGUAGEM ■ Se o paciente neuropsicológico apresenta déficits relacionados com a linguagem na bateria de testes comum, administra-se uma série de testes complexos para esclarecer a natureza do problema. Por exemplo, se há um problema de fala, podem ocorrer três coisas fundamentalmente diferentes: problemas de *fonologia* (regras que governam os sons da linguagem), de *sintaxe* (gramática da linguagem) ou de *semântica* (significados da linguagem). Como os pacientes com lesões cerebrais podem ter um desses problemas, mas não possuir os outros, é imperativo que o teste de todos os pacientes neuropsicológicos com problemas de fala inclua testes de cada uma dessas três capacidades (Saffran, 1997).

A leitura em voz alta pode ser perturbada de diferentes maneiras por lesões cerebrais. Nesse caso, testes de acompanhamento devem ser empregados para diferenciar os padrões de perturbação (Coslett, 1997). Alguns pacientes *disléxicos* (apresentam problemas de leitura) lembram das regras de pronúncia, mas têm dificuldade para pronunciar palavras que não seguem as regras e devem ser pronunciadas a partir da memória da palavra específica. Outros pacientes *disléxicos* pronunciam palavras familiares simples com base na memória, mas perderam a capacidade de aplicar as regras de pronúncia.

FUNÇÃO DO LOBO FRONTAL ■ Lesões nos lobos frontais são comuns; o *Wisconsin Card Sorting Test* (ver Figura 5.22) é um componente de muitas baterias de testes individualizados, pois é sensível a lesões no lobo frontal (Kimberg, D'Esposito e Farah, 1997). Em cada carta do teste de Wisconsin, há um símbolo, ou dois, três, quatro símbolos iguais. Os símbolos são triângulos, estrelas, círculos ou cruzes; todos são verdes, vermelhos, amarelos ou azuis. No começo do teste, o paciente observa quatro cartas-estímulo, que diferem em forma, cor ou número. A tarefa é separar as cartas corretamente de um baralho para pilhas em frente à carta-estímulo. Entretanto, o paciente não sabe se deve selecionar por forma, cor ou número. Ele começa experimentando e é informado, após cada carta ser posicionada, se ela foi colocada corretamente ou incorretamente. No começo, a tarefa é aprender a separar por cor. Depois que o paciente acerta várias respostas consecutivas, o princípio muda para forma ou número sem qualquer indicação além do fato de que as respostas baseadas na cor tornam-se incorretas. Depois

disso, cada vez que um novo princípio de seleção é aprendido, o princípio muda.

Os pacientes com lesões no lobo frontal seguidamente continuam a selecionar cartas com base no mesmo princípio por 100 ou mais vezes após ele haver ficado incorreto. Eles parecem ter grande dificuldade para aprender e lembrar que as diretrizes que anteriormente eram adequadas para um comportamento eficaz não são mais apropriadas. Esse problema é chamado de *perseveração*.

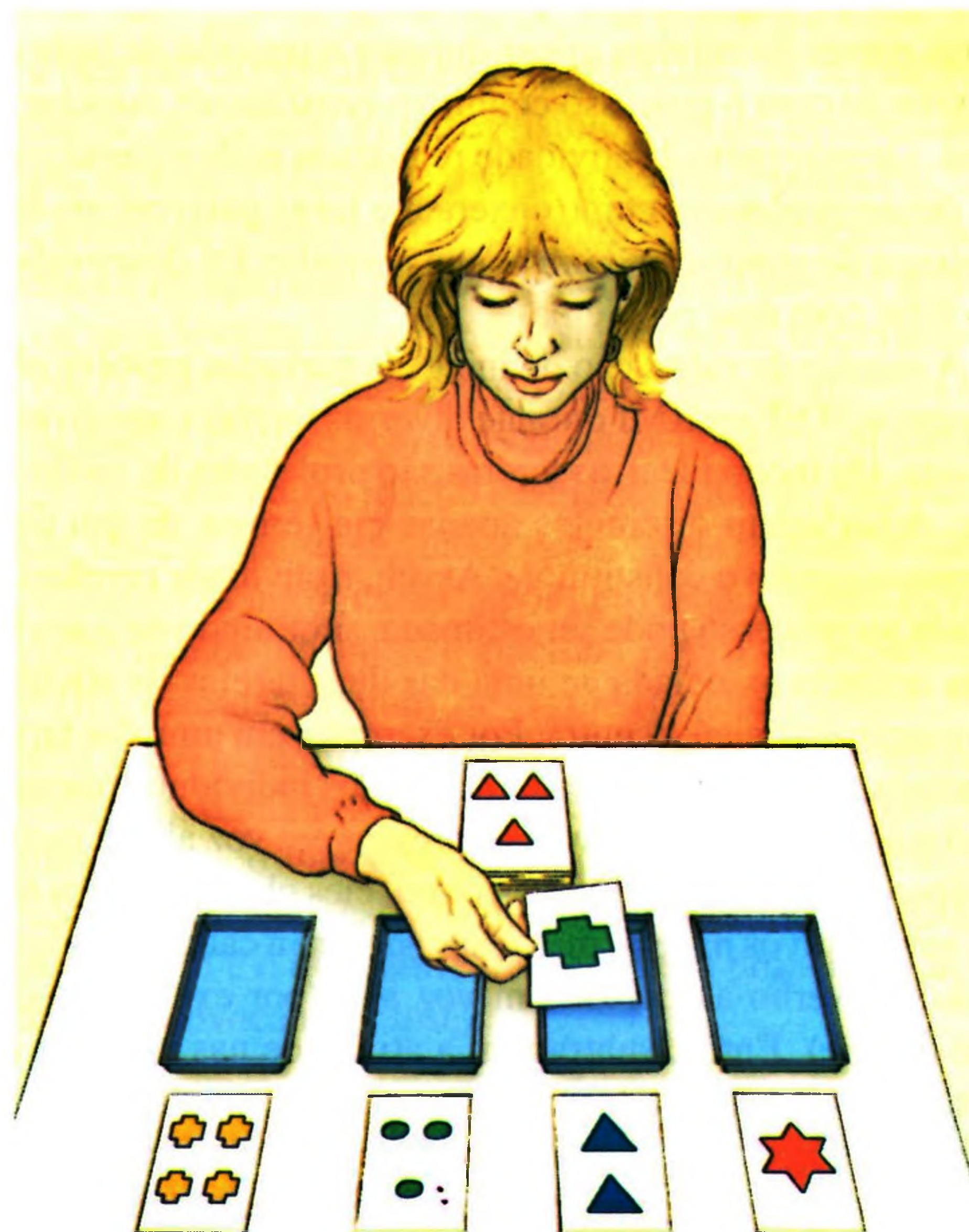


Figura 5.22 O *Wisconsin Card Sorting Test*. Esta mulher está começando o teste. Em frente de qual das quatro cartas-estímulo ela deveria colocar a primeira carta? Ela deve experimentar até que aprenda o princípio – cor, forma ou número – que deve guiar a sua escolha. Após ter posicionado uma carta, diz-se a ela se a escolha está correta ou não.

5.7 Métodos comportamentais da neurociência cognitiva

A **neurociência cognitiva** baseia-se em dois pressupostos relacionados (ver Sarter, Berntson e Cacioppo, 1996). A primeira premissa é que cada processo cognitivo complexo resulta da atividade combinada de processos cognitivos simples, os **processos cognitivos**

constituintes. A segunda premissa refere que cada processo cognitivo constituinte é mediado pela atividade neural em determinada área do cérebro. Um dos principais objetivos da neurociência cognitiva é identificar as partes do cérebro que mediam vários processos cognitivos constituintes.

Com o papel central desempenhado pela TEP e pela RMf na vanguarda da pesquisa em neurociência, a **técnica de subtração de imagens pareadas** tornou-se um dos principais métodos de pesquisa comportamental na pesquisa da neurociência cognitiva (ver Posner e Raichle, 1994). Deixe-me ilustrar esta técnica com o exemplo de um estudo de TEP do processamento de palavras únicas, realizado por Petersen e colaboradores (1988). Eles queriam localizar as partes do cérebro que possibilitam que determinado indivíduo faça uma associação de palavras (responder a uma palavra impressa dizendo uma palavra relacionada). Talvez, você pense que seja fácil fazer com que um indivíduo associe palavras enquanto a imagem de TEP do seu cérebro é registrada. O problema dessa abordagem é que muitas partes do cérebro ativas durante o período de teste não têm relação com o processo cognitivo constituinte associar palavras. Grande parte da atividade registrada pode estar associada a outros processos, como enxergar e ler as palavras, ou falar. A técnica de subtração de imagens pareadas foi desenvolvida para lidar com esse problema.

A técnica de subtração de imagens pareadas envolve obter imagens de TEP ou RMf durante diversas tarefas cognitivas diferentes. De modo ideal, as tarefas são projetadas de modo que pares delas sejam diferentes apenas em termos de um único processo cognitivo constituinte. Assim, a atividade cerebral associada ao processo pode ser estimada, subtraindo-se a atividade da imagem associada de uma das duas tarefas da atividade da imagem associada à outra. Por exemplo, em uma das tarefas no estudo de Petersen e colaboradores, os indivíduos passaram um minuto lendo substantivos impressos em voz alta, à medida que apareciam em uma tela. Em outra, eles observaram os mesmos substantivos na tela, mas responderam a cada um deles dizendo um verbo associado em voz alta (por exemplo, *caminhão-dirigir*). Então, subtraíram a atividade nas imagens que registraram durante as duas tarefas para obter uma *imagem da diferença*, que ilustra as áreas do cérebro especificamente envolvidas no processo cognitivo constituinte de formar a associação de palavras. A atividade associada a fixar os olhos na tela, a ver os substantivos, a dizer as palavras, e assim por diante, foi eliminada pela subtração (ver Figura 5.23).

Outro problema envolvido em usar TEP e RMf para localizar processos cognitivos constituintes é o *ruído* associado a eventos cerebrais aleatórios que ocorrem durante o teste – por exemplo, pensar sobre um ataque repentino de fome, notar uma mosca sobre a tela ou pensar se o teste vai demorar muito. O ruído criado por eventos como esses pode ser reduzido de forma

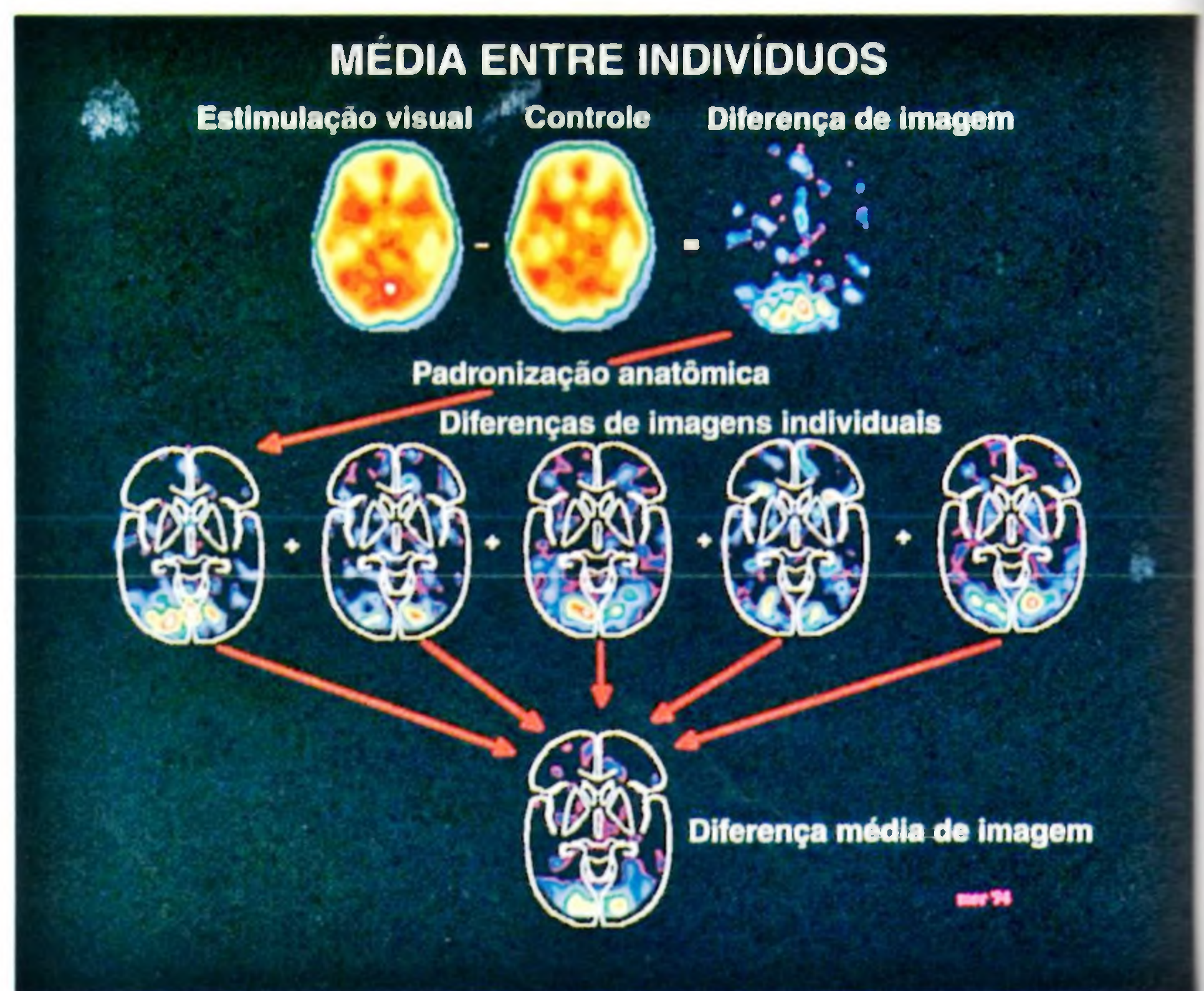


Figura 5.23 A técnica de subtração de imagens pareadas, normalmente empregada em neurociência cognitiva. Aqui, vemos que o cérebro de um indivíduo está ativo quando ele olha um padrão de tabuleiro de damas piscante (condição de estimulação visual). Entretanto, se a atividade transcorreu enquanto o indivíduo observava uma tela branca (condição de controle) for subtraída, torna-se aparente que a percepção do padrão do tabuleiro piscante estava associada ao aumento na atividade. Aliás, aumento bastante restrito ao lobo occipital. Calculou-se a média das imagens das diferenças individuais de cinco indivíduos para produzir a imagem da diferença média. (Varredura de TEP, cortesia de Marcus Raichle, Mallinckrodt Institute of Radiology, Washington University Medical Center.)

significativa com uma técnica discutida anteriormente neste capítulo: a *média de sinais*. Fazendo a média das imagens da diferença, obtidas de repetições dos mesmos testes, os pesquisadores podem aumentar em grande parte a *razão sinal-ruído*. É prática-padrão calcular a média de imagens obtidas de vários indivíduos. A imagem da diferença média resultante enfatiza áreas de atividade comuns à maioria dos indivíduos e diminui a ênfase em áreas peculiares a poucos (ver Figura 5.23). Entretanto, tal procedimento de calcular médias pode levar a um problema sério: se dois indivíduos tiveram padrões específicos, mas diferentes, de atividade cortical, a imagem média revelaria pouco sobre cada um deles.

5.8

Paradigmas biopsicológicos de comportamento animal

Exemplos valiosos de paradigmas comportamentais para estudar a biopsicologia de animais laboratório são apresentados aqui sob três categorias: (1) paradigmas para a avaliação de comportamentos comuns a uma espécie, (2) paradigmas de

condicionamento tradicionais e (3) paradigmas de aprendizagem animal seminatural. Em cada caso, o foco está nos métodos de estudar o comportamento do rato de laboratório, a espécie mais comum da pesquisa biopsicológica.

■ Paradigmas de avaliação de comportamentos comuns a uma espécie

Muitos dos paradigmas comportamentais aplicados na pesquisa biopsicológica servem para estudar comportamentos comuns a determinada espécie. Os **comportamentos comuns a uma espécie** são apresentados por quase todos os membros da espécie, ou pelos menos por todos aqueles de mesma idade e sexo. Comportamentos comuns a determinada espécie comumente estudados incluem limpar-se, nadar, comer, beber, copular, lutar e construir ninhos. Aqui, são descritos os testes de campo aberto, de comportamento agressivo e defensivo e de comportamento sexual.

O TESTE DE CAMPO ABERTO ■ No teste de campo aberto, coloca-se o indivíduo em uma grande câmara vazia. Então, registra-se a sua atividade. É comum medir a atividade geral com um registrador de atividade automatizado ou desenhando linhas no chão da câmara e contando o número de vezes que as linhas são cruzadas durante o teste. Também é comum no teste de campo aberto contar o número de *bolos fecais* (montes de excremento) que o animal produz durante o teste. Escores de atividade baixa e contagens altas de bolos fecais indicam frequentemente medo. Ratos com medo são bastante **tigmotáxicos**, ou seja, eles raramente se aventuram para longe das paredes da câmara de teste e raramente realizam atividades como a de se levantar sobre as patas traseiras ou de se limpar. Os ratos, muitas vezes, ficam com medo logo após serem colocados em um campo aberto estranho. Esse medo normalmente diminui com a exposição repetida ao mesmo campo aberto.

TESTES DE COMPORTAMENTO AGRESSIVO E DEFENSIVO ■ Padrões típicos de comportamento agressivo e defensivo podem ser observados e medidos durante encontros de combate entre o rato macho dominante de uma colônia estabelecida e um rato intruso menor (ver Blanchard e Blanchard, 1988). Isso se chama de **paradigma de colônia e intruso**. Os comportamentos do macho dominante são considerados agressivos e os do infeliz intruso, defensivos. O macho dominante da colônia (o *macho alfa*) aproxima-se do intruso de lado, com o pêlo ereto. Quando está próximo do intruso, ele tenta desequilibrá-lo e morder as suas costas e laterais. O defensor tenta proteger suas costas e laterais, erguendo-se em suas patas traseiras e empurrando o atacante com suas patas dianteiras ou rolando sobre as costas. Assim, a piloereção, a aproximação lateral e as mordidas nas costas e lados indicam agressão coespecífica no rato, ao passo que o congelamento, o boxe (levantar-se e empurrar) e rolar sobre o próprio corpo indicam defesa.

Alguns testes de comportamento defensivo em ratos avaliam a reatividade ao experimentador em vez de a outro rato. Por exemplo, é comum avaliar-se a resistência de um rato a ser pego – nenhuma resistência como a categoria mais baixa e morder como a mais alta – e usar o escore como medida de defesa (Kalynchuk e cols., 1997).

O **labirinto em cruz elevado**, labirinto com quatro braços em forma de cruz normalmente montado 50 centímetros

acima do chão, é um teste de defesa que serve comumente para estudar os efeitos *ansiolíticos* (que reduzem a ansiedade) de drogas em ratos. Dois dos braços do labirinto possuem laterais e dois não. A medida da defesa, ou da ansiedade, é a proporção de tempo que os ratos passam nos braços protegidos em oposição aos braços expostos. Muitas drogas ansiolíticas estabelecidas aumentam, de maneira significativa, a proporção de tempo que os ratos passam nos espaços abertos (ver Pellow e cols., 1985); da mesma forma, muitas drogas novas que se mostram eficazes em reduzir a defesa dos ratos no labirinto acabam servindo para o tratamento da ansiedade em humanos.



TESTES DE COMPORTAMENTO SEXUAL ■ A maioria das tentativas de estudar as bases fisiológicas do comportamento sexual de ratos concentra-se no próprio ato copulatório. O macho monta na fêmea por trás e segura a sua parte posterior. Se a fêmea é receptiva, ela responde adotando a postura de **lordose**, ou seja, levanta a sua parte posterior no ar, dobra suas costas em U e desvia a cauda para o lado. Durante algumas cópulas, o macho insere o pênis na vagina da fêmea, a **intromissão**. Após a intromissão, o macho desmonta saltando para trás. Ele, então, retorna alguns segundos depois para montar novamente e realizar outra intromissão. Após aproximadamente 10 ciclos, o macho monta, intromete e **ejacula** (ejeta o seu esperma).

Três medidas comuns do comportamento sexual do rato macho são o número de montadas necessário para alcançar a intromissão, o número de intromissões necessário para chegar à ejaculação e o intervalo entre a ejaculação e o reinício da montada. A medida mais comum de comportamento sexual da fêmea do rato é o **quociente de lordose** (a proporção de montadas que provocam lordose).

■ Paradigmas de Condicionamento Tradicionais

Os paradigmas de aprendizagem desempenham papel importante na pesquisa biopsicológica por três razões. A primeira diz respeito ao fato de a aprendizagem ser um fenômeno de grande interesse para os psicólogos. A segunda é que os paradigmas de aprendizagem proporcionam uma tecnologia eficaz para produzir e controlar o comportamento animal. Como os animais não podem seguir as instruções do experimentador, muitas vezes é necessário treiná-los para que se comportem de maneira consistente com os objetivos do experimento. A terceira razão é a possibilidade de inferir muita coisa sobre o estado sensorial, motor, motivacional e cognitivo do animal a partir de sua capacidade de aprender e de realizar várias respostas.

Se você já cursou alguma disciplina de psicologia, provavelmente está familiarizado com os paradigmas de condicionamento pavloviano e operante. No **paradigma de condicionamento pavloviano**, o experimentador combina um estímulo que inicialmente era neutro, o *estímulo condicionado* (por exemplo, som ou luz) com o *estímulo não-condicionado* (por exemplo pó de carne) – estímulo que produz *resposta não-con-*

dicionada (reflexa) (por exemplo, salivação). Como resultado dessas combinações, o estímulo condicionado adquire a capacidade de, quando administrado sozinho, produzir *resposta condicionada* (por exemplo, salivação) – resposta que muitas vezes, mas nem sempre, assemelha-se à resposta não-condicionada.

No **paradigma de condicionamento operante**, a taxa em que determinada resposta voluntária (como pressionar uma alavanca) é emitida pelo animal é aumentada por *reforço* ou diminuída por *punição*. Um dos paradigmas de condicionamento operante mais usados em biopsicologia é o de auto-estimulação. No **paradigma de auto-estimulação**, o animal pressiona uma alavanca para receber uma estimulação elétrica em determinados locais de seu cérebro. As estruturas do cérebro que dão suporte à auto-estimulação são os *centros de prazer*.

■ Paradigmas de aprendizagem animal seminatural

Além dos paradigmas de condicionamento pavloviano e operante, os biopsicólogos aplicam paradigmas de aprendizagem animal projetados especificamente para imitar situações



que o animal possa encontrar em seu ambiente natural (ver Gerlai e Clayton, 1999). O desenvolvimento desses paradigmas nasceu, em parte, do pressuposto razoável de que algumas formas de aprendizagem

tendem a beneficiar a sobrevivência do animal no meio selvagem e têm mais probabilidade de se desenvolverem mais e de estarem relacionadas de forma mais direta com mecanismos neuronais inatos. A seguir, apresentamos quatro paradigmas de aprendizagem seminatural comuns: aversão condicionada a sabores, labirinto radial, labirinto aquático de Morris e enterrar defensivo condicionado.

AVERSÃO CONDICIONADA A SABORES ■ A **aversão condicionada a sabores** se desenvolve em relação a sabores de alimentos cujo consumo foi seguido por doenças (ver Garcia e Koelling, 1966). No experimento padrão de aversão condicionada a sabores, ratos recebem uma substância *emética* (droga que induz náuseas) após consumirem alimento com sabor desconhecido. Com base nesse experimento de condicionamento único, os ratos aprendem a evitar o sabor.

A capacidade dos ratos de aprender facilmente a relação entre determinado sabor e doenças subseqüentes aumenta inquestionavelmente as suas chances de sobrevivência no ambiente natural, onde substâncias potencialmente comestíveis não são analisadas de forma rotineira por agências governamentais. Os ratos e muitos outros animais são *neofóbicos* (medo de coisas novas); assim, quando encontram um alimento novo, eles o consomem apenas em quantidades pequenas. Se ficam doentes depois, não o consumirão novamente. Aversões condicionadas também são desenvolvidas a sabores familiares. Essas normalmente exigem mais de um único experimento para serem aprendidas.

Os seres humanos também desenvolvem aversões condicionadas a sabores. Pacientes de câncer relatam desenvolver aver-

sões a alimentos consumidos antes da quimioterapia. Tais alimentos chegam a produzir náuseas (Bernstein e Webster, 1980). Muitos de vocês poderão testemunhar, com base em experiências pessoais, a eficácia de aversões condicionadas a sabores. Ainda tenho lembranças vívidas de um antigo *ponche de laboratório* que consumi em excesso após comer duas fatias de *torta de frutas*, mas isso é outra história – ainda que particularmente colorida.

As seguintes palavras comunicam o quanto o estudo da aversão condicionada ao sabor mudou o pensamento dos psicólogos em relação ao condicionamento:

A década de 1950 foi uma época de dança, refrigerante no bar, cortes de cabelo militares e filmes no *drive-in*. No laboratório de comportamento animal, o momento era de pressionar alavancas, bicar chaves e de movimentos em resposta a luzes piscantes, a tons e a padrões geométricos. Então, veio o *rock'n'roll* e a descoberta da aversão condicionada a sabores: nada ficou igual depois disso.

A descoberta da aversão condicionada a sabores desafiou três princípios amplamente aceitos da aprendizagem (ver Ruvsky e Garcia, 1970). Eles se baseavam na pesquisa sobre os paradigmas do condicionamento operante tradicional e pavloviano. Em primeiro lugar, desafiou a visão de que o condicionamento animal sempre é um processo gradual, passo a passo, pois aversões fortes ao sabor podem ser estabelecidas em apenas um experimento. Em segundo, mostrou que a *contigüidade temporal* não é essencial para o condicionamento; os ratos adquirem aversões a sabores mesmo quando não ficam doentes até algumas horas depois de comer. Em terceiro, a evidência da aversão condicionada desafiou o *princípio da equipotencialidade* – visão de que o condicionamento ocorre basicamente da mesma maneira, independentemente dos estímulos e respostas sob investigação. Os ratos parecem ter evoluído para aprender associações entre sabores e doenças com facilidade. Somente com grande dificuldade eles aprendem relações entre a cor da comida e a náusea ou entre alimentos e choques nos pés.

LABIRINTO RADIAL ■ O labirinto radial baseia-se nas capacidades espaciais dos roedores, que são bem desenvolvidas. A sobrevivência dos ratos no meio selvagem depende de sua capacidade de se orientar rápida e precisamente pelo seu ambiente e de aprender quais os lugares com probabilidade de haver comida e água. Essa tarefa é muito mais complexa para um roedor do que para nós. A maioria de nós obtém comida de locais onde o suprimento é repostado. Vamos ao supermercado com a confiança de que encontraremos comida suficiente para satisfazer as nossas necessidades. Em comparação, o rato que busca alimento deve aprender e lembrar onde provavelmente haja pedaços de comida, mas também quais desses locais foram exauridos para não voltar a eles tão cedo. Projetado por Olson e Samuelson (1976) para estudar essas capacidades espaciais, o **labirinto radial** (ver Figura 5.24) é uma estrutura com braços – normalmente oito ou mais – projetados no sentido radial a partir de um ponto de partida central. Ao final de cada braço, há um pote para comida, que pode ou não conter a isca, dependendo do propósito do experimento.

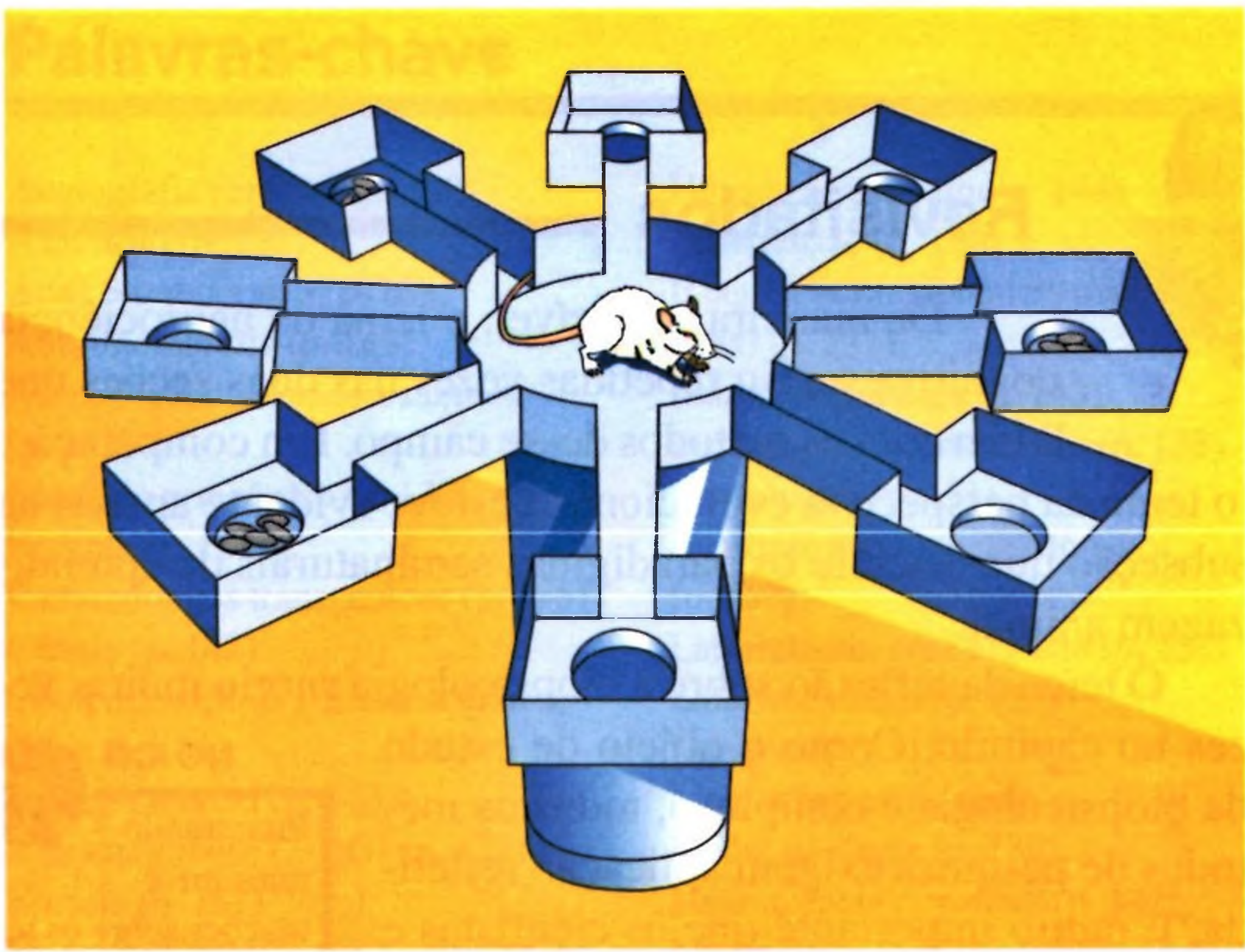



Figura 5.24 Labirinto radial.

Em uma versão do paradigma do labirinto radial, ratos são colocados diariamente em um labirinto com iscas sempre nos mesmos braços. Após alguns dias de experimento, os ratos raramente visitam braços sem comida, e raramente visitam mais de uma vez no mesmo dia braços que tinham comida – mesmo quando procedimentos de controle impossibilitam que eles reconheçam odores deixados durante visitas anteriores a um braço, ou que façam visitas em uma seqüência esquemática. Como os braços são idênticos, os ratos devem orientar-se no labirinto tomando como referência pistas externas da sala. Assim, o seu desempenho pode ser atrapalhado por rotação do labirinto ou por mudanças na aparência da sala.

LABIRINTO AQUÁTICO DE MORRIS ■ Outro paradigma de aprendizagem seminatural projetado para estudar as capacidades espaciais de ratos é o **labirinto aquático de Morris** (Morris, 1981). Os ratos são colocados em uma piscina circular com água fria e turva, na qual devem nadar até descobrirem a plataforma de escape – invisível logo abaixo da superfície da água. Os ratos podem descansar sobre a plataforma antes de voltarem para a

água para outra tentativa. Apesar do fato de que o ponto de partida varia a cada sessão, os ratos aprendem após apenas algumas tentativas a nadar diretamente para a plataforma, presumivelmente usando pistas espaciais da sala como referência. O labirinto aquático de Morris mostrou-se extremamente útil para avaliar as habilidades de navegação de animais lesionados ou sob efeito de drogas (Kolb, 1989).

O ENTERRAR DEFENSIVO CONDICIONADO ■ Outro paradigma de aprendizagem seminatural útil em pesquisa biopsicológica é o enterrar defensivo condicionado (por exemplo, Pinel e Mana, 1989; Pinel e Treit, 1978). Em estudos de **enterrar defensivo condicionado**, ratos recebem um único estímulo aversivo (por exemplo, choque, jato de ar ou odor nocivo) de um objeto montado na parede da câmara logo acima do chão, coberto de serragem. 

Após uma única tentativa, quase todos os ratos aprendem que o objeto de teste é uma ameaça e respondem jogando serragem no objeto com a cabeça e as patas anteriores (ver Figura 5.25). Drogas anti-ansiedade reduzem a quantidade de enterrar defensivo condicionado; assim, o paradigma estuda a neuroquímica da ansiedade (Treit, 1987).

Antes de passarmos para o próximo capítulo, você deve considerar que, para serem eficazes, esses métodos de pesquisa devem ser aplicados em conjunto. Raramente, ou nunca, uma questão biopsicológica importante é resolvida com um único conjunto de métodos. A razão é que nem os métodos utilizados para manipular o cérebro e nem os métodos para avaliar as conseqüências comportamentais dessas manipulações são totalmente seletivos. Não existem métodos para manipular o cérebro que mudem apenas um aspecto do funcionamento cerebral; também não há medidas de comportamento que reflitam apenas um processo psicológico. Portanto, as linhas de pesquisa com um único conjunto de métodos podem, muitas vezes, ser interpretadas de mais de uma forma e, assim, não podem fornecer evidências inequívocas para nenhuma interpretação. Normalmente, as questões importantes da pesquisa são resolvidas quando vários métodos são empregados em um único problema. Essa abordagem, conforme você aprendeu no Capítulo 1, chama-se *operações convergentes*.

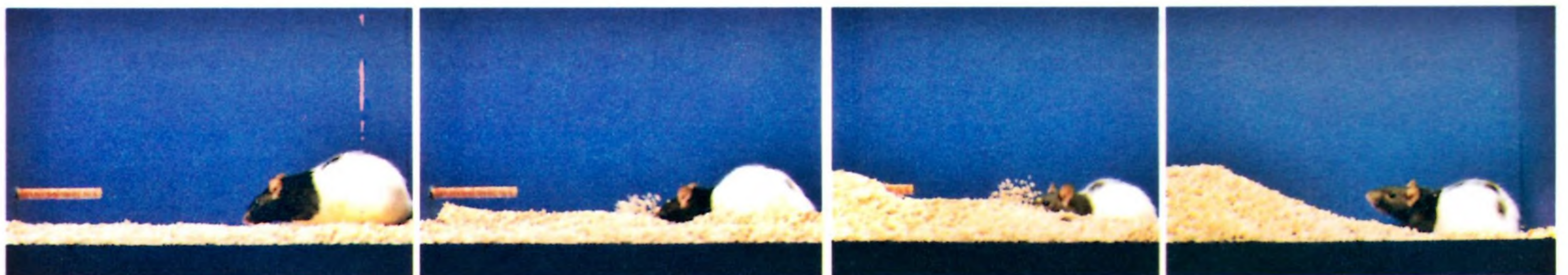


Figura 5.25 Um rato enterrando um objeto de teste do qual havia recebido um único choque moderado. (Fotografia de Jack Wong.)

Temas



Este capítulo apresentou os dois tipos de métodos de pesquisa aplicados pelos biopsicólogos: para estudar o cérebro e para estudar o comportamento. Nas descrições desses métodos, apareceram todos os quatro temas principais do livro.

O tema das implicações clínicas esteve mais evidente no caso de abertura do professor P. O relato alertou você para o fato de que muitos dos métodos que os biopsicólogos usam para estudar o cérebro humano também são usados de forma clínica, para diagnóstico ou tratamento. Além disso, o tema das implicações clínicas foi enfatizado repetidamente durante a discussão dos métodos neuropsicológicos. Todos os métodos neuropsicológicos têm implicações clínicas, pois os sujeitos da pesquisa neuropsicológica são pacientes com lesões cerebrais.

Revisitados

De maneira previsível, o tema da neurociência cognitiva surgiu repetidas vezes nas duas seções que lidam com os métodos desse campo. Em comparação, o tema da perspectiva evolucionista esteve evidente apenas na subseção que discutiu os paradigmas seminaturais de aprendizagem animal.

O tema da reflexão sobre a biopsicologia surgiu muitas vezes no capítulo. Como o objeto de estudo da biopsicologia é complexo, todos os métodos de pesquisa exigem aplicação refletida. É muito importante que os cientistas e consumidores da ciência compreendam as fraquezas, além dos pontos fortes, dos vários métodos.

NO CD



Procurando mais informações sobre os tópicos deste capítulo? Para leituras adicionais recomendadas, veja *Hard Copy* para o Capítulo 5.

On-line



- <http://www.pbs.org/wgbh/aso/tryit/brain/#> “Probe the Brain” (“Sonde o cérebro”) lhe dá a chance de experimentar como a estimulação elétrica mapeia o córtex motor humano.
- <http://www.med.harvard.edu/AANLIB/hms1.html> Este *site* dispõe de uma das melhores introduções às técnicas de imagem cerebral; o *Neuroimaging Primer* inclui *links* para o *Whole Brain Atlas*.

- <http://coglab.psych.purdue.edu/> Se você estiver interessado no lado cognitivo da biopsicologia, este *site* permite que você avalie a sua própria capacidade de memória, de percepção, de linguagem e outras capacidades cognitivas.

Pense a respeito

1. A velocidade atual do progresso no desenvolvimento de novos e melhores dispositivos de varredura cerebral logo tornará os testes comportamentais de lesões cerebrais obsoletos. Discuta.
2. Você está cursando uma disciplina de psicologia fisiológica. O instrutor de laboratório, então, lhe apresenta dois ratos: um com lesão em uma estrutura desconhecida, e o outro normal. Como você testaria os ratos para determinar qual tem a lesão? Como a sua abordagem iria diferir

da que você usaria com um paciente humano suspeito de ter lesões cerebrais?

3. A busca dos mecanismos neuronais da aprendizagem deveria concentrar-se em formas de aprendizagem necessárias para a sobrevivência no meio selvagem. Discuta.
4. Todos os pacientes deveriam preencher uma bateria de testes neuropsicológicos antes e após neurocirurgia. Discuta.

NO CD



Estudando para um exame? Experimente os *Practice Tests* para o Capítulo 5.

Palavras-chave

- Angiografia cerebral (p. 130)
 Aspiração (p. 138)
 Atlas estereotáxico (p. 138)
 Auto-radiografia (p. 143)
 Aversão condicionada a sabores (p. 152)
 Bloqueio criogênico (p. 139)
 Bregma (p. 138)
 Camundongos transgênicos (p. 145)
 Cânula (p. 142)
 Comportamentos comuns a uma espécie (p. 151)
 Diálise cerebral (p. 143)
 2-desoxiglicose (2-DG) (p. 132)
 Ejacula (p. 151)
 Eletrocardiograma (ECG ou EKG) (p. 137)
 Eletroencefalografia (p. 134)
 Eletromiografia (p. 136)
 Eletrooculografia (p. 137)
 Enterrar defensivo condicionado (p. 153)
 Escala Wechsler de Inteligência para Adultos (WAIS) (p. 147)
 Hibridização *in situ* (p. 144)
 Hipertensão (p. 138)
 Imagem por ressonância magnética (RM) (p. 131)
 Imunocitoquímica (p. 143)
 Instrumento estereotáxico (p. 138)
 Intromissão (p. 151)
 Labirinto aquático de Morris (p. 153)
 Labirinto em cruz elevado (p. 151)
 Labirinto radial (p. 152)
 Lordose (p. 151)
 Magnetoencefalografia (p. 133)
 Média de sinais (p. 134)
 Neurociência cognitiva (p. 149)
 Neurotoxinas (p. 142)
 Nível de condutividade da pele (NCP) (p. 137)
 Onda P300 (p. 136)
 Ondas alfa (p. 134)
 Paradigma comportamental (p. 146)
 Paradigma de auto-estimulação (p. 152)
 Paradigma de colônia e intruso (p. 151)
 Paradigma de condicionamento operante (p. 152)
 Paradigma de condicionamento pavloviano (p. 151)
 Pletismografia (p. 138)
 Potenciais de campo afastado (p. 136)
 Potenciais relacionados a eventos (p. 134)
 Potencial evocado sensorial (p. 134)
 Processos cognitivos constituintes (p. 149)
 Quociente de lordose (p. 151)
 Repetição de dígitos (p. 148)
 Resolução espacial (p. 131)
 Resolução temporal (p. 133)
 Resposta de condutividade da pele (RCP) (p. 137)
 RM funcional (RMf) (p. 133)
 Técnica da subtração de imagens pareadas (p. 150)
 Técnicas de *knockout* gênico (p. 144)
 Técnicas de raio X de contraste (p. 130)
 Técnicas de substituição de genes (p. 145)
 Teste de campo aberto (p. 151)
 Teste de escuta dicótica (p. 148)
 Teste de fichas (p. 148)
 Teste do sódio amital (p. 148)
 Testes de repetição e pré-ativação (p. 148)
 Tigmotáxico (p. 151)
 Tomografia computadorizada (TC) (p. 130)
 Tomografia por emissão de pósitrons (TEP) (p. 132)
Wisconsin Card Sorting Test (p. 149)

NO CD



Precisa de ajuda para estudar os termos fundamentais deste capítulo? Veja os lembretes eletrônicos para o Capítulo 5.

6

Capítulo



O sistema visual

Dos olhos ao córtex

- 6.1 A luz entra no olho e atinge a retina
- 6.2 A retina e a tradução da luz em sinais neurais
- 6.3 Da retina ao córtex visual primário
- 6.4 Enxergando contornos
- 6.5 Enxergando cores

Este capítulo diz respeito ao sistema visual. A maioria das pessoas pensa que o seu sistema visual evoluiu para responder da forma mais precisa possível aos padrões de luz que entram em seus olhos. Elas reconhecem as limitações óbvias da precisão de seu sistema visual, é claro, e percebem aqueles momentos curiosos, as *ilusões visuais*, em que ele é “enganado” e enxerga as coisas de maneiras diferentes do que elas são. Porém, essas limitações, em geral, são vistas como pequenas imperfeições em um sistema que responde da forma mais fiel possível ao mundo externo.

Apesar de seu apelo intuitivo, essa forma de pensar sobre o sistema visual está equivocada. Ele não produz uma cópia interna exata do mundo exterior. Ele faz muito mais do que isso. A partir das minúsculas imagens distorcidas, bidimensionais e de cabeça para baixo formadas na retina, projetadas nos receptores visuais que recobrem a porção posterior dos olhos, o sistema visual cria uma percepção tridimensional rica e precisa que é – e esta é a parte realmente importante – em alguns aspectos, ainda melhor do que a realidade exterior a partir da qual foi criada.



Independentemente do que você pode ter ouvido em contrário, “aquilo que você vê não é necessariamente a realidade”.

Um dos meus principais objetivos neste capítulo é ajudar você a reconhecer e apreciar a criatividade inerente ao seu próprio sistema visual.

Este capítulo é composto de cinco seções. As primeiras três levam você a uma jornada do mundo visual exterior para os receptores visuais da retina, e daí pela principal via visual – o córtex visual primário. As duas últimas seções descrevem como os neurônios dessa via fazem a intermediação da percepção de duas características particularmente importantes do mundo visual: os contornos e as cores.

Você aprenderá neste capítulo que a compreensão do sistema visual exige a integração de dois tipos de pesquisas: (1) pesquisas que examinam o sistema visual com sofisticadas técnicas neuroanatômicas, neuroquímicas e neurofisiológicas, e (2) pesquisas concentradas na avaliação daquilo que vemos. Ambos os tipos recebem cobertura substancial neste capítulo, mas o segundo é o que lhe proporciona uma oportunidade educacional única: participar da própria pesquisa que você está estudando. No decorrer do capítulo, você será encorajado a participar de demonstrações preparadas para dar uma idéia do sabor da excitação proporcionada pela descoberta científica e ilustrar a relevância do que você está aprendendo neste texto para a vida além das suas páginas.

Antes que você comece a primeira seção do capítulo, gostaria que você considerasse um interessante caso clínico. Você já imaginou se as experiências subjetivas de uma pessoa são iguais às de outra? Esse caso proporciona evidências de que, pelo menos, algumas delas são. Ele foi relatado por Whitman Richards (1971) e seu sujeito era a Sra. Richards. Ela sofria de enxaquecas; como muitas pessoas que têm enxaquecas, frequentemente experimentava visões, chamadas de *espectros de fortificação*, antes de seus ataques.

Retornaremos para os espectros de fortificação após termos aprendido um pouco sobre o sistema visual. Nesse ponto, você pode analisar o significado de suas características.

O caso da sra. Richards: os espectros de fortificação e o astrônomo

Cada espectro de fortificação começava com uma área cinza de cegueira perto do centro de seu campo visual – ver Figura 6.1.

Nos minutos seguintes, a área cinza começava a expandir-se para uma forma de ferradura, com um padrão em ziguezague de linhas piscantes em seu contorno crescente. Normalmente, levava 20 minutos para que as linhas e a área de cegueira crescente atingissem a periferia de seu campo visual. Em geral, nesse ponto, começava a sua dor de cabeça.

Como o espectro se expandia de forma tão lenta, a sra. Richards conseguia olhar para um ponto no meio de uma folha de papel em branco e periodicamente traçar na folha os detalhes de sua ilusão. Esse método tornou aparente que as linhas ficavam mais grossas e a expansão da área de cegueira ocorria mais rapidamente à medida que o espectro se espalhava para a periferia.

As características dos espectros de fortificação são bastante interessantes, mas não consistem nos aspectos mais intrigantes deste caso. O Dr. Richards descobriu que um conjunto de desenhos semelhantes havia sido publicado em 1870 pelo famoso astrônomo britânico George Biddell Airy, idênticos aos feitos pela sra. Richards. A propósito, os espectros ganharam o seu nome porque os contornos progressivos lembravam planos para um forte.

Este capítulo diz respeito ao sistema visual. A maioria das pessoas pensa que o seu sistema visual evoluiu para responder da forma mais precisa possível aos padrões de luz que entram em seus olhos. Elas reconhecem as limitações óbvias da precisão de seu sistema visual, é claro, e percebem aqueles curiosos momentos, chamados de ilusões visuais, em que ele é “enganado” e enxerga as coisas de maneiras diferentes do que elas são. Porém essas limitações, em geral, são vistas como pequenas imperfeições em um sistema que responde da forma mais fiel possível ao mundo externo.

Apesar de seu apelo intuitivo, essa forma de pensar sobre o sistema visual está equivocada. O sistema visual não produz uma cópia interna exata do mundo exterior. Ele faz muito mais do que isso. A partir das minúsculas imagens distorcidas, bidimensionais e de cabeça para baixo formadas na retina que são projetadas nos receptores visuais que recobrem a porção posterior dos olhos, o sistema visual cria uma percepção tridimensional rica e precisa que é – e esta é a parte realmente importante – em alguns aspectos ainda melhor do que a realidade exterior a partir da qual foi criada.

Um ataque começou, muitas vezes, durante a leitura, como uma área cinza de cegueira próxima ao centro do campo visual.

Independentemente do que você pode ter ouvido em contrário, “aquilo que você vê não é necessariamente o que você tem”. Um dos meus principais objetivos neste capítulo é ajudar você a reconhecer e apreciar a criatividade inerente do seu sistema visual.

Este capítulo é composto de cinco seções. As primeiras três seções o conduzem em uma jornada do mundo visual exterior para os receptores visuais da retina e daí pela principal via visual, para o córtex visual primário. As duas últimas seções descrevem como os neurônios dessa via fazem a intermediação da percepção de duas características particularmente importantes do mundo visual: os contornos e as cores.

Você irá aprender neste capítulo que a compreensão do sistema visual exige a integração de dois tipos de pesquisas: (1) pesquisas que examinam o sistema visual com sofisticadas técnicas anatômicas, neuroquímicas e neurofisiológicas; e (2) pesquisas concentradas na avaliação daquilo que vemos. Ambos os tipos de pesquisa recebem cobertura substancial neste capítulo, mas

Nos 20 minutos seguintes, a área cinza tomou a forma de ferradura e expandiu-se na periferia, quando começou a dor de cabeça.

Figura 6.1 Espectros de fortificação associados com enxaquecas.

6.1 A luz entra no olho e atinge a retina

Todo mundo sabe que gatos, corujas e outros animais notívagos conseguem ver no escuro. Certo? Errado! Alguns animais possuem adaptações especiais que permitem que eles enxerguem sob iluminação muito reduzida, mas nenhum animal consegue ver na escuridão total. A luz refletida em seus olhos pelos objetos ao seu redor é a base para a sua capacidade de vê-los. Se não há luz, não há visão.

Talvez você lembre da física da escola que a luz pode ser entendida de duas formas: como partículas discretas de energia,

chamadas de *fótons*, que viajam pelo espaço a 300.000 quilômetros por segundo, e como ondas de energia. Ambas as teorias são úteis. De certas maneiras, a luz se comporta como uma partícula e, em outras, ela se comporta como uma onda. Os físicos aprenderam a viver com essa incômoda inconsistência, e nós devemos fazer o mesmo.

A luz, às vezes, é definida como ondas de energia eletromagnética entre 380 e 760 nanômetros (bilionésimos de metro) de comprimento (ver Figura 6.2).



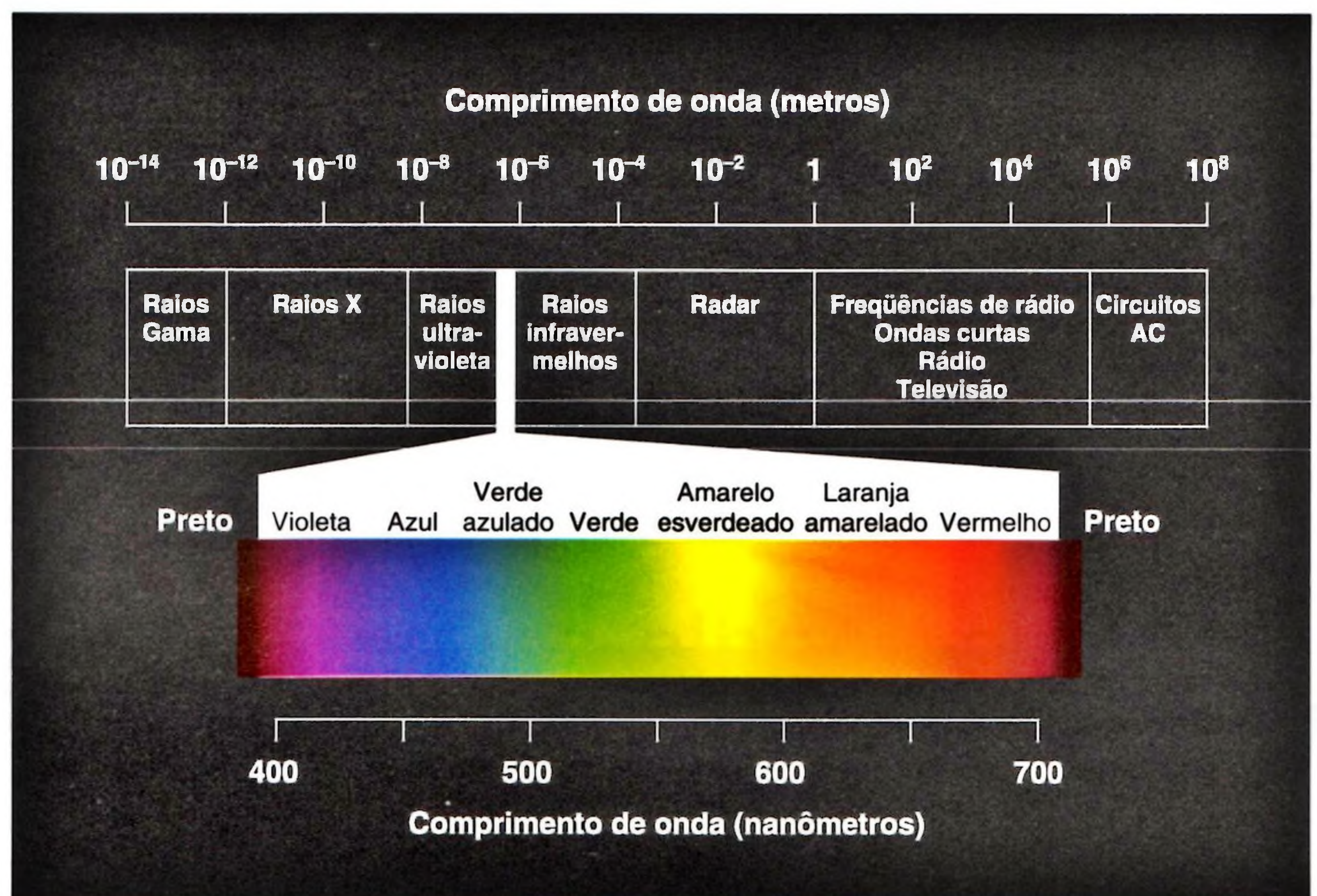


Figura 6.2 O espectro eletromagnético e as cores associadas aos comprimentos de onda visíveis aos humanos.

Não há nada de especial em relação a esses comprimentos de onda, exceto que o sistema visual humano responde a eles. De fato, alguns animais podem ver comprimentos que nós não podemos. Por exemplo, as cascavéis conseguem enxergar *ondas infravermelhas*. Tais ondas são longas demais para que os humanos as vejam. Como resultado, elas conseguem enxergar presas de sangue quente em ambientes que, para nós, estariam em escuridão completa. Assim, se estivesse escrevendo este livro para cascavéis, eu seria forçado a fornecer outra definição de luz, igualmente arbitrária.

O comprimento de onda e a intensidade são duas propriedades da luz particularmente interessantes – o comprimento por desempenhar função importante na percepção da cor; e a intensidade, por desempenhar um papel importante na percepção do brilho. Os conceitos de *comprimento de onda* e *cor* são normalmente considerados intercambiáveis, assim como a *intensidade* e o *brilho*. Por exemplo, normalmente nos referimos à luz intensa com comprimento de onda de 700 nanômetros como vermelha brilhante (ver Figura 6.2), quando de fato a nossa percepção da luz, e não a própria luz, brilhante e vermelha. Sei que essas distinções podem parecer triviais para você agora, mas ao final do capítulo, você entenderá a sua importância.

A quantidade de luz que chega às retinas é regulada por contornos circulares de tecido contrátil, as *íris*. Elas conferem aos olhos a sua cor característica (ver Figura 6.3). A luz penetra no olho pela *pupila*, o orifício na íris. O ajuste do tamanho da pupila em resposta a mudanças na iluminação representa a acomodação entre a **sensibilidade** (capacidade de detectar a presença de objetos pouco iluminados) e a **acuidade** (capacidade de enxergar detalhes dos objetos). Quando o nível de iluminação é alto e a sensibilidade não é tão importante, o sistema visual tira vantagem da situação, contraindo as pupilas. Quando as pupilas estão contraídas, a imagem que chega a cada re-

tina é mais precisa e há maior *profundidade de foco*, ou seja, maior variedade de profundidades são mantidas em foco simultaneamente pelas retinas. Entretanto, quando o nível de iluminação é baixo demais para ativar os receptores de forma adequada, as pupilas se dilatam para deixar mais luz entrar, sacrificando a acuidade e a profundidade de foco.

Atrás de cada pupila, há uma *lente*. Ela foca a luz que chega sobre a retina (ver Figura 6.4). Quando dirigimos nosso olhar para algo próximo, a tensão nos ligamentos que seguram cada lente no lugar é reduzida pela contração dos **músculos ciliares**; assim, a lente assume o seu formato cilíndrico natural. (Fique alerta: o fato de a tensão sobre a lente ser reduzida pela contração muscular é contra-intuitivo.) Isso aumenta a capacidade da lente de *refratar* (desviar) a luz e, assim, focar objetos próximos de forma nítida. Quando focamos um objeto distante, os músculos ciliares relaxam. Nesse



Figura 6.3 O olho humano. A luz entra no olho através da pupila, cujo tamanho é regulado pela íris, a qual confere a cor característica – azul, marrom ou outra.

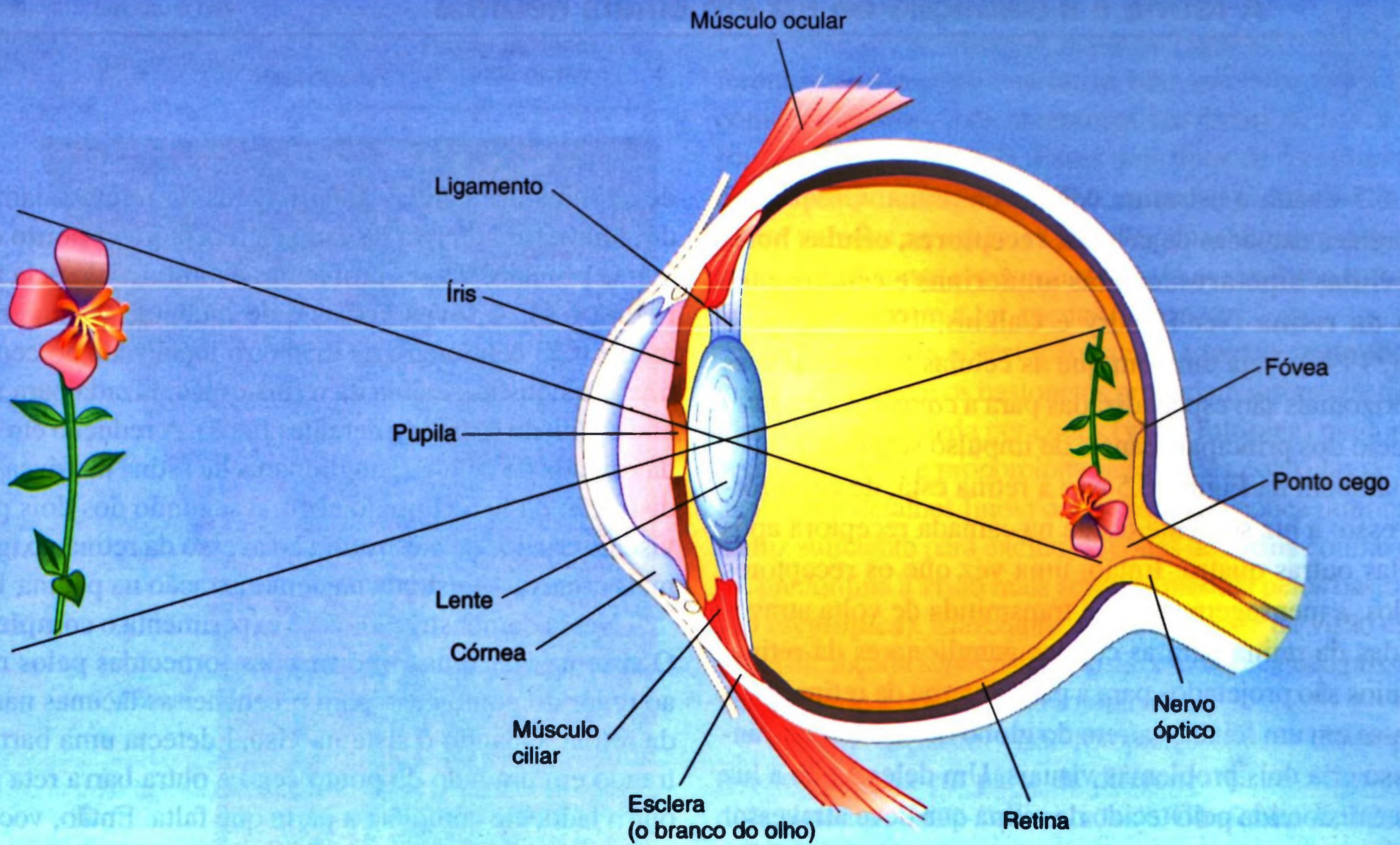


Figura 6.4 Um diagrama do olho humano.

caso, a lente fica mais plana. O processo de ajuste da configuração das lentes para focar imagens sobre a retina é a **acomodação**.

Nenhuma descrição dos olhos dos vertebrados estaria completa sem a discussão de sua característica mais óbvia: o fato de que eles ocorrem em pares. Uma razão pela qual os vertebrados são os dois lados: o esquerdo e o direito. Por possuírem um olho em cada lado, que é de longe o arranjo mais comum, os vertebrados conseguem ver em quase todas as direções sem mover as suas cabeças. Mas, então, por que alguns mamíferos, incluindo os seres humanos, têm os olhos lado a lado na frente da cabeça? Esse arranjo sacrifica a capacidade de enxergar atrás, de modo que o que está na frente pode ser visto simultaneamente pelos dois olhos – arranjo que é importante base para a capacidade do nosso sistema visual de criar percepções tridimensionais (ver em profundidade) a partir de imagens bidimensionais da retina. Por que você pensa que o arranjo de dois olhos na frente evoluiu em algumas espécies, mas não em outras?

Os movimentos dos seus olhos são coordenados de maneira que cada ponto do seu mundo visual seja projetado para pontos correspondentes em suas duas retinas. Para realizar isso, os seus olhos devem *convergir* (virar levemente para dentro). A convergência é maior quando você está inspecionando coisas próximas. Porém, as posições das imagens da retina sobre os seus dois olhos nunca correspondem exatamente porque eles não enxergam o mundo exatamente da mesma posição (ver a demonstração). A **disparidade binocular** – diferença na posição da mesma imagem nas duas retinas – é maior para objetos próximos do que para distantes. Portanto, o seu sistema visual

pode usar o grau de disparidade binocular para construir a percepção tridimensional das duas imagens bidimensionais das retinas.

Demonstração

A demonstração da disparidade e da convergência binocular é a primeira deste capítulo. Se você comparar as visões de cada olho (fechando um olho e depois o outro rapidamente) de objetos em várias distâncias à sua frente – por exemplo, o seu dedo a diferentes distâncias – você irá notar que a disparidade entre as duas visões é maior para objetos próximos. Agora, experimente a misteriosa demonstração da salsicha. Vire de frente para a parede mais distante (ou algum objeto distante) e junte a ponta dos seus dois dedos indicadores à sua frente na distância do seu braço – com as palmas das mãos voltadas para você, a menos que você prefira salsichas com unhas. Então, com os dois olhos abertos, olhe para a parede ao fundo através do ponto em que os seus dedos se tocam. Você consegue enxergar a salsicha entre os seus dedos? De onde ela veio? Para provar para você que a salsicha é um produto da binocularidade, faça ela desaparecer, fechando um olho. Aviso: não coma a salsicha.



6.2

A retina e a tradução da luz em sinais neurais

A Figura 6.5 ilustra a estrutura celular da retina. Observe as cinco diferentes camadas de células: **receptores, células horizontais, células bipolares, células amácrinas e células ganglionares da retina** (ver Hendry e Calkins, 1998; Sharpe e Stockman, 1999). Veja também que as células amácrinas e as células horizontais são especializadas para a *comunicação lateral* (por meio dos principais canais de impulso sensorial).

Veja também na Figura 6.5 que a retina está, de certa forma, do avesso: a luz somente chega na camada receptora após passar pelas outras quatro. Então, uma vez que os receptores são ativados, a mensagem neural é transmitida de volta através das camadas da retina para as células ganglionares da retina, cujos axônios são projetados para a parte interna da retina antes de unirem-se em um feixe e saírem do globo ocular. Esse arranjo ao avesso cria dois problemas visuais. Um deles é que a luz que chega é distorcida pelo tecido da retina que deve atravessar antes de chegar aos receptores. O outro é que para que o feixe

de axônios das células ganglionares da retina saiam do olho, deve haver uma fenda na camada receptora, o **ponto cego**.

O primeiro desses problemas é minimizado pela **fóvea** (ver Figura 6.6). A **fóvea** consiste de indentação de aproximadamente 0,33 centímetro de diâmetro localizada no centro da retina; ela constitui a área da retina especializada para a visão de alta acuidade (para ver detalhes finos). A redução em espessura da camada de células ganglionares da retina na fóvea diminui a distorção da luz. O ponto cego, o segundo dos dois problemas visuais criados pela estrutura ao avesso da retina, exige solução mais criativa – ilustrada na demonstração na página 162.

Nessa demonstração, você experimenta o **completamento**. O sistema visual usa informações fornecidas pelos receptores ao redor do ponto cego para preencher as lacunas nas imagens da retina. Quando o sistema visual detecta uma barra reta entrando em um lado do ponto cego e outra barra reta saindo do outro lado, ele completa a parte que falta. Então, você enxerga uma barra reta contínua, independentemente do que realmente

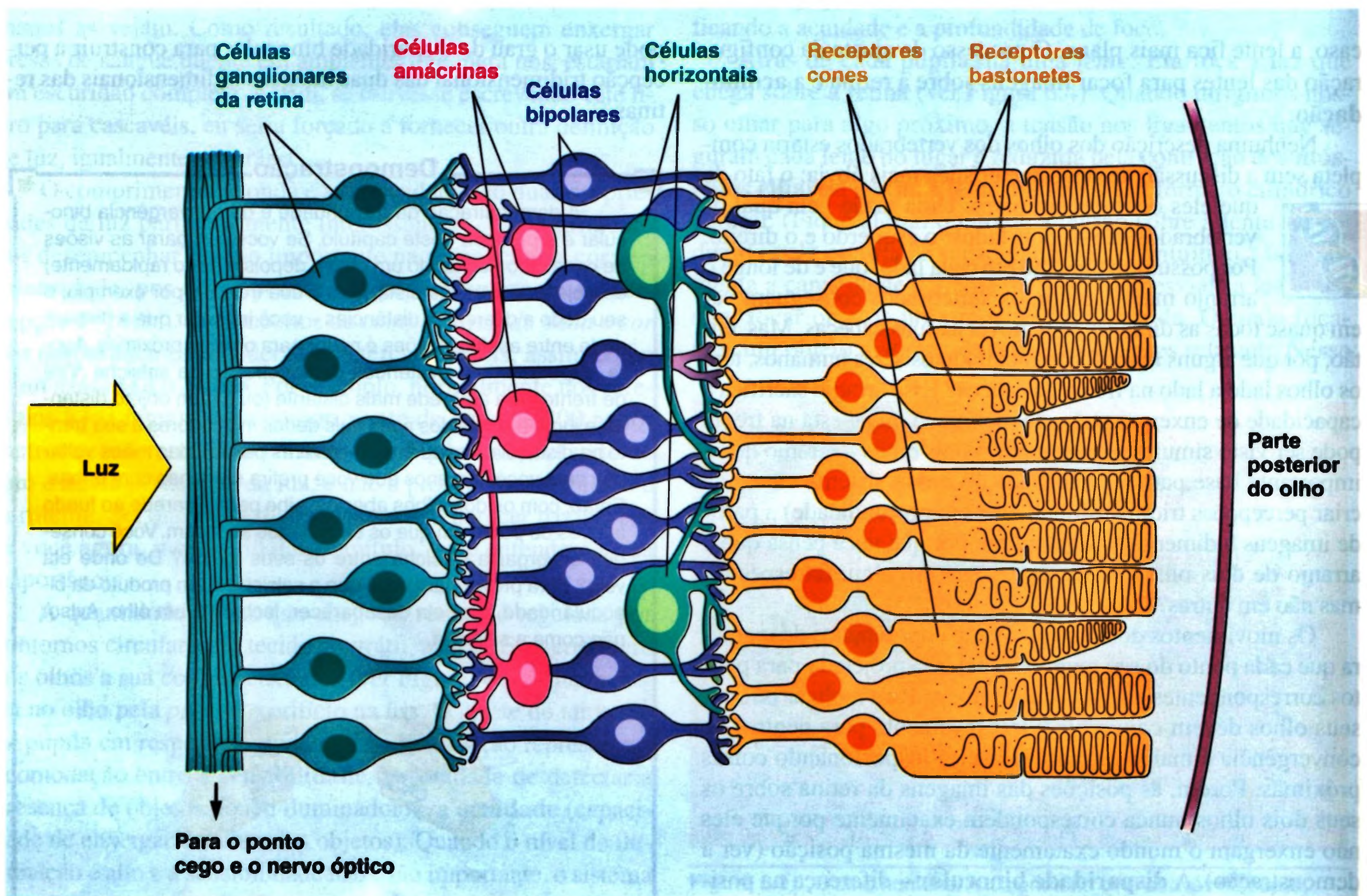


Figura 6.5 A estrutura celular da retina dos mamíferos.

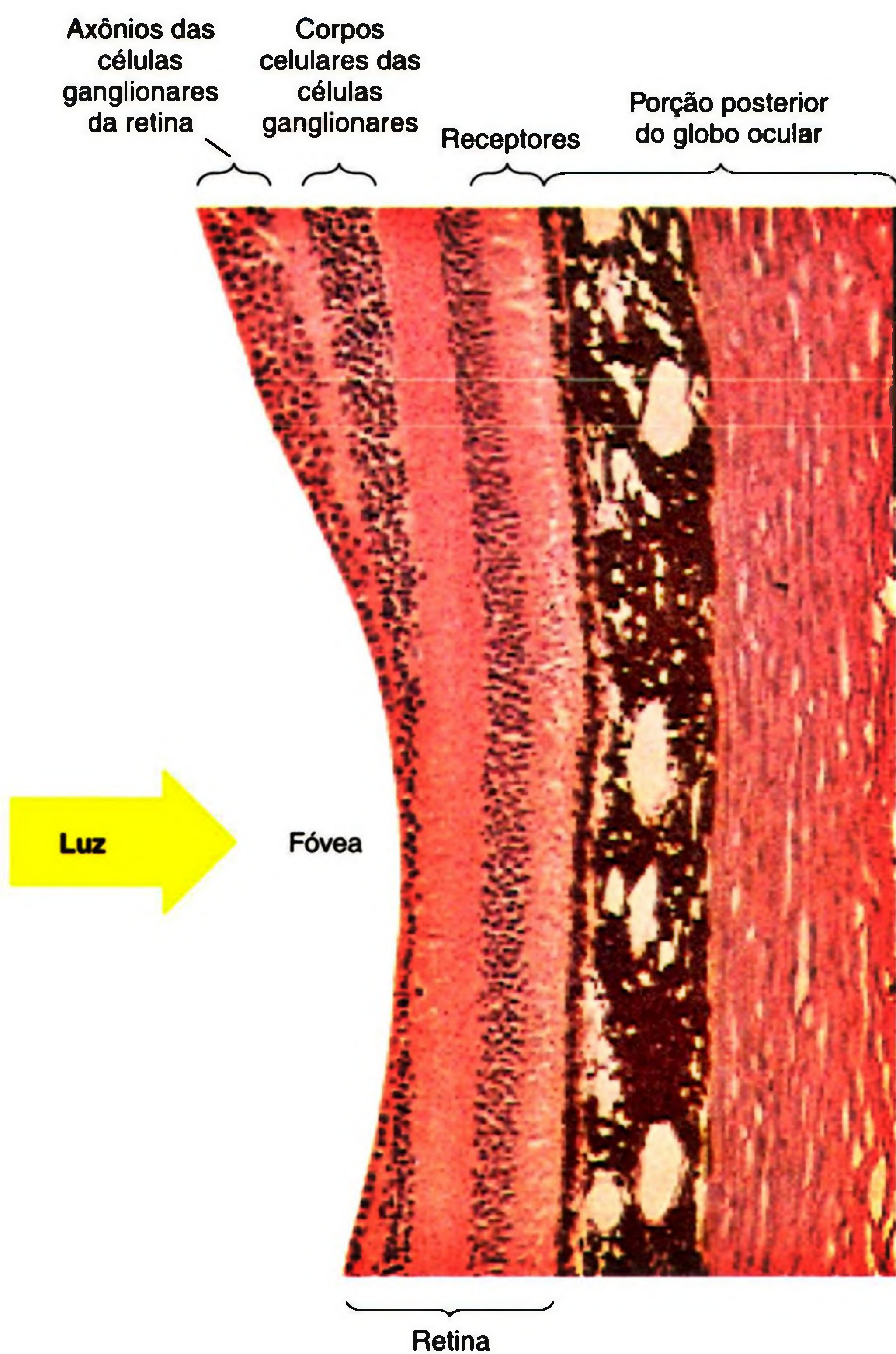


Figura 6.6 Uma secção de retina. A fóvea fica na indentação no centro da retina; ela é especializada para a visão de alta acuidade.

estiver lá. O fenômeno do completamento é uma das demonstrações mais interessantes de que o sistema visual faz muito mais do que reproduzir a cópia fiel do mundo externo.

Seria um engano pensar que o completamento consiste na simples resposta aos pontos cegos (ver Ramachandran, 1992; Spillman e Werner, 1996). De fato, o completamento é uma

função fundamental do sistema visual. Quando você olha para um objeto, o seu sistema visual não conduz a imagem daquele objeto da retina até o córtex. Em vez disso, ele extrai informações essenciais sobre

o objeto – principalmente informações sobre os seus contornos e a sua localização – e as leva para o córtex, onde uma percepção de todo o objeto é criada a partir das informações parciais. Por exemplo, a cor e o brilho de grandes superfícies em padrão definido não são percebidas diretamente, mas são preenchidas (completadas) pelo completamento, nesse caso a *interpolação de superfícies*.



NO CD

Visite o módulo *Surface Interpolation*. A *Cornsweet Illusion* demonstra que grande parte do que você “vê”, na verdade, é uma criação do seu sistema visual.

Visão por cones e bastonetes

Você provavelmente já viu na Figura 6.5 os dois tipos diferentes de receptores na retina humana: receptores em forma cônica, os **cones**, e os receptores em forma de bastão, os **bastonetes** (ver Figura 6.7). Esses dois tipos de receptores confundiu os pesquisadores até 1866, quando foi observado pela primeira vez que as espécies ativas apenas durante o dia tendiam a ter apenas cones em suas retinas, já as espécies ativas somente à noite tendiam a ter apenas bastonetes.

A partir dessa observação, surgiu a **teoria da duplicidade** da visão – os cones e os bastonetes propiciam diferentes tipos de visão. A visão mediada por cones (**visão fotópica**) predomina com boa iluminação e proporciona percepções coloridas de alta acuidade (com detalhes finos) do mundo. Em pouca iluminação, não há luz suficiente para excitar os cones de forma confiável. Por isso, predomina a visão mais sensível medida pelos bastonetes (**visão escotópica**). Entretanto, a sensibilidade da visão escotópica não é alcançada sem custo: a visão escotópica não possui o detalhamento ou a cor da visão fotópica.

As diferenças em visão fotópica (cones) e escotópica (bastonetes) resulta em parte da diferença na maneira em que os dois sistemas estão “conectados”. Conforme ilustra a Figura 6.8, há grande diferença em *convergência* entre os dois sistemas. O *estímulos de saída* de várias centenas de bastonetes podem convergir para uma única célula ganglionar da retina, ao passo que não é incomum que uma célula ganglionar receba *estímulos de entrada* de apenas alguns cones. Como resultado, os efeitos da iluminação reduzida, estimulando muitos bastonetes simultaneamente, podem ser somados para influenciar o disparo de uma célula ganglionar da retina sobre a qual convergem os *estímulos de saída* dos bastonetes estimulados. Já os efeitos da mesma iluminação reduzida, aplicados a uma camada de cones, não podem ser somados no mesmo grau. É que as células ganglionares da retina podem não responder à luz.

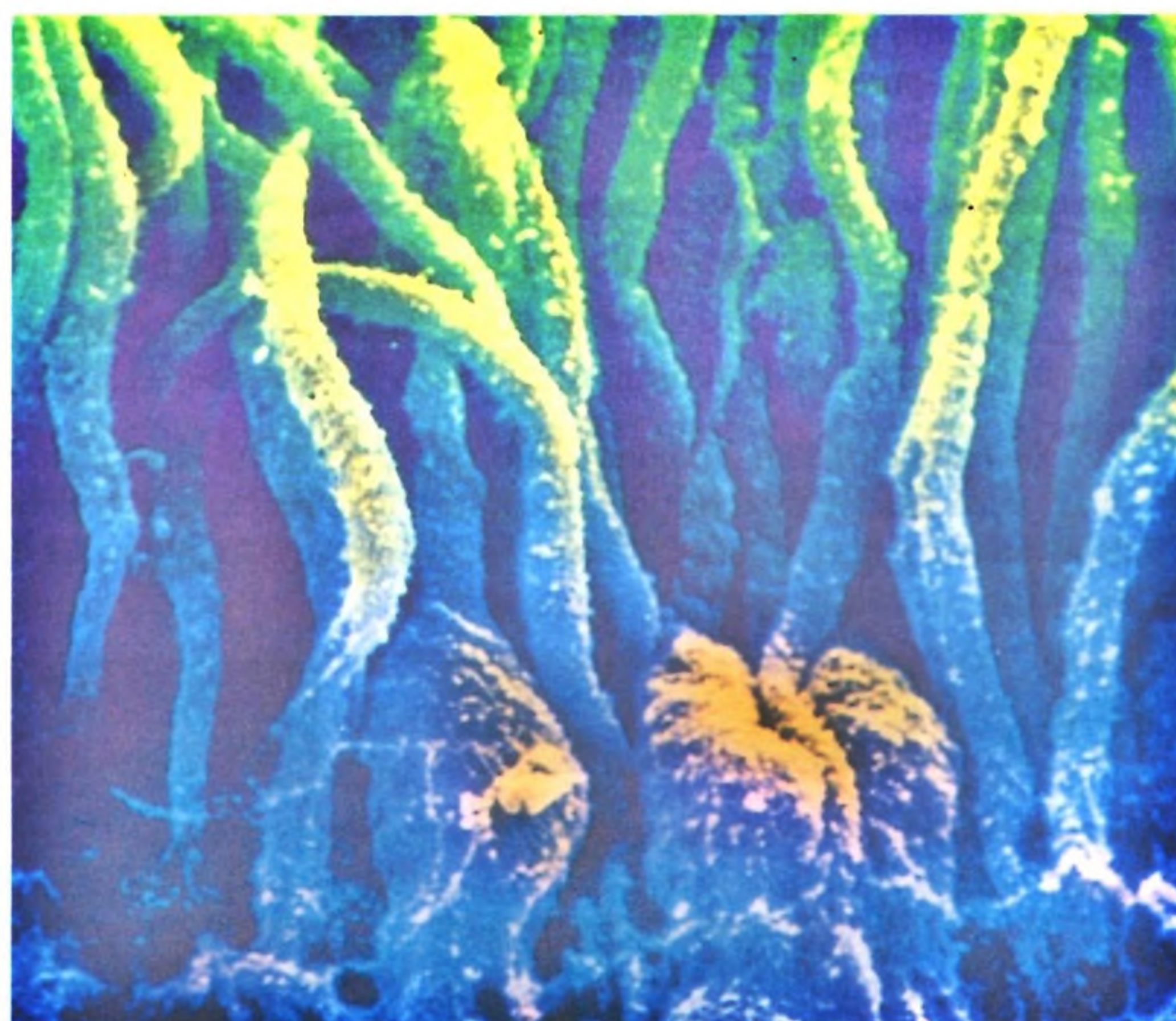


Figura 6.7 Cones e bastonetes. As células menores e cônicas são os cones; as células maiores e cilíndricas são os bastonetes.

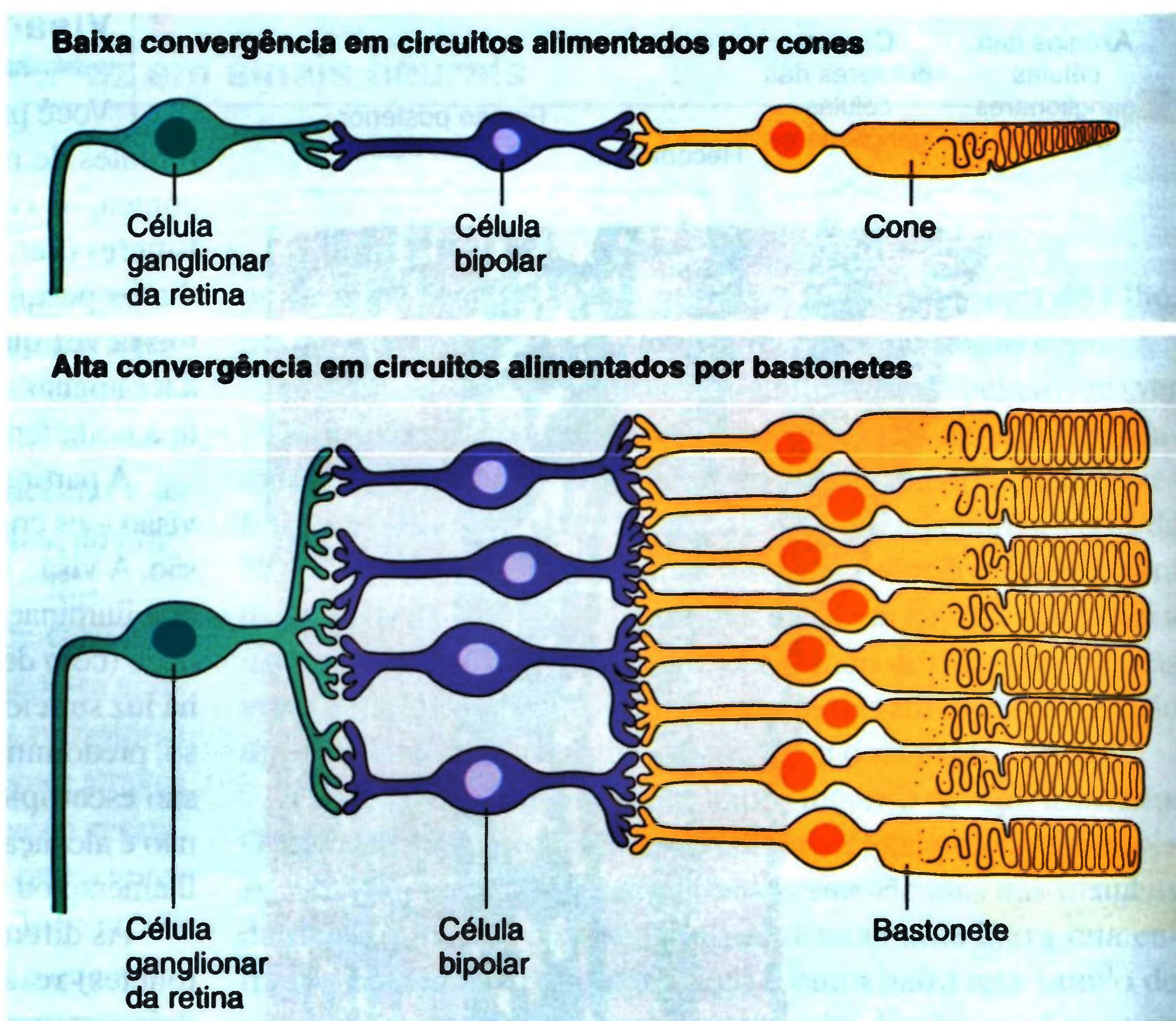


Figura 6.8 Representação esquemática da convergência de cones e de bastonetes das células ganglionares. Existe um grau de convergência baixo nas vias alimentadas por cones e um grau de convergência elevado nas vias alimentadas por bastonetes.

O sistema escotópico de convergência paga pelo seu alto grau de sensibilidade com o baixo nível de acuidade. Quando determinada célula ganglionar da retina que recebe *estímulos de entrada* de centenas de bastonetes muda o seu modo de disparar, o cérebro não tem como saber que porção dos bastonetes contribuiu para a mudança. Embora seja necessária luz mais intensa para modificar o disparo em uma célula ganglionar da retina que recebe sinais de cones, quando ela reage há menos ambigüidade em relação à localização dos estímulos que desencadearam a reação.

Os cones e os bastonetes diferem em sua distribuição na retina. Conforme ilustra a Figura 6.9, não existem bastonetes na fóvea, apenas cones. Nos limites da indentação da fóvea, a proporção de cones diminui de forma expressiva e há aumento no número de bastonetes. A densidade de bastonetes atinge o seu máximo a 20° do centro da fóvea. Observe que há muito mais bastonetes na **hemirretina nasal** (a metade de cada retina perto do nariz) do que na **hemirretina temporal** (a metade perto das têmporas).

Demonstração

Primeiramente, prove para si mesmo que você tem áreas de cegueira que correspondem aos pontos cegos de suas retinas. Feche o olho esquerdo e olhe diretamente para a letra A abaixo, tentando o máximo que puder não desviar o seu olhar. Enquanto mantém o olhar fixo no A, segure o livro a distâncias diferentes até que o ponto preto à direita do A seja focado em seu ponto cego e desapareça (por volta de 20 centímetros).



Se cada olho tem um ponto cego, por que não há um buraco negro em sua percepção do mundo quando você olha com apenas um olho? Você descobrirá a resposta focando a letra B com o olho direito enquanto segura o livro na mesma distância que antes. De repente, a linha interrompida à direita do B se tornará completa. Agora foque a letra C na mesma distância com o olho direito. O que você vê?



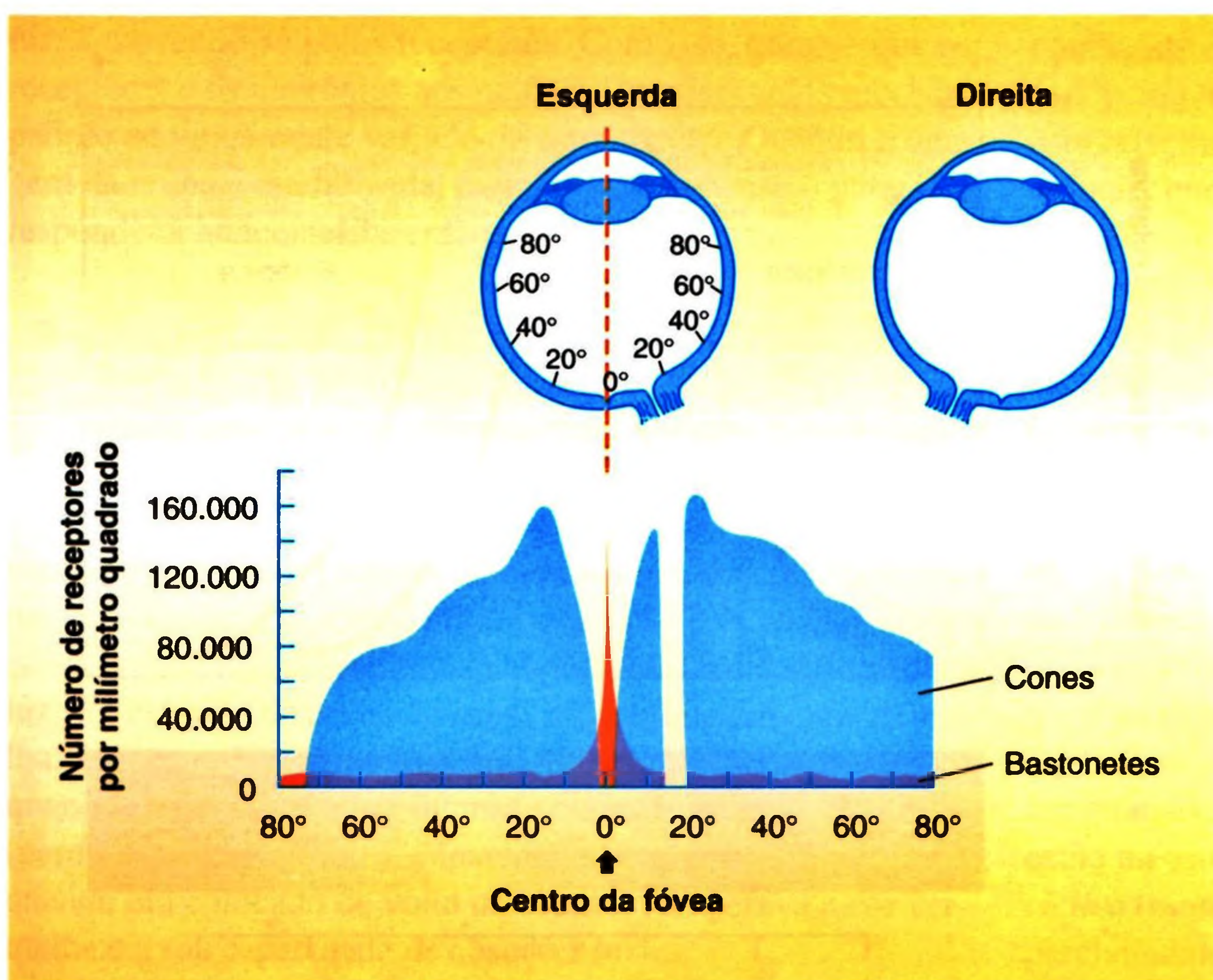


Figura 6.9 Distribuição dos cones e bastonetes na retina humana. A figura ilustra o número de cones e bastonetes por milímetro quadrado em função da distância do centro da fóvea. (Adaptada de Lindsay e Norman, 1977.)

Falando de modo geral, luzes mais intensas parecem mais brilhantes. Entretanto, o comprimento de onda também exerce efeito substancial sobre a percepção do brilho. Como os nossos sistemas visuais não são igualmente sensíveis a todos os comprimentos de onda no espectro visível, luzes de mesma intensidade, mas com comprimentos de onda diferentes, podem diferir de forma notável em brilho. Um gráfico do brilho relativo de luzes de mesma intensidade apresentadas em diferentes comprimentos de onda é chamado de *curva de sensibilidade espectral*.

Sem dúvida, a coisa mais importante a lembrar a respeito das curvas de sensibilidade espectral é que os humanos e outros animais portadores de cones e bastonetes têm duas delas: **curva de sensibilidade espectral fotópica** e a **curva de sensibilidade espectral escotópica**. A sensibilidade espectral fotópica dos humanos é determinada para avaliar o brilho relativo de diferentes comprimentos de onda luminosa lançados sobre a fóvea. A sensibilidade espectral escotópica do indivíduo pode ser determinada avaliando o brilho relativo de diferentes comprimentos de ondas luminosas lançados sobre a periferia da retina em intensidade baixa demais para ativar os poucos cones periféricos ali localizados.

As curvas de sensibilidade espectral fotópica e escotópica de humanos são plotadas na Figura 6.10. Observe que, sob condições fotópicas, o sistema visual é sensível ao máximo a comprimentos de onda de aproximadamente 560 nanômetros. Assim, sob condições fotópicas, uma luz a 500 nanômetros precisaria ser muito mais intensa do que outra a 560 nanômetros para ser considerada igualmente brilhante. Em comparação, sob condições escotópicas, o sistema visual é sensível ao máximo a comprimentos de ondas de aproximadamente 500 nanômetros; assim, sob condições escotópicas, a luz de 560 nanômetros precisaria ser muito mais intensa do que a de 500 nanômetros para ser considerada igualmente brilhante.

Devido à diferença em sensibilidade espectral fotópica e escotópica, um efeito visual interessante pode ser observado durante a transição da visão fotópica para a escotópica. Em 1825, Purkinje descreveu a seguinte ocorrência, que se tornou conhecida como **efeito Purkinje**. Em certo entardecer, pouco antes do crepúsculo, enquanto caminhava em seu jardim, Purkinje notou como as flores amarelas e vermelhas pareciam mais brilhantes do que as azuis. O que mais o impressionou foi que, alguns instantes depois, o brilho relativo das flores estava invertido. Toda a cena, quando vista à noite, aparecia completamente em tons de cinza, mas a maioria das flores azuis aparecia como cinza mais brilhante do que as amarelas e vermelhas. Você consegue explicar essa mudança em brilho relativo utilizando as curvas de sensibilidade espectral apresentadas na Figura 6.10?

■ Movimento ocular

Se os cones são, de fato, os responsáveis por mediar a visão colorida de alta acuidade sob condições fotópicas, como conseguem realizar essa tarefa quando a maioria está abarrotada na fóvea? Olhe ao seu redor. O que você vê não são alguns detalhes coloridos no centro de uma cena cinza. Você parece ver um mundo visual profusamente colorido e cheio de detalhes. Como pode essa percepção ser o produto de um sistema fotópico que, na maior parte, está restrito a alguns graus no centro do seu campo visual? A demonstração na próxima página fornece uma pista.

Essa demonstração revela que vemos o que é determinado não apenas pelo projetado na retina naquele instante. Embora não tenhamos consciência disso, o olho varre o campo visual continuamente, fazendo uma série de fixações breves. Por volta de três fixações ocorrem a cada segundo; elas são conectadas por movimentos oculares muito rápidos, os **sacádicos**. O

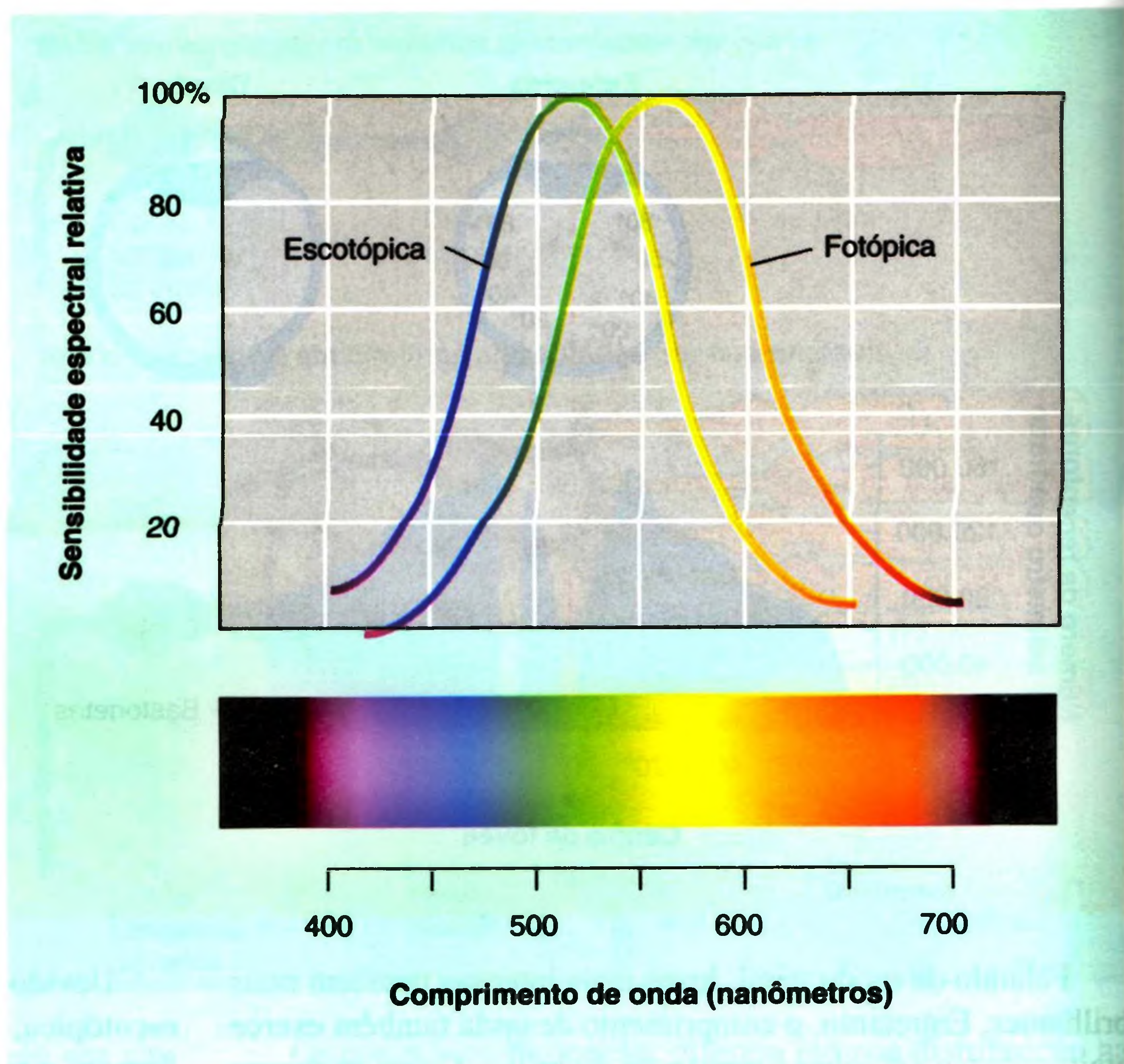


Figura 6.10 Curvas de sensibilidade espectral fotópica (cones) e escotópica (bastonetes) humanas. O pico de cada curva foi fixado arbitrariamente em 100%.

sistema visual *integra* (soma) as imagens foveais das poucas fixações antecedentes para produzir percepção colorida rica, de ângulo amplo e de alta acuidade (ver Irwin, 1996). É por causa dessa *integração temporal* que o mundo não desaparece momentaneamente cada vez que piscamos.

A forma de demonstrar o papel crítico que o movimento dos olhos desempenha na visão é estudar o que ocorre com a visão quando todo o movimento ocular pára. Entretanto, devido aos riscos inerentes a paralisar os músculos oculares, os pesquisadores adotaram abordagem alternativa. Em vez de parar o movimento ocular, eles pararam a sua principal consequência – o movimento de imagens da retina através dela, projetando estímulos de teste de um pequeno projetor montado sobre lente de contato. Cada vez que o olho se move, a lente e o projetor se movem com ele, o que mantém a imagem da retina fixada nos mesmos receptores, como se o olho permanecesse parado.

O efeito que a estabilização da imagem da retina exerce sobre a visão é dramático (Pritchard, 1961). Após alguns segundos de visualização, a **imagem retiniana estabilizada** simples desaparece, deixando um campo cinza sem feições distintas. Os movimentos dos olhos então aumentam, presumivelmente na tentativa de trazer a imagem de volta. Contudo, esses movimentos são fúteis nessa situação porque a imagem retiniana estabilizada simplesmente se move com os olhos. Em alguns segundos, o padrão de estímulo, ou parte dele, reaparece de forma espontânea, para desaparecer novamente.

Por que as imagens estabilizadas desaparecem? A resposta está no fato de que os neurônios do sistema visual respondem a mudanças em vez de responderem a impulsos estáveis. A maioria dos neurônios do sistema visual responde vigorosamente diante de estímulo, movimentado ou descontinuado. A resposta é fraca para estímulos contínuos e constantes. Aparentemente, uma função dos movimentos dos olhos é manter a imagem reti-

Demonstração

Feche o olho esquerdo e, com o direito, olhe para o ponto de fixação ✦ a aproximadamente 12 centímetros da página. Tenha muito cuidado para que o seu olhar não se desvie. Você irá notar, quando o seu olhar estiver totalmente fixo, que é difícil ver detalhes e cores a 20° ou mais do ponto de fixação, pois existem poucos cones naquele ponto. A seguir, olhe a página novamente com o olho direito, mas dessa vez sem fixar o olhar. Note a diferença que o movimento ocular causa em sua visão.

W	F	D	M	E	A	✦
50°	40°	30°	20°	10°	5°	0°

niana movendo-se pelos receptores. Com isso, garante que os receptores e os neurônios aos quais estão conectados recebam padrão continuamente variado de estimulação. Quando a imagem da retina é estabilizada, partes do sistema visual param de responder à imagem. Ela, então, desaparece.

■ Transdução visual: a conversão de luz em sinais neurais

A **transdução** consiste na conversão de uma forma de energia em outra. A *transdução visual* é a conversão de luz em sinais neurais pelos receptores visuais. Uma descoberta no estudo da transdução visual ocorreu em 1876, quando um *pigmento* vermelho (pigmento é qualquer substância que absorva luz) foi extraído da retina do sapo, predominantemente vermelha. Esse pigmento (**rodopsina**) tinha propriedade curiosa; quando era exposto à luz intensa contínua, ele era *descorado* (perdia a cor) e perdia a capacidade de absorver a luz; mas quando era colocado de volta no escuro, recuperava a cor vermelha e a sua capacidade de absorver luz.

Atualmente, está claro que a absorção e o descoramento da rodopsina pela luz constitui o primeiro passo na visão mediada pelos bastonetes. Evidências disso vêm de demonstrações de que o grau em que a rodopsina absorve luz em várias situações indica o quanto os humanos enxergam nas mesmas

condições. Por exemplo, demonstrou-se que o grau em que a rodopsina absorve luz em diferentes comprimentos de onda está relacionado à capacidade dos seres humanos e de outros animais que possuem bastonetes para detectar a presença de diferentes comprimentos de onda de luz sob condições escotópicas. A Figura 6.11 ilustra a relação entre o **espectro de absorção** da rodopsina e a curva de sensibilidade espectral escotópica humana. O ajuste deixa poucas dúvidas de que, em iluminação reduzida, a nossa sensibilidade a vários comprimentos de onda é consequência direta da capacidade da rodopsina de absorvê-los.

A rodopsina é um receptor ligado à proteína-G que responde à luz em vez de responder a moléculas de neurotransmissores (ver Koutalos e Yau, 1993; Molday e Hsu, 1995). Os receptores de rodopsina, como outros receptores ligados à proteína-G, iniciam reação em cascata de eventos químicos intracelulares quando ativados (ver Figura 6.12). Quando os bastonetes estão no escuro, uma substância química intracelular, o *GMP cíclico* (monofosfato de guanosina), mantém os canais de sódio parcialmente abertos, conservando os bastonetes levemente despolarizados; então, um fluxo estável de moléculas de neurotransmissores excitatórios de glutamato emana deles. Entretanto, quando os receptores de rodopsina são descorados pela luz, a cascata resultante de eventos químicos intracelulares desativa o GMP cíclico. Com isso, fecha os canais de sódio, hiperpo-

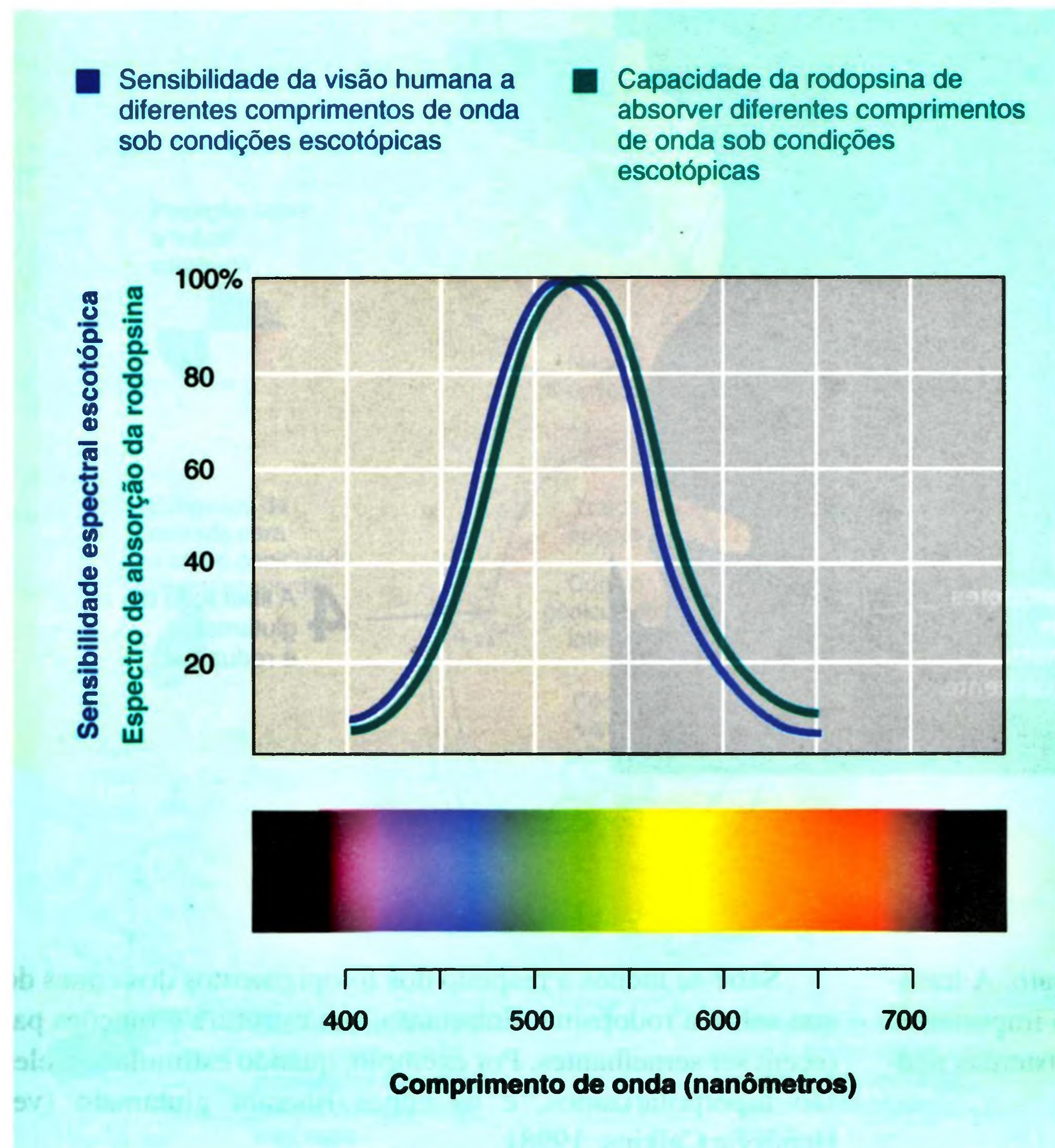


Figura 6.11 O espectro de absorção da rodopsina comparado com a curva de sensibilidade espectral escotópica humana.

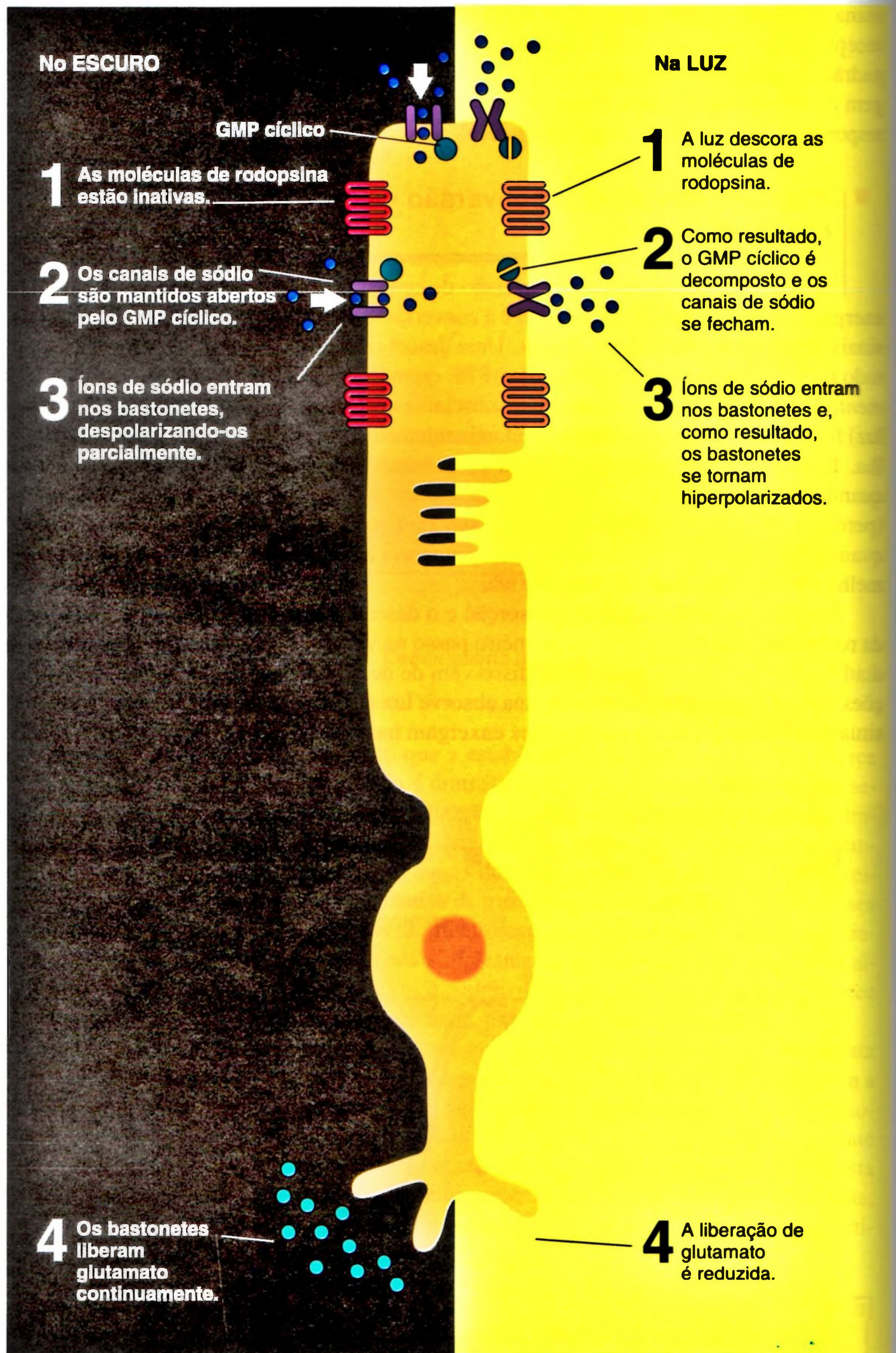


Figura 6.12 Resposta inibitória dos bastonetes à luz. Quando a luz descora as moléculas de rodopsina, os canais de sódio dos bastonetes se fecham; como resultado, os bastonetes são hiperpolarizados e liberam menos glutamato.

lariza os bastonetes e reduz a liberação de glutamato. A transdução da luz pelos bastonetes expõe uma questão importante: muitas vezes, sinais são transmitidos através de sistemas neurais por meio da inibição.

Sabe-se menos a respeito dos fotopigmentos dos cones do que sobre a rodopsina. Entretanto, sua estrutura e funções parecem ser semelhantes. Por exemplo, quando estimulados, eles são hiperpolarizados, e os cones liberam glutamato (ver Hendry e Calkins, 1998).

6.3 Da retina ao córtex visual primário

Muitas vias no cérebro conduzem informações visuais. De longe, a maior e mais estudada via visual é a **via retina-geniculado-estriado**. Ela conduz sinais da retina ao **córtex visual primário**, ou *córtex estriado*, por meio dos **corpos geniculados laterais** do tálamo. A organização dessa via retina-geniculado-estriado está ilustrada na Figura 6.13. Examine-a cuidadosamente.

O principal detalhe a observar na Figura 6.13 é que todos os sinais do campo visual esquerdo chegam no córtex visual primário direito, seja de forma ipsilateral, pela *hemirretina temporal* do olho direito, ou de forma contralateral, pela *hemirretina nasal* do olho esquerdo – o oposto também é verdadeiro para todos os sinais do campo visual direito. Cada corpo geni-

culado lateral possui seis camadas. Cada uma delas recebe *estímulos de entrada* de todas as partes do campo visual contralateral de cada olho. A maior parte dos neurônios geniculados laterais que se projeta para o córtex visual primário termina na parte inferior da camada cortical IV (ver Figura 3.29), produzindo uma estria ou estriação característica quando visto em secção transversal – daí o nome *córtex estriado*.

Organização retinotópica

O sistema retina-geniculado-estriado é **retinotópico**; cada um de seus níveis está organizado como um mapa da retina. Isso significa que dois estímulos apresentados a áreas adjacen-

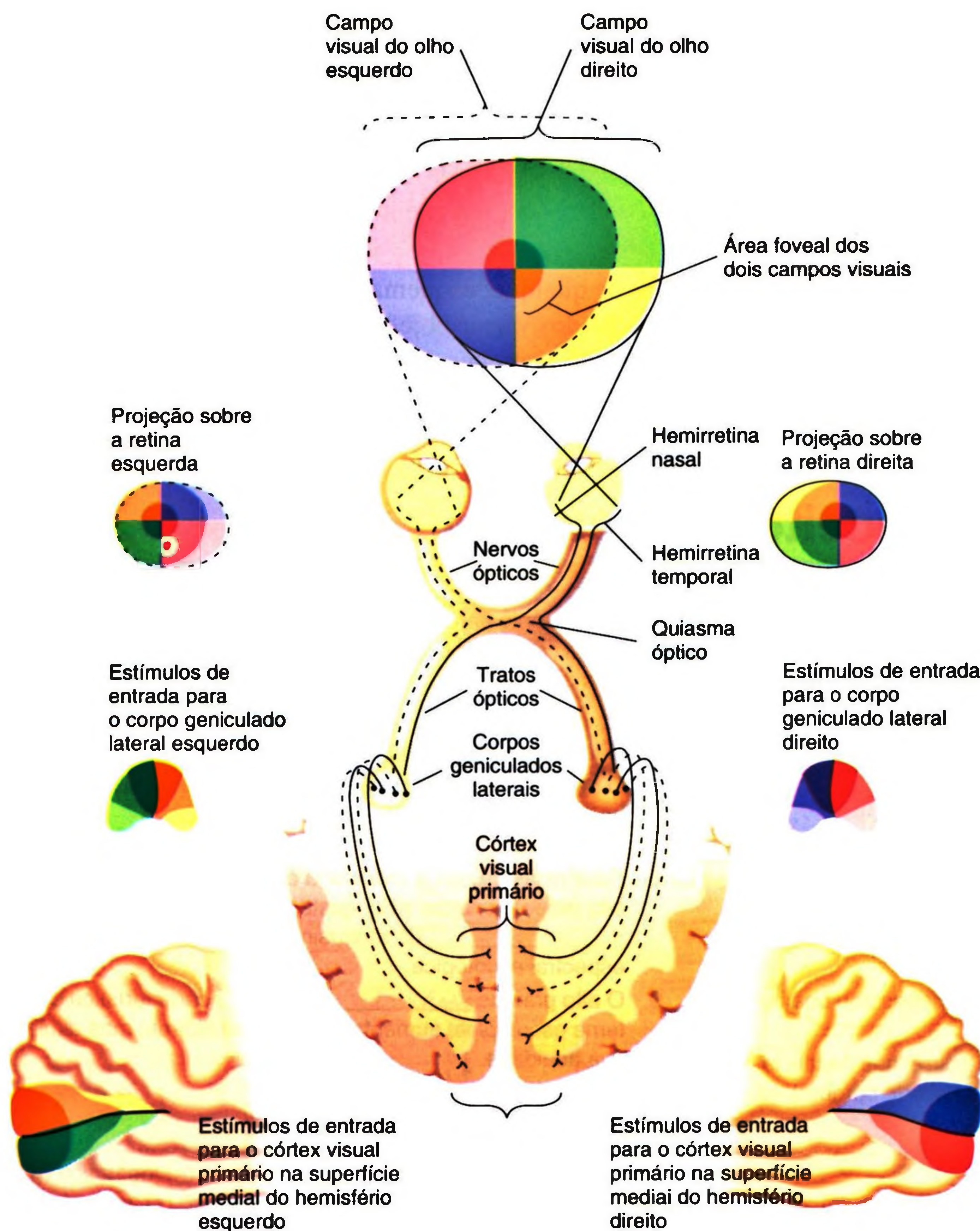


Figura 6.13 O sistema retina-geniculado-estriado: as projeções neurais das retinas através dos corpos geniculados para o córtex visual primário esquerdo e direito (córtex estriado). As cores indicam o fluxo de informações de várias partes dos campos receptivos de cada olho para várias partes do sistema visual. (Adaptada de Netter, 1962.)



tes da retina excitam neurônios adjacentes em todos os níveis do sistema. O *layout* retinotópico do córtex visual primário tem representação desproporcional da fóvea. Embora ela constitua apenas pequena parte da retina, uma proporção relativamente grande do córtex visual primário (em torno de 25%) dedica-se à análise dos estímulos de entrada da fóvea.

Uma demonstração dramática da organização retinotópica do córtex visual primário foi proporcionada por Dobelle, Mladjovsky e Girvin (1974). Eles implantaram eletrodos no córtex visual primário de pacientes cegos por causa de lesões nos olhos. Se fosse administrada corrente elétrica simultaneamente por meio de vários eletrodos formando uma figura, como uma cruz, na superfície do córtex do paciente, ele relataria “ver” imagem luminosa daquela forma.

As camadas M e P

Na Figura 6.13, não é mostrado que, pelo menos, dois canais de comunicação independentes fluem através de cada corpo geniculado lateral (ver Hendry e Calkins, 1998). Um dos ca-

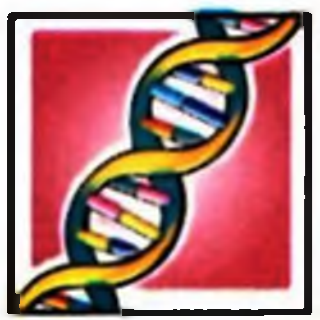
nais passa através das quatro camadas superiores, as **camadas parvocelulares** (ou *camadas P*). Elas são compostas de neurônios com corpos celulares pequenos (*parvo* significa “pequeno”). O outro canal passa através das camadas inferiores, as **camadas magnocelulares** (ou *camadas M*). Elas são compostas de neurônios com corpos celulares grandes (*magno* significa “grande”).

Os neurônios parvocelulares respondem particularmente à cor, a detalhes finos de padrões e a objetos estacionários ou que se movem lentamente. Em comparação, os neurônios magnocelulares respondem particularmente ao movimento. Os cones proporcionam a maioria dos estímulos de entrada para as camadas P, ao passo que os bastonetes proporcionam a maioria dos estímulos de entrada para as camadas M.

Os neurônios parvocelulares e magnocelulares projetam-se para sítios um pouco diferentes do córtex estriado. Os neurônios magnocelulares terminam logo acima dos parvocelulares, ambos na *camada IV inferior* do córtex estriado (ver Yabuta e Calaway, 1998). A camada IV inferior é o principal destino da via retina-geniculado-estriado.

6.4

Enxergando contornos



A percepção de contornos (enxergar contornos) não soa como um tópico particularmente importante, mas é. Os contornos são as propriedades mais infor-

mativas de qualquer esquema visual, pois definem a extensão e a posição dos vários objetos localizados nele. Devido à importância de perceber os contornos visuais e à impiedosa



Revendo os Conceitos Aprendidos

Este é um bom momento para fazer uma pausa e examinar o seu cérebro. Você está pronto para continuar nas duas últimas seções do capítulo, que descrevem como o sistema visual faz a intermediação entre a percepção de contornos e da cor? Descubra preenchendo as seguintes lacunas. As respostas corretas são fornecidas na parte inferior da página. Antes de prosseguir, revise o material relacionado com os seus erros e omissões.

- Os sinais neurais são transportados da retina para os corpos geniculados laterais pelos axônios das células _____.
- Os axônios das células ganglionares da retina deixam o globo ocular no _____.
- A área da retina que medeia a visão de alta acuidade é a _____.
- Os cones são os receptores do sistema _____, que funciona apenas sob boa iluminação.
- As células ganglionares da retina das hemirretinas nasais fazem a decussação (cruzam para o outro lado do cérebro) no _____.
- O fotopigmento dos bastonetes é a _____.
- O princípio organizacional mais importante do sistema retina-geniculado-estriado é que ele é organizado _____.
- Evidências de que a rodopsina é o fotopigmento escotópico são proporcionadas pelo ajuste entre o espectro de _____ da rodopsina e a curva de sensibilidade espectral escotópica.
- O alto grau de _____, característico do sistema escotópico, aumenta a sua sensibilidade, mas diminui sua acuidade.

Respostas: (1) ganglionares da retina, (2) ponto cego, (3) fóvea, (4) fotópico, (5) quiasma óptico, (6) rodopsina, (7) retinotopicamente, (8) absorção, (9) convergência.

pressão da seleção natural, não é de surpreender que os sistemas visuais de muitas espécies sejam particularmente bons em perceber contornos.

Antes de considerarmos os mecanismos visuais por trás da percepção de contornos, é importante discutirmos exatamente o que é um contorno visual. De certa forma, um contorno não é nada: ele simplesmente é o local em que duas áreas diferentes de uma imagem se encontram. Assim, a percepção de um contorno realmente é a percepção do *contraste* entre duas áreas adjacentes do campo visual. Esta seção do capítulo revisa a percepção de contornos (percepção de contraste) entre áreas que diferem em brilho entre si. O contraste de cores é discutido na seção seguinte.

■ Inibição lateral e aumento do contraste

Examine cuidadosamente as faixas na Figura 6.14. O gráfico de intensidade da figura indica o que está lá – uma série de faixas homogêneas de intensidade diferente. Mas isso não é exatamente o que você vê, é? Aquilo que você vê está indicado no gráfico de brilho. Adjacente a cada contorno, a faixa mais brilhante parece ter ainda mais brilho do que realmente tem (veja a demonstração). As faixas sem de brilho e escuras, que correm adjacentes aos contornos, são chamadas de *bandas de Mach*;

elas aumentam o contraste em cada contorno e tornam-nas mais fáceis de serem vistas.

É importante compreender que o **aumento do contraste** não é algo que ocorre apenas em livros. Embora normalmente não estejamos cientes disso, cada contorno que observamos é ressaltado por mecanismos de aumento do contraste do nosso sistema nervoso. De fato, a nossa percepção dos contornos é melhor do que a realidade.

Os estudos clássicos da base fisiológica do aumento do contraste foram conduzidos nos olhos de um sujeito improvável: o caranguejo ferradura (Ratliff, 1972). Os *olhos laterais* do caranguejo ferradura são ideais para determinados tipos de pesquisa

NO CD



Visite o módulo *Contrast Enhancement*. Veja a importante demonstração das Bandas de Mach de uma forma particularmente instigante.

Demonstração

A demonstração das bandas de Mach é tão instigante que talvez você fique confuso e pense que as da Figura 6.14 foram criadas pela gráfica que imprimiu o livro, em vez do seu próprio sistema visual. Para mostrar para você que elas são uma criação do seu próprio sistema visual, observe cada faixa individualmente cobrindo as adjacentes com dois pedaços de papel. Você verá que cada faixa é completamente homogênea. Então, remova o papel e as bandas de Mach reaparecerão de repente.

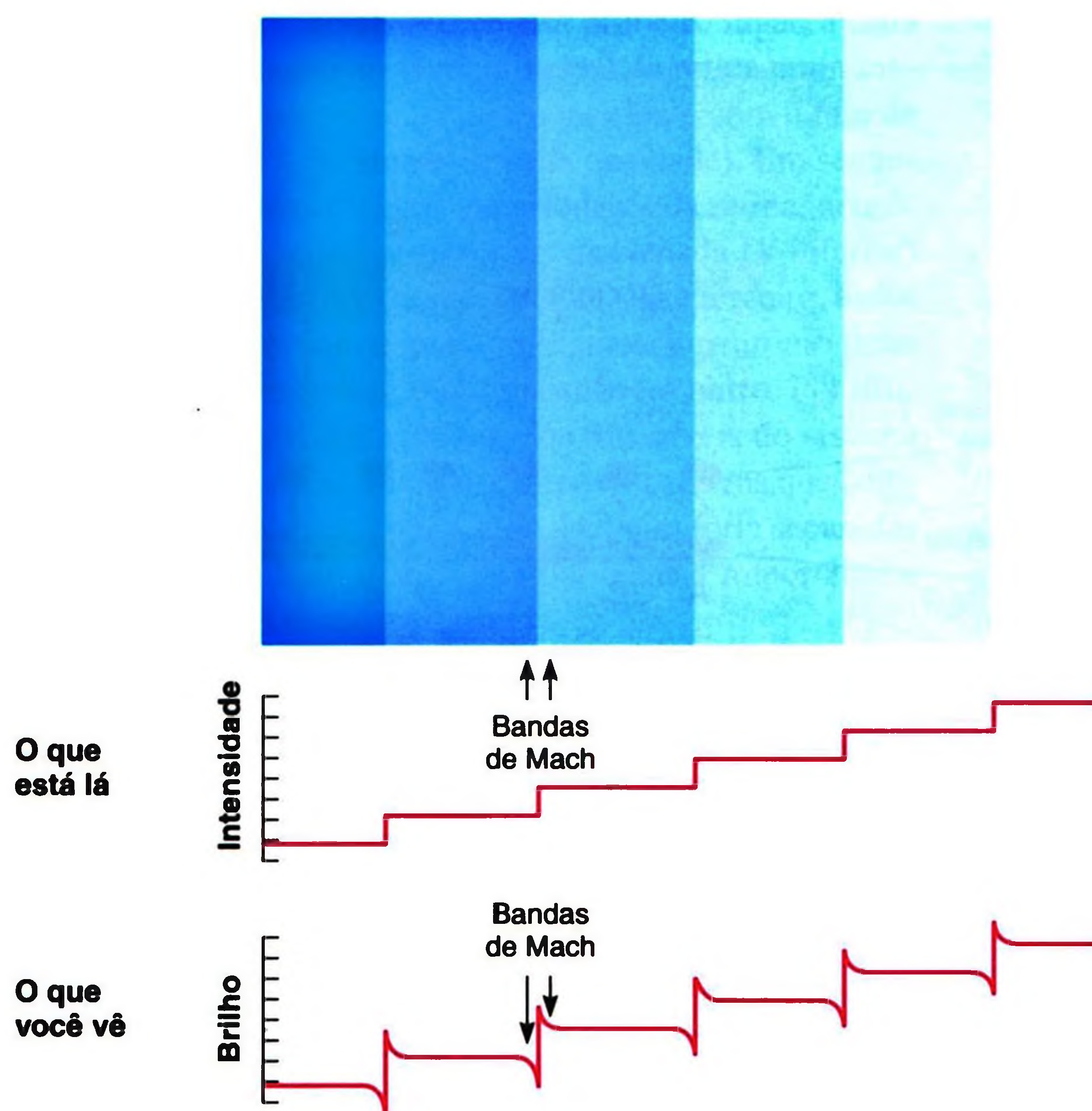


Figura 6.14 As bandas ilusórias visíveis nesta figura são chamadas de bandas de Mach. Elas foram, de fato, descobertas pelo químico francês M. Chevreul no final da década de 1800, enquanto pesquisava padrões têxteis. O físico austríaco E. Mach descobriu bandas ilusórias em uma figura diferente, mas o termo *bandas de Mach* é usado, às vezes, em um sentido geral – como fiz aqui – para se referir à sua descoberta e à de Chevreul. (Agradeço a David Burr, da Università Degle Studi di Roma por informar-me, e agora a você, da contribuição de Chevreul – ver Ross, Morrone e Burr, 1989.)

neurofisiológica. Ao contrário dos olhos de mamíferos, eles são compostos de receptores muito grandes, o **omatídios**. Cada um dispõe de seu grande axônio. Em cada olho lateral, os axônios de todos os omatídios são interconectados por uma rede neural lateral.

Para compreender a base fisiológica do aumento do contraste no caranguejo ferradura, você deve saber duas coisas. A primeira é que se um único omatídio é iluminado, ele dispara a uma taxa proporcional à intensidade da luz que o atinge. Luzes mais intensas produzem mais disparos. O segundo é que, quando um receptor dispara, ele inibe os seus vizinhos por meio das redes neurais laterais. Eis a **inibição lateral**, pois se espalha de forma lateral por vários receptores (ou *inibição mútua*, pois receptores vizinhos inibem uns aos outros). A quantidade de inibição lateral produzida por determinado receptor é maior quando ele é iluminado de forma mais intensa e apresenta o seu maior efeito sobre os seus vizinhos imediatos.

A base neural do aumento do contraste pode ser entendida em termos das taxas de disparo dos receptores em cada lado de uma borda, conforme indicado pela Figura 6.15. Observe que o receptor adjacente à borda no lado mais intenso (receptor D) dispara mais do que os outros receptores iluminados intensamente (A, B, C), enquanto o receptor adjacente à borda no lado menos iluminado (receptor E) dispara menos do que os outros receptores daquele lado (F, G, H). A inibição lateral explica essas diferenças. Os receptores A, B e C disparam na mesma taxa, pois estão recebendo o mesmo nível alto de estimulação e grau elevado de inibição lateral de todos os seus vizinhos, bastante estimulados. O receptor D dispara mais do que

o A, o B e o C, pois recebe tanta estimulação quanto eles, mas menos inibição de seus vizinhos, muitos dos quais estão no lado mais escuro da borda. Considere agora os receptores localizados no lado mais escuro. Os receptores F, G e H disparam na mesma taxa, pois estão sendo estimulados pelo mesmo nível baixo de luz e recebem o mesmo nível baixo de inibição de seus vizinhos. Entretanto, o receptor E dispara ainda menos, pois está recebendo a mesma excitação, mas mais inibição de seus vizinhos, muitos dos quais no lado mais intenso da borda. Agora que você compreendeu a base neural do aumento do contraste, dê outra olhada na Figura 6.14.

■ Campos receptivos de neurônios visuais

A pesquisa de Hubel e Wiesel que ganhou o prêmio Nobel é o clímax adequado para esta discussão do contraste de brilho. O estudo revelou muita coisa sobre os mecanismos neurais da visão; seus métodos foram adotados por uma geração de neurofisiologistas sensoriais. Os sujeitos de Hubel e Wiesel são neurônios individuais dos sistemas visuais de gatos e macacos. Como a técnica é invasiva, ela não pode ser empregada em humanos.

Em primeiro lugar, a ponta de um microeletrodo é posicionada próxima a um único neurônio na área visual de interesse. Durante o teste, os movimentos dos olhos são bloqueados com *curare* (ver Capítulo 4); o experimentador foca as imagens de uma tela à frente do sujeito de forma nítida sobre a sua retina usando uma lente ajustável. O próximo passo do procedimento é identificar o campo receptivo do neurônio. O **campo recep-**

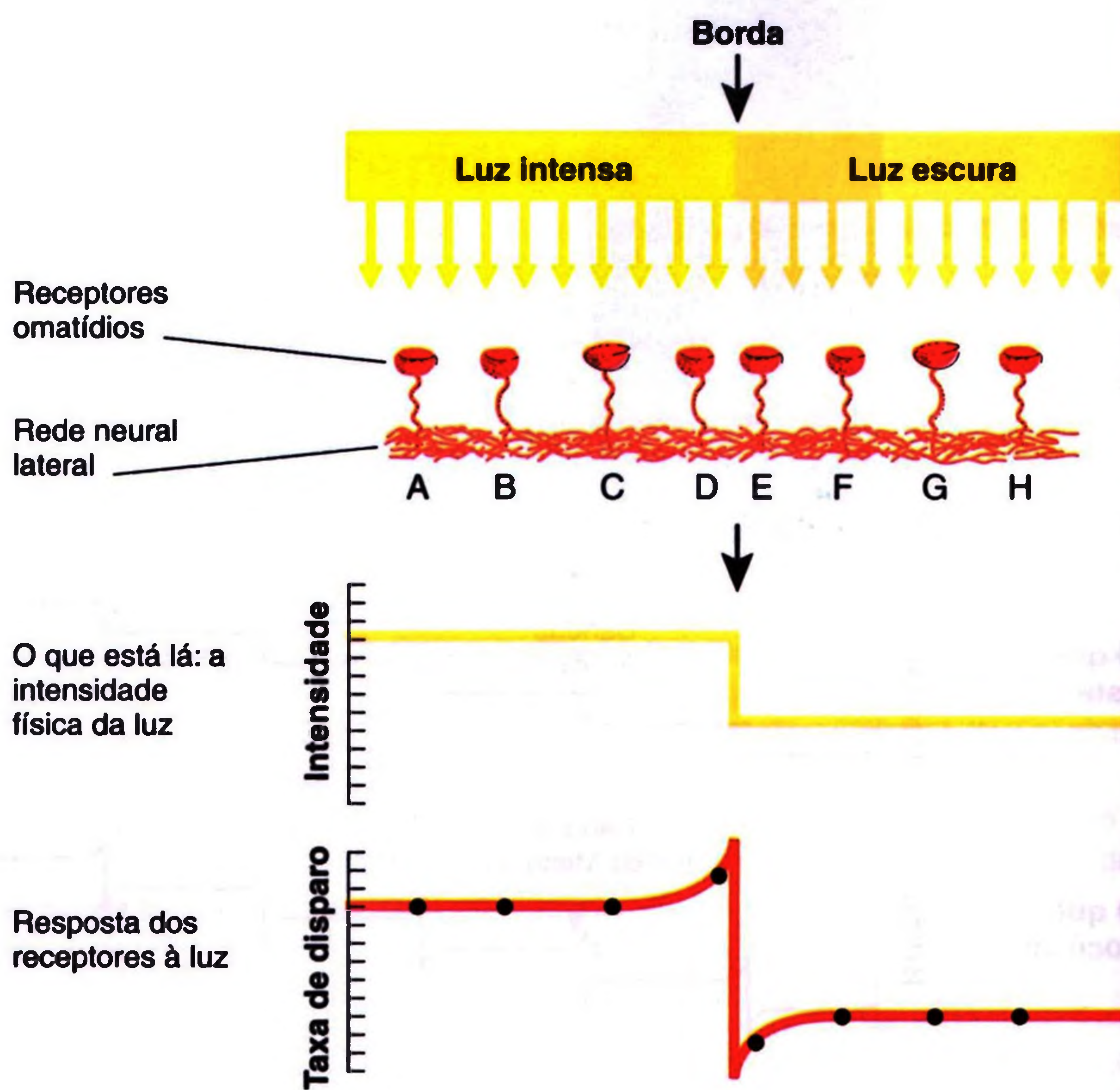


Figura 6.15 Como a inibição lateral produz aumento de contraste. (Adaptada de Ratliff, 1972.)

tivo de um neurônio visual é a área do campo visual dentro da qual é possível, para um estímulo visual, influenciar o disparo daquele neurônio. Os neurônios do sistema visual tendem a estar continuamente ativos. Assim, os estímulos eficazes aumentam ou diminuem a taxa de disparo. O passo final no método é registrar as respostas do neurônio a vários estímulos dentro de seu campo receptivo para caracterizar os tipos de estímulos que mais influenciam a sua atividade. A seguir, o eletrodo é movido levemente; todo o processo de identificar e caracterizar as propriedades do campo receptivo, então é repetido para outro neurônio e depois para outro, e assim por diante. A estratégia geral é começar a estudar os neurônios próximos dos receptores e gradualmente avançar para níveis “cada vez mais elevados” do sistema, na tentativa de compreender a complexidade crescente das respostas neuronais a cada nível.

■ Campos receptivos: os neurônios da via retina-geniculado-estriado

Hubel e Wiesel (1979) começaram os seus estudos dos neurônios do sistema visual registrando três níveis da via retina-geniculado-estriado: primeiramente, de células ganglionares da retina, passando por neurônios do geniculado lateral e, finalmente, de neurônios do estriado da camada IV inferior, o término da via. Eles encontraram poucas alterações nos campos receptivos à medida que andavam ao longo do caminho.

Quando Hubel e Wiesel compararam os campos receptivos registrados das células ganglionares da retina, corpos geniculados laterais e neurônios da camada IV inferior, quatro pontos em comum ficaram logo aparentes. Em primeiro lugar, a cada nível, os campos receptivos da área foveal da retina eram menores do que os da periferia, o que é consistente com o fato de que a fóvea medeia a visão fina (de alta acuidade). Em segundo, todos os neurônios (células ganglionares da retina, neurônios do geniculado lateral e neurônios da camada IV inferior) apresentavam campos receptivos circulares. Em terceiro, todos os neurônios eram **monoculares**, ou seja, cada neurônio tinha um campo receptivo em um olho, mas não no outro. Por último, muitos neurônios em cada um dos três níveis do sistema retina-geniculado-estriado tinham campos receptivos que compreendiam uma área excitatória e uma área inibitória separadas por limite circular. Este quarto ponto é o mais importante e mais complexo. Deixe-me explicar.

Quando Hubel e Wiesel colocaram um ponto de luz sobre as várias partes dos campos receptivos dos neurônios da via retina-geniculado-estriado, eles descobriram duas respostas. O neurônio respondeu com disparo *on* (ligado) ou disparo *off* (desligado), dependendo da localização da luz no campo receptivo. Ou seja, o neurônio apresentava uma explosão de disparos quando a luz estava ligada (*disparo on*) ou uma inibição dos disparos quando a luz estava ligada e uma explosão de disparos quando ela estava desligada (*disparo off*).

Para a maioria dos neurônios do sistema retina-geniculado-estriado, a sua reação – disparo *on* ou disparo *off* – a determina-

do estímulo luminoso em parte do campo receptivo era bastante previsível, dependendo se eles eram células de centro *on* ou células de centro *off*, conforme ilustrado na Figura 6.16.

As células de centro *on* respondem a estímulos luminosos aplicados na região central de seus campos receptivos com um disparo *on*. Já os estímulos na periferia de seus campos receptivos com inibição, seguidos por disparo *off* quando a luz é desligada. As células de centro *off* apresentam o padrão oposto: respondem com inibição e disparo *off* a estímulos luminosos no centro de seus campos receptivos e com disparo *on* a estímulos luminosos na periferia de seus campos receptivos.

De fato, as células de centro *on* e de centro *off* respondem melhor ao contraste. A Figura 6.17 ilustra essa questão. A maneira mais eficaz de influenciar a taxa de disparo de uma célula de centro *on* ou de centro *off* é maximizar o contraste entre o centro e a periferia de seu campo receptivo, iluminando todo o centro ou toda a periferia, enquanto deixa-se a outra região completamente escura. Iluminar todo o campo receptivo de forma difusa tem pouco efeito sobre o disparo. Hubel e Wiesel concluíram então que uma das funções de muitos neurônios do sistema retina-geniculado-estriado é responder ao grau de contraste de brilho entre as duas áreas de seus campos receptivos (ver Livingstone e Hubel, 1988).

Antes de deixar as Figuras 6.16 e 6.17, observe algo importante sobre os neurônios do sistema visual: eles estão continuamente ativos, mesmo quando não há estímulo visual (Tsodyks e cols., 1999). De fato, a atividade espontânea caracteriza a maioria dos neurônios cerebrais. Arieli e colaboradores (1996) mostraram que o nível de atividade dos neurônios do córtex visual no momento em que um estímulo visual é apresentado influencia a maneira como as células respondem a ele – este pode ser o meio pelo qual a cognição influencia a percepção.

■ Campos receptivos: células corticais simples

Os neurônios do córtex estriado sobre os quais você acaba de ler – ou seja, os neurônios da camada IV inferior – são exceções. Seus campos receptivos são diferentes dos da maioria de neurônios do estriado. Os campos receptivos da maioria dos neurônios do córtex visual primário são divididos em duas classes: simples e complexos. Os neurônios da camada IV inferior não estão em nenhuma dessas classes.

As células simples, como os neurônios da camada IV inferior, têm campos receptivos que podem ser divididos em regiões *on* e *off* antagônicas; assim, não respondem a luzes difusas. E, como os neurônios da camada IV, todas elas são monoculares. A principal diferença é que os limites entre as regiões *on* e *off* dos campos receptivos corticais das células simples são linhas retas em vez de círculos. Diversos exemplos de campos receptivos de células corticais simples estão apresentados na Figura 6.18. Observe que as células simples respondem melhor a barras de luz em um campo escuro, a barras escuras em um campo iluminado ou contornos retilíneos simples entre áreas

Respostas de uma célula de centro on

Uma resposta *on* ocorre quando um ponto de luz é colocado em qualquer lugar do centro do campo

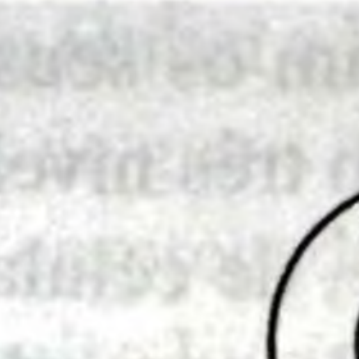


Uma resposta *off* ocorre quando um ponto de luz é colocado em qualquer lugar da periferia do campo



Respostas de uma célula de centro off

Uma resposta *off* ocorre quando um ponto de luz é colocado em qualquer lugar do centro do campo

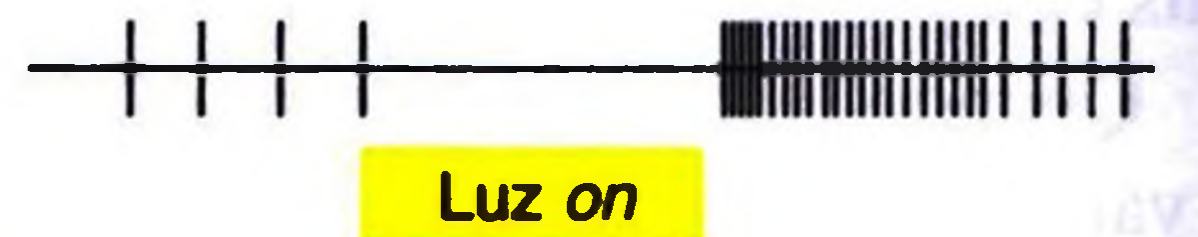


Uma resposta *on* ocorre quando um ponto de luz é colocado em qualquer lugar da periferia do campo



Figura 6.16 Campos receptivos de uma célula de centro *on* e de uma célula de centro *off*.

A forma mais eficaz de maximizar o disparo de uma célula de centro *on* ou de uma célula de centro *off* é iluminar completamente a área *on* ou a área *off* do seu campo receptivo:



Se ambas as áreas do campo receptivo de uma célula são iluminadas ao mesmo tempo, ocorre pouca reação da célula:

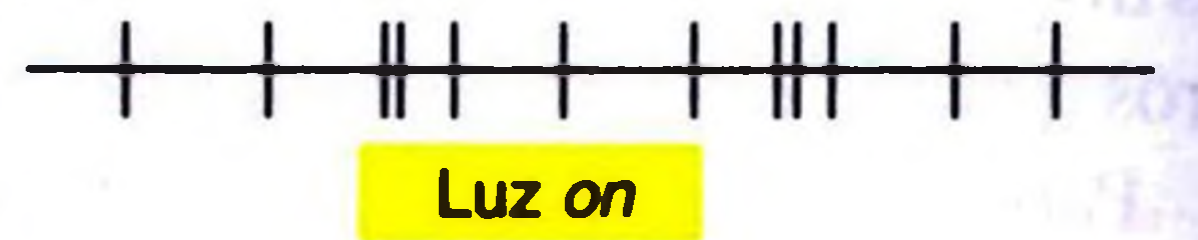


Figura 6.17 As respostas de uma célula de centro *on* ao contraste.

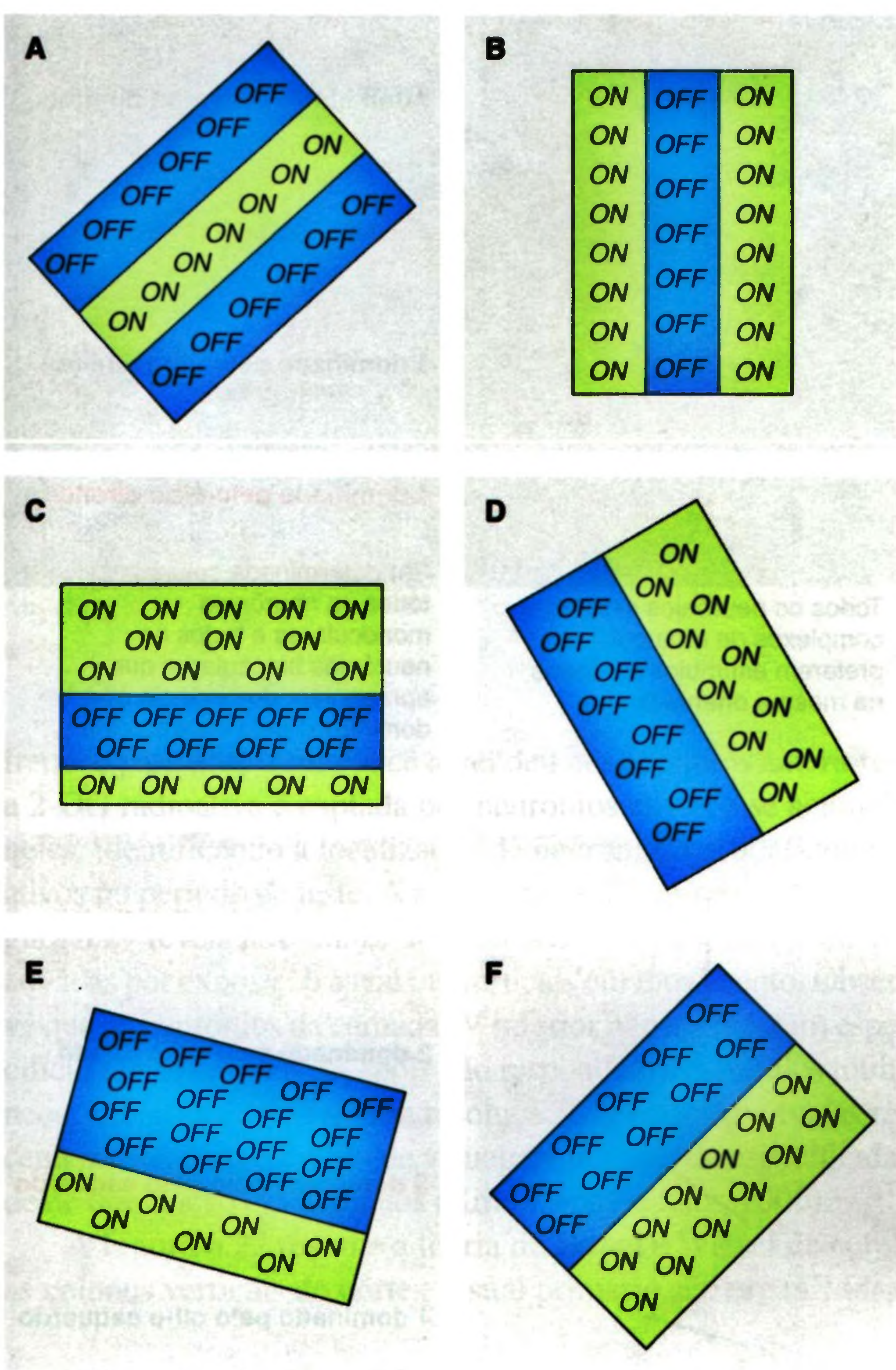


Figura 6.18 Exemplos de campos visuais de células corticais simples.

escuras e iluminadas, que cada célula simples responde ao máximo apenas quando o seu estímulo preferencial de contorno retilíneo está em determinadas posição e orientação. Os campos receptivos de células corticais simples são retangulares em vez de circulares.

■ Campos receptivos: células corticais complexas

As **células complexas** são mais numerosas do que as simples. Como as células simples, as complexas possuem campos receptivos retangulares, respondem melhor a estímulos retilíneos em determinada orientação e não respondem a luzes difusas. Entretanto, as células complexas diferem das simples em três aspectos importantes. Em primeiro lugar, elas possuem campos receptivos maiores. Em segundo, não é possível dividir os campos receptivos de células complexas em regiões estáticas *on* e *off*: uma célula complexa responde a estímulo de contorno retilíneo com determinada orientação independentemente de sua posição dentro do campo receptivo da célula. Assim, se um estímulo (por exemplo, uma barra de luz a 45°) que pro-

duz um disparo *on* em determinada célula complexa passa pelo seu campo receptivo, a célula responderá de forma contínua a ele, à medida que passa pelo campo. Muitas células complexas respondem mais fortemente ao movimento de uma linha reta através dos seus campos receptivos em determinada direção. Em terceiro, ao contrário das células corticais simples, todas monoculares (respondem à estimulação de apenas um dos olhos), muitas células complexas são **binoculares** (respondem à estimulação dos dois olhos). De fato, em macacos, mais da metade das células corticais complexas são binoculares.

Se o campo receptivo de uma célula complexa binocular for medido em um olho e depois no outro, os campos receptivos de cada olho terão quase a mesma posição no campo visual, assim como a mesma preferência de orientação. Em outras palavras, o que você aprende sobre a célula estimulando um olho é confirmado por estímulo ao outro. Além disso, se a estimulação apropriada for aplicada nos dois olhos simultaneamente, uma célula binocular normalmente dispara mais do que se apenas um olho sofrer estímulo.

A maioria das células binoculares do córtex visual primário de macacos apresenta algum grau de *dominância ocular*, ou seja, responde mais à estimulação de um olho do que à do outro. Ademais, algumas células binoculares disparam mais quando o estímulo preferencial é apresentado aos dois olhos ao mesmo tempo, mas em posições um pouco diferentes sobre as retinas (Ohzawa, 1998). Em outras palavras, essas células respondem melhor à *disparidade retiniana* e, assim, provavelmente desempenham papel na percepção de profundidade (Livingstone e Tsao, 1999).

■ Organização colunar do córtex visual primário

O estudo dos campos receptivos dos neurônios do córtex visual primário levou a duas conclusões importantes. A primeira diz respeito às características dos campos receptivos dos neurônios do córtex visual. Elas podem ser atribuídas ao fluxo de sinais de neurônios com campos receptivos mais simples para neurônios com campos mais complexos (ver Reid e Alonso, 1996). Especificamente, parece que os sinais fluem de células de centro *on* e células de centro *off* da camada IV inferior e de células simples para células complexas.

A segunda conclusão é que os neurônios do córtex visual primário são agrupados em colunas verticais funcionais (neste contexto, *vertical* significa em ângulos retos com as camadas corticais). Grande parte das evidências dessa conclusão vem de estudos dos campos receptivos de neurônios ao longo de várias trajetórias verticais e horizontais que os eletrodos percorrem (ver Figura 6.19). Se um eletrodo é movido na direção vertical pelas camadas do córtex visual, parando para plotar campos receptivos de vários neurônios ao longo do caminho, cada célula na coluna terá um campo receptivo na mesma área do campo visual. Também é possível verificar que todas as células em uma mesma coluna respondem melhor a linhas retas na mesma orientação; aqueles neurônios em uma coluna que são monocu-

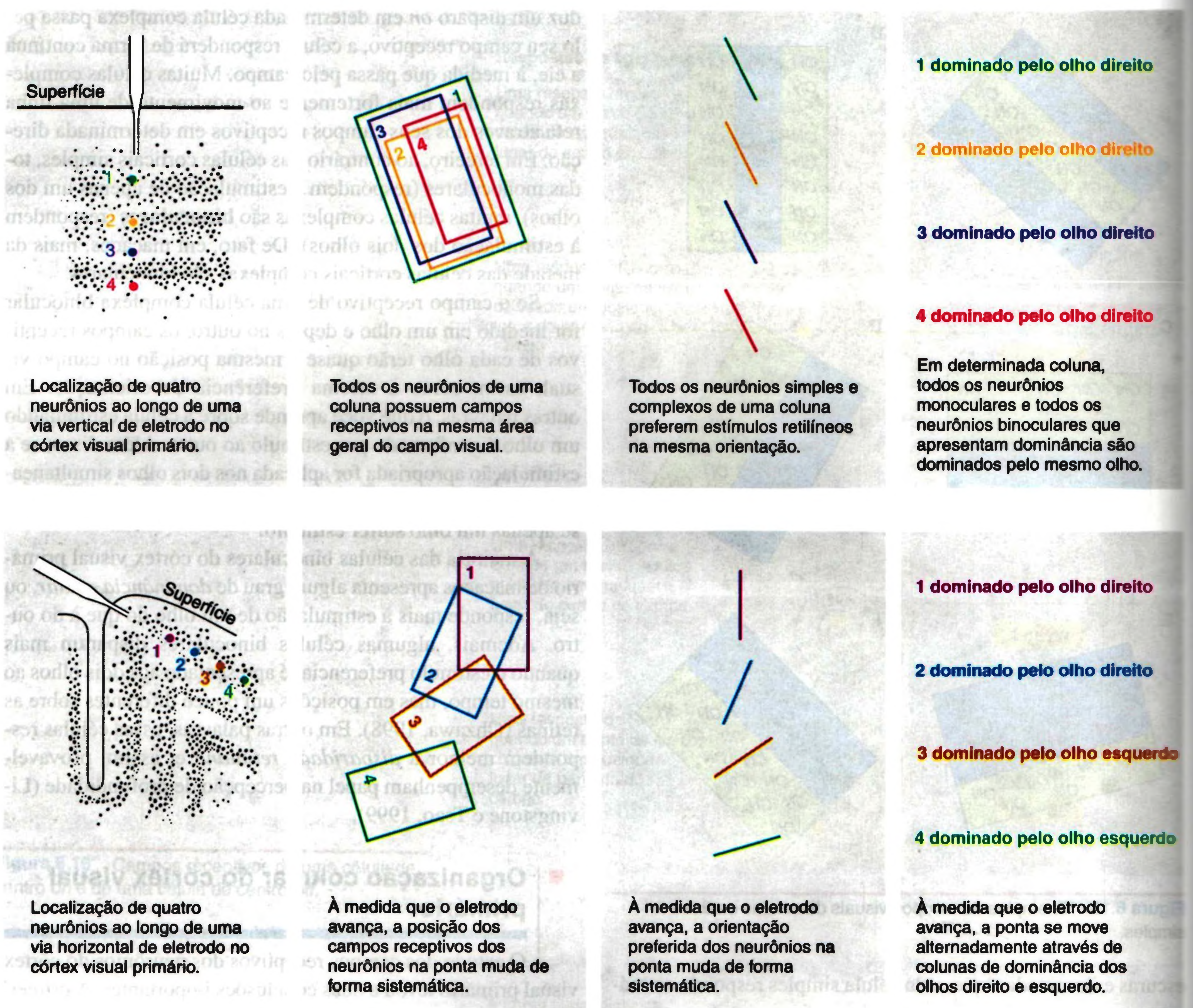


Figura 6.19 Organização do córtex visual primário: propriedades do campo receptivo de células encontradas ao longo de vias horizontais e verticais de eletrodos no córtex visual primário.

lares ou binoculares com dominância ocular são mais sensíveis à luz no mesmo olho, seja ele o esquerdo ou o direito.

Em comparação, se um eletrodo é movido na direção horizontal através do tecido, provavelmente cada célula encontrada tenha o campo receptivo em localização levemente diferente e responda mais a linhas retas em uma orientação levemente diferente. E, durante a passagem horizontal do eletrodo, a ponta passa alternadamente por áreas com dominância do olho esquerdo e do olho direito – *colunas de dominância ocular*.

Todas as colunas funcionais do córtex visual primário que analisam estímulos que entram por uma área da retina são agrupadas. Metade de um agrupamento recebe estímulos principalmente do olho esquerdo e metade do direito. De fato, verificou-se que estímulos dos olhos entram na camada IV em manchas alternadas. A melhor evidência para esse arranjo alternado veio primeiramente de um estudo (LeVay, Hubel e

Wiesel, 1975). Nessa pesquisa, injetou-se um aminoácido radioativo em um olho em quantidades suficientes para cruzar as sinapses do sistema retina-geniculado-estriado e surgir na camada IV inferior do córtex visual primário; em grau menor, apareceu nas camadas logo acima e abaixo dele. As manchas alternadas de radioatividade e de ausência de radioatividade na auto-radiografia na Figura 6.20 marcam as manchas alternadas dos estímulos de entrada dos dois olhos.

Acredita-se que todos os agrupamentos de colunas funcionais que analisam os estímulos de entrada de uma área da retina incluam neurônios com preferências para estímulos retilíneos e em várias orientações. As colunas de especificidade de orientação foram visualizadas em estudo (Hubel, Wiesel e Stryker, 1977) em que 2-DG radioativa foi injetada em macacos que, depois, passaram 45 minutos olhando para um padrão de faixas verticais movendo-se para





Figura 6.20 Alternância de *estímulos de entrada* para a camada IV inferior do córtex visual primário dos olhos esquerdo e direito. Aminoácidos radiativos injetados em um olho foram subseqüentemente revelados em auto-radiografias do córtex visual como manchas de radiatividade alternando-se com manchas sem radiatividade. (De “Brain Mechanisms of Vision”, de D. H. Hubel e T. N. Wiesel. Reimpressa sob permissão da *Scientific American*, vol. 241, p. 151. Copyright © 1979, Scientific American, Inc.)

frente e para trás. Como você aprendeu nos capítulos anteriores, a 2-DG radioativa é captada por neurônios ativos e se acumula neles, identificando a localização de neurônios particularmente ativos no período de teste. A auto-radiografia apresentada na Figura 6.21 revela as colunas de células do córtex visual primário ativadas por exposição às faixas verticais em movimento. Observe que os neurônios da camada IV inferior não apresentam especificidade de orientação – pois não respondem a estímulos retilíneos. Técnicas de RM de alta resolução foram desenvolvidas recentemente, com o intuito de visualizar colunas de especificidade de orientação em humanos (Kim, Duong e Kim, 2000).

A Figura 6.22 resume a teoria de Hubel e Wiesel de como as colunas verticais do córtex visual primário são organizadas.

■ Teoria da frequência espacial

Hubel e Wiesel mal tiveram tempo para colocar as suas medalhas do prêmio Nobel sobre a lareira antes que importante qualificação fosse proposta para a sua teoria. DeValois, DeValois e colaboradores (ver DeValois e DeValois, 1988) propuseram que o córtex visual opera em um código de frequência espacial, e não no código de linhas retas e contornos proposto pela hipótese de Hubel e Wiesel.

Em defesa da **teoria da frequência espacial**, há a observação de que os neurônios do córtex visual respondem de forma ainda mais robusta a grades de ondas senoidais colocadas em ângulos específicos em comparação a de seus campos receptivos como respondem a barras ou contornos. Uma **grade de onda senoidal** é um conjunto de faixas claras e escuras alternadas e paralelas, igualmente espaçadas, produzida a partir da variação da luz através da grade em um padrão de onda senoidal – ver Figura 6.23. As grades de onda senoidais diferem entre si em frequência (a largura de suas faixas), em amplitude (a magnitude da diferença em intensidade entre as faixas escuras e as claras) e em ângulo.

A teoria da frequência espacial baseia-se em dois princípios físicos. O primeiro diz respeito ao fato de que qualquer estímulo visual seja representado por uma plotagem da intensidade luminosa ao longo de linhas transversais a ela (ver Figura 6.24). O segundo é que qualquer curva, não importa o quão irregular ela seja, pode ser decomposta em ondas senoidais constituintes por meio do procedimento matemático chamado **análise de Fourier** (ver Figura 6.25).

A teoria da frequência espacial do funcionamento do córtex visual (ver DeValois e DeValois, 1988) propõe que cada módulo funcional do córtex visual realize uma espécie de análise de Fourier do padrão visual em seu campo receptivo. Acredita-se que os

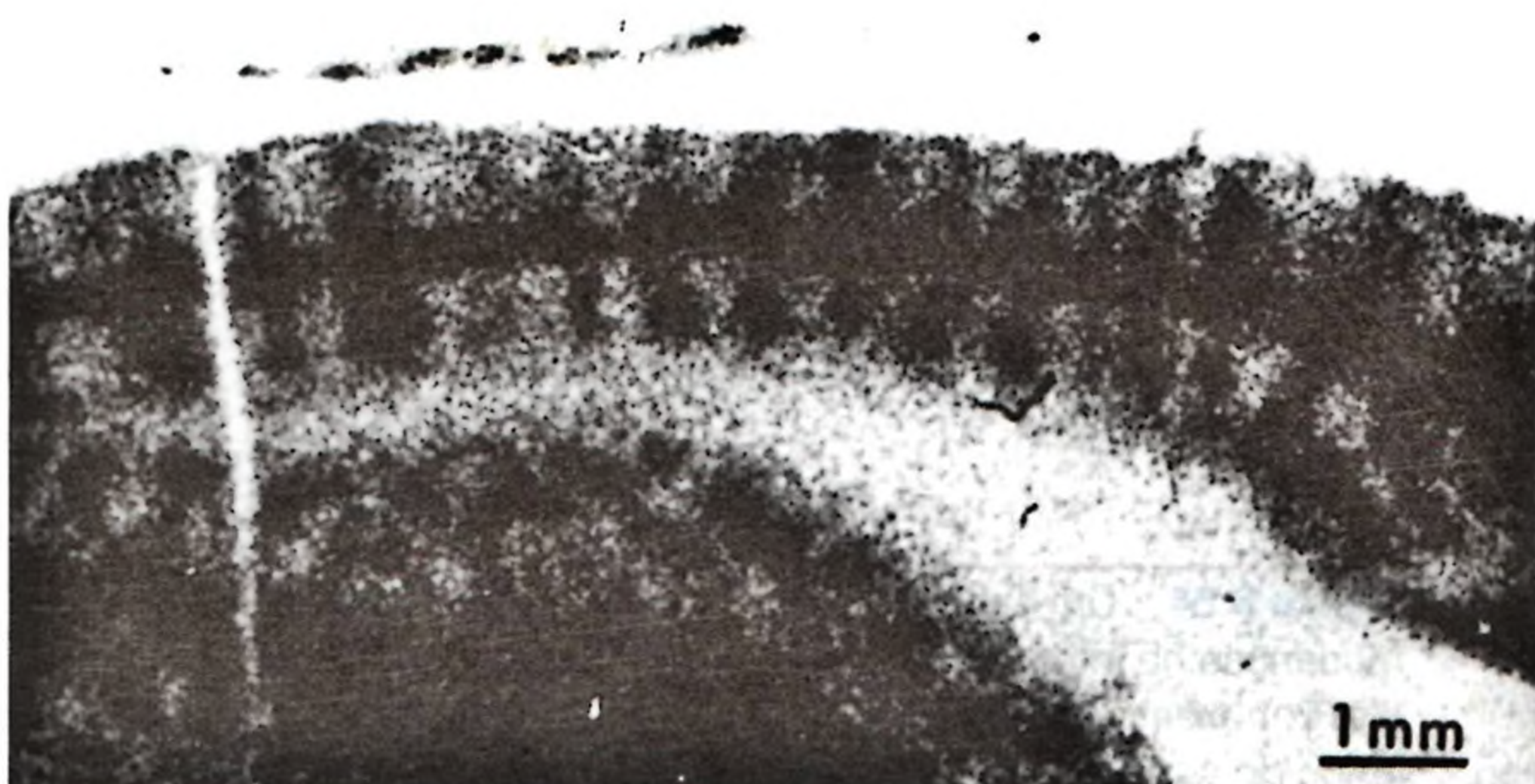
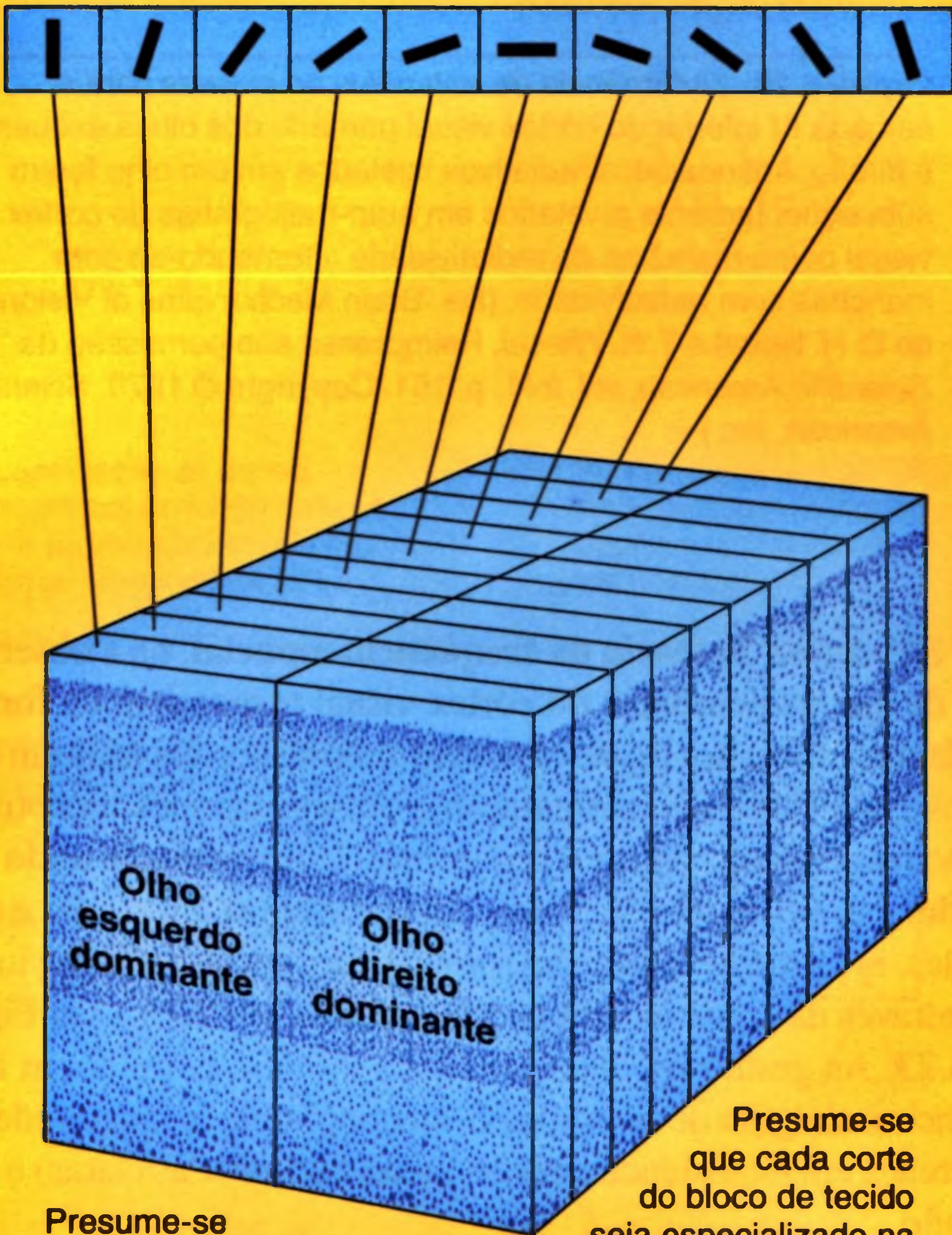


Figura 6.21 As colunas de especificidade de orientação no córtex visual primário de um macaco, conforme reveladas por auto-radiografia de 2-DG. (De “Orientation Columns in Macaque Monkey Visual Cortex Demonstrated by the 2-Deoxyglucose Autoradiographic Technique”, de D. H. Hubel, T. N. Wiesel e M. P. Stryker. Reimpressa, sob permissão, da *Nature*, vol. 269, p. 329. Copyright © 1977, Macmillan Magazines Ltd.)

Supõe-se que um bloco de tecido como este analise os sinais visuais de determinada área do campo visual.



Presume-se que metade do bloco de tecido seja dominada pelos estímulos que entram pelo olho direito e metade pelos do olho esquerdo.

Presume-se que cada corte do bloco de tecido seja especializado na análise de linhas retilíneas em certa orientação.

Figura 6.22 O modelo de Hubel e Wiesel da organização de colunas funcionais no córtex visual primário.

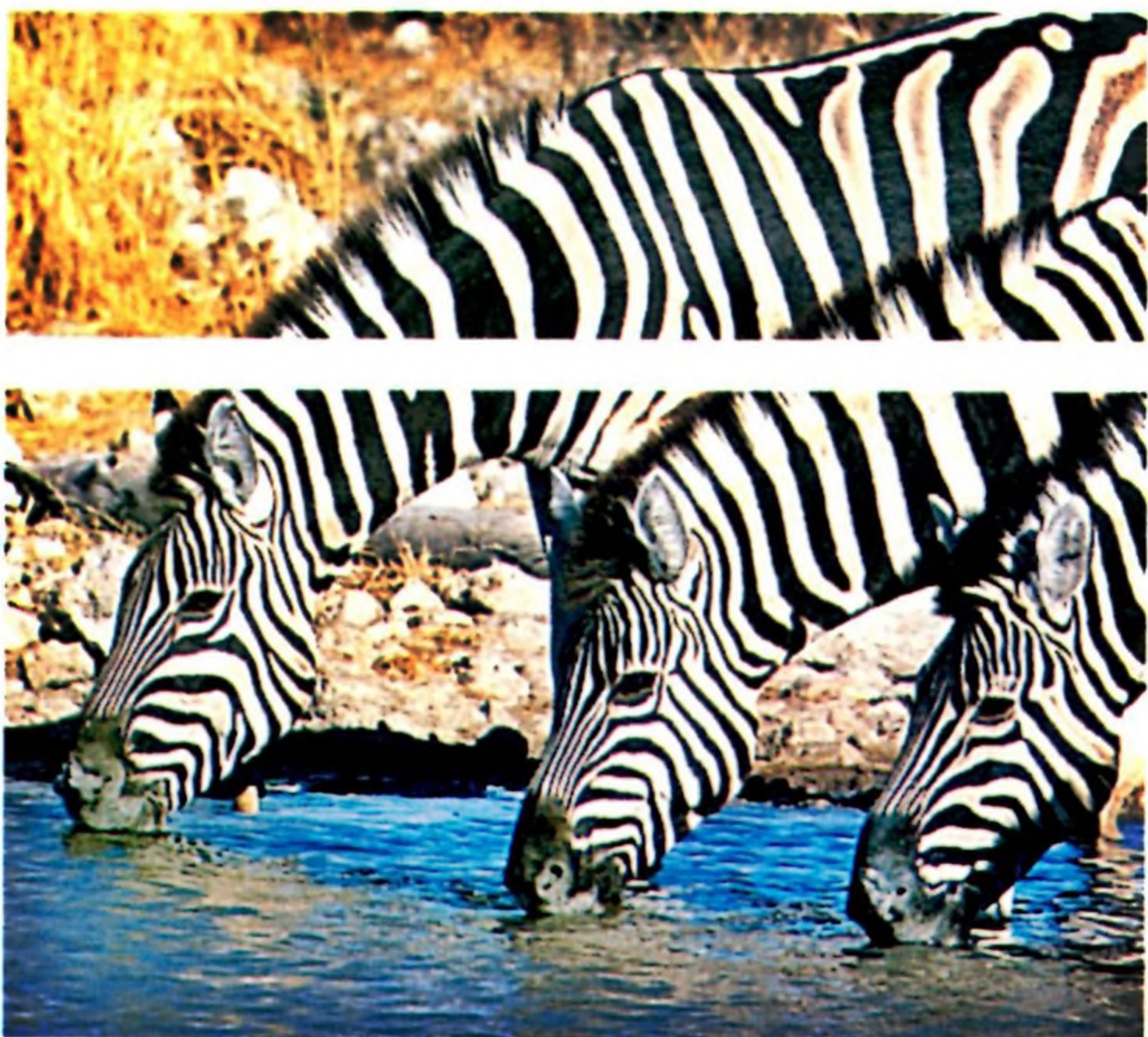
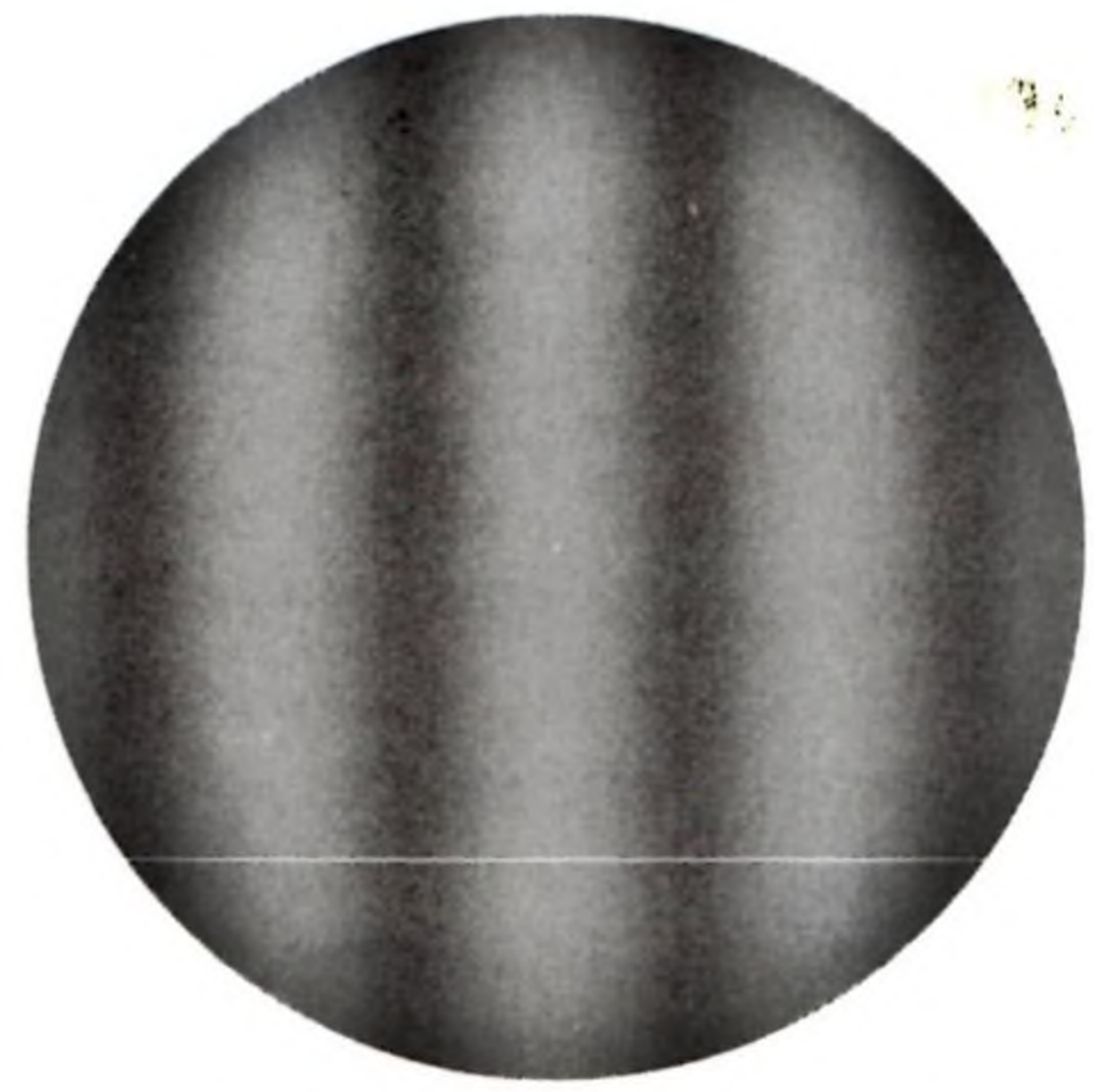


Figura 6.24 Um estímulo visual representado pela plotagem de mudanças na intensidade da luz ao longo de cortes transversais a ela. Por exemplo, aqui estão plotadas as mudanças na intensidade ao longo do corte de uma cena que interessaria a qualquer leão faminto.



Intensidade luminosa ao longo do gradiente

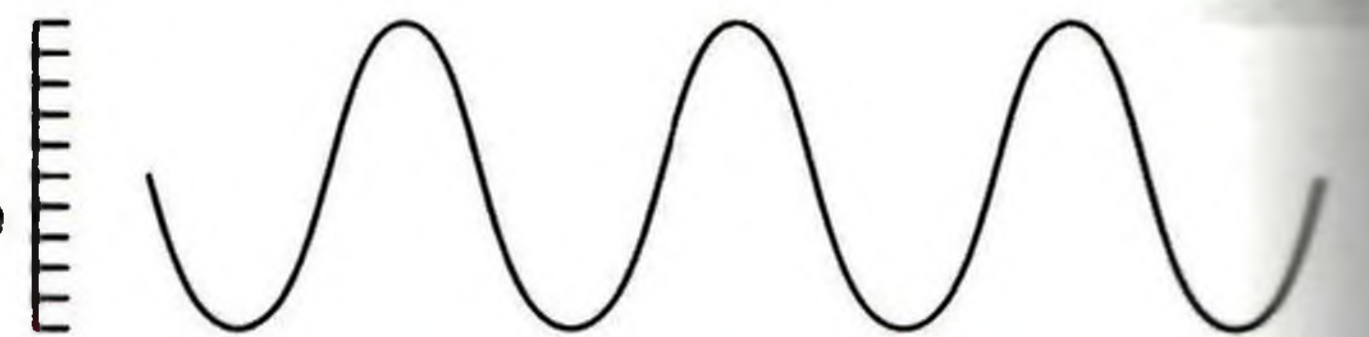


Figura 6.23 Grade de onda senoidal. (Adaptada de DeValois e DeValois, 1988.)

neurônios de cada módulo respondem de forma seletiva a várias frequências e orientações de grades de ondas senoidais. Quando todos os neurônios do córtex visual influenciados por um cenário em particular respondem em conjunto, cria-se a percepção do cenário por meio da somação de suas várias grades de ondas senoidais constituintes.

Conforme mencionado anteriormente, a principal evidência para a teoria da frequência espacial situa-se no fato de os neurônios do córtex visual primário responderem mais a grades de ondas senoidais do que a linhas retas. A maioria dos neurônios do córtex visual primário responde melhor quando uma grade de onda senoidal de determinada frequência é apresentada em certo ângulo em certa posição no campo visual. Entretanto, estímulos retilíneos usados na maioria dos estudos de neurônios do córtex visual, podem ser facilmente traduzidos para grades de se-

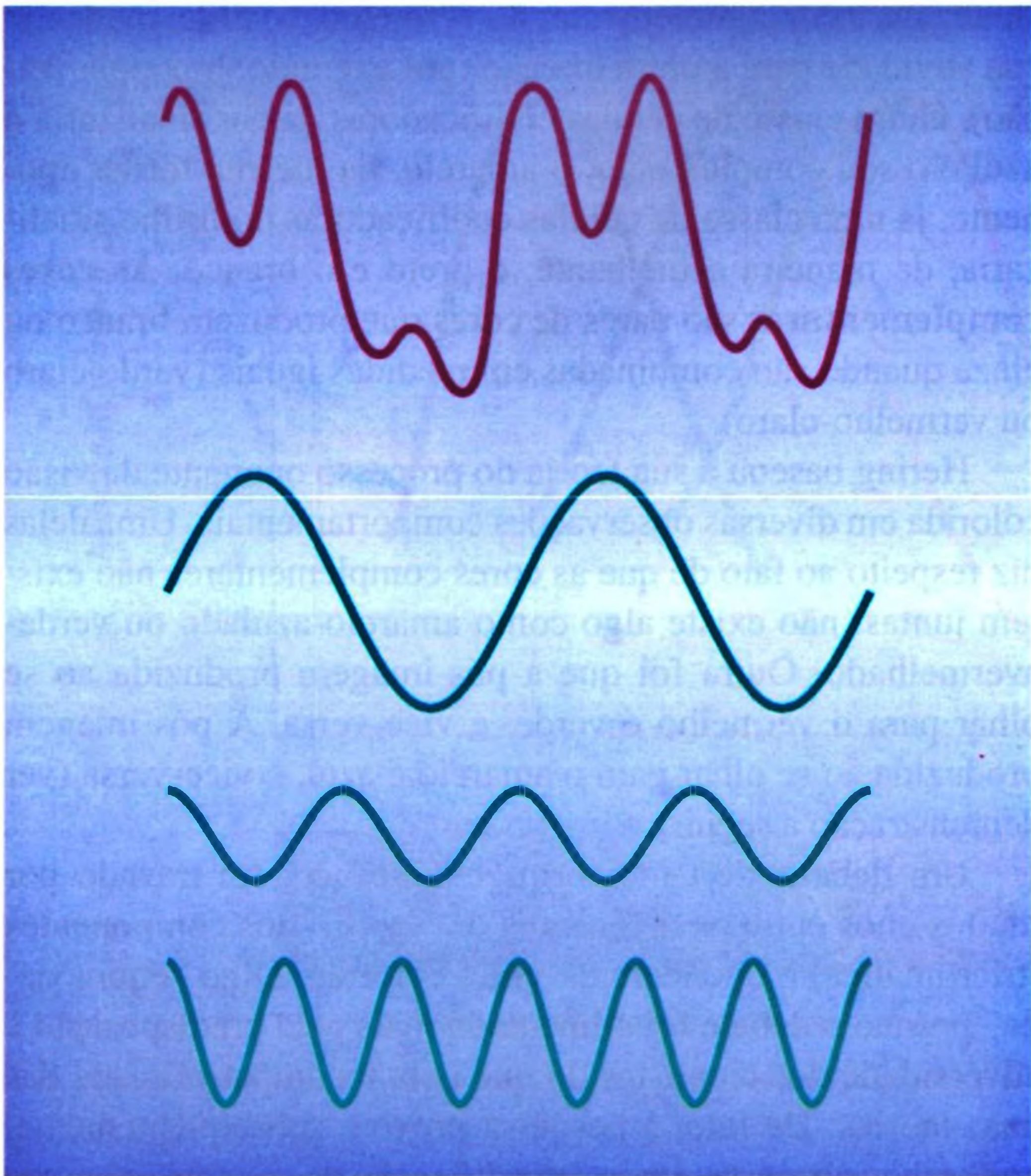


Figura 6.25 Qualquer onda pode ser decomposta em ondas senoidais componentes por análise de Fourier. Por exemplo, a onda complexa apresentada na parte superior é a soma das ondas mostradas abaixo. (Adaptada de DeValois e DeValois, 1988.)

noidais componentes nas mesmas orientações. Assim, a pesquisa sobre a detecção da frequência espacial pelos neurônios visuais amplia e complementa as pesquisas anteriores, em vez de refutá-las.

6.5 Enxergando cores

A cor é uma das qualidades mais óbvias da experiência visual humana. Até este ponto do capítulo, limitamos nossa discussão da visão às **cores acromáticas**: preto, branco e cinza. O preto é experimentado na ausência de luz, a percepção do branco é produzida pela mistura intensa de uma ampla variedade de comprimentos de onda em proporção aproximadamente igual e a percepção do cinza é produzida pela mesma mistura em intensidades menores. Nesta seção, lidamos com a percepção das **cores cromáticas** – azul, verde e amarelo. O termo correto para cores cromáticas é *matizes*, mas em linguagem cotidiana elas são chamadas de cores e, em nome da simplicidade, farei o mesmo.

Como o estímulo visual determina a cor que percebemos? Até um grau elevado, a percepção da cor de um objeto depende dos comprimentos de onda da luz que ele reflete no olho. A Figura 6.2 ilustra as cores associadas a comprimentos de onda individuais. Porém, fora do laboratório, nunca se encontram

Eis um bom ponto do capítulo para reconsiderar o caso da sra. Richards, a mulher que desenhou seus espectros de fortificação pré-enxaqueca para que o seu marido pudesse estudá-las. Agora que aprendeu alguns dos fundamentos da organização e do funcionamento do sistema visual, você está mais bem preparado para compreender os sintomas da sra. Richards.



O caso da sra. Richards revisitado

Obviamente, havia algum problema no sistema visual da sra. Richards, mas onde? E que tipo de problema? E por que as linhas retas? Um teste simples localizou o problema. A sra. Richards fechou um olho e depois o outro e relatou o que acontecia com o seu espectro. A resposta foi: “nada”. Isso sugeria que a perturbação era cortical, pois o córtex visual é a primeira parte da via retina-geniculado-estriado que contém neurônios que recebem estímulos dos dois olhos.

Essa hipótese foi confirmada por alguns cálculos simples: a aceleração gradual da ilusão à medida que ela crescia para a periferia é consistente com onda de perturbação expandindo-se da “área foveal” do córtex visual primário para os seus limites a uma velocidade constante de três milímetros por minuto – o espectro acelerava-se porque parte proporcionalmente menor do córtex visual dedica-se a receber sinais da periferia do campo visual.

E por que as linhas? Você esperaria outra coisa de uma área do córtex cujos elementos parecem ser especializados para codificar estímulos retilíneos?

objetos que reflitam comprimentos de onda únicos. A luz do sol e a maioria das fontes artificiais de luz contêm misturas complexas da maioria dos comprimentos de onda visíveis. A maior parte dos objetos absorve os diferentes comprimentos de ondas luminosas que chegam neles em graus variados e reflete o resto. A mistura de comprimentos de onda que os objetos refletem influencia a nossa percepção da sua cor.

Com o desenvolvimento e o aperfeiçoamento de métodos para estudar as respostas de receptores e neurônios individuais no sistema visual ocorrido nas últimas três décadas, obteve-se quantidade impressionante de conhecimento sobre como o sistema visual responde a diferentes comprimentos de onda. Entretanto, de certo modo, é ainda mais impressionante que os mecanismos básicos da visão colorida tenham sido desvendados no século XIX por cientistas comportamentais cuja tecnologia de pesquisa limitava-se à sua própria criatividade e capacidade de observação. Por meio de observações cuidadosas das

capacidades perceptivas de seus sujeitos, esses cientistas conseguiram inferir algumas das principais características da base psicológica da visão colorida.

Você já encontrou neste capítulo muitos exemplos em que a convergência de pesquisas comportamentais, neuroquímicas e neurofisiológicas resultou em ganhos científicos. Contudo, os primeiros avanços no estudo da base neuronal da visão colorida ocorreram muito antes que fosse possível utilizar os procedimentos neuroquímicos e neurofisiológicos modernos.

■ Processamento componente e oponente

A **teoria dos componentes** (teoria tricromática) da visão colorida foi proposta por Thomas Young em 1802 e aperfeiçoada por Hermann von Helmholtz em 1852. Segundo essa teoria, há três tipos diferentes de receptores de cor (cones), cada um com sensibilidade espectral diferente. Presume-se que a cor de determinado estímulo seja codificada pela razão entre a atividade nos três tipos de receptores. Young e Helmholtz deduziram sua teoria da observação de que qualquer cor do espectro visível possa ser formada pela mistura de três comprimentos de onda de luz em diferentes proporções. Isso pode ser obtido com três quaisquer comprimentos de onda, desde que a cor de um deles não seja formada misturando-se os outros dois. O fato de que três normalmente é o número mínimo de comprimentos de ondas diferentes necessários para formar qualquer cor sugeria a existência de três tipos de receptores.

Outra teoria, a **teoria do processo oponente** da visão colorida, foi proposta por Ewald Hering em 1878. Ele sugeriu a existência de duas classes de células no sistema visual para codificar a cor. Uma terceira classe codificaria o brilho. Hering levantou a hipótese de que cada uma das três classes codificava duas percepções de cores complementares. A classe de células codificadoras de cor sinalizava o vermelho, alterando a sua atividade para uma direção (por exemplo, hiperpolarização) e

sinalizava a cor complementar do vermelho, o verde, mudando sua atividade para a outra direção (por exemplo, hipopolarização). Outra classe de células codificadoras da cor sinalizava azul e o seu complemento, o amarelo, da mesma forma opoente; já uma classe de células codificadoras do brilho sinalizava, de maneira semelhante, o preto e o branco. As **cores complementares** são pares de cores que produzem branco ou cinza quando são combinadas em medidas iguais (verde-claro ou vermelho-claro).

Hering baseou a sua teoria do processo oponente da visão colorida em diversas observações comportamentais. Uma delas diz respeito ao fato de que as cores complementares não existem juntas: não existe algo como amarelo-azulado ou verde-avermelhado. Outra foi que a pós-imagem produzida ao se olhar para o vermelho é verde, e vice-versa. A pós-imagem produzida ao se olhar para o amarelo é azul, e vice-versa (ver demonstração a seguir).

Um debate, de certa forma equivocado, foi travado por muitos anos entre os defensores das teorias dos componentes (tricromática) e oponente da visão colorida. Digo “equivocado” porque o debate foi alimentado mais pela predisposição adversidade dos cientistas do que pela incompatibilidade das duas teorias. De fato, a pesquisa provou, subsequente, que ambos os mecanismos de codificação da cor coexistem em nossos sistemas visuais (ver Hurlbert, 1991).

Foi o desenvolvimento, no começo da década de 1960, da **microespectrofotometria** – técnica para medir o espectro de absorção do fotopigmento contido em um único cone – que permitiu aos pesquisadores (por exemplo, Wald, 1964) confirmar a conclusão de que havia sido alcançada por Young um século e meio antes. Eles verificaram a existência, de fato, de três tipos de cones na retina dos vertebrados que possuem boa visão colorida; cada um dos três tem um fotopigmento diferente, com o seu próprio espectro de absorção característico. Conforme ilustra a Figura 6.26, alguns cones são mais sensíveis a comprimentos de onda curtos; outros, mais sensíveis a comprimentos de onda médios e há ainda aqueles mais sensíveis a comprimentos de onda longos.

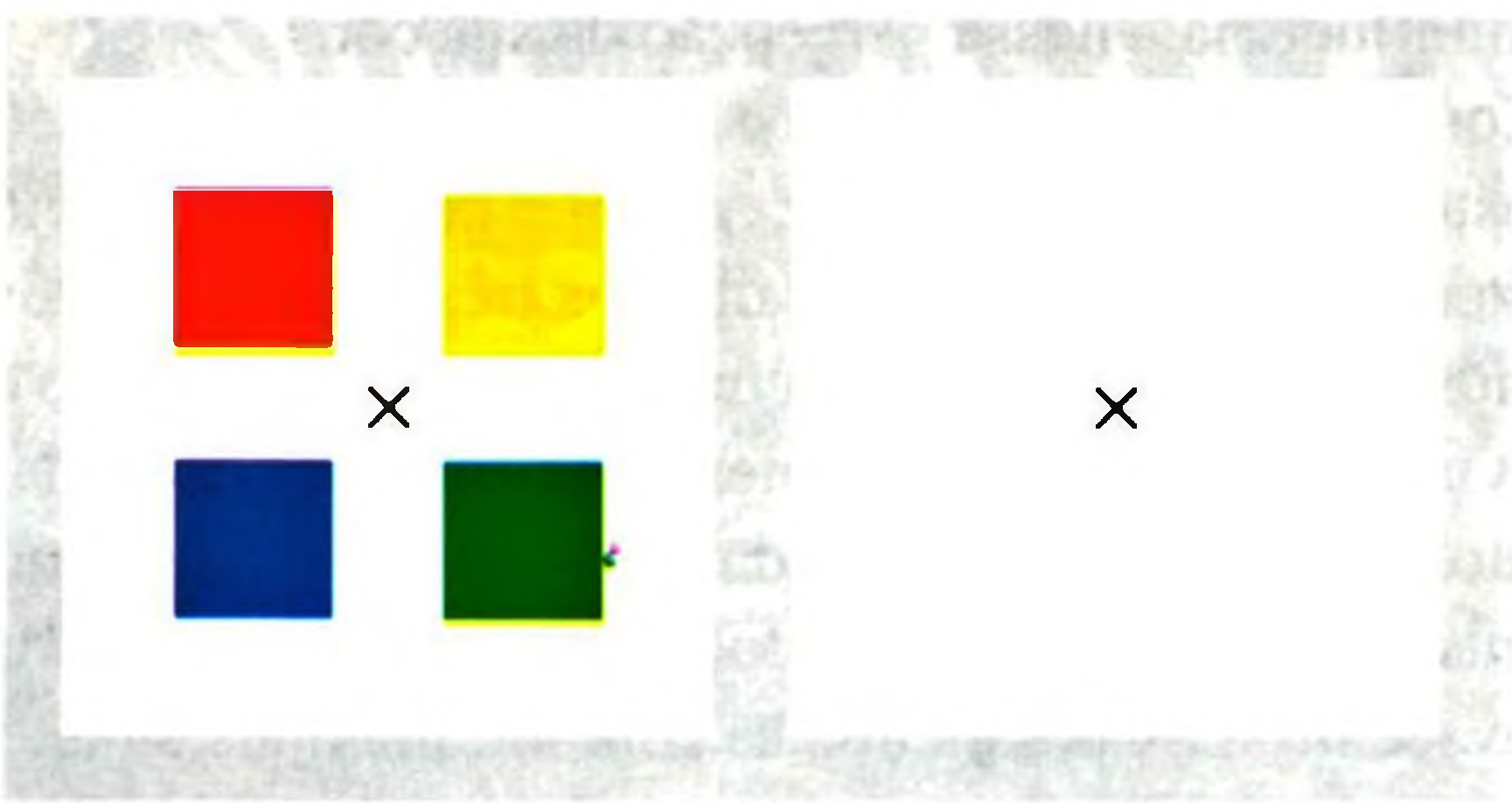
Embora a codificação da cor pelos cones opere de forma puramente componente, há evidências do processamento oponente de cores em todos os níveis subsequentes do sistema retina-geniculado-estriado. Ou seja, em todos os níveis subsequentes, células respondem em determinada direção (por exemplo, aumentar a taxa de disparo) a uma cor e na direção oposta (por exemplo, diminuir a taxa de disparo) à sua cor complementar. A Figura 6.27 ilustra um circuito capaz de traduzir as respostas componentes dos três tipos de cone nas respostas oponentes vermelho-verde e azul-amarelo das células bipolares.

■ Constância de cor e a teoria da retina

Nem o processamento componente e nem o oponente podem explicar a característica mais importante da visão colorida: a constância de cor. A **constância de cor** refere-se ao fato de que a cor percebida de um objeto não é uma simples função dos comprimentos de onda que ele reflete.

Demonstração

Você alguma vez já notou pós-imagens complementares? Para vê-las, olhe no ponto de fixação no painel esquerdo por um minuto, sem mover os olhos. Então, mude rapidamente o seu olhar para o ponto de fixação do painel direito. Nele, você verá quatro quadrados cujas cores são complementares às do painel esquerdo.



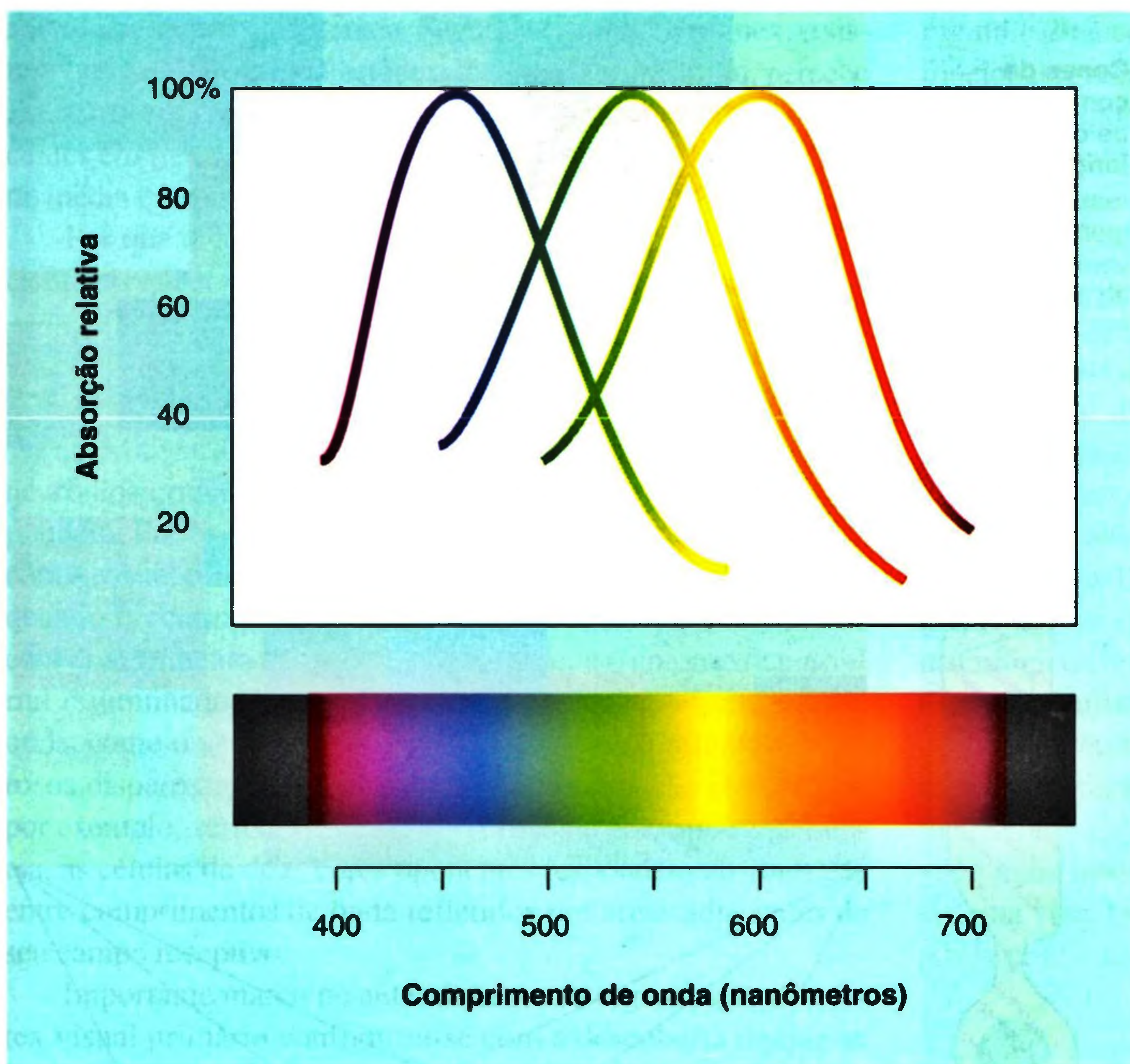


Figura 6.26 Os espectros de absorção das três classes de cones

No momento em que escrevo isto, às 7:15 de uma manhã de dezembro, está escuro lá fora; eu trabalho em meu escritório à luz de uma pequena lâmpada incandescente. Mais tarde ainda pela manhã, quando os estudantes começam a chegar, ligo as desagradáveis luzes fluorescentes; depois, à tarde, quando o sol passa para o outro lado do prédio, eu as desligo e trabalho com luz natural. A questão é que, devido ao fato de essas fontes de luz diferirem tanto nos comprimentos de onda que contêm, os comprimentos de onda refletidos pelos vários objetos em meu escritório – minha camisa azul, por exemplo – mudam de forma substancial durante o decorrer do dia. Contudo, embora os comprimentos de onda que a minha camisa reflete mudem bastante, a sua cor não muda. Minha camisa será tão azul no meio da manhã e no final da tarde quanto é agora. A constância de cor é a tendência do objeto a ficar da mesma cor, apesar de grandes mudanças nos comprimentos da luz refletida por ele.



Embora o fenômeno da constância de cor seja contra-intuitivo, sua vantagem é óbvia. Ela aumenta notavelmente a nossa capacidade de diferenciar os objetos, para que possamos responder a eles de forma adequada. Nossa capacidade de reconhecer os objetos seria muito reduzida se a sua cor mudasse cada vez que houvesse modificações na iluminação. Em essência, se não fosse a constância de cor, a visão colorida teria pouco valor para a sobrevivência.



Edwin Land (1977), o inventor da câmera Polaroid, desenvolveu diversas demonstrações da constância de cor em laboratório. A que vem a seguir é uma delas. Primeiramente, Land pediu que ajustassem a intensidade da luz que partia de três proje-

tores diferentes, até que julgassem que a mistura era de um branco puro quando vista em uma sala escura. Cada projetor emitia apenas determinado comprimento de luz: um emitia comprimento de onda curto; outro, um comprimento de onda médio e outro, um comprimento de onda longo. A seguir, Land focou a luz dos três projetores sobre um painel de teste, como o apresentado na Figura 6.28 (esses painéis são chamados de *mondrians*, pois lembram as pinturas do mestre holandês Piet Mondrian). O próprio Land ajustou os três projetores de modo que a mistura dos três, a qual estava sendo refletida em determinada área do mondrian – digamos a forma retangular azul – fosse a mistura exata considerada branca no primeiro estágio da demonstração. Para fazer isso, Land usou um *fotômetro* para medir as quantidades dos três comprimentos de onda que estavam sendo refletidas pelo retângulo azul. A seguir, ele repetiu o processo. Desta vez, em outra área do mondrian – digamos o retângulo verde – ou seja, ele ajustou os três projetores até que o retângulo verde refletisse a mistura julgada como branca.

Que cor tinha o retângulo azul quando estava refletindo a mistura pura branca de luz e que cor tinha o retângulo verde quando estava refletindo a mesma mistura de luz? As respostas para essas questões chocam muitos estudantes: o retângulo azul parecia azul e o retângulo verde parecia verde, embora estivessem refletindo a mesma mistura de luz branca. Todavia, quando os retângulos azul e verde eram vistos isoladamente (fora do mondrian) sob a mesma iluminação, mas em uma sala escura, ambos pareciam brancos.

O que a demonstração de Land mostra é que os objetos azuis permanecem azuis, os objetos verdes permanecem ver-

Cones de comprimentos de ondas curtos respondem ao azul

Cones de comprimentos de ondas médios respondem melhor ao verde e ao amarelo.

Cones de comprimentos de ondas longos respondem melhor ao vermelho e ao amarelo.

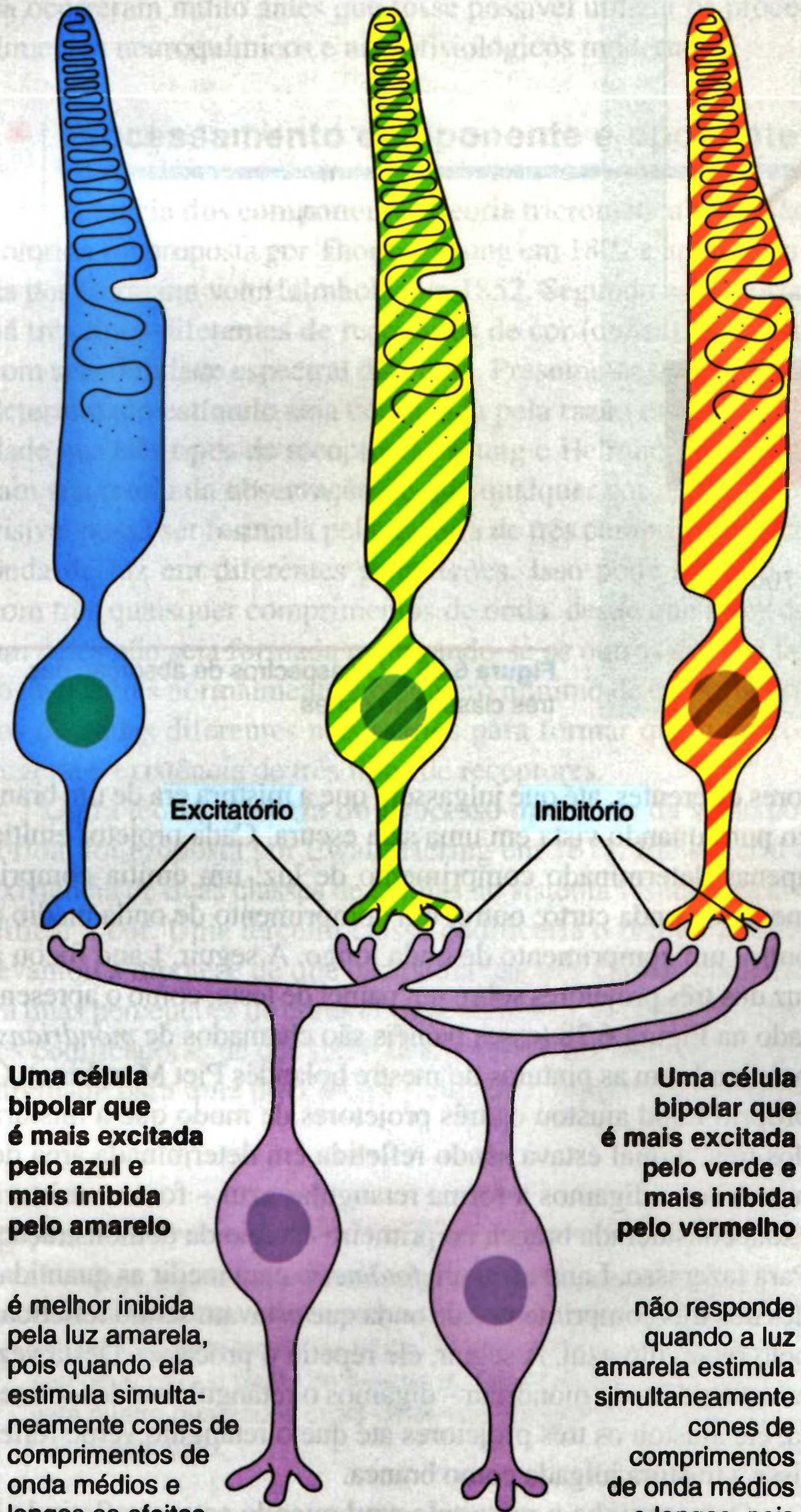


Figura 6.27 Um circuito retiniano que consegue traduzir as respostas componentes dos três tipos de cones em respostas oponentes vermelho-verdes e azul-amarelas das células bipolares.

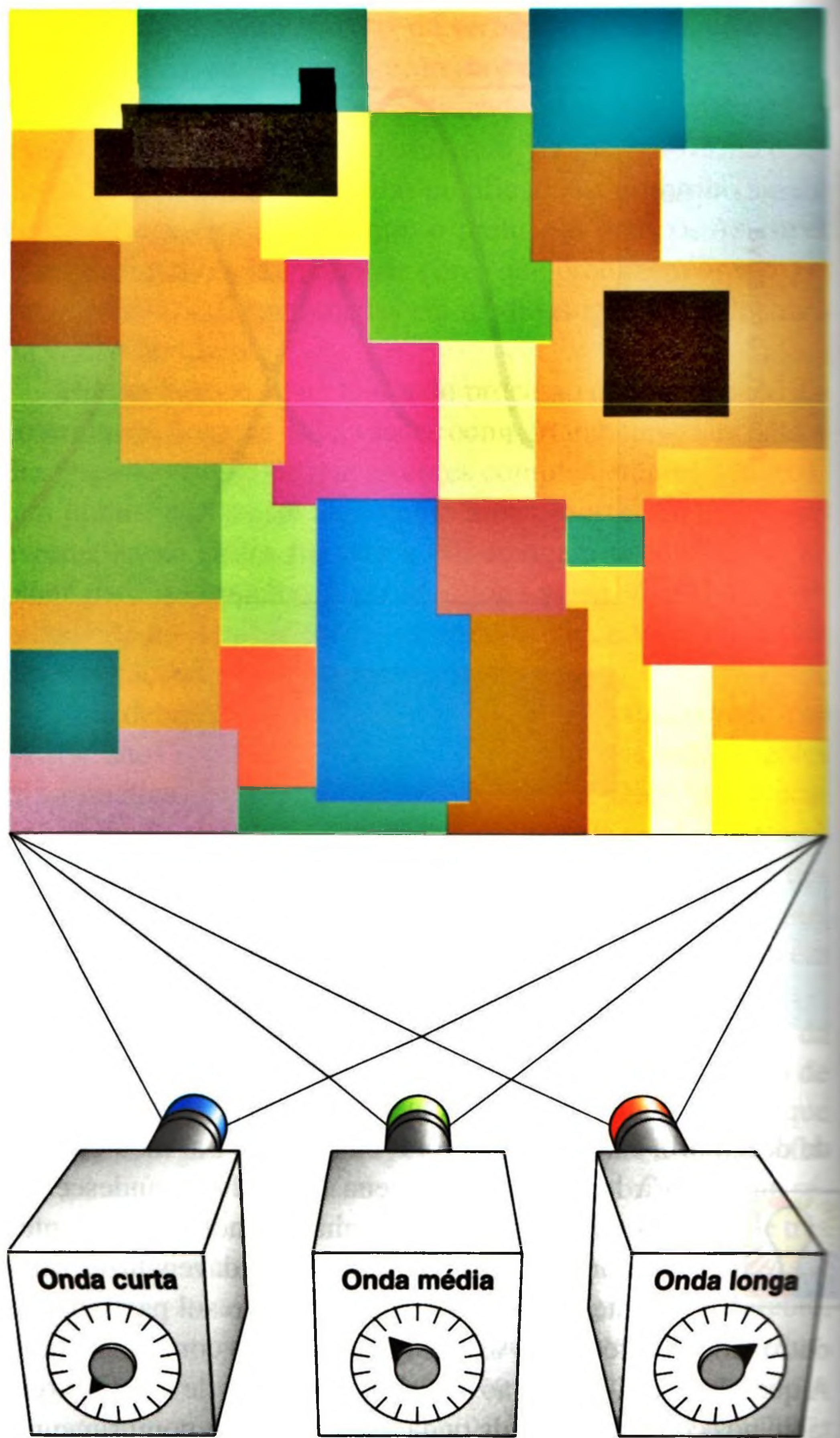


Figura 6.28 Os experimentos de visão colorida de Land (1977). Os sujeitos observavam mondrians iluminados por várias proporções de três comprimentos de ondas diferentes: um comprimento de onda curto, um comprimento de onda médio e um comprimento de onda longo.

des, e assim por diante, independentemente dos comprimentos de onda refletidos. Essa constância de cor ocorre desde que o objeto seja iluminado por luz que contenha alguns comprimentos de onda curtos, médios e longos (como a luz do dia, do fogo e quase todas as luzes fabricadas) e desde que o objeto seja visto como parte de um cenário e não isoladamente.

Conforme a **teoria do retinex** da visão colorida de Land, a cor de um objeto é determinada pela sua *reflectância* – a proporção de luz de diferentes comprimentos de onda que uma superfície reflete. Embora os comprimentos de ondas luminosas refletidos por uma superfície possam mudar drasticamente diante de variações iluminação, a eficiência com que uma superfície absorve cada comprimento de onda e reflete a porção que não é ab-

sorvida permanece inalterada. Segundo a teoria do retinex, o sistema visual calcula a reflectância das superfícies; assim, percebe as suas cores, comparando a luz refletida por superfícies adjacentes em três bandas diferentes de comprimento de onda (curta, média e longa). Elas correspondem às três classes de cones.

Por que a pesquisa de Land é tão essencial para os neurocientistas que tentam descobrir os mecanismos neuronais da visão colorida? Porque indica o tipo de neurônios corticais que provavelmente estão envolvidos na visão colorida. Se a percepção da cor depende da análise do contraste entre áreas adjacentes do campo visual, os neurônios críticos devem responder ao contraste de cor. E respondem. Por exemplo, as **células de duas cores oponentes** do córtex visual de macacos respondem com vigorosos disparos *on* quando o centro de seu campo receptivo circular é iluminado com comprimento de onda, como o verde, e o entorno (a periferia) é iluminado simultaneamente com outro comprimento de onda, como o vermelho. E as mesmas células apresentam vigorosos disparos *off* quando o padrão de iluminação se inverte – por exemplo, vermelho no centro e verde no entorno. Em essência, as células de duas cores oponentes respondem ao contraste entre comprimentos de onda refletidos por áreas adjacentes de seu campo receptivo.

Importante marco no entendimento da organização do córtex visual primário configurou-se com a descoberta de que as células de duas cores oponentes não se distribuem igualmente no córtex visual primário de macacos (ver Zeki, 1993a). Livingstone e Hubel (1984) verificaram que esses neurônios se distribuem no córtex visual primário em colunas semelhantes a pinos que penetram as camadas do córtex visual primário, com exceção da camada IV inferior. Os neurônios dessas colunas são particularmente ricos na enzima mitocondrial **citocromo oxidase**; assim, a sua distribuição no córtex visual primário pode ser visualizada corando-se cortes de tecido com corantes que tenham afinidade por essa enzima.

Quando determinada secção de tecido do estriado de macaco é cortada paralelamente às camadas corticais e corada dessa forma, os pinos são vistos como manchas (*blobs*, em inglês) de corante espalhados pelo córtex (a menos que o corte seja feito a partir da camada IV inferior). O termo *blob* tornou-se o nome científico para as colunas de duas cores oponentes ricas em citocromo oxidase e parecidas com pinos. Verificou-se que os *blobs* localizam-se no meio de colunas de dominância ocular (veja a

Figura 6.29 e compare-a com a Figura 6.22). Estudos com RM funcional recentemente proporcionaram evidências de células de duas cores oponentes no córtex visual humano (Engel, 1999).

Um objetivo fundamental deste capítulo foi ajudar você a entender que a visão é um processo criativo. A via retina-geniculado-estriado não conduz imagens visuais intactas para o córtex. Ela conduz informações sobre algumas características críticas do campo visual – por exemplo, informações a respeito da localização, do movimento, dos contrastes de brilho e de cor – a partir desses fragmentos de informações, ela gera uma percepção melhor do que a imagem da retina em alguns aspectos; tal percepção pode ser também melhor do que a realidade externa em outros. O estudo do sistema visual pode ser o melhor exemplo do uso de operações convergentes em biopsicologia – *insights* significativos das bases neuronais dos processos psicológicos resultam da convergência de pesquisas neuroanômicas, neuroquímicas, neurofisiológicas e comportamentais.

Neste capítulo, houve oportunidades para que você experimentasse os princípios importantes do processo visual em primeira mão. Espero que essas demonstrações tenham deixado você mais informado sobre as capacidades fantásticas do seu sistema visual e da relevância do que você aprendeu neste capítulo para a sua vida cotidiana.

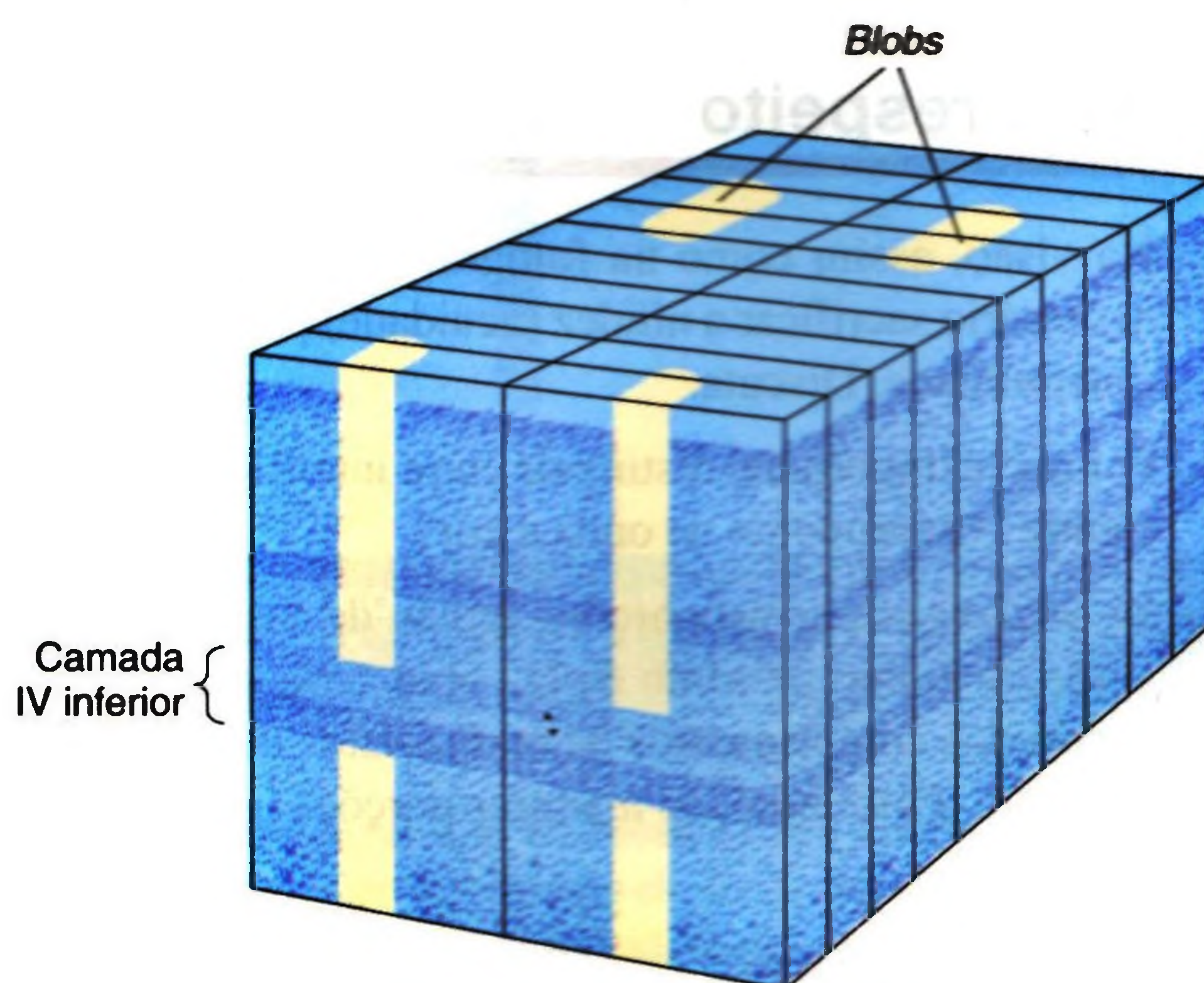


Figura 6.29 O modelo de Hubel e Livingstone da organização do córtex visual primário. Os *blobs* são colunas semelhantes a pinos, que contêm células de duas cores oponentes.

Temas

Todos os grandes temas deste livro foram desenvolvidos neste capítulo, mas dois deles – a perspectiva evolucionista e a reflexão sobre a biopsicologia – predominaram. O tema da perspectiva evolucionista foi enfatizado por duas razões: porque a maioria das pesquisas sobre os mecanismos neuronais da visão humana é comparativa; também,



Revisitados

porque as análises evolucionistas foram importantes para desenvolver entendimento dos papéis fundamentais que a percepção dos contornos e a constância de cores desempenham na visão humana. O tema da reflexão sobre a biopsicologia foi enfatizado devido ao fato de muitas pessoas pensarem sobre seus próprios sistemas visuais de mo-

do fundamentalmente incorreto: o sistema visual não fornece imagens do mundo externo de forma passiva. Ele extrai determinadas características do mundo visual externo e, a partir delas, cria percepções visuais.

Os temas da neurociência cognitiva e das implicações clínicas desempenharam papéis menores, mas ainda significativos, neste capítulo. Você aprendeu que, embora a maior parte da pesquisa sobre os mecanismos neurais da visão seja invasiva e, portanto, envolva indivíduos não-humanos, os avanços tecnológicos possibilitaram que os neurocientistas cognitivos

estudassem os mecanismos neuronais da visão em humanos. Finalmente, você aprendeu a respeito de duas implicações clínicas baseadas no achado de que o córtex visual é organizado de forma retinotópica: maior compreensão dos espectros de fortificação associados a enxaquecas e a demonstração de que a estimulação cerebral pode produzir imagens em pacientes cegos, mas que ainda tenham córtex visual funcional.

NO CD



Procurando mais informações sobre os tópicos deste capítulo? Para leituras adicionais recomendadas, ver *Hard Copy* para o Capítulo 6.

On-line



- <http://faculty.washington.edu/chudler/chvision.html> Este site apresenta demonstrações visuais de pontos cegos, de espectros de cores e de profundidade.
- <http://www.brainconnection.com/library/?main=playhome/illusions> A *Brain Connection* apresenta uma página de espectros visuais.
- <http://coglab.psych.purdue.edu/coglab/Labs/Receptive-Field.html> Se você deseja mapear o campo receptivo de um sis-

tema visual simulado, esta demonstração proporciona visão dos estudos pioneiros de Hubel e Wiesel.

- http://www.accessexcellence.org/AE/AEC/CC/vision_background.html Para aqueles que se interessam pelo processo de transdução visual, este site também oferece links para outras páginas sobre a visão.

Pense a respeito

1. Na visão, assim como na fotografia, freqüentemente é necessário sacrificar a nitidez (acuidade) para aumentar a sensibilidade. Discuta.
2. Por que é importante distinguir entre intensidade e brilho e entre comprimento de onda e cor?
3. Se você misturar proporções iguais de luz vermelha e verde, terá algo próximo da luz branca ou cinza, dependendo dos comprimentos de onda exatos do vermelho e do verde. Entretanto, se misturar porções iguais de tinta

verde e vermelha, você terá uma aproximação da tinta preta. Explique esse paradoxo.

4. Está certo chamar a luz refletida por um objeto vermelho de luz vermelha? Por que sim ou por que não?
5. O estudo dos mecanismos neurais da visão humana não poderia ter progredido sem pesquisas com outras espécies. Discuta.

NO CD



Estudando para um exame? Experimente os *Practice Tests* para o Capítulo 6.

Palavras-chave

Acomodação (p. 159)
 Acuidade (p. 158)
 Análise de Fourier (p. 175)
 Aumento do contraste (p. 169)
 Bastonetes (p. 161)
 Binocular (p. 173)
 Blobs (p. 181)
 Camadas magnocelulares (p. 168)
 Camadas parvocelulares (p. 168)
 Campo receptivo (p. 170)
 Células amácrinas (p. 160)
 Células bipolares (p. 160)
 Células complexas (p. 173)
 Células de centro *off* (p. 171)
 Células de centro *on* (p. 171)
 Células de duas cores oponentes (p. 181)
 Células ganglionares da retina (p. 160)

Células horizontais (p. 160)
 Células simples (p. 171)
 Citocromo oxidase (p. 181)
 Completamento (p. 160)
 Cones (p. 161)
 Constância de cor (p. 178)
 Cores acromáticas (p. 177)
 Cores complementares (p. 178)
 Cores cromáticas (p. 177)
 Corpo geniculado lateral (p. 167)
 Córtex visual primário (p. 167)
 Curva da sensibilidade espectral escotópica (p. 163)
 Curva da sensibilidade espectral fotópica (p. 163)
 Disparidade binocular (p. 159)
 Efeito Purkinje (p. 163)
 Espectro de absorção (p. 165)
 Fóvea (p. 160)

Grade de onda senoidal (p. 175)
 Hemirretina nasal (p. 162)
 Hemirretina temporal (p. 162)
 Imagem retiniana estabilizada (p. 164)
 Inibição lateral (p. 170)
 Microespectrofotometria (p. 178)
 Monocular (p. 171)
 Movimentos sacádicos (p. 163)
 Músculos ciliares (p. 158)
 Omatídios (p. 170)
 Pontos cegos (p. 160)
 Receptores (p. 160)
 Retinotópico (p. 167)
 Rodopsina (p. 165)
 Sensibilidade (p. 158)
 Teoria da duplicidade (p. 161)
 Teoria da freqüência espacial (p. 175)

Teoria do processo oponente (p. 178)
 Teoria do retinex (p. 180)
 Teoria dos componentes (p. 178)
 Transdução (p. 165)
 Via retina-geniculado-estriado (p. 167)
 Visão escotópica (p. 161)
 Visão fotópica (p. 161)

NO CD



Precisa de ajuda para estudar os termos fundamentais deste capítulo? Veja os lembretes eletrônicos para o Capítulo 6.

Mecanismos de percepção, consciência e atenção

Como você conhece o mundo

- 7.1 Princípios de organização do sistema sensorial
- 7.2 Mecanismos corticais da visão
- 7.3 Audição
- 7.4 Sensibilidade somática: tato e dor
- 7.5 Os sentidos químicos: olfato e paladar
- 7.6 Atenção seletiva

Há dois capítulos neste livro cujo principal foco é sensorial: o Capítulo 6 foi o primeiro e este é o segundo. O capítulo anterior descreveu como os sinais visuais são traduzidos em sinais neurais por cones e bastonetes e como são conduzidos pelo sistema retina-geniculado-estriado para o córtex visual primário.

Este capítulo difere do Capítulo 6 em dois aspectos importantes. Primeiramente, em vez de concentrar-se em um sistema sensorial, discute todos os cinco **sistemas sensoriais exteroceptivos**, os que interpretam estímulos de fora do corpo: a visão, a audição, o tato, o olfato e o paladar. Em segundo lugar, em vez de concentrar-se na condução de sinais sensoriais de receptores para o córtex, este capítulo focaliza os mecanismos e fenômenos corticais.

Antes de você começar a primeira seção, considere o seguinte caso de Williams (1970). Quando chegar na seção final, você estará preparado para diagnosticar o paciente e interpretar o caso.

Enquanto lê este capítulo, pense sobre o paciente. Pense sobre a natureza do seu déficit e sobre a provável localização de sua lesão cerebral.

O caso do homem que via apenas uma coisa de cada vez

Um paciente de 68 anos foi encaminhado porque tinha dificuldade para orientar-se – mesmo em sua própria casa. Ele atribuía seus problemas à sua “incapacidade de ver corretamente”.

Verificou-se que se dois objetos (por exemplo, dois lápis) fossem segurados na sua frente ao mesmo tempo, ele somente conseguia ver um deles, estando eles lado a lado, um acima do outro, ou mesmo um parcialmente atrás do outro. Imagens de objetos ou rostos individuais eram identificados, mesmo quando eram bastante complexas, mas se uma imagem tivesse dois objetos, somente um deles era identificado em dado instante, embora este, às vezes, desaparecesse, em cujo caso o outro entraria na percepção. Se uma frase fosse apresentada em uma linha, ele conseguia ler a palavra mais à direita, mas se uma palavra estivesse espalhada por toda a área coberta pela frase anterior, ele conseguia ler a palavra completa. Ao olhar desenhos sobrepostos (isto é, um desenhado sobre o outro), ele via um e negava a existência do outro.



7.1

Princípios da organização do sistema sensorial



Para compreender a organização das áreas sensoriais do córtex, é importante entender os três tipos fundamentalmente diferentes delas: primárias, secundárias e de associação. O **córtex sensorial primário** de um sistema é que recebe a maioria de seus estímulos de entrada diretamente dos núcleos de transmissão talâmicos do sistema. Por exemplo, como você aprendeu no Capítulo 6, o córtex visual primário é a área do córtex cerebral que recebe a maior parte do seu estímulo de entrada do núcleo geniculado lateral do tálamo. O **córtex sensorial secundário** de um sistema compreende as áreas do córtex sensorial que recebem a maioria do seu estímulo de entrada do córtex sensorial primário daquele sistema ou de outras áreas do córtex sensorial secundário. O **córtex de associação** é qualquer área do córtex que recebe estímulo de entrada de mais de um sistema sensorial. A maior parte do estímulo de entrada para áreas do córtex de associação provém de áreas do córtex sensorial secundário.

As interações entre esses três tipos de córtex sensorial caracterizam-se por três princípios importantes: organização hierárquica, segregação funcional e processamento paralelo.

Organização hierárquica

Os sistemas sensoriais caracterizam-se por **organização hierárquica**. A *hierarquia* é um sistema cujos membros podem ser atribuídos a classes ou níveis específicos. Por exemplo, o exército é um sistema hierárquico porque todos os soldados são classificados em relação à sua autoridade. Da mesma forma, as estruturas sensoriais organizam-se em hierarquia, com base na especificidade e na complexidade de sua função (ver Figura 7.1). À medida que se avança através de um sistema sensorial a partir dos receptores, passando pelos núcleos talâmicos, pelo córtex sensorial primário, pelo córtex sensorial secundário e pelo córtex de associação, encontram-se neurônios que respondem de maneira ótima a estímulos de especificidade e complexidade cada vez maiores. Cada nível de hierarquia sensorial recebe seu estímulo de entrada de níveis inferiores e acrescenta outra camada de análise antes de transmiti-lo adiante na hierarquia (ver Hilgetag, O'Neill e Young, 1996).

A organização hierárquica dos sistemas sensoriais fica aparente em uma comparação dos efeitos de lesões em vários níveis: quanto mais alto o nível da lesão, mais específico e complexo o déficit. Por exemplo, a destruição dos receptores de um sistema sensorial produz perda completa da capacidade de perceber naquela modalidade sensorial (por exemplo, cegueira ou surdez total). Em comparação, a destruição de uma área do córtex sensorial secundário ou o de associação normalmente produz déficits sensoriais complexos e específicos, deixando algumas habilidades sensoriais fundamentais intactas. O dr. P., o homem que confundia a esposa com um chapéu (Sacks, 1985), apresentava esse padrão de déficits.

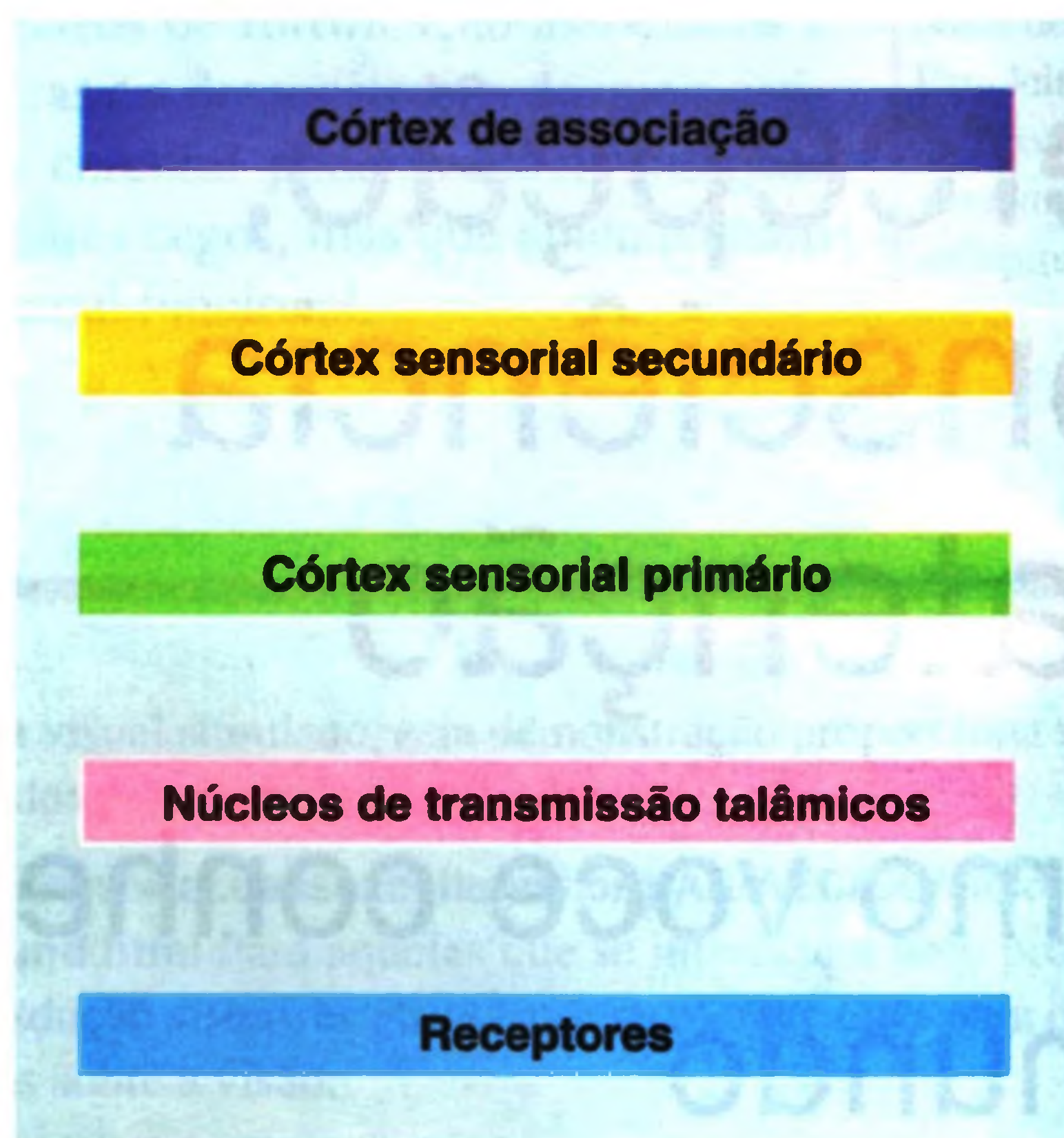


Figura 7.1 A organização hierárquica dos sistemas sensoriais. Os receptores realizam as análises mais simples e mais gerais, e o córtex de associação realiza as análises mais complexas e específicas.

O caso do homem que confundia a esposa com um chapéu

O dr. P. era um músico bastante conhecido por muitos anos como cantor ... e professor... Ficava claro, após alguns segundos depois de conhecê-lo, que não havia traços de demência [deterioração intelectual]... Ele era um homem de grande cultura e charme, que falava bem e fluentemente, com imaginação e humor...

“Qual parece ser o problema?” Perguntei demoradamente.

“Nada que eu saiba”, respondeu com um sorriso, “mas as pessoas parecem achar que há algo errado com os meus olhos”.

“Mas *você* não reconhece nenhum problema visual?”

“Não, não diretamente, mas ocasionalmente eu cometo enganos”...

Foi enquanto eu examinava os seus reflexos ... que a primeira experiência bizarra ocorreu. Eu havia tirado o seu sapato esquerdo e coçado a sola do pé com uma chave – um teste simples de reflexo, mas essencial – e então, virando-me para arrumar meu oftalmoscópio, deixei que ele mesmo colocasse o sapato de volta. Para minha surpresa, um minuto depois, ele ainda não o tinha feito.

“Posso ajudá-lo?” Perguntei.

“Ajudar o quê? Ajudar quem?” ...

“Seu sapato”, repeti. “Quem sabe você o calça”.

Ele continuou a olhar para baixo, mas não para o sapato, com uma concentração intensa, mas desviada. Finalmente, ele olhou para o sapato.



“Esse é o meu sapato, certo?” Será que eu havia ouvido mal? Será que ele enxergara mal?

“Meus olhos”, ele explicou. E colocou a mão no pé. “Isso é o meu sapato, não é?”

“Não, não é. Isso é o seu pé. *Aquele* é o seu sapato.”

Estaria ele brincando? Estaria ele louco? Estaria ele cego? Se esse fosse um dos seus “erros estranhos”, foi o erro mais estranho com que já me deparei.

Ajudei-o com o sapato (seu pé), para evitar mais complicações... Continuei o exame. Sua acuidade visual era boa, ele não tinha dificuldade para enxergar um alfinete no chão...

Ele estava bem, mas o que enxergava? ...

“O que é isto?”, perguntei, segurando uma luva.

“Posso examinar?”, perguntou ele, tirando-a de mim.

“Uma superfície contínua”, anunciou enfim, “dobrada para dentro. Parece ter” – ele hesitava – “cinco saquinhos, se essa é a palavra.”

“Sim”, falei cautelosamente. “Você me deu uma descrição. Agora diga-me o que é.”

“Algum tipo de recipiente?”

“Sim”, falei, “e o que ele conteria?”

“Ele conteria conteúdos!”, disse o dr. P., com uma risada. “Existem muitas possibilidades. Pode ser uma moedeira, por exemplo, para moedas de cinco tamanhos. Poderia ...”

“Não lhe parece familiar? Você acha que pode conter, pode servir para alguma parte do corpo?”

Nenhum sinal de reconhecimento apareceu em seu rosto ...

Eu devia estar parecendo chocado, mas ele parecia pensar que estava indo muito bem. Havia a ponta de um sorriso em seu rosto. Ele também parecia ter decidido que o exame havia terminado e começou a olhar em volta, procurando o seu chapéu. Ele segurou a mão de sua esposa, tentou levantá-la, para colocar na cabeça. Ele aparentemente havia confundido a esposa com o chapéu. Ela parecia já estar acostumada com esse tipo de coisas.¹

Levando em conta a organização hierárquica dos sistemas sensoriais, alguns psicólogos dividem o processo geral de perceber em duas fases: sensação e percepção. A **sensação** é o processo de detectar a presença de estímulos; a **percepção** é o processo superior de integrar, reconhecer e interpretar padrões completos de sensações. O problema do dr. P. claramente era de percepção visual e não de sensação visual.

■ Segregação funcional

Antes, supunha-se que as áreas primária, secundária e de associação de um sistema sensorial fossem *funcionalmente homogêneas*. Ou seja, todas as áreas do córtex em determinado nível de hierarquia sensorial agiam em conjunto para realizar a mesma função. Entretanto, as pesquisas mostram que a **segregação funcional**, em vez da homogeneidade funcional, caracteriza a organização dos sistemas sensoriais. Agora está claro

que cada um dos três níveis do córtex cerebral – primário, secundário e de associação – de cada sistema sensorial contém áreas funcionalmente distintas especializadas para diferentes tipos de análise.

■ Processamento em paralelo

Antes, supunha-se que os diferentes níveis de um sistema hierárquico eram conectados em série. No *sistema em série*, as informações fluem entre os componentes por apenas um caminho, como uma linha através de um colar de contas. Entretanto, atualmente evidências sustentam que os sistemas sensoriais são *sistemas paralelos* – as informações fluem através dos componentes em caminhos múltiplos. Os sistemas paralelos apresentam **processamento paralelo** – a análise simultânea de um sinal de formas diferentes pelos caminhos paralelos múltiplos de uma rede neuronal.

Tipo importante de processamento paralelo reaparece periodicamente neste capítulo. Parece haver dois tipos de linhas paralelas de análise em nossos sistemas sensoriais: uma capaz de influenciar o nosso comportamento sem que estejamos conscientes e outra que influencia o nosso comportamento envolvendo a nossa percepção consciente (ver Jeannerod e cols., 1995). Esse achado é tão contra-intuitivo quanto importante. Faça uma pausa para considerar as suas implicações. O que você pensa que aconteceria se uma lesão perturbasse o fluxo consciente sem perturbar o seu fluxo inconsciente paralelo? Você encontrará pacientes neste capítulo que têm essa lesão: eles conseguem pegar com facilidade objetos que não vêm de forma consciente.

■ O modelo atual de organização do sistema sensorial

A Figura 7.2 resume as informações desta seção do capítulo, ilustrando como o pensamento sobre a organização dos sistemas sensoriais mudou. Na década de 1960, acreditava-se que os sistemas sensoriais eram hierárquicos, funcionalmente homogêneos e seriais. Entretanto, pesquisas subsequentes estabeleceram que os sistemas sensoriais são hierárquicos, funcionalmente segregados e paralelos (ver Zeki, 1993a).

Os sistemas sensoriais caracterizam-se pela divisão de trabalho: áreas múltiplas especializadas, em níveis múltiplos, interconectadas por caminhos paralelos múltiplos. Ainda assim, os estímulos complexos normalmente são percebidos como todos integrados, e não como combinações de atributos independentes. Como o cérebro combina atributos sensoriais independentes para produzir percepções integradas? Isso se chama o **problema da integração** (ver Bernstein e Robertson, 1998; de Gelder, 2000; Friedman-Hill, Robertson e Treisman, 1995).

Solução possível para o **problema da integração** é que existe uma única área do córtex, no topo da hierarquia sensorial, que recebe sinais de todas as outras áreas do sistema sensorial e as reúne para formar percepções. Entretanto, não há áreas do córtex para as quais todas as áreas de um único siste-

¹ Reimpresso, sob permissão, da Simon & Schuster, de *The Man Who Mistook His Wife for a Hat and Other Clinical Tales*, de Oliver Sacks. Copyright © 1970, 1981, 1983, 1984, 1985 por Oliver Sacks.

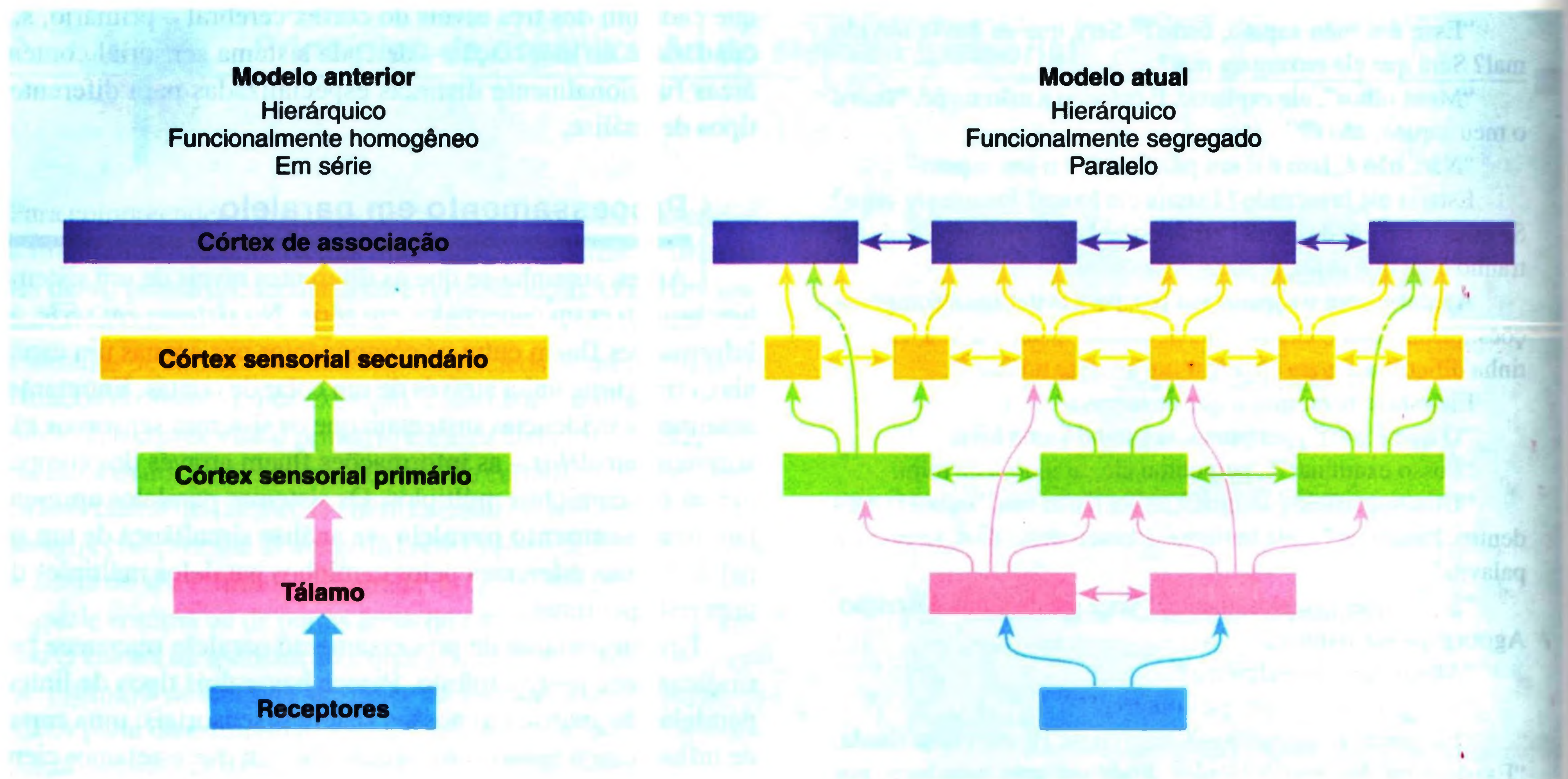


Figura 7.2 Dois modelos de organização do sistema sensorial: o modelo anterior era hierárquico, funcionalmente homogêneo e em série. O modelo atual, mais consistente com as evidências, é hierárquico, funcionalmente segregado e em paralelo. Não são apresentados no modelo as vias descendentes que fornecem *feedback* de níveis mais altos para níveis mais baixos.

ma sensorial convergem. Parece, então, que as percepções devem ser o produto da atividade combinada de muitas áreas corticais interconectadas (ver Zeki, 1993a).

Não são mostrados, na Figura 7.2, as muitas vias que descem pelas hierarquias sensoriais. Embora a maioria das vias sensoriais conduza informações de níveis mais baixos para níveis mais altos de suas respectivas hierarquias sensoriais, mui-

tas vias menos proeminentes desses sistemas conduzem-nas na direção oposta (de níveis mais altos para mais baixos). Aquelas vias que conduzem informações de áreas sensoriais corticais para áreas subcorticais são as **vias corticofugais**. As vias corticofugais são um dos meios pelos quais os processos cognitivos, como a atenção, podem influenciar a percepção (ver Gao e Suga, 2000; Murphy, Duckett e Sillito, 1999).

7.2

Mecanismos corticais da visão

Nós, seres humanos, somos animais visuais. Todo o córtex occipital, assim como grandes áreas das partes temporal e parietal do córtex estão envolvidas na visão (ver Figura 7.3). O *córtex visual primário* está localizado na região posterior dos lobos occipitais; grande parte dele se esconde na fissura longitudinal. As áreas do *córtex visual secundário* localizam-se em duas regiões: no córtex pré-estriado e no córtex ínfero-temporal. O **córtex pré-estriado** é a faixa de tecido do lobo occipital que envolve o córtex visual primário. O **córtex ínfero-temporal** é o córtex do lobo temporal inferior. As áreas de associação que recebem estímulo visual localizam-se em várias partes do córtex cerebral, mas a maior área individual está no **córtex parietal posterior**.

Obedecendo a organização hierárquica do córtex sensorial, o principal fluxo de informações visuais vai do córtex visual primário para as várias áreas do córtex visual secundário e pa-

ra as áreas do córtex de associação. À medida que se sobe na hierarquia visual, os *neurônios* apresentam campos receptivos maiores, e os estímulos aos quais eles respondem são mais específicos e mais complexos (ver Zeki, 1993b).

Escotomas: completamento

A lesão na área do córtex visual primário produz um **escotoma** – uma área de cegueira – na área correspondente do campo visual contralateral dos dois olhos (ver Figura 6.13). Os pacientes neurológicos com suspeita de lesões no córtex visual primário normalmente fazem o **teste de perimetria**. A cabeça do paciente é mantida imóvel em um apoio de queixo, enquanto o paciente olha com um olho para um ponto de fixação em uma tela. Um pequeno ponto de luz pisca em várias partes da tela, e o paciente aperta um botão



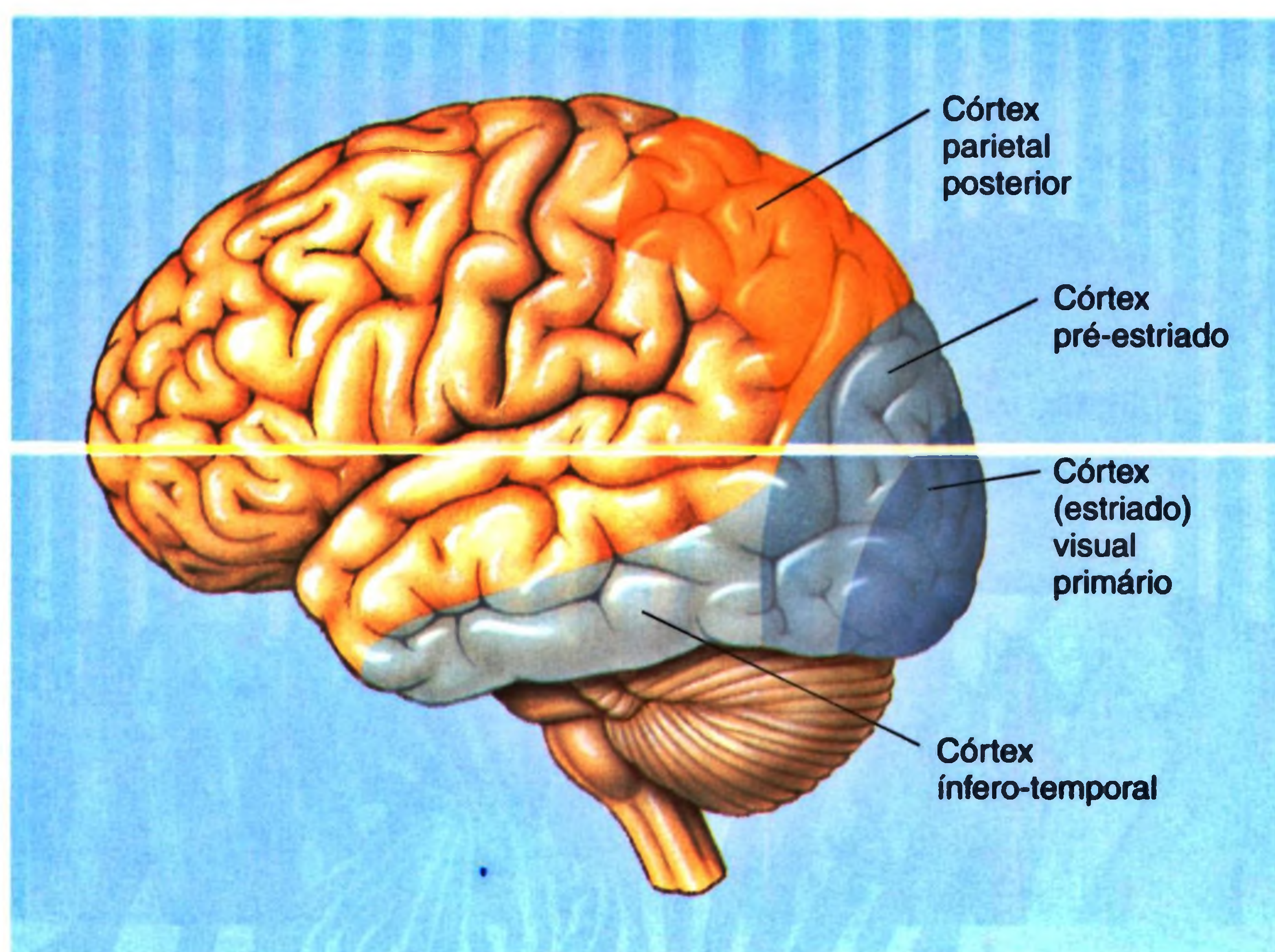


Figura 7.3 As áreas visuais do córtex cerebral humano.

para registrar quando vê o ponto. Então, todo o processo é repetido para o outro olho. O resultado mapeia o campo visual de cada olho, indicando possíveis áreas de cegueira. A Figura 7.4 ilustra os mapas perimétricos dos campos visuais de um homem com ferimento a bala no córtex visual primário. Observe o grande escotoma no campo visual direito de cada olho.

Muitos pacientes com escotomas grandes não têm consciência de seus déficits. Um dos fatores que contribuem para essa falta de consciência é o fenômeno do **completamento** (ver Capítulo 6). O paciente com escotoma que olha uma figura complexa com uma parte no escotoma, muitas vezes relata ver a imagem completa. Em certos casos, esse **completamento** depende de capacidades visuais residuais do escotoma. Contudo, o **completamento** também ocorre em casos em que essa explicação pode ser excluída. Por exemplo, pacientes **hemianópsicos** (um escotoma cobrindo a metade do campo visual) podem ver um rosto inteiro quando se concentram no nariz da pessoa, mesmo que o lado do rosto localizado no escotoma esteja coberto por um papel branco.

Considere o fenômeno do **completamento** experimentado pelo psicólogo e fisiologista Karl Lashley (1941). Ele, muitas vezes, desenvolvia grande escotoma próximo de sua fóvea durante crises de enxaqueca (ver Figura 7.5).

O caso do psicólogo fisiologista que fazia rostos desaparecerem

Enquanto conversava com um amigo, olhei para a direita de seu rosto; a sua cabeça desapareceu. Os seus ombros e a gravata ainda estavam visíveis, mas as listas verticais do papel de parede atrás dele pareciam se estender até a gravata. Era impossível enxergar como uma área vazia, projetada no papel de parede listado com sua superfície de padrão uniforme, embora qualquer objeto que estivesse à sua frente não fosse visto (p. 338).

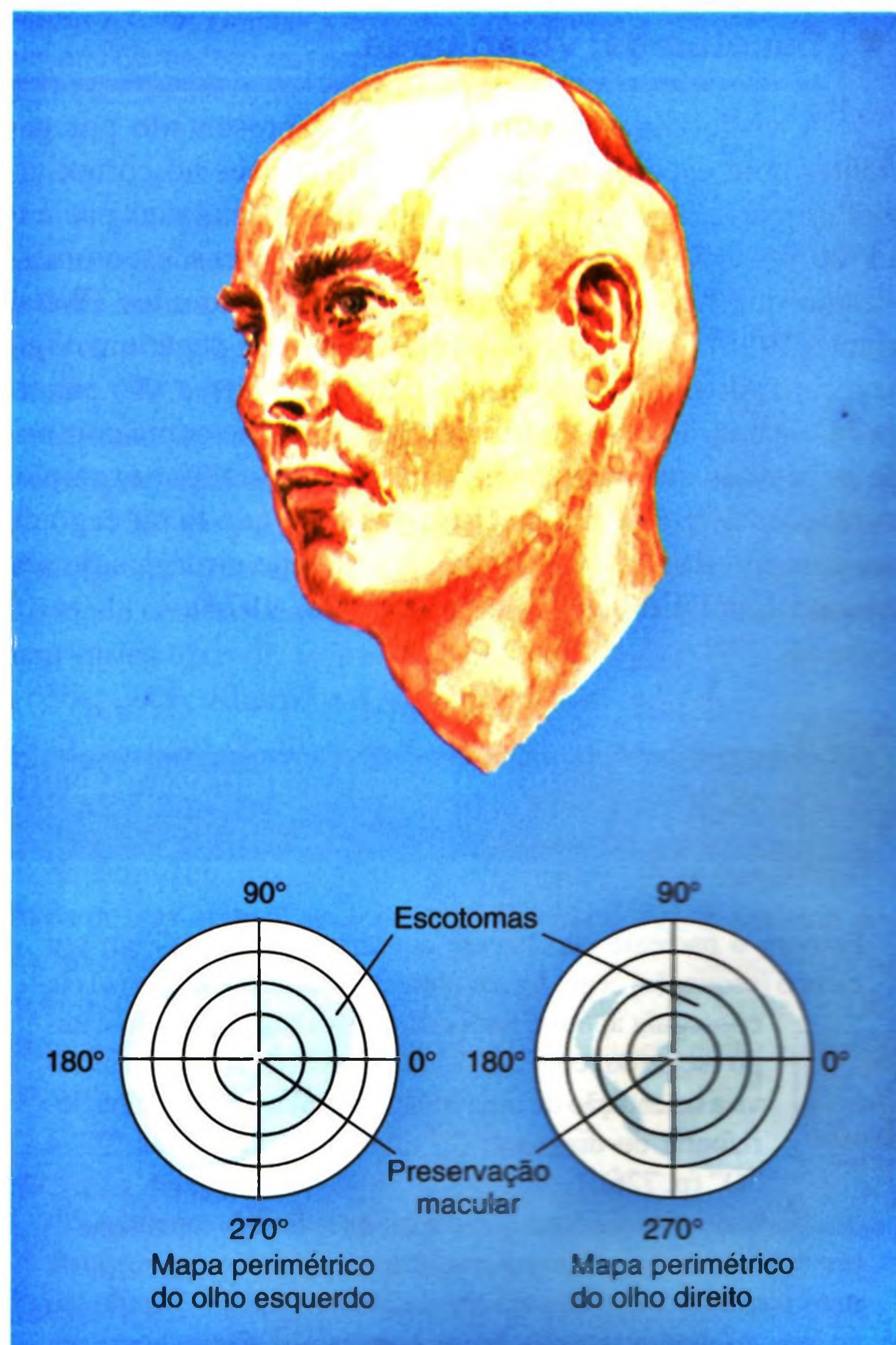


Figura 7.4 Os mapas perimétricos de indivíduo com ferimento a bala no córtex visual primário esquerdo. Os escotomas (áreas de cegueira) são indicados em cinza. (Adaptada de Teuber, Battersby e Bender, 1960b.)

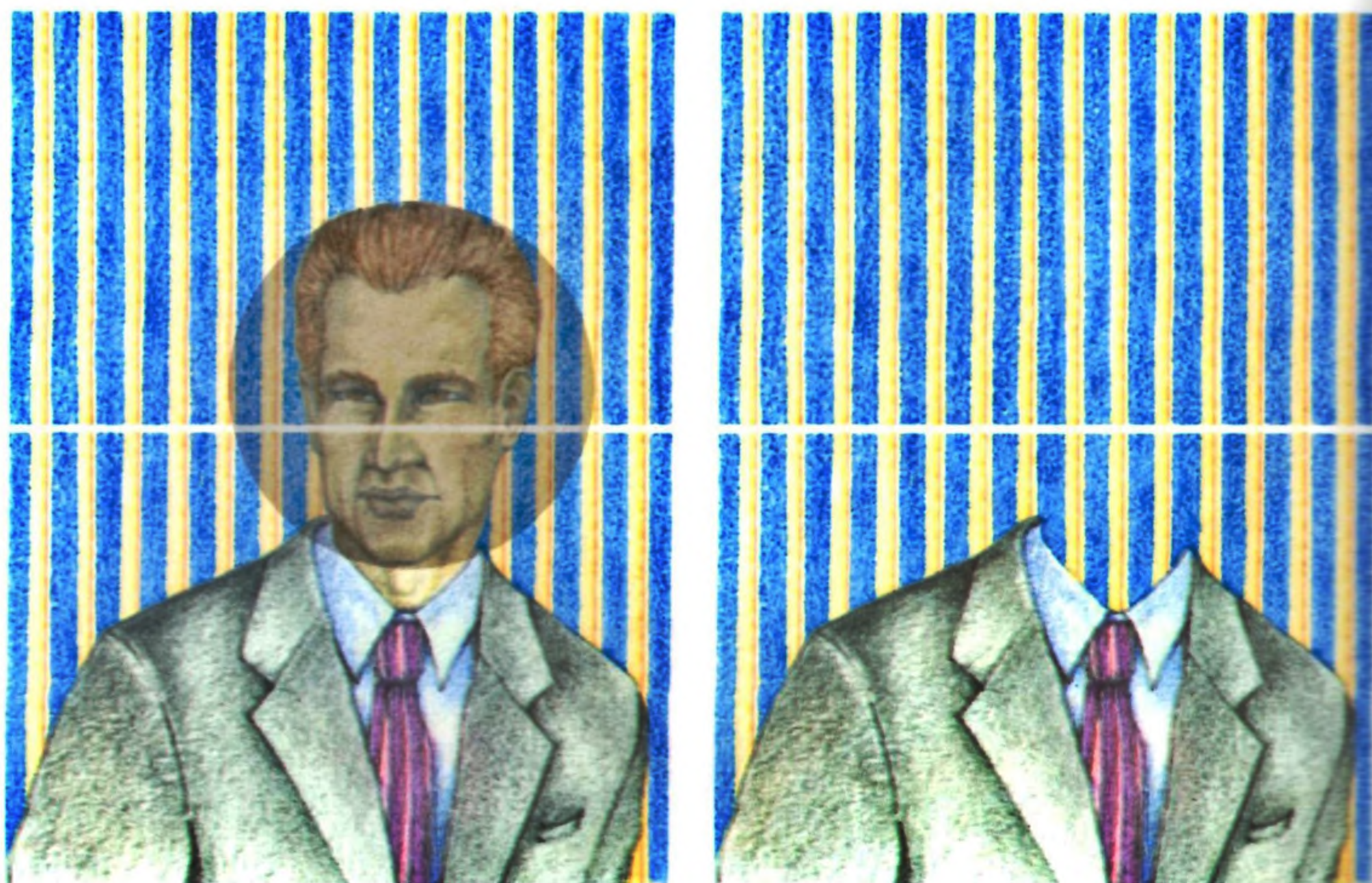


Figura 7.5 O completamento de um escotoma induzido por enxaquecas, conforme descrito por Karl Lashley (1941).

Escotomas: visão cega

A **visão cega** é outro fenômeno apresentado por pacientes com escotomas, que resulta de lesões no córtex visual primário. A visão cega é a capacidade de alguns pacientes de responder a estímulos visuais em seus escotomas, mesmo que não tenham consciência dos estímulos (Weiskrantz, 1996). Por exemplo, o indivíduo pode pegar um objeto localizado em seu escotoma, enquanto afirma não enxergá-lo. Se a visão cega confunde você, imagine como confunde as pessoas que a experimentam. Considere, por exemplo, as reações à visão cega de D.B., paciente que ficou cego de seu campo visual esquerdo após a remoção cirúrgica de seu lobo occipital direito (Weiskrantz e cols., 1974).

O caso de D.B., o homem confundido por sua própria visão cega

Embora o paciente não tivesse consciência de “ver” em seu campo [esquerdo] cego, foram obtidas evidências de que (a) ele conseguia apontar para estímulos visuais [em seu campo esquerdo] com considerável precisão; (b) diferenciava a orientação de uma linha vertical e de uma linha horizontal ou diagonal; (c) diferenciava as letras “X” e “O” (p. 726).

É desnecessário dizer que ele foi questionado repetidas vezes sobre a visão em seu hemisfério esquerdo; sua resposta mais comum foi que não via absolutamente nada... Quando viu os seus resultados [através de seu hemisfério direito bom], ele expressou surpresa e insistiu várias vezes que pensava estar apenas “chutando”. Quando assistiu um vídeo de si mesmo apontando e julgando a orientação de linhas, ficou visivelmente espantado (p. 721).

Duas interpretações neurológicas foram propostas para a visão cega. Uma refere que o córtex estriado não é destruído totalmente. Assim, as ilhas restantes de células funcionais são capazes de mediar algumas capacidades visuais na ausência da consciência (ver Wessinger, Fendrich e Gazzaniga, 1997). A outra é que os caminhos visuais que sobem diretamente para o córtex visual secundário a partir de estruturas visuais subcorticais sem passar pelo córtex visual primário mantêm algumas capacidades visuais na ausência de consciência cognitiva (ver Kentridge, Heywood e Weiskrantz, 1997). Existem evidências favoráveis a ambas as teorias, mas não são conclusivas para nenhuma delas (ver Rosa, Tweedale e Elston, 2000; Schärli, Harman e Hogben, 1999a, 1999b). De fato, é possível que ambos os mecanismos contribuam para o fenômeno.

Percepção visual e atividade neural

Você lembra do ponto fundamental enfatizado no Capítulo 6 – que nossas percepções visuais, muitas vezes, são diferentes da realidade física do estímulo visual de entrada? Isso ocorre porque a atividade dos neurônios corticais visuais frequentemente está associada às propriedades da percepção, em vez de aos estímulos físicos.

A Figura 7.6 ilustra essa questão. Ela mostra que, muitas vezes, vemos contornos visuais onde eles não existem (Albright, 1995). São os **contornos subjetivos**. Por que vemos contornos subjetivos? A razão é que os neurônios pré-estriados (Peterhans e von der Heydt, 1991) e mesmo alguns neurônios do córtex visual primário (Sheth e cols., 1996) respondem como se contornos reais fossem apresentados quando contornos subjetivos, com a orientação apropriada, aparecem em seus campos receptivos (ver Figura 7.7).

Uma afirmação partiu de estudo recente com RMf (ressonância magnética funcional) e de indivíduos olhando uma ilusão colorida (Humphrey e cols., 1999). A atividade em áreas do

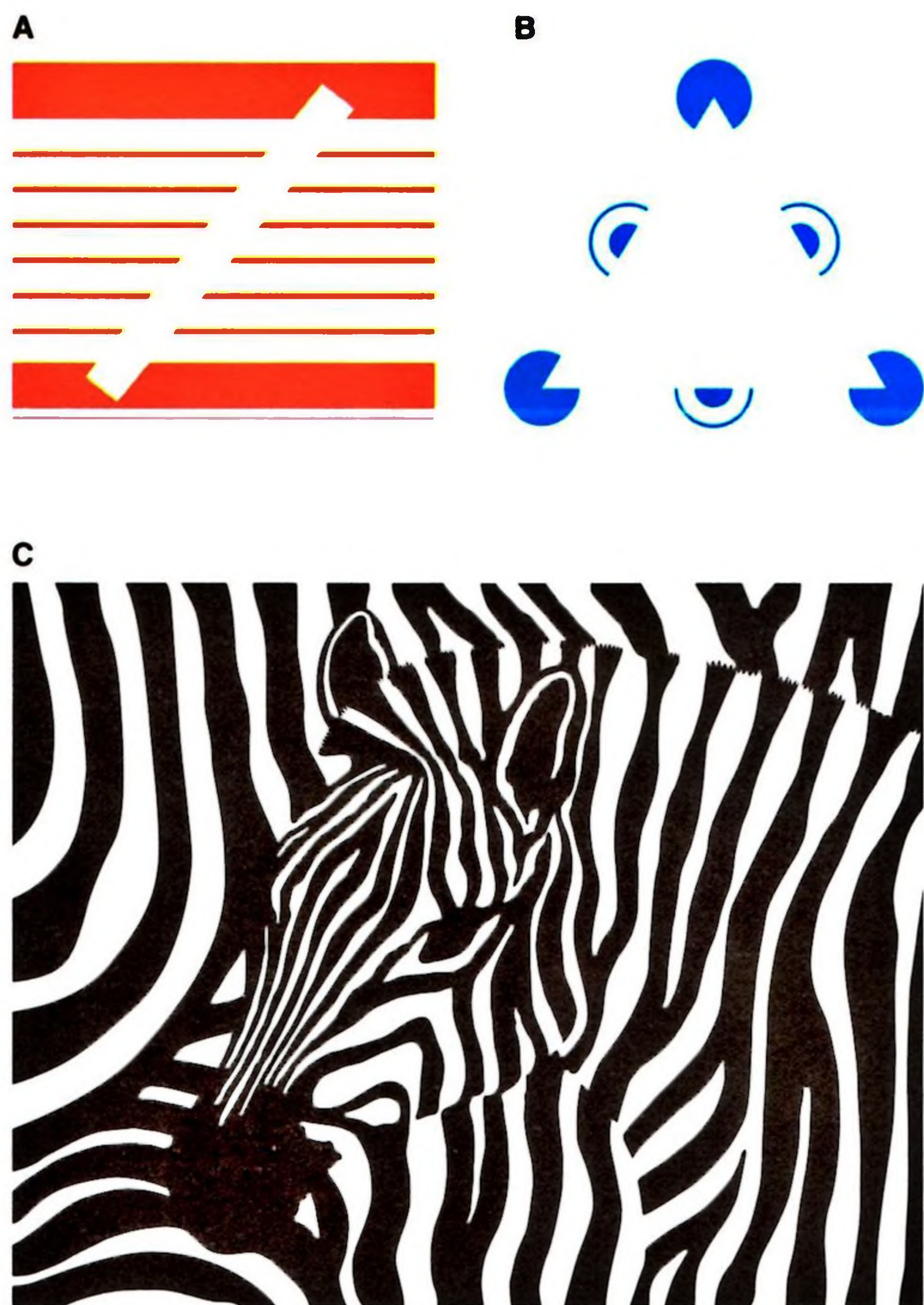


Figura 7.6 Contornos subjetivos. Você vê a barra branca em A e o triângulo branco em B, mesmo que eles não existam do ponto de vista físico – são contornos subjetivos. A sua capacidade de ver contornos subjetivos ajuda a ver os limites entre objetos de brilho, cor e padrões semelhantes – por exemplo, veja C.



córtex pré-estriado estava mais relacionada com as cores percebidas do que com os comprimentos de onda dos estímulos reais.

■ Áreas funcionais do córtex visual secundário e do córtex visual de associação

O córtex visual secundário e as porções do córtex visual de associação, envolvidas na análise visual, são compostos de diferentes áreas, cada uma especializada para determinado tipo de análise visual. Por exemplo, no macaco do gênero *Macaque*, cujo córtex visual já foi mapeado de forma detalhada, existem, pelo menos, 30 áreas funcionais diferentes de córtex visual. Além do córtex visual primário, 24 áreas do córtex visual secundário e sete áreas do córtex visual de associação foram identificadas. Os neurônios de cada área funcional respondem de forma mais vigorosa a diferentes aspectos dos estímulos visuais (por exemplo, sua cor, movimento ou forma). Lesões seletivas em diferentes áreas produzem diferentes perdas visuais; é comum haver diferenças anatômicas sutis entre as áreas (ver Tanaka, 1996).

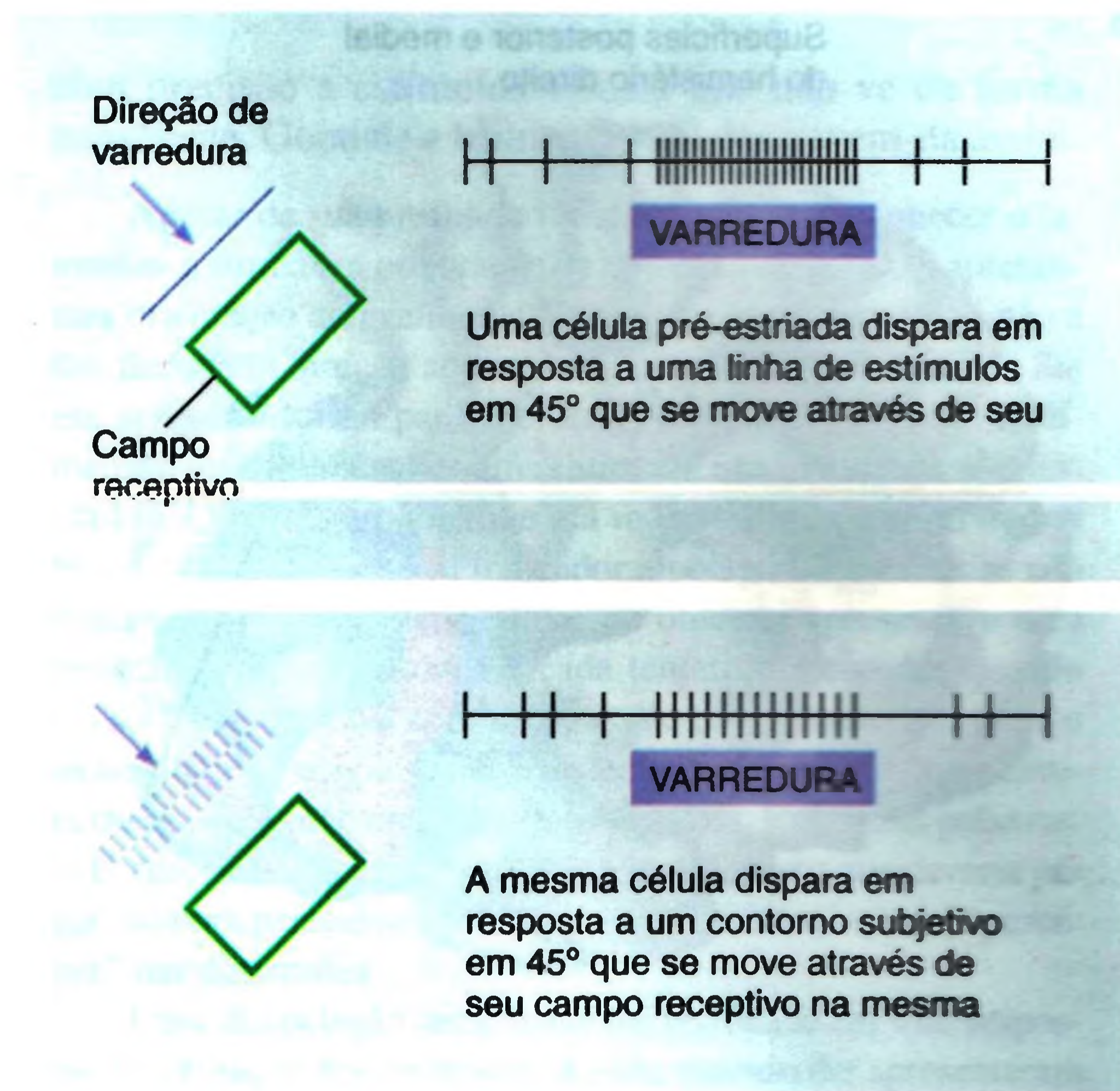


Figura 7.7 Os neurônios do córtex pré-estriado e do córtex visual primário do macaco respondem a contornos subjetivos de determinada orientação. (Adaptada de Peterhans e von der Heydt, 1991.)

As diversas áreas funcionais dos córtex visual secundário e de associação do macaco são bastante interconectadas. Estudos de rastreamentos anterógrado e retrógrado identificaram mais de 300 vias de interconexão (Van Essen, Anderson e Felleman, 1992). Embora as conexões entre as áreas sejam quase sempre recíprocas, o principal fluxo de informações sobe a hierarquia, de áreas mais simples para mais complexas.

A TEP (tomografia por emissão de pósitrons) e a RMf identificam várias áreas do córtex visual dos seres humanos. A atividade cerebral é monitorizada enquanto os sujeitos examinam vários tipos de estímulos visuais (por exemplo, Grossman e cols., 2000; Kourtzi e Kanwisher, 2000). Identificando as áreas de ativação associadas a várias propriedades visuais (por exemplo, movimento ou cor), os pesquisadores já delinearam por volta de uma dúzia de áreas funcionais diferentes no córtex visual humano. Um mapa dessas áreas é apresentado na Figura 7.8. A maioria delas assemelha-se, em termos de localização, a características anatômicas e de função, com áreas do macaco (Courtney e Ungerleider, 1997). Cada uma, porém, tende a ser muito maior do que sua correspondente no macaco.



■ Os feixes dorsal e ventral

Você aprendeu no Capítulo 6 que a maior parte das informações visuais entra no córtex visual primário através dos núcleos geniculados laterais. No córtex visual primário, as informações dos dois núcleos geniculados laterais são recebidas, combinadas e segregadas em múltiplas vias que se projetam separadamente para as várias áreas funcionais do córtex visual

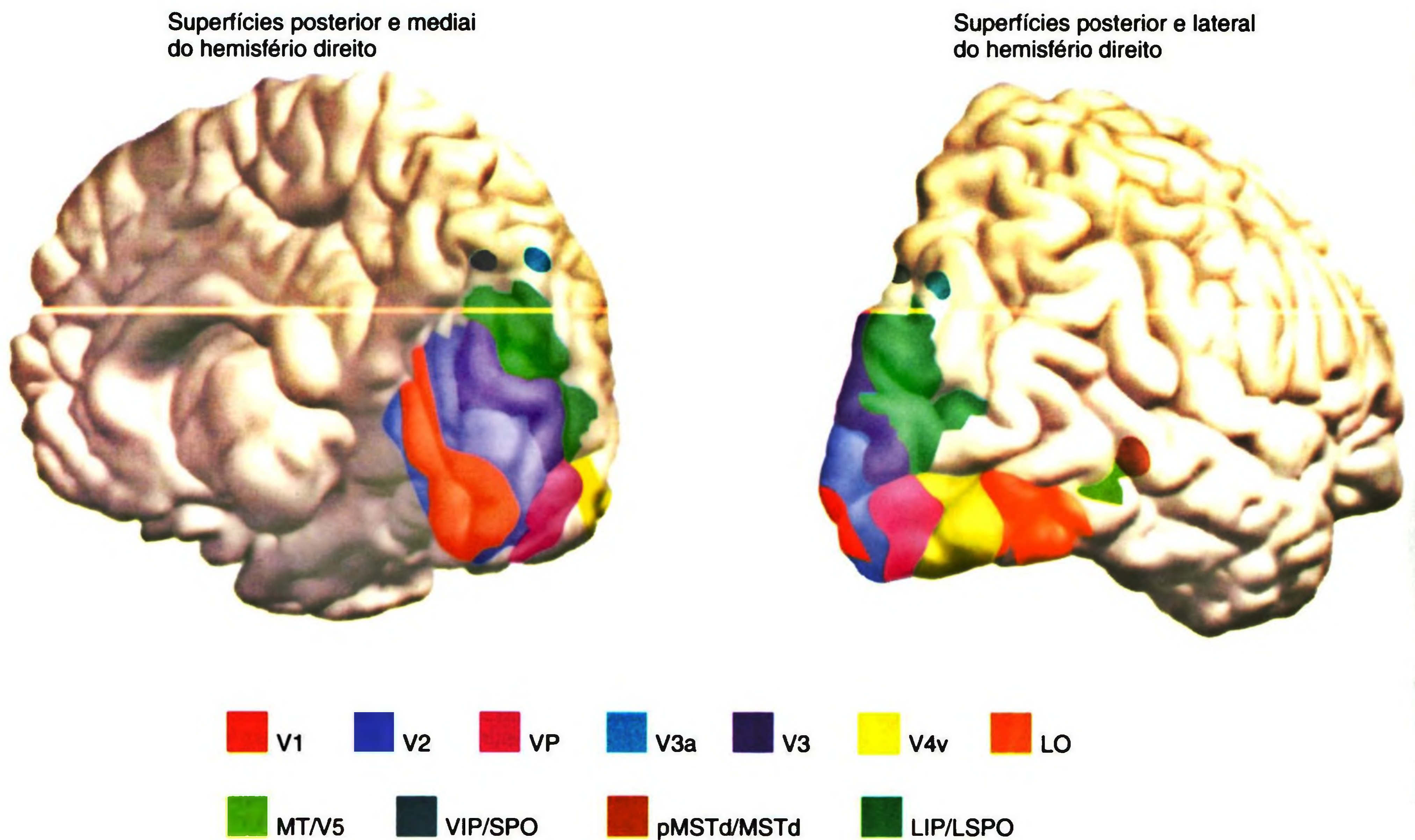


Figura 7.8 Áreas do córtex visual do ser humano descobertas até agora. Seus nomes baseiam-se em similaridades com áreas do córtex visual do macaco do gênero *macaque*, que foram estudadas de forma mais detalhada. (Com base em Tootell e cols., 1996.)

secundário e depois do córtex visual de associação (ver Cabeza e Nyberg, 1997; Logothetis, 1998).

Muitas vias que conduzem informações do córtex visual primário por meio de várias células especializadas do córtex secundário e do de associação fazem parte de dois fluxos principais: o dorsal e o ventral (Ungerleider e Mishkin, 1982; Courtney e Ungerleider, 1997). O **feixe dorsal** flui do córtex visual primário para o córtex pré-estriado dorsal e para o cór-

tex parietal posterior; já o **feixe ventral** flui do córtex visual primário para o córtex pré-estriado ventral e para o córtex ífero-temporal (ver Figura 7.9).

Ungerleider e Mishkin (1982) propuseram que os feixes visuais dorsal e ventral desempenham diferentes funções visuais. Eles sugeriram que o feixe dorsal está envolvido na percepção de “onde” os objetos estão. No caso do ventral, o envolvimento é na percepção de “o que” os objetos são.

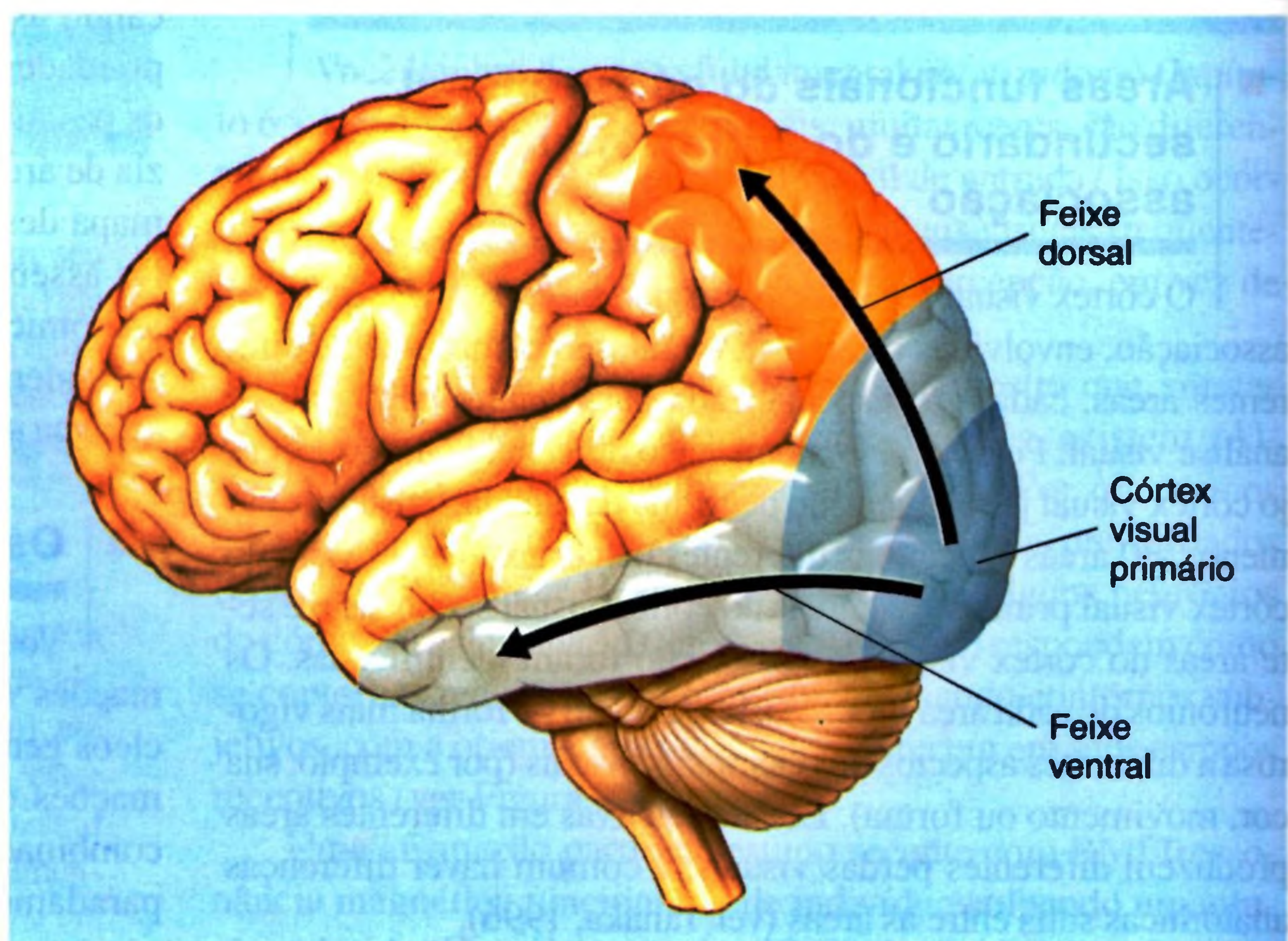


Figura 7.9 As informações sobre determinados aspectos de uma configuração visual fluem do córtex visual primário por muitas vias, que podem ser agrupadas em dois feixes principais: o dorsal e o ventral.

A principal implicação da teoria “onde” *versus* “o quê” e de outras teorias do processamento em paralelo da visão é que lesões em algumas áreas do córtex podem abolir determinados aspectos da visão, enquanto deixam outros inalterados. De fato, as evidências mais convincentes em favor da teoria “onde” *versus* “o quê” partiram da comparação do efeito específico de lesões nos feixes dorsal e ventral (ver Ungerleider e Haxby, 1994). Pacientes com lesões no córtex parietal posterior frequentemente têm dificuldade para apontar de forma precisa objetos com os quais não tem dificuldade para descrever. Da mesma forma, pacientes com lesões no córtex ínfero-temporal, muitas vezes, não têm dificuldade para apontar para objetos que apresentam dificuldade para descrever.

Embora a teoria “onde” *versus* “o quê” tenha muitos defensores, há uma interpretação alternativa para as mesmas evidências (Goodale, 1993; Milner e Goodale, 1993). Goodale e Milner argumentaram que a diferença fundamental entre os feixes dorsal e ventral não é o tipo de informação que eles conduzem, mas o destino dessas informações. Eles sugeriram que a função do feixe dorsal é direcionar interações comportamentais com objetos, ao passo que a função do feixe ventral é mediar a percepção consciente de objetos. É a **teoria do “controle do comportamento” *versus* “percepção consciente”** (ver Logothetis e Sheinberg, 1996).

A teoria do “controle do comportamento” *versus* “percepção consciente” pode explicar com facilidade os dois achados neuropsicológicos que formam a base da teoria “onde” *versus* “o quê”. Ou seja, essa teoria sugere que pacientes com lesões no feixe dorsal talvez se saiam mal em testes de localização e movimento, porque a maioria desses testes envolve medidas de desempenho; os pacientes que apresentam lesões no feixe ventral talvez tenham mau desempenho em testes de reconhecimento visual. Isso porque a maioria envolve relatos verbais e, portanto, conscientes.

O ponto forte da teoria do “controle do comportamento” *versus* “percepção consciente” é a confirmação de seus dois pressupostos principais: (1) que alguns pacientes com lesões bilaterais no feixe ventral não têm experiência consciente de ver e, ainda assim, conseguem interagir com os objetos sob orientação visual e (2) que alguns pacientes com lesões bilaterais no feixe dorsal conseguem ver os objetos conscientemente, mas não interagir com eles sob orientação visual. A seguir, apresentamos dois desses casos.



O caso de D.F., a mulher que conseguia pegar objetos que não via conscientemente

D.F. tem uma lesão bilateral em seu córtex pré-estriado ventral, interrompendo o feixe ventral (Goodale e cols., 1991). De maneira surpreendente, ela consegue responder

com precisão a estímulos visuais que não vê de forma consciente. Goodale e Milner (1992) descrevem-na assim:

Apesar de sua profunda incapacidade de reconhecer o tamanho, a forma e a orientação de objetos visuais, D.F. apresentava orientação notavelmente precisa dos movimentos da mão e dos dedos em direção aos mesmos objetos. Assim, quando lhe era apresentado um par de blocos retangulares da mesma dimensão ou de dimensões diferentes, ela não conseguia diferenciá-los. Quando se pedia que ela indicasse a espessura de um bloco com os seus dedos indicador e polegar, sua medição não tinha relação com as dimensões do objeto e apresentava uma considerável variabilidade a cada tentativa. Contudo, quando era solicitado que ela apenas pegasse o bloco, a abertura entre o indicador e o polegar mudava sistematicamente com a espessura do objeto, como em indivíduos normais. Em outras palavras, D.F. adaptava a sua mão às dimensões do objeto que deveria pegar, embora parecesse ser incapaz de [conscientemente] “perceber” tais dimensões.

Uma dissociação semelhante foi verificada em suas respostas à orientação dos estímulos. Assim, quando lhe apresentaram uma prancha com abertura longa, que poderia ser colocada em diversas orientações, ela apresentou grande dificuldade para indicar a orientação, seja de forma verbal ou manual (isto é, girando sua mão ou um cartão). Entretanto, conseguia colocar a sua mão dentro da abertura tão bem quanto os indivíduos normais, girando a mão de forma adequada desde o começo do movimento (p. 22).

O caso de A.T., a mulher que não conseguia pegar com precisão objetos desconhecidos que via

O caso de A.T. complementa o de D.F. em seus aspectos principais. A paciente A.T. apresenta lesão na região occipital, que provavelmente interrompe a sua via dorsal.

A.T. conseguia reconhecer objetos e também demonstrava o seu tamanho com os dedos. Em comparação, a forma da mão durante movimentos em direção a objetos era incorreta. Faltava a correlação entre o tamanho do objeto e o tamanho máximo da abertura da mão, com a consequência de que os objetos não poderiam ser pegos entre os dedos. Em vez disso, a paciente segurava os objetos de forma desajeitada com as palmas das mãos. O modelo do esquema oferece uma explicação instigante para esse déficit. Como os esquemas para segurar objetos haviam de entrada sido destruídos pela lesão, ou desconectados do estímulo visual de entrada, a abertura da mão não parava no tamanho necessário, o seu fechamento era retardado e o transporte era prolongado para continuar coordenado com a forma em que ela os segurava.

A.T. não conseguia moldar a sua mão para objetos neutros como cilindros plásticos, mas, quando confrontava um objeto familiar, cujo tamanho era uma propriedade semântica, como um batom, ela conseguia segurá-lo com precisão razoável. Essa interação reflete o papel das interconexões anatômicas abundantes entre os dois sistemas corticais (Jeannerod e cols., 1995, p. 320).

■ Prosopagnosia

Uma discussão sobre a prosopagnosia completa esta seção do capítulo. É um tópico interessante, controverso e importante em si mesmo, mas, como você logo aprenderá, sua investigação proporcionou mais evidências para a teoria do “controle do comportamento” *versus* “percepção consciente”.

O que é a prosopagnosia? Colocado de forma breve, a **prosopagnosia** é uma agnosia visual para rostos. Deixe-me explicar. A **agnosia** é a falta de reconhecimento (*gnosis* significa “conectar”) que não é atribuída a déficit sensorial ou verbal ou a problema intelectual. A **agnosia visual** é específica para estímulos visuais. Os agnósicos visuais conseguem ver estímulos visuais, mas não sabem o que eles são. (Lembre do caso do dr. P., o homem que confundiu a esposa com o chapéu.)

As próprias agnosias visuais, muitas vezes, são específicas para determinado aspecto do estímulo visual de entrada e são chamadas de acordo com essa característica; por exemplo, *agnosia para movimento*, *agnosia para objetos* e *agnosia para cores* são dificuldades em reconhecer movimentos, objetos e cores, respectivamente. Presume-se que cada agnosia visual resulte de lesões em determinada área do córtex visual secundário que media o reconhecimento daquele atributo específico. Os prosopagnósicos são agnósicos visuais com dificuldade específica para reconhecer rostos.

Os prosopagnósicos normalmente conseguem reconhecer um rosto como um rosto, mas têm problemas para saber de quem é o rosto. Eles, muitas vezes, relatam ver a mistura de partes faciais individuais (por exemplo, olhos, nariz, queixo, bochechas) que, por alguma razão, nunca estão organizados em um todo reconhecível. Em casos extremos, os prosopagnósicos não conseguem reconhecer a si mesmos: imagine como seria olhar no espelho todos os dias pela manhã e não saber quem está olhando para você.

Estudos com autópsias e IRM estrutural de prosopagnósicos relacionaram a prosopagnosia com o feixe ventral: há lesão tipicamente bilateral na área pré-estriada inferior e em porções adjacentes do córtex ínfero-temporal (ver Gross e Sergent, 1992).

Além disso, estudos com IRM mostraram que área semelhante é ativada em seres humanos normais enquanto eles observam rostos, em oposição a outros estímulos padronizados (ver Courtney e Ungerleider, 1997; Gauthier e cols., 2000).

Inicialmente, supunha-se que a prosopagnosia resultava de lesões bilaterais em determinada área do córtex relacionada ao reconhecimento de rostos. Os rostos de coespecíficos (membros da mesma espécie) estão entre os estímulos visuais mais importantes para os primatas sociais superiores, de modo que é concebível área do córtex apropriada especificamente para reconhecê-los. A principal evidência para essa interpretação é que os pacientes com dificuldade para reconhecer rostos têm pouca dificuldade para reconhecer outros objetos usados em testes (como cadeira, lápis ou porta).

Pare de ler por um momento e pense um pouco sobre essa linha de evidências: ela tem problemas graves. Como os prosopagnósicos não têm dificuldade para reconhecer rostos como rostos, o fato de que eles reconhecem cadeiras como cadeiras, lápis como lápis

e portas como portas não é relevante. A questão crítica é eles conseguem reconhecer determinadas cadeira, lápis e porta. Testes cuidadosos de alguns prosopagnósicos revelaram que os seus déficits de reconhecimento não se restringiam a rostos: um fazendeiro perdeu a capacidade de reconhecer algumas vacas quando ficou prosopagnósico; um observador de pássaros perdeu a sua capacidade de distinguir espécies de pássaros. Esses casos sugerem que muitos prosopagnósicos apresentam um problema geral para reconhecer determinados objetos que pertencem a classes complexas de objetos (como automóveis ou casas), e não um problema específico para reconhecer rostos (ver Dixon, Bub e Argin, 1998; Gauthier, Behrmann e Tarr, 1999). Entretanto, relatos documentados de pacien-



O caso de C.K., o homem que conseguia reconhecer rostos, mas não os vegetais

C.K. não tinha prosopagnosia, mas o problema oposto: ele apresentava várias agnosias visuais, mas não tinha dificuldade para reconhecer rostos. Por exemplo, C.K. conseguia ver o rosto invertido na Figura 7.10 sem ser capaz de reconhecer os vegetais que o compõem. C.K. apresentava lesão em seu fluxo ventral.



Figura 7.10 *O Jardineiro de Vegetais*, de Giuseppe Arcimbaldo, propriedade do Museo Civico Ala Ponzzone, Cremona, Itália. O paciente C.K. (Moscovitch, Winocur e Behrmann, 1997) conseguia ver o rosto nesta pintura quando a olhava de cabeça para baixo, assim como todos os indivíduos-controle. Porém, C.K. não conseguia reconhecer nenhum dos vegetais que compunham o rosto. Isso é uma evidência de que a prosopagnosia e a agnosia visual para objetos podem ser independentes.

tes neuropsicológicos referem dificuldade para reconhecer determinados rostos, mas não outros objetos complexos (DeRenzi, 1997; Farah, 1990).

Evidências para região específica do córtex visual para o reconhecimento de rostos são fornecidas pelo caso de C.K. (Moscovitch, Winocur e Behrmann, 1997).

O fato de que os neurônios do córtex ínfero-temporal de macacos parecem responder de formas mais consistentes a rostos de macacos é compatível com a idéia de que lesões bilaterais no feixe ventral podem produzir determinados déficits no reconhecimento facial (ver Logothetis e Sheinberg, 1996). Eles não respondem a outras formas complexas, a componentes de rostos misturados ou a rostos de cabeça para baixo. Alguns neurônios ínfero-temporais, conforme ilustrado na Figura 7.11, apenas disparam quando a face está em determinada orientação (Gross e cols., 1985). Além disso, estudos com imagem cerebral funcional identificaram uma área do córtex ínfero-temporal – a mesma implicada na prosopagnosia – que fica ativa nos dois hemisférios quando os humanos observam rostos humanos, mas não quando olham padrões igualmente complexos de controle (ver Gauthier e cols., 2000; Ishai e cols., 2000).

Uma hipótese interessante em relação à prosopagnosia deriva da teoria do “controle do comportamento” *versus* “percepção consciente”. O fato de a prosopagnosia resultar de lesões bilaterais no feixe ventral sugere que a função do feixe dorsal esteja

intacta. Em outras palavras, sugere que os indivíduos prosopagnósicos podem reconhecer rostos de forma inconsciente, que não podem reconhecer conscientemente. Surpreendentemente, isso é o que ocorre de fato.

Tranel e Damasio (1985) foram os primeiros a demonstrar o reconhecimento facial inconsciente em prosopagnósicos. Eles apresentaram várias fotografias a cada paciente, algumas familiares para ele, e outras não. Os indivíduos afirmaram não reconhecer nenhum dos rostos. Entretanto, quando apenas rostos familiares foram mostrados, apresentaram grande resposta de condutância da pele, indicando que os rostos estavam sendo reconhecidos de forma inconsciente por porções do cérebro que não estavam lesadas.



Conclusão provisória

Antes de você deixar esta seção sobre a percepção visual, revise em sua mente os tópicos discutidos: completamento, visão cega, contornos subjetivos, áreas corticais funcionais, feixes dorsal e ventral, os casos de D. F., A. T., e C. K., e a prosopagnosia. Os avanços na compreensão desses tópicos reforçaram os três princípios do processamento perceptivo que abriram o capítulo: a organização hierárquica, a segregação funcional e o processamento em paralelo.

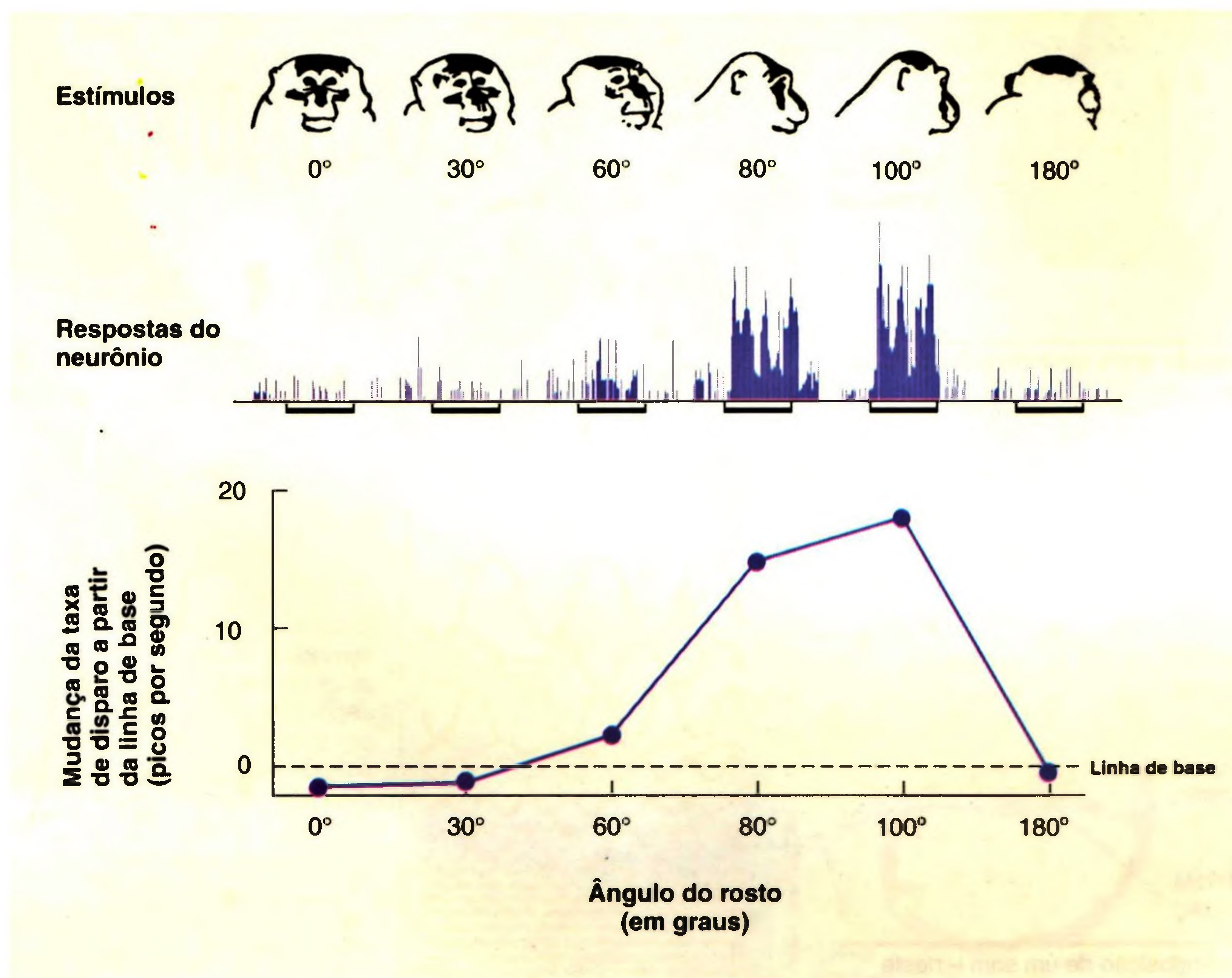


Figura 7.11 A taxa de disparo de um neurônio do córtex ínfero-temporal do macaco antes, durante e depois da apresentação de rostos de macaco em ângulos diferentes. A visão de perfil (100°) foi a mais eficaz em aumentar a taxa de disparo da célula. (Adaptada de Gross e cols., 1985.)

7.3 Audição

A função do sistema auditivo é a percepção de sons – ou, de maneira mais precisa, a percepção de objetos e eventos por meio dos sons que produzem (Masterton, 1992). Os sons são vibrações de moléculas de ar que estimulam o sistema auditivo. Os seres humanos apenas ouvem as vibrações de moléculas entre 20 e 20.000 hertz (ciclos por segundo). A Figura 7.12 ilustra como os sons são registrados na forma de ondas e a relação entre as dimensões físicas das vibrações sonoras e as percepções que temos delas. A *amplitude*, a *freqüência* e a *complexidade* das vibrações moleculares são percebidas como *volume*, *tom* e *timbre*, respectivamente.

Os tons puros (vibrações de ondas senoidais) são produzidos apenas em laboratórios e em estúdios de gravação. Na

vida real, o som sempre está associado a padrões complexos de vibrações. Por exemplo, a Figura 7.13 ilustra a onda sonora complexa associada à nota de clarinete. A figura também mostra que qualquer onda sonora complexa pode ser decomposta matematicamente em ondas senoidais de várias freqüências e amplitudes. Essas ondas senoidais produzem o som original quando são somadas. Como você aprendeu no Capítulo 6, a *análise de Fourier* é o procedimento matemático para decompor ondas complexas em suas ondas senoidais componentes. Uma das teorias da audição diz que o sistema auditivo realiza uma análise como a de Fourier de sons complexos em termos de suas ondas senoidais componentes.

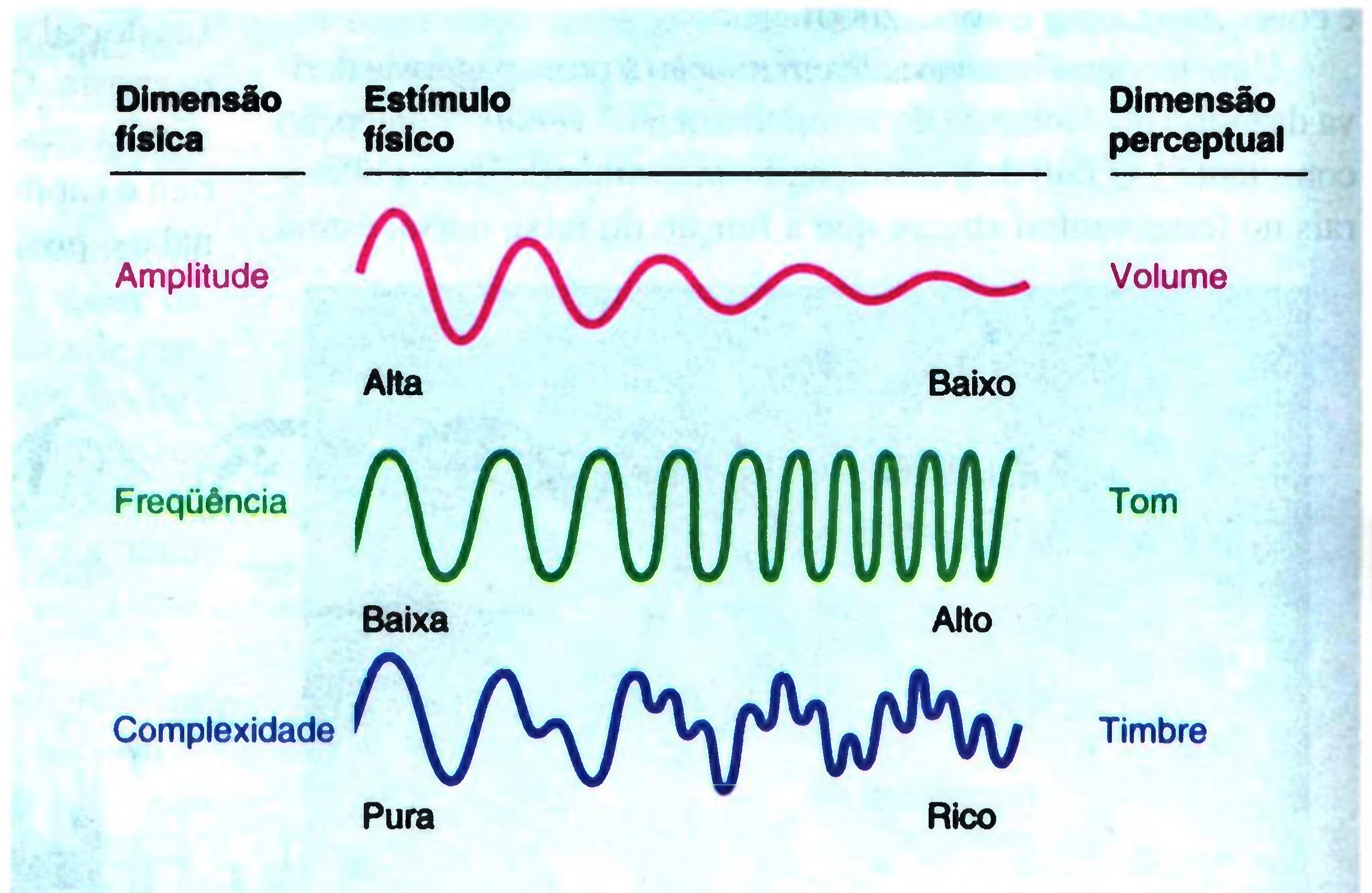


Figura 7.12 A relação entre as dimensões física e perceptual do som.

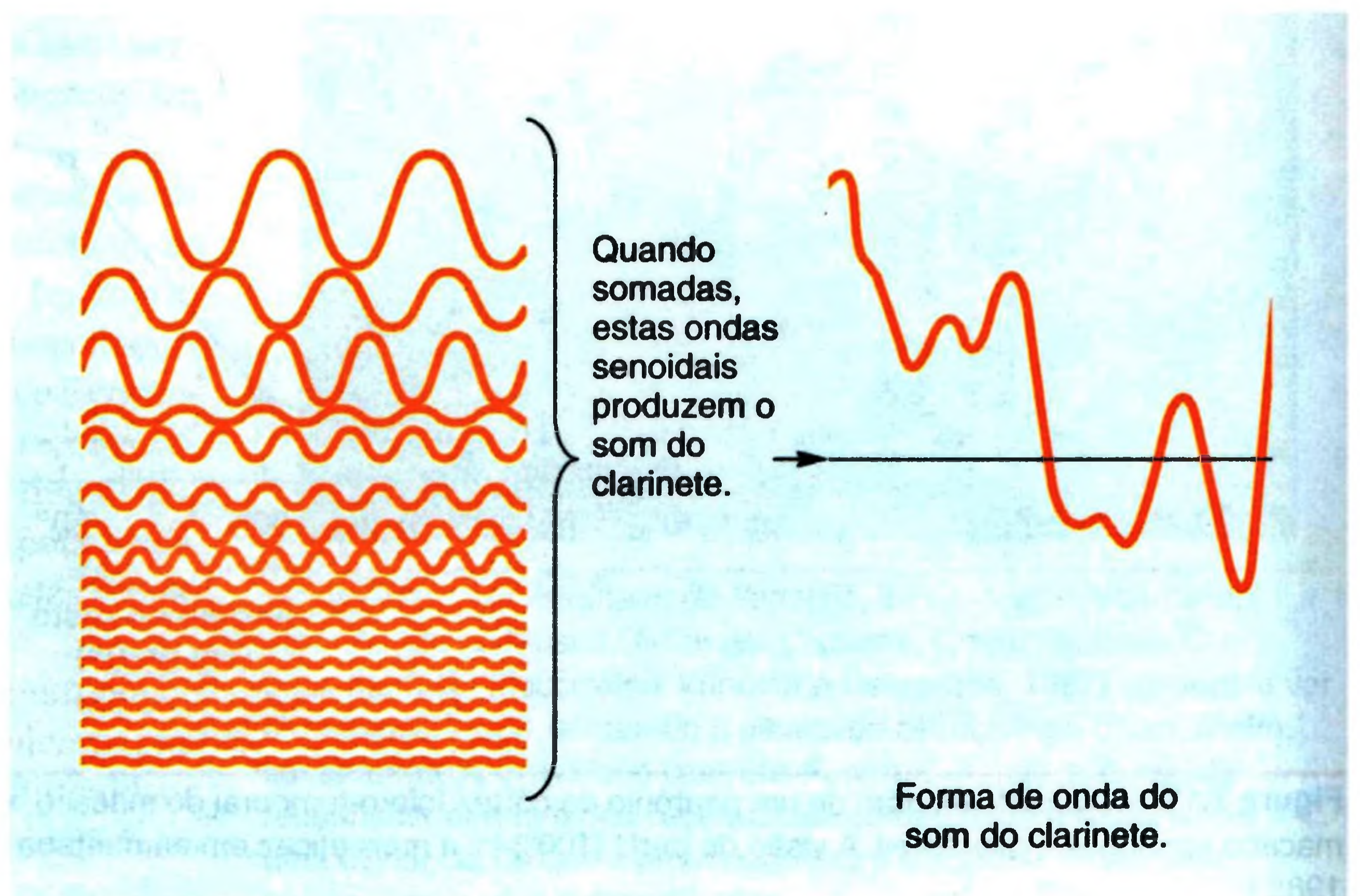


Figura 7.13 Decomposição de um som – neste caso, o som do clarinete – em suas ondas senoidais componentes por análise de Fourier. Quando somadas, as ondas senoidais componentes produzem a onda sonora complexa.

■ O ouvido

O ouvido está ilustrado na Figura 7.14. As ondas sonoras viajam pelo *canal auditivo* e fazem com que a **membrana timpânica** (o tímpano) vibre. Essas vibrações são, então, transferidas para os três **ossículos** – os pequenos ossos do ouvido médio: o *malleus* (o martelo), o *incus* (a bigorna) e o *stapes* (o estribo). As vibrações do estribo desencadeiam vibrações na **janela oval**, uma membrana que, por sua vez, transfere as vibrações para o fluido da **cóclea** (*kokhlos* significa “pequeno caracol”). A cóclea é um tubo longo e espiralado que possui uma membrana interna que quase até a ponta. A membrana interna é o órgão receptor auditivo, o **órgão de Corti**.

Cada mudança de pressão na janela oval viaja ao longo do órgão de Corti como uma onda. O órgão de Corti é composto por duas membranas: a basilar e a tectorial. Os receptores auditivos, as **células ciliadas**, ficam sobre a **membrana basilar** e a **membrana tectorial** repousa sobre as células ciliadas. Assim, um desvio em qualquer ponto do órgão de Corti produz força de atrito nas células ciliadas no mesmo ponto (Corwin e Warchol, 1991). Essa força simples estimula as células ciliadas e, assim, desencadeia potenciais de ação nos axônios do **nervo auditivo** – ramificação do oitavo nervo craniano (o *nervo auditivo-vestibular*). As vibrações do fluido coclear são dissipadas pela **janela redonda**, membrana elástica localizada na parede da cóclea.

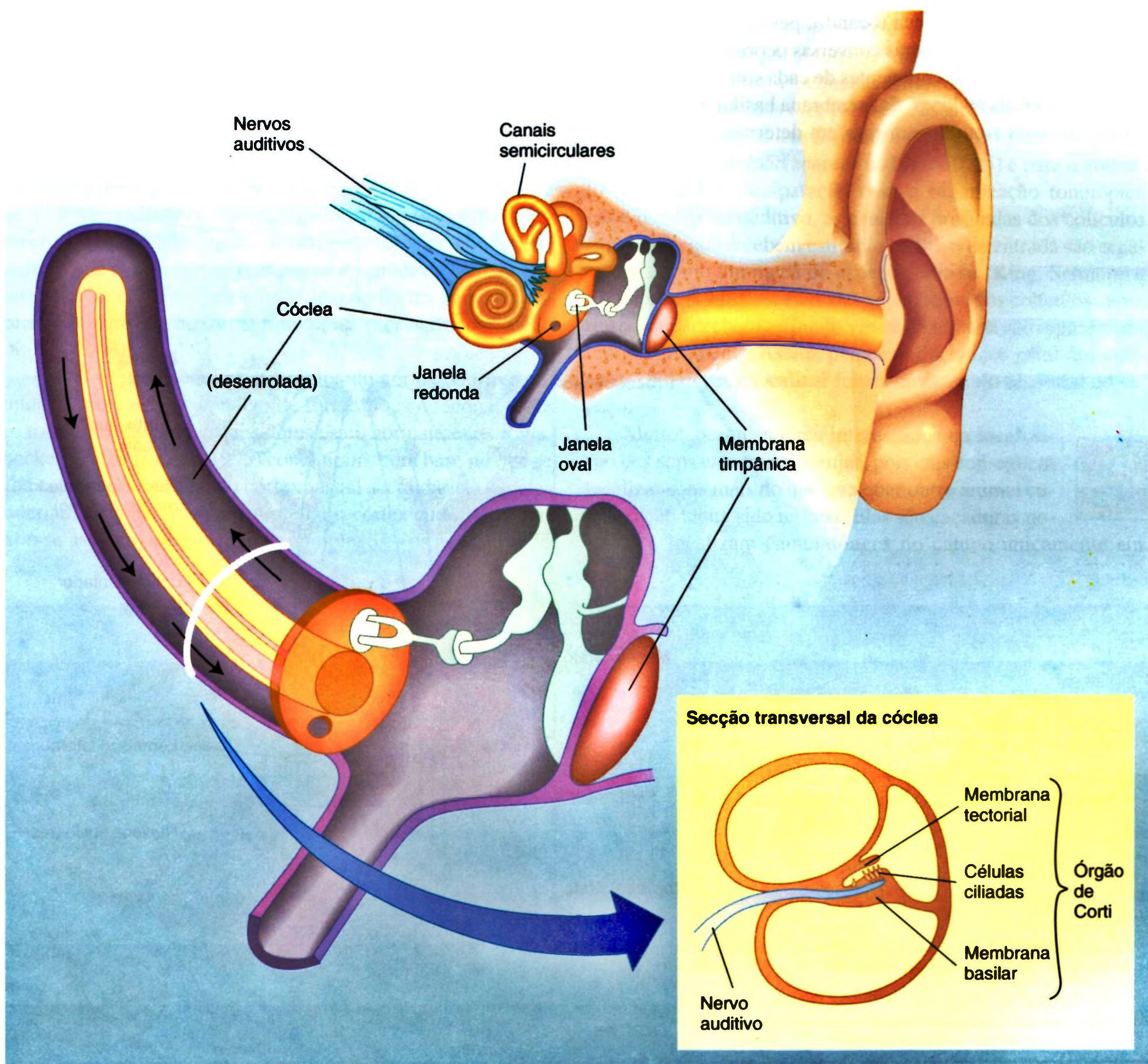


Figura 7.14 Anatomia do ouvido.

O princípio básico da codificação coclear refere que frequências diferentes produzem estimulação máxima de células ciliadas em diferentes pontos da membrana basilar – frequências mais altas produzem maior ativação mais próxima das janelas. Dessa forma, as muitas frequências que compõem cada som complexo ativam células ciliadas em muitos pontos diferentes ao longo da membrana basilar; os muitos sinais produzidos por um único som complexo são levados para fora do ouvido por muitos neurônios auditivos diferentes. Assim como a cóclea, a maioria das outras estruturas do sistema auditivo organiza-se de acordo com a frequência. Portanto, da mesma forma que a organização do sistema visual é principalmente **retinotópica**, a organização do sistema auditivo é **tonotópica**.

Isso nos traz ao grande mistério não-resolvido do processamento auditivo. Imagine-se em ambiente acústico complexo como uma festa. Há música tocando, pessoas dançando, comendo e bebendo, e inúmeras conversas ocorrem ao seu redor. Como as frequências componentes de cada som individual ativam muitos locais ao longo da membrana basilar, o número de pontos ativados simultaneamente em determinado momento

em festas barulhentas é enorme. Porém, de alguma forma, o seu sistema auditivo consegue dividir essas mensagens de frequências individuais em categorias separadas e combiná-las para que você ouça cada fonte de sons complexos de maneira independente. Por exemplo, você ouve a fala da pessoa ao seu lado como uma seqüência de sons separada, apesar de ela conter muitas das mesmas frequências componentes de outras fontes.

A Figura 7.14 também mostra os **canais semicirculares** – os órgãos receptivos do sistema vestibular. O **sistema vestibular** conduz informações sobre a direção e a intensidade dos movimentos da cabeça, que nos ajudam a manter o equilíbrio.

■ Do ouvido ao córtex auditivo primário

Não existe um caminho auditivo para o córtex que possa ser comparado com o da retina-geniculado-estriado do sistema visual. De fato, há uma rede de caminhos auditivos (ver Masterton, 1992), parte da qual ilustrada na Figura 7.15. Os axônios de cada *nervo auditivo* fazem sinapses nos *núcleos cocleares*

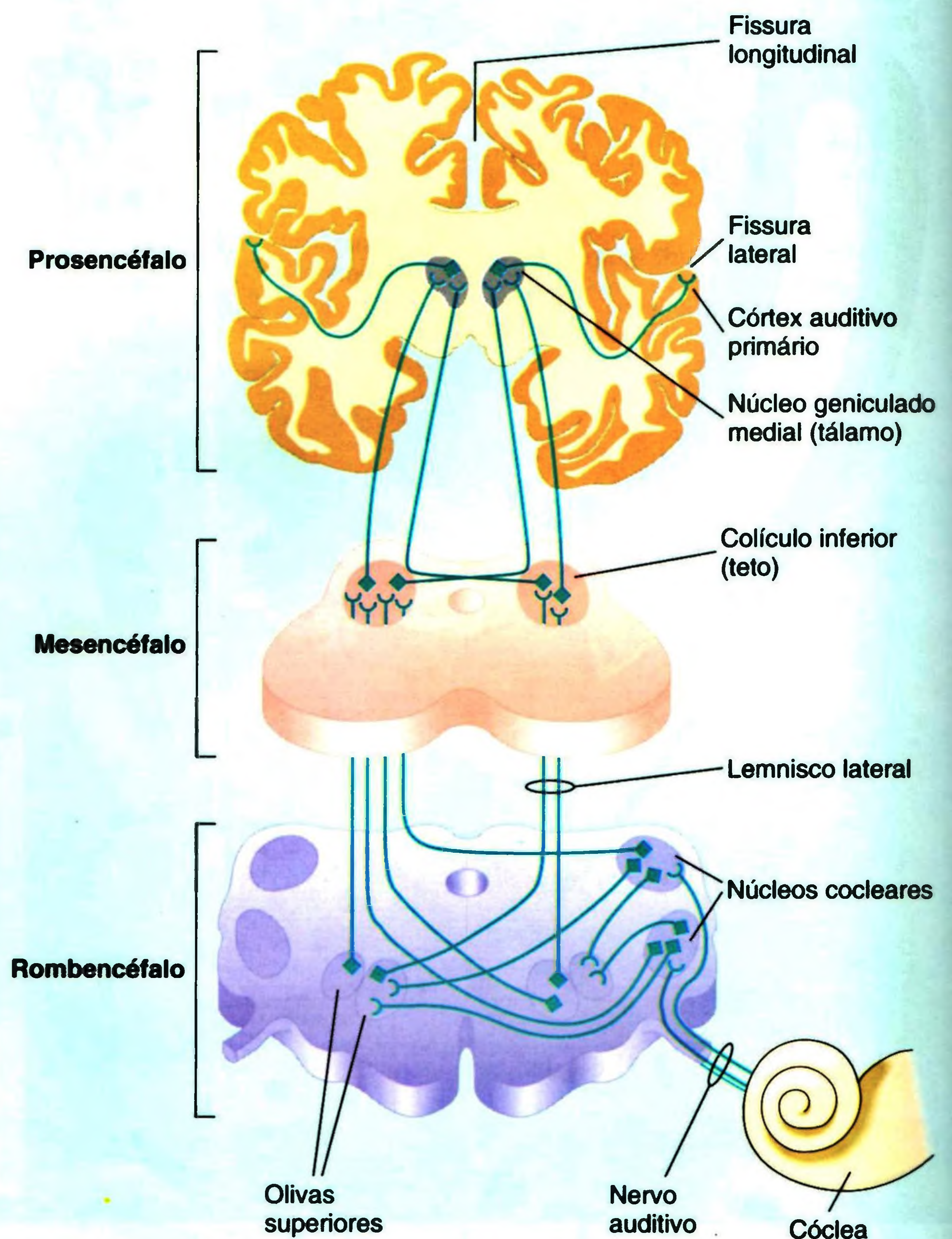


Figura 7.15 Alguns dos caminhos do sistema auditivo que levam do ouvido ao córtex.

res ipsilaterais, dos quais muitas projeções levam às **olivas superiores** no mesmo nível.

Os axônios dos neurônios das olivas projetam-se através do *lemnisco lateral* para os **colículos inferiores**, onde fazem sinapses com neurônios que se projetam para os **núcleos geniculados mediais** do tálamo. Estes últimos, por sua vez, projetam-se para o *córtex auditivo primário*. Observe que os sinais de cada ouvido são transmitidos para os córtices auditivos ipsilateral e contralateral.

■ | **Córtex auditivo primário**

Nos seres humanos, o córtex auditivo primário está localizado na *fissura lateral* (ver Figura 7.16). Em torno dele, fica o córtex auditivo secundário. Acredita-se na existência de três áreas de córtex auditivo primário e de sete áreas de córtex auditivo secundário (ver Kaas, Hackett e Tramo, 1999).

Dois princípios importantes da organização do córtex auditivo primário foram identificados. Em primeiro lugar, como outras áreas do córtex cerebral, o córtex auditivo primário está organizado em colunas funcionais (ver Schreiner, 1992): todos os neurônios encontrados durante a penetração vertical de um microeletrodo no córtex auditivo primário (isto é, penetração em ângulos retos com as camadas corticais) respondem de forma ótima a sons dentro dos mesmos limites de frequência. Em segundo, como a cóclea, cada área do córtex auditivo primário é organizada de forma tonotópica (ver Schreiner, Read e Sutter, 2000).

Pouco se sabe sobre os neurônios do córtex auditivo secundário, pois eles respondem de forma fraca e inconsistente aos tons puros que os pesquisadores usam normalmente. Rauschecker, Tian e Hauser (1995) concluíram, com base no que se sabe sobre os neurônios do córtex visual secundário, que eles poderiam ter mais sucesso ao estudar o córtex auditivo secundário se usassem estímulos mais complexos – os neurônios do

córtex visual secundário respondem a estímulos visuais complexos, mas respondem pouco a pontos de luz. Esses pesquisadores verificaram que sons produzidos por macacos foram mais eficazes para ativar neurônios do córtex auditivo secundário do que do córtex primário nestes animais. Assim, a função cortical auditiva, como a função cortical visual, parece ser organizada de forma hierárquica.

■ | **Localização de sons**

A localização de sons no espaço é mediada pelas olivas superiores laterais e mediais, mas de maneiras diferentes. Quando o som se origina no lado esquerdo do indivíduo, ele alcança o ouvido esquerdo primeiro; portanto, o som é mais alto. Alguns neurônios das *olivas superiores mediais* respondem a diferenças pequenas no momento de chegada de sinais nos dois ouvidos, ao passo que alguns neurônios das *olivas superiores laterais* respondem a pequenas diferenças na amplitude de sons dos dois ouvidos (ver Heffner e Masterton, 1990).

As olivas superiores mediais e laterais projetam-se para o *colículo superior* (não aparece na Figura 7.15) e para o colículo inferior. Em comparação com a organização tonotópica geral do sistema auditivo, as camadas profundas dos colículos superiores, que recebem estímulo auditivo de entrada são organizadas como um mapa do espaço auditivo (King, Schnupp e Thompson, 1998). As camadas superficiais dos colículos superiores, que recebem estímulo visual de entrada são organizadas retinotopicamente. Assim, parece que a função geral dos colículos superiores é localizar fontes de estímulo sensorial no espaço.

Muitos pesquisadores interessados na localização dos sons estudaram corujas, pois elas conseguem localizar sons mais do que qualquer outro animal cuja audição tenha sido testada. Elas são caçadoras noturnas e localizam camundongos no campo unicamente em

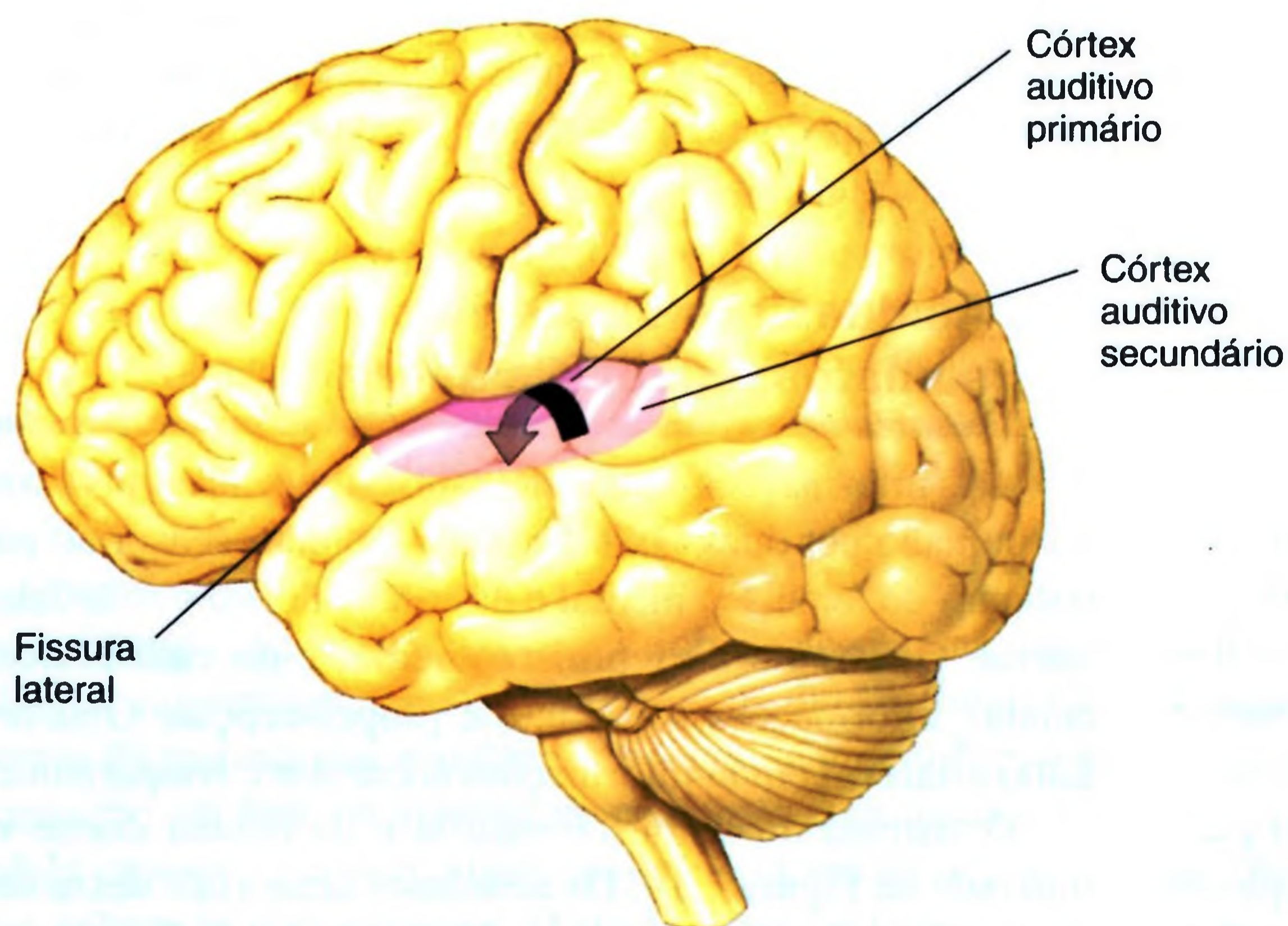


Figura 7.16 Localização dos córtex auditivo primário e secundário no córtex temporal. A maior parte do córtex auditivo está escondida na fissura lateral.

função do roçar que eles fazem no escuro. Não é de surpreender que os neurônios auditivos da região do colículo superior da coruja tenham sintonia muito fina, ou seja, cada neurônio responde apenas aos sons de pequena área específica ao redor do indivíduo (ver Cohen e Knudsen, 1999).

■ Efeitos de lesões no córtex auditivo

Os esforços para caracterizar os efeitos de lesões no córtex auditivo foram complicados em razão de a maior parte do córtex auditivo humano localizar-se profundamente no interior da fissura lateral. Como consequência, ele raramente é destruído em sua totalidade. Nesse caso, há uma grande e inevitável lesão no tec-

do adjacente. Como resultado desse problema, a tentativa de entender os efeitos de lesões no córtex auditivo conta, de forma ampla, com o estudo de animais de laboratório.



De maneira surpreendente, as lesões bilaterais completas do córtex auditivo primário de mamíferos em laboratório não produzem déficits permanentes em sua capacidade de detectar a presença de sons (por exemplo, Kavanagh e Kelly, 1988), mesmo quando as lesões incluem porção substancial do córtex auditivo secundário. Entretanto, tais lesões perturbam a capacidade de localizar sons breves e de reconhecer seqüências complexas e rápidas.

7.4 Sensibilidade somática: tato e dor



Você sem dúvida já experimentou ampla variedade de sensações emanando de seu corpo. Elas são chamadas, em geral, de *sensibilidade somática*. O sistema que medeia essas sensações corporais – o *sistema somatossensorial* – é, de fato, formado por três sistemas separados que interagem: (1) *sistema exteroceptivo*, que percebe estímulos externos aplicados sobre a pele, (2) *sistema propioceptivo*, que monitoriza informações sobre a posição do corpo a partir de receptores nos músculos, nas articulações e nos órgãos do equilíbrio e (3) *sistema interoceptivo*, que proporciona informações gerais sobre as condições dentro do corpo (por exemplo, temperatura e pressão sanguínea). Esta discussão lida quase exclusivamente com o sistema exteroceptivo, que compreende três divisões pouco distintas: para perceber *estímulos mecânicos* (toque), para *estímulos térmicos* (temperatura) e para *estímulos nociceptivos* (dor).

■ Receptores cutâneos

Há vários tipos de receptores na pele. A Figura 7.17 ilustra quatro deles, encontrados na pele com pêlos e na pele sem pêlos, como a da palma das mãos. Os receptores cutâneos mais simples são os **terminais nervosos livres** (terminais de neurônios sem estruturas especializadas), particularmente sensíveis a mudanças de temperatura e à dor. Os maiores e mais profundos receptores cutâneos são os **corpúsculos de Pacini**. Como se adaptam rapidamente, respondem melhor a deslocamentos repentinos da pele. Em comparação, os *discos de Merkel* e os *corpúsculos de Ruffini* adaptam-se lentamente e respondem melhor a pressões e a esticamentos graduais na pele, respectivamente. Para entender a importância funcional da adaptação rápida e lenta dos receptores, considere o que ocorre quando uma pressão constante é aplicada na pele. A pressão causa uma explosão de disparos em todos os receptores. Tal efeito corresponde à sensação de ser tocado. Entretanto, após algumas centenas de

milissegundos, somente os receptores que se adaptam de forma lenta permanecem ativos, e a qualidade da sensação muda. De fato, muitas vezes, você não tem consciência alguma da sensação de suas roupas raspando contra a pele até que concentre atenção nela. Como consequência, quando tenta identificar objetos pelo tato, você os manipula em suas mãos para que o padrão de estimulação mude continuamente. A identificação de objetos pelo tato é a **estereognose**.

■ Dermátomos

As fibras neuronais que conduzem informações dos receptores cutâneos e de outros receptores somatossensoriais reúnem-se em nervos e entram na medula espinal através das *raízes dorsais*. A área do corpo inervada pelas raízes dorsais esquerda e direita de determinado segmento da medula espinal é chamada de **dermátomo**. A Figura 7.18 ilustra um mapa dos dermátomos do corpo humano. Como há sobreposição considerável entre dermátomos adjacentes, a destruição de uma única raiz dorsal normalmente produz poucas perdas somatossensoriais.

■ As duas principais vias somatossensoriais ascendentes

As informações somatossensoriais ascendem para o córtex humano por duas vias do sistema somatossensorial: pelos sistemas do lemnisco medial e da coluna dorsal e pelo ântero-lateral. O **sistema do lemnisco medial e da coluna dorsal** conduz informações sobre tato e propiocepção. O **sistema ântero-lateral** envia informações sobre dor e temperatura.

O sistema do lemnisco medial e da coluna dorsal está ilustrado na Figura 7.19. Os neurônios sensoriais desse sistema entram na medula espinal pela raiz dorsal, sobem ipsilateralmente nas **colunas dorsais** e fazem sinapses nos **núcleos**

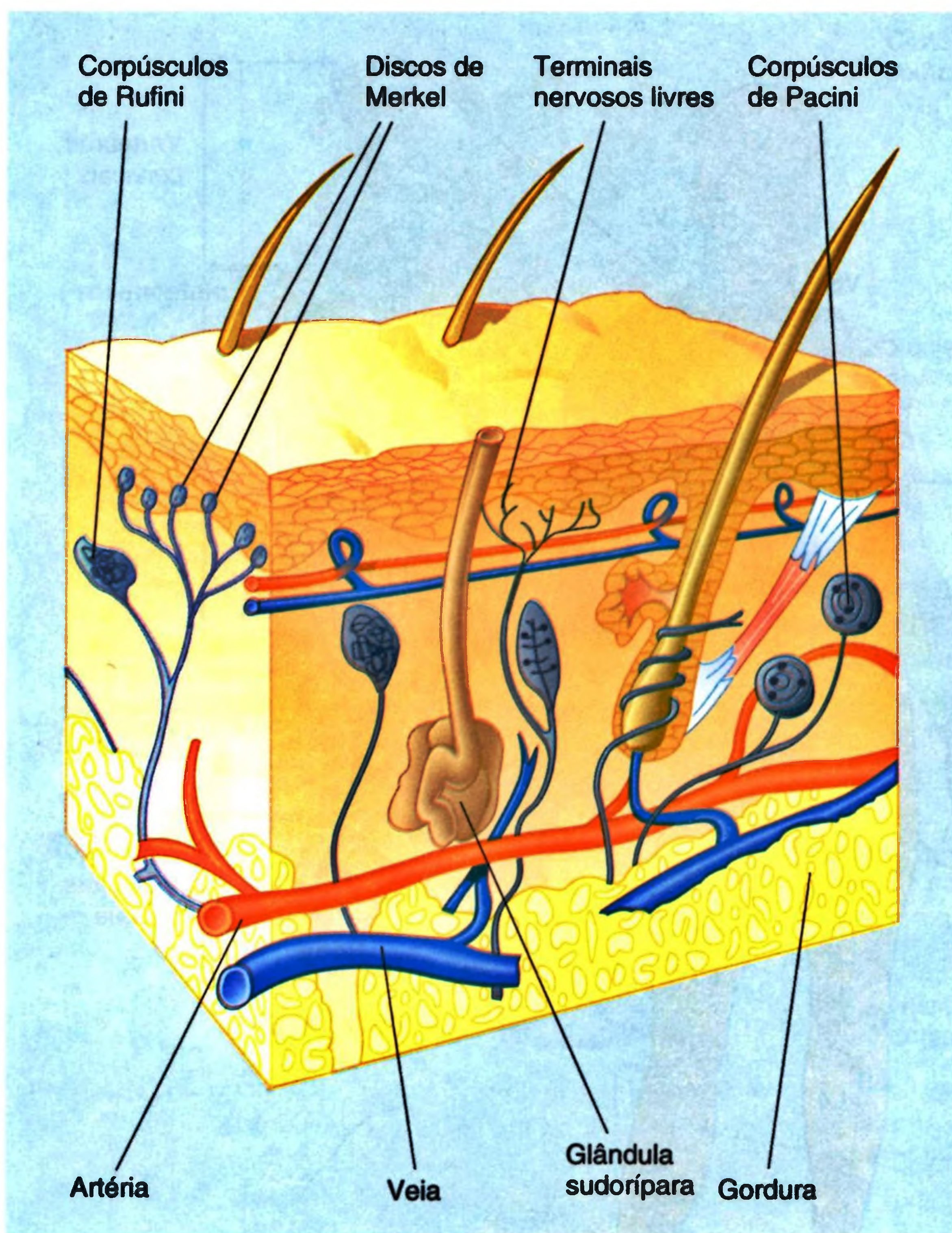


Figura 7.17 Quatro receptores cutâneos que ocorrem na pele com e sem pêlos.

da coluna dorsal da medula. Os axônios dos neurônios dos núcleos da coluna dorsal fazem *decussação* (cruzam para o outro lado do cérebro) e sobem no **lemnisco medial** para o **núcleo posterior ventral** contralateral do tálamo. Os núcleos posteriores ventrais também recebem estímulos de entrada por três ramificações do *nervo trigêmeo*, que conduz informações sensoriais das áreas contralaterais do rosto. A maioria dos neurônios do núcleo posterior ventral projeta-se para o *córtex somatossensorial primário (SI)*; outros se projetam para o *córtex somatossensorial secundário (SII)* ou parietal posterior. Colecionadores de curiosidades da neurociência certamente gostariam de acrescentar às suas coleções o fato de que os neurônios da coluna dorsal que se originam nos dedos dos pés são os mais longos do corpo humano.

O sistema ântero-lateral está ilustrado na Figura 7.20. A maior parte dos neurônios das raízes dorsais do sistema ântero-lateral faz sinapse logo que entra na medula espinal. Os axônios da maioria dos neurônios de segunda ordem formam *decussação* e sobem para o cérebro na porção contralateral da medula espinal. Contudo, alguns deles não formam *decussação* e sobem ipsilateralmente. O sistema ântero-lateral compreende três tratos: o *trato espinotalâmico*. Ele se projeta pa-

ra o *núcleo ventral posterior* do tálamo (assim como o sistema do lemnisco medial e da coluna dorsal). Já o *trato espinoreticular* se projeta para a *formação reticular* (e então para os *núcleos parafasciculares* e para os *núcleos intralaminares* do tálamo). Por fim, o *trato espinotetal* se projeta para o *teto* (colículos). Os três ramos do *nervo trigêmeo* conduzem informações de temperatura e dor do rosto para os mesmos locais do tálamo. As informações sobre a temperatura e a dor que chegam ao tálamo são, então, distribuídas ao SI, ao SII, ao córtex parietal posterior e a outras partes do cérebro.

Mark, Ervin e Yakolev (1962) avaliaram os efeitos de lesões no tálamo sobre a dor crônica de pacientes em estágios avançados de câncer. Lesões nos núcleos ventrais posteriores, que recebem estímulo de entrada do trato espinotalâmico e do sistema do lemnisco medial e da coluna dorsal, produziram alguma perda de sensibilidade cutânea ao tato, a mudanças de temperatura e à dor aguda. Porém, as lesões não tiveram efeito sobre a dor crônica e profunda. Em contraste, lesões nos núcleos parafasciculares e intralaminares, que recebem estímulo de entrada do trato espinoreticular, reduziram dor crônica profunda sem perturbar a sensibilidade cutânea.



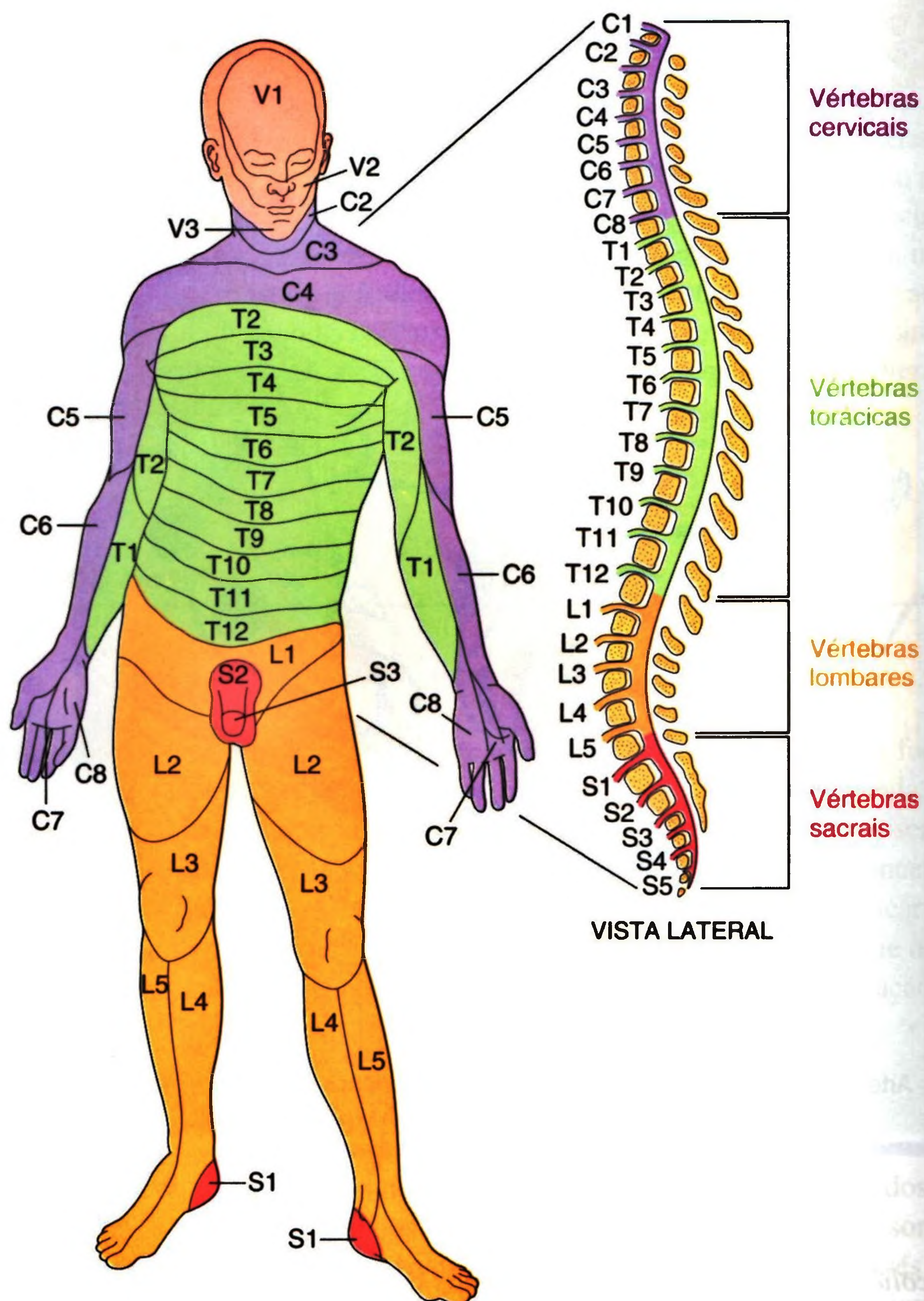


Figura 7.18 Os dermatômos do corpo humano. S, L, T e C referem-se, respectivamente, às regiões sacral, lombar, torácica e cervical da medula espinal. V1, V2 e V3 referem-se aos três ramos do nervo trigêmeo.

Áreas corticais de sensibilidade somática

Em 1937, Penfield e colaboradores mapearam o córtex somatossensorial primário de pacientes durante neurocirurgias (ver Figura 7.21). Penfield aplicou estimulação elétrica em vários locais da superfície cortical. Os pacientes completamente conscientes com apenas uma anestesia local descreveram o que sentiam. Quando foi aplicada estimulação no *giro pós-central*, os pacientes relataram sensações somatossensoriais em várias partes de seus corpos. Quando Penfield mapeou a relação entre cada local de estimulação e a parte do corpo onde a sensação era sentida, ele descobriu que o córtex somatossensorial primário (SI) humano é **somatotópico**, ou seja, organizado conforme um mapa da superfície corporal. Esse mapa somatotópico normalmente é chamado de **homúnculo somatossensorial** (*homúnculo* significa “homenzinho”).

Evidências de uma segunda área organizada de forma somatotópica (SII) foram obtidas de maneira semelhante. O SII

encontra-se ventral ao SI no giro pós-central; grande parte dele se estende na fissura lateral. O SII recebe grande parte de seu estímulo de entrada do SI, mas, em comparação com o SI, cujo estímulo de entrada é principalmente contralateral, o SII recebe ativação substancial de ambos os lados do corpo.

Grande parte do estímulo de saída do SI e do SII vai para o córtex de associação do *lobo parietal posterior*. Observe na Figura 7.21 que o homúnculo somatossensorial é distorcido, sendo a maior proporção do córtex somatossensorial primário especializada em receber estímulos das partes do corpo capazes de fazer as discriminações táteis mais finas (por exemplo, mãos, lábios e língua).

Kaas e outros (1981) verificaram que o córtex somatossensorial primário não é único, conforme descrito por Penfield. Ele, de fato, alinha-se a quatro faixas paralelas, cada uma com organização somatotópica semelhante, mas separada. Cada faixa do córtex somatossensorial primário é mais sensível a um tipo de estímulo somatossensorial (como toques leves e temperatura). Assim, se fossem feitos registros a partir de neurônios

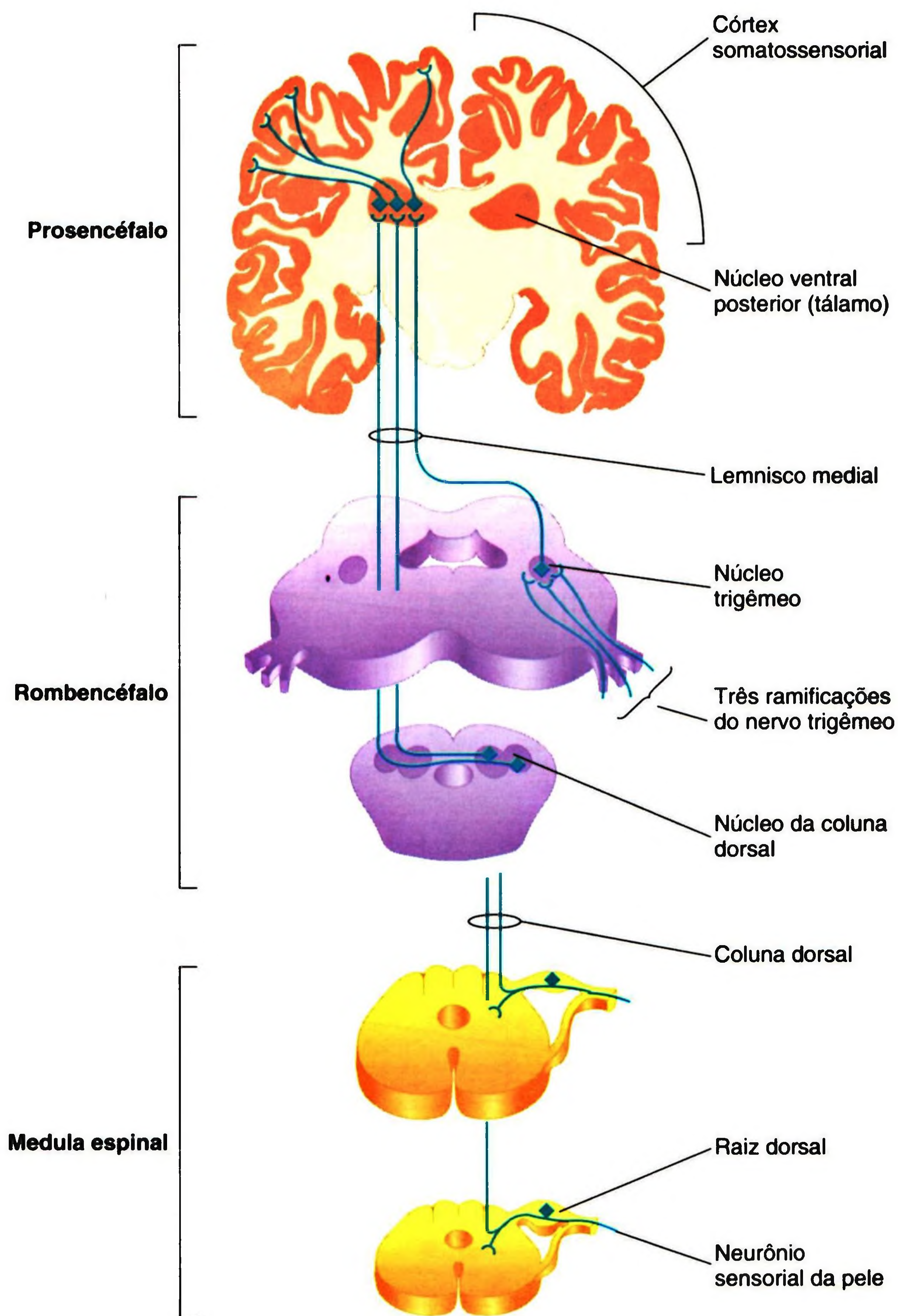


Figura 7.19 O sistema do lemnisco medial e da coluna dorsal.

em uma linha horizontal ao longo de quatro faixas, haveria neurônios que “preferem” quatro tipos diferentes de estimulação tátil, todos para a mesma parte do corpo. Além disso, também se descobriria que, à medida que se avançasse da porção anterior para a posterior, as preferências dos neurônios tenderiam à complexidade e à especificidade (ver Caselli, 1997). Tal sistema sugere esquema hierárquico anterior-para-posterior (Iwamura, 1998).

Assim como os córtices visual e auditivo primários, o córtex somatossensorial primário é organizado em colunas. Cada neurônio de determinada coluna cortical responde aos mesmos tipos de estímulos somatossensoriais; também apresenta um campo receptivo na mesma parte do corpo. Os campos receptivos de muitos neurônios do córtex somatossensorial primário, como os de neurônios do sistema visual, podem ser divididos

em áreas excitatórias e inibitórias antagônicas (DiCarlo e Johnson, 2000; DiCarlo, Johnson e Hsaio, 1998). A Figura 7.22 ilustra o campo receptivo de um neurônio do córtex somatossensorial primário que responde a toques leves (Mountcastle e Powell, 1959).

■ Efeitos de lesões no córtex somatossensorial primário

Assim como os efeitos de lesões no córtex auditivo primário, os efeitos de lesões no córtex somatossensorial primário, muitas vezes, são bastante moderados. Corkin, Milner, e Rasmussen (1970) avaliaram a capacidade somatossensorial de pacientes antes e depois de excisões unilaterais do SI para aliviar a epilepsia. Após a cirurgia, os pacientes apresentaram dois déficits con-

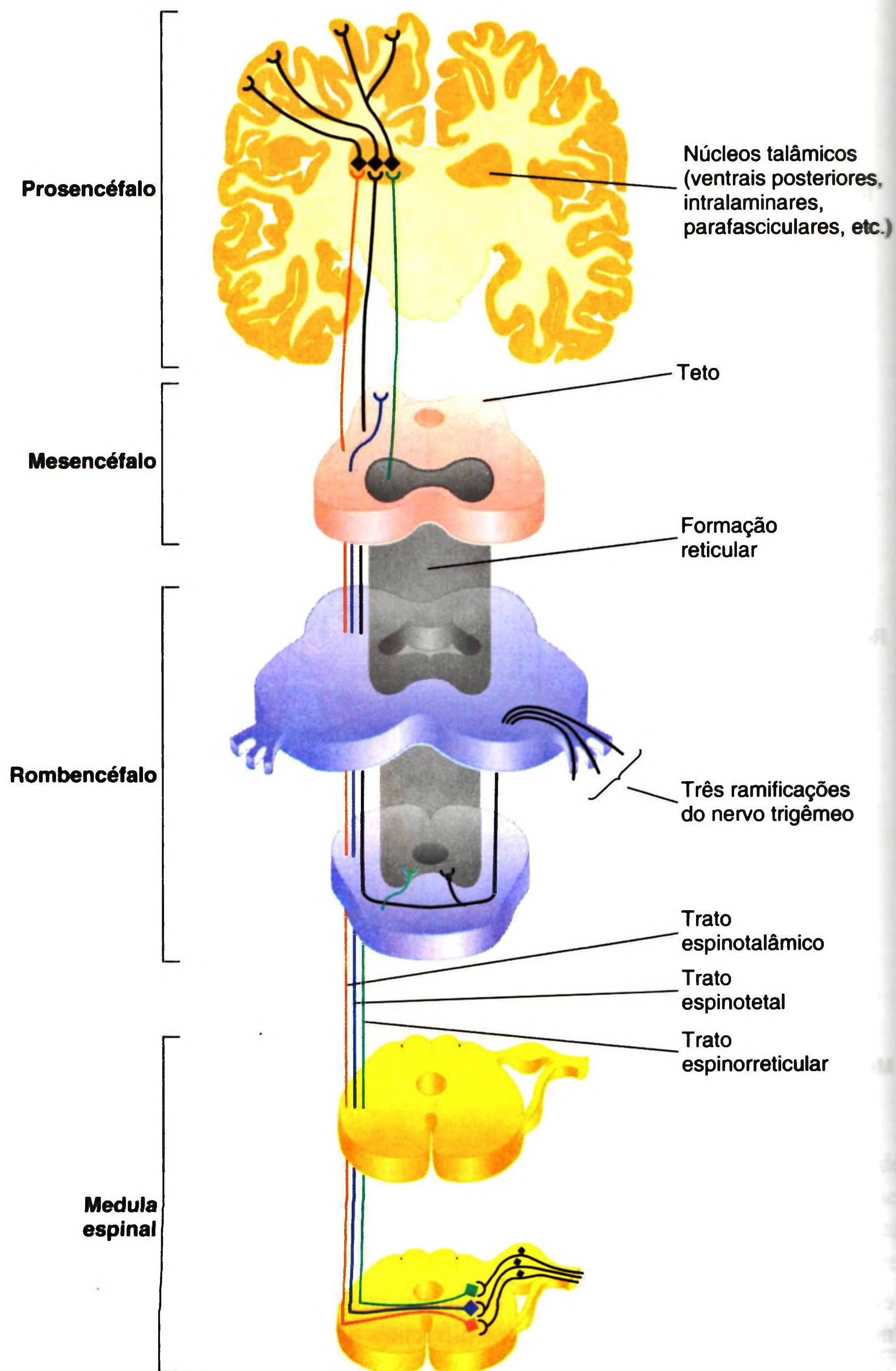


Figura 7.20 O sistema ântero-lateral.

tralaterais pequenos: redução na capacidade de detectar toques leves e de identificar objetos pelo tato (isto é, déficit em estereognose). Esses déficits somente foram bilaterais naqueles casos em que a lesão unilateral avançou para o SII.

■ **Agnosias somatossensoriais**

Há dois tipos principais de agnosia somatossensorial. Uma delas é a **astereognosia** – incapacidade de reconhecer objetos pelo tato. Casos de astereognosia pura, que ocorrem

na ausência de déficits sensoriais simples, são raros (Corkin, Milner e Rasmussen, 1970). O outro tipo de agnosia somatossensorial é a **assomatognosia** – incapacidade de reconhecer partes do próprio corpo. A assomatognosia normalmente é unilateral, afetando apenas o lado esquerdo. Costuma estar associada a lesões graves no lobo parietal posterior direito. Você já encontrou um exemplo da assomatognosia neste livro: o caso do homem que caiu da cama. O caso da tia Betty é mais um (Klawans, 1990).



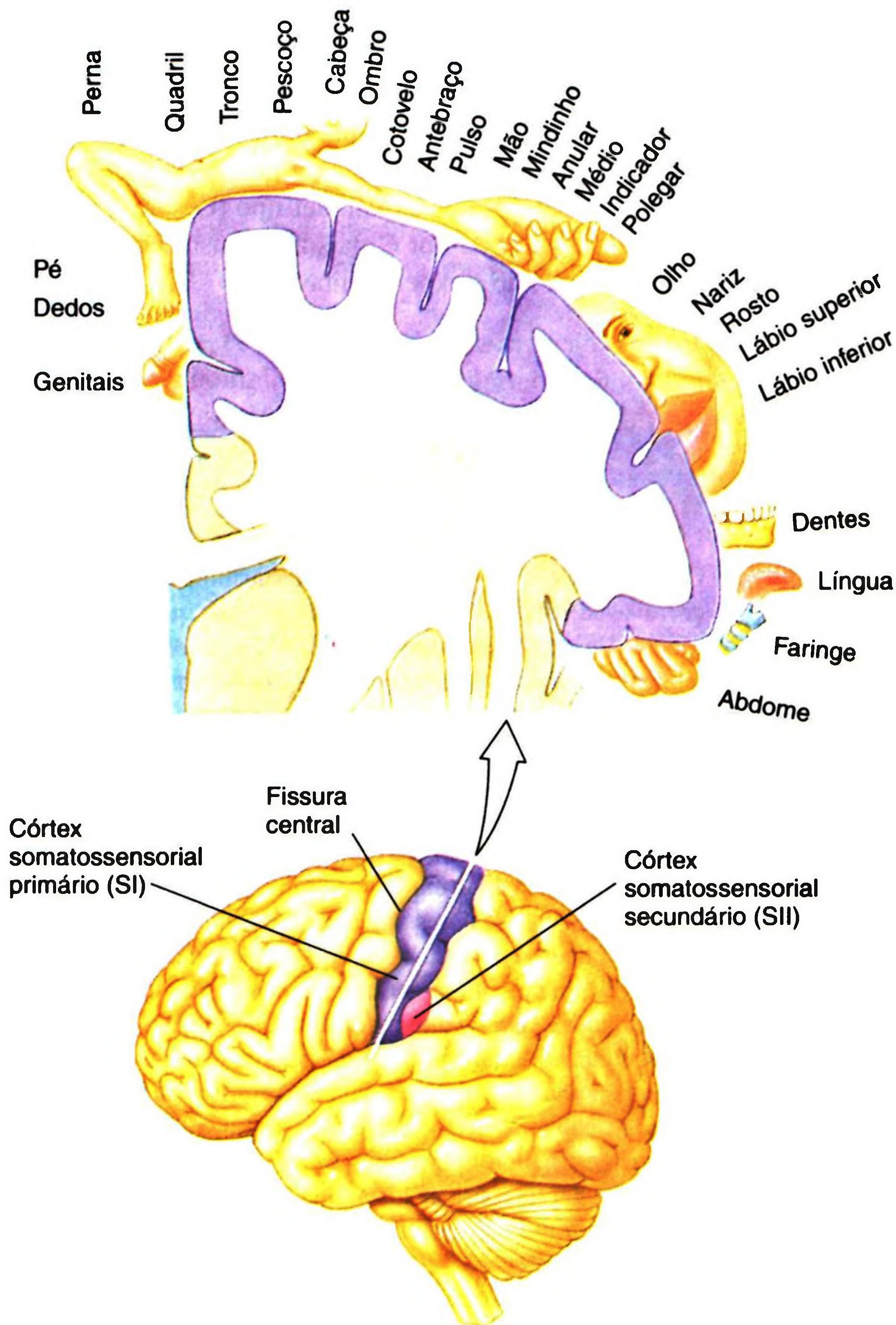


Figura 7.21 Localização dos córtex somatossensoriais primário (SI) e secundário (SII) e ilustração do homúnculo somatossensorial primário.

Campo receptivo de um neurônio do córtex somatossensorial primário

Disparo de um neurônio em resposta à estimulação tátil de seu campo receptivo

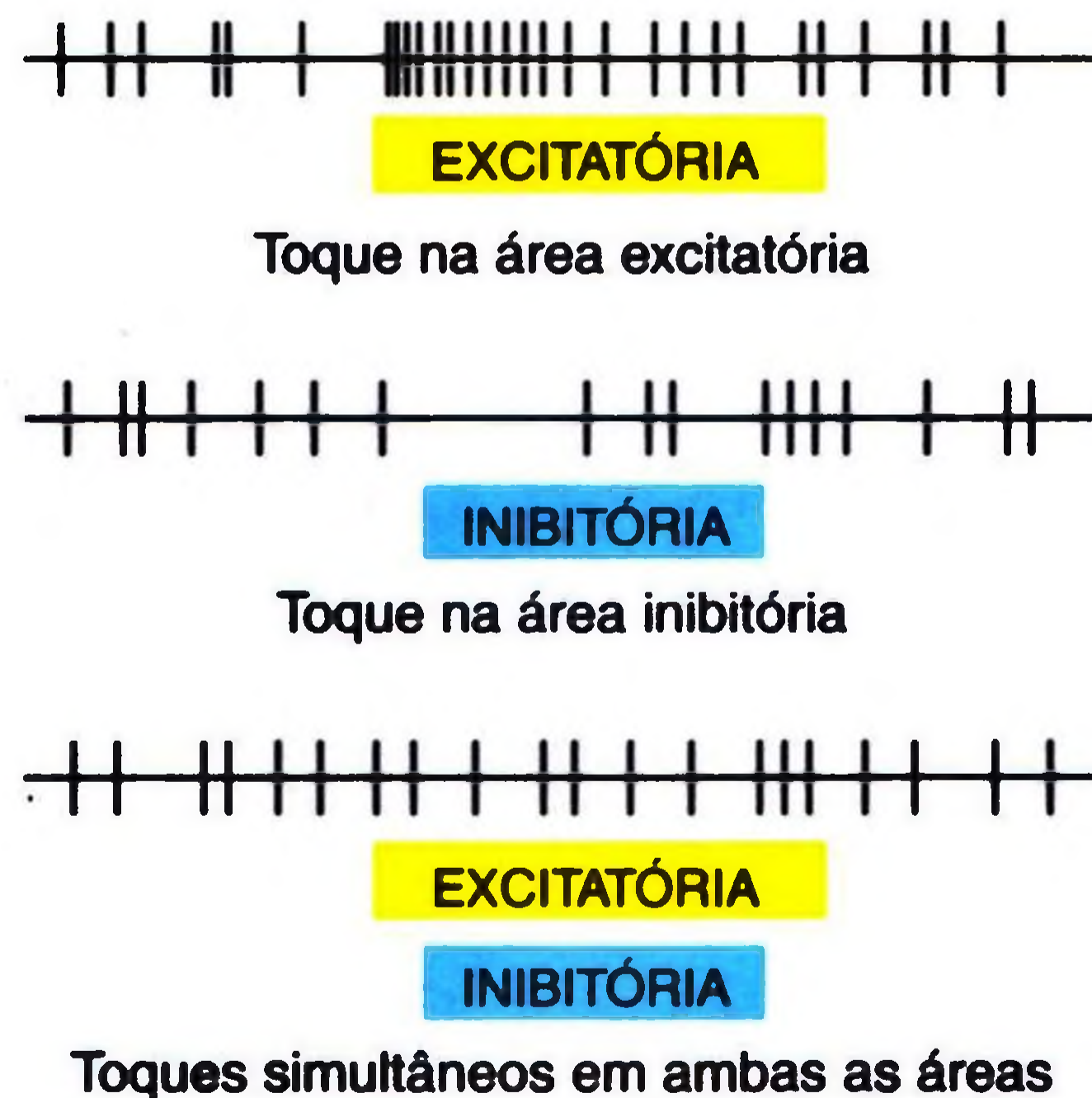
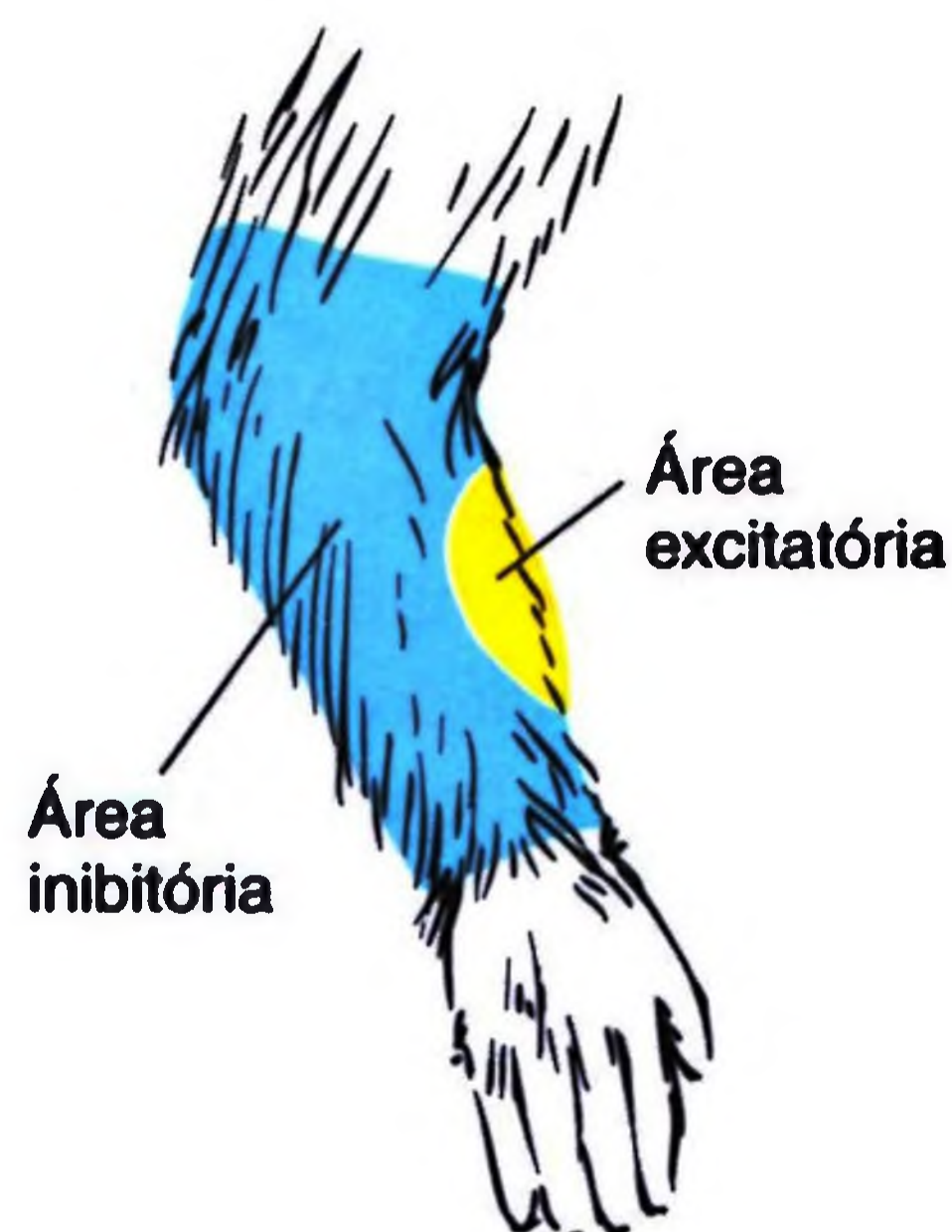


Figura 7.22 Campo receptivo de um neurônio do córtex somatossensorial primário. Observe as áreas excitatória e inibitória antagônicas.

O caso da tia Betty, que perdeu a metade do corpo

Era hora de visitar a tia Betty – ela não era realmente minha tia, mas eu havia crescido pensando que sim. Era a melhor amiga da minha mãe, e havia tido um AVC no hemisfério direito.

Quando entrei em seu quarto, um dos estudantes de medicina descreveu o caso. “Hemiplegia esquerda [paralisia do lado esquerdo]”, disse-me.

Tia Betty estava deitada com a cabeça e com os olhos voltados para a direita. “Betty”, chamei. Não tia Betty, mas Betty. Eu tinha 37 anos e havia cortado o “tia” há tempos – pelo menos dois anos antes.

Aproximei-me de sua cama pela esquerda, mas ela não virou a cabeça e nem os olhos em minha direção.

“Hal”, ela chamou. “Onde está você?”

Virei a sua cabeça gentilmente para mim. Conversamos. Estava claro que ela não tinha problemas de fala, nenhuma perda de memória e nenhuma confusão. Ela era tão brilhante quanto antes, mas os seus olhos ainda viravam para a direita, como se o lado esquerdo de seu mundo não existisse.

Peguei a sua mão direita e segurei-a na frente dos seus olhos. “O que é isto?”, perguntei.

“Minha mão, é claro”, disse, com uma entonação que sugeria o que ela pensava de minha pergunta.

“Bem, o que é isso então?”, perguntei, enquanto segurava a sua mão esquerda imóvel onde ela pudesse vê-la.

“Uma mão.”

“Mão de quem?”

“Sua mão, eu acho”, respondeu ela, que parecia genuinamente confusa. Coloquei a sua mão cuidadosamente na cama.

“Por que você está no hospital?”, perguntei.

“Para ver você” respondeu ela de maneira hesitante. Eu podia ver que ela realmente não sabia a resposta.

“Tem alguma coisa errada com você?”

“Não.”

“E a sua mão e a sua perna esquerda?”

“Estão bem”, disse ela. “Como estão as suas?”

“Também estão bem”, respondi. Não havia mais nada a fazer. Tia Betty estava com problemas.²

Como no caso da tia Betty, a assomatognosia frequentemente vem acompanhada da **anosognosia** – incapacidade de pacientes neurológicos reconhecer seus próprios sintomas. A assomatognosia também pode vir acompanhada de **negligência contralateral** – tendência de não responder a estímulos contralaterais a ferimentos no hemisfério direito (você irá aprender mais sobre a negligência contralateral na Capítulo 8).

Os paradoxos da dor

O paradoxo é uma contradição lógica. A percepção da dor é paradoxal em três aspectos importantes, razão pela qual

escolhi a dor para discussão especial. Os três paradoxos da dor são explicados nas três subseções seguintes.

ADAPTAÇÃO DA DOR ■ Apesar de parecer uma experiência tão ruim é, de fato, extremamente importante para a nossa sobrevivência. Ela é uma resposta a estimulações excessivas (potencialmente perigosas) de qualquer tipo (Cesare e McNaughton, 1997). O valor da dor é mais bem ilustrado pelo caso de uma pessoa que não a experimentava.

O caso da srta. C., a mulher que não sentia dor

O caso mais bem documentado de insensibilidade congênita à dor é o da srta. C., uma jovem canadense que estudava na McGill University em Montreal... A jovem garota era muito inteligente e parecia normal em tudo, exceto por nunca haver sentido dor. Quando era criança, havia mordido a ponta da língua enquanto mastigava comida e sofrera queimaduras de terceiro grau ao ajoelhar-se sobre uma estufa de radiador para olhar pela janela... Ela não sentia dor quando partes do seu corpo eram submetidas a choques elétricos fortes, a água em temperaturas que normalmente produziram queixas de dores ardentes ou a banhos gélidos prolongados. Também era chocante o fato de que ela não apresentava mudanças em pressão sanguínea, frequência cardíaca ou respiração diante desses estímulos. Além disso, ela não conseguia lembrar jamais de ter espirrado ou tossido. O reflexo de vômito somente podia ser produzido com muita dificuldade, e sua córnea não tinha reflexos (para proteger os olhos). Uma variedade de outros estímulos, como enfiar um palito nas narinas, beliscar os tendões ou injeções de histamina subcutâneas, que normalmente são considerados como formas de tortura, também não produziam dor.



A srta. C. tinha graves problemas médicos. Ela exibia alterações patológicas nos joelhos, quadris e espinha, e passou por várias operações ortopédicas. O cirurgião atribuiu essas alterações à falta de proteção que as articulações normalmente recebem da sensação de dor. Ela aparentemente não conseguia equilibrar o peso quando estava de pé, virar-se enquanto dormia ou evitar certas posturas, o que normalmente previne a inflamação das articulações...

A srta. C. morreu aos 29 anos de infecções generalizadas ... e traumas disseminados nos ossos e na pele.³

A FALTA DE REPRESENTAÇÃO CORTICAL PARA A DOR

■ O segundo paradoxo da dor é não possuir representação cortical clara. A remoção do SI e do SII em seres humanos não está associada a nenhuma mudança no limiar da dor. De fato, pacientes *hemisferectomizados* (com um dos hemisférios cere-

² Parafrazeado das p. 12-14 de *Newton's Madness: Further Tales of Clinical Neurology*, de Harold L. Klawans (New York: Harper & Row, 1990).

³ De *The Challenge of Pain* (p. 16 – 17), de Ronald Melzack e Patrick D. Wall, 1982, London: Penguin Books Ltd. Copyright © Ronald Melzack e Patrick D. Wall, 1982.

brais removido) ainda conseguem perceber dor nos dois lados do corpo.

Houve otimismo inicial de que a imagem do cérebro em funcionamento resolveria o quebra-cabeça da representação cortical da dor com facilidade: certamente, os registros de TEP e IRMf de pacientes que apresentam dor revelariam a área específica do córtex que media a percepção da dor. Tal otimismo foi amplamente dissipado.



Nos dias atuais, está claro que a representação cortical da dor é muito mais complexa do que se supunha inicialmente. Por exemplo, os breves estímulos dolorosos que, em geral, são utilizados em experimentos com dor não parecem ativar as mesmas áreas corticais que a dor clínica crônica; muitas variações metodológicas aparentemente sem importância parecem afetar as áreas do córtex ativadas por estímulos dolorosos (Apkarian, 1995). Supostamente, a dor não é mediada pela atividade cortical da mesma maneira que as visões, os sons e os toques.

A área cortical mais relacionada à dor é o **córtex cingulado anterior** (ver Figura 7.23). Por exemplo, Craig e colegas (1996) demonstraram com TEP aumentos na atividade do córtex cingulado anterior quando indivíduos colocavam a mão em barras dolorosamente frias, quentes, ou mesmo alternando entre barras frias e quentes, o que produz uma ilusão de estimulação dolorosa (ver Figura 7.23).

Evidências sugerem que o córtex cingulado anterior está envolvido na reação emocional à dor, mais do que na percepção da dor em si (Price, 2000). Os dois achados seguintes sustentam essa visão. Em primeiro lugar, a *lobotomia pré-frontal*, que provoca lesão no córtex cingulado anterior e em suas conexões, normalmente reduz a reação emocional à dor sem alterar

o seu limiar. Em segundo, aumentar ou diminuir o desprazer da estimulação dolorosa por hipnose produz mudanças correspondentes na atividade do córtex cingulado anterior em TEP.

CONTROLE DESCENDENTE DA DOR ■ O terceiro paradoxo constitui a mais instigante das experiências sensoriais. A dor pode ser suprimida de forma tão eficaz por fatores cognitivos e emocionais. Por exemplo, homens que participam de determinada cerimônia religiosa balançam pendurados por cordas presas a ganchos de açougue gigantes nas suas costas com poucas evidências de dor. Fazem parte dessa lista de eventos impressionantes também os ferimentos dos soldados em batalhas. Com frequência, são associados a pouca dor. As pessoas feridas em situações que ameacem a sua vida, muitas vezes, não sentem dor até que a ameaça acabe.

Melzack e Wall (1965) propuseram a **teoria do controle do portão** para explicar a capacidade de fatores cognitivos e emocionais bloquearem a dor. Eles teorizaram que sinais que descem do cérebro em *caminhos centrífugos* (caminhos que conduzem de níveis mais altos para mais baixos de determinada hierarquia sensorial, termo mais geral do que *caminhos corticofugais*) podem ativar circuitos neurais de fechamento na medula espinal para bloquear os sinais de dor.

Três importantes descobertas levaram à identificação do circuito descendente de controle da dor. A primeira foi que a estimulação elétrica da **substância cinzenta periaquedutal (SCP)** possui efeitos analgésicos (bloqueia a dor): Reynolds (1969) conseguiu realizar cirurgias abdominais em ratos sem analgesia além da proporcionada pela estimulação da SCP. A segunda foi a descoberta de que a SCP e outras áreas do cérebro contêm receptores especializados para drogas analgésicas opiáceas como a morfina. Isso sugere que essas substâncias analgésicas podem ocorrer no corpo de forma natural: por qual outra razão haveria receptores para elas? E a terceira foi o isolamento de diversos analgésicos opiáceos endógenos (produzidos internamente) conhecidos como **endorfinas**, sobre os quais você aprendeu no Capítulo 4 (Hughes e cols., 1975). Esses três achados juntos sugerem que drogas analgésicas e fatores psicológicos podem bloquear a dor por meio de algum circuito sensível à endorfina e que desce da SCP.

A Figura 7.24 ilustra o circuito descendente de analgesia que Basbaum e Fields (1978) propuseram primeiramente. Sua hipótese dizia que o estímulo de saída da SCP excita os neurônios serotoninérgicos dos *núcleos da rafe* grupo de núcleos serotoninérgicos localizados no centro da medula. Tais núcleos se projetam nas colunas dorsais da medula espinal e excitam interneurônios que bloqueiam os sinais de dor que chegam pelo corno dorsal.

As vias descendentes de analgesia têm sido objeto de investigações intensivas desde que Basbaum e Fields propuseram o primeiro modelo em 1978. Para incorporar a massa de dados acumulados, os modelos dos circuitos descendentes da analgesia tornaram-se muito mais complexos (ver Borszcz, 1999; McNally, 1999). Ainda assim, um componente descendente, envolvendo a atividade de opiáceos na SCP e a atividade serotoninérgica nos núcleos da rafe, continua parte fundamental desses modelos.

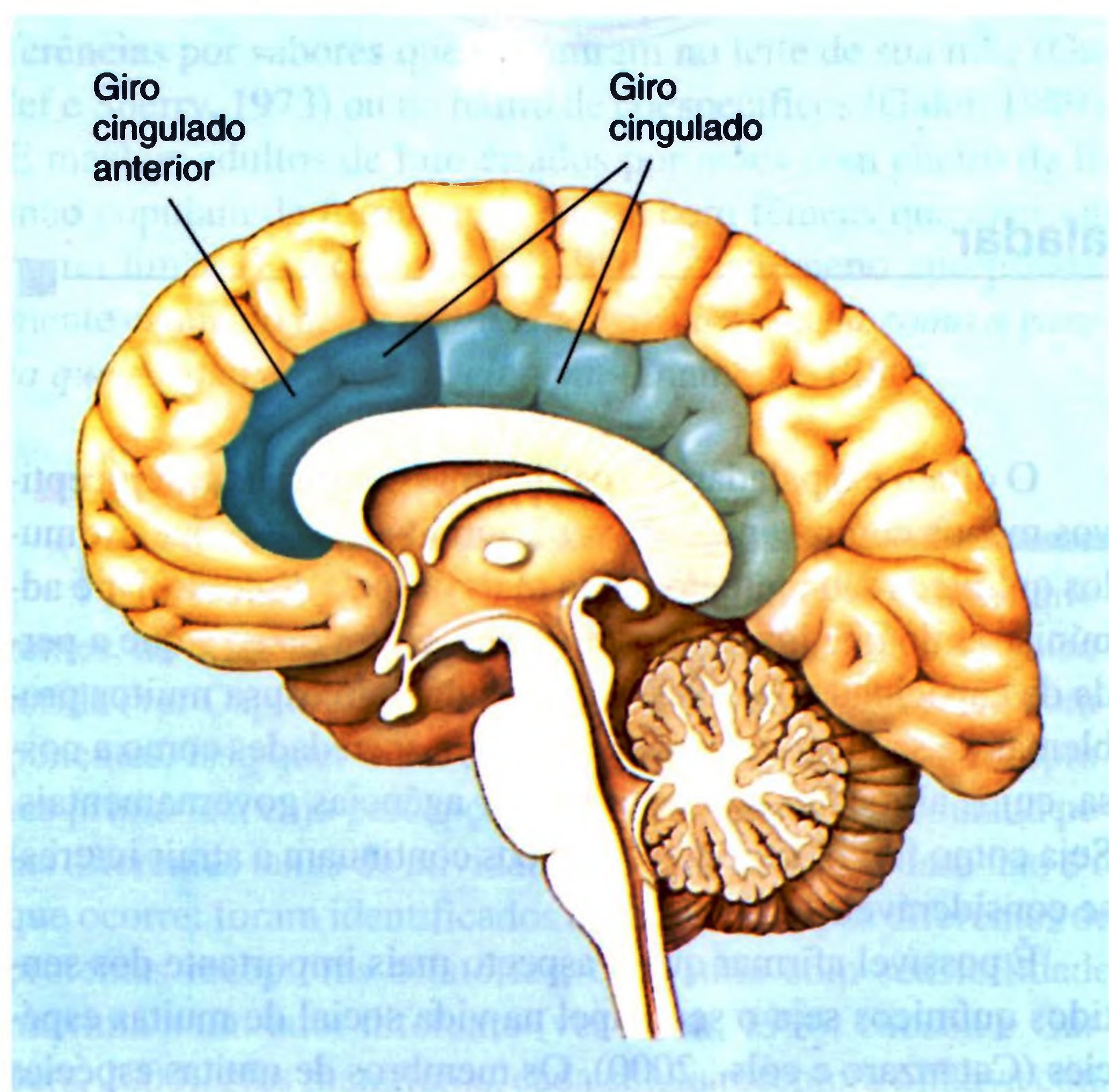


Figura 7.23 Localização do córtex cingulado anterior no giro cingulado.

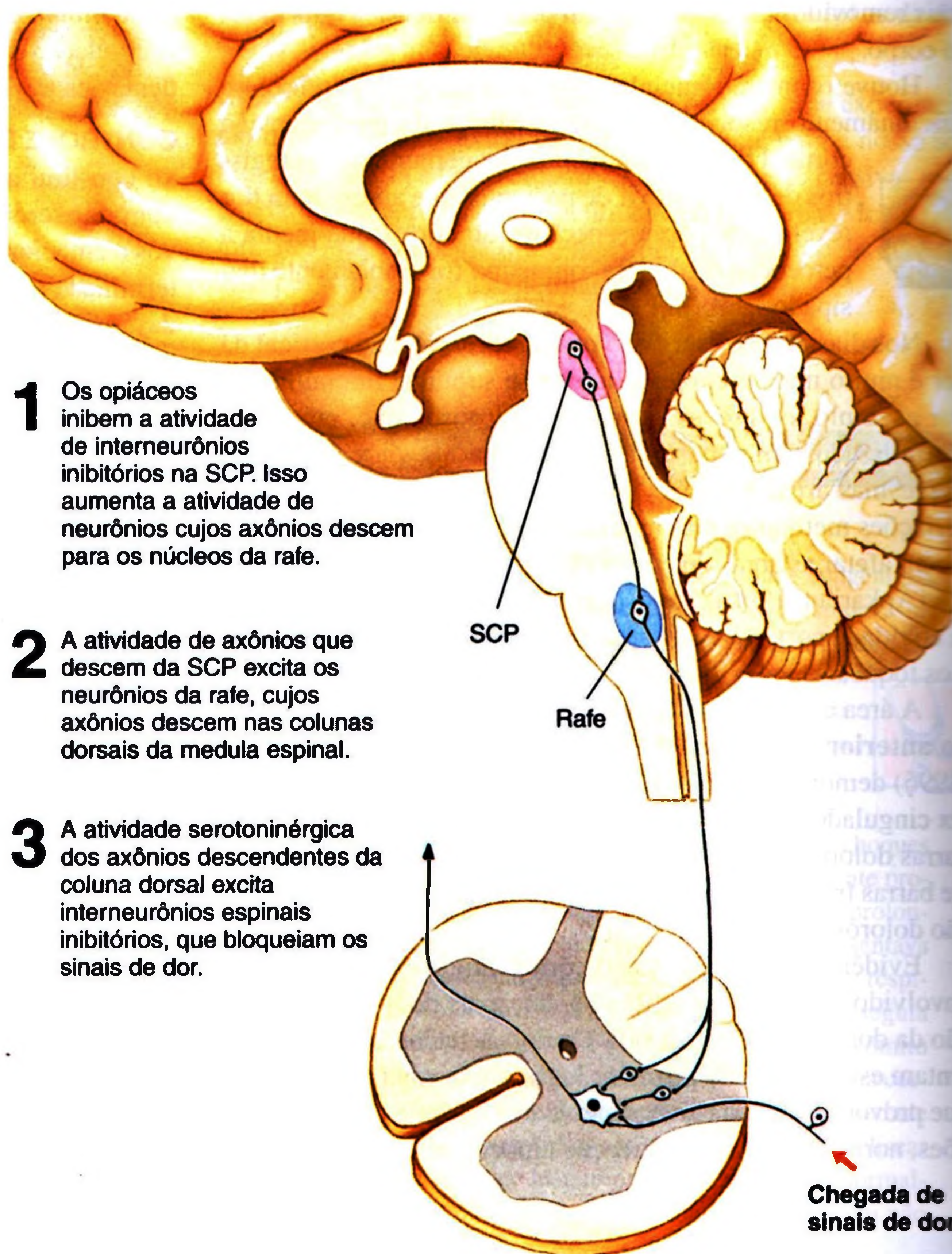


Figura 7.24 O modelo de Basbaum e Fields (1978) do circuito descendente da analgesia.

7.5

Os sentidos químicos: olfato e paladar

O *olfato* (cheiro) e o *paladar* (gustação) são sentidos químicos, porque a sua função é monitorizar o conteúdo químico do ambiente (ver Bartoshuk e Beauchamp, 1994). O cheiro é a resposta do sistema olfatório a substâncias transportadas pelo ar. Elas são inaladas e entram em contato com receptores localizados nas vias nasais. Já o paladar é a resposta do sistema gustativo a substâncias nas soluções da cavidade oral.

Quando estamos comendo, o cheiro e o paladar agem em conjunto. Moléculas de alimento excitam receptores do olfato e do paladar e produzem uma impressão sensorial integrada, o **sabor**. A contribuição do olfato para o paladar, muitas vezes, é subestimada. Você não cometerá esse erro se lembrar de pessoas que perderam o sentido do olfato e que apresentam dificuldade para distinguir o sabor de maçãs e cebolas.

O olfato e o paladar são os sistemas sensoriais exteroceptivos menos compreendidos (ver Laurent, 1997). É que estímulos químicos são inerentemente mais difíceis de controlar e administrar do que luzes, sons e toques. Outra razão é que a perda da capacidade do olfato e do paladar não causa muitos problemas de saúde para os indivíduos em sociedades como a nossa, cujos alimentos são testados por agências governamentais. Seja como for, os sentidos químicos continuam a atrair interesse considerável.

É possível afirmar que o aspecto mais importante dos sentidos químicos seja o seu papel na vida social de muitas espécies (Catanzaro e cols., 2000). Os membros de muitas espécies liberam **feromônios**, substâncias químicas que influenciam o comportamento de *coespecíficos* (membros da mesma espécie).



Murphy e Schneider (1970) mostraram que o comportamento sexual e agressivo de hamsters está sob o controle dos feromônios. Os machos normais atacam e matam machos desconhecidos colocados em suas colônias, ao passo que acasalam e emprenham fêmeas desconhecidas sexualmente receptivas. Contudo, os machos de hamster que não conseguem cheirar os intrusos não têm comportamentos sexuais nem agressivos. Murphy e Schneider confirmaram a base olfativa do comportamento sexual e agressivo dos hamsters de forma particularmente pervertida. Eles besuntaram um macho intruso com secreções vaginais de fêmea sexualmente receptiva antes de colocá-lo em colônia desconhecida. Ao fazê-lo, transformaram o macho de objeto de agressão sexual em objeto sexual dos hamsters.

A possibilidade de que os humanos liberem feromônios sexuais tem recebido considerável atenção, devido ao seu potencial financeiro e recreativo. Muitos achados são sugestivos. Por exemplo, (1) a sensibilidade olfativa de mulheres é maior na ovulação; (2) os ciclos menstruais de mulheres que vivem juntas tendem a se tornar sincronizados; (3) os seres humanos – particularmente as mulheres – conseguem dizer o sexo de uma pessoa pelo seu hálito ou o odor da axila; (4) os homens conseguem julgar o estágio do ciclo menstrual de uma mulher com base em seu odor vaginal. Entretanto, ainda não há evidências diretas de que os odores humanos sirvam como atrativos sexuais (Doty, 1986): colocando de forma simples, a maioria não considera os odores corporais recém-mencionados particularmente atraentes.

Outra característica dos sentidos químicos que chama a atenção é o envolvimento em algumas formas interessantes de aprendizagem. Como você descobriu no Capítulo 5, os animais com problemas gastrintestinais após consumirem determinado tipo de comida desenvolvem *aversão condicionada ao sabor*. Da mesma forma, foi demonstrado que ratos desenvolvem preferências por sabores que encontram no leite de sua mãe (Galef e Sherry, 1973) ou no hálito de coespecíficos (Galef, 1989). E machos adultos de rato criados por mães com cheiro de limão copulam de forma mais eficaz com fêmeas que cheirem como limão (Fillion e Blass, 1986) – fenômeno apropriadamente chamado de *eu quero uma garota que seja como a garota que casou com o meu velho pai* (Diamond, 1986).

■ O sistema olfatório

Como conseguimos discriminar milhares de odores diferentes, há muito se supõe que o olfato, assim como a visão colorida (ver Capítulo 6), é codificado por combinações de componentes. Isso quer dizer que existem alguns tipos de receptores primários, cuja percepção de vários odores é produzida pelas diferentes taxas de atividade de cada um deles. Isso não é o que ocorre: foram identificados cerca de mil tipos diferentes de proteínas receptoras olfatórias, cada uma com sensibilidade máxima a um odor diferente (ver Buck, 1996; Gibson e Garbers, 2000). Nos mamíferos, cada célula receptora olfativa contém um tipo de molécula receptora (Duchamp-Viret, Chaput e Duchamp, 1999; Yoshihara, Nagao e Mori, 2001).

O sistema olfatório é ilustrado na Figura 7.25. Os receptores olfatórios localizam-se na parte superior do nariz, embutidos em uma camada de tecido coberto por muco, a **mucosa olfatória**. Eles possuem os seus próprios axônios, que passam através de uma porção porosa do crânio (a *placa cribriforme*) e entram nos **bulbos olfatórios**, onde fazem sinapses com neurônios projetados pelos *tratos olfatórios* para o cérebro.

A partir de pesquisas a respeito de outros sistemas sensoriais, os pesquisadores tentaram descobrir o princípio funcional segundo o qual os vários receptores estão distribuídos na mucosa olfatória. Se esse princípio funcional existe, ele ainda não foi descoberto. Cada tipo de proteína receptora parece estar espalhada pela mucosa, sem fornecer pistas sobre a organização do sistema. Entretanto, todos os receptores olfatórios que possuem a mesma proteína receptora parecem projetar-se para a mesma localização geral no bulbo olfatório (ver Axel, 1995; Mombaerts, 1996; Mori, 1995).

Cada trato olfatório projeta-se para diversas estruturas dos lobos temporais mediais, incluindo o corpo amigdalóide e o **córtex piriforme** – área do córtex temporal medial adjacente ao corpo amigdalóide. O sistema olfatório é o único sistema sensorial cujo principal caminho alcança o córtex cerebral sem passar primeiramente pelo tálamo.

Duas grandes vias olfatórias deixam a área do corpo amigdalóide-piriforme. Uma delas se projeta de forma difusa para o sistema límbico; a outra, através dos **núcleos dorsais mediais** do tálamo para o **córtex orbitofrontal** – área do córtex na superfície inferior dos lobos frontais, ao lado das *órbitas* (cavidades oculares). Acredita-se que a projeção límbica intermedeie a resposta emocional aos odores. Da mesma forma, a projeção talâmica-orbitofrontal medeia sua percepção consciente. Pouco se sabe sobre a maneira como os neurônios que recebem os diferentes odores são organizados no córtex.

■ O sistema gustativo

Os receptores do paladar são encontrados na língua e em partes da cavidade oral. Eles, em geral, ocorrem em grupos de aproximadamente 50, os **botões gustativos**. Na língua, os botões gustativos estão localizados ao redor de pequenas protuberâncias, as *papilas*. A relação entre os receptores do paladar, os botões gustativos e as papilas está ilustrada na Figura 7.26. Ao contrário dos receptores olfatórios, os receptores do paladar não possuem os seus próprios axônios. Cada neurônio que conduz os impulsos de um botão gustativo recebe estímulos de entrada de muitos receptores.

Do ponto de vista psicológico, parece haver quatro sabores primários: doce, azedo, amargo e salgado. Conseqüentemente, pensava-se que existiam quatro tipos de receptores de paladar e que a percepção de qualquer estímulo gustativo era consequência das quantidades relativas da atividade produzida nesses quatro receptores. Embora essa teoria de processamento de

NO CD



Visite o módulo *Investigation: The Nose Knows*. Ele apresenta tudo que você quiser saber sobre o olfato e o sistema olfatório, usando diagramas, sumários e exercícios de revisão.

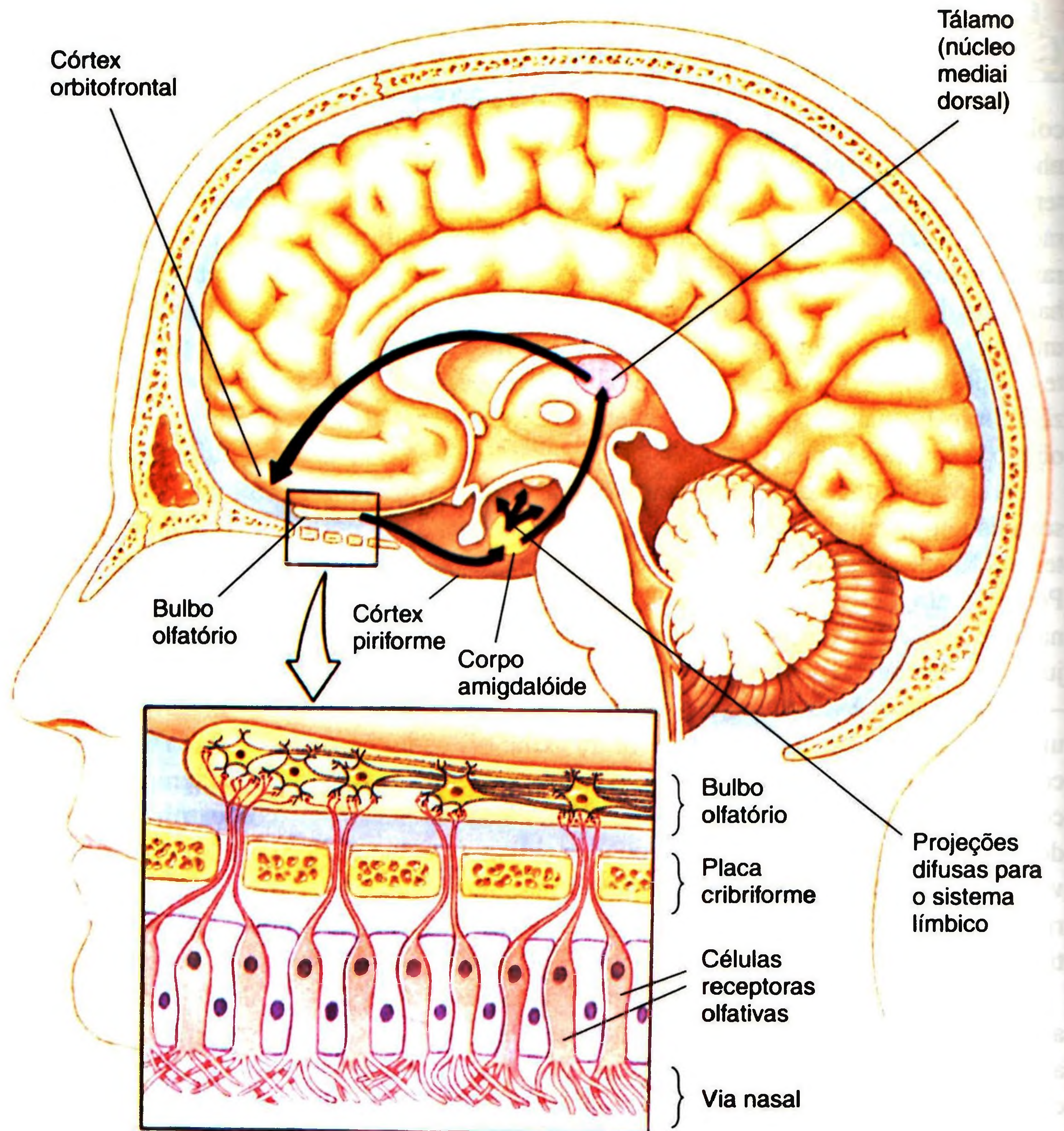


Figura 7.25 O sistema olfatório.

componentes simples seja consistente com alguns dados, ela tem vários problemas (ver Smith e Margolskee, 2001). Um deles é a possibilidade de haver mais de quatro sabores primários. Por exemplo, muitos acreditam que o *unami* (apetitoso ou saboroso) é o quinto. Outro problema é que muitos sabores não podem ser constituídos por combinações dos primários (Schiffman e Erickson, 1980). também, preconiza-se que alguns sabores (o salgado e o azedo) influenciam a atividade dos receptores, agindo diretamente nos canais de íons em vez de agir nas moléculas receptoras (ver Kinnamon e Margolskee, 1996).

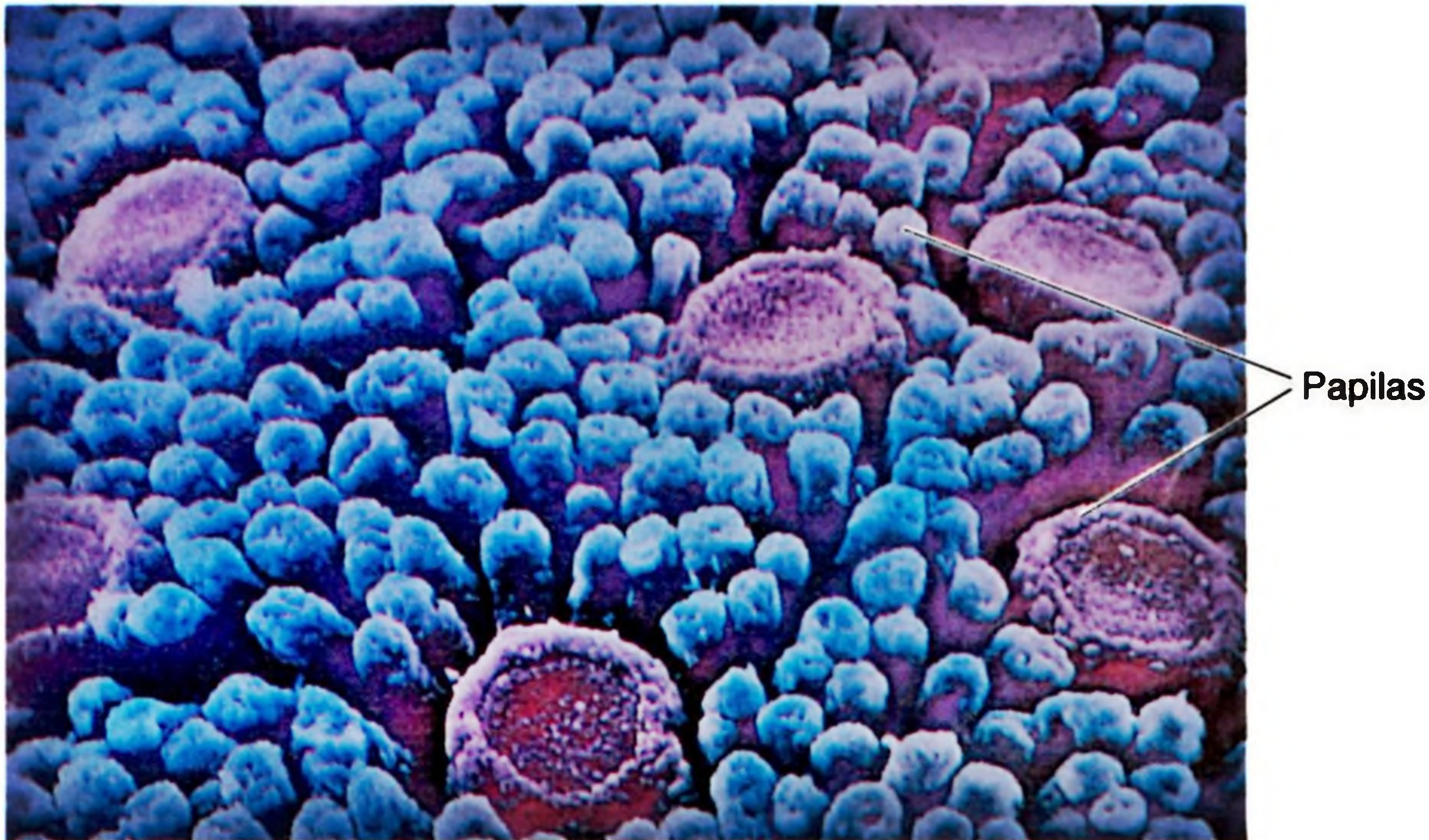
Os principais caminhos pelos quais os sinais gustativos são conduzidos para o córtex encontram-se ilustrados na Figura 7.27. Sinais gustativos aferentes deixam a boca como parte dos *nervos facial* (VII), *glossofaríngeo* (IX) e *vago* (X). Eles conduzem informações da ponta da língua, de porção posterior da língua e da parte de trás da cavidade oral, respectivamente. Essas fibras todas terminam no **núcleo solitário** da medula, onde fazem sinapse com neurônios do tracto que se projetam para o **núcleo ventral posterior** do tálamo. Os axônios gustativos do núcleo ventral posterior projetam-se para o **córtex gustativo primário**, próximo da área do rosto do homúnculo somatossenso-

rial, e para o *córtex gustativo secundário*, escondido da visão, na fissura lateral (Pritchard, Macaluso e Eslinger, 1999). Embora ainda faltem evidências do processamento componente simples no nível dos receptores, registros eletrofisiológicos de neurônios periféricos e centrais do sistema gustativo sugerem que alguma forma de processamento componente está ocorrendo (ver Smith e Margolskee, 2001). A maioria dos neurônios gustativos responde a vários sabores. Por outro lado, determinados sabores parecem ser codificados no cérebro por perfis de atividade em grupos de neurônios (por exemplo, alta em alguns e baixa em outros).

■ Lesões cerebrais e sentidos químicos

A incapacidade de sentir cheiros é a **anosmia**, enquanto a incapacidade de sentir gostos é **ageusia**. A causa neurológica mais comum para a anosmia é uma batida na cabeça que provoque deslocamento do cérebro dentro do crânio e seccione os nervos olfatórios onde eles passam pela placa cribriforme. Aproximadamente 6% dos pacientes hospitalizados por ferimentos

Superfície da língua



Secção transversal de uma papila

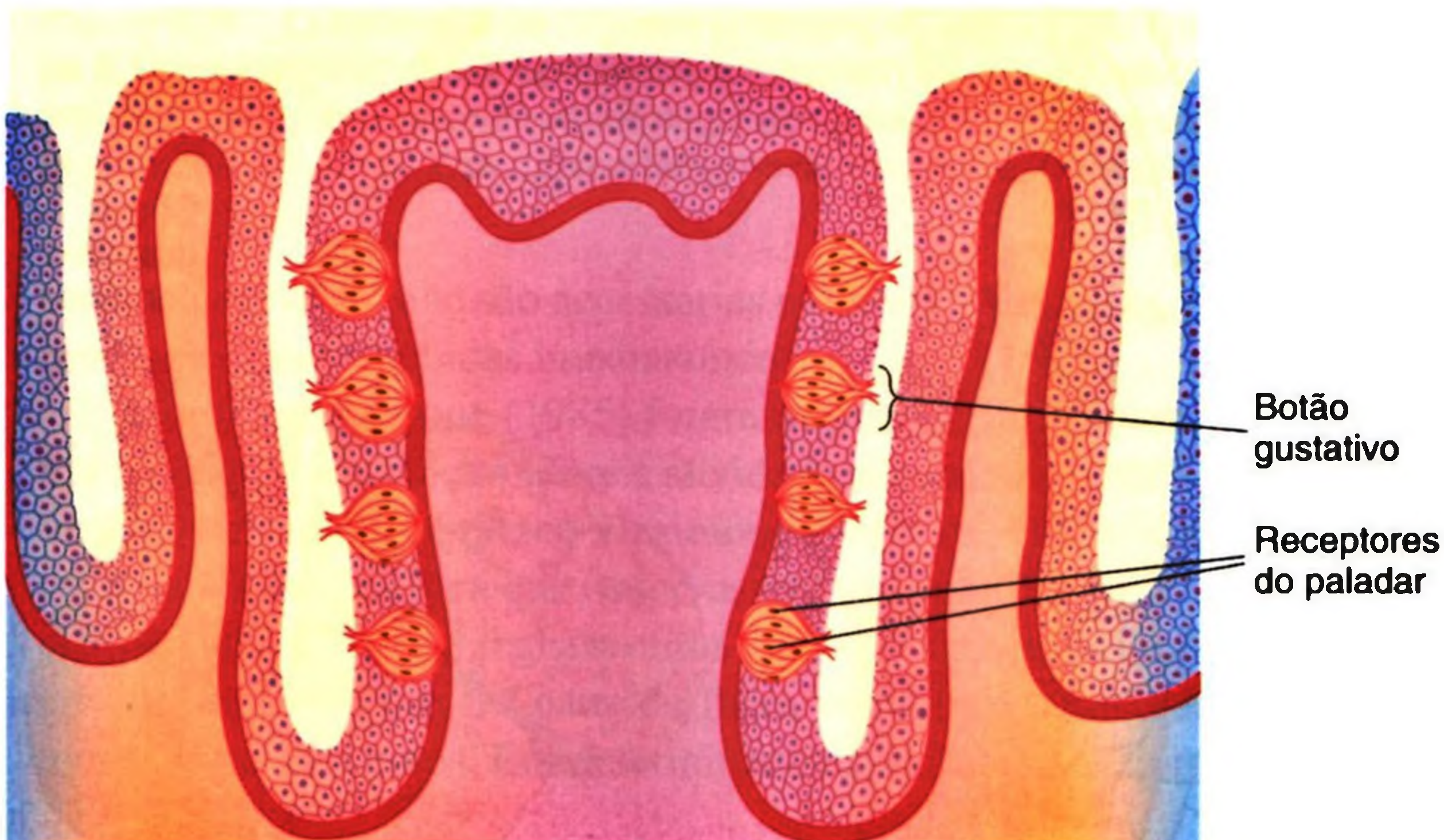


Figura 7.26 Receptores do paladar, botões gustativos e papilas da superfície da língua. Dois tamanhos de papilas são visíveis na fotografia; somente a papila maior contém botões gustativos e receptores de paladar.

traumáticos na cabeça apresentam algum tipo de déficit olfativo (Zusho, 1983).



Ao contrário da anosmia, a ageusia é rara, presumivelmente porque os sinais sensoriais da boca são conduzidos por três caminhos separados. Contudo, a ageusia nos dois terços anteriores da língua é observada, às vezes, após lesões no ouvido no mesmo lado

do corpo. Isso se configura porque a ramificação do nervo facial (VII), que leva informações gustativas dos dois terços anteriores da língua, passa pelo ouvido médio.

Uma característica notável da ageusia e da anosmia é, às vezes, ocorrerem em conjunto em pacientes neurológicos. Isso sugere alguma área ainda não-identificada do cérebro para onde as informações olfativas e gustativas convergem.

7.6

Atenção seletiva

Apenas percebemos de forma consciente um pequeno subconjunto dos muitos estímulos que excitam os nossos órgãos sensoriais em determinado momento e ignoramos o restante deles. O processo pelo qual isso ocorre é a **atenção seletiva**.

Há dois aspectos na atenção seletiva: ela aumenta a percepção dos estímulos (o seu foco) e interfere na percepção dos que não são. Por exemplo, se você concentrar a sua atenção em um aviso potencialmente importante em um aeroporto barulhento, as suas chances de compreendê-lo aumentam. Por ou-

tro lado, um comentário simultâneo de um companheiro de viagem fica mais difícil.

A atenção pode ser concentrada de duas formas: por processos cognitivos internos (*atenção endógena*) ou por eventos externos (*atenção exógena*) – ver Rosen e outros (1999). Por exemplo, a sua atenção pode ser concentrada em uma mesa porque você está procurando as suas chaves (atenção endógena). Também pode ser desviada em razão de o seu gato derrubar uma lâmpada (atenção exógena). Acredita-se que a atenção

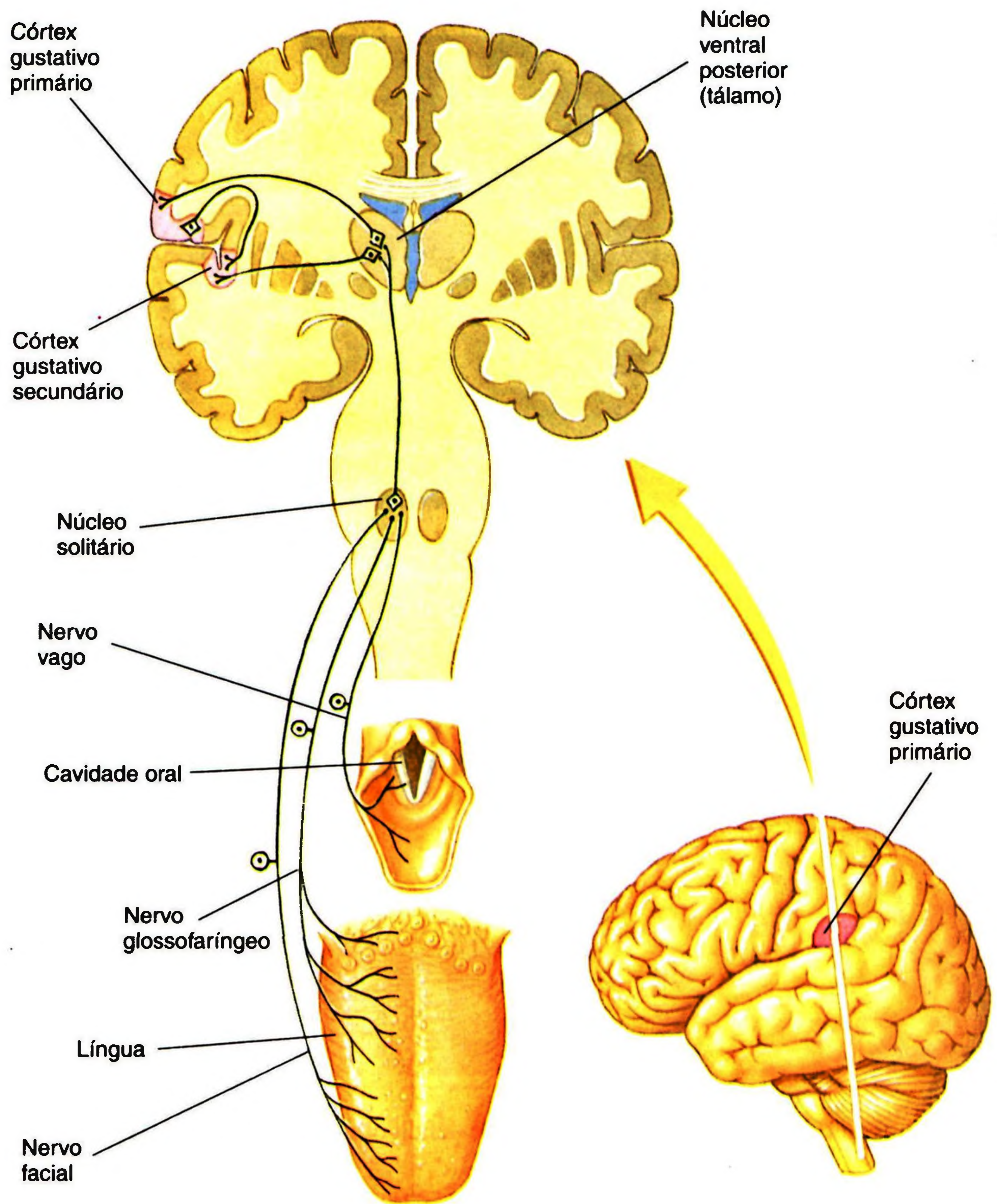


Figura 7.27 O sistema gustativo.

endógena seja mediada por mecanismos neuronais *top-down* (de níveis mais altos para níveis mais baixos). A atenção exógena seria mediada por mecanismos neuronais *bottom-up* (de níveis mais baixos para mais altos).

A atenção constitui aspecto extremamente importante da percepção. Não existe melhor ilustração para a sua importância do que o fenômeno da **cegueira a mudanças** (Henderson e Hollingworth, 1999; Rensink, O'Regan e Clark, 1997). Para estudá-la, um sujeito examina imagem fotográfica na tela do computador e relata qualquer mudança, logo que a notar. De fato, a imagem é composta de duas imagens que se alternam em menos de um décimo de segundo. As duas imagens fotográficas são idênticas, exceto por uma característica gritante. Por exemplo, as duas imagens, na Figura 7.28, são idênticas, exceto que a foto no centro da parede está faltando em uma delas. Você pode pensar que qualquer pessoa notaria imediatamente a foto desaparecendo e reaparecendo, mas não é isso o que ocorre. A maioria passa muitos segundos olhando a ima-

gem, procurando, conforme instruído, por alguma mudança, antes de notar a imagem que desaparece e reaparece. Quando isso finalmente ocorre, eles ficam impressionados com o tempo que levaram para notar a diferença.

Por que ocorre a cegueira a mudanças? Ela ocorre porque, de forma contrária à nossa impressão, quando vemos uma cena, não temos absolutamente nenhuma memória de partes da cena que não o foco de nossa atenção (ver Enns e DiLollo, 1997). Ao olhar a cena na Figura 7.28, a maioria presta atenção nas duas pessoas e não nota quando a foto desaparece da parede entre elas. Como não possuem memória das partes da imagem nas quais não prestaram atenção, deixam de notar quando elas mudam.

O fenômeno da cegueira a mudanças só ocorre com intervalos breves (isto é, de menos de 0,1 segundo) entre as imagens.

NO CD



Visite o módulo *Change Blindness*. A cegueira a mudanças deve ser experimentada para ser compreendida. Você gostará de compartilhá-la com os seus amigos.

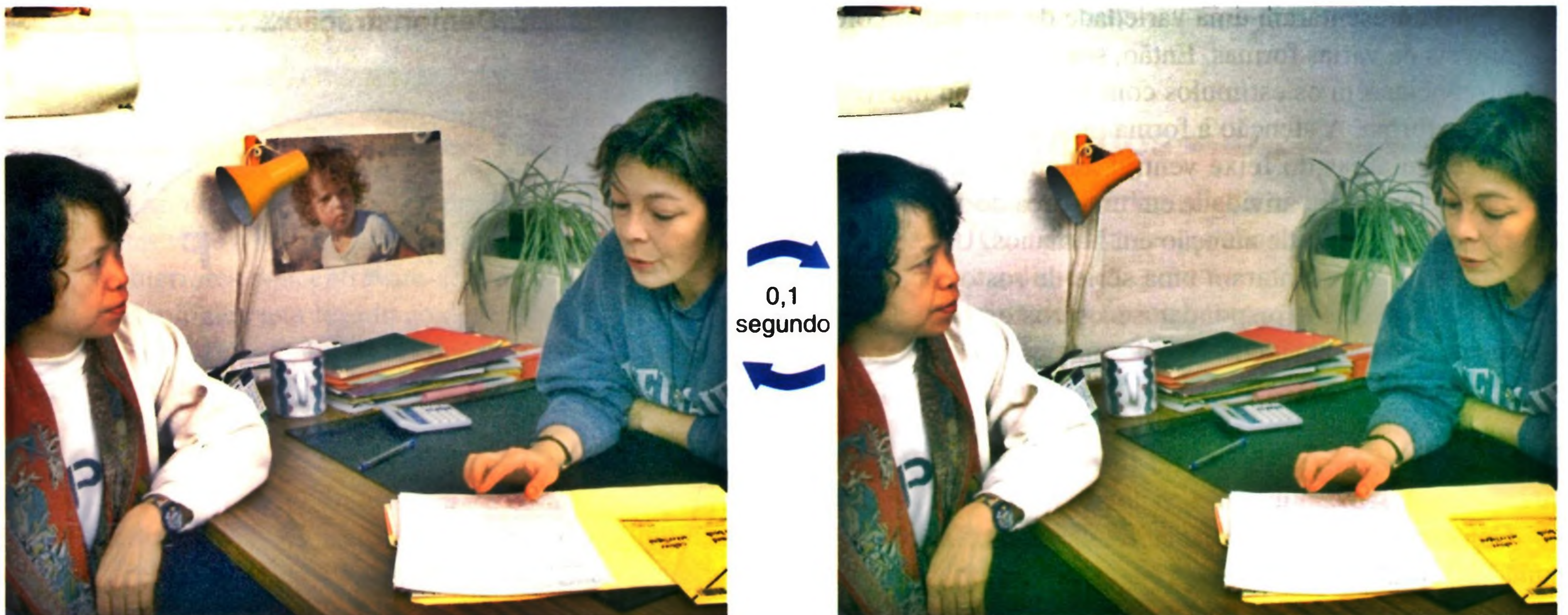


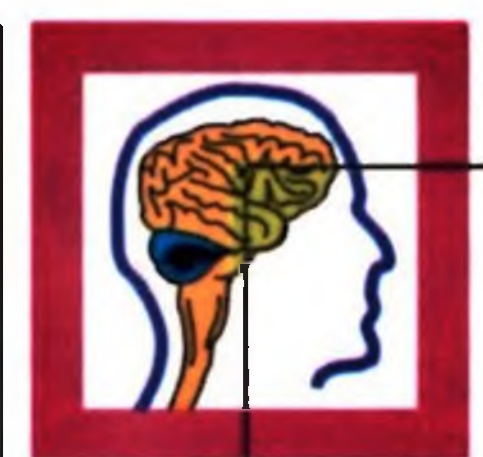
Figura 7.28 O fenômeno da cegueira a mudanças. Essas duas ilustrações foram alternadas continuamente, com um breve intervalo (menos de 0,1 segundo) entre cada apresentação; solicitou-se que os indivíduos relatassem quaisquer mudanças que notassem. De forma impressionante, eles levaram vários segundos para notar o desaparecimento e o reaparecimento da imagem no centro da parede. (Fotografias preparadas por James Enns, Departamento de Psicologia, Universidade de British Columbia.)

Sem os intervalos, não são necessárias memórias. Com isso, as mudanças são percebidas imediatamente.

Moran e Desimone (1985) foram os primeiros a demonstrar os efeitos da atenção sobre a atividade neuronal no sistema visual (ver também Spitzer, Desimone e Moran, 1988). Eles treinaram macacos para que observassem um ponto de fixação em uma tela, enquanto registravam a atividade de neurônios da área pré-estriada, que faz parte do fluxo ventral e é particularmente sensível a cores. Em determinado experimento, eles re-

gistraram neurônios individuais que respondiam a barras de luz vermelhas ou verdes em seus campos receptivos. Quando o macaco havia sido treinado para realizar determinada tarefa tarefa que exigisse atenção para a pista vermelha, a resposta a ela aumentou. O oposto aconteceu quando o macaco prestou atenção ao verde.

Experimentos semelhantes foram conduzidos com seres humanos, por meio de técnicas de imagem cerebral (ver Driver e Mattingley, 1995). Por exemplo, Corbetta e colaborado-



Revendo os Conceitos Aprendidos

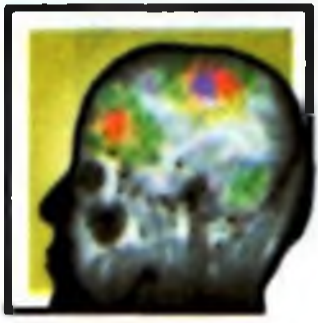
Agora que você chegou à seção final deste capítulo, que trata da atenção seletiva, reveja o seu conhecimento dos sistemas sensoriais. Complete cada sentença com o nome do sistema apropriado. As respostas corretas são fornecidas no final do teste. Antes de continuar, revise o material relacionado com as suas respostas incorretas e omissões.

- O córtex ínfero-temporal é uma área do córtex _____ secundário.
- Os fluxos dorsal e ventral são parte do sistema _____.
- O córtex _____ primário é organizado tonotopicamente.
- Os colículos inferiores e os núcleos geniculados mediais são componentes do sistema _____.
- O sistema do lemnisco mediai e da coluna dorsal e o sistema ântero-lateral são vias do sistema _____.
- Os núcleos posteriores ventrais, os núcleos intralaminares e os núcleos parafasciculares são todos núcleos talâmicos do sistema _____.
- A substância cinzenta periaquedutal (SCP) e os núcleos da rafe estão envolvidos em bloquear a percepção da _____.
- Um caminho do sistema _____ projeta-se do corpo amigdalóide e do córtex piriforme para o córtex orbitofrontal.
- Partes dos núcleos posteriores ventrais são núcleos de transmissão talâmicos dos sistemas somatossensorial e _____.
- Ao contrário das projeções de todos os outros sistemas sensoriais, as projeções do sistema _____ são principalmente ipsilaterais.

Respostas: (1) visual, (2) visual, (3) auditivo, (4) auditivo, (5) somatossensorial, (6) somatossensorial, (7) dor, (8) olfativo, (9) gustativo, (10) gustativo

res (1990) apresentaram uma variedade de estímulos coloridos móveis de várias formas. Então, solicitaram que os sujeitos diferenciasssem os estímulos com base em seu movimento, cor ou forma. A atenção à forma ou à cor produziu maior atividade em áreas do feixe ventral, enquanto a atenção ao movimento produziu atividade em uma área do feixe dorsal.

Em outro estudo de atenção em humanos, Ungerleider e Haxby (1994) apresentaram uma série de rostos aos indivíduos. Eles deveriam responder se os rostos pertenciam à mesma pessoa ou se estavam na mesma posição em relação à moldura. Quando prestavam atenção à identidade, regiões do fluxo ventral estavam mais ativas: ao prestarem atenção à posição, regiões do fluxo dorsal ficavam mais ativas.



Como funcionam os mecanismos da atenção seletiva? Segundo as teorias atuais (ver Behrmann e Haimson, 1999; Kanwisher e Downing, 1998), as representações neuronais de vários aspectos de um esquema visual competem entre si. A atenção seletiva parece fortalecer as representações dos aspectos que tiveram atenção e enfraquecendo os outros.

Um experimento de neurociência cognitiva realizado por Kastner e colaboradores (1998) ilustra o tipo de evidência em que essas teorias se baseiam. Os pesquisadores usaram IRMf para medir a atividade de várias áreas do córtex visual durante a apresentação visual de um e de quatro objetos. Em primeiro

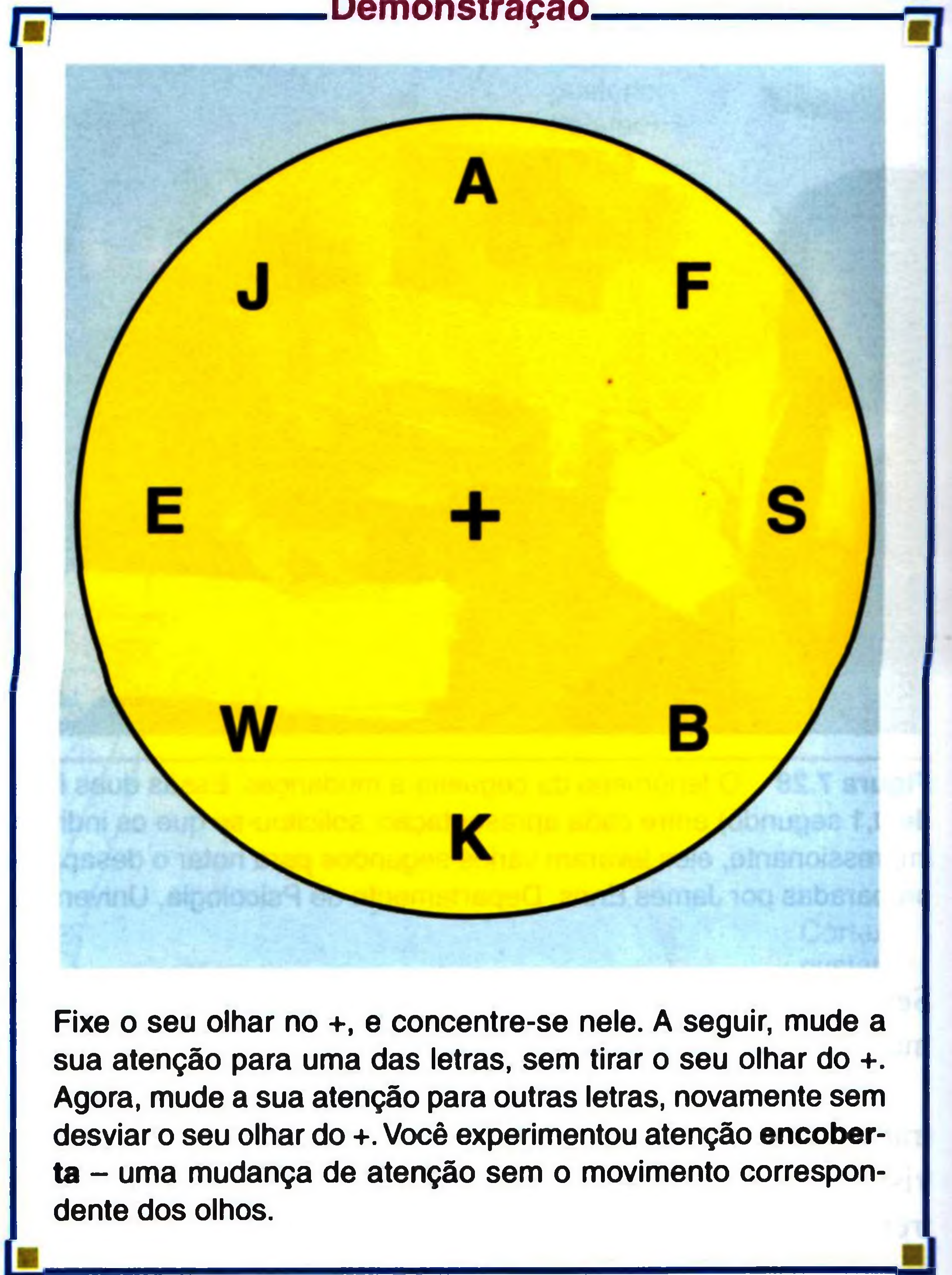


lugar, eles mostraram que a atividade produzida pela presença de determinado objeto diminuiu bastante quando os outros objetos foram apresentados juntamente com ele. Em segundo, eles mostraram que a magnitude desse declínio era menor quando os sujeitos eram instruídos para prestar atenção ao primeiro objeto.

Os movimentos dos olhos, muitas vezes, desempenham papel importante na atenção visual, porém, é importante entender, que ela pode ser mudada sem alterar a direção do foco visual. Para provar isso para você mesmo, veja a Demonstração. A atenção visual que envolve mudança no olhar é a **atenção manifesta**, a que não envolve uma mudança no olhar é chamada de **atenção encoberta**.

Uma última característica importante da atenção seletiva é o fenômeno do coquetel. O **fenômeno do coquetel** desenvolve-se, mesmo quando você está prestando atenção, de forma tão concentrada, em uma conversa a ponto de estar totalmente inconsciente de outras conversas que ocorrem ao seu redor. A menção do seu nome em uma das outras conversas imediatamente ganha acesso à sua consciência. Esse fenômeno sugere que o seu cérebro pode bloquear todos os estímulos da consciência, com exceção dos de um certo tipo, enquanto monitori-

Demonstração



Fixe o seu olhar no +, e concentre-se nele. A seguir, mude a sua atenção para uma das letras, sem tirar o seu olhar do +. Agora, mude a sua atenção para outras letras, novamente sem desviar o seu olhar do +. Você experimentou **atenção encoberta** – uma mudança de atenção sem o movimento correspondente dos olhos.

za, de forma inconsciente, os estímulos bloqueados, no caso de surgir algo que exija a sua atenção.

Você se lembra do caso do paciente relatado no início deste capítulo? Ele conseguia identificar objetos em qualquer parte de seu campo visual, desde que fossem apresentados de maneira individual. Assim, ele não sofria de cegueira ou outra deficiência no campo visual, mas de transtorno de atenção visual. Ele sofria de **simultanagnosia** visual, dificuldade em prestar atenção em mais de um objeto visual em um dado momento. Como o fluxo dorsal é responsável pela localização de objetos no espaço, talvez você tenha pensado que o problema do paciente esteja associado a lesões nessa área. Se tiver, você estará correto. A lesão associada à simultanagnosia é tipicamente bilateral.



Temas



O tema das implicações clínicas predominou neste capítulo, mas você o viu sob uma ótica diferente. Os capítulos anteriores concentravam-se em como a pesquisa biopsicológica tem levado ao desenvolvimento de novos tratamentos. Este capítulo concentra-se naquilo que casos clínicos específicos revelam sobre a organização de sistemas sensoriais saudáveis. Os casos seguintes desempenharam papel fundamental: o paciente com simultanagnosia; dr. P., o agnóstico visual que confundiu a esposa com um chapéu; D. B., o homem com visão cega; Karl Lashley, o psicólogo fisiologista que usou o seu escotoma para transformar a cabeça de um amigo em papel de parede; D. F., que mostrou, ao alcançar objetos precisamente, que percebia o tamanho, a forma e a orientação de objetos que não conseguia descrever; A. T., que conseguia descrever o tamanho e a forma de objetos que não conseguia pegar de forma precisa; C. K., o agnóstico visual que conseguia reconhecer rostos; tia Betty, a assomatog-

Revisitados

nósica que perdeu o lado esquerdo do corpo; e a srta. C., a estudante que não sentia dor e que morreu por causa disso.

Outros três temas foram desenvolvidos. Você aprendeu como o estudo da organização neural dos sistemas sensoriais foi ampliado recentemente para seres humanos saudáveis, por meio das técnicas da neurociência cognitiva de imagem cerebral funcional. Aprendeu que o estudo comparativo de determinadas espécies é particularmente informativo, por conta de suas especializações evolutivas (por exemplo, as capacidades de localização auditiva da coruja). E aprendeu como o pensamento crítico tem levado à reavaliação do conceito de prosopagnosia.

NO CD



Procurando mais informações sobre os tópicos deste capítulo? Para leituras adicionais recomendadas, ver *Hard Copy* para o Capítulo 7.

On-line



- <http://www.monell.org/> Se você estiver interessado no olfato e no paladar, confira este *site* do Monell Chemical Senses Center.
- http://kahuna.psych.uiuc.edu/ipi/aud/level_2_aud.html Este *site* propicia boa visão geral da audição e uma ilustração de ilusões auditivas clássicas.
- <http://thalamus.wustl.edu/course/bassens.html> Mais interessado em sensibilidade somática? Este *site* concentra-se no siste-

ma somatossensorial e nas conseqüências de lesões em várias partes dele.

- <http://coglab.psych.purdue.edu/coglab/Labs/Attentional-Blink.html> O *website* de Psicologia Cognitiva da Purdue University demonstra o fenômeno “piscada atenta” (*attentional blink*).

Pense a respeito

1. Como este capítulo mudou o seu conceito de percepção?
2. Alguns caminhos sensoriais controlam o comportamento diretamente sem produzir percepções conscientes, ao passo que outros controlam-no mediando percepções conscientes. Discuta as implicações evolutivas desse fato. Por que a consciência evoluiu?
3. A pesquisa biopsicológica comparativa frequentemente se concentra em espécies semelhantes aos seres humanos em aspectos fundamentais. Contudo, tal pesquisa, às ve-

zes, concentra-se produtivamente em espécies que diferem dos humanos em aspectos fundamentais. Explique e discuta.

4. Um propósito da pesquisa biopsicológica é ajudar pacientes neuropsicológicos. Estes também ajudam os biopsicólogos a compreender os mecanismos neurais de processos psicológicos. Explique.

NO CD



Estudando para um exame? Experimente os *Practice Tests* para o Capítulo 7.

Palavras-chave

- Ageusia (p. 208)
 Agnosia (p. 192)
 Agnosia visual (p. 192)
 Anosmia (p. 208)
 Anosognosia (p. 204)
 Assomatognosia (p. 202)
 Astereognosia (p. 202)
 Atenção seletiva (p. 209)
 Botões gustativos (p. 207)
 Bulbos olfatórios (p. 207)
 Canais semicirculares (p. 196)
 Cegueira a mudanças (p. 210)
 Células ciliadas (p. 195)
 Cóclea (p. 195)
 Colículos inferiores (p. 197)
 Colunas dorsais (p. 198)
 Completamento (p. 187)
 Contornos subjetivos (p. 188)
 Corpúsculos de Pacini (p. 198)
 Córtex cingulado anterior (p. 205)
 Córtex de associação (p. 184)
 Córtex ínfero-temporal (p. 186)
 Córtex orbitofrontal (p. 207)
- Córtex parietal posterior (p. 186)
 Córtex piriforme (p. 207)
 Córtex pré-estriado (p. 186)
 Córtex sensorial primário (p. 184)
 Córtex sensorial secundário (p. 184)
 Dermátomo (p. 198)
 Endorfinas (p. 205)
 Escotoma (p. 186)
 Estereognose (p. 198)
 Feixe dorsal (p. 190)
 Feixe ventral (p. 190)
 Fenômeno do coquetel (p. 212)
 Feromônios (p. 206)
 Hemianópsico (p. 187)
 Homúnculo somatossensorial (p. 200)
 Janela oval (p. 195)
 Lemnisco medial (p. 199)
 Membrana basilar (p. 195)
 Membrana tectorial (p. 195)
 Membrana timpânica (p. 195)
 Mucosa olfatória (p. 207)
 Negligência contralateral (p. 204)
- Nervo auditivo (p. 195)
 Núcleo posterior ventral (p. 199)
 Núcleo solitário (p. 208)
 Núcleos dorsais mediais (p. 207)
 Núcleos geniculados mediais (p. 197)
 Olivas superiores (p. 197)
 Organização hierárquica (p. 184)
 Órgão de Corti (p. 195)
 Ossículos (p. 195)
 Percepção (p. 185)
 Processamento paralelo (p. 185)
 Prosopagnosia (p. 192)
 Retinotópico (p. 196)
 Sabor (p. 206)
 Segregação funcional (p. 185)
 Sensação (p. 185)
 Simultanagnosia (p. 212)
 Sistema ântero-lateral (p. 198)
 Sistema do lemnisco medial e da colúna dorsal (p. 198)
 Sistema vestibular (p. 196)
- Sistemas sensoriais exteroceptivos (p. 183)
 Somatotópico (p. 200)
 Substância cinzenta periaquedutal (p. 205)
 Teoria “onde” *versus* “o quê” (p. 191)
 Teoria do “controle do comportamento” *versus* a “percepção consciente” (p. 191)
 Teoria do controle do portão (p. 205)
 Terminais nervosos livres (p. 198)
 Teste de perimetria (p. 186)
 Tonotópico (p. 196)
 Vias cortico-fugais (p. 186)
 Visão cega (p. 188)

NO CD



Precisa de ajuda para estudar os termos fundamentais deste capítulo? Veja os lembretes eletrônicos do Capítulo 7.

O sistema sensório-motor

Como você faz o que faz

- 8.1 Três princípios do funcionamento sensório-motor
- 8.2 O córtex de associação sensório-motor
- 8.3 O córtex motor secundário
- 8.4 O córtex motor primário
- 8.5 O cerebelo e os núcleos da base
- 8.6 Caminhos motores descendentes
- 8.7 Circuitos espinais sensório-motores
- 8.8 Programas sensório-motores centrais

Ontem à noite, enquanto esperava na fila do supermercado, olhei furtivamente as manchetes das revistas – mulher dá à luz um gato; disco voador aterrissa em *shopping center* de Cleveland; como perder 10 quilos em dois dias. Então, minha mente começou a divagar, pensei em escrever este capítulo. É por isso que comecei a observar os movimentos de Rhonda e imaginar o sistema neural que os controlava. Rhonda é a caixa do supermercado, a melhor do lugar.

O caso de Rhonda, a hábil caixa de supermercado

Fiquei chocado com a complexidade dos movimentos mais simples de Rhonda. Enquanto transferia agilmente um saco de tomates para a balança, havia um ajuste coordenado em quase todas as partes do seu corpo. Além de seus movimentos óbvios nos dedos, mãos, braço e ombro, movimentos coordenados de sua cabeça e olhos seguiam sua mão até os tomates. Havia ajustes nos músculos de seus pés, pernas, tronco e do outro braço, que impediam que ela balançasse para a frente. A precisão dessas respostas sugeria que elas eram controladas, em parte, pelos padrões de mudanças visuais, somatossensoriais e vestibulares que produziam. O termo *sensório-motor* no título do capítulo

reconhece formalmente a contribuição crítica do estímulo de entrada sensorial para guiar o estímulo de saída motor.

À medida que minhas compras fluíam pela sua mão esquerda, Rhonda registrava os preços com a mão direita e gracejava com Rick, o empacotador. O que me intrigava era que pouca coisa do que Rhonda fazia parecia estar sob seu controle consciente. Ela tomava decisões gerais sobre quais itens pegar e onde colocá-los, mas parecia não pensar na forma como suas decisões eram executadas. Cada uma de suas respostas poderia ter sido feita com um número infinito de diferentes combinações de ajustes de dedos, pulsos, cotovelos, ombros e do corpo. De alguma forma, ela escolhia uma inconscientemente. As partes superiores do seu sistema sensório-motor – talvez o córtex – pareciam dar comandos gerais conscientes para as outras partes do sistema, que, de forma inconsciente, produziam um padrão específico de respostas musculares.

O automatismo do desempenho de Rhonda estava longe das respostas lentas e forçadas que caracterizaram os seus primeiros dias no mercado. De algum modo, a experiência havia integrado os seus movimentos individuais em seqüências suaves; e parecia ter transferido o controle dos movimentos de modo que envolvia esforços conscientes para outro que não os envolvia.

De repente, uma voz arrancou-me de minha contemplação. “Senhor, com licença, senhor, são \$18,65”, disse Rhonda, com uma pontinha de deleite por haver me flagrado em meu sonho. Paguei minha conta rapidamente, murmurei “muito obrigado” e saí correndo do supermercado.

Enquanto escrevo isto, sorrio pela minha vergonha e pela idéia de que Rhonda involuntariamente apresentou a você os três princípios do controle sensório-motor, que são as bases deste capítulo: (1) o sistema sensório-motor é organizado de

forma hierárquica; (2) o estímulo de saída motor é guiado pelo estímulo de entrada sensorial; (3) a aprendizagem muda a natureza e o *locus* do controle sensório-motor.

8.1

Três princípios do funcionamento sensório-motor

Antes de entrar nos detalhes do sistema sensório-motor, vamos dar uma olhada mais de perto nos três princípios do funcionamento sensório-motor que Rhonda lhe apresentou. Você irá entendê-los melhor se reconhecer que são os mesmos que governam a operação de uma grande e eficiente empresa – talvez porque ambos são sistemas de controle de estímulo de saída que evoluíram em um ambiente competitivo (Colarelli, 1998).

■ O sistema sensório-motor é organizado hierarquicamente

A operação do sistema sensório-motor e de uma empresa grande e eficiente é dirigida por comandos que atuam em cascata por meio dos níveis hierárquicos (ver Sakata e cols., 1997)



– do córtex de associação ou do presidente da empresa (os níveis mais altos) aos músculos ou operários (os níveis mais baixos). Como as ordens que são dadas no escritório do presidente da empresa, os comandos que saem do córtex de associação especificam objetivos gerais, em vez de planos de ação específicos. Nem o córtex de associação e nem o presidente da empresa se envolve rotineiramente nos detalhes. A principal vantagem dessa *organização hierárquica* é que os níveis mais altos da hierarquia ficam livres para realizar funções mais complexas.

O sistema sensório-motor e as empresas grandes e eficientes constituem sistemas hierárquicos paralelos, ou seja, sinais fluem entre níveis em múltiplas vias (ver Darian-Smith, Burman e Darian-Smith, 1999). Essa estrutura paralela capacita o córtex de associação ou o presidente da companhia a exercer controle sobre os níveis mais baixos da hierarquia em mais de uma maneira. Por exemplo, o córtex de associação pode inibir diretamente o reflexo de piscar o olho para permitir a inserção de uma lente de contato; o presidente pode organizar pessoalmente a entrega para um cliente importante.

As hierarquias sensório-motora e da companhia também se caracterizam por *segregação funcional*. Ou seja, cada nível delas tende a ser composto de unidades diferentes (estruturas neurais ou departamentos), que cumprem funções diversas.

Resumindo, o sistema sensório-motor – assim como os sistemas sensoriais sobre os quais você leu no Capítulo 7 – é hierárquico em paralelo e funcionalmente segregado. A principal diferença entre os sistemas sensoriais e o sensório-motor é a direção primária do fluxo de informações. Nos sistemas sensoriais, as informações fluem para cima na hierarquia. No sistema sensório-motor, elas fluem principalmente para baixo.

■ O estímulo de saída motor é guiado pelo estímulo de entrada sensorial

Empresas eficientes monitorizam continuamente os efeitos de suas próprias atividades. Elas usam essas informações para regular tais atividades de forma precisa. O sistema sensório-motor faz o mesmo (Lemon, 1999; Weeks e cols., 1999). Os olhos, os órgãos do equilíbrio e os receptores da pele, músculos e articulações, todos monitorizam o progresso de nossas respostas e enviam essas informações de volta para os circuitos sensório-motores. Na maioria dos casos, esse *feedback sensorial* desempenha papel importante no direcionamento de continuidade das respostas que produziu. As únicas respostas que normalmente não são influenciadas pelo *feedback sensorial* são os *movimentos balísticos* – breves de alta velocidade, do tipo tudo-ou-nada, como o de matar uma mosca.

O comportamento na ausência de somente um tipo de *feedback sensorial* – o *feedback* conduzido pelos nervos somatossensoriais dos braços – foi estudado em G.O., um ex-campeão de dardos (Rothwell e cols., 1982).

Muitos ajustes no estímulo de saída motor em resposta ao *feedback sensorial* são controlados inconscientemente pelos

O caso de G.O., o homem que tinha pouco *feedback*

Uma infecção havia destruído seletivamente os nervos somatossensoriais dos braços de G.O. Ele tinha grande dificuldade para realizar respostas complexas, como abotoar a camisa ou catar moedas, mesmo com orientação visual. Outras dificuldades resultavam de sua incapacidade de ajustar o seu estímulo de saída motor a mudanças externas imprevisíveis, como, por exemplo, não conseguia impedir que o seu café virasse se alguém batesse em seu braço. Contudo, o maior problema era sua incapacidade de manter um nível constante de contração muscular:



O resultado desse déficit era que, até na mais simples das tarefas que exigisse estímulo de saída motor constante para a mão, G.O. teria que manter um controle visual do seu progresso. Por exemplo, ao carregar uma mala, ele precisava olhar para ela seguidamente para ter certeza de que não a deixara cair alguns passos atrás. Todavia, mesmo o controle visual lhe servia pouco em

muitas tarefas, como as que exigiam um estímulo de saída constante de força, como segurar a caneta ao escrever ou um copo. Nesse caso, as informações visuais eram insuficientes para ele corrigir quaisquer erros no estímulo da saída, já que, após certo período, ele não tinha indicação da pressão que estava exercendo sobre o objeto. Portanto, tudo o que via era a caneta ou o copo escorregando de sua mão. (Rothwell e cols., 1982, p. 539.)

níveis mais baixos da hierarquia sensório-motora sem o envolvimento dos níveis superiores. Da mesma forma, as grandes empresas operam de modo mais eficiente se os funcionários não tiverem que falar com o presidente da empresa cada vez que se depararem com um problema simples.

■ A aprendizagem muda a natureza e o locus de controle sensório-motor

Quando uma empresa está começando, seu presidente toma cada decisão individual após considerá-la cuidadosamente. Entretanto, à medida que a empresa se desenvolve, muitas ações individuais são coordenadas em seqüências de procedimentos prescritos, conduzidos de forma rotineira pelo pessoal de níveis inferiores na hierarquia.

Mudanças semelhantes se processam durante a aprendizagem sensório-motora (ver Willingham, 1999). Nos estágios iniciais, cada resposta individual é realizada sob controle consciente. Então, após muita prática, as respostas individuais tornam-se

organizadas em seqüências de ação integradas e contínuas, que fluem suavemente e são ajustadas pelo *feedback* sensorial sem regulação consciente. Se você pensar por um momento sobre as habilidades sensório-motoras que já adquiriu (por exemplo, digitação, natação, tricô, basquetebol, dançar, tocar piano), irá perceber que a organização de respostas individuais em programas motores contínuos e a transferência de seu controle para níveis inferiores do sistema nervoso caracteriza a maior parte da aprendizagem sensório-motora.

■ Um modelo geral de funcionamento do sistema sensório-motor

A Figura 8.1 constitui modelo que ilustra vários princípios da organização do sistema sensório-motor; ela representa o arcabouço deste capítulo. Observe sua estrutura hierárquica, a segregação funcional dos níveis (por exemplo, do córtex motor secundário), as conexões paralelas entre os níveis e os numerosos caminhos de *feedback*.

Este capítulo concentra-se nas estruturas neuronais que desempenham funções importantes no controle do comportamento voluntário (como colher maçã). Ele começa no nível do córtex de associação e rastreia os principais sinais motores à medida que eles descem a hierarquia sensório-motora até os músculos esqueléticos, que finalmente realizam os movimentos.



Visite o módulo *The Beat Goes On*. Nesse módulo, Pínel demonstra importante característica do sistema sensório-motor.

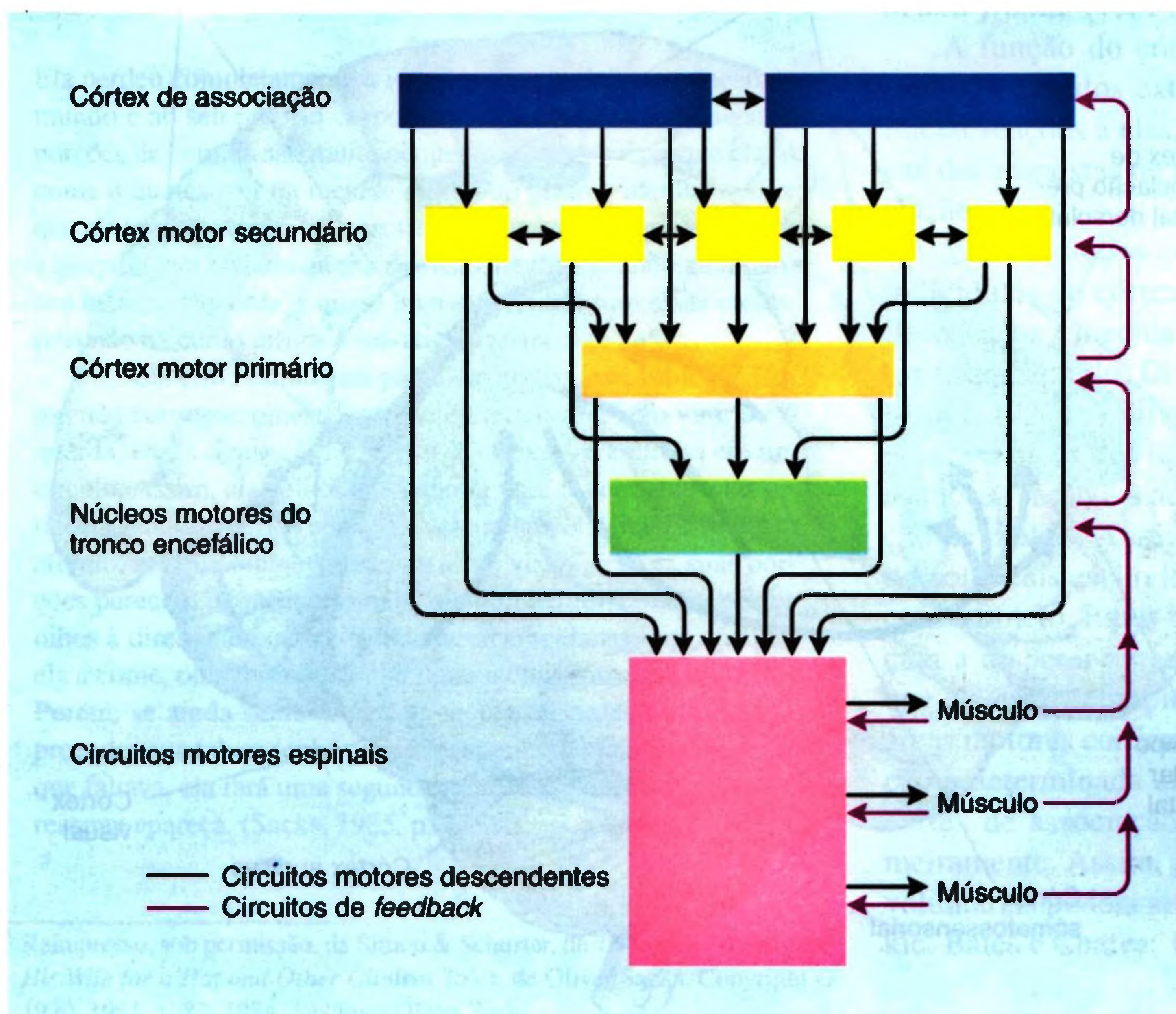


Figura 8.1 Modelo geral do sistema sensório-motor. Observe sua estrutura hierárquica, sua segregação funcional, seus caminhos descendentes paralelos e seus circuitos de *feedback*.

8.2 O córtex de associação sensório-motor

O córtex de associação está no topo da hierarquia sensório-motora. O córtex de associação sensório-motor possui duas áreas principais: o córtex parietal posterior e o córtex pré-frontal dorsolateral (ver Caminiti, Ferraina e Mayer, 1998). Os especialistas concordam que o córtex parietal posterior e o córtex pré-frontal dorsolateral são compostos por várias áreas. Estas desempenham funções diferentes (ver Fuster, 2000). Contudo, eles ainda não sabem qual a melhor maneira para dividi-las (ver Rushworth, 2000).

■ **Córtex de associação parietal posterior**

Antes que um movimento efetivo possa ser iniciado, são necessárias algumas informações. O sistema nervoso deve conhecer as posições originais das partes do corpo que devem mexer-se, além das posições de quaisquer objetos externos com que o corpo vá interagir. O **córtex de associação parietal posterior** desempenha papel importante na integração desses dois tipos de informações (ver Andersen e cols., 1997; Kalaska e cols., 1997). Você aprendeu no Capítulo 7 que o córtex parietal posterior é classificado como *córtex de associação* porque

recebe estímulo de entrada de mais de um sistema sensorial. Ele recebe informações dos três sistemas sensoriais, envolvidos na localização do corpo e de objetos externos no espaço: os sistemas visual, auditivo e somatossensorial. Grande parte do estímulo de saída do córtex parietal posterior vai para áreas do córtex motor localizadas no córtex frontal (ver Steinmetz, 1998): para o *córtex de associação pré-frontal dorsolateral*, para as várias áreas do *córtex motor secundário* e para o **campo ocular frontal** – pequena área do córtex pré-frontal que controla os movimentos dos olhos (ver Figura 8.2).

Lesões no córtex parietal posterior podem produzir vários déficits sensório-motores, incluindo na percepção e na memória de relações espaciais, no movimento preciso necessário para alcançar e pegar objetos, no controle do movimento dos olhos e na atenção (Steinmetz, 1998). Contudo, a apraxia e a negligência contralateral são as duas conseqüências mais marcantes de lesões.

A **apraxia** é um transtorno do movimento voluntário que não pode ser atribuído a um simples déficit motor (por exemplo, paralisia ou fraqueza) ou a nenhum déficit em compreensão ou motivação (ver Heilman, Watson e Rothi, 1997). Pa-

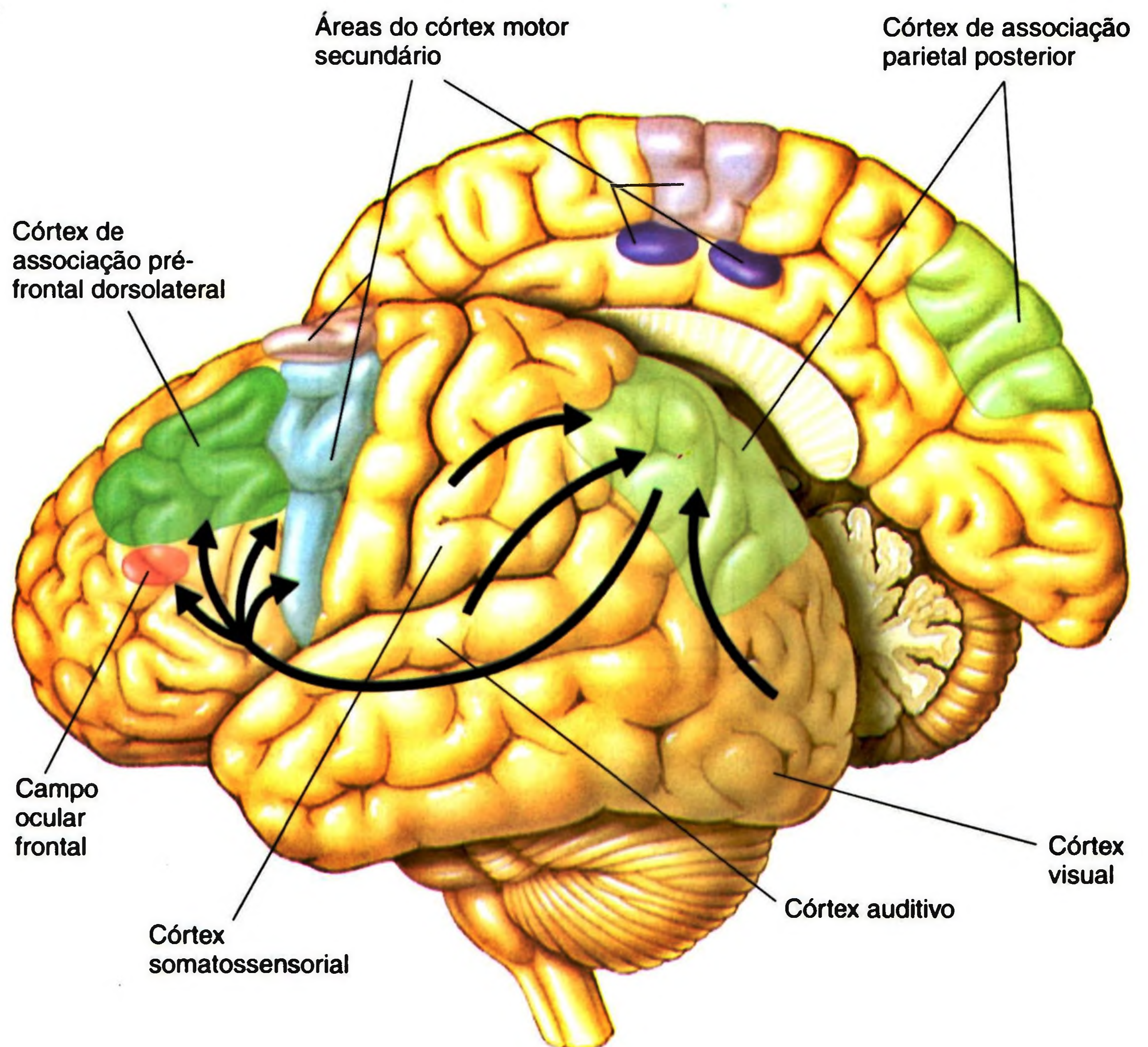


Figura 8.2 As principais vias corticais dos estímulos de entrada e de saída do córtex de associação parietal posterior. São apresentadas a superfície lateral do hemisfério esquerdo e a superfície medial do hemisfério direito.

cientes apráxicos têm dificuldade para realizar determinados movimentos quando lhes é solicitado, particularmente os que estão fora do contexto. Contudo, eles, muitas vezes, conseguem realizar os mesmos movimentos sob condições naturais, quando não estão pensando em fazê-los. Por exemplo, um carpinteiro apráxico sem dificuldade para martelar um prego no decorrer do seu trabalho pode não conseguir demonstrar tais movimentos quando lhe solicitam, em especial na ausência de martelo. Embora seus sintomas sejam bilaterais, a apraxia, com frequência, é causada por lesões unilaterais no lobo parietal posterior esquerdo ou em suas conexões.



A **negligência contralateral** é um distúrbio da capacidade do indivíduo responder a estímulos no lado do corpo oposto (contralateral) ao lado de lesão cerebral, na ausência de déficits sensoriais ou motores simples (ver Heilman, Watson e Valenstein, 1997). O distúrbio, em geral, está associado a grandes lesões do lobo parietal posterior direito (ver Weintraub e Mesulam, 1989). Por exemplo, a sra. S. passou a sofrer de negligência contralateral após AVC grave nas porções posteriores de seu hemisfério direito. Como muitos pacientes neuropsicológicos, ela desenvolveu formas de lidar com sua deficiência.



O que você acha que acontece quando um paciente com negligência visual inclina a cabeça para o lado? De maneira surpreendente, o campo de negligência não se inclina com a

O caso da sra. S., a mulher que andava em círculos

Ela perdeu completamente a idéia de “esquerda” em relação ao mundo e ao seu próprio corpo. Às vezes, ela reclama que suas porções de comida são muito pequenas, mas isso é porque ela só come o que estiver na metade direita do prato – não lhe ocorre que ele também tem o lado esquerdo. Às vezes, ela coloca batom e maquiagem no lado direito do rosto, negligenciando totalmente a metade esquerda: é quase impossível lidar com essas coisas, pois não há como dirigir a sua atenção para elas. . .

. . . Ela criou estratégias para lidar com o seu problema. Como não consegue olhar à esquerda diretamente, nem virar à esquerda, então o que ela faz é girar à direita – e à direita em um círculo. Assim, ela solicitou e ganhou uma cadeira de rodas giratória, e agora, se não consegue achar algo, ela gira à direita em círculo, até que o objeto apareça à sua vista. . . Se as suas porções parecem pequenas demais, ela vira à direita, mantendo os olhos à direita, até que a metade desaparecida apareça, quando ela a come, ou a metade dela, e sente menos fome do que antes. Porém, se ainda sentir fome, ou se pensar no assunto e compreender que talvez tenha percebido apenas a metade da metade que faltava, ela fará uma segunda rotação até que a quarta parte restante apareça. (Sacks, 1985, p. 73-74)¹

cabeça do paciente. Ele ainda negligencia estímulos visuais à esquerda, conforme definidos por coordenadas verticais do mundo real (isto é, gravitacional), e não à esquerda da cabeça inclinada (ver Figura 8.3).

Embora pacientes com negligência contralateral tendam a negligenciar estímulos visuais para a esquerda em coordenadas gravitacionais, isso não ocorre sempre. Sua negligência contralateral, às vezes, pode manifestar-se em relação a coordenadas baseadas em objetos externos. Considere a seguinte demonstração (ver Figura 8.3). Em uma condição, o experimentador, preso a uma roda em posição vertical, foi girado no sentido anti-horário. Nessa condição, o paciente teve mais dificuldade para reagir aos movimentos da mão direita do experimentador (embaixo) do que aos da mão esquerda. Em outra condição, o experimentador foi girado no sentido horário, e o paciente ainda teve mais dificuldade para responder à mão direita, apesar dela agora estar na posição superior. Em outro interessante estudo somatossensorial, verificou-se que pacientes com negligência contralateral respondiam melhor do que o normal a toques em sua mão esquerda se os seus braços estivessem cruzados (Aglioti, Smania e Peru, 1999).

■ **Córtex de associação pré-frontal dorsolateral**

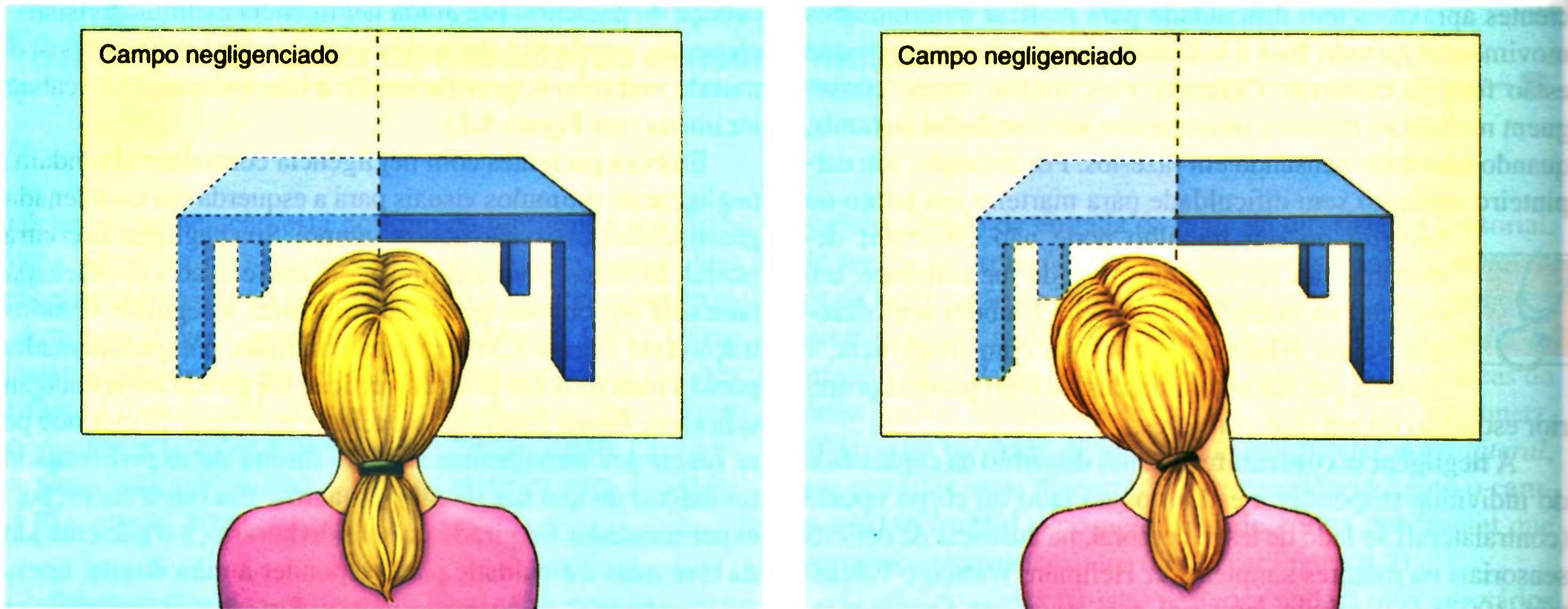
A outra grande área do córtex de associação com funções sensorio-motoras importantes é o **córtex de associação pré-frontal dorsolateral**. Ele recebe projeções do córtex parietal posterior e envia projeções para áreas do *córtex motor secundário*, para o *córtex motor primário* e para o *campo ocular frontal* (ver Figura 8.4).

A função do córtex pré-frontal dorsolateral parece ser avaliar estímulos externos (Christoff e Gabrielli, 2000) e a iniciar reações a eles. Essa idéia é apoiada pelas características das respostas de neurônios nessa área do córtex de associação.

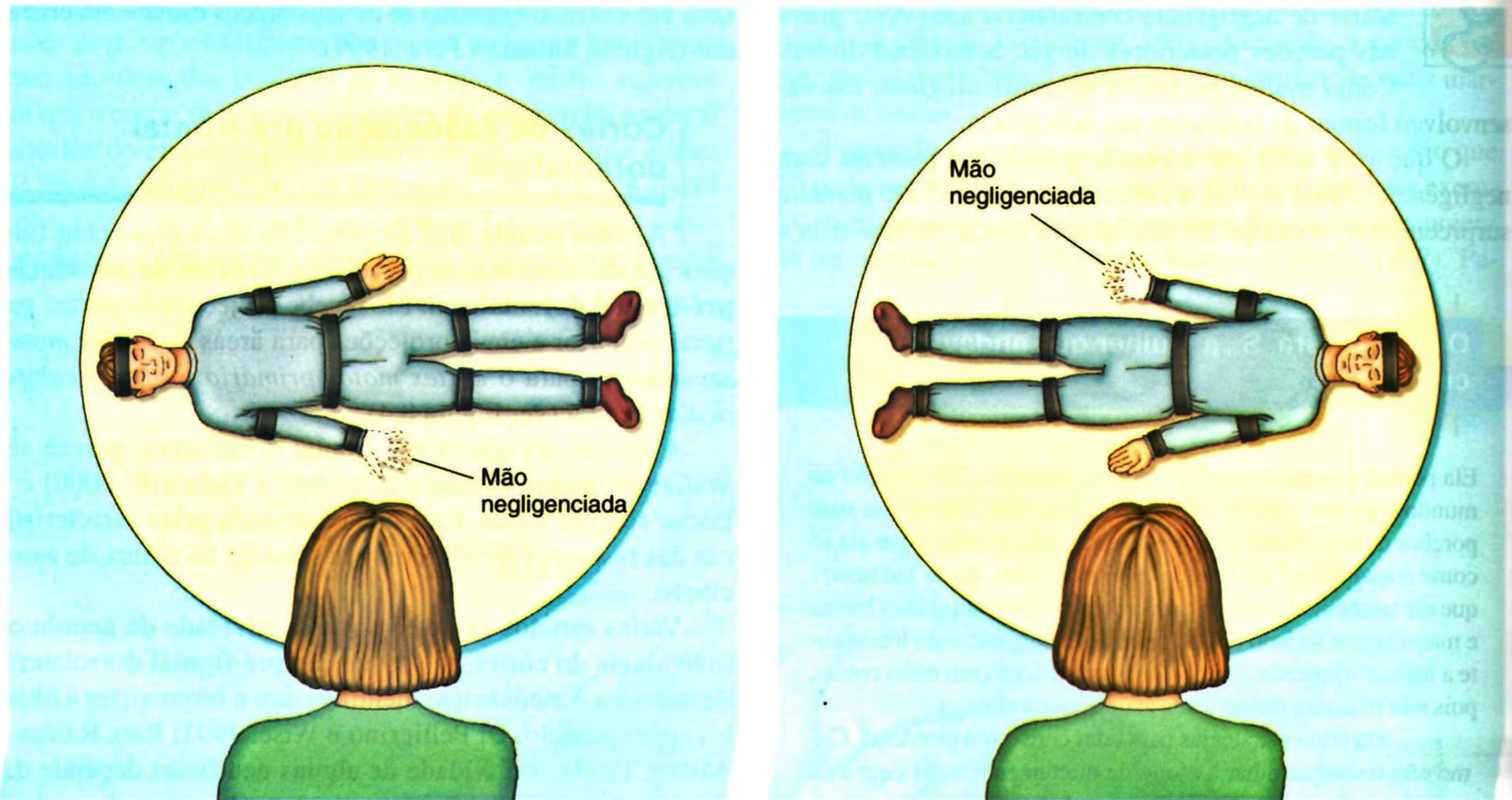
Vários estudos caracterizaram a atividade de neurônios individuais do córtex de associação pré-frontal dorsolateral de macacos à medida que identificavam e respondiam a objetos (por exemplo, Di Pelligrino e Wise, 1991; Rao, Rainer e Miller, 1997). A atividade de alguns neurônios depende das características dos objetos, a atividade de outros depende de sua localização e a de outros neurônios depende da combinação de ambas. A atividade de outros neurônios pré-frontais dorsolaterais está relacionada com a resposta e não com o objeto. Esses neurônios normalmente começam a disparar antes da resposta e continuam até que ela esteja completa. Há neurônios em todas as áreas motoras corticais que começam a disparar em antecipação a determinada atividade motora, mas os localizados no córtex de associação pré-frontal dorsolateral disparam primeiramente. Assim, parece que as decisões de iniciar ações voluntárias podem ser tomadas nessa área (ver Goldman-Rakic, Bates e Chafee, 1992).



¹ Reimpresso, sob permissão, da Simon & Schuster, de *The Man Who Mistook His Wife for a Hat and Other Clinical Tales*, de Oliver Sacks. Copyright © 1970, 1981, 1983, 1984, 1985 por Oliver Sacks.



A negligência contralateral, às vezes, manifesta-se em relação a coordenadas gravitacionais.



A negligência contralateral, às vezes, manifesta-se em relação a coordenadas baseadas nos objetos.

Figura 8.3 A negligência contralateral, às vezes, manifesta-se em relação a coordenadas gravitacionais, e, às vezes, em relação a coordenadas baseadas nos objetos.

8.3

O córtex motor secundário

As áreas do **córtex motor secundário** recebem grande parte de seu estímulo de entrada do córtex de associação e enviam grande parte de seu estímulo de saída para o córtex motor primário (ver Figura 8.5). Por muitos anos, apenas duas áreas do córtex

motor secundário eram conhecidas: a área motora suplementar e o córtex pré-motor. Essas duas grandes áreas são claramente visíveis na superfície lateral do lobo frontal, anterior ao *córtex motor primário*. A **área motora suplementar** recobre o topo do lo-

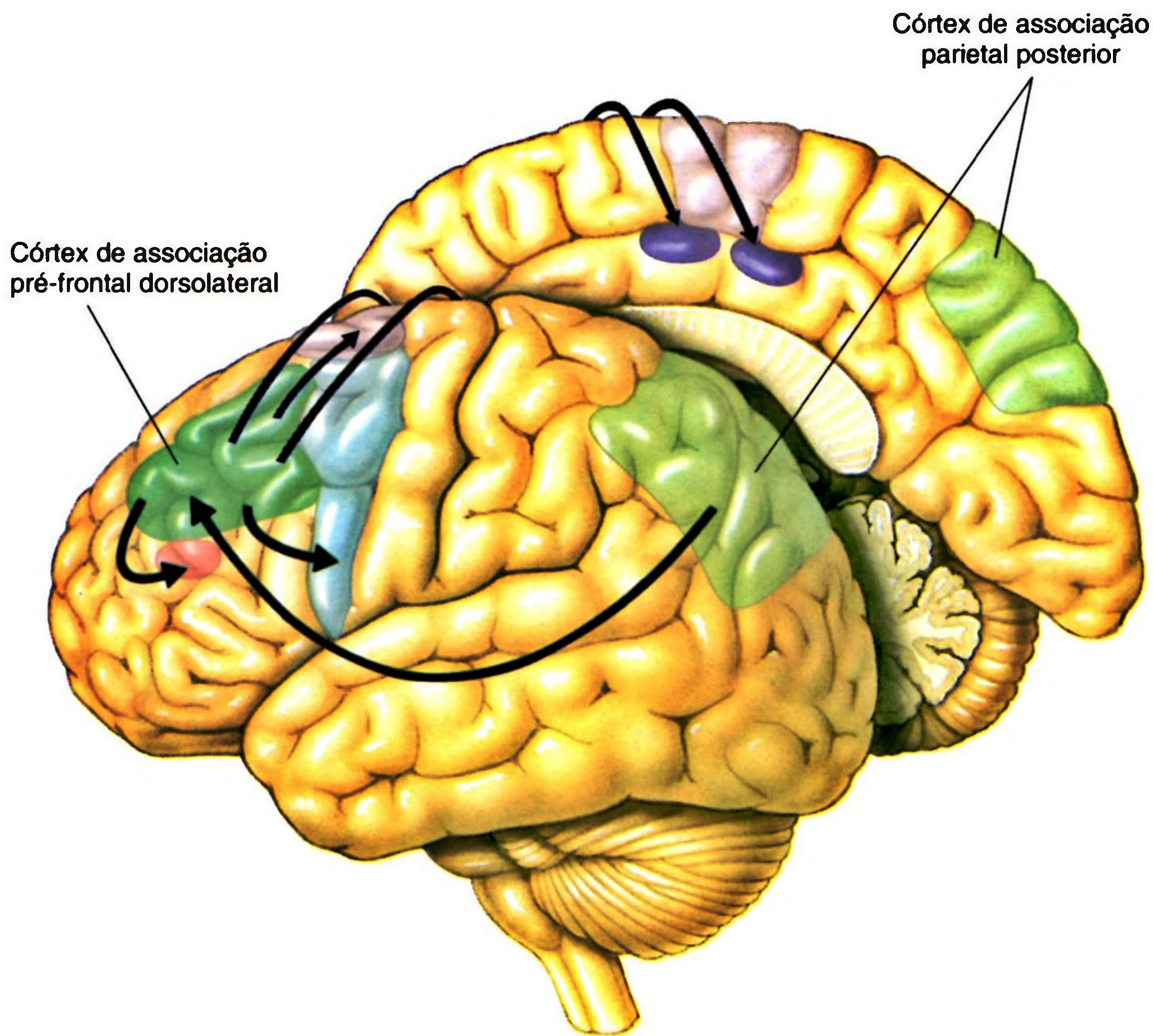
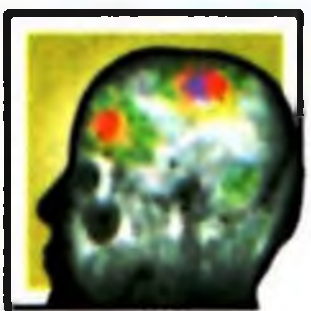


Figura 8.4 Os principais caminhos corticais de estímulos de entrada e de saída do córtex de associação pré-frontal dorsolateral. São apresentadas a superfície lateral do hemisfério esquerdo e a superfície medial do hemisfério direito.

bo frontal e se estende até a sua superfície medial na fissura longitudinal. Já o **córtex pré-motor** corre em uma faixa da área motora suplementar para a fissura lateral. Contudo, foram descobertas duas outras áreas do córtex motor secundário – as **áreas motoras cinguladas** – no córtex do giro cingulado de cada hemisfério, ventrais à área motora suplementar. A Figura 8.5 mostra a localização da área motora suplementar, do córtex pré-motor e das duas áreas motoras cinguladas.

As áreas do córtex motor secundário são anatomicamente semelhantes entre si nos quatro aspectos seguintes: (1) enviam muitos de seus axônios para o córtex motor primário; (2) recebem axônios de volta do córtex motor primário; (3) são conectadas de forma recíproca com as outras áreas do córtex motor secundário; e (4) enviam axônios diretamente para os circuitos motores do tronco encefálico. Elas são semelhantes do ponto de vista funcional nos três aspectos seguintes: (1) a estimulação elétrica de determinados pontos dentro de cada área do córtex motor secundário resulta em movimentos complexos do corpo; (2) os neurônios em cada área do córtex motor secundário disparam antes e durante respostas motoras voluntárias; e (3) movimentos de um lado do corpo frequentemente estão associados à ativação de cada área do córtex motor secundário em ambos os hemisférios.

De modo geral, acredita-se que as áreas do córtex motor secundário estejam envolvidas na programação de padrões específicos de movimentos. Evidências dessa função provêm de vários estudos com imagem cerebral cujos padrões de atividade do cérebro foram medidos enquanto o indivíduo imagina realizar uma de-



terminada série de movimentos ou planeja realizá-la. Os resultados de cada um desses estudos variaram amplamente, dependendo das instruções específicas e dos movimentos-alvo que empregaram. Com frequência, são observados aumentos bilaterais de atividade em várias áreas do córtex motor secundário (ver Jeanerod e Decety, 1995; Roland e Zilles, 1996). Parsons e colaboradores (1995) verificaram que houve maior atividade em TEP na área motora suplementar, no córtex pré-motor e nas áreas motoras cinguladas enquanto os indivíduos imaginavam segurar ou catar um objeto.

Embora, normalmente, considere-se que a função geral do córtex motor secundário seja programar vários movimentos em seqüências complexas de comportamento, estudos com TEP verificaram grande ativação nas várias áreas do córtex motor secundário durante a repetição de resposta simples (bater os dedos). Isso deveria implicar pouco ou nenhum seqüenciamento de respostas (Roland e Zilles, 1996). Seqüências complexas de movimentos não ativam áreas adicionais do córtex motor secundário, mas produzem mais atividade nas áreas.

À parte das semelhanças entre as áreas do córtex motor secundário, a maioria dos estudos concentrou-se em descobrir suas diferenças. Em geral, considera-se que o córtex motor secundário possua áreas diferentes porque elas desempenham papéis diferentes no planejamento, na programação e na geração de movimento. Ainda que várias teorias tenham sido propostas para explicar as diferenças funcionais entre várias áreas do córtex motor secundário, nenhuma delas recebeu apoio consistente (ver Roland e Zilles, 1996; Tanji, 1996).

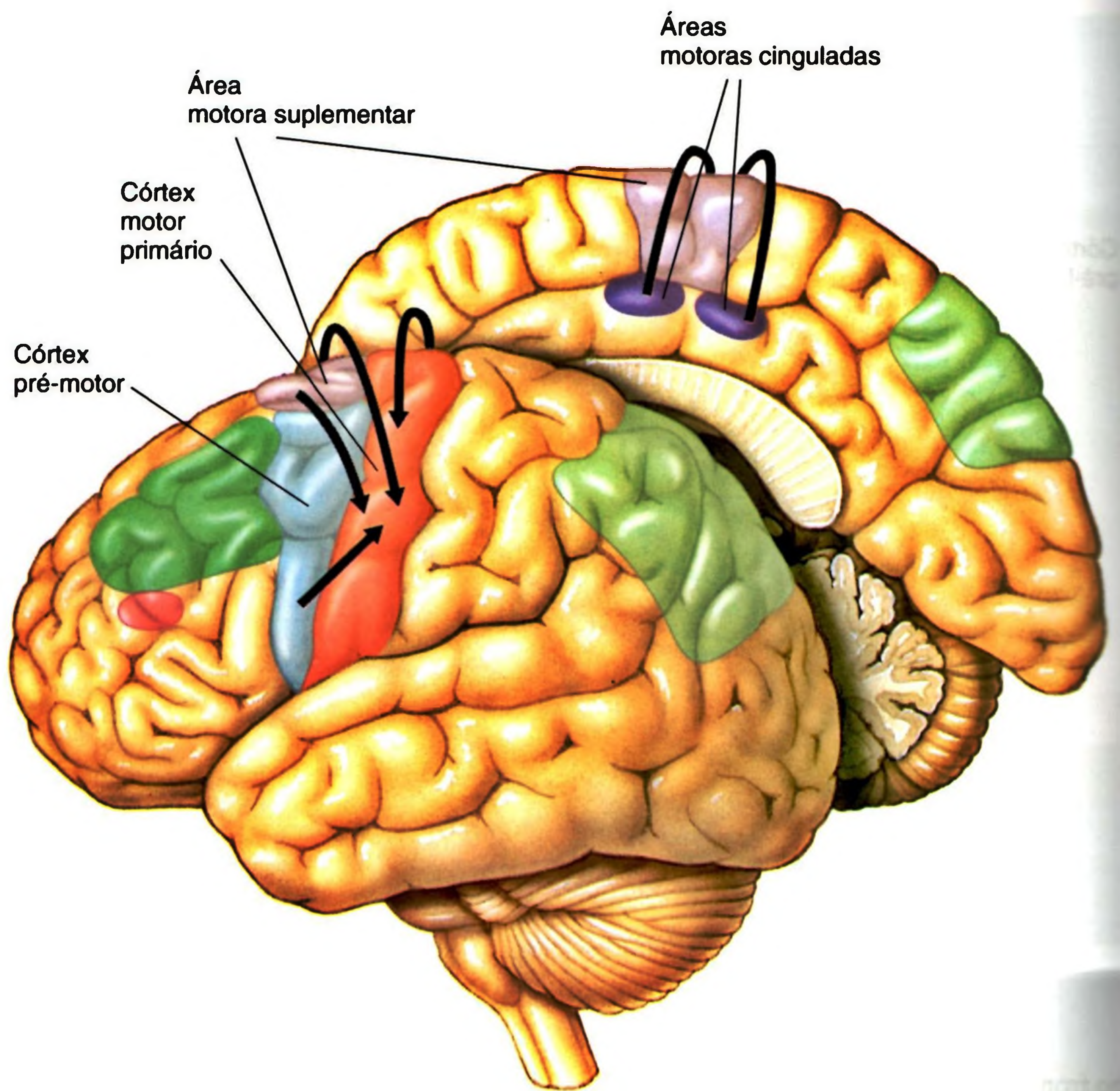


Figura 8.5 Quatro áreas do córtex motor secundário – a área motora suplementar, o córtex pré-motor e as duas áreas motoras cinguladas – e seu estímulo de saída para o córtex motor primário. São apresentadas a superfície lateral do hemisfério esquerdo e a superfície medial do hemisfério direito.

Linha de pesquisa interessante sobre o córtex pré-motor tem se concentrado em como ele codifica relações espaciais (Graziano e Gross, 1998). Muitos neurônios pré-motores respondem ao tato. Cada um tem um campo receptivo somatossensorial em determinada parte do corpo. Muitos desses neurônios também respondem ao estímulo de entrada visual. Portanto, são chamados de *neurônios bimodais* (neurônios que podem ser afetados por duas modalidades diferentes de estímulo). O campo receptivo visual do neurônio bimodal sem-

pre é adjacente ao seu campo receptivo somatossensorial. Por exemplo, se um neurônio bimodal tiver o seu campo receptivo somatossensorial na mão esquerda, o seu campo receptivo visual será normalmente no espaço adjacente à mão esquerda. De forma notável, o campo receptivo visual permanece ao lado da mão esquerda, independentemente de onde a mão esquerda está ou onde os olhos estão concentrados. Claramente, um neurônio desse tipo programa movimentos da mão esquerda.

8.4 O córtex motor primário

O **córtex motor primário** está localizado no *giro pré-central* do lobo frontal (ver Figuras 8.5 e 8.6). Ele é o principal ponto de convergência de sinais sensório-motores corticais e o principal ponto de partida dos sinais sensório-motores do córtex cerebral.

Em 1937, Penfield e Boldrey mapearam o córtex motor primário de pacientes humanos conscientes durante neurocirurgias, aplicando estimulação elétrica em vários pontos da superfície cortical. Tal mapeamento contou ainda com a observação de qual parte do corpo se movia em resposta a cada estimu-

lação. Eles verificaram que o córtex motor primário está organizado de forma somatotópica. O *layout somatotópico* (organizado conforme o mapa do corpo) do córtex motor primário humano é normalmente chamado de **homúnculo motor** (ver Figura 8.6). Observe que a maior parte do córtex motor primário controla partes do corpo capazes de realizar movimentos complexos, como as mãos e a boca.

As pesquisas mais recentes exigiram revisão importante do homúnculo motor proposto originalmente por Penfield e

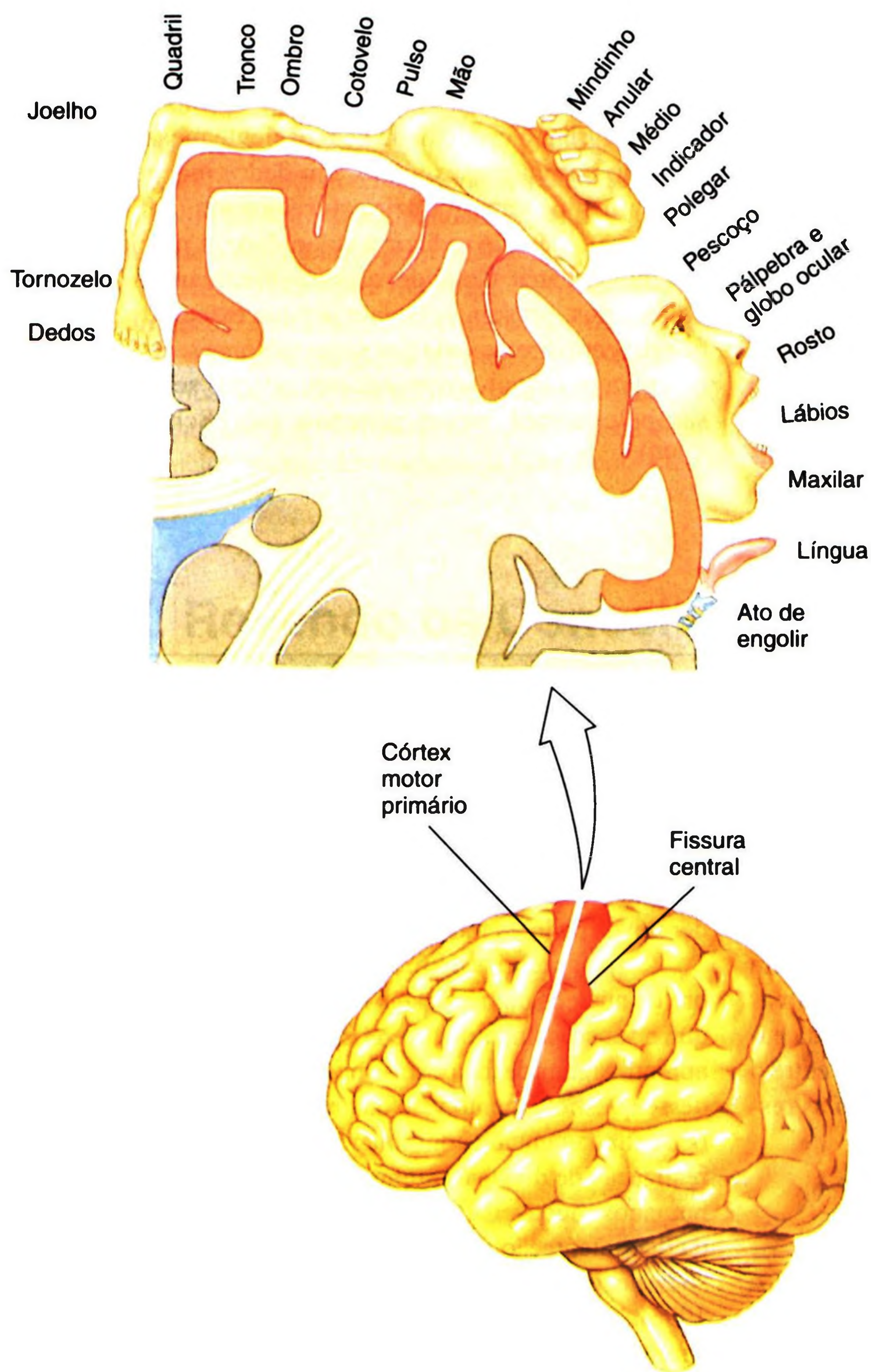


Figura 8.6 O homúnculo motor: o mapa somatotópico do córtex motor primário humano. A estimulação de pontos no córtex motor primário produz movimentos simples nas partes do corpo indicadas. (Adaptada de Penfield e Rasmussen, 1950.)

Boldrey, em relação às áreas das mãos. Registros de neurônios individuais do córtex motor primário de macacos, obtidos enquanto eles realizavam movimentos com os dedos, revelaram que o controle do movimento de qualquer dedo dependia da atividade de uma rede de neurônios que se distribui amplamente pela área do córtex motor primário e que se concentra nas mãos, em vez de localizar-se em uma área isolada somatotopicamente para os dedos (Schieber e Hibbard, 1993). Padrão semelhante também foi documentado na área das mãos do córtex motor primário de humanos com o uso de IRMf (Sanes e cols., 1995). Além disso, pequenas lesões na área das mãos do córtex motor primário de humanos (Schieber, 1999) e de macacos (Schieber e Poliakov, 1998) nunca perturbam a atividade de determinado dedo de forma seletiva. Atualmente, sabe-se que a área do córtex motor primário que

controla qualquer dedo é grande e se sobrepõe a áreas que controlam outros dedos.

Cada área geral do córtex motor primário controla os movimentos de determinados grupos de músculos. Cada uma delas recebe *feedback* somatossensorial por meio do córtex somatossensorial de receptores localizados nesses músculos e nas articulações por eles influenciadas. Uma exceção interessante a esse padrão geral de *feedback* foi descrita em macacos: eles possuem duas áreas para as mãos no córtex motor primário de cada hemisfério. Uma delas recebe estímulo de entrada de receptores localizados na pele, em vez de músculos e articulações. Presume-se que essa adaptação facilite a **estereognose** – processo de identificar objetos pelo tato. Feche os olhos e explore um objeto com suas mãos. Observe como a estereognose depende de uma interação complexa entre

respostas motoras e estimulação somatossensorial que elas produzem.

Os neurônios da área dos braços do córtex motor primário disparam de forma máxima quando o braço aponta em determinada direção; cada neurônio tem uma direção preferencial. Georgopoulos (1995) dissociou as direções da força e do movimento, aplicando forças externas nos braços de macacos enquanto estes apontavam para várias direções. O disparo de neurônios do córtex motor primário estava correlacionado com a direção do movimento resultante, e não com a direção da força gerada para produzi-lo. Cada neurônio disparava o máximo durante e um pouco antes de movimentos em direção preferencial, mas também disparava para movimentos em outras direções. Quanto mais próximas da direção preferencial, mais ele disparava.

Lesões graves no córtex motor primário humano têm menos efeitos do que se poderia esperar, devido ao fato de que esse córtex é o principal ponto de partida de fibras motoras do córtex cerebral. Lesões grandes no córtex motor primário podem perturbar a capacidade de o paciente mexer determinada parte do corpo (por exemplo, um dedo) independentemente dos outros, podem produzir **astereognosia** (déficits em esteereognose), além de reduzir a velocidade, a precisão e a força dos movimentos. Contudo, elas não eliminam os movimentos voluntários, presumivelmente porque existem vias que descem diretamente das áreas motoras secundárias para os circuitos motores subcorticais sem passar pelo córtex motor primário (ver Schwartz, 1994).



8.5

O cerebelo e os núcleos da base



O cerebelo e os núcleos da base (ver Figuras 3.23 e 3.31) são estruturas sensório-motoras importantes, mas nenhuma delas é parte relevante da via pela qual os sinais descem através da hierarquia sensório-motora. Em vez disso, tanto o cerebelo quanto os núcleos da base interagem com diferentes níveis da hierarquia sensório-motora; ao fazê-lo, coordenam e modulam suas atividades. Acredita-se que as interconexões entre as áreas sensoriais e motoras por meio do cerebelo e dos núcleos da base sejam a razão pela qual lesões em conexões corticais entre o córtex visual e as áreas motoras frontais não eliminam as respostas visualmente orientadas (Glickstein, 2000).

manter posturas estáveis (como ficar de pé), e as tentativas para isso geram tremores. Também ocorrem graves perturbações no equilíbrio, no modo de andar, na fala e no controle dos movimentos oculares. Por isso, é praticamente impossível aprender novos padrões motores.

Como as teorias do funcionamento cerebelar, as teorias sobre os núcleos da base estão evoluindo. A visão tradicional de que o funcionamento do cerebelo limita-se ao controle fino e à aprendizagem de respostas motoras foi questionada. A base desse questionamento veio da observação da atividade do cerebelo, fundamentada com imagem cerebral funcional durante a realização de diversas tarefas cognitivas não-motoras por seres humanos saudáveis (Allen e cols., 1997; Lotz e cols., 1999), e da documentação de déficits cognitivos em pacientes com lesões no cerebelo (Townsend e cols., 1999; Tucker e cols., 1996). Várias teorias alternativas foram propostas, mas as mais simples delas tendem a argumentar que o cerebelo atua no controle fino e na aprendizagem de respostas motoras da mesma forma que atua no controle fino e na aprendizagem de respostas motoras (Leiner, Leiner e Dow, 1995).

O cerebelo

A complexidade do cerebelo é sugerida pela sua estrutura. Embora constitua apenas 10% da massa do cérebro, ele contém mais da metade de seus neurônios (ver Goldowitz e Hamre, 1998; Voogd e Glickstein, 1998). O cerebelo recebe informações dos córtices motores primário e secundário sobre sinais motores descendentes que saem dos núcleos motores do tronco encefálico, o *feedback* de respostas motoras vem pelos sistemas vestibular e somatossensorial. Acredita-se que o cerebelo compare essas três fontes de estímulo de entrada e corrija os movimentos que se desviam de seu rumo inicial (ver Ebner, 1998; Serrien e Weisendanger, 1999). Realizando essa função, acredita-se que ele desempenhe papel importante na aprendizagem motora (ver Raymond, Lisberger e Mauk, 1996; Thach, 1996).

As conseqüências de lesões cerebelares difusas são devastadoras para o funcionamento motor. O paciente perde a capacidade de controlar, de forma precisa, a direção, a força, a velocidade e a amplitude dos movimentos, além da capacidade de adaptar padrões de estímulos de saída motores a condições mutáveis. É difícil



Os núcleos da base

Os núcleos da base não contêm tantos neurônios quanto o cerebelo. De certa forma, no entanto, são mais complexos. Ao contrário do cerebelo, organizado sistematicamente em lobos, colunas e camadas, os núcleos da base formam um conjunto heterogêneo complexo de núcleos interconectados (ver Graybiel e cols., 1994).

A anatomia dos núcleos da base sugere que, como o cerebelo, eles desempenhem função modulatória. Eles não contribuem com fibras para os caminhos motores descendentes; em vez disso, fazem parte de *loops* neurais que recebem estímulos de entra-

da de várias áreas corticais e os transmitem de volta por meio do tálamo para as várias áreas do córtex motor (ver Goldman-Rakic e Selemon, 1990; Middleton e Strick, 1994).

As teorias do funcionamento dos núcleos da base foram modificadas – da mesma forma que as teorias do funcionamento do cerebelo. A visão tradicional dos núcleos da base era de que, assim como o cerebelo, desempenham papel na modulação do estímulo de saída motor – por exemplo, no seqüenciamento de movimentos (Aldridge e Berridge, 1998). Essa visão foi bastante ampliada. Atualmente, acredita-se que os núcleos da base estejam envolvidos em várias funções cognitivas, além de seu papel na modulação do estímulo de saída neuronal (ver Brown, Schneider e Lidsky, 1997; Graybiel, 1995). Essa visão expandida do funcionamento dos núcleos da base é consisten-

te com o fato de que eles são projetados para áreas corticais conhecidas por suas funções cognitivas (ver Wichmann e DeLong, 1996).

Em experimentos com ratos, observou-se que os núcleos da base participam da aprendizagem de respostas corretas a associações aprendidas, um tipo de aprendizagem de resposta que caracteristicamente melhora gradualmente a cada tentativa (McDonald e White, 1993). Entretanto, as funções cognitivas dos núcleos da base parecem não se limitar a essa forma de aprendizagem de respostas. Por exemplo, pacientes com lesões nos núcleos da base, com frequência, apresentam dificuldade para resolver quebra-cabeças complexos, que exijam pressionar uma única tecla para indicar a resposta correta (ver Knowlton, Mangels e Squire, 1996).



Revendo os Conceitos Aprendidos

Você está pronto para continuar a sua descida pelos circuitos sensório-motores da medula espinal? Este é um bom lugar para fazer uma pausa para avaliar o seu conhecimento dos circuitos sensório-motores do córtex, do cerebelo e dos núcleos da base, completando as seguintes afirmações. As respostas corretas são fornecidas ao final do teste. Antes de continuar, revise o material relacionado com as suas respostas incorretas e omissões.

- O estímulo de entrada visual, auditivo e somatossensorial converge no córtex de associação _____.
- Uma pequena área do córtex frontal chamada _____ frontal desempenha papel importante no controle do movimento dos olhos.
- A negligência contralateral frequentemente está associada a grandes lesões no lobo _____ direito.
- O córtex pré-frontal _____ parece desempenhar papel importante no início de respostas voluntárias complexas.
- A área motora secundária situada dorsalmente ao córtex pré-motor que está muito escondida na superfície medial de cada hemisfério é a _____.
- A maior parte do estímulo de entrada sensorial direto para a área motora suplementar vem do sistema _____.
- A maior parte do estímulo de entrada sensorial direto para o córtex pré-motor vem do sistema _____.
- O córtex _____ é o principal ponto de partida de sinais motores do córtex cerebral para níveis inferiores da hierarquia sensório-motora.
- A área do pé do homúnculo motor está na fissura _____.
- Embora o _____ constitua apenas 10% da massa do cérebro, ele contém mais da metade dos seus neurônios.
- Os _____ fazem parte de *loops* neurais que recebem estímulo de entrada de várias áreas corticais e o transmitem de volta para várias áreas do córtex motor por meio do tálamo.
- Embora ambos sejam considerados estruturas motoras, lesões no _____ ou nos _____ produzem déficits cognitivos.

Respostas: (1) parietal posterior, (2) campo ocular, (3) parietal, (4) dorsal lateral, (5) área motora suplementar, (6) somatossensorial, (7) visual, (8) motor primário, (9) longitudinal, (10) cerebelo, (11) núcleos da base, (12) cerebelo; núcleos da base.

8.6

As vias motoras descendentes

Os sinais neuronais são conduzidos do córtex motor primário para os neurônios motores da medula espinal por quatro vias. Duas vias descem na região *dorsolateral* da medula espinal, e dois em sua região *ventromedial*. Tais vias agem em conjunto no controle de movimentos voluntários (ver Iwaniuk e Whishaw, 2000)

O trato corticospinal dorsolateral e o trato corticorubrospinal dorsolateral

Um grupo de axônios que vem do córtex motor primário desce pelas *pirâmides medulares* – duas protuberâncias localizadas na superfície ventral da medula – faz uma decussação e

continua a descer na substância branca dorsolateral contralateral. Esse grupo de axônios constitui o **trato corticospinal dorsolateral**. Os mais notáveis dentre esses neurônios são as **células de Betz** – neurônios piramidais extremamente grandes do córtex motor primário, cujos axônios terminam nas regiões inferiores da medula espinal, em neurônios motores que se projetam para os músculos das pernas. Acredita-se que eles sejam o meio pelo qual exercemos controle voluntário rápido e forte sobre as nossas pernas.

A maioria dos axônios do caminho corticospinal dorsolateral faz sinapse com pequenos interneurônios da massa cinzenta espinal. Esses, por sua vez, que fazem sinapse com neurônios motores de músculos distais dos pulsos, mãos, dedos das mãos e dos pés. Os primatas e os poucos outros mamíferos que conseguem mover os dedos das mãos de forma independente (como hamsters e guaxinins) possuem neurônios do trato corticospinal dorsolateral que fazem sinapse diretamente com os neurônios motores dos dedos de suas mãos (ver Porter e Lemon, 1993).

Um segundo grupo de axônios que desce do córtex motor primário faz sinapse no **núcleo rubro** do mesencéfalo. Os axônios dos neurônios do núcleo rubro fazem uma decussação e descem pela medula, onde alguns deles terminam nos núcleos dos nervos cranianos que controlam os músculos do rosto. O resto continua a descer na porção dorsolateral da medula espinal. Esse caminho é chamado de **trato corticorrubrospinal dorsolateral** (*rubro* refere-se ao núcleo rubro). Os axônios do trato corticorrubrospinal dorsolateral fazem sinapse com interneurônios que, por sua vez, fazem sinapse com neurônios motores, que se projetam para os músculos distais dos braços e pernas.

As duas divisões da via motora dorsolateral – o trato corticospinal dorsolateral direto e o trato corticorrubrospinal dorsolateral indireto – são ilustrados de forma esquemática na Figura 8.7.

■ As vias descendentes ventromediais

Assim como há duas divisões principais na via motora dorsolateral, uma direta (o trato corticospinal) e uma indireta (o trato corticorrubrospinal), existem duas grandes divisões da via motora ventromedial: uma direta e uma indireta. A via ventromedial direta é o **trato corticospinal ventromedial**; e a indireta – que você pode inferir a partir de seu nome estranho, mas descritivo – é o **trato córtico-tronco encefálico-espinal ventromedial**.

Os axônios longos do trato corticospinal ventromedial descem ipsilateralmente do córtex motor primário diretamente para as áreas ventromediais da substância branca espinal. À medida que cada axônio desce, ele se ramifica de forma difusa e inerva os circuitos de interneurônios em vários segmentos espinais diferentes em ambos os lados da substância cinzenta espinal.

O trato córtico-tronco encefálico-espinal compreende os axônios do córtex motor que alimentam uma complexa rede de estruturas do tronco encefálico. Então, os axônios de alguns

dos neurônios dessa complexa rede motora do tronco encefálico descem bilateralmente na porção ventromedial da medula espinal. Cada lado conduz sinais dos dois hemisférios, e cada neurônio faz sinapse com interneurônios de diversos segmentos diferentes da medula espinal. Por conta disso, materializa-se o controle dos músculos proximais do tronco e dos membros.

Que estruturas do tronco encefálico interagem com o trato córtico-tronco encefálico-espinal? Existem quatro estruturas principais: (1) o **teto**, que recebe informações auditivas e visuais sobre a localização espacial; (2) o **núcleo vestibular**, que recebe informações sobre o equilíbrio de receptores localizados nos canais semicirculares do ouvido interno; (3) a **formação reticular**, que, entre outras coisas, contém programas motores para movimentos comuns em espécies complexas, como caminhar, nadar e pular; e (4) os núcleos motores dos nervos cranianos que controlam os músculos do rosto.

As duas divisões da via ventromedial descendente – o trato corticospinal ventromedial direto e o trato córtico-tronco encefálico-espinal ventromedial indireto – estão ilustradas na Figura 8.8.

■ Comparação entre as duas vias motoras dorsolaterais e as duas vias motoras ventromediais

As vias descendentes dorsolaterais e ventromediais são semelhantes no sentido de que cada uma delas é composta por dois tratos principais, um cujos axônios descem diretamente para a medula espinal e outro cujos axônios fazem sinapse no tronco encefálico com outros neurônios que descem para a medula espinal. Entretanto, os dois tratos dorsolaterais diferem dos dois ventromediais em dois aspectos principais:

1. Os dois tratos ventromediais são muito mais difusos. Muitos dos seus axônios inervam interneurônios nos dois lados da substância cinzenta espinal e em diversos segmentos diferentes, ao passo que os axônios dos dois tratos dorsolaterais terminam na metade contralateral de um dos segmentos da medula espinal, às vezes diretamente em um neurônio motor.
2. Os neurônios motores ativados pelos dois tratos ventromediais projetam-se para músculos proximais do tronco e dos membros (por exemplo, os músculos dos ombros), ao passo que os neurônios motores ativados pelos dois tratos dorsolaterais projetam-se para músculos distais (por exemplo, os músculos dos dedos).

Como todos os quatro tratos motores descendentes originam-se no córtex cerebral, presume-se que todos mediem o movimento voluntário. Contudo, grandes diferenças verificadas em suas rotas e destinos sugerem que eles desempenhem funções diferentes. Essa diferença foi demonstrada primeiramente em dois experimentos relatados por Lawrence e Kuypers, em 1968.

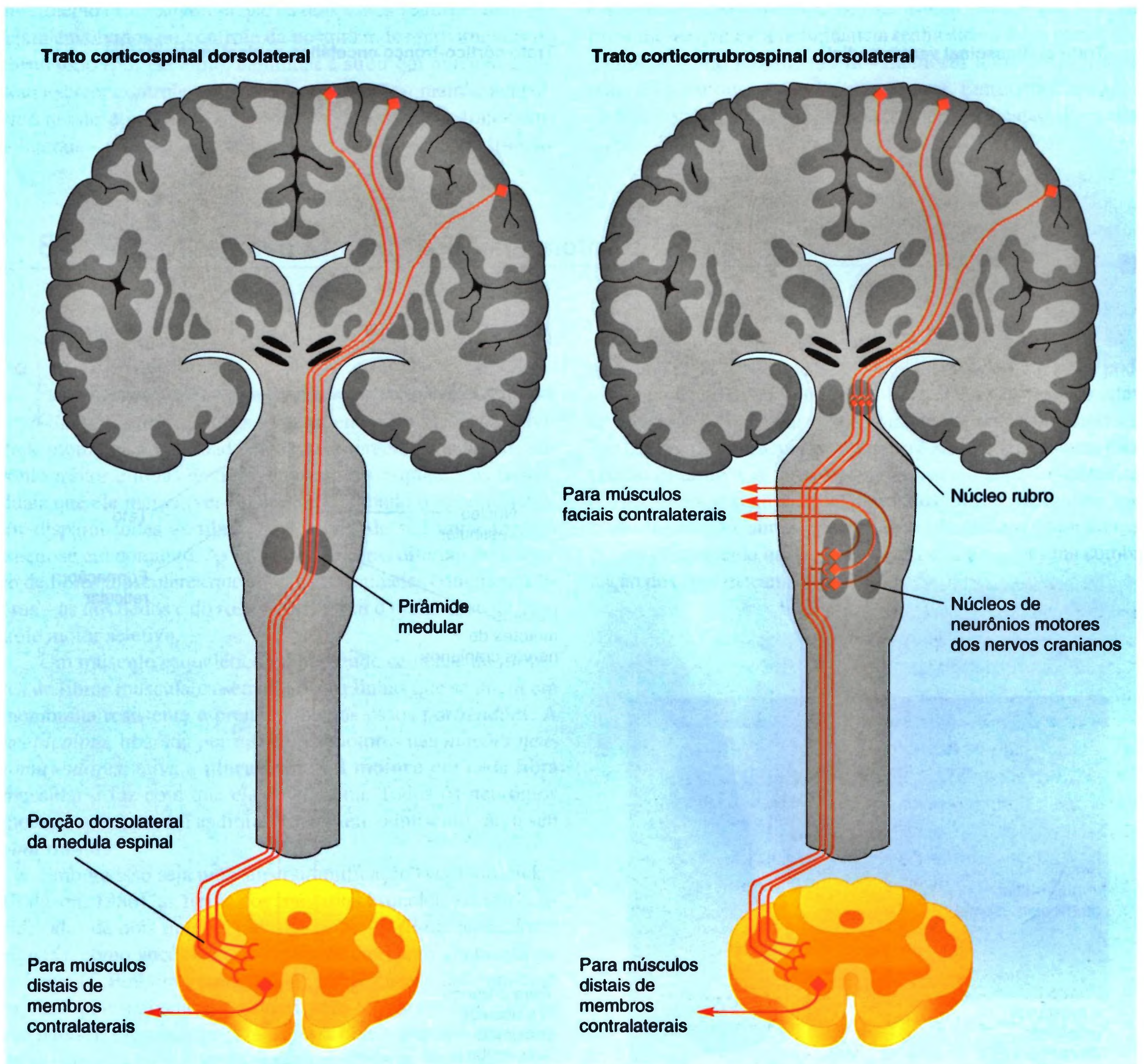


Figura 8.7 As duas divisões da via motora dorsolateral: o trato corticospinal dorsolateral e o trato motor corticorrubrospinal. São apresentadas apenas as projeções de um hemisfério.

Em seu experimento com macacos, Lawrence e Kuypers (1968a) seccionaram os tratos corticospinais dorsolaterais esquerdo e direito nas pirâmides medulares, logo acima da decussação dos tratos. Após a cirurgia, os macacos conseguiam ficar de pé, caminhar e subir em objetos de forma normal; porém, sua capacidade de usar os membros para outras atividades ficou comprometida. Por exemplo, seus movimentos para alcançar objetos eram fracos e mal-direcionados, particularmente nos primeiros dias após a cirurgia. Embora tenha havido melhora substancial na capacidade dos macacos de alcançar objetos nas semanas seguintes, dois outros déficits permaneceram inalterados. Em primeiro lugar, eles nunca recuperaram a capacidade de mover os dedos de forma inde-



pendente. Quando pegavam pedaços de comida, usavam os dedos como uma unidade, como se estivessem colados. E em segundo, eles nunca recuperaram a capacidade de soltar os objetos de suas mãos; como resultado, quando pegavam um pedaço de comida, eles precisavam procurar por ele em suas mãos, como um porco procurando comida na terra. Em razão deste último problema, é notável que eles não tivessem dificuldade para largar as barras da jaula quando subiam nelas. Isso é importante em virtude de mostrar que a mesma resposta em contextos diferentes pode ser controlada por diferentes partes do sistema nervoso central.

Num segundo experimento, Lawrence e Kuypers (1968b) fizeram cortes adicionais nos macacos cujos tratos corticospinais

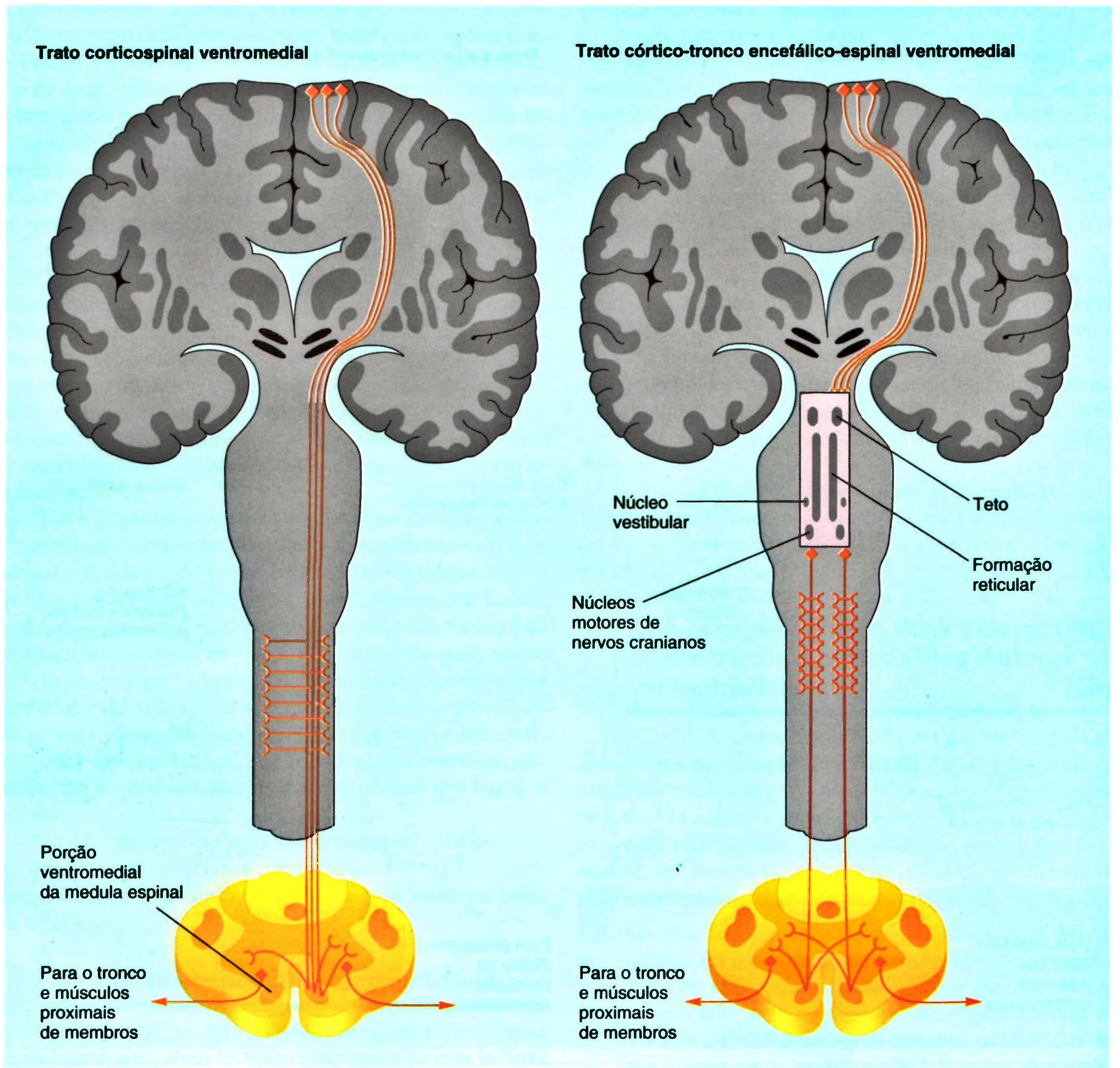


Figura 8.8 As duas divisões da via motora ventromedial: o trato corticospinal ventromedial e o trato córtico-tronco encefálico-espinal ventromedial. São apresentadas as projeções de apenas um hemisfério.

nais dorsolaterais já haviam sido cortados no primeiro experimento. O trato corticospinal dorsolateral foi cortado em um grupo de macacos. Eles conseguiram ficar de pé, caminhar e subir em objetos após o segundo corte. Porém, quando estavam sentados, seus braços ficavam pendurados sem firmeza (lembre-se de que os macacos usam os braços para levantar e caminhar). Nos poucos casos em que os macacos usaram um braço para pegar algo, eles o fizeram como um rastelo preso a uma corda – jogando-o do ombro e usando-o para arrastar pequenos objetos de interesse para perto de si.

No outro grupo de macacos do segundo experimento, foram feitos cortes em seus dois tratos ventromediais. Em comparação

com o primeiro grupo, estes apresentaram anomalias severas de postura: eles tinham grande dificuldade para caminhar ou sentar. Se conseguissem sentar ou levantar sem agarrar-se às barras da jaula, a menor perturbação, como um ruído alto, muitas vezes os fazia cair. Embora conseguissem usar os braços um pouco, o corte adicional dos seus dois tratos ventromediais havia eliminado sua capacidade de controlar os braços. Quando se alimentavam, eles o faziam com o cotovelo e por meio de movimentos realizados com toda a mão, enquanto a parte superior de seus braços ficava pendurada ao lado de seus corpos.

O que esses experimentos nos dizem sobre os papéis dos vários tratos sensorio-motores descendentes no controle do

movimento? Eles sugerem que os dois tratos ventromediais estejam envolvidos no controle da postura e dos movimentos do corpo todo (por exemplo, caminhar e subir em objetos) e podem exercer controle sobre os movimentos do membro envolvido nessas atividades. Em comparação, ambos os tratos dorsolaterais – o trato corticospinal e o trato corticorrubrospinal –

controlam os movimentos dos membros para pegar objetos. Presume-se que essa redundância tenha sido a base para a boa recuperação do movimento dos membros após as lesões iniciais do trato dorsolateral corticospinal. Entretanto, apenas a divisão corticospinal do sistema dorsolateral é capaz de mediar os movimentos independentes dos dedos das mãos.



8.7 Circuitos espinais sensório-motores

■ Músculos

As **unidades motoras** são as menores unidades de atividade motora. Cada unidade motora compreende um único neurônio motor e todas as fibras musculares esqueléticas individuais que ele inerva (ver Figura 8.9). Quando o neurônio motor dispara, todas as fibras musculares de sua unidade contraem-se em conjunto. As unidades motoras diferem no número de fibras musculares que contêm: as unidades com menos fibras – as dos dedos e do rosto – permitem o maior grau de controle motor seletivo.

Um músculo esquelético compreende centenas de milhares de fibras musculares semelhantes a linhas que se unem em membrana resistente e prendem-se aos ossos por *tendões*. A *acetilcolina*, liberada por neurônios motores nas *junções neuromusculares*, ativa a **placa terminal motora** em cada fibra muscular e faz com que ela se contraia. Todos os neurônios motores que inervam as fibras de um único músculo são o seu **pool motor**.

Embora isso seja uma supersimplificação (ver Gollinick e Hodgson, 1986), as fibras dos músculos esqueléticos são consideradas de dois tipos: rápidas e lentas. As *fibras musculares rápidas*, como você pode adivinhar, se contraem e relaxam rapidamente. Embora gerem grande força, elas se fatigam com rapidez, pois são pouco vascularizadas (o que confere a elas a cor pálida). Em comparação, as *fibras musculares lentas*, ainda que mais lentas e mais fracas, produzem contração mais prolongada, pois são mais vascularizadas (portanto, muito mais vermelhas). Dependendo de sua função, os músculos possuem proporções diferentes de fibras rápidas e lentas.

Muitos músculos esqueléticos pertencem a duas categorias: flexores e extensores. Os **flexores** agem para curvar ou flexionar uma articulação; os **extensores** endireitam-na ou estendem-na. A Figura 8.10 ilustra o *bíceps* e o *tríceps* – respectivamente o flexor e o extensor, da articulação do cotovelo. Dois músculos cuja contração produza o mesmo movimento, seja de flexão ou de extensão, são **músculos agonistas (sinérgicos)**; os que agem em oposição, como o bíceps e o tríceps, são os **músculos antagonistas**.

Para compreender como os músculos funcionam, é importante lembrar que eles são elásticos. Se você pensar em aumentar a tensão muscular como um aumento na tensão de uma faixa elástica que une dois ossos, você compreenderá que a contração

muscular pode ser de dois tipos. A ativação de um músculo pode aumentar a tensão que ele exerce sobre dois ossos sem encurtar-se e aproximá-los, o que é denominado **contração isométrica**. Ele também pode encurtar e aproximá-los, o que se chama **contração dinâmica**. A tensão em um músculo pode ser aumentada, elevando-se o número de neurônios do seu *pool motor* que estão disparando, aumentando as taxas de disparo daqueles que já estão disparando ou, de forma mais comum, por uma combinação dos dois mecanismos.

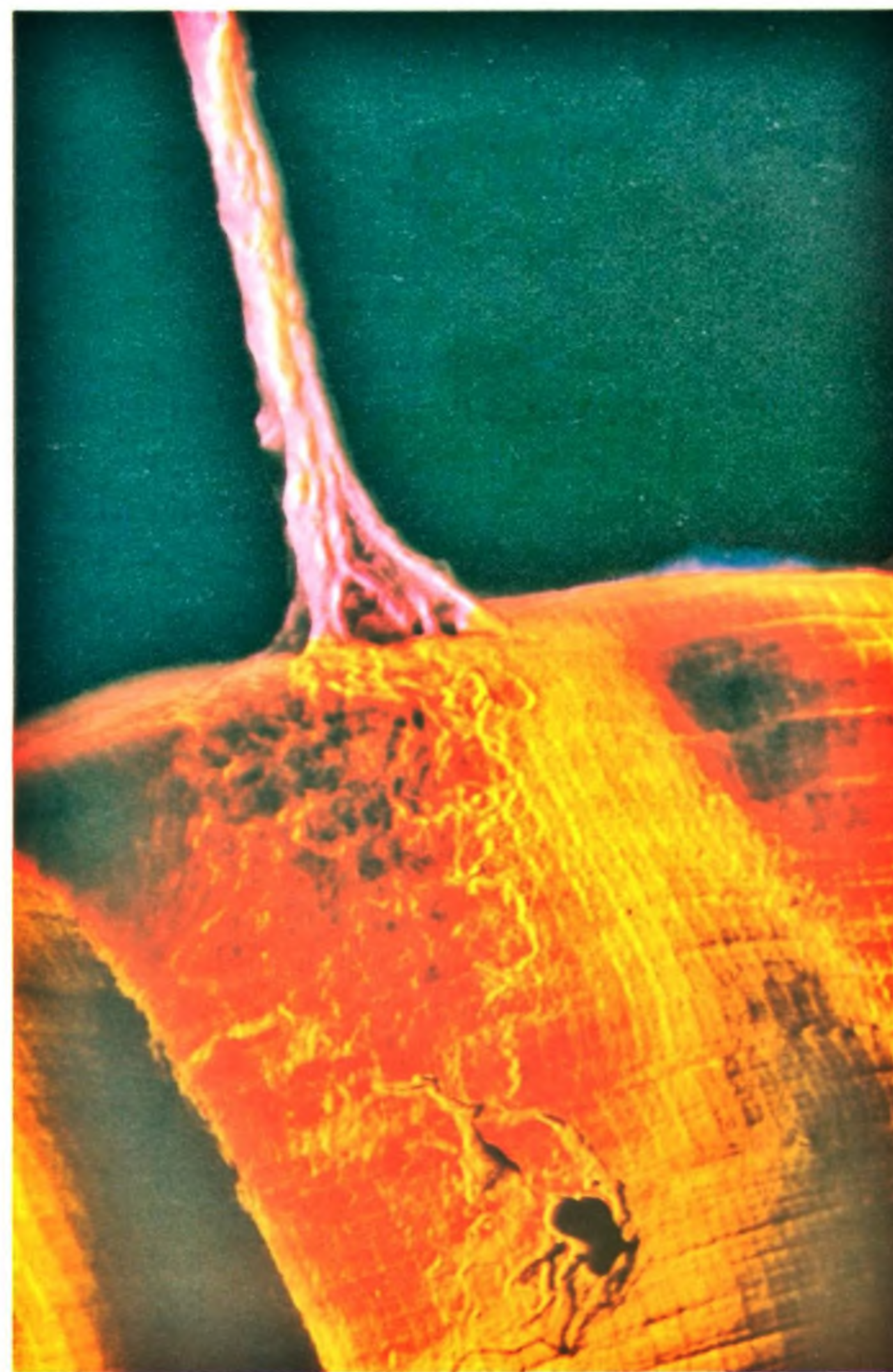


Figura 8.9 Micrografia eletrônica de unidade motora: um neurônio motor (rosa) e as fibras musculares que ele inerva.

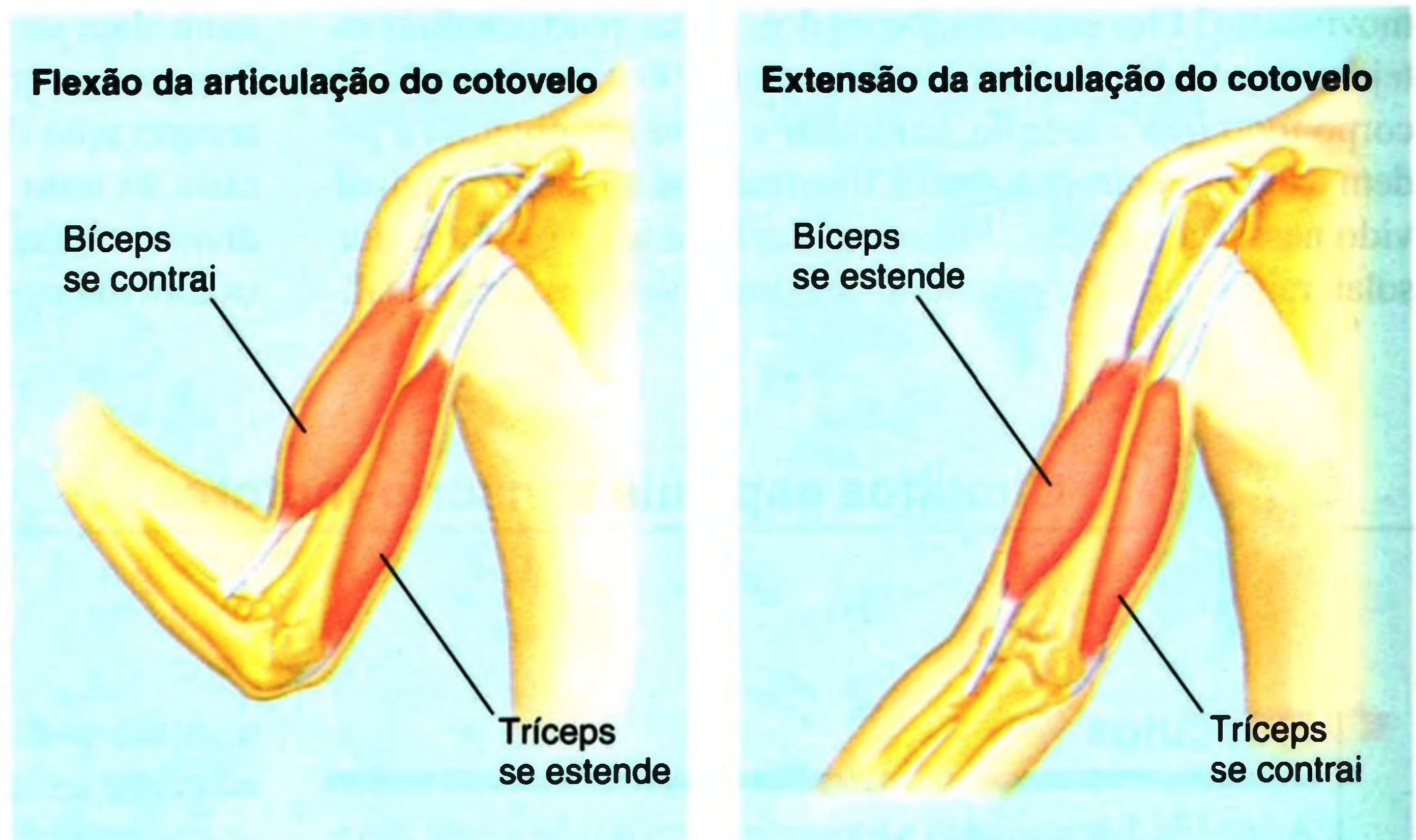


Figura 8.10 O bíceps e o tríceps, que são respectivamente o flexor e o extensor da articulação do cotovelo.

■ Órgãos receptores de tendões e músculos

A atividade dos músculos esqueléticos é monitorizada por dois tipos de receptores: os órgãos tendíneos de Golgi e os fusos musculares. Os **órgãos tendíneos de Golgi** estão embutidos nos *tendões*, que conectam cada músculo esquelético ao osso; os **fusos musculares** estão embutidos no próprio tecido muscular. Devido a suas diferentes posições, os órgãos tendíneos de Golgi e os fusos musculares respondem a diferentes aspectos da contração muscular. Os primeiros respondem a aumentos *em tensão muscular, mas são completamente insensíveis a mudanças no comprimento do músculo*. Já os fusos musculares respondem a mudanças no comprimento do músculo, mas não na tensão muscular.

Sob condições normais, a função dos órgãos tendíneos de Golgi é fornecer ao sistema nervoso central informações sobre a tensão muscular, mas também proteger. Quando a contração de um músculo é tão extrema que há risco de lesão, os órgãos tendíneos de Golgi excitam os interneurônios inibitórios da medula espinal, que fazem com que o músculo relaxe.

A Figura 8.11 é um diagrama esquemático do *circuito de feedback dos fusos musculares*. Examine-a cuidadosamente. Observe que cada fuso muscular tem o seu próprio **músculo intrafusal**, innervado pelo seu próprio **neurônio motor intrafusal**. Por que um receptor teria o seu próprio músculo e neurônio motor? A razão torna-se aparente quando se considera o que ocorreria com um fuso muscular sem eles. Sem estímulo de entrada motor intrafusal, um fuso muscular ficaria frouxo cada vez que o seu **músculo esquelético (músculo extrafusal)** se contraísse. Nesse estado de frouxidão, o fuso muscular não conseguiria cumprir a sua função, responder a pequenas mudanças no comprimento muscular extrafusal. Conforme ilustra a Figura 8.12, o neurônio motor intrafusal resolve esse problema encurtando o músculo intrafusal cada vez que o extrafusal fica mais curto. Assim, mantém suficiente tensão na porção média do fuso muscular, sensível ao estiramento, para mantê-

lo sensível a pequenas mudanças no comprimento do músculo extrafusal.

■ Reflexo de estiramento

Quando a palavra *reflexo* é mencionada, muitas pessoas se imaginam sentadas na beira da maca de seu médico, que bate em seu joelho com um pequeno martelo de borracha. A extensão resultante na perna é chamada de **reflexo do tendão patelar** (*patella* significa “joelho”). É um **reflexo de estiramento** – ocasionado por uma força externa de extensão repentina sobre um músculo.

Quando o médico bate no tendão do seu joelho, o músculo *extensor que corre ao longo da sua coxa* é estirado. Isso inicia uma cadeia de eventos, apresentada na Figura 8.13. O estiramento repentino do músculo da coxa estimula os receptores de estiramento do seu fuso muscular, que inicia uma rajada de potenciais de ação, a qual é conduzida dos receptores de estiramento para a medula espinal por **neurônios aferentes do fuso** através da *raiz dorsal*. Essa rajada de potenciais de ação excita neurônios motores no *cornu ventral* da medula espinal, que, por sua vez, responde enviando potenciais de ação de volta para o músculo cujo estiramento os havia excitado originalmente (ver Illert e Kümmel, 1999). O retorno desses impulsos a seu ponto de partida produz contração muscular compensatória e extensão repentina da perna.

O método pelo qual o reflexo do tendão patelar é normalmente produzido no consultório médico – ou seja, com um golpe rápido no tendão de um músculo completamente relaxado – possibilita que o reflexo seja facilmente observável. Contudo, ele não mostra o seu significado funcional. Em situações da vida real, a função do reflexo de estiramento é impedir que forças externas alterem a posição pretendida do corpo. Quando determinada força externa, como um puxão no braço enquanto você está segurando uma xícara de café, causa um estiramento imprevisto do músculo extrafusal, o circuito de *feedback* do fuso muscular produz uma contração compensa-

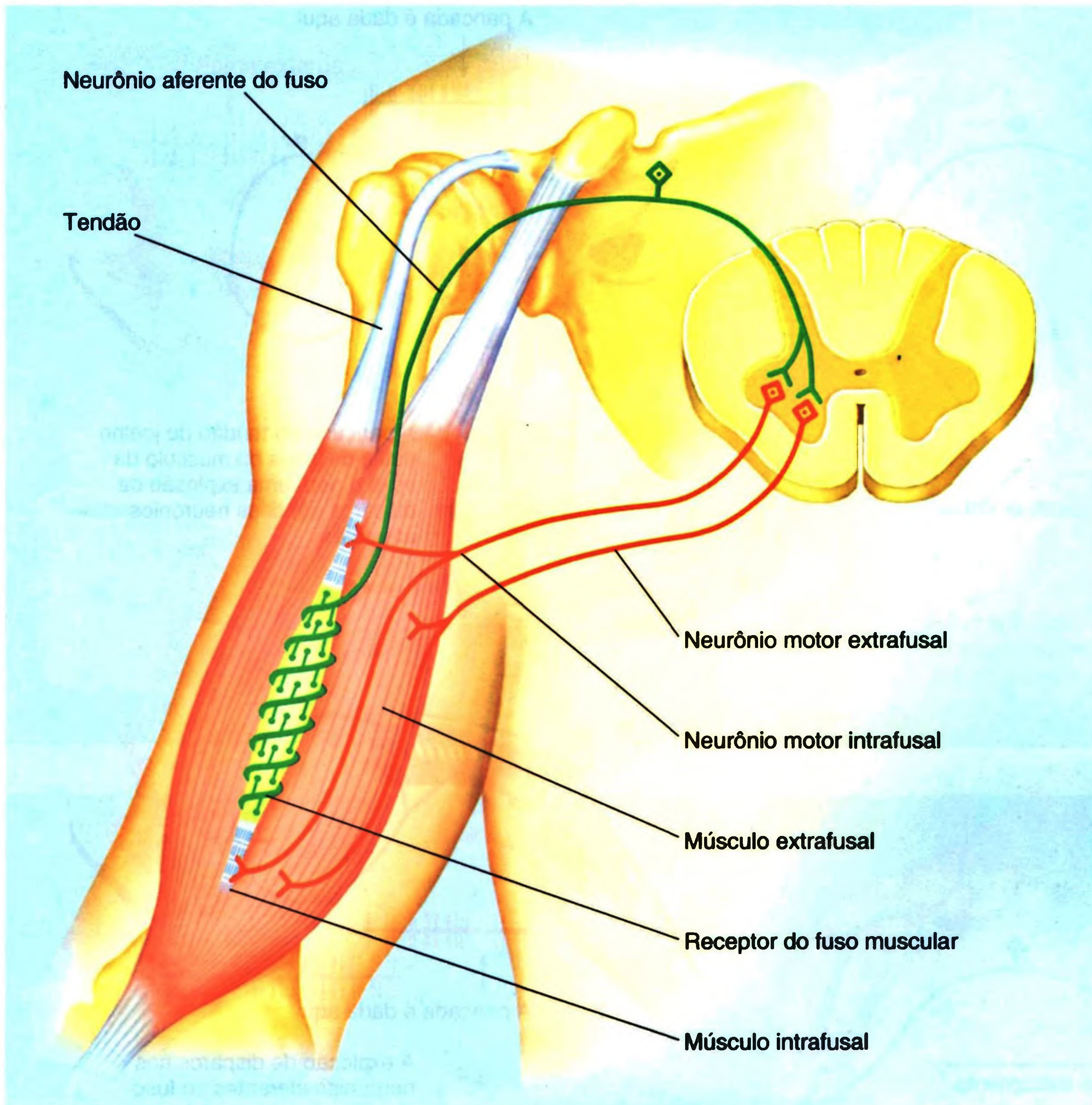


Figura 8.11 Circuito de *feedback* do fuso muscular. Existem muitos fusos musculares em cada músculo; para maior clareza, apenas um fuso muscular muito ampliado está ilustrado aqui.

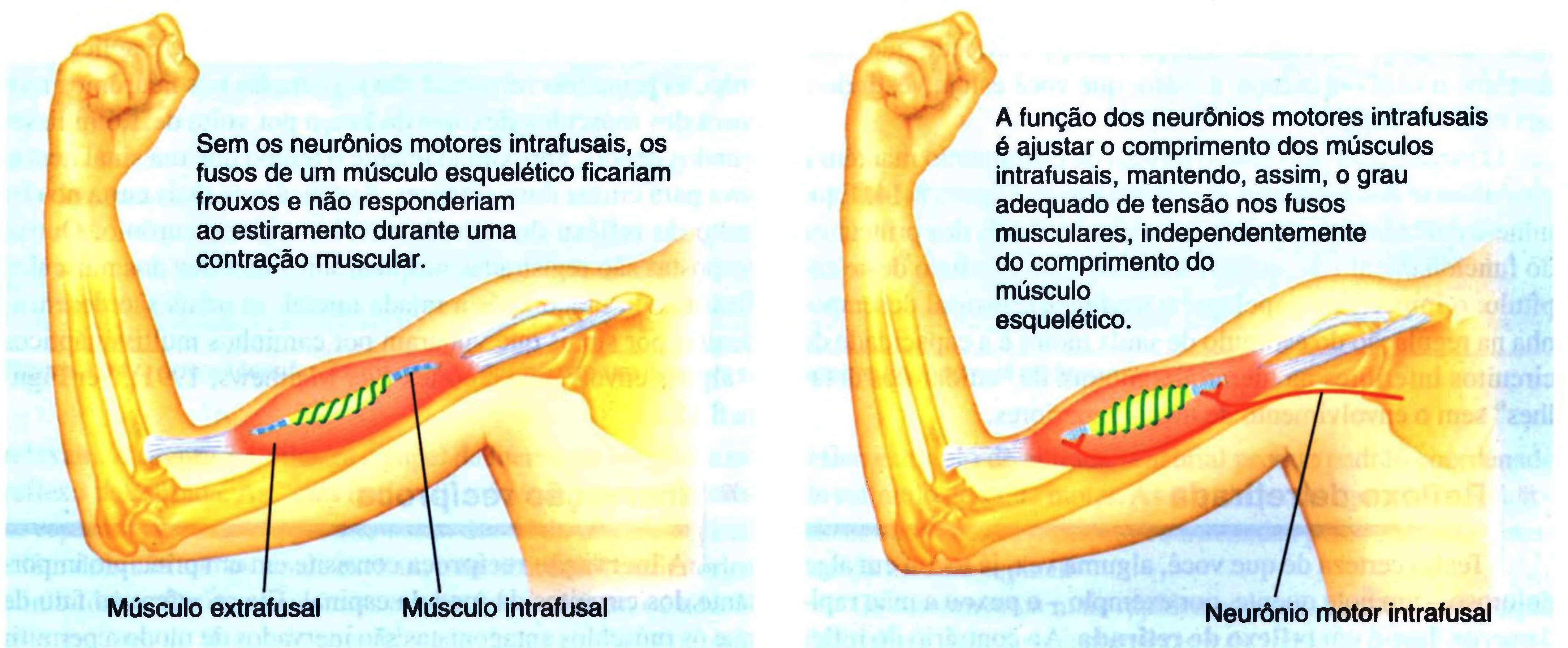


Figura 8.12 A função dos neurônios motores intrafusais.

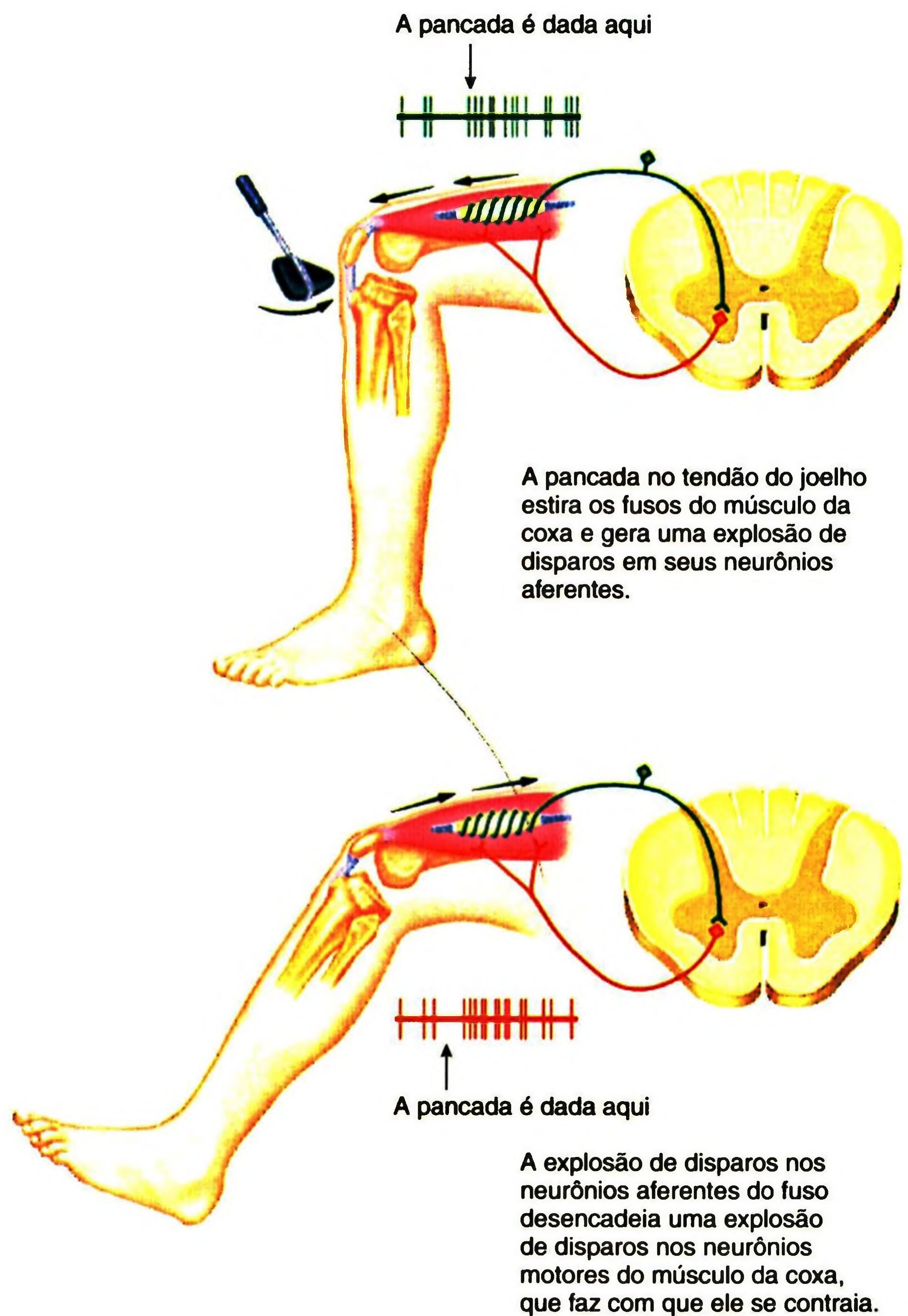


Figura 8.13 Produção de reflexo de estiramento. Todos os fusos musculares de um músculo são ativados durante um reflexo de estiramento. Apenas um único fuso muscular está representado aqui.

tória imediata. Ela contrabalança a força e impede que você derrame o café – a menos, é claro, que você esteja vestindo a sua melhor roupa.

O mecanismo pelo qual o reflexo de estiramento mantém a estabilidade dos membros está ilustrado na Figura 8.14. Examine-a cuidadosamente, pois ela representa dois dos princípios do funcionamento do sistema sensorio-motor; o foco deste capítulo: o importante papel que o *feedback* sensorial desempenha na regulação do estímulo de saída motor e a capacidade de circuitos inferiores na hierarquia motora de “cuidar dos detalhes” sem o envolvimento de níveis superiores.

■ Reflexo de retirada

Tenho certeza de que você, alguma vez, já tocou em algo doloroso – um pote quente, por exemplo – e puxou a mão rapidamente. Isso é um **reflexo de retirada**. Ao contrário do reflexo de estiramento, o reflexo de retirada não é *monossináptico*

(Eidelberg, 1987). Quando um estímulo doloroso é aplicado na mão, as primeiras respostas são registradas nos neurônios motores dos músculos flexores do braço por volta de 1,6 milissegundos depois, aproximadamente o tempo que um sinal neural leva para cruzar duas sinapses. Assim, a rota mais curta no circuito do reflexo de retirada envolve o interneurônio. Outras respostas são registradas nos neurônios motores dos músculos flexores do braço após a rajada inicial, as quais são desencadeadas por sinais que viajaram por caminhos multissinápticos – alguns envolvendo o córtex (ver Matthews, 1991). Ver Figura 8.15.

■ Inervação recíproca

A **inervação recíproca** consiste em um princípio importante dos circuitos da medula espinal. Ela se refere ao fato de que os músculos antagonistas são inervados de modo a permitir resposta motora suave e livre: quando um é contraído, os outros

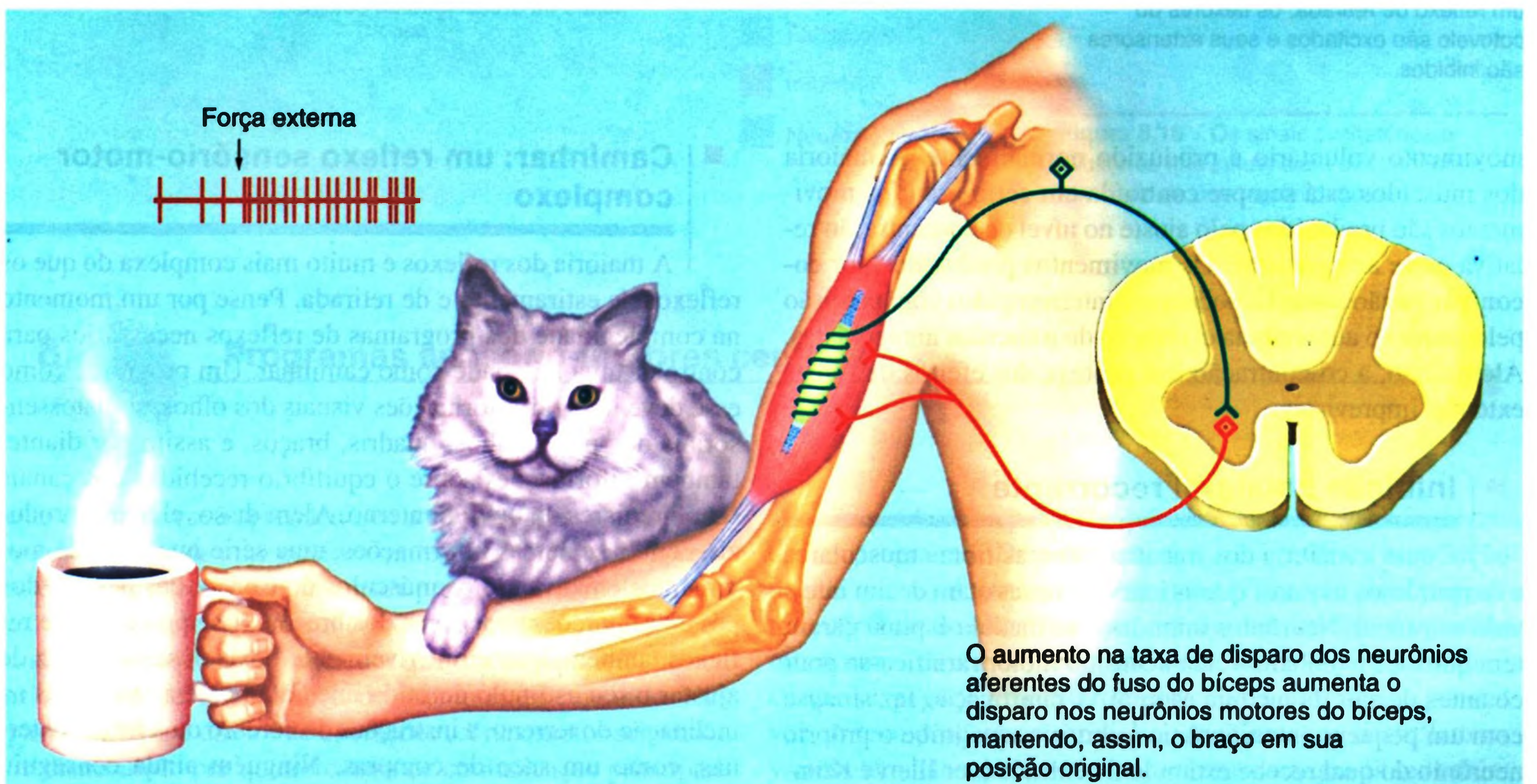
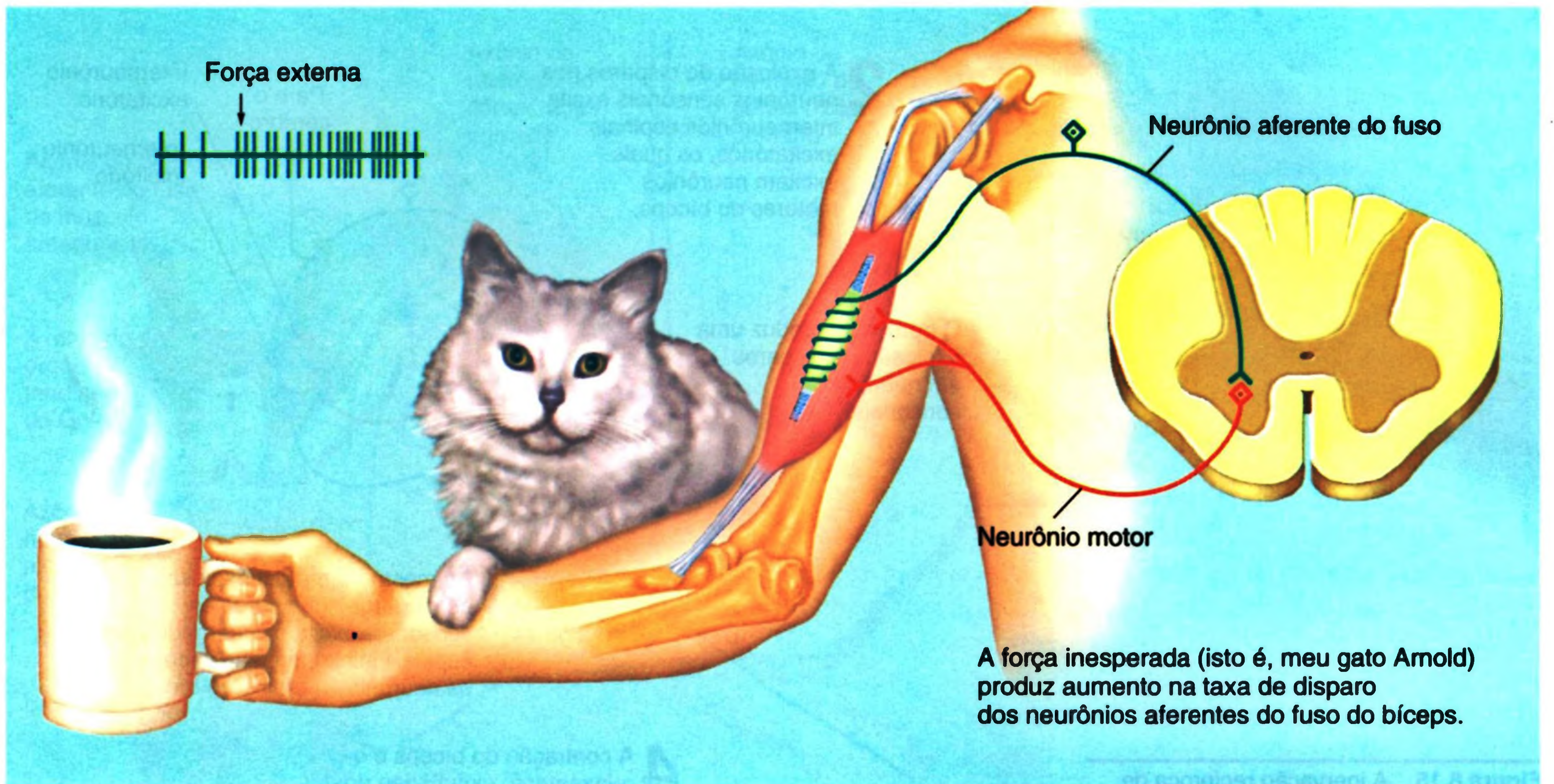


Figura 8.14 A manutenção automática da posição de um membro pelo sistema de *feedback* do fuso muscular.

relaxam. A Figura 8.15 ilustra o papel da inervação recíproca no reflexo de retirada. As “más notícias” sobre um evento doloroso repentino na mão chegam no corno dorsal da medula espinhal e têm dois efeitos: os sinais excitam interneurônios excitatórios e inibitórios. Os interneurônios excitatórios excitam os neurônios motores do flexor do cotovelo, e os interneurônios inibitórios inibem os neurônios motores do seu extensor. Assim, um

único estímulo de entrada sensorial produz padrão coordenado de estímulo de saída motor. As atividades de agonistas e antagonistas são automaticamente coordenadas pelos circuitos internos da medula espinhal.

Os movimentos mais rápidos ocorrem diante de excitação simultânea de todos os agonistas e de inibição completa de todos os antagonistas. Contudo, essa não é a maneira como o



Figura 8.15 A inervação recíproca de músculos antagonistas no braço. Durante um reflexo de retirada, os flexores do cotovelo são excitados e seus extensores são inibidos.

movimento voluntário é produzido normalmente. A maioria dos músculos está sempre contraída em certo grau; os movimentos são produzidos pelo ajuste no nível de co-contratação relativa entre antagonistas. Os movimentos produzidos por **co-contratação** são suaves e podem ser interrompidos com precisão pelo pequeno aumento na contração de músculos antagonistas. Além disso, a co-contratação nos protege dos efeitos de forças externas imprevistas.

■ Inibição colateral recorrente

Como a maioria dos trabalhadores, as fibras musculares e os neurônios motores que as inervam necessitam de um intervalo ocasional. Neurônios inibitórios na medula espinal garantem que eles o tenham. Cada neurônio motor ramifica-se pouco antes de sair da medula espinal. A ramificação faz sinapse com um pequeno interneurônio inibitório, que inibe o próprio neurônio do qual recebe estímulo de entrada (ver Illert e Kümmel, 1999). A inibição produzida por esses circuitos locais de *feedback* chama-se **inibição colateral recorrente**; os pequenos interneurônios inibitórios que medeiam a inibição colateral recorrente são as *células de Renshaw*. Como consequência da inibição colateral recorrente, cada vez que um neurônio motor dispara, ele é inibido momentaneamente e passa a responsabilidade da contração de determinado músculo para outros membros do *pool* motor do músculo.

A Figura 8.16 apresenta um resumo, ilustrando a inibição colateral recorrente e outros fatores que excitam ou inibem diretamente neurônios motores.

■ Caminhar: um reflexo sensório-motor complexo

A maioria dos reflexos é muito mais complexa do que os reflexos de estiramento e de retirada. Pense por um momento na complexidade dos programas de reflexos necessários para controlar uma atividade como caminhar. Um programa como esse deve integrar informações visuais dos olhos, somatossensoriais dos pés, joelhos, quadris, braços, e assim por diante; também informações sobre o equilíbrio recebidas dos canais semicirculares do ouvido interno. Além disso, ele deve produzir, com base nessas informações, uma série integrada de movimentos envolvendo os músculos do tronco, das pernas, dos pés e das porções superiores dos braços. Esse programa de reflexos também deve ser incrivelmente flexível, sendo capaz de ajustar o seu estímulo de saída imediatamente a mudanças na inclinação do terreno, a instruções do cérebro ou a forças externas, como um saco de compras. Ninguém ainda conseguiu construir um robô que se aproxime desses feitos.

Grillner (1985) demonstrou que caminhar é amplamente controlado por circuitos da medula espinal. Os sujeitos de Grillner eram gatos cuja medula espinal havia sido separada de seu cérebro por secção transversal. Ele suspendeu esses gatos com uma corda sobre uma esteira. Surpreendentemente, quando a esteira foi ligada, de modo que os gatos recebiam o tipo de *feedback* sensorial que, em geral, acompanha o caminhar, eles começaram a caminhar.

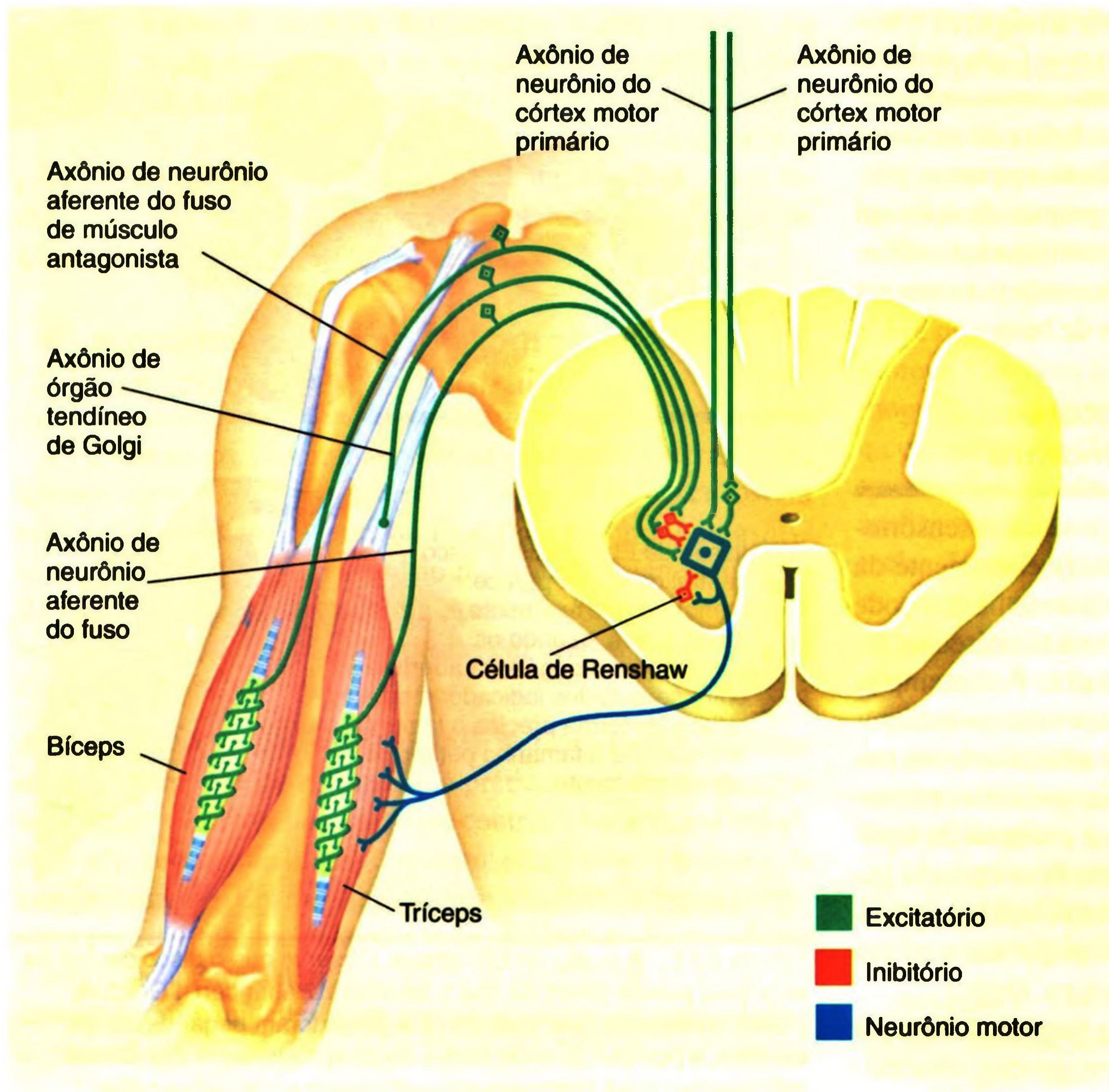


Figura 8.16 Os sinais excitatórios e inibitórios que influenciam diretamente a atividade de um neurônio motor.

8.8 Programas sensório-motores centrais

Neste capítulo, você aprendeu que o sistema sensório-motor é como hierarquia de uma grande empresa eficiente. Você aprendeu como os executivos – o córtex pré-frontal dorsolateral, a área motora suplementar e o córtex pré-motor – emitem comandos com base nas informações que o córtex parietal posterior lhes fornece. E você aprendeu como esses comandos são repassados para o diretor de operações (córtex motor primário) para distribuição por quatro canais de comunicação principais (dois caminhos motores espinais ventromediais e dorsolaterais) para os gerentes metafóricos da hierarquia sensorial (circuitos sensório-motores espinais). Finalmente, você aprendeu como os circuitos sensório-motores direcionam as atividades dos trabalhadores (músculos).

Uma teoria do seu funcionamento diz que o sistema sensório-motor compreende uma hierarquia de **programas sensório-motores centrais** (ver Brooks, 1986, Georgopoulos, 1991). A teoria do programa sensório-motor central sugere que todos os seus níveis, exceto os mais elevados, têm certos padrões de atividade programados e que os movimentos comple-

xos são produzidos pela ativação das combinações adequadas desses programas. Dessa forma, se o seu córtex de associação decide que você gostaria de ler uma revista, ele ativa programas corticais de alto nível que, por sua vez, ativam programas inferiores – talvez em seu tronco encefálico – para caminhar, curvar-se, pegar a revista e folheá-la. Esses programas, por sua vez, ativam programas espinais específicos que controlam os vários elementos das seqüências e fazem com que os seus músculos completem o objetivo.

Uma vez ativado, cada nível do sistema sensório-motor é capaz de operar com base em seu *feedback* sensorial atual, sem o controle direto de níveis superiores. Assim, embora os níveis mais altos de seu sistema sensório-motor mantenham a opção de controlar as suas atividades diretamente, a maioria das respostas individuais que você tem é realizada sem o envolvimento cortical direto; você quase não tem consciência delas.

Quase da mesma maneira, o presidente de uma empresa que deseja abrir nova filial simplesmente emite a ordem para um de seus executivos, e este responde da forma comum, emi-

tindo uma série de ordens para as pessoas adequadas em níveis inferiores da hierarquia, que fazem o mesmo. Cada um dos executivos e trabalhadores da empresa sabe como completar muitas tarefas e as executa conforme as condições do momento em que recebe instrução para fazê-lo. Boas empresas possuem mecanismos para garantir que os programas de ação em níveis diferentes da hierarquia sejam bem-coordenados e eficazes. No sistema sensório-motor, esses mecanismos parecem ser responsabilidade do cerebelo e dos núcleos de base.

Os programas sensório-motores centrais têm equivalência motora

Como uma grande empresa eficiente, o sistema sensório-motor nem sempre realiza determinada tarefa exatamente da mesma forma. O fato de que o mesmo movimento básico pode ser realizado de maneiras diferentes, envolvendo músculos diferentes, é chamado de **equivalência motora**. Por exemplo, você aprendeu a assinar o seu nome com movimentos estereotípicos dos dedos e da mão. Porém, se você assinasse o seu nome com o dedo do pé na areia da praia, a sua assinatura manteria grande parte de suas características. Esse exemplo de equivalência motora sugere que os programas sensório-motores para assinar o nome não estão armazenados em circuitos neurais que controlam diretamente a sua mão preferida, mas em níveis mais altos na hierarquia sensório-motora. Onde?

Em estudo com ressonância magnética funcional, Rijntjes e colaboradores (1999) mostraram que os programas sensório-motores centrais para assinar o nome são armazenados em áreas do córtex motor secundário que controlam a mão dominante. De forma notável, essas mesmas áreas das mãos também foram ativadas quando a assinatura foi feita com o dedo do pé.

As informações sensoriais que controlam os programas sensório-motores centrais não são necessariamente conscientes

No Capítulo 7, você aprendeu que os mecanismos neurais da percepção visual consciente (feixe ventral) não são necessariamente os mesmos que medeiam o controle visual do comportamento (feixe dorsal). Evidências iniciais para essa teoria vieram de pacientes neuropsicológicos que conseguiam responder a estímulos visuais dos quais não tinham consciência e de pacientes que não conseguiam interagir com objetos que percebiam de forma consciente.

Existem evidências para a separação da percepção consciente e do controle sensorial do comportamento em sujeitos intactos? Haffenden e Goodale (1998) forneceram tais evidências. Eles mostraram a sujeitos saudáveis uma versão tridimensional da ilusão visual apresentada na Figura 8.17 – observe que os dois discos centrais parecem ter tamanhos diferentes, embora sejam idênticos. Surpreendentemente, quando se solicitou que indicassem o tamanho de cada disco central com o dedo indicador e o polegar, eles julgaram que o disco da esquerda fosse maior do que



Ilusão de Ebbinghaus: o disco central da direita parece menor do que realmente é. Ainda assim, quando os sujeitos foram pegá-lo, a abertura entre seus dedos indicador e polegar refletiu de forma precisa o tamanho real do disco, e não o tamanho percebido conscientemente.

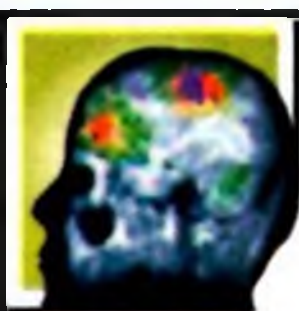
Figura 8.17 A ilusão de Ebbinghaus. Observe que o disco central da esquerda parece maior do que o da direita. Haffenden e Goodale (1998) verificaram que, quando os sujeitos foram pegar os discos centrais, a posição de seus dedos ao se aproximarem dos discos indicava que suas respostas estavam sendo controladas pelos tamanhos reais e não pelos tamanhos que percebiam conscientemente.

o da direita. Contudo, quando solicitados a pegar os discos com os mesmos dedos, a abertura dos dedos relacionou-se ao tamanho verdadeiro de cada disco, e não a seu tamanho percebido.

Os programas sensório-motores centrais podem desenvolver-se sem prática

Que tipo de experiências é necessário para o desenvolvimento normal de programas sensório-motores centrais? Em particular, precisa-se praticar algum comportamento específico para que o seu programa sensório-motor se desenvolva?

Embora programas sensório-motores centrais para alguns comportamentos possam ser estabelecidos com a prática, para muitos comportamentos típicos de uma espécie são estabelecidos sem a sua prática explícita. Isso foi mostrado pelo estudo clássico de Fentress (1973). Ele mostrou que camundongos adultos criados desde o nascimento sem os membros dianteiros ainda têm os padrões de movimentos de ombros típico do ato de higienizar-se comum à sua espécie – esses movimentos eram bem-coordenados com movimentos normais da língua, da cabeça e dos olhos. Por exemplo, os camundongos piscavam cada vez que faziam os movimentos de ombros que teriam passado as suas patas sobre os olhos. O estudo de





Fentress também demonstrou a importância do *feedback* sensorial na operação de programas sensório-motores centrais. Os camundongos sem as patas dianteiras, privados do contato normal entre a pata e a língua durante a higiene facial, interrompiam suas seqüências ostensivas de higiene para lambe um colega de gaiola ou o chão.

■ A prática pode criar programas sensório-motores centrais

Embora os programas sensório-motores centrais para muitos comportamentos típicos de espécies se desenvolvam sem prática, ela pode gerar ou modificar tais programas. As teorias da aprendizagem sensório-motora enfatizam dois tipos de processos que influenciam a aprendizagem de programas sensório-motores centrais: respostas em grupos e mudança do controle para níveis inferiores.

AGRUPAMENTO DE RESPOSTAS ■ Conforme a hipótese do agrupamento de respostas, a prática combina os programas sensório-motores centrais que controlam a resposta individual em programas que controlam seqüências (grupos) de comportamento. Em um digitador novato, cada resposta necessária para digitar uma palavra é individualmente desencadeada e controlada. Para o digitador hábil, as seqüências de letras são ativadas como unidades, com grande aumento em velocidade e continuidade.

Um princípio importante do agrupamento é que os próprios grupos podem ser combinados em grupos superiores. Por exemplo, as respostas necessárias para digitar as letras e os dígitos individuais do próprio endereço podem ser agrupadas em seqüências mais longas para produzir as palavras e números individuais; esses grupos podem ser combinados de modo que todo o endereço seja digitado como unidade.

MUDANÇA DE CONTROLE PARA NÍVEIS INFERIORES

Durante o desenvolvimento de programa sensório-motor central, o controle é repassado de níveis superiores para inferiores da hierarquia sensório-motora. A mudança do nível de controle para níveis inferiores do sistema sensório-motor durante o treinamento (ver Seitz e cols., 1990) tem duas vantagens. Uma é liberar os níveis superiores do sistema para lidar com aspectos mais esotéricos da atividade. Por exemplo, pianistas talentosos podem se concentrar na interpretação de uma música porque não precisam se concentrar de forma consciente em pressionar as teclas certas. A outra vantagem da mudança do nível de controle é permitir grande velocidade, pois circuitos diferentes nos níveis inferiores da hierarquia podem agir de forma simultânea, sem interferir um no outro. Somente é possível digitar 120 palavras por minuto porque os circuitos responsáveis por ativar o ato de pressionar cada tecla individual podem ser ativados antes que a resposta anterior tenha sido concluída.

■ Imagem cerebral funcional da aprendizagem sensório-motora

As técnicas de imagem cerebral funcional proporcionaram novas oportunidades para estudar os correlatos neurais da aprendizagem sensório-motora. Registrando-se a atividade cerebral dos seres humanos à medida que eles aprendem a realizar novas seqüências motoras, é possível desenvolver hipóteses sobre os papéis de várias estruturas na aprendizagem sensório-motora. Um bom exemplo dessa abordagem é o estudo de tomografia por emissão de prótons (TEP) realizado por Jenkins e colaboradores (1994). Esses pesquisadores registraram a atividade de TEP de seres humanos, que realizaram duas seqüências diferentes ao pressionar teclas. Havia quatro teclas; as seqüências envolviam as quatro, que eram pressionadas com a mão direita, uma a cada três segundos, conforme indicado por sons, que também indicavam se a tecla pressionada era a correta ou não. Havia três condições: uma condição-controle de repouso, uma condição em que os sujeitos seguiam uma seqüência recém-aprendida e uma condição em que os sujeitos seguiam uma seqüência bastante praticada.



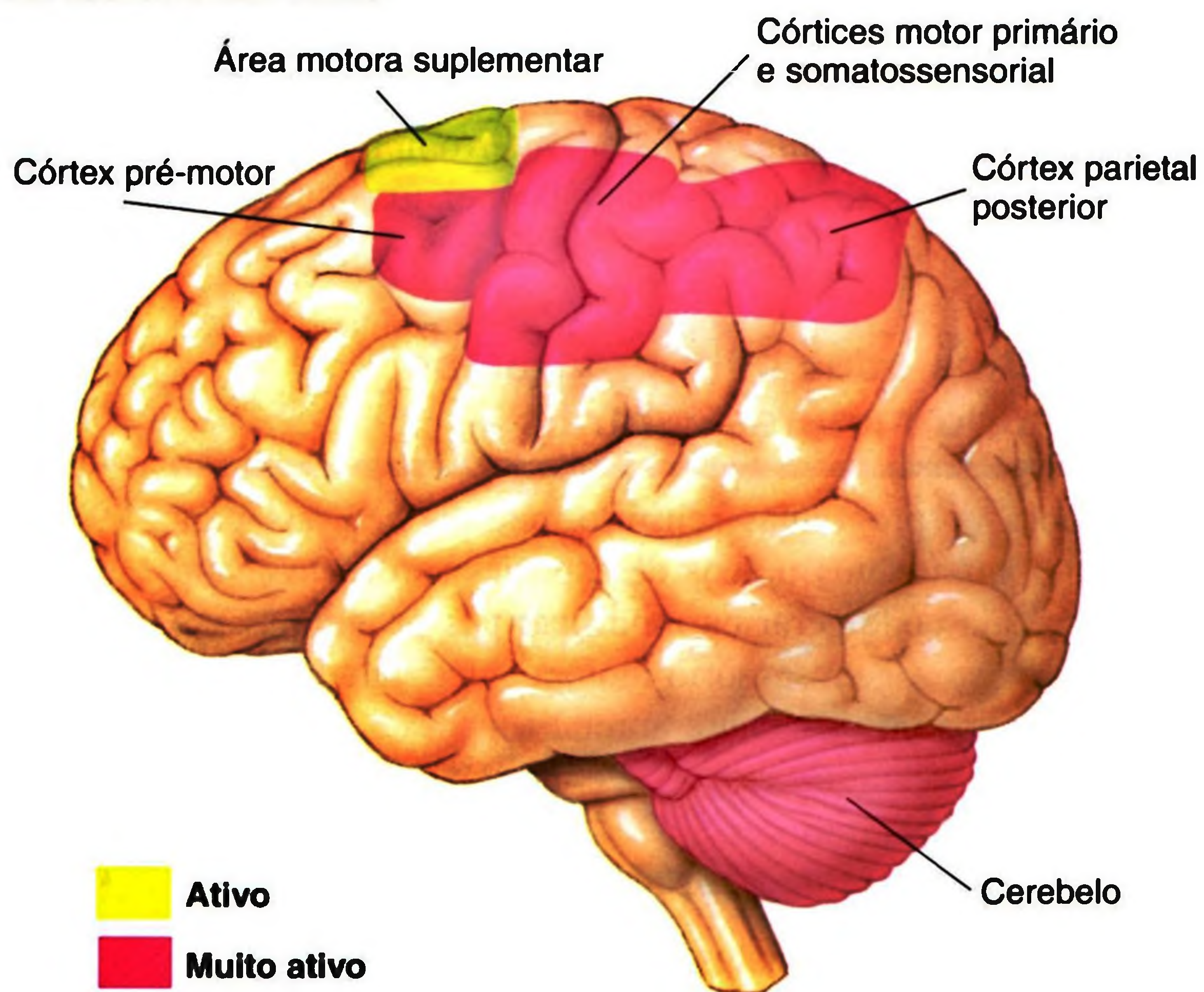
A seguir, são apresentados seis achados desse estudo (ver Figura 8.18). Eles recapitulam pontos importantes já mencionados neste capítulo.

Achado 1: O córtex parietal posterior foi ativado durante a realização das seqüências nova e praticada, mas esteve mais ativo durante a seqüência recém-aprendida. Este achado é consistente com a hipótese de que o córtex parietal posterior integra estímulos sensoriais (nesse caso, os sons) para guiar seqüências motoras. Também é consistente com o achado de que o córtex parietal posterior está mais ativo quando os sujeitos prestam mais atenção ao estímulo, como nos estágios iniciais da aprendizagem motora.

Achado 2: O córtex pré-frontal dorsolateral foi ativado durante a realização da seqüência recém-aprendida, mas não durante a seqüência praticada (ver Shadmehr e Holcomb, 1997). Isso sugere que o córtex pré-frontal dorsolateral desempenha papel particularmente importante quando seqüências motoras estão sendo realizadas sob controle consciente, como muitas vezes nos primeiros estágios da aprendizagem motora.

Achado 3: As áreas do córtex motor secundário responderam de forma diferente. O córtex pré-motor contralateral esteve mais ativo durante a realização da seqüência recém-aprendida, ao passo que a área motora suplementar esteve mais ativa bilateralmente na seqüência praticada. Esse achado é consistente com a hipótese de que o córtex pré-motor desempenha função mais proeminente quando o desempenho é guiado por estímulos sensoriais, como ocorre, com frequência, nos estágios iniciais da aprendizagem motora. Também, a área motora suplementar desempenha papel mais des-

Áreas sensório-motoras ativadas na seqüência praticada de movimentos dos dedos



Áreas sensório-motoras ativadas na seqüência recém-aprendida de movimentos dos dedos

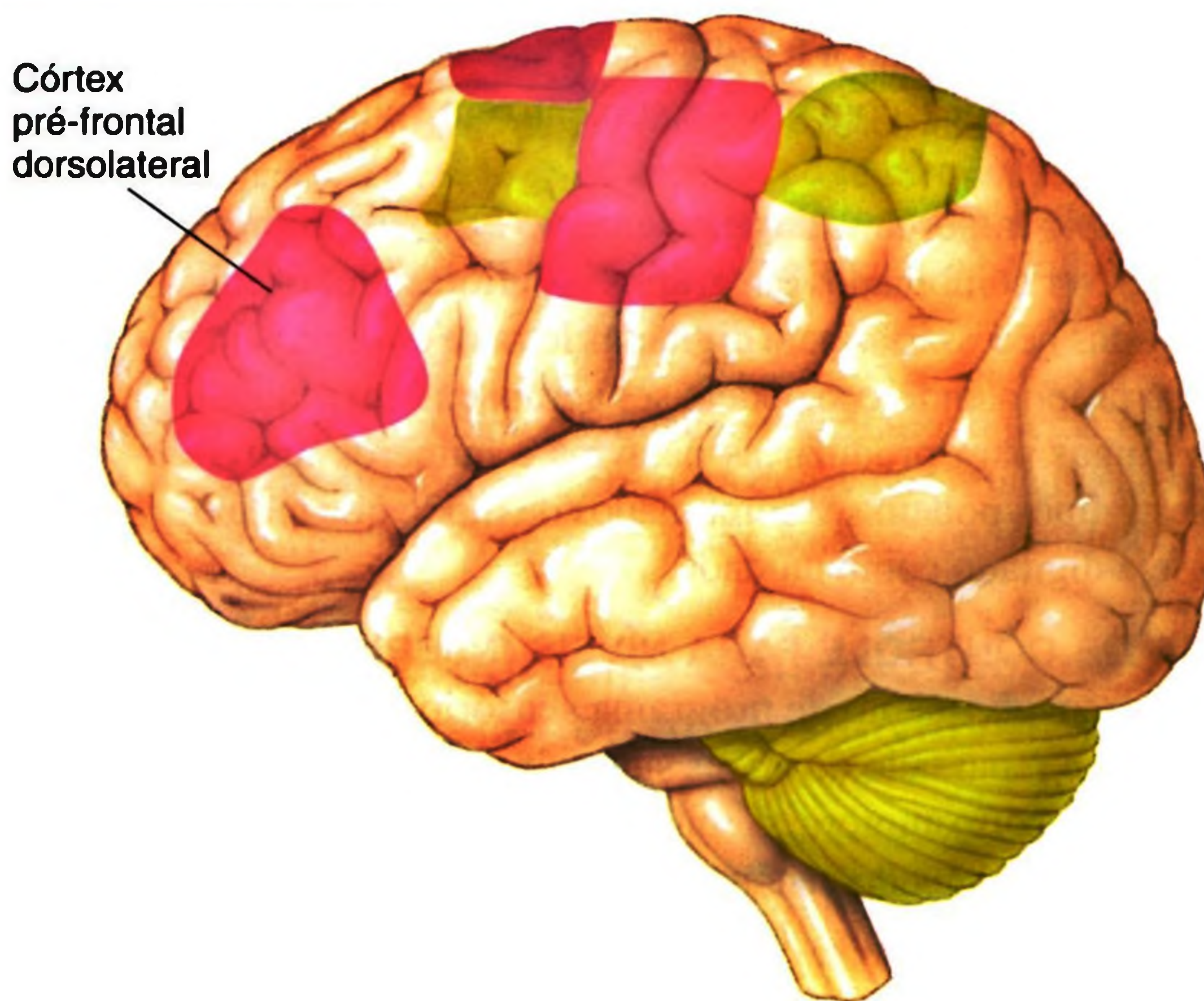


Figura 8.18 Atividade registrada em TEP durante a realização de seqüências recém-aprendidas e praticadas de movimentos dos dedos. (Adaptada de Jenkins e cols., 1994.)

tacado quando o desempenho é bastante independente de estímulos sensoriais, como ocorre com seqüências motoras praticadas, que podem ser realizadas de forma automática, com pouco *feedback* sensorial.

Achado 4: Os córtices somatossensorial e motor primário contralaterais foram ativados igualmente durante a realização da seqüência motora recém-aprendida e da praticada. Tal achado é consistente com o fato de que os elementos motores eram os mesmos durante essas seqüências.

Achado 5: Os núcleos da base contralaterais foram igualmente ativados durante a realização da seqüência re-

cem-aprendida e da seqüência praticada. Jenkins e colaboradores especularam que diferentes subpopulações de neurônios de núcleos da base podem ter ficado ativas durante as duas condições, mas isso não pôde ser detectado devido à má resolução espacial da TEP.

Achado 6: O cerebelo foi ativado bilateralmente na seqüência recém-aprendida e na praticada, mas esteve mais ativo na primeira. Isto é consistente com a idéia de que o cerebelo desempenha papel proeminente na aprendizagem motora (ver Flament e cols., 1996; Thach, 1996).

O caso de Rhonda revisitado

Recentemente, parei para comprar alguns legumes e peixe para o jantar e, mais uma vez, encontrei-me esperando na fila de Rhonda. Era a fila mais longa, mas sou uma criatura de hábitos. Desta vez, senti-me um pouco presunçoso enquanto a observava. Toda a leitura e reflexão para a preparação deste capítulo proporcionaram-me novos *insights* sobre o que ela estava fazendo e como estava agindo. Imaginei se ela compreendia o seu

próprio sistema sensório-motor afinado tanto quanto eu. Então, preparei o meu plano – um pequeno teste do sistema de *feedback* do fuso muscular de Rhonda. Como o seu afinado sistema sensório-motor reagiria a uma sacola que parecesse pesada, mas que, de fato, fosse extremamente leve? Da próxima vez, eu pegaria uma das sacolas de papel no balcão dos cogumelos, a inflaria, colocaria um cogumelo dentro e dobraria a ponta para que parecesse completamente cheia. Sorri pensando na idéia. Mas eu não era o único que sorria. Meus sonhos foram abruptamente interrompidos e o sorriso sumiu do meu rosto, quando notei a mão de Rhonda estendida e o seu sorriso entretido por minha causa. Será que nunca vou aprender?

Temas



Todos os quatro temas principais deste livro foram tratados neste capítulo. Os mais destacados foram as implicações clínicas e a neurociência cognitiva: você aprendeu como a convergência entre a pesquisa sobre pacientes neuropsicológicos com déficits sensório-motores e estudos de imagens cerebrais funcionais de seres humanos realizando atividades sensório-motoras tem contribuído para as atuais teorias do funcionamento sensório-motor.

O tema da perspectiva evolucionista esteve evidente na discussão de vários experimentos comparativos sobre o sistema sensório-motor, principalmente em primatas não-humanos. Pon-

Revisitados

to importante para ser mantido em mente é que, embora as funções sensório-motoras dos primatas não-humanos sejam semelhantes às dos humanos, elas não são idênticas (por exemplo, os macacos caminham sobre as mãos).

Finalmente, você aprendeu como as metáforas podem servir para pensar sobre a ciência de forma produtiva – em particular, como uma grande e eficiente empresa pode servir como uma metáfora útil para o sistema sensório-motor.

NO CD



Procurando informações sobre os tópicos apresentados neste capítulo? Para leituras adicionais recomendadas, ver *Hard Copy* para o Capítulo 8.

On-line



- <http://psychlab1.hanover.edu/Classes/Neuro/Internet/Stretch%20Reflex/index.html> Interessado em aprender mais sobre o tônus muscular e o reflexo de estiramento? Dê uma olhada nestas animações.
- <http://www.ptd.neu.edu/neuroanatomy/cyberclass/spinalcontrol/> Se você quiser mais detalhes sobre os mecanismos espinais

de controle motor, visite este *site* para algumas animações simples e explicações de fenômenos sensório-motores.

- <http://thalamus.wustl.edu/course/cerebell.html> Este *site* fornece informações sobre o papel que o cerebelo e os núcleos da base desempenham no movimento.

Pense a respeito

1. Os sistemas sensório-motores e as grandes empresas são complexos que tentam sobreviver em ambiente competitivo. Não é por acaso que eles funcionam de maneira semelhante. Discuta.
2. Nós, seres humanos, tendemos a considerar os mecanismos corticais superiores, talvez porque sejamos a espécie com os maiores córtices. Contudo, pode-se argumentar, de acordo com várias perspectivas, que as funções sensório-motoras inferiores são mais importantes. Discuta.

3. Este capítulo apresentou mais evidências do processamento paralelo: alguns circuitos neuronais realizam a sua função de forma consciente e outros na ausência de consciência. Discuta.

NO CD



Estudando para uma prova? Experimente os *Practice Tests* para o Capítulo 8.

Palavras-chave

- Apraxia (p. 218)
 Área motora suplementar (p. 220)
 Áreas motoras cinguladas (p. 221)
 Astereognosia (p. 224)
 Campo ocular frontal (p. 218)
 Células de Betz (p. 226)
 Co-contração (p. 234)
 Contração dinâmica (p. 229)
 Contração isométrica (p. 229)
 Córtex de associação parietal posterior (p. 218)
 Córtex de associação pré-frontal dorsolateral (p. 219)
 Córtex motor primário (p. 222)
 Córtex motor secundário (p. 220)
 Córtex pré-motor (p. 221)
- Equivalência motora (p. 236)
 Estereognose (p. 223)
 Extensores (p. 229)
Feedback sensorial (p. 216)
 Flexores (p. 229)
 Formação reticular (p. 226)
 Fusos musculares (p. 230)
 Hipótese do agrupamento de respostas (p. 237)
 Homúnculo motor (222)
 Inervação recíproca (p. 232)
 Inibição colateral recorrente (p. 234)
 Músculo esquelético (músculo extrafusar) (p. 230)
 Músculo intrafusar (p. 230)
- Músculos agonistas (sinérgicos) (p. 229)
 Músculos antagonistas (p. 229)
 Negligência contralateral (p. 219)
 Neurônio motor intrafusar (p. 230)
 Neurônios aferentes do fuso (p. 230)
 Núcleo vestibular (p. 226)
 Órgãos tendíneos de Golgi (p. 230)
 Placa terminal motora (p. 229)
Pool motor (p. 229)
 Programas sensório-motores centrais (p. 235)
 Reflexo de estiramento (p.230)
 Reflexo de retirada (p. 232)
 Reflexo do tendão patelar (p. 230)
 Somatotópico (p. 222)
- Teto (p. 226)
 Trato corticorubrospinal dorsolateral (p. 226)
 Trato corticospinal dorsolateral (226)
 Trato corticospinal ventromedial (p. 226)
 Trato córtico-tronco encefálico-espinhal ventromedial (p. 226)
 Unidades motoras (p. 229)

NO CD



Precisa de ajuda para estudar os termos fundamentais deste capítulo? Veja os lembretes eletrônicos para o Capítulo 8.

O desenvolvimento do sistema nervoso

Do óvulo fertilizado até você

- 9.1 Fases do neurodesenvolvimento
- 9.2 O desenvolvimento cerebral pós-natal em bebês humanos
- 9.3 Os efeitos da experiência sobre o neurodesenvolvimento
- 9.4 Neuroplasticidade em adultos
- 9.5 Transtornos do neurodesenvolvimento: transtorno autista e síndrome de Williams

A maioria de nós tende a pensar no sistema nervoso como um conjunto tridimensional de elementos neurais “conectados” em uma grande rede de circuitos. A simples magnitude e complexidade desse diagrama de conexão já é impressionante. A analogia, no entanto, não chega a representar o sistema nervoso, pois não capta uma de suas características mais importantes. O sistema nervoso não é uma rede estática de elementos interconectados, como o modelo do diagrama de conexões supõe, e sim um órgão vivo *plástico* (mutável), que cresce e muda continuamente em resposta aos seus programas genéticos e a suas interações com o ambiente.

Este capítulo concentra-se no impressionante processo de *neurodesenvolvimento* (desenvolvimento neural), o processo neuroplástico que começa com um único óvulo fertilizado e termina com um cérebro adulto funcional. Três pontos devem ser destacados: (1) a complexidade e a beleza do neurodesenvolvimento, (2) o importante papel que a experiência desempenha no neurodesenvolvimento e (3) as terríveis consequências de neurodesenvolvimento. O capítulo é organizado como uma progressão através desses três pontos na ordem já apresentada, culminando com a discussão de dois transtornos devastadores do neurodesenvolvimento humano: o *transtorno autista* e a *síndrome de Williams*.

Mas, primeiramente, veremos o triste caso de Genie. As pessoas tendem a subestimar o papel da experiência no desenvolvimento neural e psicológico humano. Uma das razões é que a maioria de nós cresce em ambientes semelhantes. Como há tão pouca variação nas primeiras experiências da maioria das pessoas, o papel crítico da experiência no desenvolvimento cerebral e psicológico humano não é óbvio. Essa concepção errônea pode ser corrigida considerando-se casos em que crianças cresceram em ambientes bastante anormais. O caso de Genie é representativo (Curtiss, 1977; Rymer, 1993).



O caso de Genie

Quando Genie foi internada no hospital, com 13 anos, ela media apenas 1 metro e 35 centímetros e pesava apenas 28,1 quilos. Ela não conseguia ficar de pé, mastigar alimentos sólidos, ou controlar a bexiga e o intestino. Desde os 20 meses, Genie havia passado a maior parte dos seus dias amarrada a um troninho em um quarto fechado, pequeno e escuro. Vestia apenas uma espécie

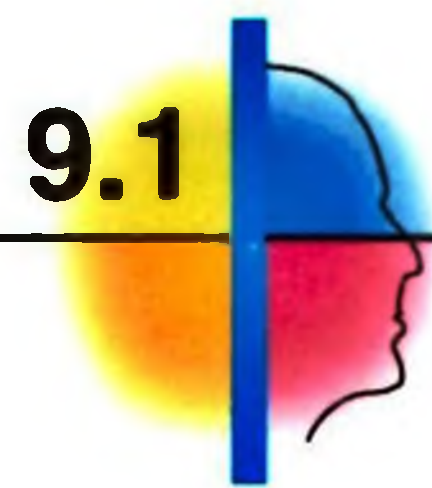


de armadura de pano, que só lhe permitia mover os pés e as mãos. À noite, ela era transferida para um berço coberto e uma camisa-de-força. Seu pai não tolerava barulho, e batia nela se ela fizesse qualquer som. Segundo sua mãe, que era quase totalmente cega, o pai e o irmão raramente falavam com ela, embora, às vezes, latassem para ela como cachorros. Sua mãe tinha permissão para passar apenas alguns minutos por dia com ela, quando a alimentava com cereais ou comida de bebê – Genie não tinha permissão para comer alimentos sólidos. Suas privações graves na infância haviam deixado cicatrizes. Quando chegou ao hospital, ela quase não emitia sons e era totalmente incapaz de falar.

Após a descoberta de Genie, foi realizado um grande esforço para retomar seu desenvolvimento e documentar seus problemas e seus progressos. Contudo, após alguns anos, Ge-

nie “desapareceu” em uma série de procedimentos legais, lares adotivos e instituições. (Rymer, 1993)

Embora Genie tenha apresentado alguma melhora nos anos seguintes à sua descoberta, seu resgate logo ficou claro que ela nunca alcançaria um desenvolvimento psicológico normal. Entre seus problemas permanentes, estavam: ela não reagia a níveis extremos de frio ou calor, tinha tendência a ter ataques silenciosos, durante os quais se batia, cuspiava, arranhava, urinava, e passava o próprio “ranho” no corpo; ficava facilmente apavorada (por exemplo, com cães e homens que vestissem roupas cáqui), não conseguia mastigar e falava apenas murmúrios curtos e mal pronunciados. Atualmente, Genie vive em uma casa para adultos retardados. Obviamente a experiência desempenha papel crucial nos processos de neurodesenvolvimento, processos que apresentamos em seguida.



9.1 Fases do neurodesenvolvimento

No princípio, há um *zigoto*, uma célula única formada pela união de um *óvulo* e de um *espermatozóide*. O zigoto divide-se para formar duas células-filhas, que se dividem para formar quatro, as quatro formam oito, e assim por diante, até produzir um organismo maduro. É claro que deve haver mais do que isso no desenvolvimento, senão, cada um de nós acabaria como um pote de arroz doce: uma massa amorfa de células homogêneas.

Para nos salvar desse destino, três coisas, além da multiplicação das células, devem ocorrer. Primeiramente, as células devem se *diferenciar*. Algumas devem tornar-se células musculares, outras neurônios e outras ainda células gliais, e assim por diante. Em segundo lugar, as células devem ser encaminhadas aos locais adequados e alinhar-se com as células ao seu redor para formar estruturas específicas. Por último, elas devem estabelecer relações funcionais apropriadas com outras células. Esta seção descreve como os neurônios em desenvolvimento realizam essas coisas em cinco fases: (1) indução da placa neural, (2) proliferação neural, (3) migração e agregação, (4) crescimento de axônios e formação de sinapses, (5) morte do neurônio e rearranjo das sinapses.

Indução da placa neural

Três semanas após a concepção, o tecido que se destina ao desenvolvimento do sistema nervoso humano começa a ser reconhecido como a **placa neural** – pequena mancha de tecido ectodérmico na superfície dorsal do embrião em desenvolvimento. A ectoderme é a mais externa das três camadas das células embrionárias: *ectoderme*, *mesoderme* e *endoderme*. O de-

seenvolvimento da placa neural é o primeiro estágio do neurodesenvolvimento de todos os vertebrados.

Conforme ilustra a Figura 9.1, a placa neural dobra-se para formar o *sulco neural*. Os lábios do sulco neural se fundem para formar o **tubo neural**. O interior do tubo neural transforma-se nos *ventrículos cerebrais* e no *canal espinal*. Aproximadamente 40 dias após a concepção, três protuberâncias são visíveis na porção anterior do tubo neural humano, as quais se desenvolvem formando o *prosencefalo*, o *mesencefalo* e o *rombencefalo* (ver Figura 3.21).

As primeiras células que se desenvolvem no embrião são **totipotentes** (que têm o potencial de se transformar em qualquer tipo de célula corporal madura se transplantadas para outra parte do embrião). As células em desenvolvimento com esse potencial são chamadas de **células-tronco**.

Com o desenvolvimento da placa neural, as células-tronco da ectoderme dorsal perdem parte do seu potencial. Cada célula da placa neural ainda tem o potencial de desenvolver-se em qualquer tipo de célula do sistema nervoso maduro, mas normalmente não tem a capacidade de se desenvolver em outros tipos de células, mesmo que fosse transplantada para parte diferente do embrião. As células-tronco, cujo destino foi parcialmente, mas não totalmente especificado, são chamadas de *células-tronco pluripotentes* (células-tronco com potencial de se desenvolver em mais de um tipo de célula madura). As células-tronco da placa neural são as *células-tronco neurais*.

Devido à capacidade das células-tronco de se transformarem em diferentes tipos de células maduras, o seu potencial terapêutico está atualmente sob intensa investigação (Temple e Alvarez-Buylla, 1999). Será que células-tronco injetadas em

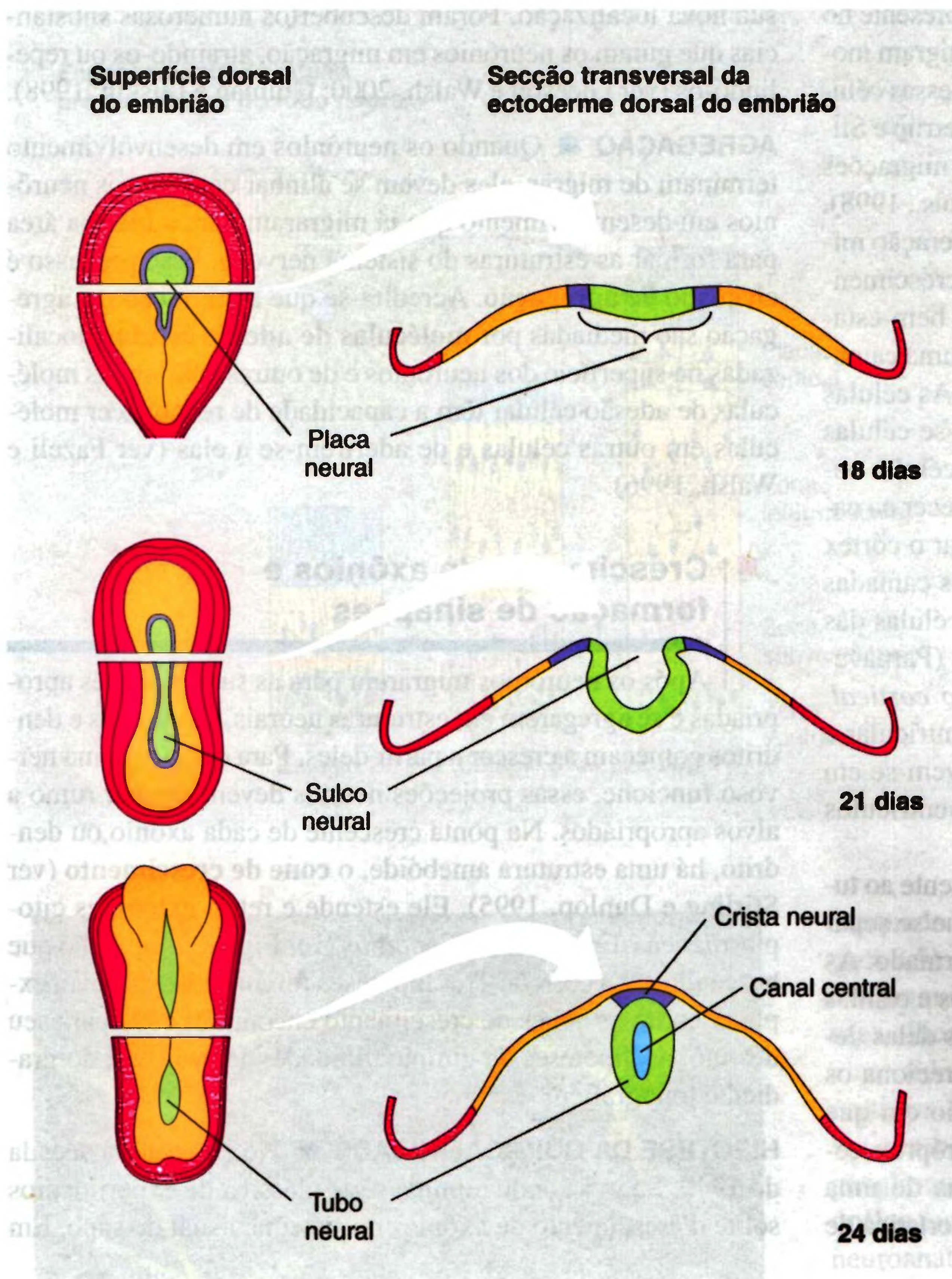


Figura 9.1 Como a placa neural se desenvolve no tubo neural durante a terceira e a quarta semanas de desenvolvimento embrionário humano. (Adaptada de Cowan, 1979.)

uma parte lesionada do cérebro maduro se desenvolvem em novas estruturas cerebrais e melhoram o seu funcionamento? Você aprende a respeito do potencial da terapia com células-tronco no Capítulo 10.

O desenvolvimento da placa neural parece ser *induzido* por sinais químicos da **mesoderme** (ver Dodd, Jessel, e Placzek, 1998; Kessler e Melton, 1994). Tecido tirado da mesoderme dorsal de embrião (o *doador*) e implantado sob a ectoderme ventral de outro embrião (o *hospedeiro*) induzem o desenvolvimento de uma placa neural extra na superfície ventral do hospedeiro.

Numa das mais fantásticas demonstrações de **indução**, Kollar e Fisher (1980) induziram o crescimento de dentes a partir das células ectodérmicas de embriões de galinha, implantando sob elas um pequeno pedaço de mesoderme de embrião de camundongo, que normalmente teria se desenvolvido formando a boca.

■ Proliferação neural

Uma vez que os lábios da fenda neural se fundam para criar o tubo neural, as células deste último começam a *proliferar* (aumentar muito em número). Essa **proliferação neural** não ocorre simultaneamente ou igualmente em todas as partes do tubo. Em cada espécie, as células de diferentes partes proliferam em seqüência característica responsável pelo padrão de expansão e dobramento que dá a cada cérebro a forma característica de cada espécie. A maior parte da divisão celular no tubo neural ocorre na **zona ventricular**, região adjacente ao *ventrículo* (o centro do tubo, preenchido por fluidos).

■ Migração e agregação

MIGRAÇÃO ■ Após geradas por divisão na zona ventricular do tubo neural, as células migram para um local apropriado. No período de **migração**, uma rede temporária de células

gliais, as **células glias radiais** (ver Figura 9.2), está presente no tubo neural em desenvolvimento. Os neurônios que migram movem-se principalmente no sentido exterior ao longo dessas células glias radiais, em direção a seus destinos finais (Herrup e Silver, 1994), mas também há *migrações tangenciais*, migrações em ângulo reto às células glias radiais (Pearlman e cols., 1998).

Os primeiros neurônios criados na fase de proliferação migram para a *zona intermediária* do tubo neural em crescimento (ver Figura 9.3). Após a zona intermediária estar bem estabelecida, algumas das células em migração formam uma camada entre a *zona ventricular* e a zona intermediária. As células que migram para essa *zona subventricular* tornam-se células glias ou interneurônios. No prosencéfalo, as novas células começam a migrar através dessas camadas para estabelecer na camada, a *placa cortical*. Esta última acaba por formar o córtex cerebral. Como as células da mais profunda das seis camadas do neocórtex chegam primeiro em seu destino, as células das camadas mais elevadas devem migrar através delas (Parnavelas, 2000). É o *padrão avesso de desenvolvimento cortical*. Quando a migração de células para fora da zona ventricular é concluída, as células que lá permanecem desenvolvem-se em *células endimais*, que formam a cobertura dos ventrículos cerebrais e do canal central da medula espinal.

A **crista neural** é uma estrutura situada dorsalmente ao tubo neural (ver Figura 9.1). É formada por células que se separam do tubo neural à medida que ele está sendo formado. As células da crista neural se desenvolvem em neurônios e células glias do sistema nervoso periférico e, assim, muitas delas devem migrar por distâncias consideráveis. O que direciona os seus rumos? Sua migração é direcionada pelo meio em que elas viajam, em vez das informações contidas nas próprias células. Conseqüentemente, as células transplantadas de uma parte da crista neural para outra adotam a via característica de

sua nova localização. Foram descobertas numerosas substâncias que guiam os neurônios em migração, atraindo-os ou repe-lindo-os (ver Gleeson e Walsh, 2000; Golman e Luskin, 1998).

AGREGAÇÃO ■ Quando os neurônios em desenvolvimento terminam de migrar, eles devem se alinhar com outros neurônios em desenvolvimento que já migraram para a mesma área para formar as estruturas do sistema nervoso. Esse processo é chamado de **agregação**. Acredita-se que a migração e a agregação são mediadas por **moléculas de adesão celular**, localizadas na superfície dos neurônios e de outras células. As moléculas de adesão celular têm a capacidade de reconhecer moléculas em outras células e de aderirem-se a elas (ver Fazeli e Walsh, 1996).

■ Crescimento de axônios e formação de sinapses

Após os neurônios migrarem para as suas posições apropriadas e se agregarem em estruturas neurais, os axônios e dendritos começam a crescer a partir deles. Para que o sistema nervoso funcione, essas projeções neurais devem crescer rumo a alvos apropriados. Na ponta crescente de cada axônio ou dendrito, há uma estrutura amebóide, o **cone de crescimento** (ver Stirling e Dunlop, 1995). Ele estende e retrai extensões citoplasmáticas digitadas, os *filopódios* (ver Figura 9.4), como que buscando a via correta. Três hipóteses foram propostas para explicar como os cones de crescimento encontram a via para seu destino: as hipóteses da quimioafinidade, do projeto e do gradiente topográfico.

HIPÓTESE DA QUIMIOAFINIDADE ■ No começo da década de 1940, Sperry conduziu uma série clássica de experimentos sobre o crescimento de axônios no sistema visual do sapo. Em

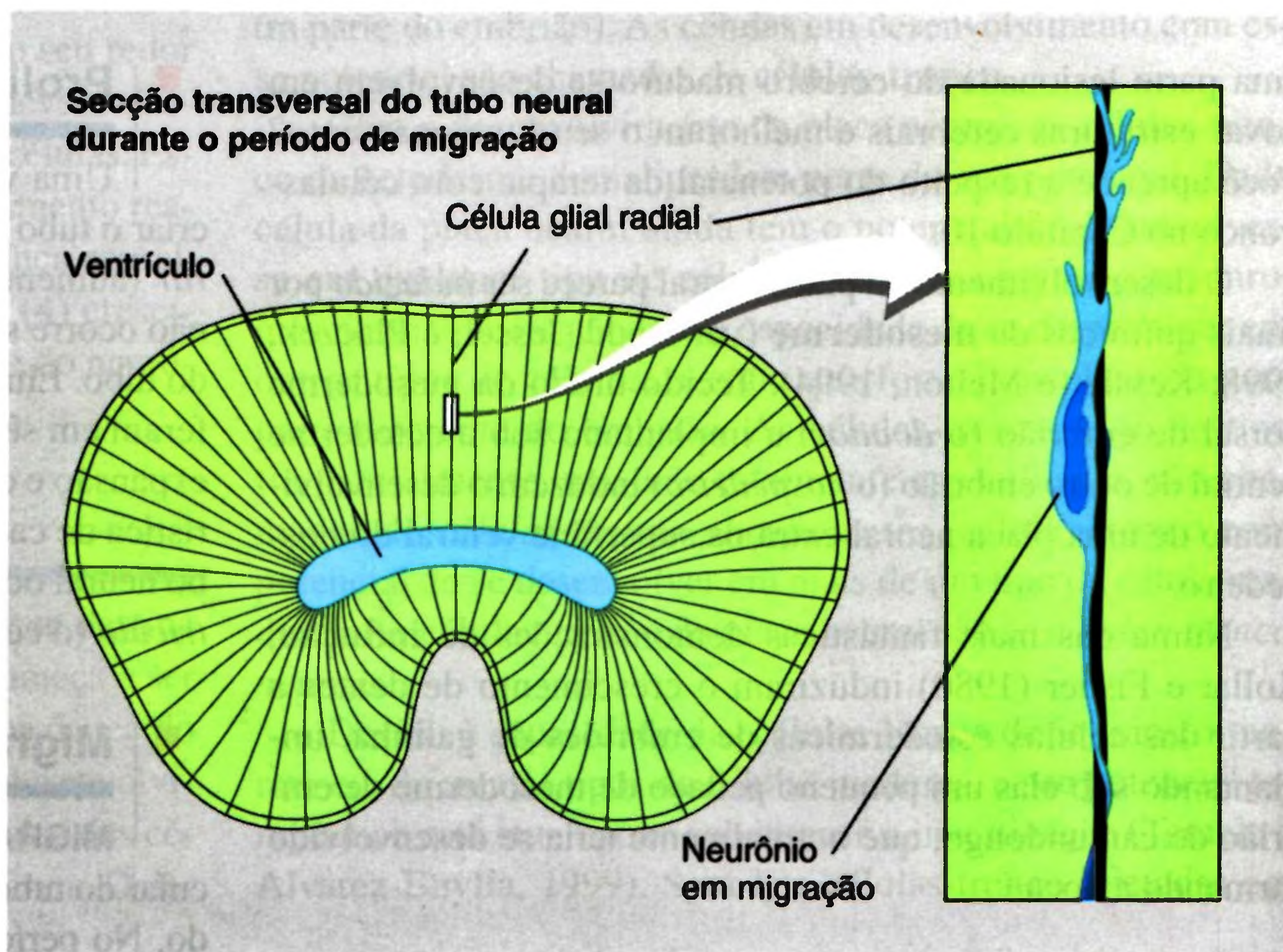


Figura 9.2 Neurônios recém-criados migram para longe da zona ventricular ao longo de uma rede de células glias radiais.

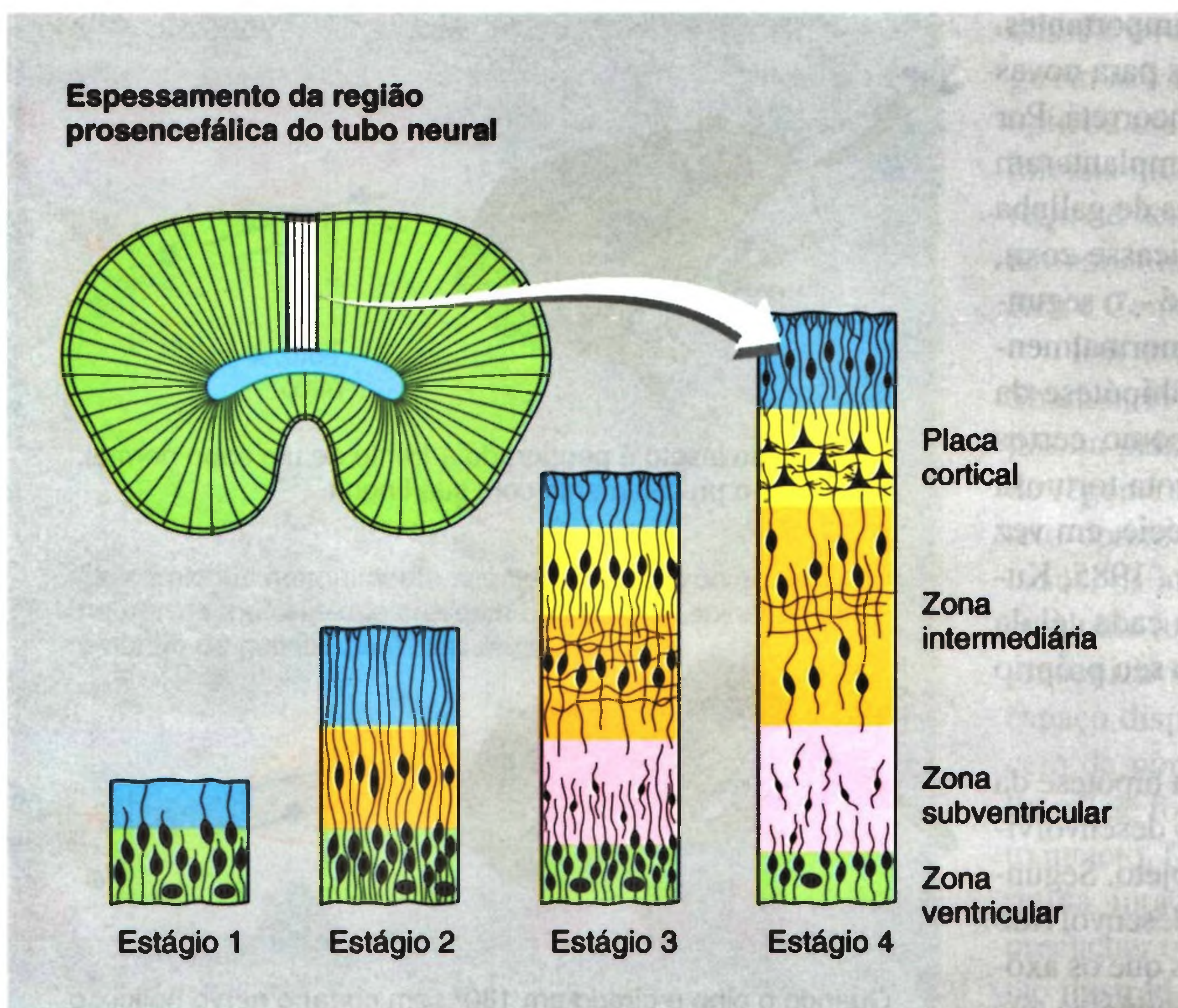


Figura 9.3 Neurônios migrando para fora da zona ventricular do tubo neural, criando novas camadas de células. Aqui está ilustrado o crescimento da área prosencefálica do tubo neural.



Figura 9.4 Cones de crescimento. Os dedos citoplasmáticos (filopódios) dos cones de crescimento parecem tatear em busca da via certa. (Cortesia de Naweed I. Syed, PhD., Departamento de Anatomia e Fisiologia Médica, Universidade de Calgary.)

um deles, ele cortou os nervos ópticos de sapos, girou seus globos oculares em 180° e esperou que os axônios das **células ganglionares retiniais**, que compõem o nervo óptico, se *regenerassem* (crescessem novamente) (os sapos, ao contrário dos mamíferos, possuem células ganglionares retiniais que se regeneram). Quando a regeneração estava completa, Sperry usou um teste comportamental

adequado para avaliar as capacidades visuais dos sapos (ver Figura 9.5). Quando ele pendurou uma isca atrás dos sapos, eles atacaram à frente, indicando que o seu mundo visual, como os seus olhos, havia sido girado em 180° . Sapos cujos olhos haviam sido girados, mas cujos nervos ópticos não haviam sido cortados, responderam exatamente da mesma forma. Isso serviu como forte evidência comportamental de que cada célula ganglionar da retina havia crescido até o mesmo ponto do **teto óptico** em que estava conectada originalmente. Investigações neuroanatômicas confirmaram que isso é exatamente o que ocorre (ver Guo e Udin, 2000).

Com base em seus estudos de regeneração, Sperry propôs a **hipótese da quimioafinidade** do desenvolvimento axonal (ver Sperry, 1963). Ele levantou a hipótese de que cada superfície pós-sináptica do sistema nervoso libera determinado rótulo químico e que cada axônio em crescimento é atraído pelo rótulo para o seu alvo pós-sináptico durante o desenvolvimento e a regeneração neurais. Fortes evidências para a hipótese da quimioafinidade partem de duas descobertas importantes. Em primeiro lugar, mostrou-se que, em alguns casos, os neurônios em desenvolvimento crescem em direção a seus alvos normais *in vitro* (em culturas de tecido) (ver Bolz, 1994). Isso corrobora a hipótese da quimioafinidade, pois nenhuma das pistas espaciais que poderia guiar o crescimento de um axônio *in vivo* (em organismos vivos) está presente em culturas de tecidos. Em segundo, inúmeras substâncias que atraem ou repelem os cones de crescimento foram isoladas de tecidos neurais extracelulares (ver Cook, Tannahill e Keynes, 1998; Stoekli e Landmesser, 1998).

Embora a hipótese da quimioafinidade explique muitos aspectos do desenvolvimento axonal (ver Tessier-Lavigne e Plac-



zek, 1991), ela não consegue esclarecer três fatos importantes. Primeiro, não explica por que alvos transplantados para novas posições tornam-se, às vezes, inervados de forma incorreta. Por exemplo, quando Whitelaw e Hollyday (1983) implantaram um segmento de coxa extra nas pernas de embriões de galinha em desenvolvimento, de modo que a seqüência ficasse coxa, coxa, perna, pé – em vez da normal coxa, perna, pé – o segundo segmento de coxa foi inervado por axônios que normalmente teriam inervado a perna. Em segundo lugar, a hipótese da quimioafinidade tem dificuldade para explicar como certos axônios conseguem seguir exatamente a mesma rota tortuosa para o seu alvo em todos os membros de uma espécie, em vez de crescer diretamente para o alvo (Bastiani e cols., 1985; Kuwada, 1986). Por fim, não há genes suficientes em cada célula corporal para que cada neurônio produza e libere o seu próprio rótulo químico característico.

HIPÓTESE DO PROJETO ■ A incapacidade de a hipótese da quimioafinidade explicar determinados aspectos do desenvolvimento axonal levou à proposição da hipótese do projeto. Segundo a **hipótese do projeto**, o sistema nervoso a ser desenvolvido contém substâncias ou trilhas mecânicas específicas que os axônios em crescimento seguem até seus destinos. Presume-se que os **cones de crescimento pioneiros** – os primeiros cones de crescimento a viajar ao longo de determinada via em um sistema nervoso em desenvolvimento – sigam a trilha correta interagindo com as moléculas de adesão de células ao longo da via (ver Tessier-Lavigne e Goodman, 1996; van Vactor, 1998). Então, cones de crescimento subseqüentes que embarcam na mesma jornada seguem as rotas marcadas pelos pioneiros. A tendência dos axônios em desenvolvimento de crescer ao longo dos caminhos estabelecidos pelos axônios precedentes é a **fasciculação**. Quando os axônios pioneiros na medula espinal de peixes são destruídos com *laser*, axônios subseqüentes dos mesmos nervos não alcançam seus destinos usuais.

Embora a hipótese do projeto possa esclarecer sobre alguns aspectos do crescimento axonal, ela não esclarece sobre a capacidade de alguns axônios em desenvolvimento de alcançarem seus destinos corretos *in vitro*; não explica também a capacidade de alguns axônios em desenvolvimento de alcançar seus destinos *in vivo* quando os seus pontos de partida são mudados por procedimentos cirúrgicos. Por exemplo, quando Lance-Jones e Landmesser (1980) cortaram pequena porção da medula espinal de um embrião de galinha, inverteram-na e implantaram-na novamente no mesmo embrião, os axônios cresceram rumo aos seus músculos-alvo originais, apesar de terem partido de uma posição nova (ver Figura 9.6).

HIPÓTESE DO GRADIENTE TOPOGRÁFICO ■ Grande parte do desenvolvimento axonal em sistemas nervosos complexos envolve o crescimento de uma variedade topográfica de neurônios para outra. Os neurônios de determinada variedade projetam-se para a outra, mantendo a mesma relação topográfica que tinham com a primeira. Por exemplo, o mapa topográfico da retina é mantido no teto óptico (ver Figura 9.7).

Inicialmente, supunha-se que a integridade das relações topográficas no sistema nervoso em desenvolvimento era mantida

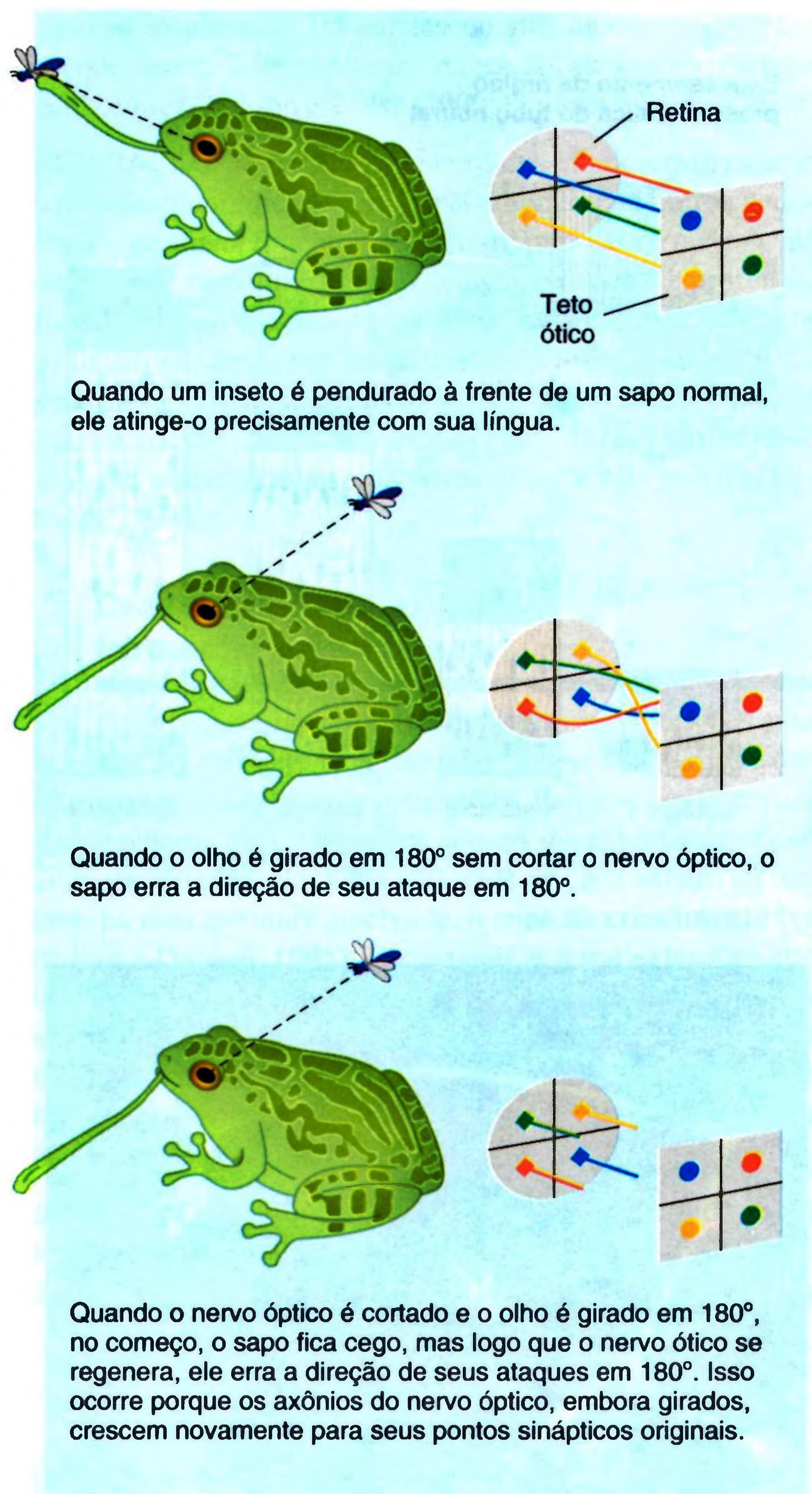
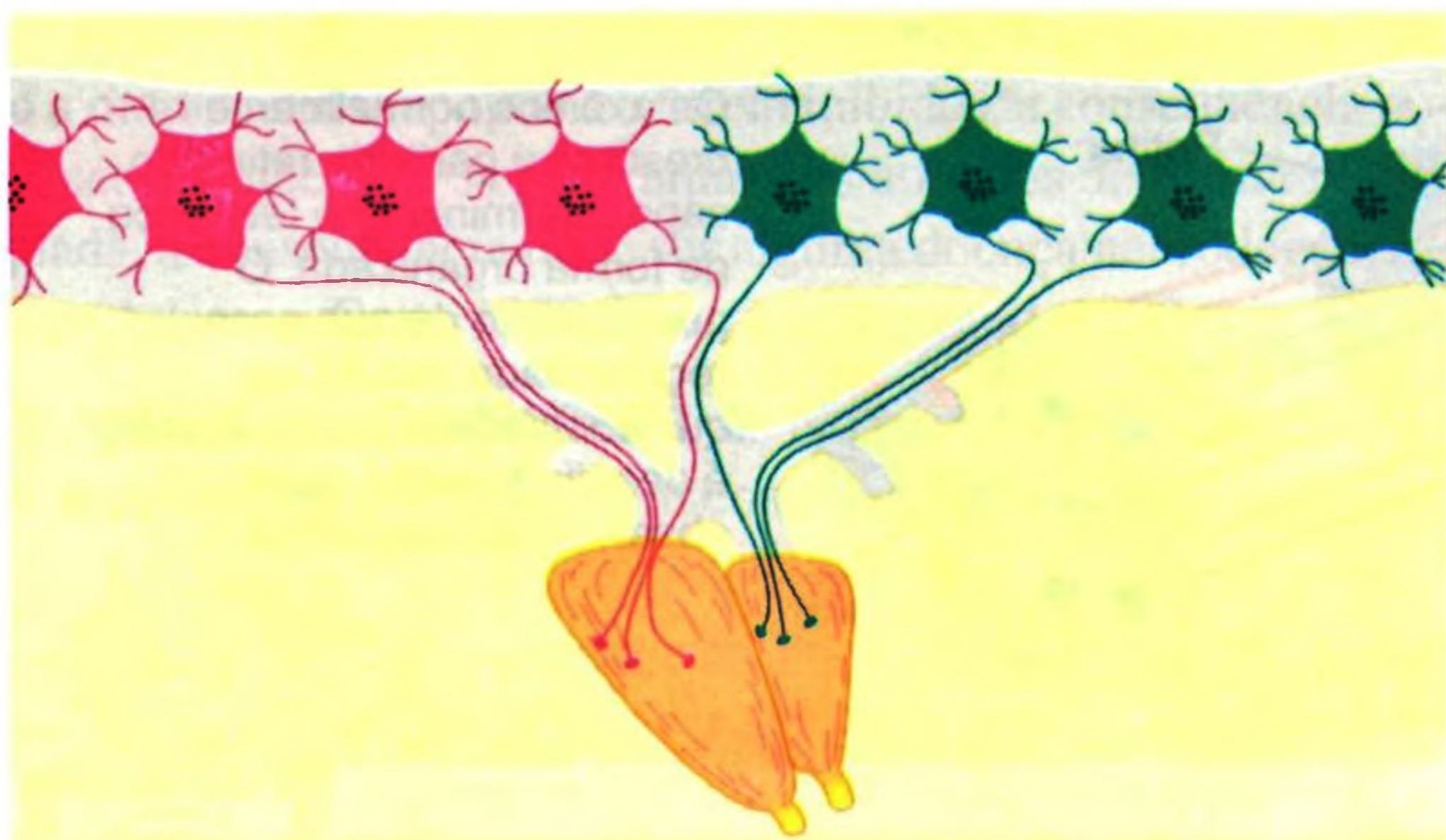
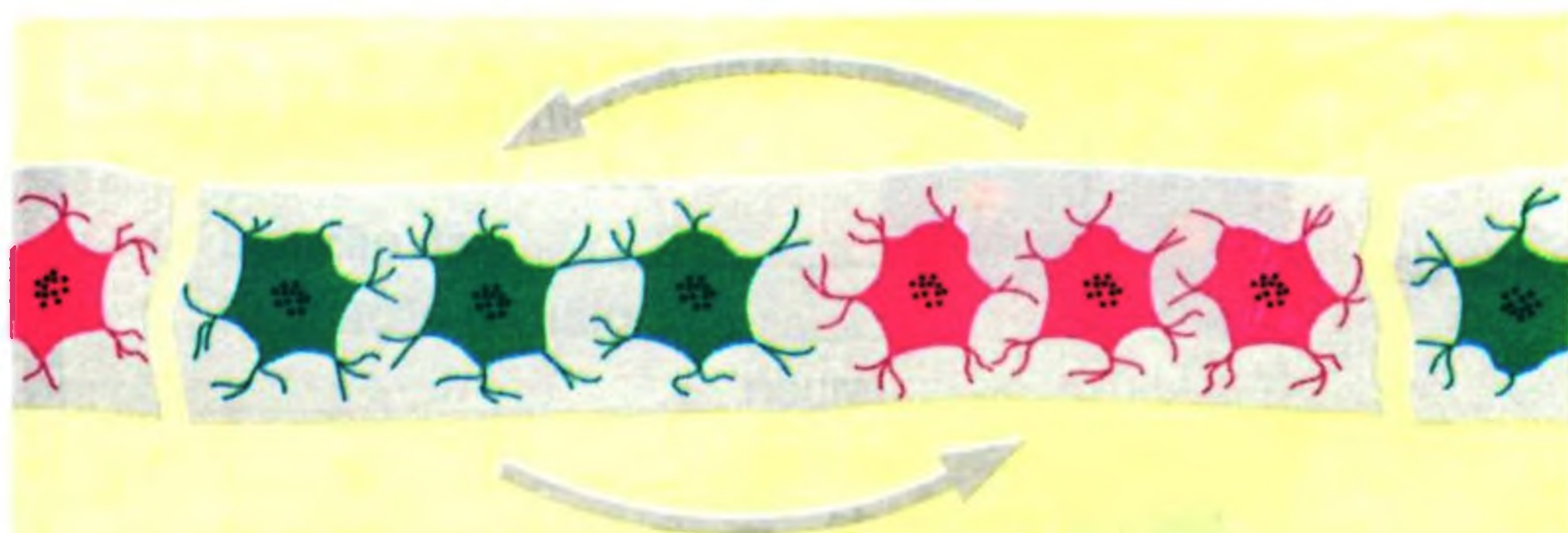


Figura 9.5 O estudo clássico de Sperry da rotação do olho e regeneração.

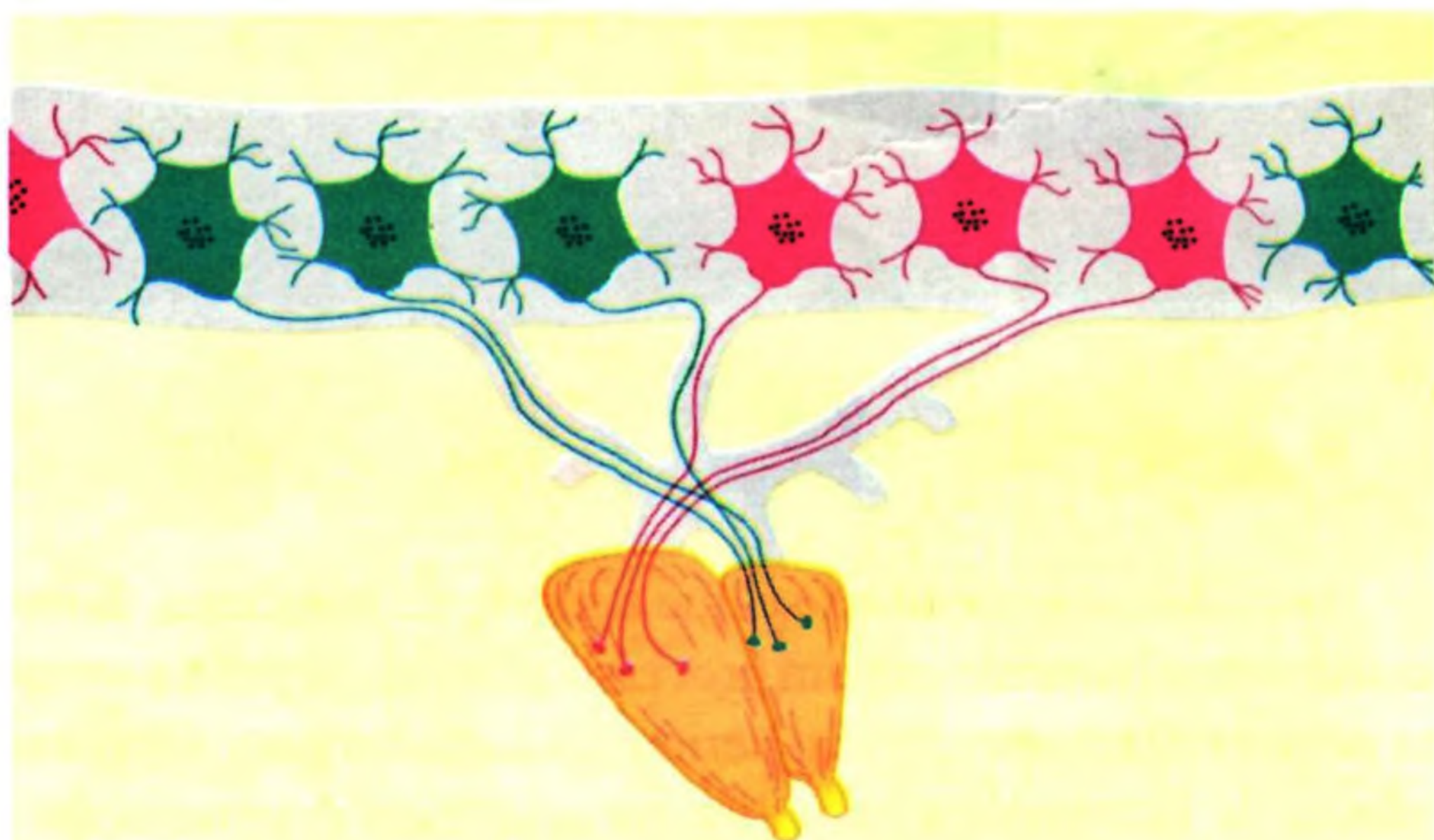
por quimioafinidade ponto-a-ponto. Embora esse possa ser o mecanismo primário de desenvolvimento axonal em sistemas nervosos de invertebrados, as pesquisas sobre o desenvolvimento de sistemas visuais de vertebrados levaram à **hipótese do gradiente topográfico** (Easter e cols., 1985). Conforme essa hipótese, os axônios que cresceram de uma camada de corpos celulares (por exemplo, a retina) para outra (por exemplo, o teto óptico) organizam os seus terminais sinápticos conforme as posições relativas de seus corpos celulares na camada original, como definido por dois gradientes numa interseção em ângulo reto (por exemplo, um gradiente de cima para baixo e um gradiente da esquerda para a direita). Fato consistente com essa hipótese foi a descoberta de moléculas cujas concentrações variam em um gradiente ao longo do teto e da retina (Holt e Harris, 1998).



Os caminhos normalmente seguidos pelos axônios de neurônios motores que crescem da medula espinal de um embrião de galinha para dois músculos-alvo.



Antes dos axônios do neurônio motor crescerem para seus músculos-alvo, Lance-Jones e Landmesser cortaram uma seção de uma medula espinal de galinhas em desenvolvimento e inverteram-na.



Embora os corpos celulares dos neurônios motores estivessem em posição anormal, eles cresceram para os músculos apropriados.

Figura 9.6 Evidências contra a hipótese do projeto. Quando uma seção da medula espinal de embrião de galinha foi cortada, invertida e implantada novamente no mesmo local, os axônios dos neurônios motores cresceram para seus músculos-alvo originais. (Adaptada de Lance-Jones e Landmesser, 1980.)

Evidências a favor da hipótese do gradiente topográfico provêm de estudos sobre o desenvolvimento e sobre a regeneração. Por exemplo, em estudos do desenvolvimento do sistema visual, verificou-se que as conexões sinápticas entre os

olhos e os tetos ópticos são estabelecidas muito antes de atingirem seu tamanho integral. Então, como os olhos e os tetos ópticos crescem em taxas diferentes, as conexões sinápticas iniciais mudam para outros neurônios do teto, de modo que a retina é sempre mapeada fielmente nessa estrutura, independentemente de seus tamanhos relativos (Gaze e cols., 1979; Reh e Constantine-Paton, 1984).

Em estudos da regeneração do sistema visual (Gaze e Sharma, 1970; Yoon, 1971), os nervos ópticos de sapos ou peixes maduros foram cortados e seu padrão de regeneração avaliado após partes da retina ou do teto óptico terem sido destruídas. Em ambos os casos, os axônios não cresceram até seus pontos de conexão originais (como as hipóteses da quimioafinidade e do projeto preconizavam). Em vez disso, eles cresceram para preencher o espaço disponível de forma organizada. Os axônios que crescem da porção remanescente de uma retina lesada “se espalham” de forma organizada para preencher todo o espaço no teto intacto. Da mesma forma, os axônios que crescem a partir de retina intacta “se espremem” de maneira organizada para preencher o espaço restante no teto lesado. Esses resultados estão ilustrados de forma esquemática na Figura 9.7.



O CRESCIMENTO DOS AXÔNIOS E A FORMAÇÃO DE SINAPSES: CONCLUSÃO ■

Mais de meio século de pesquisas sobre a capacidade miraculosa dos axônios em crescimento de buscar seus alvos corretos levou à conclusão de que nenhum mecanismo único consegue explicar todos os casos (ver Holt e Harris, 1998). A principal força condutora parece ser a atração dos cones de crescimento a sinais químicos específicos liberados pelos seus alvos. Mas existem casos bem-documentados em que os cones de crescimento seguem rotas tortuosas específicas através da matriz celular, presumivelmente seguindo as trilhas produzidas por moléculas de adesão celular no substrato. Além disso, a capacidade dos axônios em crescimento de estabelecer gradientes topográficos parece exigir sinal químico que varia de forma espacial gradual a partir da estrutura-alvo e um mecanismo de interação entre axônios que esteja relacionado com o gradiente.

■ Morte de neurônios e rearranjo de sinapses

MORTE DE NEURÔNIOS ■ A morte de neurônios é parte normal e importante do neurodesenvolvimento. Esse desenvolvimento parece operar com base no princípio da sobrevivência do mais apto: muito mais neurônios – aproximadamente 50% a mais – são produzidos além dos necessários, e apenas os mais aptos sobrevivem. A morte em ampla escala não se limita a um estágio temporal do desenvolvimento. Ela ocorre em ondas em várias partes do cérebro no decorrer do desenvolvimento.

Três achados sugerem que os neurônios em desenvolvimento morrem por não conseguirem competir por **neurotrofinas** – substâncias que protegem a vida e que são fornecidas

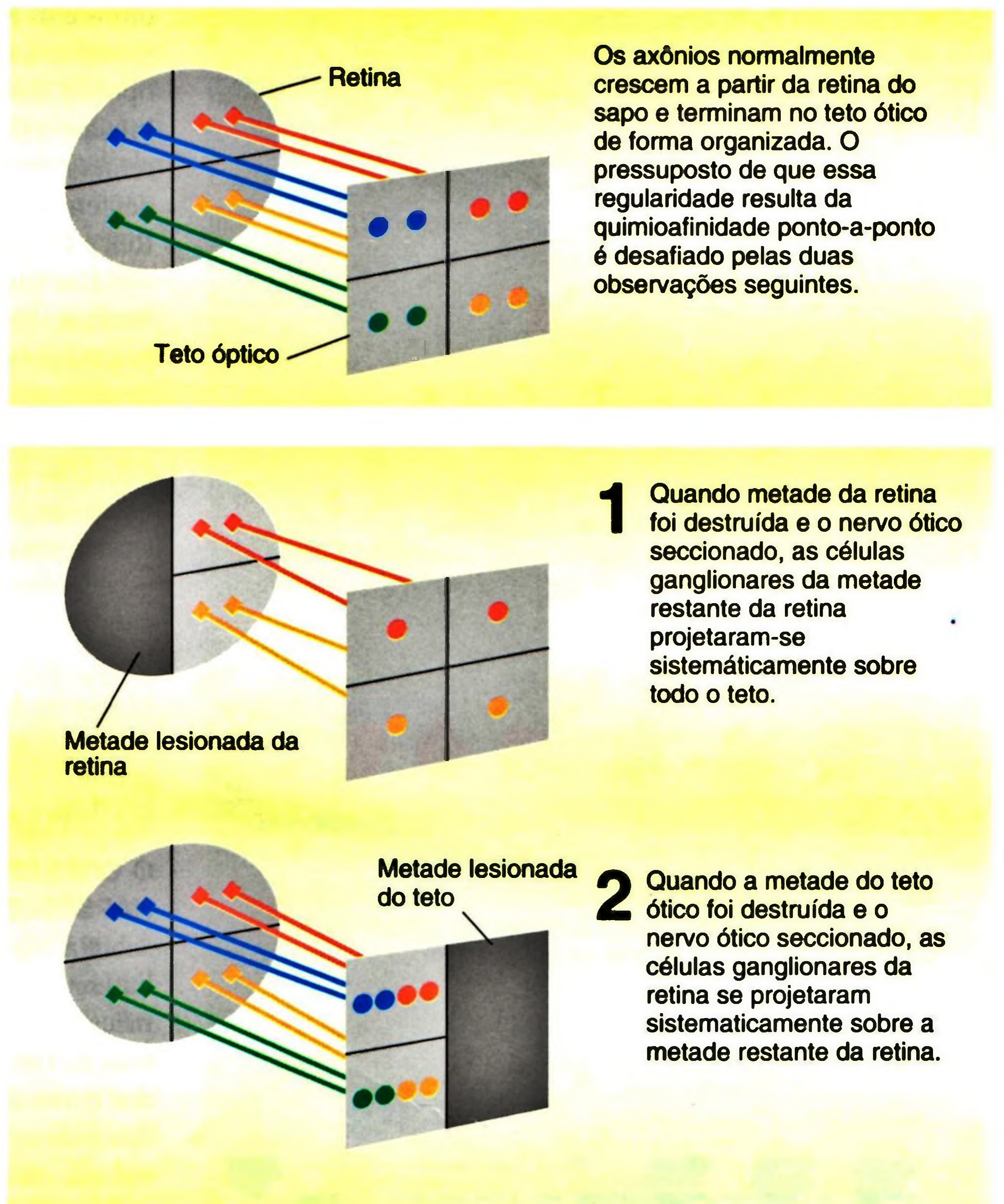


Figura 9.7 A regeneração do nervo óptico do sapo após porções da retina ou do teto óptico terem sido destruídas. Esses fenômenos sustentam a hipótese do gradiente topográfico.

para os neurônios pelos seus alvos. Em primeiro lugar, a implantação de sítios-alvo extras diminui a morte neuronal. Por exemplo, Hollyday e Hamburger (1976) enxertaram um membro extra em um lado de um embrião de galinha; menos neurônios motores morreram naquele lado. Em segundo lugar, a destruição de alguns dos neurônios que crescem em uma área, antes do período de morte celular, aumenta a taxa de sobrevivência dos neurônios restantes (Pilar, Landmesser e Burstein, 1980). Em terceiro, o aumento do número de axônios que inervam um alvo inicialmente diminui a proporção dos que sobrevivem.

O **fator de crescimento de nervos** foi a primeira neurotrofina a ser isolada (ver Levi-Montalcini, 1952, 1975). Ele é sintetizado e liberado pelos alvos de *neurônios simpáticos* durante o período de morte celular. É absorvido pelos neurônios simpáticos, os atrai à medida que crescem, e promove a sua sobrevivência. Desde a descoberta do fator de crescimento de nervos, muitas outras neurotrofinas foram isoladas. Elas podem ter grande valor terapêutico para interromper o curso de doenças degenerativas (ver Ibáñez, 1998).

Inicialmente, supunha-se que a morte de neurônios durante o desenvolvimento era um processo passivo. Supunha-se que as neurotrofinas apropriadas seriam necessárias para a sobrevivência de neurônios e sem elas os neurônios degeneravam e morriam passivamente. Entretanto, atualmente, está claro que a morte celular durante o desenvolvimento é um processo ativo: a ausência das neurotrofinas apropriadas pode desencadear um programa genético dentro dos neurônios, que faz com que eles cometam suicídio ativamente. A morte celular passiva é a **necrose**. À morte celular ativa dá-se o nome **apoptose**.

A apoptose é mais segura do que a necrose. As células necróticas se rompem e liberam o seu conteúdo no fluido extracelular. A consequência é inflamação potencialmente perigosa. Em comparação, na morte celular apoptótica, o DNA e outras estruturas internas são divididas e empacotadas em membranas antes que a membrana celular se desintegre; conseqüentemente, não ocorre inflamação (ver Ashkenazi e Dixit, 1998; Green e Reed, 1998; Kuan e cols., 2000).

Durante a fase de morte neuronal, a apoptose remove o excesso de neurônios de forma segura, limpa e organizada. Porém,

ela também tem um lado negro. Se os programas genéticos para a morte celular apoptótica forem inibidos, a consequência pode ser o câncer. Se os programas são ativados de forma inadequada, a consequência pode ser alguma doença neurodegenerativa (Adams e Cory, 1998; Evan e Littlewood, 1998).

REARRANJO DE SINAPSES ■ No período de morte celular, os neurônios que estabelecem conexões incorretas são particu-

larmente propensos a morrer. Quando morrem, o espaço que fica vago nas membranas pós-sinápticas é preenchido pelos terminais axônicos que crescem dos neurônios sobreviventes. Assim, a morte celular provoca grande rearranjo de conexões sinápticas. O rearranjo sináptico concentra o estímulo de saída de cada neurônio em número menor de células pós-sinápticas, aumentando, assim, a seletividade da transmissão (ver Figura 9.8).

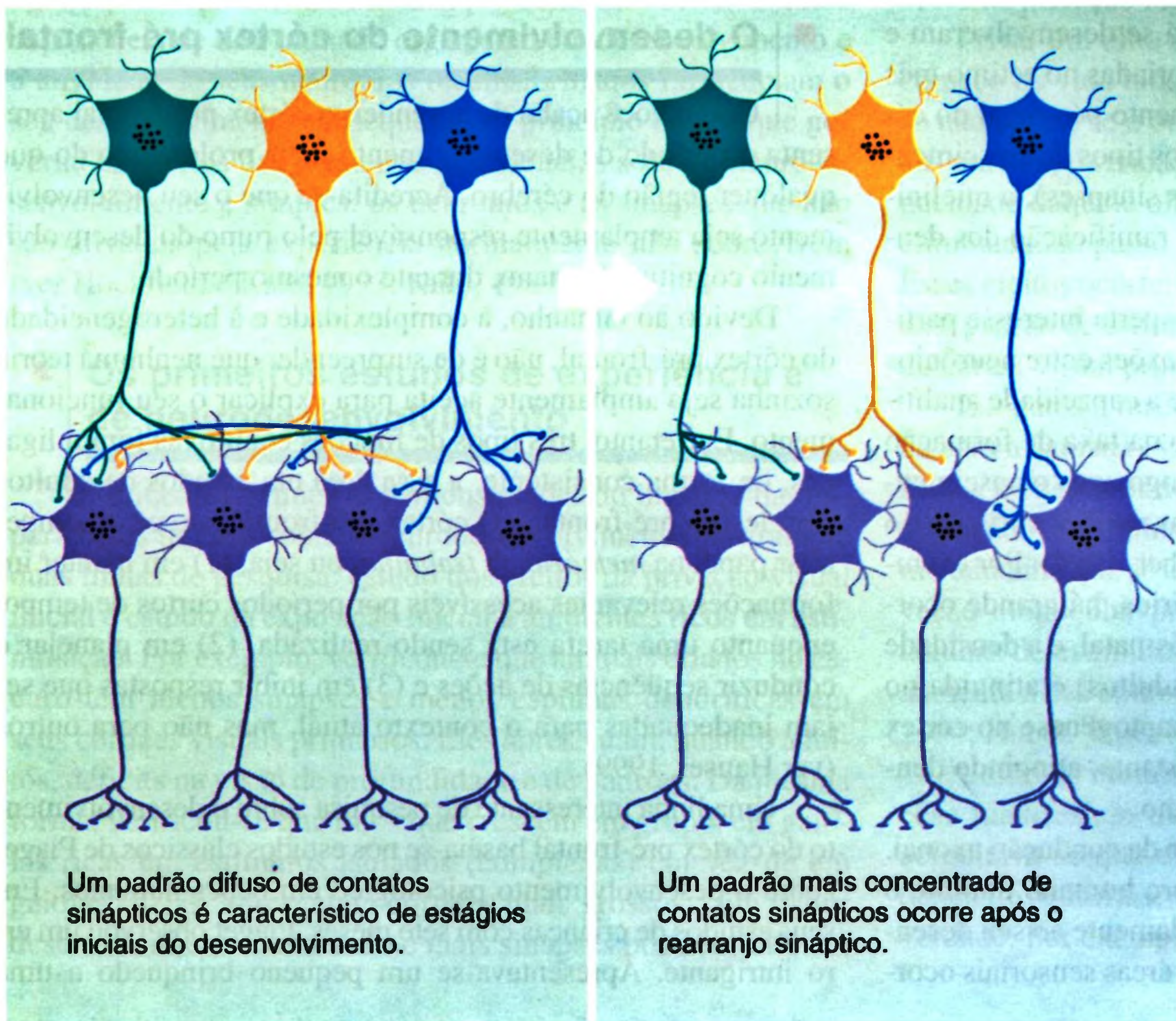


Reverendo os Conceitos Aprendidos

Pronto para se concentrar no neurodesenvolvimento do cérebro humano após o nascimento? Para descobrir, examine o seu cérebro, preenchendo as lacunas da seguinte lista cronológica de estágios do neurodesenvolvimento. As respostas corretas são fornecidas ao final do teste. Antes de continuar, revise o material relacionado com seus erros e omissões.

1. Indução da _____ neural.
2. Formação do tubo _____.
3. _____ neural.
4. _____ neural.
5. Agregação _____.
6. Crescimento de _____ neurais.
7. Formação de _____.
8. _____ de neurônios e _____ de sinapses.

Respostas: (1) placa, (2) neural, (3) proliferação, (4) migração, (5) neural, (6) processos (dendritos e axônios), (7) sinapses, (8) morte; rearranjo.



Um padrão difuso de contatos sinápticos é característico de estágios iniciais do desenvolvimento.

Um padrão mais concentrado de contatos sinápticos ocorre após o rearranjo sináptico.

Figura 9.8 O efeito da morte de neurônios e do rearranjo de sinapses na seletividade da transmissão sináptica. Os contatos sinápticos de cada axônio concentram-se em número menor de células.



9.2 O desenvolvimento cerebral pós-natal em bebês humanos

A maior parte do nosso conhecimento sobre o neurodesenvolvimento vem do estudo de espécies não-humanas. Este fato enfatiza o valor da abordagem comparativa e da perspectiva evolucionista. Há, contudo, uma forma em que o desenvolvimento do cérebro humano é único e, portanto, inadequado para a pesquisa comparativa: o cérebro humano se desenvolve de modo muito mais lento do que o de outras espécies. Ele não atinge a maturidade completa até o final da adolescência (Spear, 2000).

Esta seção lida com a parte do desenvolvimento do cérebro humano após o nascimento, concentrando-se no desenvolvimento do córtex pré-frontal (ver Figura 1.8). O córtex pré-frontal é a última parte do cérebro a atingir a maturidade, acredita-se que ele medeia muitas habilidades cognitivas superiores.

O crescimento pós-natal do cérebro humano

O cérebro humano cresce de forma substancial após o nascimento: o seu volume quadruplica entre o nascimento e a idade adulta (ver Johnson, 1997). Esse aumento em tamanho, contudo, não resulta do desenvolvimento de mais neurônios. Com exceção de algumas estruturas (por exemplo, o bulbo olfativo e o hipocampo), nas quais muitos neurônios novos continuam a ser criados na idade adulta, todos os neurônios que irão compor o cérebro humano adulto já se desenvolveram e migraram para as suas localizações apropriadas no sétimo mês de desenvolvimento pré-natal. O crescimento pós-natal do cérebro humano parece resultar de três outros tipos de crescimentos: a **sinaptogênese** (formação de novas sinapses), a mielinização de muitos axônios e o aumento na ramificação dos dendritos.

A formação pós-natal de sinapses desperta interesse particular, pois supõe-se que o número de conexões entre neurônios de determinada região do cérebro indique a capacidade analítica daquela região. Parece haver aumento na taxa de formação de sinapses ao longo do córtex humano logo após o nascimento, mas são verificadas diferenças entre as regiões corticais no decorrer do desenvolvimento (Huttenlocher, 1994). Por exemplo, nos córtices visual e auditivo primários, há grande ocorrência de sinaptogênese no quarto mês pós-natal, e a densidade máxima de sinapses (150% dos níveis adultos) é atingida no sétimo ou oitavo mês, ao passo que a sinaptogênese no córtex pré-frontal ocorre sob relativamente constante, atingindo densidade máxima de sinapses no segundo ano.

A mielinização aumenta a velocidade da condução axonal. A mielinização de várias áreas do cérebro humano durante o desenvolvimento corresponde aproximadamente ao seu desenvolvimento funcional. A mielinização de áreas sensoriais ocor-

re nos primeiros meses após o nascimento. Já a de áreas motoras se processa logo a seguir, ao passo que a mielinização do córtex pré-frontal vai até a adolescência.

De modo geral, o padrão de ramificação dendrítica duplica o padrão original de migração neural. Assim como as células das camadas mais profundas são as primeiras a migrar para sua posição – e as células de camadas mais superficiais migram através delas para assumir suas posições –, a ramificação dendrítica progride de camadas mais profundas para camadas mais superficiais. Por exemplo, o crescimento de árvores dendríticas na camada V parece preceder o das camadas II e III, independentemente da área cortical.

O desenvolvimento pós-natal humano não se processa em sentido único. Há mudanças regressivas além do crescimento (Huttenlocher, 1994). Por exemplo, quando a densidade sináptica máxima é atingida, ocorrem períodos de perda de sinapses. Assim como os períodos de sinaptogênese, os períodos de perda de sinapses ocorrem em momentos diversos em partes diferentes do cérebro. Por exemplo, a densidade sináptica no córtex visual primário diminui para níveis adultos por volta dos três anos de idade, ao passo que o seu declínio a níveis adultos no córtex pré-frontal não se processa até a adolescência. Foi sugerido que a superprodução de sinapses pode estar por trás da maior plasticidade do cérebro jovem.

O desenvolvimento do córtex pré-frontal

Como você acaba de aprender, o córtex pré-frontal apresenta o período de desenvolvimento mais prolongado do que qualquer região do cérebro. Acredita-se que o seu desenvolvimento seja amplamente responsável pelo rumo do desenvolvimento cognitivo humano, durante o mesmo período.

Devido ao tamanho, à complexidade e à heterogeneidade do córtex pré-frontal, não é de surpreender que nenhuma teoria sozinha seja amplamente aceita para explicar o seu funcionamento. Entretanto, três tipos de funções cognitivas foram ligadas, de forma consistente, a essa área em estudos de adultos com lesões pré-frontais. O córtex pré-frontal parece desempenhar papel na *memória de trabalho*, ou seja, (1) em manter informações relevantes acessíveis por períodos curtos de tempo, enquanto uma tarefa está sendo realizada, (2) em planejar e conduzir seqüências de ações e (3) em inibir respostas que sejam inadequadas para o contexto atual, mas não para outros (ver Hauser, 1999).

Uma linha interessante de pesquisa sobre o desenvolvimento do córtex pré-frontal baseia-se nos estudos clássicos de Piaget sobre o desenvolvimento psicológico em bebês humanos. Em seus estudos de crianças com sete meses, Piaget observou um erro intrigante. Apresentava-se um pequeno brinquedo a uma

criança, o qual era colocado atrás de uma tela à esquerda ou à direita, enquanto a criança observava. Após breve período, permitia-se que o bebê fosse pegar o brinquedo. Piaget verificou que quase todos os bebês com sete meses procuravam pelo brinquedo atrás da tela onde o haviam visto ser colocado. Entretanto, se, após ser colocado atrás da mesma tela por várias vezes consecutivas, o brinquedo fosse colocado atrás da outra tela (com a criança olhando), a maioria dos bebês de sete meses continuava procurando atrás da tela que anteriormente era correta, em vez da que agora escondia o brinquedo. As crianças tendem a cometer esse *erro perseverante* entre os 7 e 12 meses, mas não após essa idade (Diamond, 1985). **Perseveração** é a tendência de continuar a produzir a mesma resposta que anteriormente estava correta, quando, no momento, ela é incorreta.

Diamond (1991) levantou a hipótese de que esse erro perseverante ocorre em bebês entre 7 e 12 meses porque os circuitos neuronais do córtex pré-frontal ainda não estão totalmente

desenvolvidos. A sinaptogênese no córtex pré-frontal não é máxima até o começo do segundo ano. A realização correta da tarefa envolvia duas das principais funções dessa área do cérebro: manter informações na memória de trabalho e suprimir respostas que anteriormente eram corretas, mas que agora são incorretas.

Em defesa de sua hipótese, Diamond conduziu uma série de experimentos comparativos. Primeiramente, ela mostrou que macacos bebês, mas não macacos adultos, cometem o mesmo erro perseverante que os bebês humanos de 7 a 12 meses no teste de Piaget. A seguir, testou macacos adultos com lesões bilaterais no córtex pré-frontal dorsolateral (ver Figura 8.2 para a localização dessa área do córtex) e verificou que os macacos adultos lesionados cometiam erros perseverantes semelhantes aos de macacos bebês. Os macacos usados como controle, com lesões no hipocampo ou no córtex parietal posterior, não cometeram tais erros.



9.3 Os efeitos da experiência sobre o neurodesenvolvimento

Os programas genéticos de neurodesenvolvimento não atuam no vácuo. O neurodesenvolvimento ocorre por meio de interações entre os neurônios e seu ambiente. Você aprendeu na primeira seção deste capítulo como certos fatores do ambiente imediato de um neurônio (por exemplo, neurotrofinas e moléculas de adesão celular) podem influenciar a sua migração, agregação e crescimento. Esta seção concentra-se em como a experiência de determinado organismo em desenvolvimento e a atividade de seus neurônios recém-formados influenciam o seu desenvolvimento subsequente. O princípio básico que governa os efeitos das primeiras experiências sobre o neurodesenvolvimento é simples: os neurônios e as sinapses que não são ativados pela experiência normalmente não sobrevivem (ver Hockfield e Kalb, 1993; Kalil, 1989).

Os primeiros estudos de experiência e de neurodesenvolvimento

Muitas das primeiras demonstrações do impacto das experiências iniciais sobre o neurodesenvolvimento partiram de duas linhas de pesquisa: estudo dos efeitos da privação visual inicial e estudo da exposição inicial a ambientes ricos em estimulação. Por exemplo, verificou-se que animais criados no escuro têm menos sinapses e menos espinhas dendríticas em seus córtices visuais primários. Eles apresentam, quando adultos, déficits na visão de profundidade e de padrões. Da mesma forma, verificou-se que ratos que crescem em grupo, em gaiolas ricas em estímulos isolados (complexas) em vez de em gaiolas vazias, apresentam córtices mais grossos, com maior desenvolvimento dendrítico e mais sinapses por neurônio.

A natureza competitiva da experiência e do neurodesenvolvimento

A experiência promove o desenvolvimento de circuitos neurais ativos, mas parece haver um aspecto competitivo nesse fato. Tal aspecto é ilustrado claramente pelos efeitos perturbadores da privação monocular inicial.

Privar um olho de estímulo de entrada por alguns dias no começo da vida bloqueia o desenvolvimento da visão, mas isso não ocorre se o outro olho também é vendado. Quando apenas um olho é vendado durante o desenvolvimento inicial, a capacidade daquele olho de ativar o córtex visual é reduzida ou eliminada, ao passo que a capacidade do outro olho aumenta. Esses efeitos ocorrem porque a privação monocular inicial muda o padrão de estímulo de entrada sináptico para a camada IV do córtex visual primário.

Em gatos e macacos recém-nascidos, o estímulo de entrada para a camada IV dos olhos esquerdo e direito é misturado. Então, no decorrer do desenvolvimento normal, ele é segregado em colunas de dominância ocular de mesmo tamanho que se alternam (ver Figura 6.20). A privação monocular precoce diminui a espessura das colunas de estímulo de entrada do olho que sofreu privação e aumenta a das colunas do olho que não sofreu (Hata e Stryker, 1994; Hubel, Wiesel e LeVay, 1977).



Como os efeitos adversos da privação monocular precoce manifestam tão rapidamente (isto é, em alguns dias), acreditava-se que eles não poderiam ser mediados por mudanças estruturais. Entretanto, verificou-se que isso não é verdade. Por exemplo, Antonini e Stryker (1993) observaram

que alguns dias de privação monocular produziam grande diminuição na ramificação axonal dos neurônios do núcleo geniculado lateral, que normalmente conduzem sinais do olho que sofreu privação para a camada IV do córtex visual primário (ver Figura 9.9).

A natureza competitiva dos efeitos da atividade neural sobre a reorganização sináptica também foi demonstrada em experimentos com neurônios motores e com células musculares. Em *neonatos* (bebês recém-nascidos), cada célula muscular normalmente é inervada por vários neurônios motores, que são eliminados, à exceção de um deles, no decorrer do desenvolvimento. Lo e Poo (1991) desenvolveram uma preparação *in vitro*, na qual uma célula muscular em desenvolvimento era inervada por dois neurônios motores em desenvolvimento. A aplicação de *quantuns* estímulos elétricos em um desses neurônios degradou rapidamente os contatos sinápticos do outro. Aparentemente, os neurônios motores competem entre si por contatos sinápticos com as células musculares. As sinapses ativas têm prioridade.

■ Efeitos da experiência sobre o desenvolvimento de mapas topográficos sensoriais no córtex

Algumas das demonstrações mais notáveis dos efeitos da experiência sobre o neurodesenvolvimento vêm de linhas de pesquisa sobre o desenvolvimento de mapas corticais topográficos dos sistemas sensoriais. A seguir, apresentamos quatro estudos fundamentais.

No primeiro, Roe e colaboradores (1990) alteraram cirurgicamente a via de axônios em desenvolvimento das células ganglionares da retina de doninhas, de modo que os axônios fizessem sinapse no núcleo geniculado medial do sistema auditivo, em vez de no núcleo geniculado lateral do sistema visual. Notavelmente, a experiência de estímulo de entrada visual fez com que o córtex auditivo das doninhas se organizasse de forma retinotópica (como um mapa da retina).

No segundo, Knudsen e Brainard (1991) criaram corujas com prismas que deslocavam a visão. Os prismas eram colocados sobre os seus olhos. Isso levou à mudança correspondente no mapa espacial auditivo do teto. Por exemplo, uma coruja criada com prismas que desviavam o seu mundo visual em 23° à direita apresentava mapa auditivo que também se desviara 23° à direita, de modo que os objetos eram ouvidos como se estivessem onde eram vistos (ver Knudsen, 1998; Miller e Knudsen, 1999).



No terceiro estudo, Weliky e Katz (1997) interferiram periodicamente na atividade espontânea do nervo óptico de doninhas recém nascidos que ainda não haviam aberto os olhos. Isso perturbou o desenvolvimento da seletividade de orientação e de direção dos neurônios do córtex visual primário. Assim, parece que os padrões de atividade neuronal espontânea que emanam dos olhos do feto antes do começo da visão desempenham papel no desenvolvimento do córtex visual (ver Katz e Shatz, 1996). Embora o córtex visual já esteja bastante desenvolvido em primatas quando eles nascem, a falta subsequente de estímulo de entrada visual leva à sua deterioração (Crair, Gillespie e Stryker, 1998).

Em quarto lugar, vários estudos mostraram que o treinamento musical precoce influencia a organização do córtex auditivo humano (ver Rauschecker, 1999). Em particular, estudos com RMf mostraram que o treinamento musical precoce tende a expandir a área do córtex auditivo que responde a tons musicais complexos. Estudos comportamentais mostraram que o treinamento musical precoce leva ao desenvolvimento do ouvido absoluto (capacidade de identificar a frequência de qualquer som).



■ Mecanismos pelos quais a experiência pode influenciar o neurodesenvolvimento

Já foi estabelecido que a experiência exerce efeitos importantes sobre o neurodesenvolvimento, mas os mecanismos

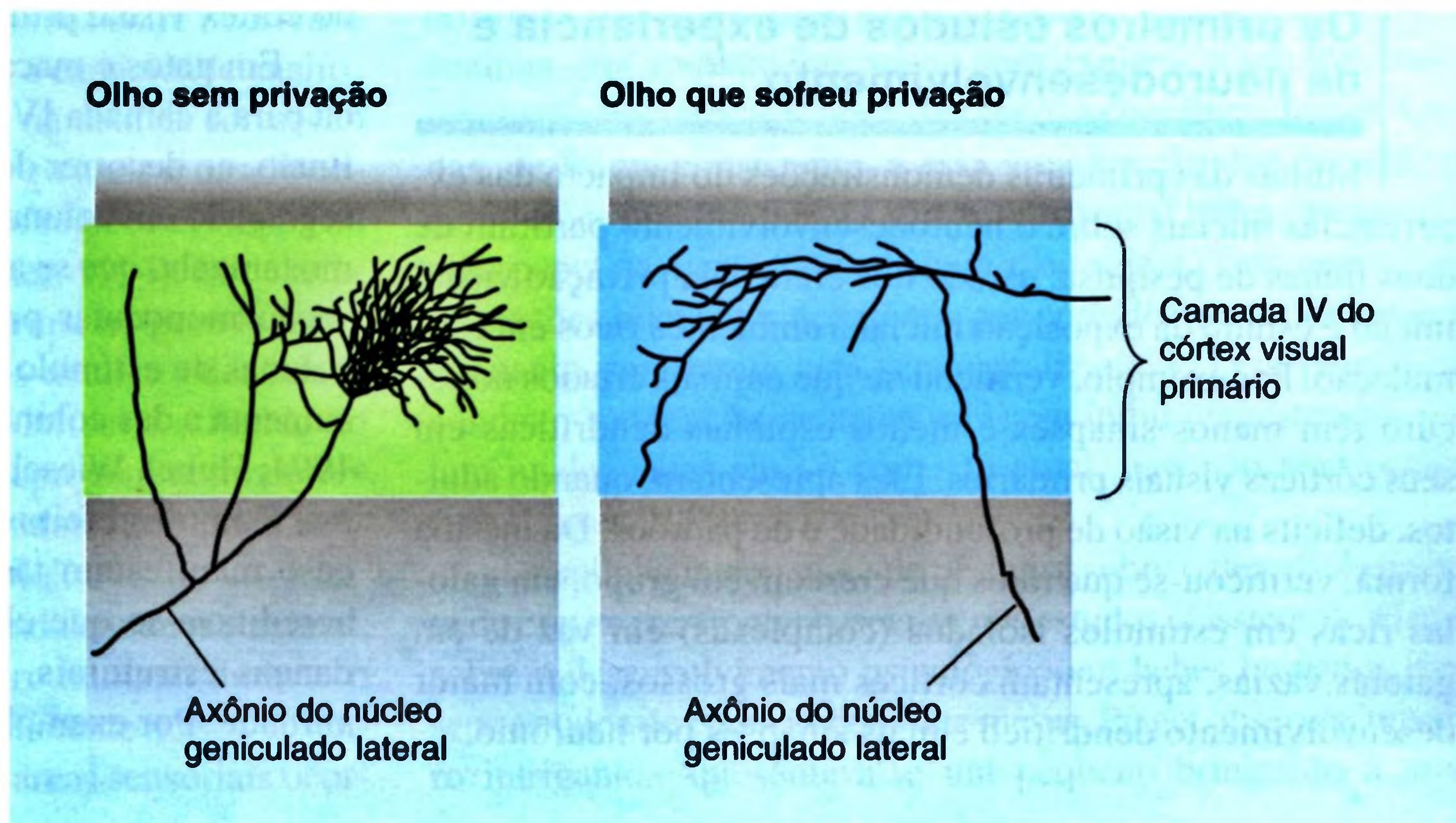


Figura 9.9 O efeito de alguns dias de privação monocular precoce sobre a estrutura de axônios que se projetam do núcleo geniculado lateral para a camada IV do córtex visual primário. Os axônios que carregam informações do olho que sofreu privação apresentaram substancialmente menos ramificações. (Adaptada de Antonini e Stryker, 1993.)

pelos quais isso ocorre não são bem-compreendidos. Contudo, experimentos recentes revelaram vários mecanismos possíveis (ver Gottlieb, 2000). A seguir, apresentamos três possibilidades.

Em primeiro lugar, observou-se que a atividade neural regula a expressão de genes que dirigem a síntese de moléculas de adesão celular. Assim, influenciando a atividade neural, a experiência poderia produzir mudanças na adesão celular (Fields e Itoh, 1996; Itoh e cols., 1995).

Em segundo, observou-se que a atividade neural também influencia a liberação de neurotrofinas pelos dendritos dos neu-

rônios (Thoenen, 1995). Assim, influenciando a atividade neural, a experiência poderia promover e direcionar o crescimento de neurônios pré-sinápticos, além de influenciar sua sobrevivência (Schinder e Poo, 2000).

Em terceiro lugar, alguns circuitos neurais estão espontaneamente ativos no decorrer do desenvolvimento cerebral. A atividade desses circuitos é necessária para a progressão normal de alguns aspectos do desenvolvimento cerebral (Crair, 1999). Assim, influenciando a atividade desses circuitos neurais ativos, a experiência poderia influenciar o rumo do desenvolvimento cerebral (ver Levitt e cols., 1997).

9.4 Neuroplasticidade em adultos

Certamente, o cérebro está em seu estado mais plástico durante o seu período de desenvolvimento. De fato, até a última década, acreditava-se que os fenômenos neuroplásticos restringiam-se ao período de desenvolvimento. O cérebro maduro era considerado incapaz de qualquer reorganização substancial. Em geral, reconhece-se que o cérebro adulto, embora não seja tão plástico quanto o cérebro em desenvolvimento, ainda é capaz de grandes adaptações. Várias áreas de pesquisa contribuíram para essa nova visão, como as duas seguintes.

Neurogênese em mamíferos adultos

Quando era estudante, aprendi dois princípios importantes do desenvolvimento cerebral. O primeiro, aprendi pela experiência: o cérebro humano começa a funcionar no útero e nunca pára até que o indivíduo comece a falar em público. O segundo, aprendi em um curso sobre o desenvolvimento cerebral: a *neurogênese* (o crescimento de novos neurônios) não ocorre em adultos. Enquanto o primeiro princípio parece estar fundamentalmente correto, pelo menos no que se refere a mim, o segundo mostrou-se equivocado (ver Kempermann e Gage, 1999; Ormerod, Falconer e Galea, 2001).

Antes do começo da década de 1980, pensava-se que todos os neurônios eram criados nos estágios iniciais do desenvolvimento. Dessa forma, o desenvolvimento subsequente do cérebro era visto como uma ladeira descendente: os neurônios morriam continuamente no decorrer da vida. Supunha-se que as células perdidas nunca eram substituídas por novas. Embora os pesquisadores tenham começado a desfazer essa concepção errônea no começo da década de 1980, ela persistiu até há pouco tempo como um dos princípios centrais do neurodesenvolvimento.

O primeiro desafio sério ao pressuposto de que a neurogênese era restrita aos estágios iniciais de desenvolvimento veio no começo da década de 1980, com a descoberta do crescimento de neurônios novos em cérebros de pássaros adultos. Nottebohm e colaboradores (Goldman e Nottebohm, 1983) verifica-

ram que estruturas cerebrais envolvidas no canto começavam a crescer em pássaros canoros pouco antes da estação de acasalamento. Esse crescimento era resultado do aumento no número de neurônios. O achado estimulou o reexame de achados anteriores, que não haviam sido confirmados, de que novos neurônios são criados no hipocampo de ratos adultos. Armados com marcadores imunohistoquímicos com afinidade seletiva para neurônios recém-criados, os pesquisadores mostraram, de modo convincente, que a neurogênese adulta de fato ocorre no hipocampo do rato (Cameron e cols., 1993). Além disso, neurônios novos são adicionados continuamente aos bulbos olfatórios de ratos adultos. Células-tronco são criadas na zona ventricular; então elas migram para os bulbos olfatórios e desenvolvem-se como neurônios. Apesar desses achados, a crença de que a neurogênese é quase totalmente restrita aos estágios iniciais do desenvolvimento persistiu. As demonstrações de neurogênese em adultos eram consideradas raras exceções a um princípio geral válido.

Atualmente, a neurogênese adulta é aceita amplamente como uma realidade. Três achados recentes levaram a essa mudança de pensamento: (1) o número de neurônios novos criados no hipocampo de ratos adultos é substancial, aproximadamente, 2.000 por hora (West, Slomianka e Gundersen, 1991); (2) a neurogênese adulta ocorre em primatas (Kornack e Rakic, 1999), inclusive em seres humanos (Eriksson e cols., 1998); e (3) neurogênese adulta foi descrita no córtex de associação (Gould e cols., 1999).

A descoberta de que neurônios novos são criados no cérebro de mamíferos adultos gerou grande agitação entre os neurocientistas. Por isso, muitos pesquisadores estão tentando entender as causas, os mecanismos e as funções das novas células, particularmente as do hipocampo, onde a neurogênese adulta é muito intensa (ver Ormerod e Galea, 2001). Achado instigante foi o de que ratos adultos que vivem em ambiente enriquecido (variado, com brinquedos, rodas de correr e outros ratos) produzem 60% mais neurônios novos no hipocampo do que ratos adultos em ambientes pobres (Kempermann e Gage,



1999). Esse aumento parece resultar ampla, se não inteiramente, do aumento da movimentação dos sujeitos no ambiente enriquecido (Van Praag e cols., 1999).

■ Efeitos da experiência sobre a reorganização do córtex adulto

Uma segunda área importante de pesquisas sobre neuroplasticidade adulta concentra-se no grau em que as experiências na idade adulta podem promover a reorganização dos mapas corticais sensoriais e motores (Jones, 2000; Sanes e Donoghue, 2000). Por exemplo, Mühlnickel e colaboradores (1998) verificaram que o *tinido* (zumbido nos ouvidos) produz grande reorganização do córtex auditivo primário. Elbert e colaboradores (1995) mostraram que músicos que tocam instrumentos de cordas dedilhados com a mão esquerda (como o violino) dispõem de área da mão aumentada em seu córtex somatossensorial direito.

Em demonstração mais controlada da capacidade da experiência de reorganizar o cérebro humano adulto, voluntários humanos saudáveis tiveram uma hora de experiências táteis por 20 dias (Braun e cols., 2000). Durante as 20 horas, experimentaram padrões táteis simultaneamente na ponta do polegar esquerdo e do dedo mindinho esquerdo. Havia duas condições: em uma delas, os indivíduos ficavam sentados passivamente, enquanto os estímulos eram apresentados; na outra, os sujeitos deveriam identificar os padrões. As áreas do córtex somatossensorial direito ativadas pela estimulação da ponta do polegar ou do mindinho foram medidas por potenciais evocados de EEG de alta resolução. Os resultados diferiram com a condição experimental. Na condição passiva, as áreas do córtex somatossensorial que respondiam a toques no polegar e no dedo mindinho se aproximavam à medida que o experimento progrediu. Na condição de identificação ativa, as áreas do córtex somatossensorial que respondiam a toques no polegar e no mindinho se afastavam.

9.5

Transtornos do neurodesenvolvimento: transtorno autista e síndrome de Williams

Tenho tentado manter este capítulo concentrado em fundamentos, em vez de detalhes. Ainda assim, espero que você tenha conseguido ter uma idéia da incrível complexidade do neurodesenvolvimento. Como todos os processos complexos, o neurodesenvolvimento é facilmente desviado de seu rumo e, infelizmente, um pequeno desvio pode ter conseqüências de longo alcance e trágicas, pois pode atrapalhar todos os estágios subseqüentes. Esse fato ficará claro para você nesta última seção do capítulo, que se concentra em dois transtornos do neurodesenvolvimento: o transtorno autista e a síndrome de Williams.

■ O transtorno autista

O **transtorno autista*** é um distúrbio complexo do neurodesenvolvimento que, em geral, incide sobre quatro de cada 10.000 indivíduos. Ele usualmente aparece aos três anos de vida e se modifica pouco depois disso (Happé e Frith, 1996). O diagnóstico baseia-se na presença de três sintomas centrais: (1) redução na capacidade de interpretar as emoções e intenções dos outros, (2) redução na capacidade de interação e comunicação social e (3) preocupação com um único objeto ou atividade. Embora essa tríade de sintomas defina o transtorno, outros sinais são comumente, mas não universalmente, associados a ele. Por exemplo, por volta de 75% dos indivíduos com transtorno autista são do

sexo masculino, aproximadamente 75% sofrem de deficiência mental e cerca de 35% sofrem de epilepsia.

O transtorno autista é de difícil tratamento. A terapia comportamental intensiva pode melhorar a vida de alguns indivíduos, mas raramente é possível para o autista viver de forma independente, mesmo que ela seja um dos poucos casos em que a inteligência seja razoavelmente normal. Como um indivíduo que não compreende os sentimentos e motivações dos outros, que tem dificuldade para se comunicar, que bate compulsivamente com a cabeça na parede e que tem obsessão por horários de ônibus interage em sociedade?

O TRANSTORNO AUTISTA É HETEROGÊNEO ■ Embora muitos cientistas que estudam o autismo o façam na tentativa de ajudar as pessoas que têm o transtorno, muitos são atraídos para o seu estudo por uma de suas características principais – a heterogeneidade (Happé e Frith, 1996). No transtorno autista, algumas funções são bastante prejudicadas, ao passo que outras são normais ou mesmo superiores. São esses padrões “pontuais” de déficits neuropsicológicos que têm o maior potencial de nos ensinar sobre as bases neurais das funções psicológicas.

Infelizmente, nem todos os pacientes autistas apresentam o mesmo padrão de déficits e de capacidades preservadas, o que complica muito o estudo do transtorno. Todavia, existem alguns padrões comuns. Por exemplo, os autistas – mesmo aqueles gravemente retardados – em geral, apresentam as seguintes capacidades preservadas: memória para repetição, capacidade de montar quebra-cabeças, habilidade musical e habilidade artística.

* N. de R.T. Também chamado autismo. A denominação “transtorno autista” é utilizada no *Diagnostic and Statistical Manual (DSM IV)* da Associação Psiquiátrica Americana.

Mesmo dentro de uma mesma categoria de deficiência verbal, com frequência há um padrão heterogêneo de déficits. Muitos autistas possuem bom vocabulário, são bons em ortografia e conseguem ler em voz alta até mesmo coisas que não compreendem. Contudo, os mesmos indivíduos, muitas vezes, são incapazes de usar a entonação para comunicar emoções, de coordenar o olhar e a expressão facial com a fala e de falar de forma metafórica. Aproximadamente, um quarto dos autistas possui pouca ou nenhuma habilidade lingüística.

AUTISTAS SAVANTS* ■ Talvez o aspecto mais notável do transtorno autista seja a tendência desses indivíduos de serem *savants*. Os *savants* são pessoas intelectualmente deficientes que, entretanto, apresentam impressionantes capacidades cognitivas ou artísticas específicas. Aproximadamente, um em cada dez indivíduos autistas apresenta habilidades de *savant*. Essas habilidades podem tomar muitas formas, sendo as seguintes as mais comuns: façanhas de memória, nomear o dia da semana de qualquer data passada ou futura, identificar

números primos (números divisíveis apenas por um e por ele mesmo), desenhar e tocar instrumentos musicais.

Esses e outros casos de *savants* muito bem-documentados permanecem um mistério. Suas habilidades não se desenvolvem por meio de aprendizagem por repetição ou prática. Elas parecem surgir de forma espontânea. Mesmo aqueles com habilidades lingüísticas não conseguem explicar suas próprias façanhas. Eles parecem reconhecer naturalmente padrões e relações implícitas que escapam às outras pessoas. Podemos apenas observar esses casos com admiração e especular que, de alguma forma, lesões em certas partes de seus cérebros levaram ao superdesenvolvimento compensatório em outras partes.

A BASE NEURAL DO TRANSTORNO AUTISTA ■ Duas linhas de pesquisa mostram que fatores genéticos influenciam o desenvolvimento do transtorno autista (ver Rodier, 2000). Em primeiro lugar, verificou-se que o transtorno ocorre em famílias. Vários estudos mostraram que irmãos de pessoas com transtorno autista apresentam chance de 5% de serem diagnosticados com o mesmo transtorno. Esse número está bastante acima da taxa da população em geral, mas muito abaixo dos 50% de chance que se esperaria se o mesmo fosse causado por um único gene dominante ou os 25% de chance se ele fosse causado apenas por um único gene recessivo. Em segundo, vários estudos mostraram que o desenvolvimento do transtorno autista está bastante relacionado em gêmeos monozigóticos. Se um gêmeo é diagnosticado como autista, o outro tem 60% de chance de receber o mesmo diagnóstico. Embora essa alta correlação mostre que o transtorno tem base genética, ele não é inteiramente genético. Se fosse, a taxa de concordância em indivíduos com genes idênticos seria de 100%. Juntas, essas duas linhas de pesquisa sugerem que é desencadeado por vários genes que interagem com o ambiente.

Embora a etiologia do autismo seja pouco compreendida, uma linha de pesquisa é particularmente promissora (ver Rodier, 2000). Em primeiro lugar, Strömland e colaboradores (1994) descobriram que o fato de uma mulher grávida tomar *talidomida*, a pílula para enjoos matinais que causou uma epidemia de defeitos de nascença na década de 1960, aumentava muito a probabilidade de a criança nascer com transtorno autista. Como a receita de *talidomida* era restrita às primeiras semanas de gravidez, essa relação sugere que o transtorno seja gerado por erro no neurodesenvolvimento nesse período.

O conhecimento de quando alguma coisa acontece fornece pistas importantes para os *embriologistas* (cientistas que estudam embriões). O fato de saber que o transtorno autista induzido pela *talidomida* se desenvolve nas primeiras poucas semanas embrionária concentrou a atenção sobre os neurônios motores dos nervos cranianos que controlam o rosto, a boca e os olhos. É que poucos neurônios além desses estão formados até a quarta semana. De fato, foi demonstrado que o transtorno autista induzido pela *talidomida* e o transtorno autista típico estão associados a vários déficits no controle do rosto, da boca e dos olhos (Strömland e cols., 1994).

Alguns casos de *savants* incríveis

Nadia sofria de transtorno autista grave. Seu QI situava-se entre 60 e 70. Ela mal conseguia montar palavras, mas, quando fez seis anos, já conseguia desenhar pessoas, animais e outros objetos complexos com a qualidade de uma pintura de galeria de arte.



Um *savant* conseguia dizer a hora do dia até o segundo exato sem olhar para o relógio. Mesmo quando dormia, ele conseguia murmurar a hora certa.

Outra *savant* conseguia especificar a largura de objetos. Por exemplo, pediram que ela dissesse qual era a largura de uma pedra que estava a quase dez metros de distância. “Exatamente noventa centímetros, oito milímetros e três quartos de milímetros”, respondeu. Ela estava certa, aliás, ela sempre estava certa.

Tom era um garoto de 13 anos, cego e autista, que não conseguia amarrar os próprios sapatos. Ele nunca teve nenhuma formação musical, mas conseguia tocar músicas muito difíceis no piano após ouvi-las apenas uma vez, mesmo que estivesse sentado de costas para o piano. Uma vez, ele tocou uma música com uma mão e uma segunda com a outra, enquanto cantava uma terceira.

Um par de gêmeos com o transtorno autista tinha dificuldade para fazer simples adições e subtrações e não conseguia entender multiplicação e divisão. Ainda assim, para qualquer data nos últimos ou próximos 40.000 anos, eles conseguiam especificar o dia da semana em que ela cairia. Sua memória de curta duração para dígitos era impressionante: eles conseguiam repetir corretamente uma lista de 300 dígitos após ouvi-la apenas uma vez. Uma caixa de fósforos caiu no chão: “cento e onze”, gritaram juntos imediatamente. Havia 111 fósforos.

* N. de R.T. Também chamados “autistas sábios”.

Outra pista veio da análise da aparência física de indivíduos com o transtorno – sendo a doença induzida pela talidomida ou não. Sua aparência normalmente é boa, contudo, existem algumas pequenas anomalias na estrutura da orelha: formato quadrado, de implantação baixa, levemente girada para trás, partes superiores enroladas (ver Figura 9.10). Isso sugeriu que o autismo é desencadeado por um evento anormal entre 20 e 24 dias após a concepção, quando as orelhas estão se desenvolvendo. Surpreendentemente, a maior parte dos casos induzidos por talidomida não apresenta os membros atrofiados e deformados como a maioria dos casos de defeitos de nascença induzidos por ela. Todavia, eles apresentam anomalias na estrutura da orelha.

Rodier (2000) teve a oportunidade de conduzir a autópsia do cérebro de uma mulher autista. Influenciada pela pesquisa sobre o transtorno autista induzido por talidomida, concentrou suas investigações no tronco encefálico. Ela fez uma descoberta notável: o tronco encefálico da mulher estava encurtado, como se uma fatia não se desenvolvesse. Os núcleos daquele corte eram subdesenvolvidos (o núcleo facial) ou totalmente ausentes (oliva superior) (ver Figura 9.11).

À medida que Rodier examinava o tronco encefálico da mulher autista, ela experimentou um “poderoso choque de reconhecimento”. Ela já tinha visto esse padrão antes. Das pilhas de papel em seu escritório, ela retirou um artigo sobre os cérebros de camundongos *que tiveram um gene seletivamente desativado* – o gene conhecido como *Hoxa 1*. Esses camundongos exibiam encurtamento do tronco encefálico, subdesenvolvimento do núcleo facial e não apresentavam a oliva superior. Além disso, os camundongos apresentavam deformações na orelha e movimentos anormais dos olhos. Rodier (2000) subsequentemente descobriu que algumas pessoas apresentam uma forma variada do *Hoxa 1*, localizada no cromossomo 7. Essa forma é comum em pessoas com transtorno autista – encontrada em 40% dos autistas, em comparação com 20% na população em geral.



Figura 9.10 Um garoto com transtorno autista apresenta as anomalias típicas na estrutura da orelha.

Vamos colocar essa série de achados em perspectiva. Em primeiro lugar, é improvável que as distorções no desenvolvimento do mesencéfalo sejam responsáveis por todos os sintomas do transtorno autista.

Essas distorções do mesencéfalo constituem apenas manifestação de um problema mais geral de desenvolvimento – por exemplo, o cerebelo adjacente é anormal na maioria dos indivíduos com o transtorno (Bauman, Filipek e Kemper, 1997). Em segundo, o gene *Hoxa 1* estava implicado em apenas alguns casos.



■ A síndrome de Williams

A **síndrome de Williams**, assim como o transtorno autista, é um transtorno do neurodesenvolvimento associado à deficiência mental e a um padrão notavelmente desigual de capacidades e incapacidades. Ela ocorre em aproximadamente um em cada 20.000 nascimentos.

Em contraste com o autista reservado, emocionalmente insensível e não-comunicativo, as pessoas com a síndrome de Williams são sociáveis, simpáticas e falantes. Foram suas habilidades lingüísticas que chamaram mais atenção. Embora apresentem retardo no desenvolvimento da linguagem e déficits de linguagem na idade adulta (Bishop, 1999; Paterson e cols., 1999), suas habilidades lingüísticas são notáveis, considerando os seus QIs, tipicamente baixos – com média de 60. Por exemplo, quando questionado sobre seu rabisco infantil em uma folha de papel, um adolescente com síndrome de Williams, gravemente retardado, que apresentava QI 49, o identificou como sendo um elefante, fazendo o seguinte comentário verbal (Bellugi e cols., 1999, p. 199):

E o que é um elefante? É um dos animais. E o que faz um elefante? Ele vive na selva. Ele também pode viver no zoológico. E o que ele tem, ele tem orelhas grandes e cinzas, orelhas de abano, orelhas que sopram o vento. Ele tem uma longa tromba que pode pegar grama ou pegar feno... se ele está de mau humor, ele pode ser terrível... Se o elefante fica bravo, ele pode pisotear, ele pode atacar. Às vezes, os elefantes podem atacar. Eles têm dentes longos. Não é bom ter um elefante de estimação. Um gato, ou cachorro, ou um passarinho é bom... .

As impressionantes habilidades lingüísticas das crianças com síndrome de Williams também foram demonstradas por testes objetivos (Bellugi e cols., 1999). Por exemplo, em um teste, crianças com essa síndrome deveriam falar os nomes do maior número de animais que conseguissem em 60 segundos. As respostas incluíam coala, iaque (tipo de bovino), íbex (tipo de cabra), condor, chihuahua, brontossauro e hipopótamo. Quando solicitados a olhar uma foto e contar uma história sobre ela, uma narrativa animada logo surgia. Enquanto contavam a história, as crianças com síndrome de Williams alteravam o tom, o volume, o ritmo e o vocabulário de sua fala para envolver a platéia. Infelizmente, as habilidades verbais e sociais dessas crianças, com frequência, levam os professores a superestimar suas capacidades cognitivas. Por isso, elas nem sempre recebem o apoio escolar extra de que necessitam.



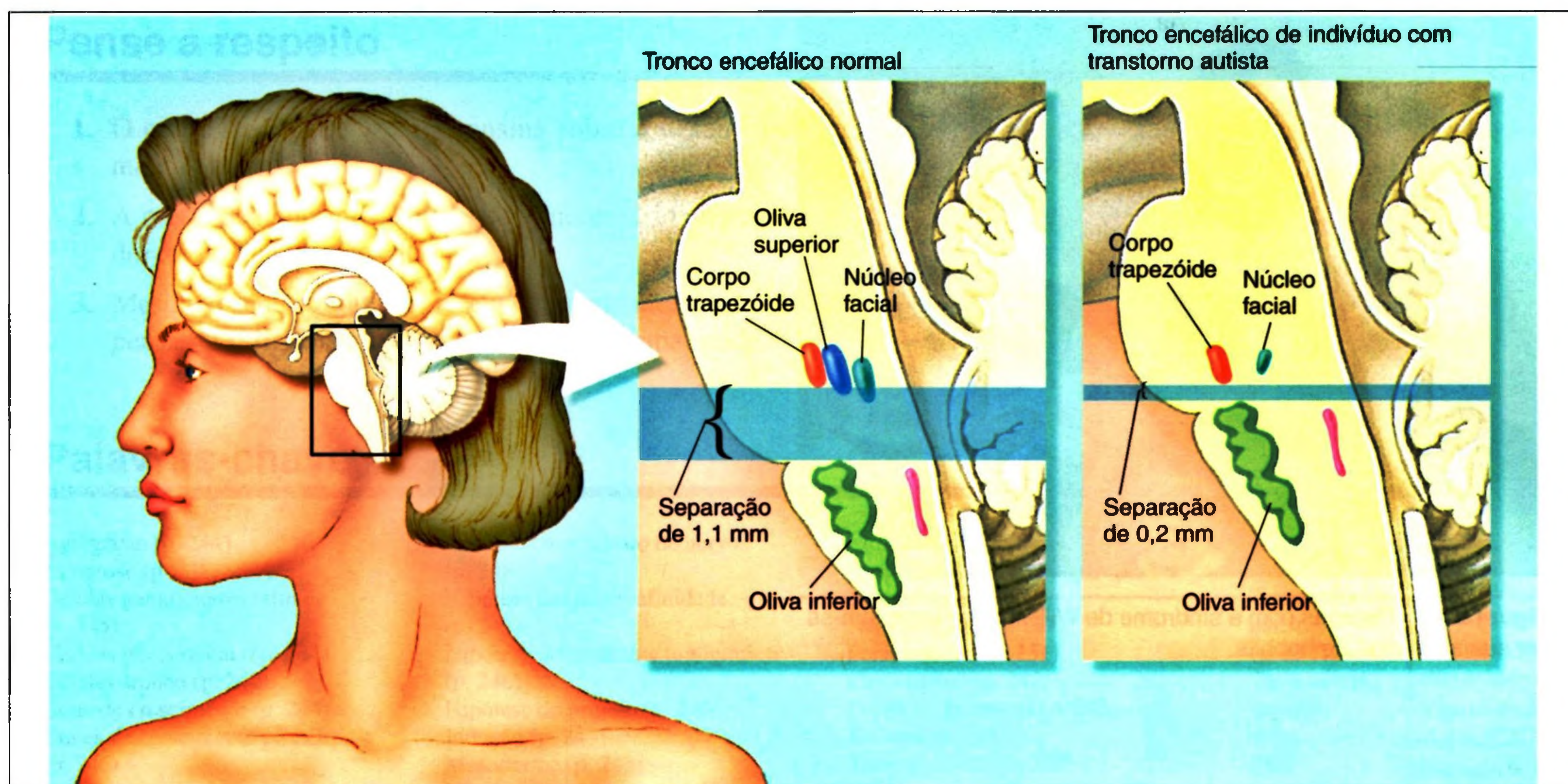


Figura 9.11 Verificou-se que o tronco encefálico de uma mulher com transtorno autista era mais curto e que lhe faltava uma faixa de tecido na junção da ponte com a medula. (Adaptada de Rodier, 2000.)

As pessoas com síndrome de Williams apresentam outros pontos fortes cognitivos, vários dos quais envolvem a música (Lenhoff e cols., 1997). Embora a maioria delas não consiga aprender a ler música, algumas têm ouvido absoluto ou quase absoluto, além de incrível senso de ritmo. Muitas memorizam melodias por anos. Algumas são músicos profissionais. Como grupo, os portadores da síndrome de Williams mostram mais interesse e reação emocional à música do que a população em geral. Uma criança com essa síndrome disse: “a música é a minha forma preferida de pensar”. Outro ponto cognitivo forte dessas pessoas é a sua notável capacidade de reconhecer rostos.

Como qualquer outro grupo de indivíduos com QI médio de 60, os portadores da síndrome de Williams apresentam muitos déficits cognitivos graves. Contra esse pano de fundo, seus pontos fortes tendem a ser ressaltados. Contudo, existe uma classe de problemas cognitivos digna de menção, pois é ainda mais grave nelas do que em pessoas com QIs semelhantes: elas têm uma dificuldade profunda de reconhecimento espacial. Por exemplo, elas têm grande dificuldade para lembrar a localização de alguns blocos colocados sobre uma mesa de testes, sua fala relativa a questões espaciais é pobre e sua capacidade para desenhar objetos é quase inexistente (Bellugi e cols., 1999).

A síndrome de Williams também está associada a vários problemas de saúde, incluindo os que envolvem o coração. Ironicamente, o estudo de um desses transtornos em pessoas que não possuíam a síndrome levou à identificação de fator genético importante para a síndrome. Verificou-se que esse transtorno cardíaco resultava da mutação em um gene no cromossomo 7, que controla a síntese da *elastina*, proteína que proporciona elasticidade a muitos órgãos e tecidos. Conscientes de que o mesmo problema cardíaco é comum em pessoas com síndrome

de Williams, os investigadores avaliaram esse gene grupo. Surpreendentemente, verificaram que o gene estava ausente em um dos cromossomos 7 de 95% das pessoas com a síndrome. Outros genes também estavam faltando; por um acidente da reprodução, toda uma região do cromossomo 7 havia sido deletada. Uma vez que os outros genes dessa região sejam identificados e suas funções determinadas, haverá uma compreensão muito mais completa da etiologia da síndrome de Williams.

De modo geral, as pessoas com síndrome de Williams apresentam um subdesenvolvimento evidente dos córtices occipital e parietal. Isso poderia explicar suas reduzidas capacidades espaciais; córtices frontal e temporal normais, o que poderia explicar fala preservada; e mudanças no sistema límbico, que poderiam explicar sua maior afabilidade (ver Bellugi e cols., 1999).

Talvez, você já tenha se deparado com histórias de pessoas com a síndrome de Williams sem saber. Os contos de muitas culturas envolvem pequenas criaturas mágicas: duendes, silfos e hobbits, etc. Tipicamente, as descrições e imagens dessas criaturas as retratam como praticamente idênticas a pessoas com a síndrome de Williams, que freqüentemente são descritas com a aparência de hobbits. Elas tendem a ser baixas e possuir narizes pequenos e virados para cima, orelhas ovais, bocas grandes com lábios cheios, olhos esbugalhados e queixos pequenos (ver Figura 9.12). Dessa forma, muitos acreditam que os contos folclóricos sobre os hobbits podem ter sido inspirados originalmente em pessoas com síndrome de Williams. Até mesmo as características comportamentais dos hobbits – contadores de histórias envolventes, músicos talentosos, simpáticos, confiáveis e sensíveis aos sentimentos dos outros – correspondem às pessoas com a síndrome de Williams.





Figura 9.12 Pessoas com a síndrome de Williams caracterizam-se por sua aparência de hobbits.

Temas



As implicações clínicas e a perspectiva evolucionista foram temas bastante enfatizados neste capítulo. Uma das melhores maneiras de compreender os princípios do neurodesenvolvimento normal é considerar o que ocorre quando ele sai errado: assim, o capítulo começa com o trágico caso de Genie e termina com a discussão sobre o autismo e a síndrome de Williams. O tema da perspectiva evolucionista foi enfatizado em razão de grande parte das informações que temos sobre o neurodesenvolvimento humano normal e seus transtornos provir de estudos com outras espécies.

O ícone da reflexão sobre biopsicologia apareceu pouco no capítulo, mas o tema estava subjacente, especialmente às discussões sobre dois pontos principais. Em primeiro lugar, o neu-

Revisitados

rodesenvolvimento sempre ocorre a partir de interações entre os genes e o ambiente, e não a partir apenas da genética ou do ambiente. Em segundo, é importante não reagir de forma exagerada aos impressionantes avanços recentes no estudo do neurodesenvolvimento: passos importantes foram dados, mas ainda estamos longe de dispor de entendimento completo.

O tema da neurociência cognitiva surgiu pouco no capítulo. Apenas recentemente o poder das técnicas de imagem cerebral pôde ser aplicado ao estudo do neurodesenvolvimento e de seus transtornos.

NO CD



Procurando mais informações sobre os tópicos deste capítulo? Para leituras adicionais recomendadas, ver *Hard Copy* para o Capítulo 9.

On-line



- <http://faculty.washington.edu/chudler/dev.html> Este site proporciona um resumo detalhado do desenvolvimento do sistema nervoso, incluindo diagramas da placa e do tubo neurais, além de *links* para *sites* relacionados.
- <http://www.biorap.org/rg/rgagepd.html> Informações sobre o envelhecimento do cérebro, enfatizando mudanças no funcio-

namento neural e comportamental estão disponíveis neste endereço.

- <http://www.autism-society.org/> A Autism Society of America apresenta uma visão geral das causas, dos sintomas e do tratamento do transtorno autista.

Pense a respeito

1. O que o caso de Genie nos ensina sobre o desenvolvimento normal?
2. A morte de neurônios é um estágio necessário do neurodesenvolvimento. Discuta.
3. Mesmo o cérebro adulto apresenta plasticidade. Qual você pensa ser o significado evolucionista dessa capacidade?
4. Discuta o significado evolutivo do desenvolvimento lento do cérebro humano.
5. O transtorno autista e a síndrome de Williams são opostos em vários aspectos e podem ser estudados produtivamente em conjunto. Discuta.

NO CD



Estudando para uma prova? Experimente os *Practice Tests* para o Capítulo 9.

Palavras-chave

Agregação (p. 244)
 Apoptose (p. 248)
 Células ganglionares retiniais (p. 245)
 Células gliais radiais (p. 244)
 Células-tronco (p. 242)
 Cone de crescimento (p. 244)
 Cones de crescimento pioneiros (p. 246)
 Crista neural (p. 244)
 Fasciculação (p. 246)

Fator de crescimento de nervos (p. 248)
 Hipótese da quimioafinidade (p. 245)
 Hipótese do gradiente topográfico (p. 246)
 Hipótese do projeto (p. 246)
 Indução (p. 243)
 Mesoderme (p. 243)
 Migração (p. 243)

Moléculas de adesão celular (p. 244)
 Necrose (p. 248)
 Neurotrofinas (p. 247)
 Perseveração (p. 251)
 Placa neural (p. 242)
 Proliferação neural (p. 243)
Savants (p. 255)
 Sinaptogênese (p. 250)
 Síndrome de Williams (p. 256)
 Teto óptico (p. 245)

Totipotente (p. 242)
 Transtorno autista (p. 254)
 Tubo neural (p. 242)
 Zona ventricular (p. 243)

NO CD



Precisa de ajuda para estudar as palavras-chave deste capítulo? Veja os lembretes eletrônicos para o Capítulo 9.

10

Capítulo

Lesões cerebrais e neuroplasticidade

O cérebro pode recuperar-se de lesões?

- 10.1 Causas de lesões cerebrais
- 10.2 Doenças neuropsicológicas
- 10.3 Modelos animais de doenças neuropsicológicas humanas
- 10.4 Respostas neuroplásticas a lesões no sistema nervoso: degeneração, regeneração, reorganização e recuperação
- 10.5 Neuroplasticidade e tratamento de lesões no sistema nervoso

O estudo de lesões no cérebro humano tem dois objetivos: aumenta a nossa compreensão do que seja um cérebro humano saudável e serve como base para o desenvolvimento de novos tratamentos. As três primeiras seções deste capítulo concentram-se em lesões cerebrais humanas, a quarta na recuperação e

reorganização do cérebro após as lesões; a quinta seção descreve os esforços atuais para aplicar as descobertas recentes para desenvolver novos tratamentos. Mas antes, o irônico caso do professor P., ao qual você foi apresentado no Capítulo 5, relata a tragédia pessoal de uma lesão cerebral.

O irônico caso do professor P.

Uma noite, o professor P. estava sentado em sua escrivaninha, examinando um desenho dos nervos cranianos, bastante parecido com o apresentado no Apêndice III deste livro. Enquanto refletia sobre a localização e a função de cada nervo craniano (ver Apêndice IV), ficou impossível para ele negar a dolorosa verdade. A ironia da situação era que o professor P. era um neurocientista e conhecia muito bem aquilo que estava experimentando.

Seus sintomas começaram de forma sutil, com pequenos déficits em equilíbrio. Ele provavelmente nem os teria notado, mas a sua experiência como alpinista lhe havia ensinado a prestar atenção nessas coisas. O professor P. considerava que essas falhas ocasionais deviam-se à idade – afinal, pensava, já havia

passado da mocidade, e essas coisas acontecem. De maneira semelhante, seu médico não parecia pensar que era um problema que merecesse atenção, mas ainda assim monitorizava os seus sintomas cuidadosamente. Três anos depois, como os seus problemas de equilíbrio permaneciam, o professor P. realmente começou a se preocupar. Ele estava tentando conversar com um colega pelo telefone, mas não conseguia ouvir, devido ao que pensou ser uma má conexão. Então, mudou o telefone para o outro ouvido e, de repente, a voz tênue ficou mais alta. Ele experimentou essa troca várias vezes nos dias seguintes, e a conclusão foi inevitável: o professor P. estava ficando surdo do ouvido direito.

Ele imediatamente marcou uma consulta com seu médico, que o indicou a um especialista. Após um teste de audição superficial e pouco controlado, o especialista lhe deu boas notícias: “Você está bem, professor P., muitas pessoas experimentam perda de audição quando chegam à meia-idade, e os seus



problemas não são tão sérios assim para se preocupar”. Até hoje, o professor P. se arrepende de não ter insistido em buscar uma segunda opinião, pois teria sido muito mais fácil lidar com o seu problema naquele estágio.

Foi por volta de um ano depois que o professor P. estava sentado olhando a ilustração dos nervos cranianos. Nessa época, ele já havia começado a experimentar falta de sensibilidade no lado direito da boca, estava tendo problemas para engolir, e seus dutos lacrimais direitos não estavam lacrimejando de modo suficiente. Lá estava ele, sentado, olhando o ponto em que os nervos auditivos e vestibulares se unem para formar o nervo craniano VIII (o nervo auditivo-vestibular). Ele sabia que estava lá e que já era suficientemente grande para também afetar os nervos cranianos de V a X, mas não sabia o que era: um tumor, um AVC, um angioma, uma infecção? Será que ele iria morrer? Será que sua morte seria terrível e lenta, à medida que seu cérebro e intelecto se deteriorassem gradativamente?

Ele não marcou uma consulta com o médico logo em seguida. Um amigo seu estava conduzindo estudo do cérebro com RM e ele se ofereceu como voluntário para ser um sujeito-controle, sabendo que o seu problema apareceria no exame. E foi o que aconteceu: um grande tumor, conforme previsto, no nervo craniano VIII direito.

Então com a RM em mãos, o professor P. voltou ao seu médico, que o encaminhou a um neurologista, que, por sua vez, o encaminhou a um neurocirurgião. Muitas semanas estressantes depois, ele se encontrava mantido por aparelhos na unidade de

terapia intensiva do hospital local, com as mãos amarradas à cama e tubos aparentemente saindo de todas as partes de seu corpo. Veja bem, o tumor era tão convoluto que levou seis horas para ser removido. Para piorar, durante as seis horas em que o cérebro do professor P. esteve exposto, entrou ar em seu sistema circulatório e ele desenvolveu pneumonia. À beira da morte e com alucinações devido à morfina, o professor P. pensou ter ouvido a sua esposa, Maggie, pedindo ajuda, e tentou ajudá-la: é por isso que ele estava amarrado. Um tranqüilo professor alterado pela morfina não seria páreo para cinco enfermeiros fortes que tentavam salvar a sua vida.

O nervo auditivo-vestibular do professor P. foi seccionado durante a cirurgia, o que o deixou permanentemente surdo e sem função vestibular no lado direito. Ele também ficou com paralisia hemifacial parcial, incluindo graves problemas envolvendo a forma como piscava o olho e lacrimejava, mas esses sintomas faciais logo passaram.

O professor P. retornava agora para os seus alunos, sua pesquisa, seus textos, esperando que o tumor tenha sido completamente removido e que não precise passar por outra cirurgia. De fato, no exato momento em que escrevo estas palavras, o professor P. está trabalhando na próxima edição do seu livro... Se ainda não lhe ocorreu, eu sou o professor P.

NO CD



Visite o módulo *My Tumor and Welcome to It*. Pinel, relaxando em seu jardim, descreve a sua luta com um tumor cerebral.

10.1

Causas de lesões cerebrais

Esta seção apresenta uma introdução a seis causas de lesões cerebrais: tumores cerebrais, transtornos cerebrovasculares, ferimentos internos, infecções do cérebro, neurotoxinas e fatores genéticos. Ela é concluída com uma discussão a respeito da morte celular programada, que medeia muitas formas de lesões cerebrais.



Tumores cerebrais

Um **tumor**, ou **neoplasma** (literalmente “novo crescimento”), é uma massa de células que cresce de forma independente do resto do corpo. Em outras palavras, é um câncer.

Cerca de 20% dos tumores encontrados no cérebro humano são **meningiomas** (ver Figura 10.1) – tumores que crescem entre as *meninges*, as três membranas que cobrem o sistema nervoso central. Todos os meningiomas são **tumores encapsulados** – crescem dentro de sua própria membrana. Como resultado, eles são particularmente fáceis de identificar em um TC *scan*, podem influenciar o funcionamento do cérebro apenas pela pressão que exercem sobre o tecido adjacente e são quase sempre **tumores benignos** – removíveis por cirurgia com pouco risco de maior crescimento no corpo (ver Grimson e cols., 1999).

Infelizmente, a encapsulação é a exceção em vez da regra, quando se trata de tumores cerebrais. Com exceção dos meningiomas, a maioria dos tumores cerebrais é infiltrante. Os **tumores infiltrantes** crescem de forma difusa através do tecido adjacente. Como resultado, eles normalmente são **tumores malignos**. É difícil removê-los ou destruí-los completamente. As-

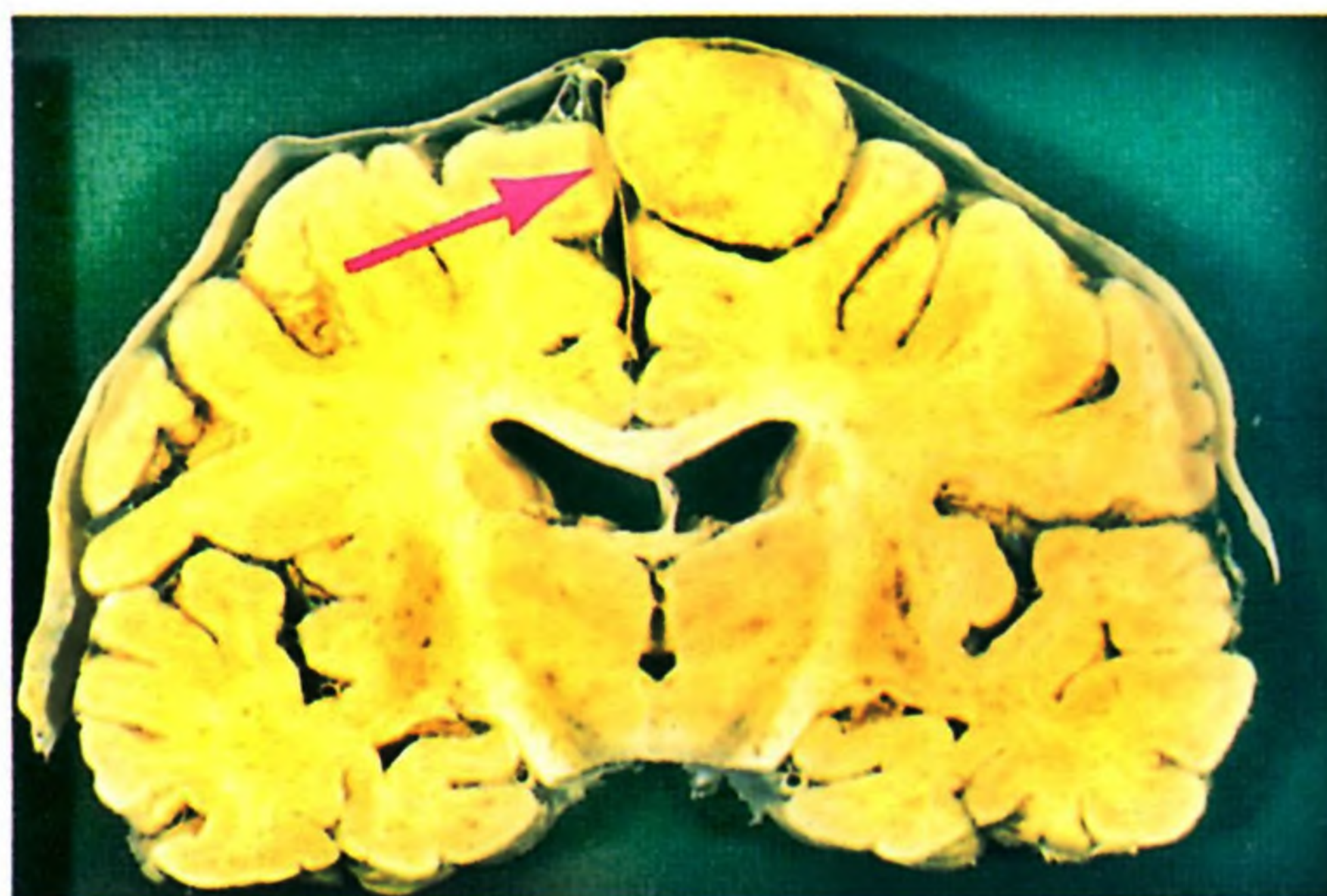


Figura 10.1 Um meningioma. (Cortesia de Kenneth Berry, Chefe da Neuropatologia, Vancouver General Hospital.)

sim, qualquer tecido canceroso que permanecer após a cirurgia continua a crescer.

Aproximadamente 10% dos tumores cerebrais não se originam no cérebro. Eles crescem a partir de fragmentos de tumores infiltrantes levados de outras partes do corpo para o cérebro pela corrente sanguínea (o cérebro é um terreno particularmente fértil para o crescimento de tumores). Esses tumores são chamados de **tumores metastáticos** – termo *metástase* refere-se à transmissão de doenças de um órgão para outro. A maioria dos tumores cerebrais metastáticos origina-se de cânceres de pulmão. Obviamente, a chance de recuperar-se de um câncer que já atacou dois ou mais pontos diferentes é pequena. A Figura 10.2 ilustra a devastação causada por metástases.

Felizmente, o meu tumor era encapsulado. Os tumores encapsulados que crescem no nervo craniano VIII são chamados de *neuromas acústicos* (neuromas são tumores que crescem em nervos ou tratos). A Figura 10.3 é um RM do meu neuroma acústico, o mesmo que levei para o meu médico.

■ Transtornos cerebrovasculares

Os **acidentes vasculares cerebrais (AVCs)** são transtornos cerebrovasculares repentinos que causam lesões cerebrais. Dois tipos de transtornos cerebrovasculares levam a AVCs: hemorragia e isquemia cerebral. Nos Estados Unidos, AVC é a terceira causa de morte e a mais comum de invalidez entre adultos. Conseqüências comuns do AVC são amnésia, afasia (dificuldades de linguagem), paralisia e coma (ver Zivin e Choi, 1991). A área de tecido morto que o AVC produz é o *infarto*.

HEMORRAGIA CEREBRAL ■ A **hemorragia cerebral** (sangramento no cérebro) ocorre quando um vaso sanguíneo cerebral se rompe e o sangue vaza para o tecido neural circundante, lesando-o. O rompimento de aneurismas é uma causa comum de hemorragias intracerebrais. Um **aneurisma** é uma dilatação patológica, semelhante a um balão, que se forma na parede de um vaso sanguíneo, em um ponto onde a elasticidade do vaso é defeituosa. Os aneurismas podem ser **congenitos** (presentes no nascimento) ou resultar da exposição a venenos vasculares ou infecções. Indivíduos com aneurismas devem esforçar-se para evitar a pressão alta.

ISQUEMIA CEREBRAL ■ A **isquemia cerebral** é uma interrupção no suprimento de sangue para determinada área do cérebro. As três causas principais de isquemia cerebral são a trombose, a embolia e a aterosclerose. Na **trombose**, forma-se um coágulo, *trombo*. Ele bloqueia o fluxo sanguíneo no seu local de formação. Um trombo pode ser composto de coágulo sanguíneo, bolha de ar, células de tumor, ou qualquer combinação deles. A **embolia** é semelhante, exceto que o coágulo, o *êmbolo*, neste caso, é carregado pelo sangue de um vaso maior, onde ele se forma, para um vaso menor, onde se aloja. Em essência, um êmbolo é apenas um trombo que viajou. Na **aterosclerose**, as paredes dos vasos sanguíneos engrossam, e os canais se estreitam em diâmetro, normalmente como resultado de depósitos de gordura. Esse estreitamento pode eventualmente levar ao bloqueio completo dos vasos sanguíneos. O *angiograma*, apresentado na Figura 10.4, ilustra o bloqueio parcial da artéria carótida.

Paradoxalmente, alguns dos neurotransmissores do cérebro desempenham papel fundamental no desenvolvimento de

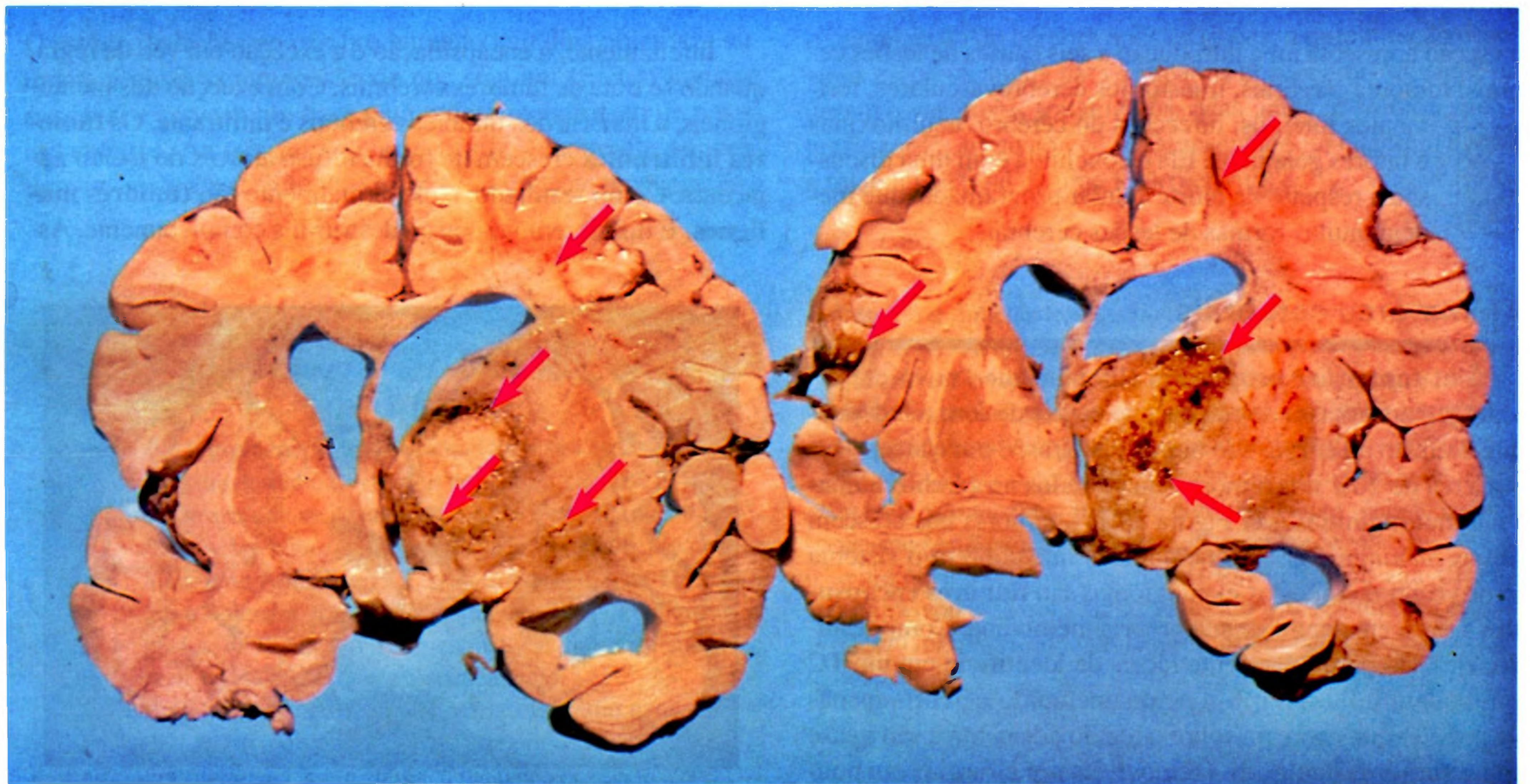


Figura 10.2 Tumores cerebrais metastáticos múltiplos. As setas indicam algumas das áreas mais avançadas de desenvolvimento de tumores metastáticos.

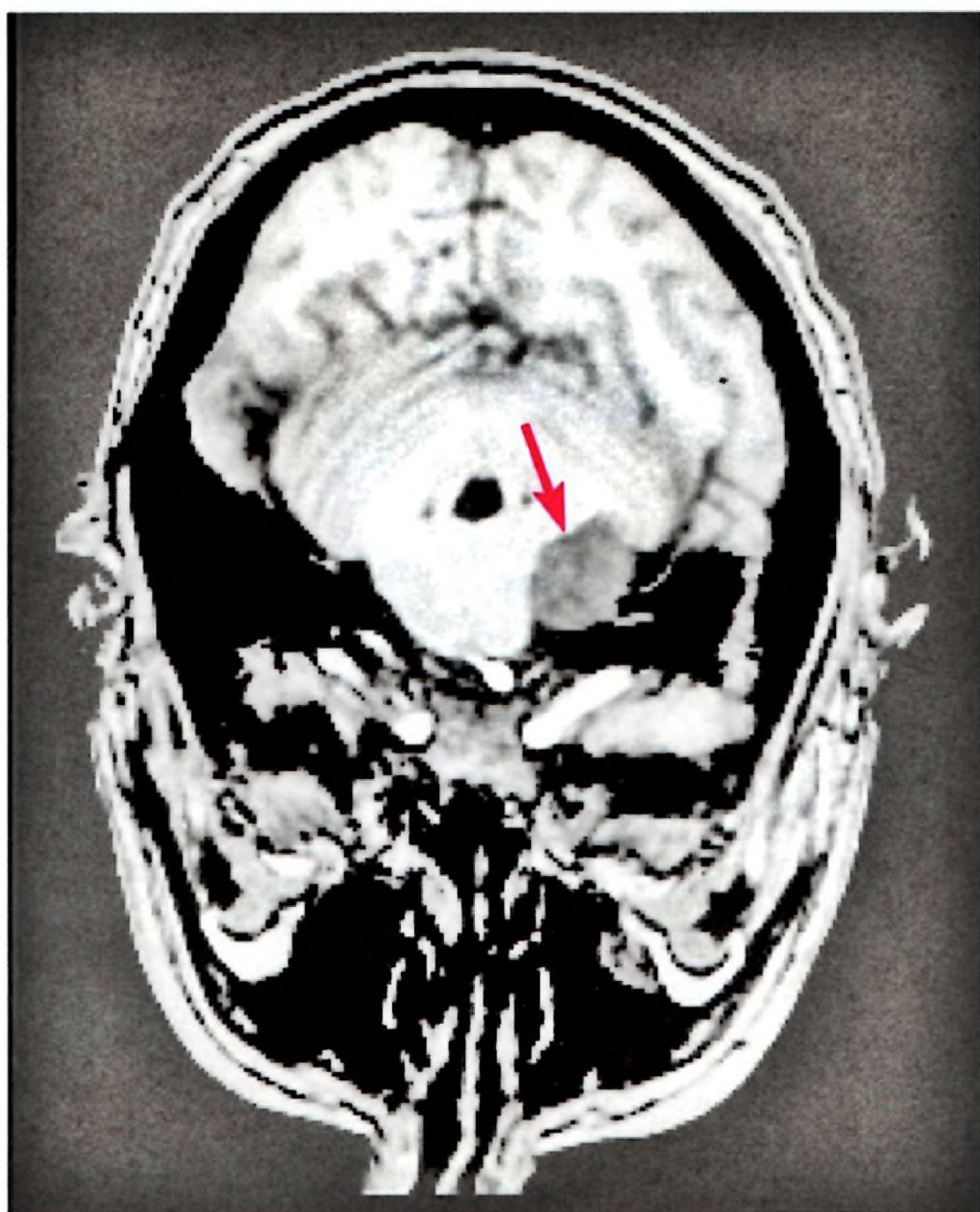


Figura 10.3 RM do neuroma acústico do professor P. A seta indica o tumor.

lesões cerebrais produzidas por isquemia. Supunha-se – de forma bastante razoável – que a interrupção no suprimento de oxigênio e glicose fosse o fator causal principal em lesões cerebrais relacionadas com AVCs. Contudo, agora parece que grande parte das lesões cerebrais associadas a AVCs é consequência da liberação excessiva de aminoácidos neurotransmissores excitatórios, em particular o **glutamato**, o neurotransmissor excitatório predominante no cérebro.

Acredita-se que o mecanismo funcione da seguinte forma (ver Dirgnagl, Iadecola e Moskowitz, 1999). Após um vaso sanguíneo ser bloqueado, muitos dos neurônios privados de sangue tornam-se superativos e liberam quantidades excessivas de glutamato. O glutamato, por sua vez, ativa excessivamente os seus receptores nas membranas de neurônios pós-sinápticos; os receptores de glutamato mais envolvidos nessa reação são os **receptores NMDA (N-metil-D-aspartato)**. Como resultado, grandes quantidades de íons Na^+ e Ca^{+2} entram nos neurônios pós-sinápticos.

As concentrações internas excessivas de íons Na^+ e Ca^{+2} afetam os neurônios pós-sinápticos de duas maneiras: (1) desencadeiam a liberação de quantidades excessivas de glutamato desses neurônios, difundindo a cascata tóxica para outros neurônios, e (2) desencadeiam uma seqüência de reações internas que acabam matando os neurônios pós-sinápticos (ver Figura 10.5).

A lesão induzida por isquemias tem três propriedades importantes (Kriegelstein, 1997). Em primeiro lugar, ela demora um pouco para se desenvolver. Logo após um episódio isquêmico cerebral temporário, com, digamos 10 minutos de dura-

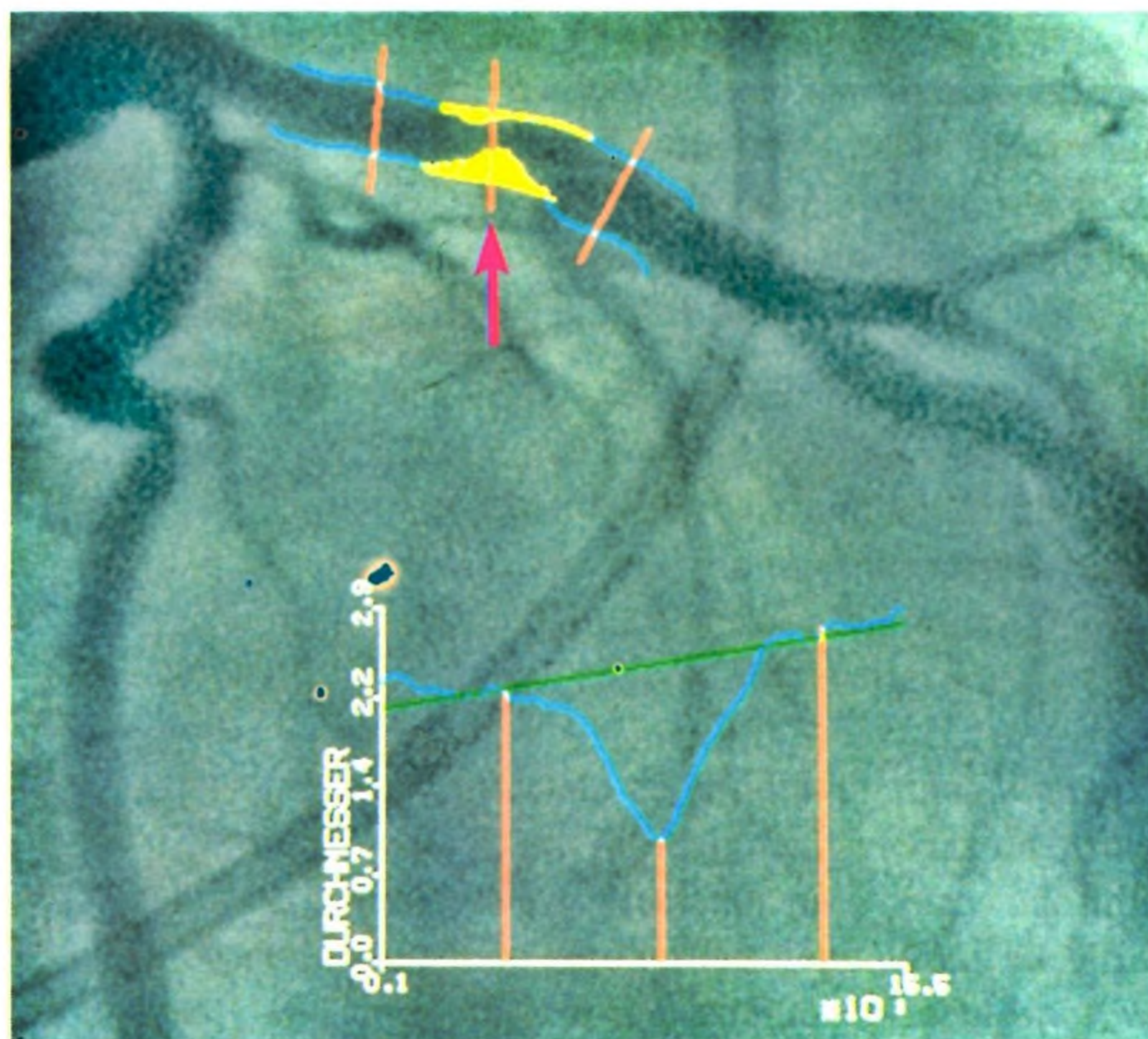


Figura 10.4 Angiograma que ilustra o estreitamento da artéria carótida (seta), a principal via do sangue para o cérebro. Compare este angiograma com o normal apresentado na Figura 5.1.

ção, normalmente há pouca ou nenhuma evidência de lesão cerebral. Contudo, uma perda substancial de neurônios pode ser detectada alguns dias depois. Em segundo, as lesões induzidas por isquemia não ocorrem igualmente em todas as partes do cérebro. Os neurônios localizados em determinadas áreas do hipocampo são particularmente susceptíveis. Em terceiro, os mecanismos das lesões induzidas por isquemia variam um pouco de estrutura para estrutura.

Uma implicação interessante da descoberta de que a liberação excessiva de glutamato causa grande parte das lesões cerebrais associadas a AVCs é a possibilidade de prevenir essas lesões, bloqueando-se a cascata glutamérgica. Atualmente, busca-se um antagonista de glutamato eficaz e seguro para vítimas humanas de AVC (ver De Keyser, Sulter e Luiten, 1999; Emerich, 2000).

■ Ferimentos internos

Não é necessário que haja penetração no crânio para que o cérebro sofra lesão grave. De fato, qualquer golpe na cabeça deve ser tratado com extremo cuidado, particularmente diante de confusão, perturbações sensório-motoras ou perda de consciência. Os ferimentos cerebrais produzidos por golpes que não penetram no crânio são *ferimentos internos*.

As **contusões** são ferimentos internos que envolvem lesões no sistema circulatório cerebral. Essas lesões produzem hemorragias internas, que resultam em hematomas. O **hematoma** é um aglomerado de sangue coagulado em determinado órgão ou tecido – em outras palavras, uma mancha roxa.

É paradoxal que a própria solidez do crânio, que protege o cérebro de ferimentos penetrantes, seja o principal fator no desenvolvimento de contusões. Contusões advindas de ferimen-

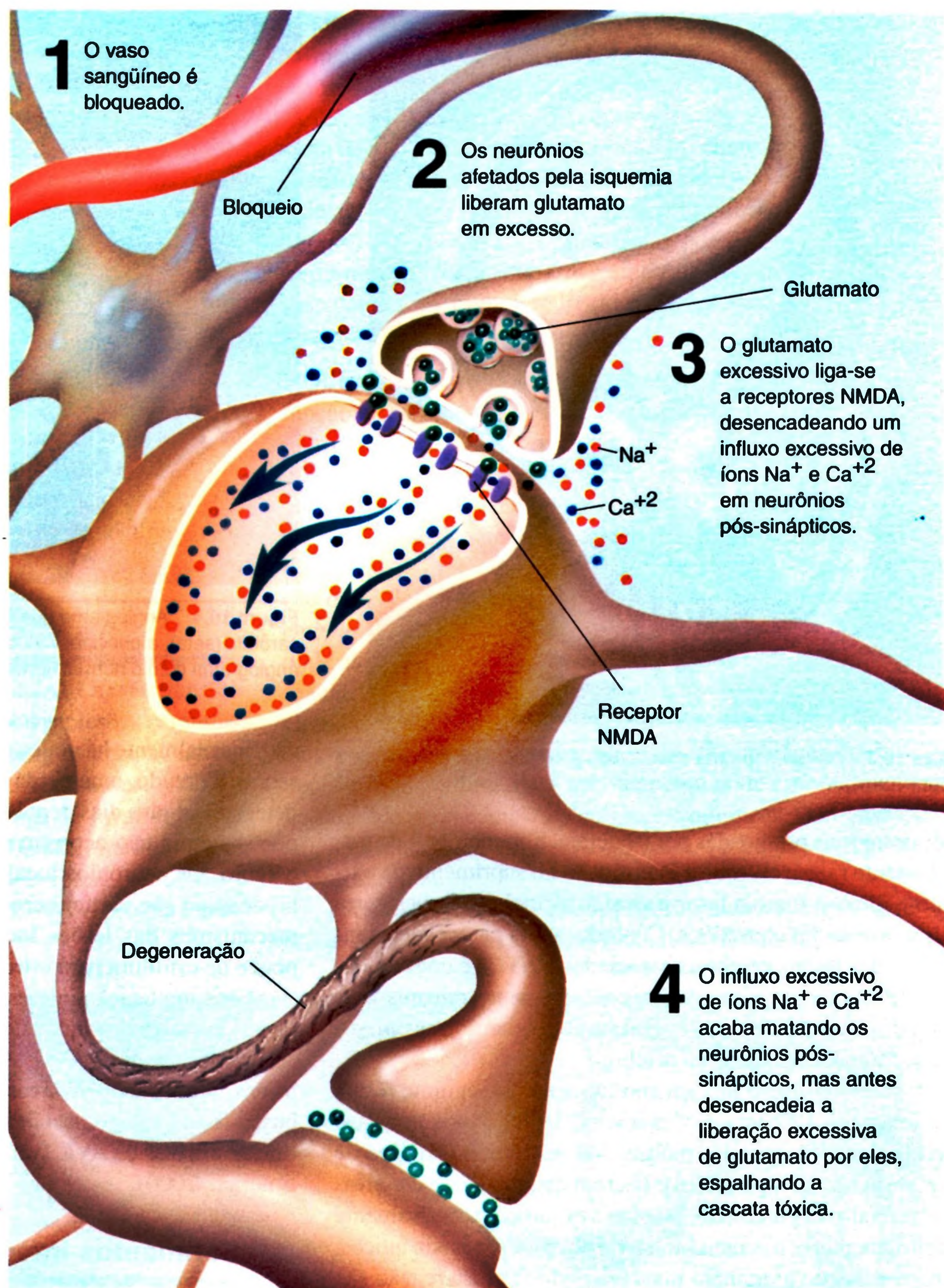


Figura 10.5 A cascata de eventos na qual a liberação de glutamato induzida por AVC mata os neurônios.

tos internos ocorrem quando o cérebro bate contra a parte interna do crânio. Conforme ilustra a Figura 10.6, o sangue desses ferimentos pode se acumular no *espaço subdural* – entre a dura-máter e a membrana aracnóide – e deformou gravemente o tecido neural adjacente.

Talvez, você se surpreenda ao saber que as contusões ocorrem freqüentemente no lado do cérebro oposto à parte que levou o golpe. A razão para essas chamadas **lesões de contragolpe** é que o golpe faz com que o cérebro bata no interior do crânio do outro lado da cabeça.

Quando há uma perturbação da consciência após um golpe na cabeça, e não há evidências de contusão ou de outro dano

estrutural, o diagnóstico é de **concussão**. Em geral, supõe-se que as concussões impliquem em perturbação temporária do funcionamento cerebral normal sem lesões de longa duração. Contudo, a **síndrome da demência pugilística** sugere o contrário. Ela é a **demência** (deterioração intelectual geral) e a cicatrização cerebral observada em boxeadores em outros indivíduos que experimentam concussões repetidas. Se não houvesse lesões associadas a uma única concussão, os efeitos de várias concussões não poderiam ser somados para produzir lesões graves. Um dos aspectos mais perigosos da concussão é a complacência com que é tratada.



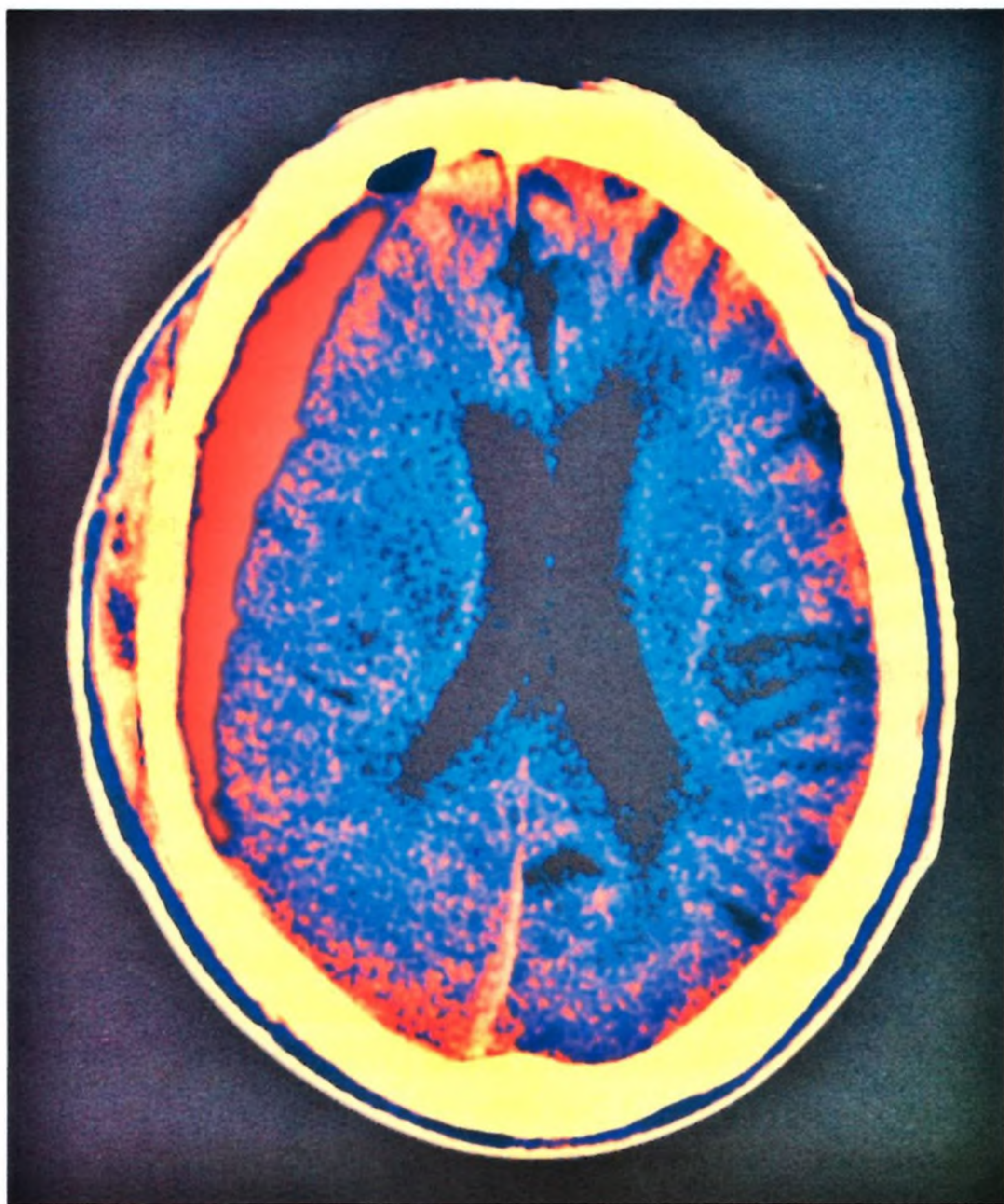


Figura 10.6 TC de um hematoma subdural. Observe que o hematoma subdural deslocou o ventrículo lateral esquerdo.

■ Infecções do cérebro

A invasão de microrganismos no cérebro provoca *infecção cerebral*. A inflamação resultante é a **encefalite**. Existem dois tipos comuns de infecções cerebrais: infecções bacterianas e virais.

INFECÇÕES BACTERIANAS ■ Quando as bactérias infectam o cérebro, elas frequentemente levam à formação de *abscessos cerebrais* – bolsões de pus. Elas também costumam atacar e inflamar as meninges, criando um transtorno conhecido como **meningite**. A penicilina e outros antibióticos podem eliminar a infecção, mas não conseguem reverter a lesão cerebral produzida.

A *sífilis* é uma infecção cerebral bacteriana sobre a qual você provavelmente já ouviu falar. As bactérias da sífilis são transmitidas de indivíduos infectados para outros não-infectados por meio do contato com feridas genitais. As bactérias infectantes entram então em um estágio dormente por vários anos, antes que se tornem virulentas e ataquem muitas partes do corpo, incluindo o cérebro.

A síndrome de insanidade e demência que resulta da infecção sífilítica é a **paresia geral**.

A sífilis tem uma história particularmente interessante (ver Klawans, 1990). Os primeiros europeus a visitar a América levaram o ouro dos nativos e deixaram a varíola. Porém, a transação não foi totalmente unilateral. A pilhagem que os marinheiros de Colombo e os aventureiros que se seguiram levaram de volta para a Europa incluiu uma carga de bactérias da sífilis. Até então, a sífilis era restrita às Américas, mas logo se espalhou para o resto do mundo.

INFECÇÕES VIRAIS ■ Há dois tipos de infecções virais do sistema nervoso: aquelas com afinidade particular pelo tecido neural e as que atacam o tecido neural, mas não têm maior afinidade por ele do que por outros tecidos.

A *raiva*, que normalmente é transmitida por meio da mordida de animal, é um exemplo bem conhecido de infecção viral com afinidade particular pelo sistema nervoso. Os ataques de raiva causados pelos efeitos do vírus sobre o cérebro aumentam a probabilidade de que os animais raivosos, que, em geral, atacam com mordidas (por exemplo, cães, gatos, guaxinins, morcegos e ratos), espalhem a doença. Embora os efeitos do vírus da raiva sobre o cérebro sejam letais, o vírus tem um aspecto favorável: ele não ataca o cérebro por, pelo menos, um mês após haver sido contraído, tempo para uma vacina concedendo preventiva.

Os vírus da *caxumba* e do *herpes* são exemplos comuns de vírus que podem atacar o sistema nervoso, mas não têm afinidade especial por ele. Embora esses vírus, às vezes, se difundam para o cérebro, eles, em geral, atacam outros tecidos do corpo.

Talvez, os vírus desempenhem papel muito maior em transtornos neuropsicológicos do que se pensa atualmente. Seu envolvimento na *etiologia* (causa) de certos transtornos é, frequentemente, difícil de reconhecer, pois eles podem ficar dormentes por muitos anos antes de produzirem sintomas.

O caso de Jerry Quarry, ex-boxeador

Jerry Quarry bate em sua barriga dura com as duas mãos. Sorri com o som. Como uma pedra contra uma árvore.

“Toca aqui”, ele diz, orgulhoso, batendo novamente.

Ele bate com os seus punhos grandes e cerrados em suas mãos espalmadas. Ergue a cabeça. Olha. Olhos azuis vagos. Demente aos 50 anos. Nome médico: *Dementia pugilistic* [síndrome da demência pugilística]. Causa: milhares de golpes na cabeça.

Um dos melhores pesos-pesados nas décadas de 1960 e 1970, Quarry agora precisa de ajuda para fazer a barba, tomar banho, vestir os sapatos e as meias. Em breve, provavelmente, precisará de fraldas descartáveis. Seu irmão mais velho, James, corta a carne em pedaços pequenos para ele não se engasgar. Jerry sorri como um garoto. Arrasta os pés como um velho.

Fala lenta e confusamente. Pensamentos aleatórios e fragmentados nos meandros de um cérebro moribundo. Memórias distorcidas. Vozes que ninguém mais ouve. (Steve Wiltstein, Associated Press, 1995.)



■ Neurotoxinas

O sistema nervoso pode ser danificado por exposição a substâncias tóxicas. Elas podem entrar na circulação geral pelo trato gastrointestinal, pelos pulmões ou pela pele. Por exemplo, os metais pesados, como o mercúrio e o chumbo, podem se acumular no cérebro e lesá-lo permanentemente, produzindo **psicose tóxica** (insanidade crônica causada por neurotoxina). Você já pensou por que o chapeleiro louco da história *Alice no País das Maravilhas* era um chapeleiro qualquer e não outra coisa? Na Inglaterra dos séculos XVIII e XIX, os chapeleiros normalmente enlouqueciam por causa do mercúrio empregado na preparação do feltro usado para fazer chapéus. Em linha semelhante, o termo *crackpot** originalmente se referia à psicose tóxica observada em pessoas – principalmente os pobres britânicos – que preparavam os seus chás em potes de cerâmica rachados, cujo centro era feito de chumbo.

Às vezes, as próprias drogas para tratar transtornos neurológicos acabam por exercer efeitos tóxicos. Por exemplo, algumas das drogas antipsicóticas introduzidas no começo da década de 1950 produziram efeitos de alcance assustador. No final daquela década, milhões de pacientes psicóticos estavam sendo mantidos com essas novas drogas. Contudo, após anos de tratamento, muitos dos pacientes desenvolviam transtorno motor chamado **discinesia tardia** (DT). Seus principais sintomas são movimentos involuntários de lamben e sugar os lábios, colocar a língua para fora e enrolá-la, movimentos laterais da mandíbula e de inchar as bochechas. Drogas antipsicóticas mais seguras já foram desenvolvidas.

As lesões cerebrais causadas pelos efeitos de drogas recreativas também são um problema sério. Você aprendeu no Capítulo 1 que o álcool produz lesões cerebrais pela combinação de seus efeitos neurotóxicos diretos e de seus efeitos sobre o metabolismo da tiamina. Você lembra do caso de Jimmie G.?

Algumas neurotoxinas são *endógenas* (produzidas pelo próprio corpo do paciente). Por exemplo, o corpo pode produzir anticorpos que atacam determinados componentes do sistema nervoso (ver Newsom-Davis e Vincent, 1991).

■ Fatores genéticos

As células humanas normais têm 23 pares de cromossomos. Às vezes, ocorrem acidentes na divisão celular, e o zigoto fica com um cromossomo anormal ou com um número anormal de cromossomos normais. Assim, à medida que o zigoto se divide e redivide, essas anomalias cromossômicas são duplicadas em todas as células do corpo.

A maioria das doenças neuropsicológicas de origem genética são causadas por genes recessivos anormais transmitidos dos pais para os filhos. (No Capítulo 2, você aprendeu sobre um desses transtornos, a *fenilcetonúria*). Raramente os transtornos neuropsicológicos raramente são associados a genes do-

minantes. Isso porque os genes dominantes que perturbam o funcionamento neuropsicológico tendem a ser eliminados do estoque de genes (*gene pool*) – todo indivíduo que possui um se encontra em grande desvantagem reprodutiva e de sobrevivência. Em contraste, indivíduos que herdaram um gene recessivo anormal não desenvolvem o transtorno. Então, o gene é transmitido para as gerações futuras.

Todavia, existem duas situações em que transtornos neurológicos são associados a genes dominantes. Uma delas é o caso em que um gene dominante anormal se manifesta apenas em circunstâncias ambientais raras. A outra é o caso de um gene dominante anormal que não se expressa até que o indivíduo tenha passado da puberdade.

A **síndrome de Down** é um transtorno genético que não é causado por gene defeituoso, mas por acidente genético, que ocorre em 0,15% dos nascimentos. Durante a divisão celular, forma-se uma célula com um cromossomo 21 a mais: existem três, em vez de dois. As conseqüências do cromossomo extra são terríveis. Além do aspecto característico – crânio e nariz achatados, dobras na pele sobre os cantos internos dos olhos e dedos curtos (ver Figura 10.7) – o desenvolvimento intelectual é retardado e há freqüentemente sérias complicações médicas. A probabilidade de dar à luz uma criança com síndrome de Down aumenta com a idade materna.

Um rápido progresso se processa na localização e na caracterização dos genes defeituosos associados a alguns transtornos neuropsicológicos. Quando esse objetivo tiver sido alcançado, se possibilitará várias novas estratégias de tratamento e prevenção, como a substituição de genes defeituosos por genes saudáveis e o desenvolvimento de proteínas específicas que se ligam ao DNA e possam entrar nos neurônios e bloquear a expressão de genes defeituosos.

■ Morte celular programada

Os neurônios e outras células possuem programas genéticos para o suicídio. O processo pelo qual as células se autodestroem é a **apoptose**.

Você aprendeu no Capítulo 9 que a apoptose desempenha papel essencial no desenvolvimento, eliminando excesso de neurônios criados inicialmente. Aqui nos concentramos no papel da apoptose em lesões cerebrais. De fato, cada uma das seis causas de lesão cerebral já discutidas neste capítulo (tumores, distúrbios cerebrovasculares, ferimentos internos, infecções, toxinas e fatores genéticos) parece produzir seu efeito, em parte, ativando programas de autodestruição celular (Allsop e Fazakerley, 2000; Nijhawan, Honarpour e Wang, 2000).

A apoptose é mais adaptativa do que a *necrose* (morte celular passiva) pois não envolve inflamação. Parece que os neurônios danificados ou disfuncionais cometem suicídio se puderem (Roy e Sapolsky, 1999). Contudo, se um neurônio for gravemente lesado, ele pode não ter os recursos necessários para a autodestruição. Então, pode morrer por necrose ou pela combinação de necrose e apoptose.

* N. do T. Termo em inglês que indica pessoas insanas, algo como “pote rachado”.



Figura 10.7 Uma criança com síndrome de Down antes e depois de fazer cirurgia plástica. O propósito dessas fotografias não é promover a cirurgia cosmética, mas questionar a reação da nossa cultura a pacientes com síndrome de Down. A garotinha da esquerda e a garotinha da direita são a mesma e merecem o mesmo respeito e consideração. (Cortesia de Kenneth E. Salyer, Diretor do International Craniofacial Institute.)

A morte celular por apoptose e por necrose é facilmente distinguível (ver Kogure e Kogure, 1997). Na morte por apoptose, mudanças na estrutura do núcleo estão entre as primeiras observadas, ao passo que na morte por necrose, elas es-

tão entre as últimas. Além disso, a apoptose provoca morte lenta, que geralmente dura vários dias, ao passo que a necrose é concluída em algumas horas.

10.2 Doenças neuropsicológicas

A seção anterior concentrava-se nas causas de lesões cerebrais humanas. Esta seção considera cinco doenças associadas a lesões cerebrais: a epilepsia, a doença de Parkinson, a doença de Huntington, a esclerose múltipla e a doença de Alzheimer.



■ Epilepsia

O principal sintoma da **epilepsia** é a convulsão epiléptica, mas isso não significa que todas as pessoas que sofrem convulsões tenham epilepsia. Não é incomum que pessoas saudáveis tenham convulsões durante uma doença temporária ou após a exposição a agentes convulsivantes. O termo *epilepsia* é aplicado apenas aos pacientes cujas convulsões parecem ser geradas por uma disfunção cerebral crônica. Aproximadamente 1% da população é diagnosticada como epiléptica em algum ponto de sua vida.

Em virtude do fato de a epilepsia caracterizar-se por ataques epilépticos – ou, mais precisamente, por ataques epilépticos espontâneos e recorrentes –, você pode pensar que a tarefa de diagnosticar essa doença seja fácil. Mas não é. Essa tarefa é dificultada pela diversidade e complexidade dos ataques epilépticos. Você provavelmente está familiarizado com ataques que ocorrem na forma de **convulsões** (ataques motores). Eles frequentemente envolvem tremores (*espasmos clônicos*), rigidez (*tônus*) e perda do equilíbrio e da consciência. Porém, muitas convulsões não têm essa forma; em vez disso

envolvem mudanças sutis de pensamento, de humor ou de comportamento que não são facilmente distinguíveis da atividade normal. Nesses casos, o diagnóstico de epilepsia baseia-se amplamente em evidências eletroencefalográficas (EEG).

O valor da eletroencefalografia em casos suspeitos de epilepsia origina-se do fato de que os ataques epilépticos são associados a surtos de picos de EEG de alta amplitude, que, muitas vezes, aparecem no EEG durante um ataque (ver Figura 10.8). Também derivam do fato de que picos individuais frequentemente pontuam os EEGs de epilépticos entre ataques. Embora a observação de descargas epilépticas espontâneas seja evidência inquestionável da epilepsia, o fato de não serem observadas nem sempre significa que o paciente não seja epiléptico. Pode significar que ele é epiléptico, mas não está experimentando descargas epilépticas durante o exame ou que elas ocorreram durante o exame, mas não foram registradas pelos eletrodos instalados no couro cabeludo.

Alguns epilépticos vivenciam mudanças psicológicas peculiares pouco antes de uma convulsão. Essas mudanças, as **auras epilépticas**, podem ter muitas formas – por exemplo, cheiro ruim, pensamento específico, sentimento vago de familiaridade, alucinação ou aperto no peito. As auras epilépticas são importantes por duas razões. Em primeiro lugar, sua natureza fornece pistas em relação à localização do foco epiléptico. Em segundo, como as auras epilépticas vivenciadas, muitas vezes, são semelhantes de um ataque para outro, elas avisam o paciente de uma convulsão iminente.

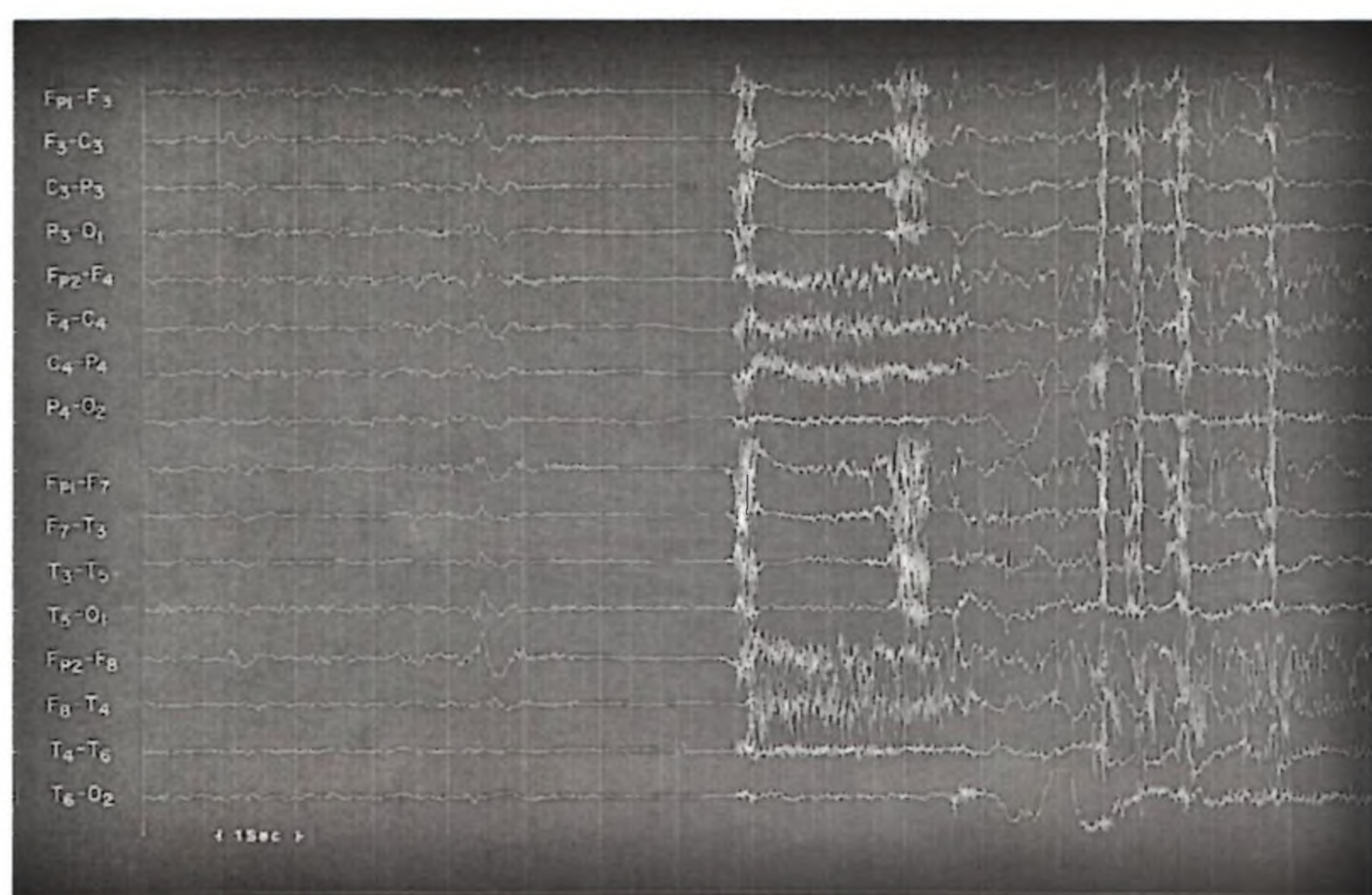


Figura 10.8 Eletroencefalograma (EEG) cortical registrado em vários pontos no couro cabeludo no começo de um ataque parcial complexo. As letras e números à esquerda de cada traço indicam os pontos convencionais dos eletrodos, sobre os lobos frontal (F), temporal (T), parietal (P) e occipital (O).

Uma vez que um indivíduo tenha sido diagnosticado como epilético, é comum atribuir-se a epilepsia a uma de duas categorias gerais – *epilepsia parcial* ou *generalizada*. Então, atribui-se a uma de suas respectivas subcategorias. Os vários tipos de ataques são tão diferentes entre si que a epilepsia não é considerada uma doença única, mas várias doenças diferentes, porém relacionadas. Apoiando essa visão, há o fato de que a epilepsia não possui causa única, quase qualquer tipo de perturbação cerebral pode causar convulsões.

CONVULSÕES PARCIAIS ■ Uma convulsão **parcial** não envolve o cérebro todo. Por razões desconhecidas, os neurônios epiléticos em um foco começam a disparar em conjunto, e são esses surtos sincronizados dos neurônios (ver Figura 10.9) que produzem os picos epiléticos no EEG. A atividade sincronizada pode ficar restrita ao foco até que o ataque termine, ou espalhar-se para outras áreas do cérebro – porém, no caso de convulsões parciais, ela não se espalha para todo o cérebro. Os sintomas comportamentais específicos de uma convulsão epilética parcial dependem de onde as descargas perturbadoras começam e para que estruturas se espalham. Como as convulsões parciais não envolvem todo o cérebro, elas normalmente não são acompanhadas por perda total de consciência ou de equilíbrio.

São duas as categorias principais de convulsões parciais: simples e complexas. As **convulsões parciais simples** são parciais com sintomas primariamente sensoriais ou motores,

ou ambos. Elas são chamadas, às vezes, de convulsões *jacksonianas*, devido ao famoso neurologista do século XIX, Hughlings Jackson. À medida que as descargas epiléticas se espalham pelas áreas sensoriais ou motoras do cérebro, os sintomas se espalham sistematicamente pelo corpo.

Em contraste, as **convulsões parciais complexas** são frequentemente restritas aos lobos temporais; diz-se que aqueles que as apresentam têm *epilepsia do lobo temporal*. Durante ataque parcial complexo, o paciente tem comportamentos simples, compulsivos e repetitivos, *automatismos* (por exemplo, abotoar e desabotoar um botão) e comportamentos mais complexos que parecem quase normais. A diversidade de ataques parciais complexos é ilustrada pelos quatro casos seguintes relatados por Lennox (1960).

A sutileza das convulsões parciais complexas: quatro casos

Um veterano de guerra sujeito a automatismos leu no jornal a respeito de um homem que abraçou uma mulher em um parque, seguiu-a até o banheiro feminino, e depois tomou um ônibus. A partir da descrição fornecida, ele se deu conta que o homem era ele.



Em uma certa manhã, um médico saiu de casa para atender uma emergência do hospital e voltou algumas horas depois, bastante confuso, sentindo como se tivesse tido um pesadelo. No hospital, ele realizou uma operação difícil ... com sua competência usual, mas depois fez e disse coisas que julgava inapropriadas.

Um jovem professor de música, enquanto assistia a um concerto, caminhou pela coxia até o palco, caminhou ao redor do piano, pulou no chão, deu um salto e saiu correndo pelo corredor, recuperando a consciência no caminho para casa. Muitas vezes ele se flagrou em um ônibus longe de seu destino.

Um homem, tendo um ataque, foi até o seu patrão e disse “eu quero ganhar mais ou me demito”. Mais tarde, para sua surpresa, verificou que o seu salário havia subido (p. 237-238).

Embora os pacientes pareçam estar conscientes durante seus ataques parciais complexos, eles, em geral, têm pouca ou nenhuma lembrança. Aproximadamente, metade de todos os casos de epilepsia são da variedade parcial complexa – os lobos temporais são particularmente suscetíveis a descargas epiléticas.

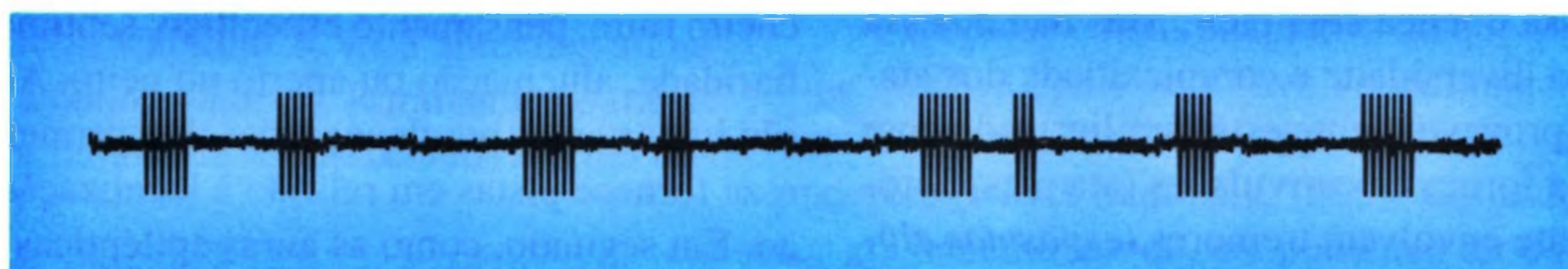


Figura 10.9 O disparo de um neurônio epilético registrado em uma unidade extracelular.

CONVULSÕES GENERALIZADAS ■ As **convulsões generalizadas** envolvem todo o cérebro. Algumas começam como descargas pontuais que se espalham de forma gradual. Em outros casos, as descargas parecem começar quase simultaneamente em todas as partes do cérebro. Esses ataques generalizados repentinos podem resultar de patologias difusas ou podem se iniciar focalmente em uma estrutura, como o tálamo, que se projeta para muitas partes do cérebro.

Assim como as convulsões parciais, as generalizadas ocorrem de muitas formas. Uma delas é a **convulsão “grande mal”**, cujos sintomas principais são perda de consciência, perda de equilíbrio e violenta *convulsão tônico-clônica* – que envolve tônus e clônus. O ato de morder a língua, a incontinência urinária e a *cianose* (ficar azulado devido à saída excessiva de oxigênio do sangue durante uma convulsão) são manifestações comuns de convulsões do tipo “grande mal”. A **hipoxia** (falta de oxigênio para um tecido, como o cérebro) que acompanha uma convulsão “grande mal” pode causar lesões cerebrais, algumas das quais se desenvolvem lentamente após a convulsão e são mediadas pela liberação excessiva de aminoácidos neurotransmissores excitatórios.

Uma segunda categoria importante das convulsões generalizadas é a **crise “pequeno mal”**. Esta última não está associada a convulsões. Seu principal sintoma comportamental é a *ausência pequeno mal* – perturbação da consciência associada à cessação do comportamento realizado, olhar vago e, às vezes, piscar das pálpebras. O EEG de uma convulsão “pequeno mal” é diferente dos outros. O padrão típico é de **ponta-ondas síncronas e simétricas com frequência de três ciclos por segundo** (ver Figura 10.10). As convulsões “pequeno mal” são mais comuns em crianças, e freqüentemente cessam na puberdade. Muitas vezes, passam sem ser diagnosticados e, assim, as crianças com epilepsia do tipo “pequeno mal” são consideradas “sonhadoras” por seus pais e professores e “viajantes espaciais” por seus colegas.

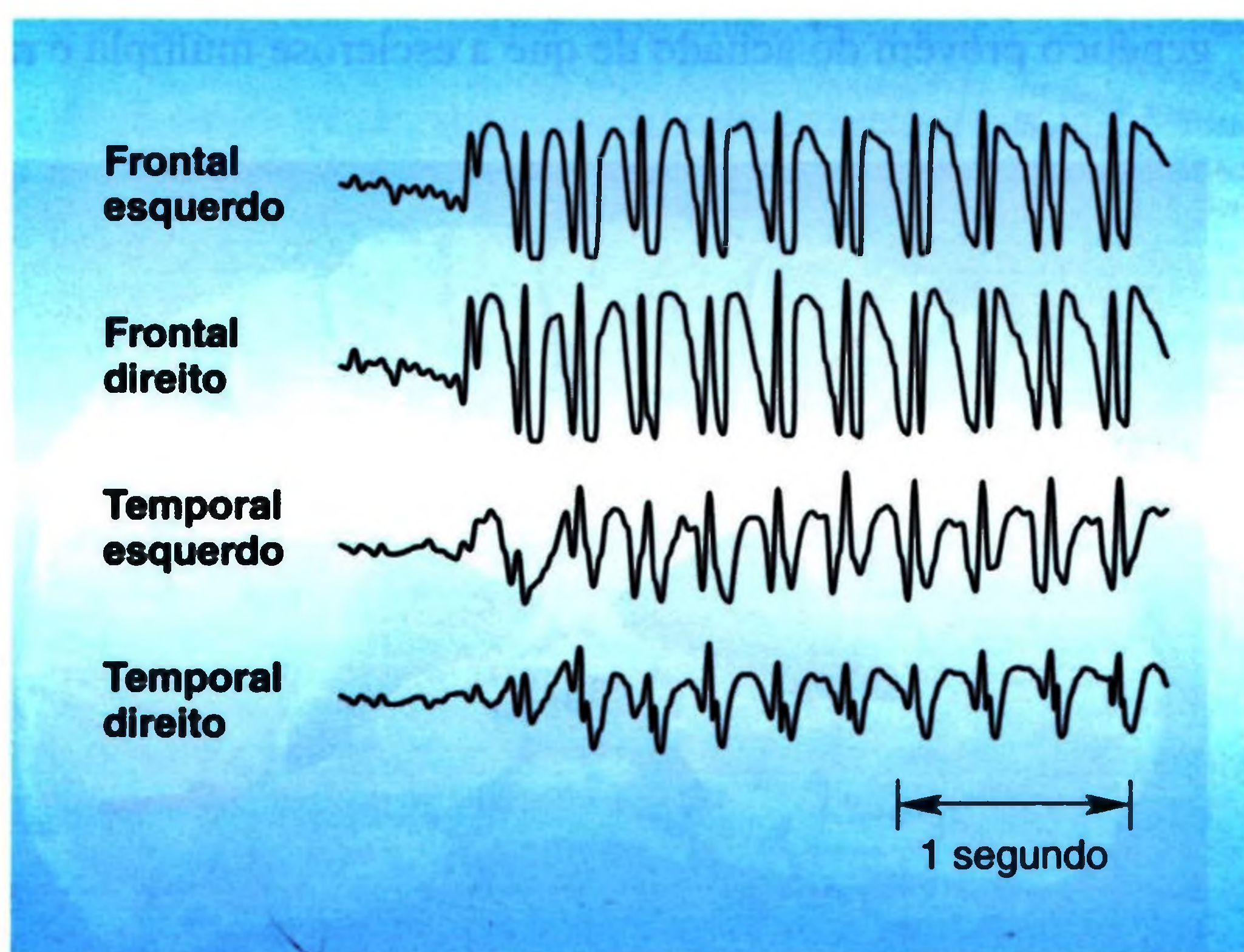


Figura 10.10 O padrão de ponta-ondas síncronas e simétricas com frequência de três ciclos por segundo que está associado a crises epilépticas do tipo “pequeno mal”.

Embora não haja cura para a epilepsia, a freqüência e a gravidade dos ataques podem ser reduzidas por medicamentos anticonvulsivantes. A cirurgia cerebral, às vezes, é prescrita em situações de ameaça à vida.

■ A doença de Parkinson

A **doença de Parkinson** é um transtorno do movimento que ocorre na meia-idade e na idade avançada. Afeta 0,5% da população (ver Bodis-Wollner e Pfeiffer, 1998; Youdim e Riederer, 1997). Ela é cerca de 2,5 vezes mais comum em homens (ver Sawada e Shimohama, 2000).

Os sintomas iniciais da doença de Parkinson são moderados – talvez não mais do que leve rigidez ou tremor nos dedos – mas inevitavelmente aumentam em gravidade à medida que os anos passam. Os sintomas mais comuns do transtorno completo são tremor pronunciado na inatividade, mas nem tanto nos movimentos voluntários ou no sono, rigidez muscular, dificuldade para iniciar movimentos, lentidão de movimentos e rigidez facial.

Embora os pacientes com doença de Parkinson freqüentemente apresentem alguns déficits cognitivos, a demência não está associada ao transtorno. Em essência, as vítimas da doença de Parkinson são pessoas pensantes aprisionadas em corpos que não conseguem controlar. Você lembra no Capítulo 4, do caso do “lagarto” – Roberto Garcia d’Orta?

Assim como a epilepsia, a doença de Parkinson parece não ter uma causa única. Genes defeituosos, infecções cerebrais, AVCs, tumores, ferimentos cerebrais traumáticos e neurotoxinas estão implicados em casos específicos. Entretanto, na maioria dos casos, não há uma causa óbvia e nem histórico familiar da doença (ver Calne e cols., 1987).

A doença de Parkinson é associada à degeneração da **substância negra**, o núcleo do mesencéfalo, cujos neurônios projetam-se através da **via nigrostriatal** para o **estriado** (dos núcleos da base). O neurotransmissor dos neurônios da substância negra é a *dopamina*. A longo prazo, há falta quase total de dopamina na substância negra e no estriado de pacientes com doença de Parkinson.

Como você viu no caso de d’Orta, os sintomas da doença de Parkinson podem ser aliviados por injeções de **L-dopa** – a substância a partir da qual a dopamina é sintetizada. Contudo, o L-dopa raramente constitui solução permanente, pois normalmente ele se torna cada vez menos eficaz com o uso, até que seus efeitos colaterais superem os benefícios. Isso é exatamente o que aconteceu com d’Orta. A terapia com L-Dopa aliviou-lhe a doença por três anos, mas finalmente tornou-se totalmente ineficaz. Sua prescrição então mudou para outro agonista de dopamina; seu estado melhorou novamente – mas, outra vez, a melhora foi apenas temporária. Retornaremos à montanha-russa do caso de d’Orta mais adiante neste capítulo.

Diversas mutações genéticas foram ligadas à doença de Parkinson (ver Cowan, Harter e Kandel, 2000; Lozano e cols., 1998). Isso levou muitas pessoas a acreditarem que ha-



via cura à vista. Contudo, é importante compreender que cada uma dessas mutações genéticas foi descoberta em uma família diferente, cujos membros que sofriam de uma forma rara da doença de Parkinson de início precoce, que costuma ocorrer em famílias. Assim, é improvável que essas mutações estejam relacionadas às formas típicas da doença. Ainda assim, o estudo dos efeitos dessas mutações genéticas pode levar ao melhor entendimento das mudanças fisiológicas subjacentes aos sintomas da doença.

■ A doença de Huntington

Assim como a doença de Parkinson, a **doença de Huntington** é uma doença motora progressiva da meia-idade e da idade avançada. Porém, ao contrário da doença de Parkinson, ela é rara, tem forte base genética e está associada a formas graves de demência.

Os primeiros sinais motores da doença de Huntington costumam ser inquietações. À medida que a doença se desenvolve, movimentos espasmódicos rápidos e complexos dos membros inteiros (em vez de músculos individuais) começam a predominar. Eventualmente, a deterioração motora e intelectual torna-se tão grave que os portadores de doença são incapazes de alimentar-se, de controlar o intestino ou de reconhecer os seus próprios filhos. Não há cura, e a morte ocorre cerca de 15 anos após o aparecimento dos primeiros sintomas.

A doença de Huntington é transmitida de geração para geração por um gene dominante único. Assim, todos os indivíduos portadores do gene desenvolvem a doença, assim como a metade dos seus filhos. O gene da doença de Huntington é facilmente transmitido de pai para filho, pois os primeiros sintomas não aparecem até que o indivíduo tenha passado o pico dos anos reprodutivos (por volta dos 40 anos).

O gene dominante anormal que causa a doença foi identificado e caracterizado em 1993. A proteína anormal produzida pelo gene da doença de Huntington também foi isolada e caracterizada (ver Albin e Tagle, 1995; MacDonald e Gusella, 1996; Paulson e Fischbeck, 1996). O efeito exato dessa proteína, que foi chamada *huntingtina* ainda não foi determinado (ver Gusella e MacDonald, 1998; Reddy, Williams e Tagle, 1999). Curiosamente, a huntingtina é produzida em todas as partes do cérebro das pessoas que sofrem da doença, mas as lesões cerebrais são bastante restritas ao estriado e ao córtex cerebral (ver DiFiglia e cols., 1997; Jakel e Maragos, 2000).

Se um dos seus pais desenvolvesse a doença de Huntington, você teria a chance 50% de também desenvolvê-la. Se estivesse nessa situação, você gostaria de saber se teria o mesmo futuro? Os geneticistas médicos desenvolveram um teste que pode dizer aos parentes de pacientes com doença de Huntington se eles portam o gene (Gilliam, Gusella e Lehrach, 1987; Martin, 1987). Alguns optam por fazer o teste, outros não. Uma vantagem é permitir que os parentes de pacientes com a doença de Huntington que não herdaram o gene tenham filhos sem o medo de transmitir a doença.



Logo após a primeira edição deste livro ser publicada, recebi a carta reproduzida na página 271. Fiz algumas pequenas alterações para proteger a identidade do autor e de sua família. Ela fala por si mesma.

■ Esclerose múltipla

A **esclerose múltipla**, doença progressiva que afeta a mielina do SNC, inicia, em geral, no começo da vida adulta. Ela ocorre em 0,15% da população. No começo, existem áreas microscópicas de degeneração nas bainhas de mielina, mas, finalmente, há decomposição da mielina e dos neurônios associados a ela, juntamente com o desenvolvimento de muitas áreas de tecido cicatrizado (*esclerose* significa “endurecimento”). A Figura 10.11 ilustra a degeneração da substância branca de um paciente com esclerose múltipla.

O diagnóstico da esclerose múltipla é difícil porque a natureza e a gravidade da doença dependem do número, do tamanho e da posição das lesões escleróticas. Além disso, em alguns casos, verificam-se longos períodos de remissão (até dois anos), durante os quais os pacientes parecem quase normais. Contudo, esses são apenas oásis na progressão da doença. Os sintomas comuns da esclerose múltipla avançada são incontinência urinária, perturbações visuais, fraqueza muscular, falta de sensibilidade, tremor e **ataxia** (perda de coordenação motora).

Estudos epidemiológicos da esclerose múltipla forneceram evidências dos fatores ambientais e genéticos que influenciam seu desenvolvimento. **Epidemiologia** é o estudo dos vários fatores, como a dieta, localização geográfica, idade, sexo e raça, que influenciam a distribuição de determinada doença na população geral.

As evidências de que fatores ambientais influenciam o desenvolvimento da esclerose múltipla provêm do achado de que a sua incidência é muito maior em pessoas que passaram a infância em clima frio, mesmo que tenham mudado depois para o clima quente. Em contraste, as evidências de envolvimento genético provêm do achado de que a esclerose múltipla é rara

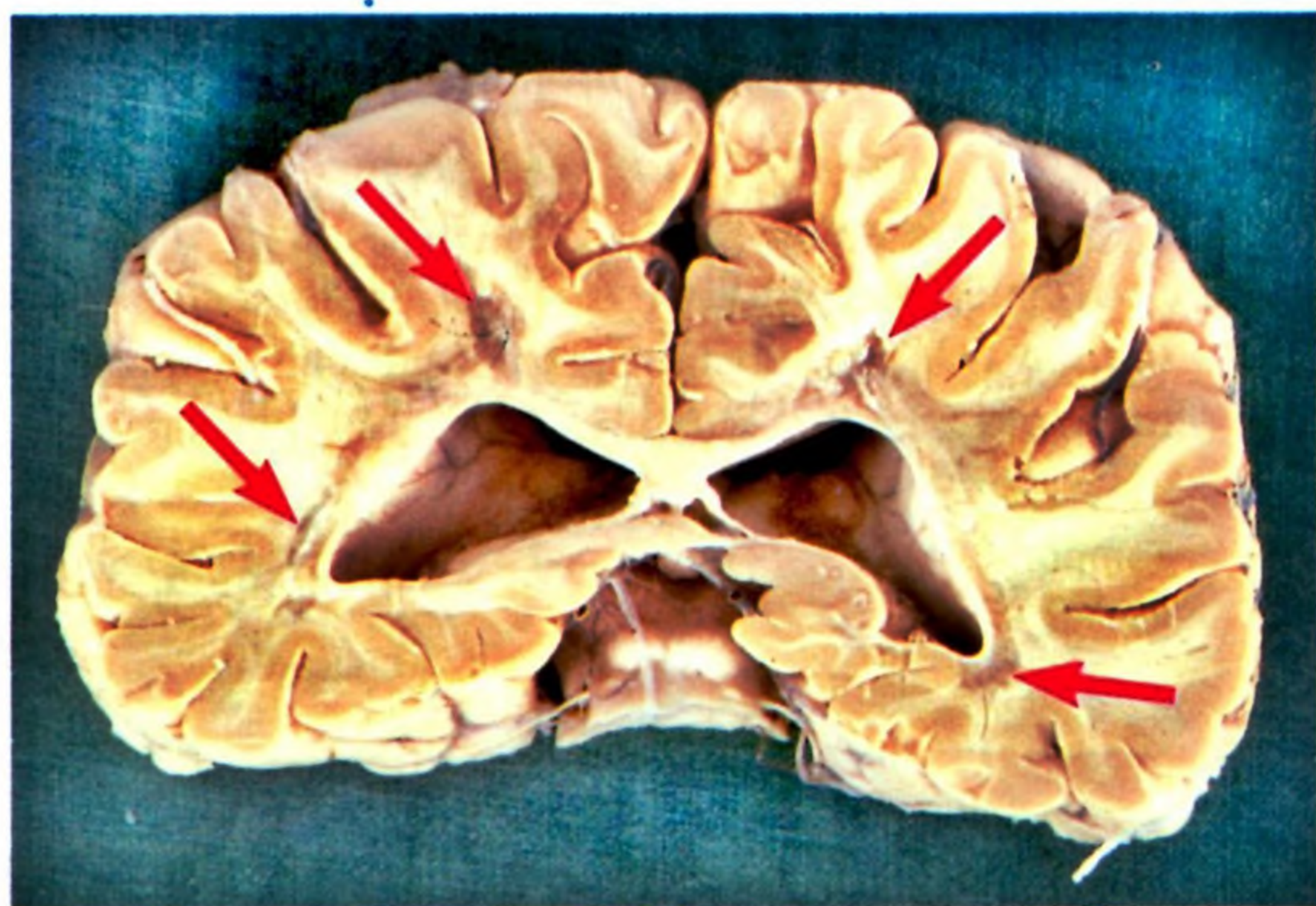


Figura 10.11 Áreas de esclerose (ver setas) na substância branca de um paciente com esclerose múltipla.

Sr. Walter S. Miller
N. Severn-Langdon Rd., 1500
Manchester, Connecticut
5 de agosto de 1991

Dr. John P. J. Pinel
Departamento de Psicologia
Universidade de British Columbia
Vancouver, B.C. Canadá V6T.1Y1.

Caro Dr. Pinel:

Estou preocupado com os meus filhos e com o seu futuro. De fato, estou morrendo de preocupação. Após ler o seu livro, sinto que o senhor é meu amigo e não tenho ninguém mais com quem falar.

Minha esposa foi diagnosticada com a doença de Huntington há 7 anos e, atualmente, ela não consegue andar ou cuidar de si mesma. Tenho três filhos jovens. Onde posso levá-los para verificar se eles herdaram as células infectadas de minha esposa? Atualmente, estou encarcerado, o que aumenta a minha dor psicológica. Espero ser liberado logo e poder levar minha esposa e filhos a qualquer lugar para obter ajuda e respostas.

Eu e minha família apreciaríamos qualquer tipo de orientação que o senhor pudesse nos dar. Gostaria de agradecer qualquer ajuda que o senhor puder dar.

Deus lhe abençoe e dê ao senhor e aos seus o Seu amor e a Sua paz!
Com minha mais fervorosa admiração pessoal.

Sinceramente,

Walter S. Miller
Walter S. Miller

WSM:



THE UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA

Departamento de Psicologia
2136 West Mall
Vancouver, B.C. Canadá V6T 1Z4
Tel: (604) 822-2755
Fax: (604) 822-6923

25 de novembro de 1991
Sr. Walter Miller
N. Severn-Langdon Road., 1500
Manchester, Connecticut 22022
U.S.A.

Caro Sr. Miller

Fiquei triste ao saber sobre sua infeliz situação. Ao solicitar minha orientação, espero que o senhor compreenda que sou um cientista, e não um médico. De qualquer forma, minha avaliação é a seguinte. Se sua esposa realmente tem a doença de Huntington e não alguma outra forma de doença neurológica, cada um dos seus filhos terá 50% de chance de desenvolver a doença na idade adulta. Tenho certeza de que o senhor está ciente de que atualmente não há cura.

Aconselho-o a procurar a orientação de um neurologista local, que poderá explicar as suas opções e fornecer a orientação e o apoio de que tanto necessita. O senhor precisa decidir se deve sujeitar os seus filhos aos testes necessários para determinar se eles possuem o gene da doença de Huntington ou não. Uma opção seria esperar que eles atinjam a maioridade e permitir, então, que tomem a decisão por si mesmos. Algumas pessoas cujos pais desenvolvem a doença de Huntington decidem fazer o teste, outras não. De qualquer maneira, é extremamente importante que eles não arrisquem transmitir o gene da doença de Huntington para as gerações futuras.

Infelizmente, não posso lhe proporcionar uma avaliação mais otimista, mas a situação dos seus filhos é séria demais para que eu não seja totalmente franco. Mais uma vez, por favor, consulte um neurologista assim que possível. Não perca a esperança. Há uma chance (1/8) de que nenhum dos seus filhos possua o gene da doença de Huntington. Desejo boa sorte ao senhor, à sua esposa e aos seus filhos.

Cordialmente

John P. J. Pinel
John P. J. Pinel
Professor

entre certos grupos, como os ciganos e os asiáticos, mesmo quando eles vivem em ambientes em que a incidência da doença seja maior em outros grupos. Outras evidências de fator genético na esclerose múltipla provêm de comparações da concordância da doença em gêmeos *monozigóticos* (idênticos) (por volta de 36%) e *dizigóticos* (fraternos) (por volta de 12%).

Um modelo da esclerose múltipla pode ser induzido em animais de laboratório. Injeta-se mielina e um preparado que estimula as reações imunológicas do corpo (ver Wekerle, 1993). A doença resultante, a **encefalomielite auto-imune experimental**, é semelhante em alguns aspectos à esclerose múltipla, o que levou à visão de que a esclerose múltipla resulta de uma reação imunológica defeituosa que ataca a própria mielina do corpo como se fosse uma substância estranha (ver Allegretta e cols., 1990). Muitos pesquisadores acreditam que essa *reação imunológica auto-imune* resulta de infecção lenta contraída muito tempo antes.

Atualmente, há várias drogas que combatem os sintomas da esclerose múltipla. Contudo, nenhuma delas bloqueia totalmente sua progressão (Hall, Compston e Scolding, 1997; McFarland, 1996).

■ A doença de Alzheimer

A **doença de Alzheimer** é a causa mais comum de *demença*. Ela surge, às vezes, em indivíduos de 40 anos, mas a probabilidade de seu desenvolvimento torna-se maior no transcorrer dos anos. Por volta de 15% da população com mais de 65 anos sofre da doença. A proporção é aproximadamente de 35% em pessoas com mais de 85 anos (St. George-Hyslop, 2000).

A doença de Alzheimer é progressiva. Seus estágios iniciais caracterizam-se por depressão e pelo declínio geral da capacidade cognitiva. Seus estágios intermediários são marcados por irritabilidade, ansiedade e deterioração da fala; em seus estágios avançados, o paciente deteriora-se a ponto de ter dificuldades até com respostas simples, como engolir e controlar a bexiga. A doença de Alzheimer é fatal.

Como a doença de Alzheimer não é a única causa de demência, ela não pode ser diagnosticada com precisão a partir de seus sintomas comportamentais – o diagnóstico definitivo só é possível por autópsia. As duas características que definem a doença são os emaranhados neurofibrilares e as placas amilóides. Os *emaranhados neurofibrilares* são emaranhados de proteínas no citoplasma neural, e as *placas amilóides* são pedaços de tecido cicatrizado composto de neurônios em degeneração e pela proteína **amilóide**, presente em cérebros normais apenas em quantidades muito pequenas. Além disso, ocorre perda substancial de neurônios. A presença das placas amilóides no cérebro de um paciente que morreu da doença de Alzheimer está ilustrada na Figura 10.12.

Embora os emaranhados neurofibrilares (ver Goedert, 1993) as placas amilóides (ver Fraser, Suh e Djamgoz, 1997) e a perda de neurônios (ver O'Banion, Coleman e Callahan,

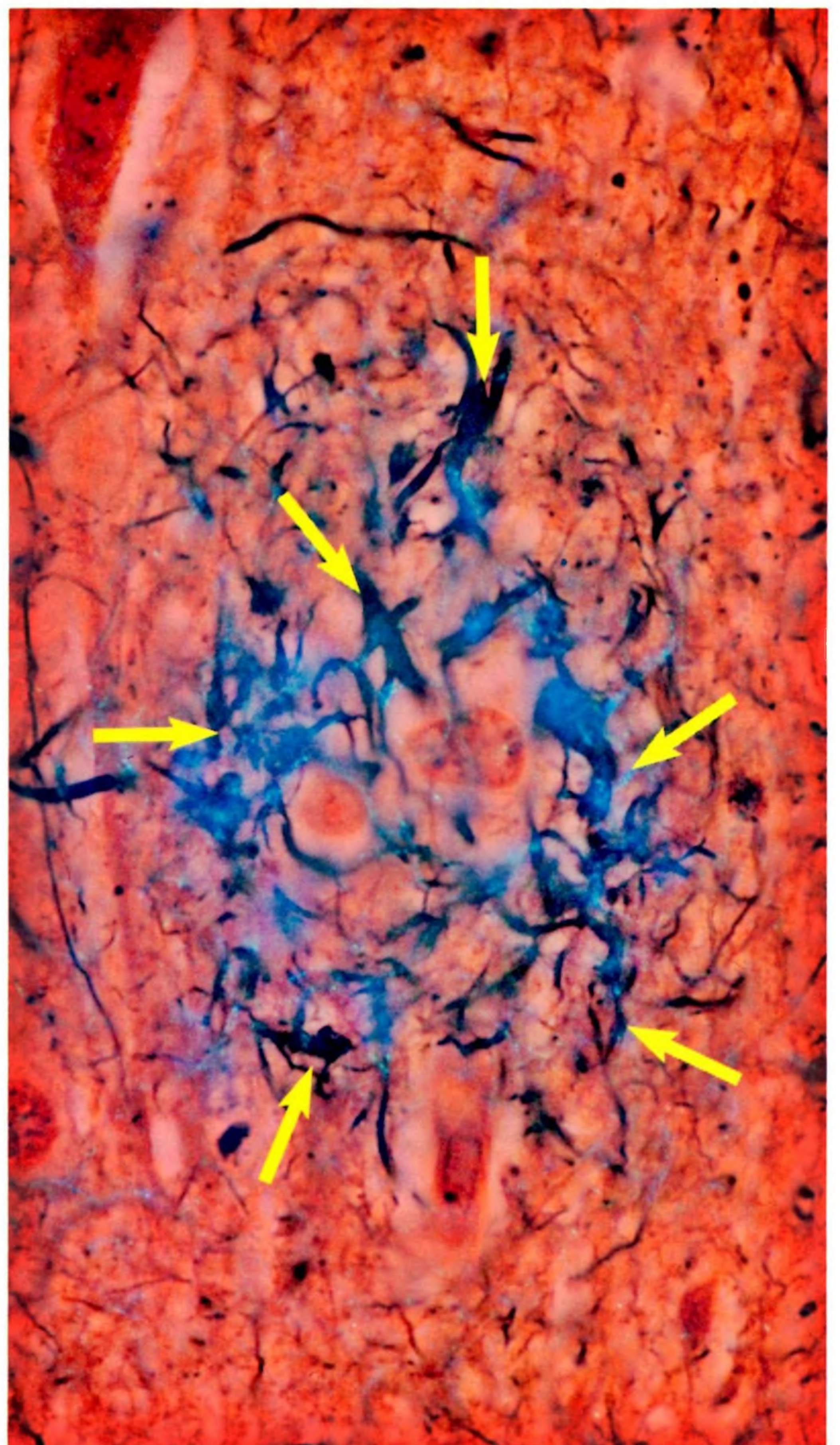


Figura 10.12 Placas amilóides (ver setas) no cérebro de paciente com a doença de Alzheimer.

1994) possam incidir em todo o cérebro do paciente com doença de Alzheimer, eles são mais comuns em algumas áreas que em outras. Por exemplo, eles são particularmente prevalentes nas estruturas do lobo temporal medial, como o *córtex entorrinal*, o *corpo amigdalóide* e o *hipocampo* – estruturas envolvidas em vários aspectos da memória. Eles também aparecem no córtex temporal inferior, no córtex parietal posterior e no córtex pré-frontal – áreas que medeiam funções cognitivas complexas (ver Figura 10.13).

Há uma dificuldade no estudo da genética da doença de Alzheimer: os portadores frequentemente morrem de causas naturais antes que os sintomas se manifestem. Entretanto, está claro que a doença de Alzheimer tem um componente genético

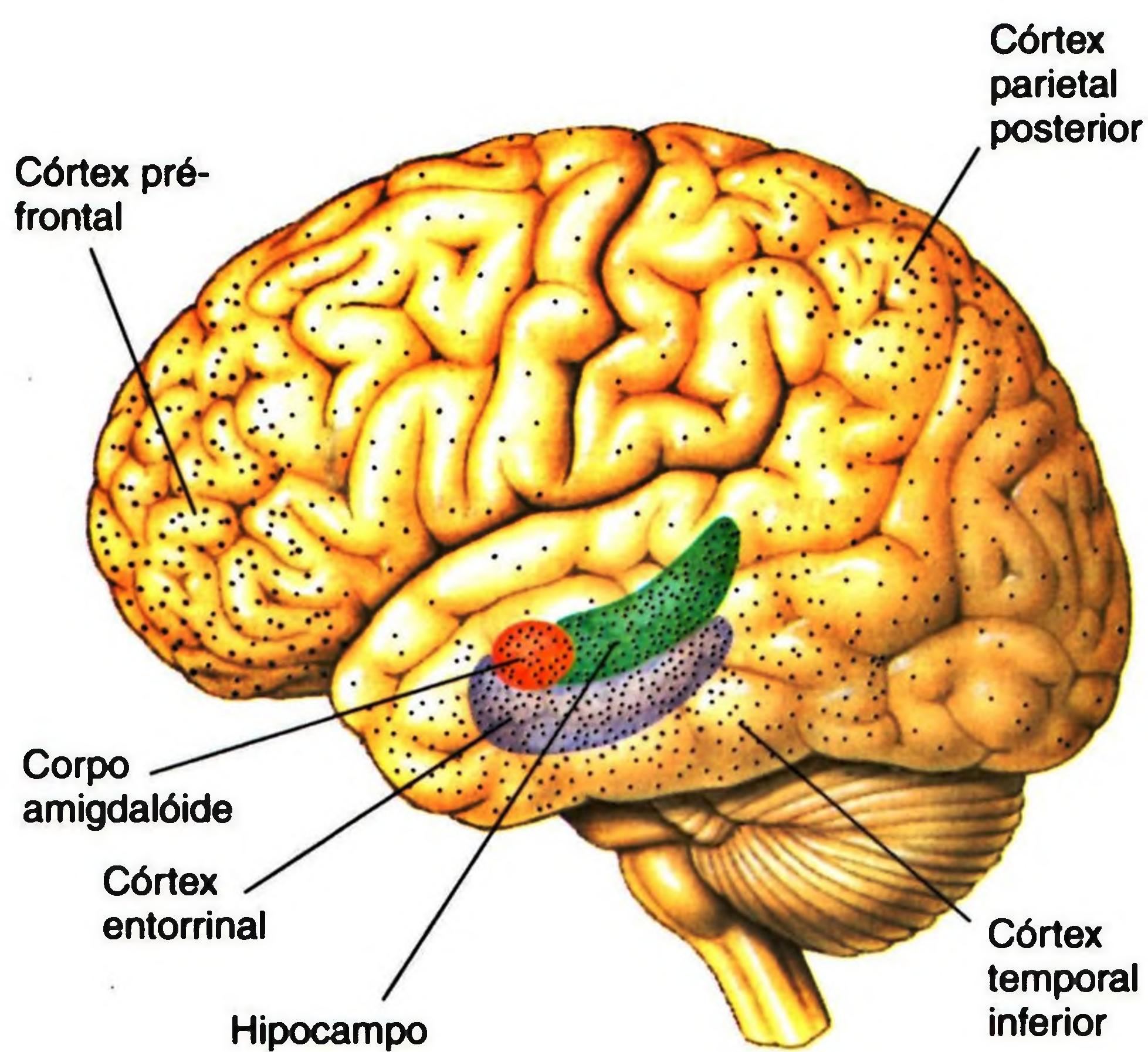


Figura 10.13 A distribuição típica de emaranhados neurofibrilares e placas amilóides no cérebro de pacientes com doença de Alzheimer avançada. (Baseada em Goedert, 1993 e Selkoe, 1991.)

importante. Pessoas com um parente de 1º grau vítima da doença tem chance de 50% de também ter a doença se passar dos 80 anos (Breitner, 1990).

Devido às dificuldades envolvidas no estudo da genética de doenças de início tardio, a maioria das pesquisas sobre a genética da doença de Alzheimer concentra-se em formas raras *da doença que tem início precoce e distribuição familiar*. Vários genes já foram associados à doença de Alzheimer. Mutações em todos eles foram implicadas na síntese amilóide, ou de *tau* – proteína encontrada nos emaranhados neurofibrilares (ver Haass De Strooper, 1999; St. George-Hyslop, 2000).

Como os neurônios colinérgicos são particularmente suscetíveis à doença de Alzheimer, os agonistas colinérgicos são, em geral, usados em seu tratamento. Embora essas substâncias, às vezes, tragam benefícios modestos nos estágios iniciais da doença, elas são ineficazes quando os neurônios colinérgicos já se deterioraram (ver Shoulson, 1998).



Revendo os Conceitos Aprendidos

Este é um bom momento para você fazer uma pausa para rever os conceitos aprendidos. Pronto para passar para a seção seguinte, que discute modelos animais de algumas das doenças que você acaba de conhecer? Preencha as lacunas seguintes. As respostas corretas são fornecidas ao final do teste. Antes de continuar, revise o material relacionado com seus erros e omissões.

1. As duas principais categorias de ataques epiléticos são _____ e _____.
2. _____ são respostas repetitivas simples que ocorrem durante ataques parciais complexos.
3. A doença caracterizada por tremores em repouso é a doença de _____.
4. A doença de Parkinson é associada à degeneração da via de dopamina _____.
5. A doença de _____ é transmitida de geração para geração por um único gene dominante.
6. Estudos genéticos da doença de Parkinson e da doença de Alzheimer concentram-se em formas _____ da doença que começam precocemente.
7. A encefalomielite auto-imune experimental é um modelo animal da _____.
8. A causa mais comum da demência é a doença de _____.
9. Dois importantes sintomas neuropatológicos da doença de Alzheimer são emaranhados _____ e placas _____.

Respostas: (1) parciais e generalizados, em qualquer ordem, (2) automatismos, (3) Parkinson, (4) nigrostriatal, (5) Huntington, (6) familiares, (7) esclerose múltipla, (8) Alzheimer, (9) neurofibrilares e amilóides.

10.3

Modelos animais de doenças neuropsicológicas humanas

As duas primeiras seções deste capítulo concentraram-se em doenças neuropsicológicas e em suas causas, mas também proporcionaram visões das formas como os pesquisadores tentaram resolver os muitos quebra-cabeças da disfunção neurológica. Esta seção concentra-se em uma dessas formas: a investigação experimental de modelos animais.

Como a experimentação necessária para identificar a base neuropatológica de transtornos neuropsicológicos humanos raramente é possível nos próprios pacientes, os modelos animais dos transtornos desempenham papel importante nessa investigação.





É importante compreender que mesmo os melhores modelos animais de doenças neuropsicológicas apresentam apenas algumas das características das doenças que estão representando. Conseqüentemente, os modelos animais devem ser empregados com cautela. Estudar modelo animal é como explorar a seção de um labirinto desconhecido. Entra-se em uma seção estranha com pouco mais do que esperança de que a sua exploração seja frutífera, e apenas após cada um de seus braços ser cuidadosamente explorado é que se torna possível saber se a decisão de entrar na seção foi correta. Da mesma forma, não é possível avaliar um modelo animal de disfunções neuropsicológicas que está sendo investigado até que ele seja minuciosamente explorado. Certamente, apenas alguns modelos animais levar à compreensão e à prevenção, mas somente o tempo e o esforço podem dizer quais são eles.

Esta seção do capítulo discute três modelos animais que atualmente constituem o foco de investigações intensivas: o modelo do abrasamento da epilepsia, o modelo do camundongo transgênico da doença de Alzheimer e o modelo MPTP da doença de Parkinson.

■ O modelo do abrasamento (*kindling*) da epilepsia

Em 1969, Goddard, McIntyre e Leech aplicaram diariamente estimulação elétrica moderada a ratos por meio de eletrodos implantados no corpo amigdalóide. Não houve resposta comportamental para as primeiras estimulações, mas, em seguida, cada estimulação começou a produzir resposta convulsiva. As primeiras convulsões eram moderadas, envolvendo apenas leve tremor na face. Contudo, a cada estimulação subsequente, as convulsões produzidas tornaram-se mais generalizadas, até que cada uma envolvesse todo o corpo. O desenvolvimento progressivo e a intensificação das convulsões produzidas por uma série de estimulações cerebrais periódicas ficaram conhecidos como **fenômeno do abrasamento**.

Embora o abrasamento seja estudado com mais frequência em ratos sujeitos à estimulação repetida do corpo amigdalóide, ele é um fenômeno bastante geral. Por exemplo, foi relatado abrasamento em camundongos (Leech e McIntyre, 1976), coelhos (Tanaka, 1972), gatos (Adamec, 1990), cães (Wauquier, Ashton e Melis, 1979) e vários primatas (Wada, 1990a). Além disso, o abrasamento pode ser produzido pela estimulação repetida de muitos pontos do cérebro além do corpo amigdalóide e também pela aplicação repetida de doses inicialmente subconvulsivas de substâncias convulsivantes (Cain, 1986; Mori e Wada, 1990; Post e cols., 1990).

O abrasamento apresenta muitas características diferentes (ver Racine e Burnham, 1984; Wada, 1990b), mas duas delas merecem ênfase. A primeira é que as modificações neuronais subjacentes ao abrasamento são permanentes. Um sujeito abrasado e que não foi estimulado por vários meses ainda responde a cada estimulação de baixa intensidade com uma convulsão generalizada (Goddard, McIntyre e Leech, 1969; Wada e Sato, 1974). A segunda diz respeito ao fato de o abrasamento ser pro-

duzido por estimulações distribuídas em vez de concentradas. Se os intervalos entre estimulações sucessivas forem mais curtos do que uma hora ou duas, normalmente são necessárias muito mais estimulações para abrasar o sujeito; sob circunstâncias normais, não ocorre abrasamento em intervalos de menos de 20 minutos (Racine e cols., 1973).

Grande parte do interesse no fenômeno do abrasamento parte do fato de que ele simula a epilepsia de duas maneiras. Na primeira, as convulsões produzidas em animais abrasados assemelham-se, em muitos aspectos, às observadas em alguns tipos de epilepsia humana. A segunda, o próprio fenômeno do abrasamento, é comparável à **epileptogênese** (o desenvolvimento, ou gênese, da epilepsia). Ela ocorrer após ferimento na cabeça: alguns indivíduos que, a princípio, parecem ter escapado de lesões sérias após um golpe na cabeça começam a apresentar convulsões algumas semanas depois. Essas convulsões, às vezes, passam a ocorrer com mais frequência e com maior intensidade.

Deve-se enfatizar que o modelo do abrasamento, da forma como é aplicado na maioria dos laboratórios, é diferente da epilepsia em um aspecto importante. Você deve lembrar, ainda neste capítulo, que a epilepsia é uma doença cujos ataques epiléticos ocorrem espontaneamente. Em comparação, as convulsões do abrasamento são eliciadas. Todavia, um modelo que supere essa limitação já foi desenvolvido para várias espécies. Se os sujeitos são abrasados por muito tempo – em torno de 300 estimulações em ratos – pode-se induzir uma síndrome verdadeiramente epilética, no sentido de que comecem a apresentar ataques espontâneos e continuam a apresentá-los mesmo depois do regime de estimulação haver terminado (Pinel, 1981; Shouse e cols., 1990; Wada, Sato e Corcoran, 1974).

Avanço interessante e potencialmente importante no estudo do abrasamento é que certos pesquisadores começaram a se concentrar no *comportamento interictal* (comportamento de epiléticos entre os seus ataques). Para alguns epiléticos humanos, particularmente os que sofrem de epilepsia parcial complexa, as mudanças patológicas em seu comportamento interictal são mais perturbadoras e mais difíceis de tratar do que os próprios ataques (Leung, Ma e McLaughlin, 2000). Vários estudos do abrasamento mostraram que sujeitos abrasados apresentam várias mudanças no comportamento emocional interictal, que se assemelham às observadas em epiléticos humanos (Kalynchuck, 2000).

■ O modelo do camundongo transgênico da doença de Alzheimer

Talvez o avanço mais animador no estudo da doença de Alzheimer tenha sido o modelo transgênico da doença. **Transgênico** refere-se a animais nos quais foram introduzidos genes de outras espécies (ver Carter e cols., 1999).

Entre as dificuldades para estudar a doença de Alzheimer está a que apenas os humanos e alguns primatas relacionados desenvolvem placas amilóides, consideradas o principal sintoma da doença. Como resultado, estudos experimentais são difíceis de conduzir. Ademais, questões fundamentais relaciona-

das com a etiologia são de difícil abordagem. Por exemplo, o papel causal dos depósitos amilóides na doença de Alzheimer ainda não foi compreendido: alguns investigadores acreditam que a deposição amilóide desencadeia a degeneração dos neurônios, produzindo os sintomas comportamentais. Outros acreditam que as placas amilóides são o resultado e não a causa da degeneração neural (Neve e Robakis, 1998). Essa falta de progresso em responder a questões fundamentais sobre a causa da doença de Alzheimer é o motivo pelo qual o desenvolvimento do modelo do camundongo transgênico consiste em contribuição tão importante.

Existem várias formas do modelo do camundongo transgênico. Em uma delas (Hsiao e cols., 1996), genes que aceleram a síntese amilóide humana, são injetados em óvulos de camundongo recém-fertilizados. Estes últimos, são por sua vez, injetados em uma mãe adotiva para desenvolverem-se. Quando os camundongos transgênicos crescem, seus cérebros contêm muitas placas amilóides, como as de pacientes humanos com doença de Alzheimer. Além disso, a distribuição das placas amilóides é comparável à observada em pacientes humanos, com maior concentração no hipocampo e nas áreas adjacentes.

Embora o camundongo transgênico de Hsiao e colaboradores provavelmente proporcione o melhor modelo animal do mal de Alzheimer, ele também tem os seus problemas (Routtenberg, 1997). Por exemplo, os camundongos não apresentam emaranhados neurofibrilares, e o grau de perda de memória muda pouco à medida que o camundongo cresce e desenvolve mais placas. Contudo, um modelo animal não precisa imitar a doença humana em todos os aspectos para ser útil: Skovronsky e colaboradores (2000) recentemente utilizaram o modelo do camundongo transgênico para desenvolver um ligante radioativo para placas amilóides. Ele pode ser útil para visualizar placas amilóides em pacientes humanos.

■ O modelo do MPTP da doença de Parkinson

O modelo animal mais importante da doença de Parkinson surgiu em um acidente infeliz, que resultou nos seguintes casos anômalos.

gumas amostras da substância, o agente agressor foi identificado como 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, ou **MPTP**... Não há sinal de remissão, e a maior parte dos casos se torna um problema de administração cada vez mais difícil. (Langston, 1985, p. 79.)

Os pesquisadores imediatamente tentaram transformar o azar deles na sorte de muitos, desenvolvendo um modelo animal tão necessário da doença de Parkinson (Langston, 1986). Logo estabeleceu-se que primatas não-humanos respondem como os humanos ao MPTP (Burns e cols., 1983; Langston e cols., 1984).

O cérebro de primatas exposto ao MPTP apresenta perda de células na substância negra, semelhante à observada no cérebro de pacientes com a doença de Parkinson. Considerando que a substância negra é a principal fonte de dopamina do cérebro, não é de surpreender que o nível de dopamina seja bastante reduzido no modelo do MPTP e no transtorno de ocorrência natural. Contudo, é curioso que, em alguns macacos, o MPTP produza uma grande depleção de dopamina sem produzir nenhum sintoma motor pronunciado (Taylor e cols., 1990).

O desenvolvimento do modelo animal do MPTP já beneficiou pacientes com a doença de Parkinson. Por exemplo, descobriu-se que o **deprenil**, um agonista de monoamina, bloqueia os efeitos do MPTP em um modelo animal; subseqüentemente, mostrou-se que o deprenil administrado a pacientes no começo da doença de Parkinson retarda a progressão da doença (Tetrud e Langston, 1989) – ver Figura 10.14.

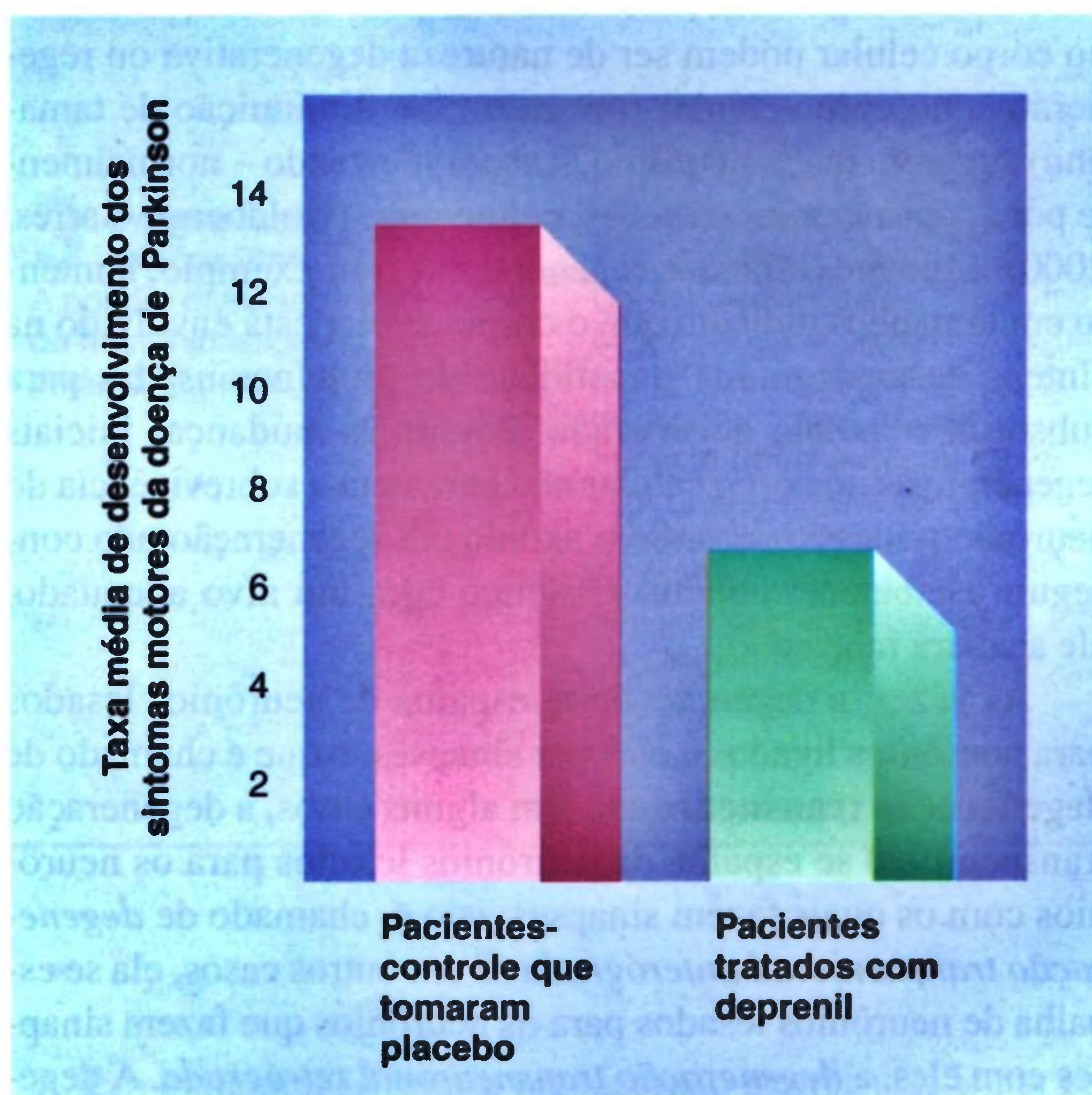


Figura 10.14 Taxa média de sintomas motores desenvolvidos em pacientes com a doença de Parkinson inicialmente, tratados com deprenil (inibidor de monoamina oxidase) ou com placebo. O deprenil reduziu a velocidade de progressão da doença em 50%. (Apoiada em Tetrud e Langston, 1989.)

O caso dos drogaditos congelados



A doença de Parkinson ... raramente ocorre antes dos 50 anos. Foi uma surpresa então ver um grupo de jovens drogaditos em nosso hospital, em 1982, desenvolvendo sintomas de doença de Parkinson grave, que se mostrou irreversível. O único elo entre esses pacientes era o uso recente de uma nova "heroína sintética". Eles exibiam praticamente todas as características motoras da doença de Parkinson, incluindo a tríade clássica da bradicinesia (lentidão de movimentos), tremor e rigidez de seus músculos. Mesmo as características sutis, como seborréia (oleosidade da pele) e micrografia (escrita manual pequena), típicas da doença estavam presentes. Após al-

10.4



Respostas neuroplásticas a lesões no sistema nervoso: degeneração, regeneração, reorganização e recuperação

As lesões no sistema nervoso podem desencadear quatro respostas neuroplásticas: a degeneração, a regeneração, a reorganização e a recuperação. Cada uma dessas respostas será discutida nesta seção.

Degeneração neural

Um método amplamente aplicado no estudo controlado das respostas de neurônios a lesões é cortar os seus axônios. Ocorrem dois tipos de degeneração (deterioração) neural: a degeneração anterógrada e a degeneração retrógrada. A **degeneração anterógrada** é a degeneração do **segmento distal** – o segmento de um axônio localizado entre o corte e os terminais sinápticos. A **degeneração retrógrada** é a degeneração do **segmento proximal** – o segmento de um axônio localizado entre o corte e o corpo celular.

A degeneração anterógrada ocorre rapidamente após a *axotomia*, pois o corte separa o segmento distal do corpo celular, o centro metabólico do neurônio. Todo o segmento distal incha bastante em poucas horas; então rompe-se em fragmentos em poucos dias.

O curso da degeneração retrógrada é diferente, progredindo gradualmente do corte para o corpo celular. Em dois ou três dias, grandes mudanças são visíveis nos corpos celulares da maioria dos neurônios axotomizados. Essas mudanças iniciais no corpo celular podem ser de natureza degenerativa ou regenerativa no corpo celular (por exemplo, diminuição de tamanho) sugerem que o neurônio acabará morrendo – normalmente por apoptose, mas, às vezes, por necrose (Goldberg e Barres, 2000). Mudanças iniciais regenerativas (por exemplo, aumento em tamanho) indicam que o corpo celular está envolvido na síntese de uma grande quantidade de proteínas usadas para substituir o axônio degenerado. Porém, as mudanças iniciais regenerativas no corpo celular não garantem a sobrevivência do neurônio a longo prazo. Se o axônio em regeneração não conseguir estabelecer contato sináptico com um alvo adequado, ele acabará morrendo.

Às vezes, a degeneração se espalha de neurônios lesados para neurônios ligados a eles por sinapses, o que é chamado de **degeneração transneuronal**. Em alguns casos, a degeneração transneuronal se espalha de neurônios lesados para os neurônios com os quais fazem sinapses; isto é, chamado de *degeneração transneuronal anterógrada*. E em outros casos, ela se espalha de neurônios lesados para os neurônios que fazem sinapses com eles, a *degeneração transneuronal retrógrada*. A degeneração neural e a transneuronal estão ilustradas na Figura 10.15.

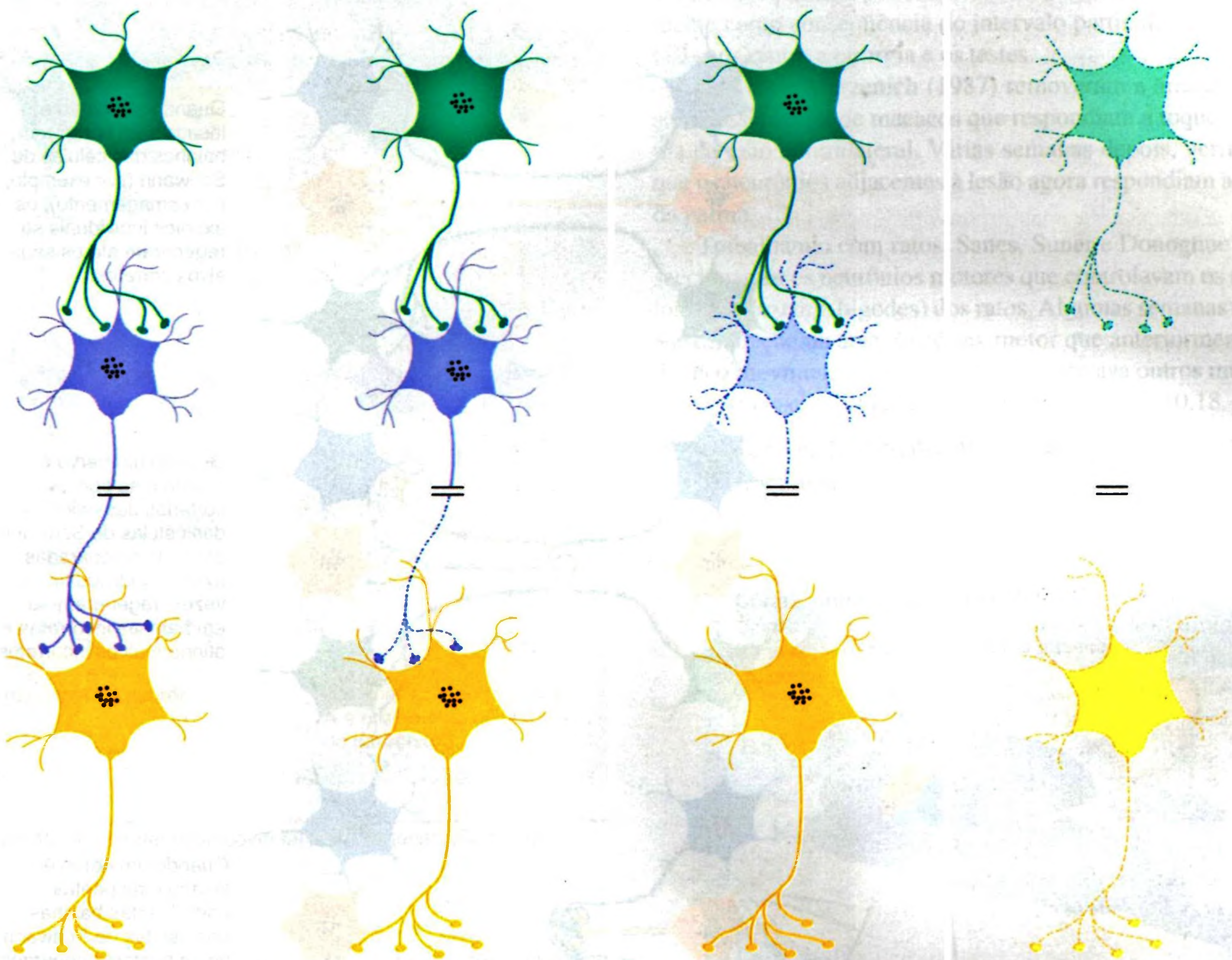
Regeneração neural

A **regeneração neural** – o crescimento de neurônios lesados – não ocorre de forma tão bem-sucedida em mamíferos e em outros vertebrados superiores quanto na maioria dos invertebrados e vertebrados inferiores. A capacidade para o crescimento axonal preciso, que alguns vertebrados superiores possuem durante o seu desenvolvimento, é perdida na maturidade. A regeneração é praticamente inexistente no SNC de mamíferos adultos, e a regeneração em seu SNP ocorre ao acaso.

No SNP dos mamíferos, o novo crescimento a partir do coto proximal de um nervo lesado normalmente começa dois ou três dias após a lesão. O que ocorre a seguir depende da natureza da lesão (ver Tonge e Golding, 1993). Existem três possibilidades. Em primeiro lugar, se as bainhas de mielina originais da célula de Schwann permanecerem intactas, os axônios periféricos em regeneração crescem através delas até seus alvos originais sob taxa de alguns milímetros por dia. Em segundo, se o nervo periférico for cortado e os lados do corte ficarem separados por alguns milímetros, as pontas do axônio em regeneração, muitas vezes, crescem em bainhas incorretas e são conduzidas por elas a destinos incorretos. É por isso que, muitas vezes, é difícil recuperar o uso coordenado de um membro afetado por lesão em nervo, mesmo que haja regeneração substancial. Por último, se as pontas do corte em um nervo periférico de mamífero forem muito separadas ou se uma seção longa do nervo for lesada, pode não haver nenhuma regeneração significativa. As pontas do axônio em regeneração crescem em uma massa emaranhada ao redor do coto proximal. Com isso, os neurônios acabam morrendo. Esses três padrões de regeneração de nervos em mamíferos estão ilustrados na Figura 10.16.

Por que os neurônios do SNP de mamíferos se regeneram, e os neurônios de seu SNC não? A resposta óbvia é que os neurônios do SNP são inerentemente capazes de regeneração, enquanto os do SNC não o são. Essa resposta, porém, mostrou-se incorreta. Os neurônios do SNC são capazes de regeneração se forem transplantados para o SNP, ao passo que os do SNP não são capazes de regeneração se forem transplantados para o SNC. Claramente, há algo no ambiente do SNP que promove a regeneração e algo no do SNC que não a promove (Goldberg e Barres, 2000). As células de Schwann são a chave.

As **células de Schwann**, que cobrem os axônios do SNP com mielina, promovem a regeneração no SNP de mamíferos, produzindo fatores neurotróficos e moléculas de adesão celular. Os fatores neurotróficos liberados pelas células de Schwann estimulam o crescimento de novos axônios. Assim,



1 Axotomia:
O axônio de um neurônio é cortado.

2 Degeneração anterógrada:
A porção distal do neurônio lesado degenera.

3 Degeneração retrógrada:
A porção proximal do neurônio lesado pode degenerar.

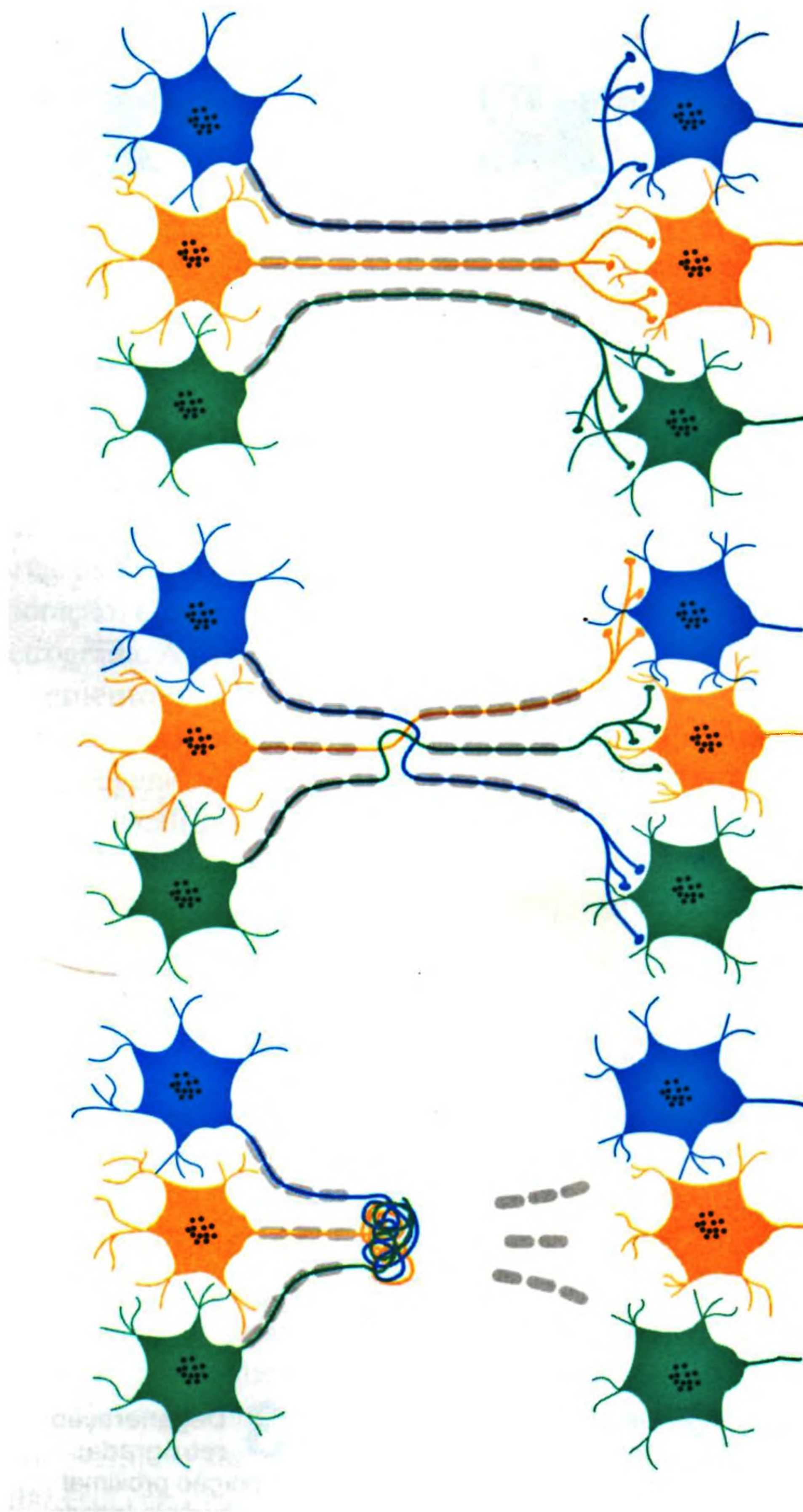
4 Degeneração transneuronal:
Os neurônios que faziam sinapse com o neurônio lesado podem degenerar (isto é, degeneração transneuronal retrógrada), assim como os neurônios com os quais o neurônio lesado fazia sinapse (isto é, degeneração transneuronal anterógrada).

Figura 10.15 Degeneração neuronal e transneuronal após axotomia.

as moléculas de adesão celular localizadas nas membranas celulares das células de Schwann fornecem as vias ao longo das quais crescem os axônios do SNP em processo de regeneração. Em contraste, a **oligodendroglia**, que cobre com mielina os axônios do SNC, não estimula ou guia a regeneração. De fato, ela libera fatores que bloqueiam a regeneração de forma ativa.

Em comparação com a regeneração neural verificada em mamíferos, a dos vertebrados inferiores é extremamente precisa. Ela ocorre de forma precisa no SNC e no SNP e mesmo quando os axônios em regeneração não crescem nas bainhas de mielina das células de Schwann remanescentes. A precisão da regeneração em verte-





Quando um nervo é lesado sem cortar as bainhas das células de Schwann (por exemplo, por esmagamento), os axônios individuais se regeneram até os seus alvos corretos.

Quando um nervo é lesado e as pontas cortadas das bainhas das células de Schwann são pouco separadas, axônios individuais, muitas vezes, regeneram-se em bainhas incorretas e atingem alvos incorretos.

Quando um nervo é lesado e as pontas cortadas das bainhas das células de Schwann ficam bastante separadas, normalmente não ocorre regeneração funcional.

Figura 10.16 Três padrões de regeneração axonal em nervos periféricos de mamíferos.

brados inferiores renova a esperança de uma descoberta médica: se os fatores que promovem a regeneração precisa em vertebrados inferiores puderem ser identificados e aplicados ao cérebro humano, pode ser possível curar lesões cerebrais que atualmente não dispõem de tratamento.

Quando um axônio se degenera, ramificações axônicas crescem de axônios adjacentes saudáveis e fazem sinapse nos locais deixados vagos pelo axônio em degeneração. Isso é chamado **brotamento colateral**. Os brotos colaterais podem crescer dos ramos terminais ou dos nódulos de Ranvier dos neurônios adjacentes. O brotamento colateral está ilustrado na Figura 10.17.

■ Reorganização neural

Há muito se supunha que grandes mudanças no sistema nervoso de mamíferos limitavam-se ao período de desenvolvimento inicial: acreditava-se que o sistema nervoso de mamíferos adultos limitavam-se a mudanças funcionais sutis que mediassem a aprendizagem e a memória. Contudo, como você aprendeu no Capítulo 9, recentemente, descobriu-se que o cérebro de mamíferos adultos mantém a capacidade de reorganizar-se em resposta a experiências. Ele também mantém a capacidade de reorganizar-se em resposta a lesões.

EXEMPLOS DE REORGANIZAÇÃO CORTICAL APÓS LESÕES NO SISTEMA NERVOSO ■ A maioria dos estudos de reorganização cortical após lesões se concentra em sistemas

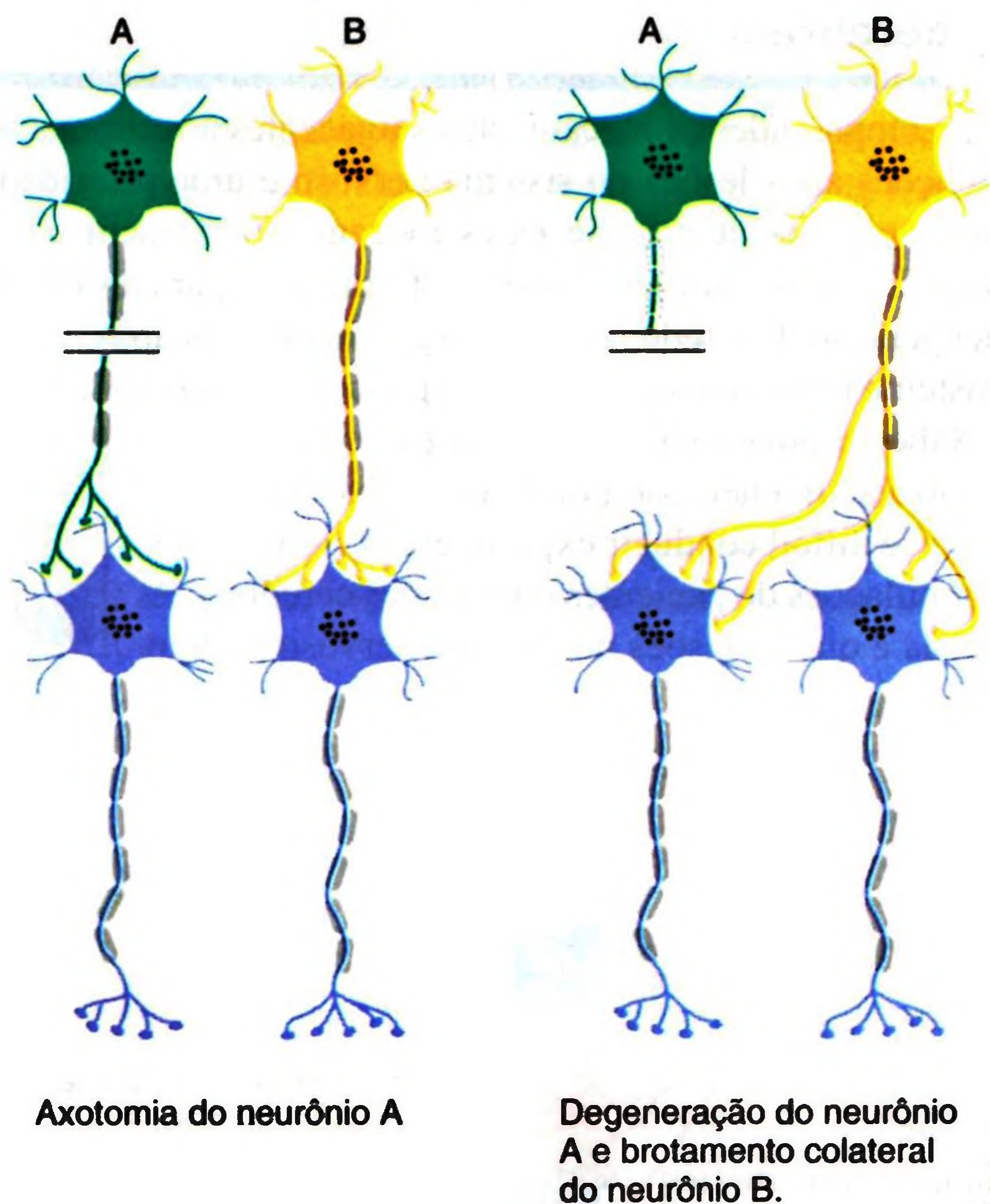


Figura 10.17 Brotamento colateral após degeneração neural.

sensoriais e motores adultos (ver Donoghue, 1995). Os sistemas sensoriais e motores são idealmente aplicáveis ao estudo da reorganização neural, devido ao seu *layout* topográfico. A reorganização induzida por lesões dos sistemas sensoriais e motores primários foi estudada em duas condições fundamentalmente diferentes: após lesões nos nervos periféricos e após lesões nas áreas corticais primárias (Buonomano e Merzenich, 1998). Vamos considerar alguns estudos que ilustram essas duas abordagens.

Kaas e colaboradores (1990) avaliaram o efeito de produzir pequena lesão em uma retina e remover a outra. Vários meses após as lesões retiniais terem sido feitas, verificou-se que os neurônios do córtex visual primário, que originalmente tinham campos receptivos na área lesada da retina, apresentavam campos receptivos na área da retina próxima à lesão. Notavelmente, essa mudança começou minutos após a lesão (Gilbert e Wiesel, 1992).

Pons e colaboradores (1991) mapearam o córtex somatossensorial primário de macacos cujos neurônios sensoriais do braço contralateral haviam sido cortados 10 anos antes. Eles verificaram que a representação cortical do rosto havia se expandido de forma sistemática para a área original do braço. Esse estudo provocou grande excitação, pois a escala da reorganização havia sido muito maior do que se supunha ser possível: a área do rosto no córtex somatossensorial primário havia expan-

dido os seus limites por bem mais de um centímetro, provavelmente como consequência do intervalo particularmente longo (10 anos) entre a cirurgia e os testes.

Jenkins e Merzenich (1987) removeram a área do córtex somatossensorial de macacos que respondiam a toques da palma da mão contralateral. Várias semanas depois, verificaram que os neurônios adjacentes à lesão agora respondiam a toques da palma.

Trabalhando com ratos, Sanes, Suner e Donoghue (1990) seccionaram os neurônios motores que controlavam os músculos das *vibrissas* (bigodes) dos ratos. Algumas semanas depois, a estimulação da área do córtex motor que anteriormente produzia o movimento dos bigodes agora ativava outros músculos do rosto. Esse resultado está ilustrado na Figura 10.18.

MECANISMOS DE REORGANIZAÇÃO NEURAL ■ Dois tipos de mecanismos foram propostos para explicar a reorgani-

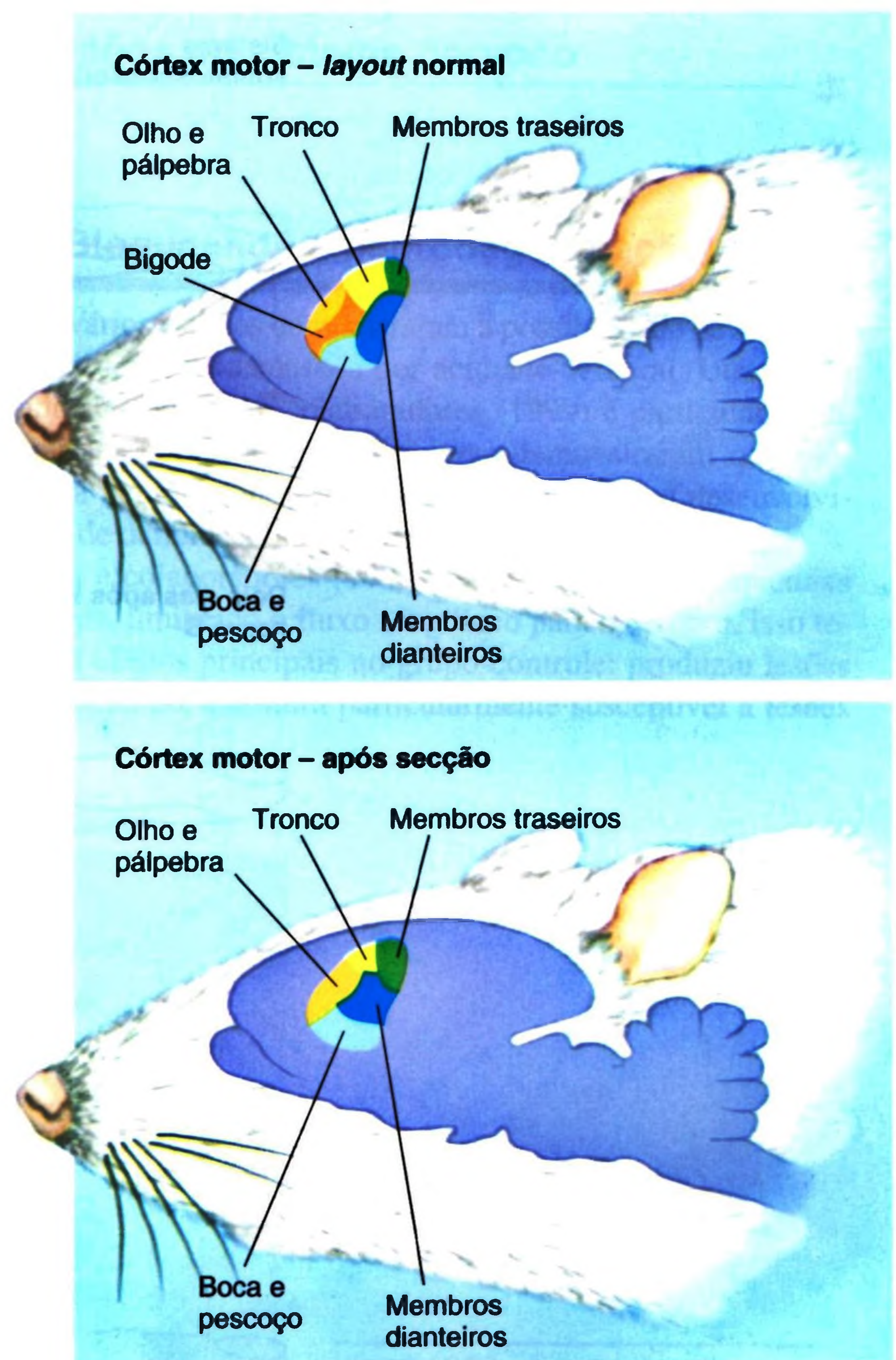


Figura 10.18 A reorganização do córtex motor do rato após a secção dos neurônios motores que controlam os movimentos dos bigodes. O córtex motor foi mapeado por estimulação cerebral antes da secção e algumas semanas depois. (Adaptada de Sanes, Suner e Donoghue, 1990.)

zação de circuitos neurais: um fortalecimento de conexões existentes, possivelmente por meio da cessação da inibição, e o estabelecimento de novas conexões por brotamento colateral (ver O’Leary, Ruff e Dyck, 1994). Evidências para o primeiro mecanismo partem de duas observações: a reorganização, muitas vezes, ocorre rapidamente demais para ser explicada por crescimento neural; também que a reorganização rápida nunca envolve mudanças de mais de dois milímetros de superfície cortical. Evidências do segundo mecanismo provêm da observação de que a intensidade da reorganização a longo prazo pode ser grande demais para ser explicada por mudanças nas conexões existentes. A Figura 10.19 ilustra como esses dois mecanismos podem explicar a reorganização após lesões no nervo somatossensorial periférico.

Recuperação de funções após lesões cerebrais

Compreender os mecanismos subjacentes à recuperação de funções após lesões no sistema nervoso é uma prioridade para os neurocientistas. Se esses mecanismos fossem compreendidos, poderiam ser estabelecidas medidas para promover a recuperação. Contudo, a recuperação de funções após lesões no sistema nervoso é um fenômeno pouco compreendido.

Sabe-se pouco sobre a recuperação de funções após lesões no sistema nervoso por duas razões. A primeira é que é difícil conduzir experimentos controlados em populações de pacientes com lesões cerebrais. A segunda é que as lesões no sistema nervoso podem

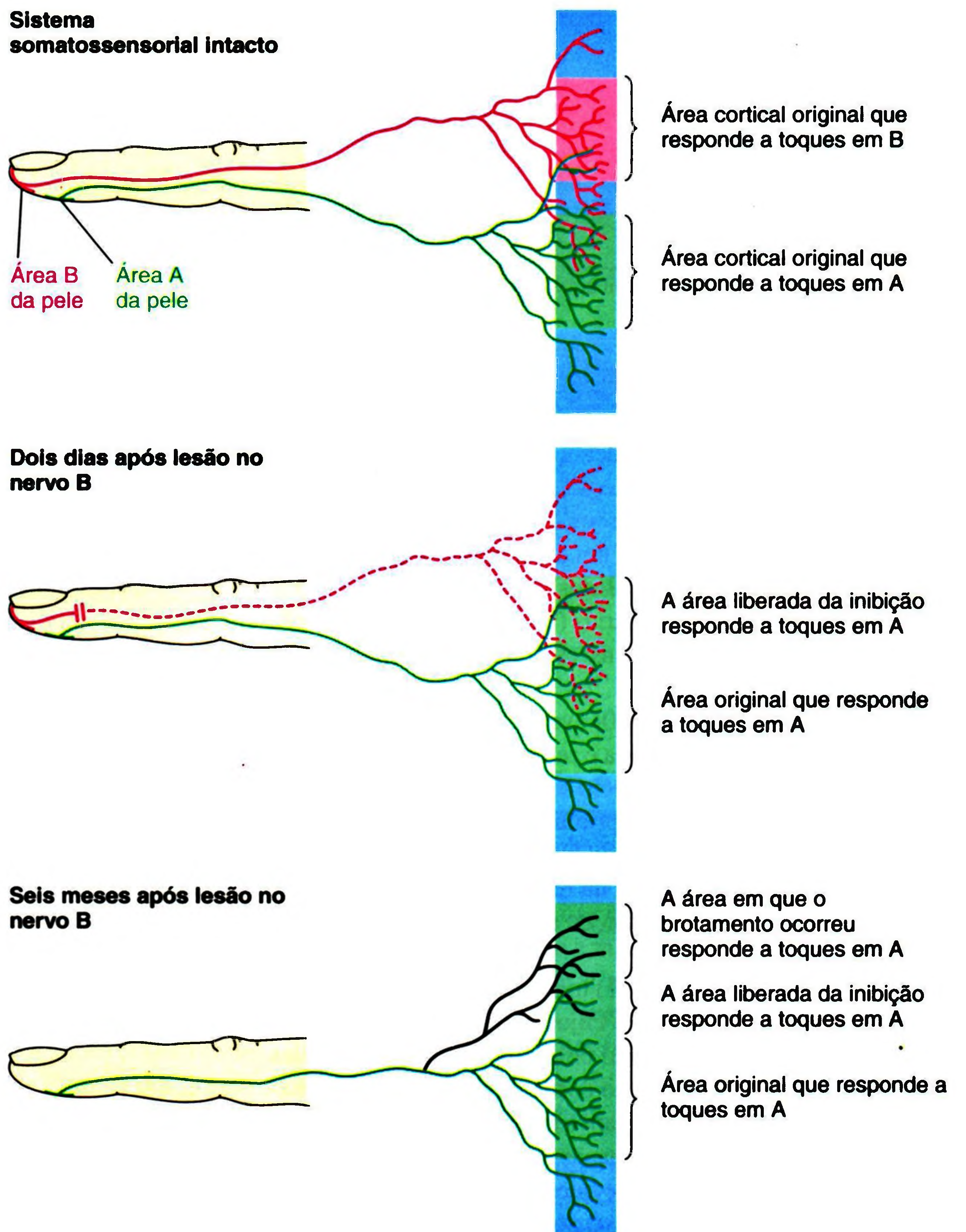


Figura 10.19 O modelo de dois estágios da reorganização neural: (1) fortalecimento de conexões existentes por meio da cessação da inibição e (2) estabelecimento de novas conexões por brotamento colateral.

resultar em uma variedade de mudanças compensatórias que podem ser facilmente confundidas com a recuperação verdadeira do funcionamento. Por exemplo, qualquer melhora em uma ou duas semanas após a lesão poderia refletir o declínio em *edema cerebral* (inchaço do cérebro), em vez da recuperação da própria lesão; qualquer melhora gradual nos meses após a lesão pode ser o reflexo da aprendizagem de novas estratégias cognitivas e comportamentais (isto é, a substituição de funções), em vez do retorno de funções perdidas (ver Wilson, 1998). Conseqüentemente, a verdadeira recuperação de funções é menos comum e completa do que a maioria das pessoas acredita. A recuperação de funções é mais provável quando as lesões são pequenas, e o paciente é jovem (ver Figura 10.20).

Considera-se que a *reserva cognitiva* (equivalente a educação e inteligência) desempenhe papel importante na aparente

recuperação da função cognitiva após lesão cerebral. Kapur (1997) conduziu estudo biográfico de médicos e neurocientistas com lesões cerebrais. Ele observou grande quantidade de recuperação cognitiva. A partir de suas observações, concluiu que a melhora observada não havia ocorrido porque esses pacientes haviam recuperado a função cognitiva perdida. Isso ocorreu porque a sua reserva cognitiva permitia que eles realizassem tarefas cognitivas de formas alternativas.

O papel da reorganização neural na recuperação de funções após lesões cerebrais é controverso. Parece provável que a reorganização contribua para tal recuperação, mas, por enquanto, a maioria das evidências para essa hipótese foi indireta. A evidência mais forte partiu de estudo recente que verificou o grau de recuperação motora em pacientes de AVC. Ele estava correlacionado com o grau de reorganização do córtex motor (Lipert e cols., 2000).

10.5

Neuroplasticidade e tratamento de lesões no sistema nervoso

O estudo da neuroplasticidade é uma das mais ativas e excitantes áreas de pesquisa em neurociência. Esta seção expõe a razão para toda a excitação: o sonho de que descobertas recentes sobre a neuroplasticidade – com as quais você está familiarizado – possam ser aplicadas ao tratamento de lesões cerebrais em pacientes humanos. Este sonho pode estar por tornar-se realidade. Vários estudos recentes demonstraram novas técnicas eficazes para bloquear a degeneração neural ou para promover a regeneração em modelos animais. Experimentos em pacientes humanos estão em andamento; certamente, ocorrerão mais. As quatro linhas de pesquisa seguintes são muito promissoras.



■ Bloqueando a neurodegeneração

Vários estudos demonstraram a possibilidade de reduzir a neurodegeneração causada por acidente cerebral. Um estudo conduzido por Xu e colaboradores (1999) é particularmente promissor porque os pesquisadores demonstraram que bloquear a neurodegeneração também bloquearia o desenvolvimento de déficits comportamentais.

Xu e colaboradores (1999) expuseram ratos a isquemias cerebrais, limitando o fluxo sanguíneo para o cérebro. Isso teve dois efeitos principais no grupo-controle: produziu lesões no hipocampo, estrutura particularmente susceptível a lesões

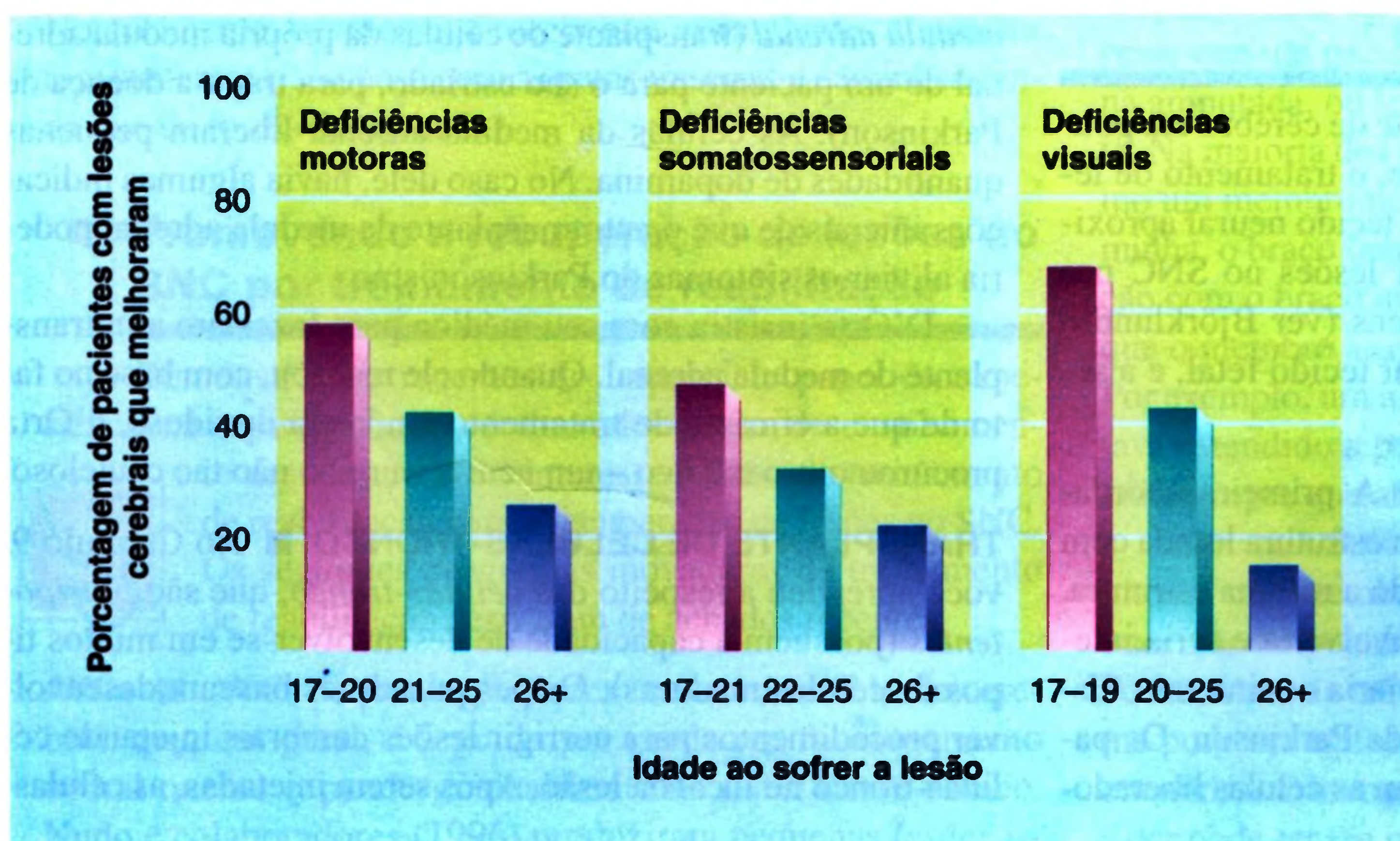


Figura 10.20 Porcentagem de pacientes que apresentam melhora após lesões cerebrais. Teuber (1975) avaliou os déficits de soldados que sofreram lesões cerebrais na primeira semana após suas lesões e novamente 20 anos depois.

isquêmicas, e produziu déficits no desempenho dos ratos no labirinto aquático de Morris (ver Capítulo 5). O hipocampo dos ratos do grupo experimental foi tratado com vírus geneticamente produzidos para liberar a *proteína*. De forma impressionante, a proteína impediu a perda de neurônios do hipocampo e o déficit em desempenho no labirinto aquático de Morris.

■ Promovendo a recuperação de lesões no SNC por meio da regeneração

Embora a regeneração não ocorra no SNC de mamíferos, vários estudos mostraram que ela pode ser induzida. Os dois estudos seguintes são particularmente promissores, pois mostraram que tal regeneração pode estar associada à recuperação funcional.

Eitan e colaboradores (1994) seccionaram o nervo óptico esquerdo de ratos. Nos ratos-controle, as células ganglionares da retina, que compõem o nervo óptico esquerdo, degeneraram de forma permanente. Os ratos experimentais receberam injeções de agente tóxico a oligodendrócitos, eliminando a capacidade dessas células de bloquear a regeneração. Nesses sujeitos experimentais, os nervos ópticos se regeneraram; seis semanas após o ferimento, potenciais evocados foram registrados no nervo óptico em resposta a *flashes* de luz apresentados ao olho esquerdo.

Cheng, Cao e Olson (1996) seccionaram a medula espinal de ratos, deixando-os *paraplégicos* (paralisados na porção posterior de seus corpos). Os pesquisadores, então, transplantaram secções de nervo periférico mielinizado para o corte. Como resultado, os neurônios da medula espinal regeneraram-se por meio das bainhas de mielina das células de Schwann transplantadas. A regeneração permitiu que os ratos recuperassem o movimento das pernas traseiras. Um achado semelhante foi relatado subsequente por Li, Field e Raisman (1997).

■ Promovendo a recuperação de lesões no SNC por neurotransplante

Há alguns anos, a idéia de transplante de cérebro era pouco mais que ficção científica. Atualmente, o tratamento de lesões cerebrais por meio do transplante de tecido neural aproxima-se da realidade. Esforços para tratar lesões no SNC por neurotransplantes adotam duas abordagens (ver Björklund e Lindvall, 2000). A primeira é transplantar tecido fetal, e a segunda células-tronco.

TRANSPLANTE DE TECIDO FETAL ■ A primeira abordagem de neurotransplante foi substituir uma estrutura lesada com tecido fetal, que se desenvolveria formando a mesma estrutura. A dúvida era se o tecido *doador* se desenvolveria e seria integrado ao cérebro *hospedeiro* e, assim, aliviaria os sintomas. Essa abordagem concentrou-se na doença de Parkinson. Os pacientes com a doença de Parkinson não têm as células liberado-

ras de dopamina da via nigrostriatal: será que eles seriam curados transplantando-se tecido fetal adequado para o local?

Os primeiros sinais foram muito positivos. Transplantes bilaterais de substância negra fetal foram bem-sucedidos no tratamento do modelo do MPTP da doença de Parkinson em macacos (Bankiewicz e cols., 1990; Sladek e cols., 1987). Os transplantes de substância negra fetal sobreviveram nos macacos tratados com MPTP, inervando o tecido adjacente do estriado, liberando dopamina e, de maneira mais importante, aliviando a ausência mórbida de movimentos, os tremores e a rigidez produzida pelo MPTP.

Logo após serem relatados os efeitos favoráveis de neurotransplantes no modelo do MPTP em macacos, neurotransplantes foram oferecidos como tratamento para a doença de Parkinson nos principais hospitais de pesquisa. Os resultados dos primeiros casos foram promissores. Os implantes de substância negra fetal sobreviveram e liberaram dopamina no estriado do hospedeiro (ver Sawle e Myers, 1993). Mais importante ainda: alguns pacientes melhoraram.

Os resultados desses estudos de caso desencadearam um estudo duplo-cego de avaliação em grande escala com pacientes em estágios avançados da doença de Parkinson. O estudo foi extremamente minucioso, incluindo até controles com placebos – pacientes que fizeram a cirurgia, mas não receberam implantes. Os resultados iniciais foram encorajadores: embora os pacientes-controle não tenham apresentado melhoras, os implantes sobreviveram nos pacientes experimentais. Alguns deles apresentaram melhora modesta. Infelizmente, contudo, em torno de 15% desses pacientes começaram a apresentar vários movimentos incontroláveis de tremer e mastigar aproximadamente um ano após a cirurgia (Greene e cols., 1999).

No Capítulo 4, apresentamos Roberto Garcia d'Orta – o largo. D'Orta, que sofria da doença de Parkinson, havia respondido inicialmente a uma terapia com L-dopa, mas, após três anos de terapia, a sua condição piorara. Ele então respondeu a tratamento com agonista de dopamina; mas novamente sua melhora foi apenas temporária. D'Orta estava em um estado desesperado quando ouviu falar a respeito do *autotransplante de medula adrenal* (transplante de células da própria medula adrenal de um paciente para o seu estriado, para tratar a doença de Parkinson). As células da medula adrenal liberam pequenas quantidades de dopamina. No caso dele, havia algumas indicações iniciais de que o autotransplante de medula adrenal poderia aliviar os sintomas do Parkinsonismo.

D'Orta insistiu com seu médico para fazer um autotransplante de medula adrenal. Quando ele recusou, com base no fato de que a eficácia do tratamento ainda era duvidosa, d'Orta procurou outro médico – um neurocirurgião não tão cauteloso.

TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO ■ No Capítulo 9, você aprendeu a respeito das *células-tronco*, que são *pluripotentes* (possuem a capacidade de desenvolver-se em muitos tipos de células maduras). Os pesquisadores buscam desenvolver procedimentos para corrigir lesões cerebrais injetando células-tronco no local da lesão. Após serem injetadas, as células-

O caso de Roberto Garcia d'Orta: o lagarto faz um autotransplante

Roberto pegou um avião e foi até Juarez. O neurocirurgião o recebeu de braços abertos. Desde que Roberto pudesse pagar pelos custos, ele ficaria feliz em fazer o transplante adrenal...

Havia algum perigo?

O neurocirurgião pareceu insultado com a pergunta. Se o senhor d'Orta não confiava nele, poderia procurar outra pessoa...

Roberto se submeteu ao procedimento.

Ele voou de volta para casa duas semanas depois. Não se sentia melhor. Haviam lhe dito que levaria algumas semanas para que as células crescessem e produzissem as substâncias necessárias...

Então, recebi uma ligação inesperada de sua esposa. Roberto havia morrido...

Ele havia morrido de AVC... Será que o AVC tinha sido uma complicação da cirurgia? É mais do que uma simples possibilidade. (Klawans, 1990, p. 63-64.)

tronco podem desenvolver-se e substituir as danificadas, seguindo a orientação do tecido circundante (ver Svendsen e Smith, 1999). Essa linha de pesquisa recebeu grande ímpeto com o desenvolvimento de culturas renováveis de células-tronco (ver Gearhart, 1998; Wakayama e cols., 2001). Elas podem servir para transplantes e pesquisas (Gage, 2000). O estudo realizado por McDonald e colaboradores (1999) corrobora o potencial desse método.

McDonald e colaboradores injetaram células-tronco em uma área de lesão medular. Seus sujeitos eram ratos que haviam ficado paraplégicos com uma batida. As células-tronco migraram para áreas diferentes em torno da área lesionada, onde se desenvolveram formando neurônios e oligodendrócitos. Notavelmente, os ratos que receberam os implantes conseguiram sustentar o seu peso com as patas traseiras e caminhar, ainda que de forma desajeitada.

■ Promovendo a recuperação de lesões no SNC por treinamento de reabilitação

Demonstrações recentes do importante papel da experiência na organização do cérebro adulto e em desenvolvimento acenderam novo interesse no uso do treinamento de reabilitação para a recuperação de lesões no SNC. Os seguintes programas inovadores de treinamento de reabilitação derivaram de achados recentes.



AVCs ■ AVCs pequenos produzem um núcleo de lesão cerebral, que, em geral, é seguido por perda em funcionamento neural que se expande gradualmente ao redor desse núcleo. Nudo e colaboradores (1996) produziram pequenas *lesões is-*

quêmicas (lesões produzidas por interrupção no suprimento sanguíneo) na área da mão do córtex motor de macacos. Então, cinco dias depois, um programa de treinamento e prática manual foi iniciado. Durante as três ou quatro semanas seguintes, os macacos tiraram centenas de pequenas porções de comida de recipientes de tamanhos diferentes. Essa prática reduziu substancialmente a expansão da lesão cortical. Os macacos que receberam o treinamento de reabilitação também apresentaram maior recuperação no uso de sua mão afetada.

Um dos princípios que surgiu do estudo do neurodesenvolvimento é que os neurônios parecem estar em uma situação competitiva: eles competem com outros neurônios pelos sítios sinápticos e pelas neurotrofinas. Os perdedores morrem. Weiller e Rijntjes (1999) projetaram um programa de reabilitação com base nesse princípio, testaram-no em macacos e, depois, em pacientes que tiveram AVC unilateral e que tinham dificuldade para usar um dos braços. Seu procedimento era imobilizar o braço que ainda funcionava por duas semanas, enquanto o braço afetado recebia treinamento intensivo. O desempenho do braço afetado melhorou de forma notável nas duas semanas. Houve, inclusive, aumento na área do córtex motor que controla aquele braço.

LESÕES NA MEDULA ■ Numa abordagem para o tratamento de lesões medulares (ver Muir e Steeves, 1997), pacientes que não conseguiam caminhar eram sustentados por um arreo sobre esteira rolante. Com a maior parte do seu peso sustentado e a esteira fornecendo o *feedback* adequado, os pacientes aprenderam gradualmente a fazer movimentos para caminhar. Então, à medida que melhoravam, o suporte era reduzido de forma gradual. Num estudo usando essa técnica, mais de 90% dos pacientes treinados passaram a caminhar independentemente, comparados com apenas 50% dos que fizeram fisioterapia convencional.

MEMBROS FANTASMA ■ A maioria dos amputados continua a sentir os membros amputados – condição chamada de **membro fantasma**. A característica mais marcante dos membros fantasma é a sua realidade. Sua existência é tão convincente que um paciente pode tentar sair da cama sobre uma perna amputada, ou levantar uma xícara com a mão que não existe. Na maioria dos casos, o membro amputado comporta-se como um membro normal. Por exemplo, quando o amputado caminha, o braço fantasma parece balançar em perfeita coordenação com o braço intacto. Contudo, às vezes, um paciente sente que o membro amputado está preso em uma posição peculiar. Por exemplo, um amputado sentia que o seu braço fantasma estava estendido a partir do ombro e, como resultado, virava de lado sempre que atravessava uma porta (Melzack, 1992).

Cerca de 50% dos amputados experimentam dor crônica intensa nos membros fantasma. Uma reclamação típica é que uma mão amputada está tão fechada que as unhas estão cravando na palma da mão. Ocasionalmente, a dor do membro fantasma pode ser tratada fazendo com que o paciente concentre-se em abrir a mão amputada. Contudo, quando isso não funciona, a dor pode ser tão intensa que medidas desesperadas são usadas.

Com base na premissa de que a dor do membro fantasma resulta da irritação no coto, muitos esforços para controlá-la envolvem cortar o coto ou a destruição cirúrgica de várias partes da via neural entre o coto e o córtex. Infelizmente, nenhuma dessas intervenções cirúrgicas proporcionou alívio da dor aos pacientes ou eliminou o membro fantasma (ver Melzack, 1992). Ainda assim, a idéia de que membros fantasma e dores em membros fantasma resultam da irritação de nervos no coto persiste, já que parece não haver outra possibilidade.

Este capítulo termina com as histórias de dois pacientes que sofriam de dor no membro fantasma e de seu médico excepcional. Os pacientes eram Tom e Philip, e seu médico era o neuropsicólogo V. S. Ramachandran. No processo de tratar Tom e Philip, o dr. Ramachandran resolveu um antigo quebra-cabeça neuropsicológico; além disso, desenvolveu um novo tratamento.

Os casos de Tom e Philip: membros fantasma e Ramachandran

O dr. Ramachandran havia lido um artigo sobre estudo que você já encontrou neste capítulo. O estudo realizado por Pons e colaboradores (1991). Nesse estudo, secções nos neurônios sensoriais localizadas nos braços de macacos levaram à reorganização do córtex somatossensorial: a área do córtex somatossensorial que originalmente recebia estímulo de entrada do braço lesado agora recebia estímulo de entrada de áreas do corpo que normalmente se ligavam a áreas adjacentes ao córtex somatossensorial. Ramachandran teve um *insight* repentino: talvez os membros fantasma não estivessem no coto, mas no cérebro. Talvez a percepção de um braço fantasma se originasse de partes do corpo que agora inervavam a área original do braço no córtex somatossensorial (ver Ramachandran e Blakeslee, 1998).

Excitado com sua hipótese, o dr. Ramachandran perguntou a um de seus pacientes, Tom, se ele participaria de um teste simples. Ele tocou várias partes do corpo de Tom e perguntou o que Tom sentia. Surpreendentemente, quando tocou o lado do rosto de Tom, no mesmo lado do seu braço amputado, ele sentiu sensações em várias partes de sua mão fantasma além do rosto. De fato, quando jogou água morna em seu rosto, Tom a sentiu descendo por sua mão fantasma. Um segundo mapa de sua mão foi localizado em seu ombro (ver Figura 10.21).

Philip, outro paciente do dr. Ramachandran, sofria de dor crônica intensa em seu braço fantasma. Por uma década, Philip havia sido incapaz de mover as articulações do braço fantasma, que estava congelado em posição desconfortável (Ramachandran e Rogers-Ramachandran, 2000); ele sofria muita dor em todas as suas articulações, particularmente o cotovelo.

O dr. Ramachandran aplicou um pouco da habilidade da biopsicologia ao problema. Será que ele conseguiria aliviar a dor de Philip, ensinando-o a mover o braço fantasma? Sabendo o quão importante o *feedback* é para o movimento (ver Capítulo 8), o dr. Ramachandran construiu um aparato de *feedback* especial para Philip. Era uma caixa dividida em duas por um espelho vertical. Philip foi instruído

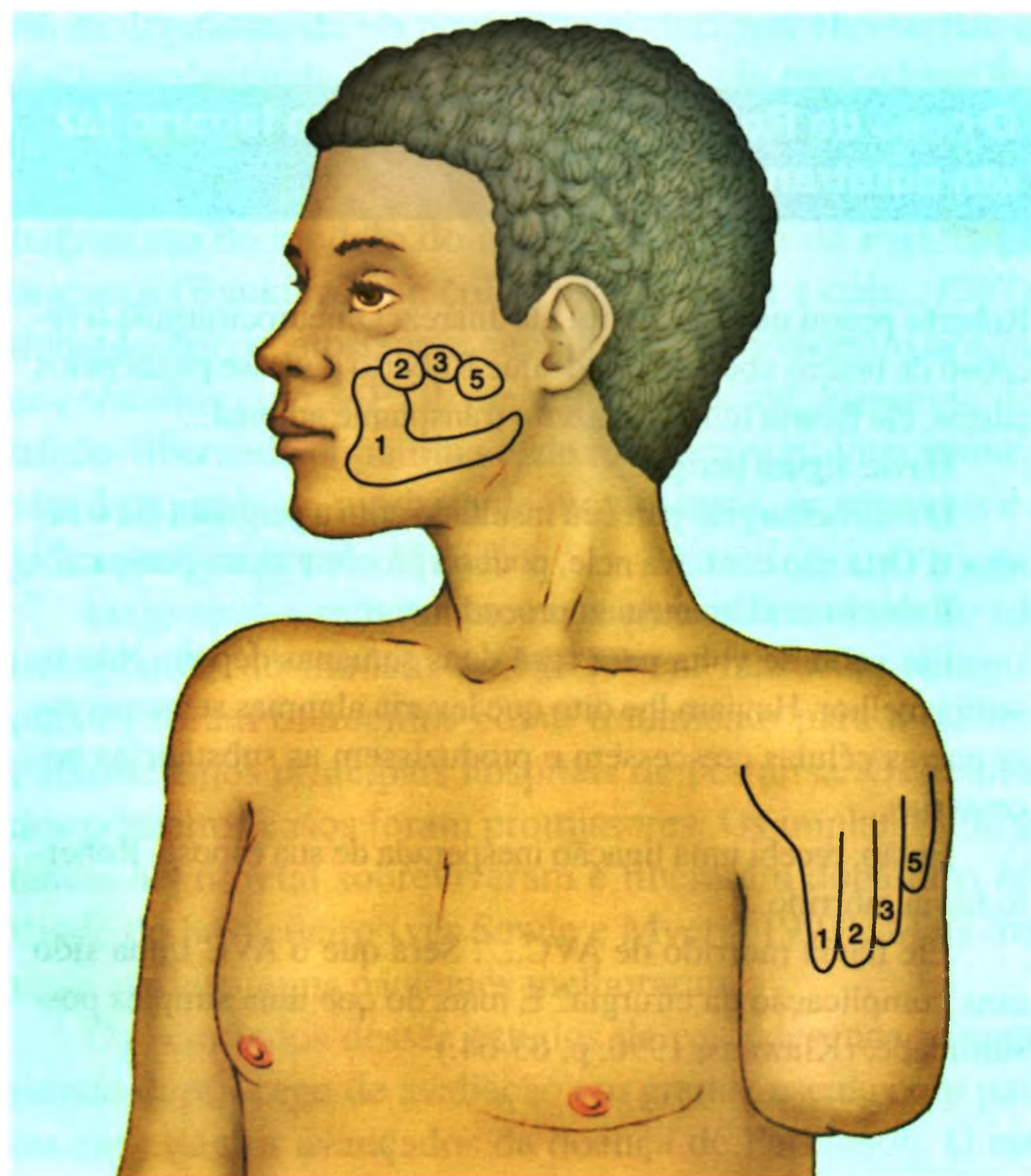


Figura 10.21 Os lugares no corpo de Tom onde toques produziam sensações em sua mão fantasma. (Adaptada de Ramachandran e Blakeslee, 1998.)

a colocar a sua mão boa na caixa por um furo na frente e observá-la por um furo na parte de cima. Quando olhasse a mão, ele a veria juntamente com sua imagem no espelho. Ele foi instruído a colocar a mão fantasma na caixa e tentar posicioná-la o melhor que pudesse, de modo que correspondesse com a imagem de sua mão boa no espelho. Então, ele foi instruído a fazer movimentos bilateralmente simétricos e sincronizados com os seus braços – o seu braço direito verdadeiro e o seu braço esquerdo fantasma – enquanto observasse o seu braço bom e sua imagem no espelho.

“Meu Deus! Meu Deus, doutor! Isso é inacreditável. É chocante.” Ele pulava como um garoto. “Meu braço esquerdo está no lugar novamente. É como se eu estivesse no passado... Eu consigo mexer o braço de novo. Eu consigo sentir o meu cotovelo mexendo, meu pulso mexendo. Tudo se mexe de novo. (Ramachandran e Blakeslee, 1998 p. 47-48.)

Porém, quando Philip fechava os olhos ou removia os braços da caixa, o seu membro fantasma ficava congelado novamente ... e a dor era ainda maior. Então, Ramachandran mandou Philip para casa com a caixa e instruções sobre como usá-la. Três semanas depois, Philip telefonou.

“Doutor”, exclamou, “sumiu!”

“O que sumiu?” (Pensei que ele poderia ter perdido a caixa).

“Meu fantasma sumiu”.

“Do que você está falando?”

“O sr. sabe, meu braço fantasma, que eu tive por 10 anos. Ele não existe mais. Tudo que eu tenho são os meus dedos e a palma fantasma pendurados no ombro”.

... “Philip – isso lhe incomoda?”

“Não, não, não... pelo contrário, sabe a dor excruciante que eu sempre tive no ombro? ... Bem, agora eu não tenho ombro, e não tenho mais a dor”.

(Ramachandran e Blakeslee, 1998, p. 49.)

Temas



Como todo este capítulo lida com questões clínicas, o ícone das implicações clínicas apareceu muitas vezes. Em particular, ele chamou atenção para os muitos casos que apareceram no capítulo: o irônico caso do professor P., Jerry Quarry, o ex-boxeador com demência pugilística, os casos de epilepsia parcial complexa, Walter S. Miller, o homem cuja esposa tinha a doença de Huntington, os casos de envenenamento com MPTP, e Tom e Philip, os amputados com seus membros fantasma.

O capítulo enfatizou o pensamento claro sobre a biopsicologia em vários pontos. Chamou-se a atenção sobre os efeitos cumulativos de concussões, sobre a relação entre os genes e a doença de Parkinson, sobre modelos animais da doença e sobre a recuperação de funções. Particularmente interessantes foram

Revisitados

as abordagens criativas que o dr. Ramachandran adotou ao tratar Tom e Philip, que sofriam de dor em um membro fantasma.

A perspectiva evolucionista também foi ressaltada em vários pontos. Introduzimos o conceito de modelos animais, e você aprendeu que a maior parte das pesquisas sobre a regeneração e reorganização neural após lesões cerebrais é realizada com modelos animais. Finalmente, você aprendeu que as pesquisas sobre os mecanismos de regeneração neural são estimuladas pelo fato de que esse processo ocorre de forma precisa em determinadas espécies.

NO CD



Procurando mais informações sobre os tópicos deste capítulo? Para leituras recomendadas adicionais, ver *Hard Copy* para o Capítulo 10.

On-line



- <http://braincenter.org/help4new.htm> Este *site* fácil de ler cobre vários aspectos das lesões cerebrais.
- <http://www.hhmi.org/senses/e/e210.htm> Este é um conjunto útil de páginas da internet que descreve o remapeamento do córtex somatossensorial primário; do Howard Hughes Medical Institute.

- http://news.bbc.co.uk/1/hi/english/health/newsid_780000/780970.stm Este *site* da BBC News apresenta um artigo sobre dispositivos de controle para próteses neurais, além de vários *links* relacionados.

Pense a respeito

1. Um epilético é levado a julgamento por atacar uma pessoa. A advogada argumenta que o seu cliente não é criminoso e que os ataques foram psicomotores. Ela afirma que seu cliente toma sua medicação fielmente, mas que não adianta. O advogado de acusação argumenta que o réu tem uma longa história de ataques violentos e deve ser encarcerado. O que você pensa que o juiz deveria fazer?
2. Descreva um incidente bizarro que você tenha observado, que em retrospectiva, possa ter sido um ataque parcial complexo ou um “pequeno mal”.
3. Quanto mais se sabe sobre uma doença, mais fácil é para diagnosticá-la; quanto mais precisamente ela for diagnosticada, mais fácil será para descobrir coisas a seu respeito. Explique e discuta.
4. A demência total frequentemente produz menos sofrimento do que a demência parcial. Discuta.
5. Para serem proveitosos, os modelos animais não precisam ter todas as características da doença que estão representando. Discuta.
6. Grandes descobertas no tratamento de lesões no sistema nervoso despontam no horizonte. Discuta.
7. A primeira avaliação de neurotransplantes no tratamento da doença de Parkinson sugere que o tratamento, como é administrado atualmente, não é eficaz. Qual deveria ser o próximo passo?

NO CD



Estudando para um exame? Experimente os *Practice Tests* para o Capítulo 10.

Palavras-chave

- Acidente vascular cerebral (AVC) (p. 262)
- Amilóide (p. 272)
- Aneurisma (p. 262)
- Apoptose (p. 266)
- Ataxia (p. 270)
- Aterosclerose (p. 262)
- Auras epiléticas (p. 267)
- Brotamento colateral (p. 278)
- Células de Schwann (p. 276)
- Concussão (p. 264)
- Congênito (p. 262)
- Contusões (p. 263)
- Convulsões (p. 267)
- Convulsões “grande mal” (p. 269)
- Convulsões generalizadas (p. 269)
- Convulsões parciais (p. 268)
- Convulsões parciais complexas (p. 268)
- Convulsões parciais simples (p. 268)
- Convulsões “pequeno mal” (p. 269)
- Degeneração anterógrada (p. 276)
- Degeneração retrógrada (p. 276)
- Degeneração transneuronal (p. 276)
- Demência (p. 264)
- Deprenil (p. 275)
- Discinesia tardia (p. 266)
- Doença de Alzheimer (p. 272)
- Doença de Huntington (p. 270)
- Doença de Parkinson (p. 269)
- Embolia (p. 262)
- Encefalite (p. 265)
- Encefalomielite auto-imune experimental (p. 272)
- Epidemiologia (p. 270)
- Epilepsia (p. 267)
- Epileptogênese (p. 274)
- Esclerose múltipla (p. 270)
- Estriado (p. 269)
- Fenômeno do abrasamento (*kindling*) (p. 274)
- Glutamato (p. 263)
- Hematoma (p. 263)
- Hemorragia cerebral (p. 262)
- Hipoxia (p. 269)
- Isquemia cerebral (p. 262)
- L-Dopa (p. 269)
- Lesões de contragolpe (p. 264)
- Membro fantasma (p. 283)
- Meningiomas (p. 261)
- Meningite (p. 265)
- MPTP (p. 275)
- Oligodendroglia (p. 277)
- Padrão de ponta-ondas síncronas e simétricas com frequência de três ciclos por segundo (p. 269)
- Paresia geral (p. 265)
- Psicose tóxica (p. 266)
- Receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) (p. 263)
- Regeneração neural (p. 276)
- Segmento distal (p. 276)
- Segmento proximal (p. 276)
- Síndrome da demência pugilística (p. 264)
- Síndrome de Down (p. 266)
- Substância negra (p. 269)
- Transgênico (p. 274)
- Trombose (p. 262)
- Tumor (neoplasma) (p. 261)
- Tumores benignos (p. 261)
- Tumores encapsulados (p. 261)
- Tumores infiltrantes (p. 261)
- Tumores malignos (p. 261)
- Tumores metastáticos (p. 262)
- Via nigrostriatal (p. 269)

NO CD



Precisa de ajuda para estudar os termos fundamentais deste capítulo? Veja os lembretes eletrônicos para o Capítulo 10.

Aprendizagem, memória e amnésia

Como seu cérebro armazena informações

- 11.1 Os efeitos amnésicos da lobectomia temporal medial bilateral
- 11.2 Amnésia da síndrome de Korsakoff
- 11.3 A amnésia da doença de Alzheimer
- 11.4 Amnésia após concussões: evidências de consolidação
- 11.5 A neuroanatomia da memória para reconhecimento de objetos
- 11.6 O hipocampo e a memória para localização espacial
- 11.7 Onde as memórias são armazenadas?
- 11.8 Mecanismos sinápticos de aprendizagem e memória
- 11.9 Conclusão: amnésia infantil e o biopsicólogo que lembrava de H.M.

A aprendizagem e a memória são duas formas de pensar sobre a mesma coisa: ambas lidam com a capacidade do cérebro de mudar o seu funcionamento em resposta a experiências. A **aprendizagem** lida com a forma como a experiência altera o cérebro; a **memória** lida com a maneira como essas mudanças são armazenadas e subseqüentemente reativadas. Sem a capacidade de aprender e lembrar, experimentaríamos cada momento como se estivéssemos acordando de um sono que hou-

vesse durado a vida toda – cada pessoa seria um estranho, cada ato um novo desafio e todas as palavras seriam incompreensíveis.

Este capítulo se concentra nos papéis desempenhados por várias estruturas cerebrais nos processos de aprendizagem e memória. O conhecimento desses papéis baseia-se amplamente no estudo de pacientes amnésicos com lesões cerebrais e em modelos animais de amnésia produzida por lesões no cérebro.

11.1

Os efeitos amnésicos da lobectomia temporal medial bilateral

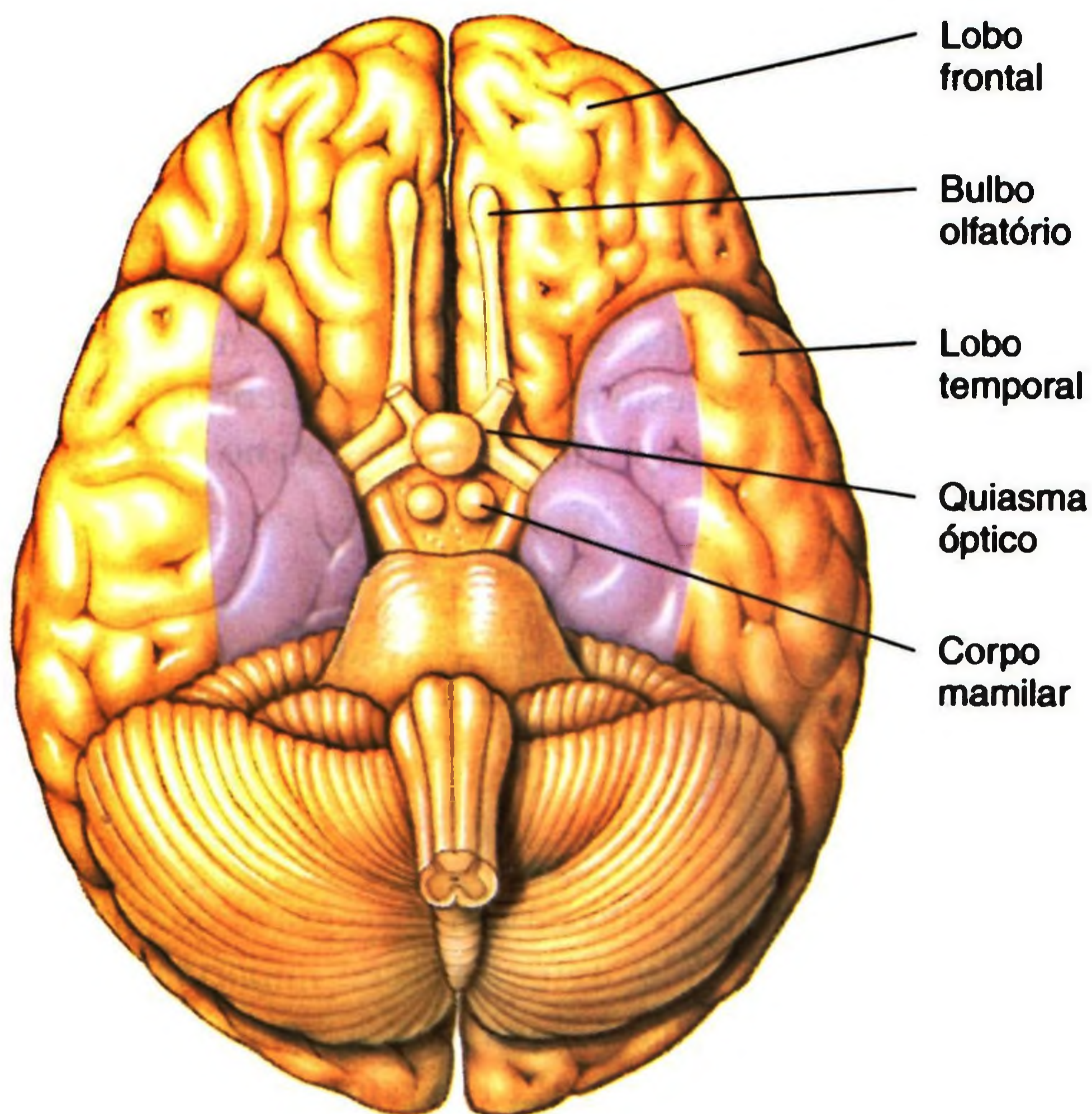
Ironicamente, a pessoa que mais contribuiu para a nossa compreensão da neuropsicologia da memória não é um neuropsicólogo. De fato, embora tenha colaborado em dezenas de estudos sobre a memória, ele não tem formação em pesquisa e nunca recebeu um diploma. Ele é H.M., um homem que, em 1953, aos 27 anos, teve as porções mediais de seus lobos temporais

removidas para o tratamento de um caso grave de epilepsia. Assim como a Pedra de Rosetta forneceu importantes pistas sobre o significado dos hieróglifos egípcios para os arqueólogos, os déficits de memória de H.M. serviram instrumentos para que pudéssemos alcançar o conhecimento atual sobre as bases neurais da memória.

O caso de H.M., o homem que mudou o estudo da memória

Durante os 11 que precederam sua cirurgia, H.M. sofria a média de uma convulsão generalizada por semana e muitas convulsões parciais por dia, apesar de grandes doses de medicação anticonvulsivante. A eletroencefalografia sugeria que as convulsões de H.M. partiam de focos nas porções mediais de seus lobos temporais esquerdo e direito. Como a remoção de um lobo temporal medial mostrou ser um tratamento eficaz em pacientes com um foco unilateral no lobo temporal, tomou-se a decisão de realizar uma **lobectomia temporal medial bilateral** – a remoção das porções mediais de ambos os lobos temporais, incluindo a maior parte do **hipocampo**, do **corpo amigdalóide** e do **córtex adjacente** (ver Figura 11.1) (**lobectomia** é uma operação em que um lobo, ou grande parte dele, é removido do cérebro. Já a **lobotomia** é uma operação em que um lobo, ou parte grande dele, é separado do resto do cérebro por um grande corte, mas não é removido).

Em vários aspectos, a lobectomia temporal medial bilateral foi um sucesso absoluto. Suas convulsões generalizadas foram eliminadas, e a incidência de seus ataques menores reduziu-se a uma ou duas por dia, apesar do nível de medicação anticonvulsivante ter sido reduzido substancialmente. Além disso, H.M. foi para a cirurgia como um indivíduo bem-adaptado, com capacidades perceptuais e motoras normais e inteligência superior e saiu dela na mesma condição. De fato, o QI de H.M. aumentou de 104 para 118 como resultado da cirurgia, presumivelmente por causa da diminuição na ocorrência de convulsões. Seja como for, H.M. foi o último paciente a fazer uma lobecto-



■ Tecido que normalmente é excisado em uma lobectomia

Figura 11.1 Lobectomia temporal mediai. As porções dos lobos temporais mediais removidas do cérebro de H.M. estão ilustradas na perspectiva da superfície inferior do cérebro.

mia temporal medial bilateral – devido a seus efeitos amnésicos devastadores.

Para avaliar os efeitos amnésicos de cirurgias cerebrais, é comum administrar-se testes da capacidade do paciente de lembrar de coisas aprendidas antes da cirurgia e testes da capacidade do paciente de lembrar de coisas aprendidas após a cirurgia. Os déficits nos primeiros testes levam ao diagnóstico de **amnésia retrógrada** (que age para trás) e os déficits nos últimos levam ao diagnóstico de **amnésia anterógrada** (que age para a frente).

Assim como as suas capacidades intelectuais, a memória de H.M. para eventos que antecederam a sua cirurgia permanecia bastante intacta. Embora apresentasse amnésia retrógrada moderada para os eventos dos dois anos anteriores à cirurgia, sua memória para eventos mais remotos (por exemplo, para eventos de sua infância) era razoavelmente normal.

Em comparação, H.M. sofria de amnésia anterógrada grave. Sua capacidade de guardar informações de curta duração estava bem dentro dos limites normais – ele tinha uma repetição de dígitos de seis dígitos (Wickelgren, 1968), mas grande dificuldade para formar novas memórias de longa duração. Quando parava de pensar sobre determinada experiência nova, ela normalmente era perdida para sempre. De fato, H.M. ficou suspenso no tempo naquele dia em 1953, quando recuperou a saúde, mas perdeu o seu futuro:

Até onde posso dizer, este homem reteve pouca coisa ou nada dos eventos subsequentes à sua operação... Dez meses antes de eu o examinar, sua família mudara-se de sua casa velha para uma nova, a apenas algumas quadras na mesma rua. Ele ainda não havia aprendido o seu novo endereço (embora lembrasse do antigo perfeitamente), e nem era confiável deixá-lo encontrar o caminho de casa sozinho. Ele não sabia onde eram guardados objetos de uso diário; sua mãe dizia que ele lia as mesmas revistas várias vezes sem perceber que o conteúdo era familiar... O esquecimento ocorria no instante em que o seu foco de atenção mudava. (Milner, 1965, p. 104-105)

Durante três das noites que passou no Centro de Pesquisa Clínica, o paciente chamou a enfermeira da noite e pediu, com muitas desculpas, para ela dizer onde ele estava e porque parara lá. Ele entendia claramente que estava em um hospital, mas parecia incapaz de reconstruir qualquer um dos eventos do dia anterior. Em outra ocasião, ele disse que “cada dia é único, não importa o quanto eu me diverti e não importa o quanto sofri”. Nossa própria impressão é de que ... os eventos se desvanecem para ele muito antes do dia acabar. Ele, muitas vezes, dá descrições estereotipadas de seu próprio estado, dizendo que é “como acordar de um sonho”. Sua experiência parece ser de uma pessoa que está começando a ter consciência do seu ambiente, sem entender a situação completamente, pois não lembra o que aconteceu antes.

Ele ainda não consegue reconhecer vizinhos próximos ou amigos da família, mas que o conheceram após a operação. Quando questionado, ele tenta usar o sotaque como uma pista para o local de origem da pessoa e o clima para a época do ano. Embora diga a data do seu nascimento sem hesitar e de forma precisa, ele sempre subestima a sua própria idade e apenas consegue fazer suposições grosseiras em relação à data atual. (Milner, Corkin e Teuber, 1968, p. 216-217)

H.M. vive em uma clínica há muitos anos. Ele passa a maior parte do dia jogando palavras cruzadas. O seu andamento nas palavras cruzadas nunca é perdido, pois está escrito.

■ Avaliação formal da amnésia anterógrada de H.M.

Esta subseção descreve o rendimento de H.M. em vários testes objetivos de memória.

TESTE DE REPETIÇÃO DE DÍGITOS +1 ■ A incapacidade de H.M. de formar memórias a longo prazo é ilustrada pelo seu desempenho no *teste de repetição de dígitos +1*. Solicitou-se que H.M. repetisse cinco dígitos lidos para ele em intervalos de um segundo. Ele repetiu a seqüência corretamente. Na próxima tentativa, os mesmos cinco dígitos foram apresentados na mesma seqüência, com um dígito novo adicionado ao final. Essa mesma seqüência de seis dígitos foi apresentada algumas vezes, até ele a aprender, e outro dígito foi acrescentado ao final, e assim por diante. Após 25 tentativas, H.M. não havia conseguido repetir a seqüência de oito dígitos. Os sujeitos normais conseguem repetir cerca de 15 dígitos após 25 tentativas (Drachman e Arbit, 1966).

TESTE DE MEMÓRIA DE BATER EM BLOCOS ■ Milner (1971) demonstrou que a amnésia de H.M. não se restringia ao material verbal, avaliando o seu desempenho na versão +1 do *teste de memória de bater em blocos*. Um conjunto de nove blocos foi espalhado em uma mesa à sua frente, e pediu-se a H.M. que observasse o neuropsicólogo tocar em uma seqüência de blocos e que repetisse a mesma seqüência de toques. H.M. apresentou uma *medida de bater em blocos* de cinco blocos, que está dentro dos limites normais, mas não conseguia aprender a repetir corretamente a seqüência de seis toques, mesmo quando a mesma seqüência era repetida 12 vezes. H.M. é portador de **amnésia global** – amnésia para informações apresentadas em todas as modalidades sensoriais.

TESTE DE DESENHAR COM ESPELHO ■ A primeira indicação de que a amnésia anterógrada de H.M. não envolvia todas as memórias de longa duração veio dos resultados de um *teste de desenhar com espelho* (Milner, 1965). Sua tarefa era desenhar uma linha dentro dos limites de um alvo em forma de estrela, observando a sua mão em um espelho. Pediu-se a H.M. que desenhasse a estrela dez vezes por dia durante três dias consecutivos, e o número de vezes em que ele cruzou os limites em cada tentativa foi registrado. Conforme mostra a Figura 11.2, o desempenho de H.M. melhorou após os três dias, o que indica que houve retenção da tarefa. Entretanto, apesar da melhora em seu desempenho, H.M. não conseguia lembrar de ter visto a tarefa antes.

OTESTE DE PERSEGUIÇÃO DO ROTOR ■ No *teste de perseguição do rotor* (ver Figura 11.3), o sujeito tenta manter a ponta de uma sonda em contato com um alvo que gira sobre um prato giratório. Corkin (1968) verificou que o desempenho de H.M. no teste de perseguição de rotor melhorou significativamente após nove sessões diárias de prática, apesar de H.M. afirmar a cada dia que nunca havia visto aquele rotor antes. A melhora em seu desempenho foi retida durante um intervalo de retenção de sete dias.

TESTE DAS IMAGENS INCOMPLETAS ■ A descoberta de que H.M. conseguia formar memórias de longa duração para desenhos no espelho e no teste de perseguição de rotor sugeriu que as tarefas sensório-motoras eram a única exceção à sua incapacidade de formar memórias de longa duração. Contudo, essa visão foi desafiada pela demonstração de que H.M. também conseguia formar novas memórias de longa duração para o **teste das imagens incompletas** (Gollin, 1960) – teste sensório-motor de memória que emprega cinco conjuntos de desenhos fragmentados. Cada conjunto contém desenhos dos mesmos 20 objetos, mas que diferem em seu grau de acabamento: o conjunto 1 contém os desenhos mais fragmentados; já no conjunto 5 estão os desenhos completos. O sujeito deve identificar os 20 objetos do teste menos acabados (conjunto 1). A seguir, os objetos que não foram reconhecidos são apresentados em suas versões do conjunto 2, e assim por diante, até que todos os 20 itens tenham sido identificados. A Figura 11.4 ilustra o desempenho de H.M. nesse teste e a melhora no seu desempenho uma hora depois (Milner, Corkin e Teuber, 1968). Apesar de sua melhora, H.M. não conseguia lembrar que já havia sido submetido ao teste.

CONDICIONAMENTO PAVLOVIANO ■ H.M. aprendeu um teste de condicionamento pavloviano que envolve piscar o olho, embora em velocidade lenta (Woodruff-Pak, 1993). Um som tocava pouco antes de um sopro de ar ser administrado em seu olho, até que apenas o som fizesse com que ele piscasse. Dois anos depois, H.M. ainda mantinha essa resposta condicionada quase perfeita, embora não tivesse nenhuma lembrança consciente do treinamento.

■ As contribuições científicas do caso de H.M.

O caso de H.M. é a história de uma tragédia pessoal, mas as suas contribuições para o estudo da base neural da memória foram imensas. Mostrando que os lobos temporais mediais desempenham papel especialmente importante na memória, o caso de H.M. desafiou a visão então predominante de que as funções da memória se distribuem de forma difusa e equivalente no cérebro. Dessa forma, renovou os esforços para relacionar estruturas cerebrais individuais com determinados processos mnemônicos. Particularmente, o caso de H.M. motivou esforços na pesquisa visando a esclarecer as funções *mnemônicas* (relacionadas com a memória) do hipocampo e de outras estruturas do lobo temporal medial.

A descoberta de que a lobectomia temporal medial bilateral eliminou a capacidade de H.M. formar certos tipos de memórias de longa duração sem perturbar o seu desempenho em testes da memória de curta duração serviu como evidência para a teoria sobre a existência de diferentes modos de armazenar memórias de curta e de longa duração. O problema específico de H.M. parece consistir na dificuldade de **consolidação da memória** (a transferência de memórias de curta duração para o armazenamento de longa duração).

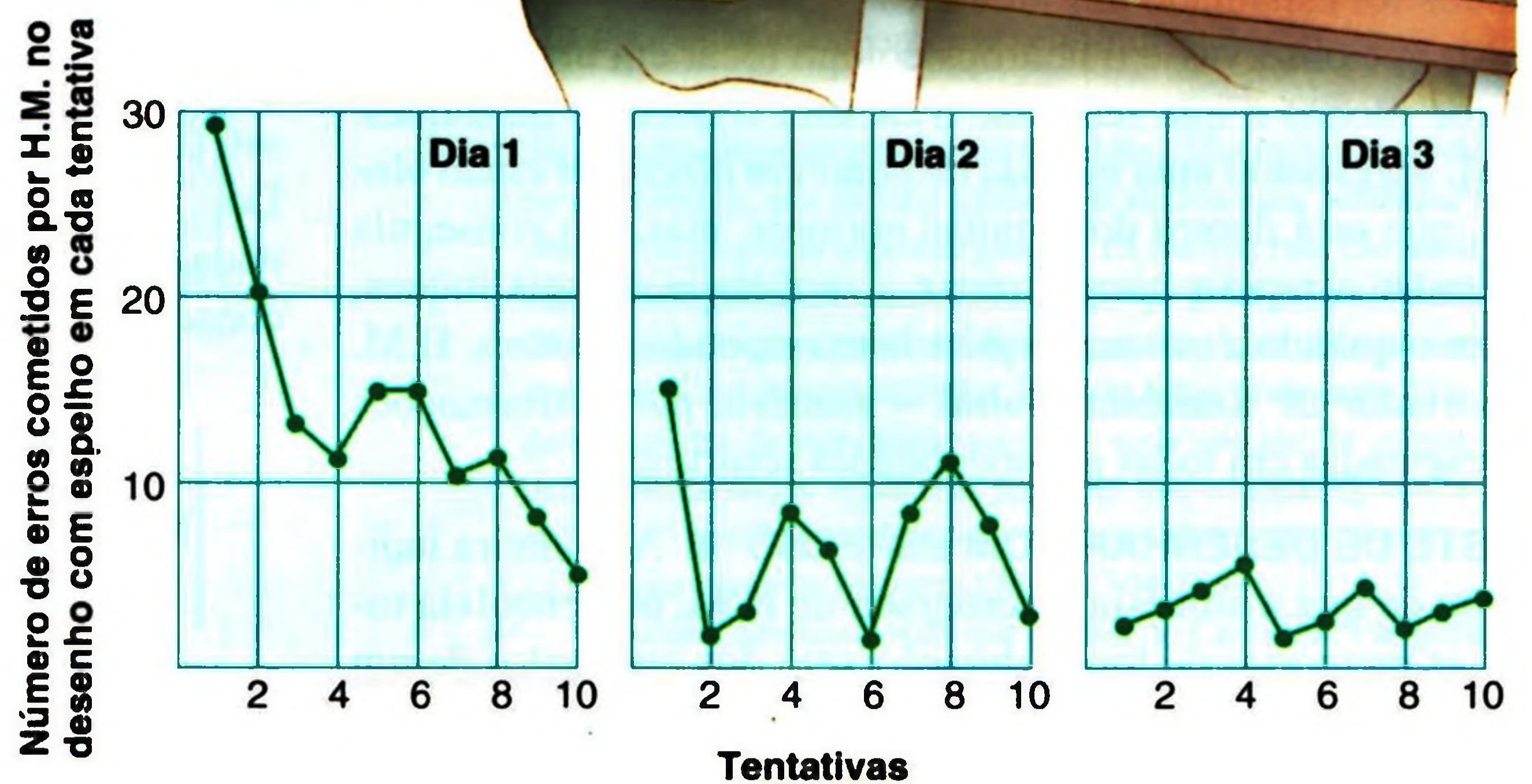
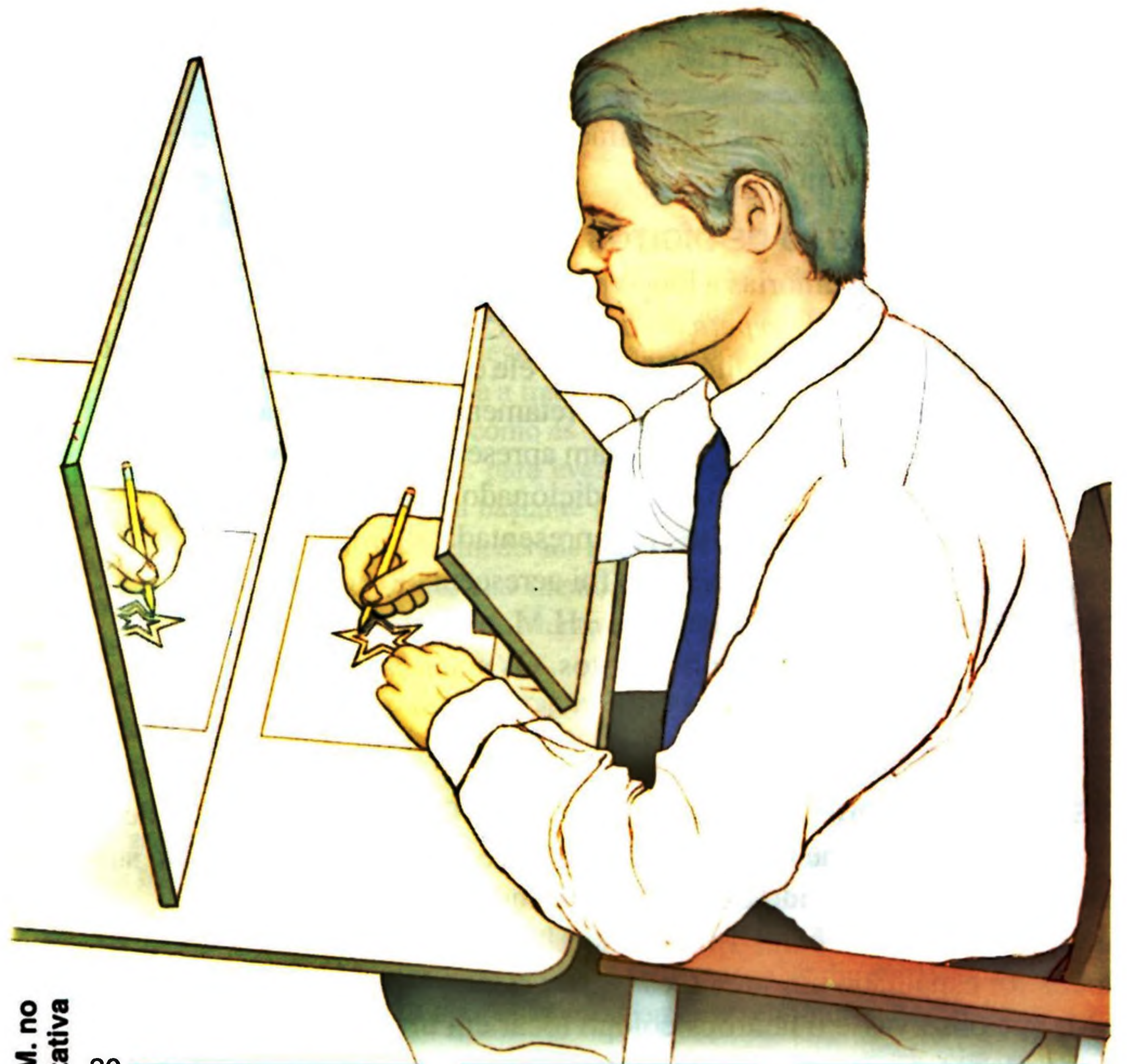


Figura 11.2 A aprendizagem e a retenção de H.M. no teste de desenhar com espelho. Apesar de sua boa retenção no teste, H.M. não tinha lembrança consciente de tê-lo feito antes. (Adaptada de Milner, 1965.)

Finalmente, o caso de H.M. foi o primeiro a revelar que o paciente amnésico pode alegar não ter lembrança de experiência anterior, enquanto demonstra ter memória dessa experiência devido a melhoras em desempenho. As memórias conscientes são chamadas de **memórias explícitas**, ao passo que as expressadas por melhores resultados em testes sem conhecimento consciente são **memórias implícitas**.

■ **Amnésia do lobo temporal medial**

Diz-se que os pacientes neuropsicológicos com perfil de déficits mnemônicos semelhantes aos de H.M., com o seu funcionamento intelectual preservado e com evidências de lesões no lobo temporal medial e sofrem de **amnésia do lobo temporal medial**.

Pesquisas sobre a amnésia do lobo temporal medial mostraram que a dificuldade de H.M. para formar memórias explícitas de longa duração, enquanto é mantida a capacidade de formar memórias implícitas de longa duração relacionadas à mesma experiência, não é exclusiva dele (ver Eichenbaum, 1999). Esse problema é um sintoma de amnésia do lobo temporal medial, além de muitos outros transtornos amnésicos. Como resultado, a avaliação de memórias implícitas de longa duração desempenha importante papel no estudo da amnésia humana.

Os testes desenvolvidos para avaliar a memória implícita são os **testes de repetição com priming**. O teste das imagens incompletas é um exemplo, mas os testes de repetição com *priming* envolvem a memória para palavras são mais comuns. Em primeiro lugar, pede-se aos sujeitos que examinem uma lista de palavras, sem precisarem aprender ou lembrar nada. Depois,



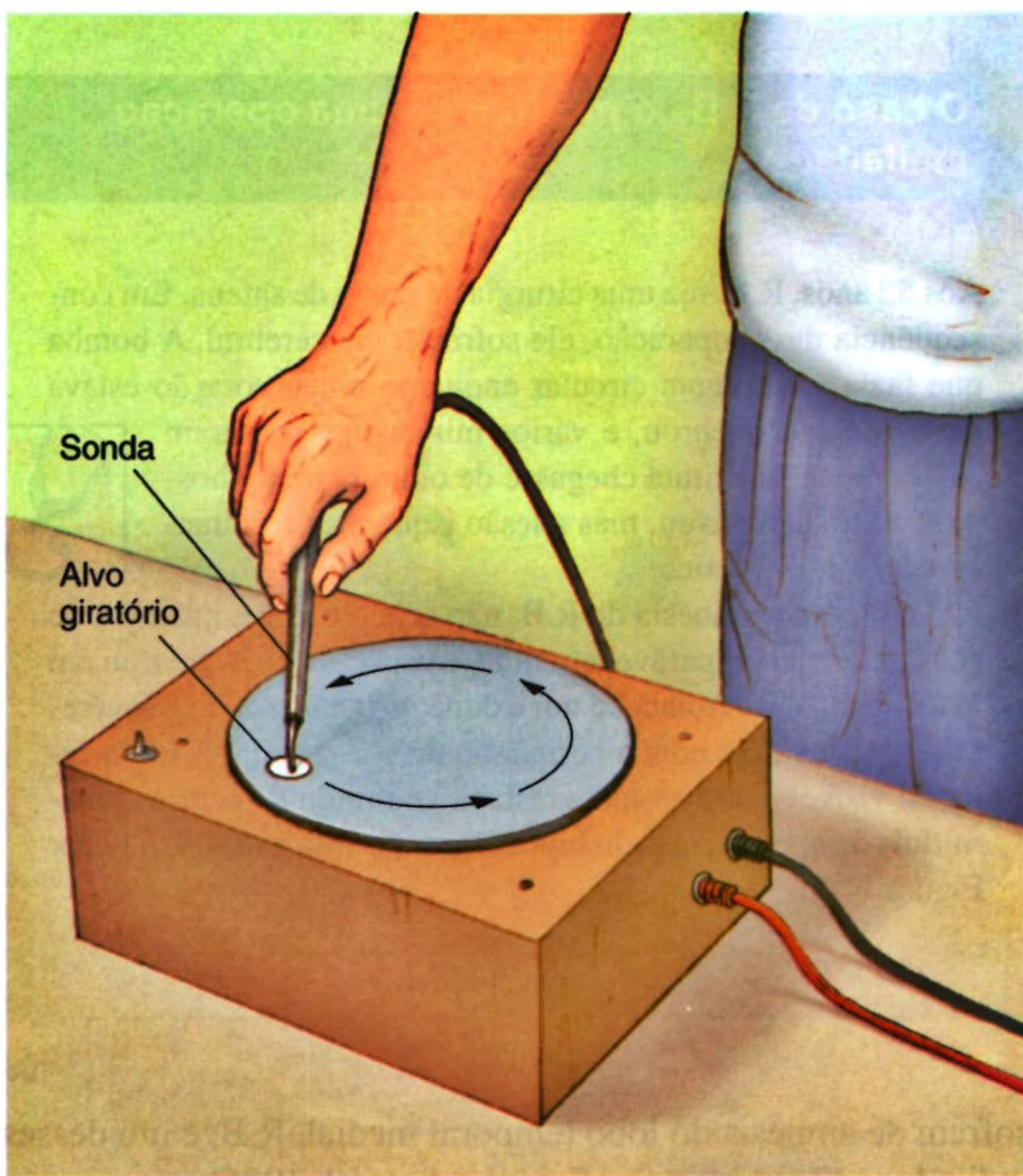


Figura 11.3 A tarefa de perseguição do rotor. O sujeito tenta manter a sonda em contato com o alvo giratório; o tempo em contato com o alvo é registrado automaticamente. H.M. aprendeu e reteve essa tarefa, embora não lembrasse conscientemente das tentativas de aprendê-la.

mostra-se a eles uma série de fragmentos (por exemplo, _ A G O _ T A) das palavras da lista original, e pede-se que eles simplesmente os completem. Os indivíduos-controle que viram as palavras originais apresentam bom desempenho. De maneira surpreendente, os pacientes amnésicos também apresentam bom desempenho, embora não tenham memória explícita da lista original.

A maioria das pessoas com amnésia do lobo temporal medial tem dificuldade para formar memórias explícitas de longa duração, mas, ao contrário de H.M., elas não perdem completamente essa capacidade. Conseqüentemente, estudaram-se amnésicos do lobo temporal medial para estabelecer se determinados tipos de memórias explícitas de longa duração são mais suscetíveis do que outros a perturbações por lesões no lobo temporal medial. De fato, as pesquisas com amnésicos do lobo temporal medial mostrou que nem todas as suas memórias explícitas de longa duração são afetadas da mesma forma. As memórias semânticas de amnésicos do lobo temporal medial, muitas vezes, são bastante normais. Porém, suas memórias episódicas estão ausentes (ver Eichenbaum, 1997). As **memórias semânticas** são explícitas para fatos ou informações gerais, ao passo que as **memórias episódicas** são explícitas para os eventos ou experiências específicos da vida do indivíduo. Por exemplo, Vargha-Khadem e colaboradores (1997) identificaram três indivíduos com lesões bilaterais no lobo temporal medial no começo da vida e avaliaram os problemas de memória que esses amnésicos experimentaram enquanto se desenvolviam. De forma notável, apesar do fato de lembrarem de poucas das ex-

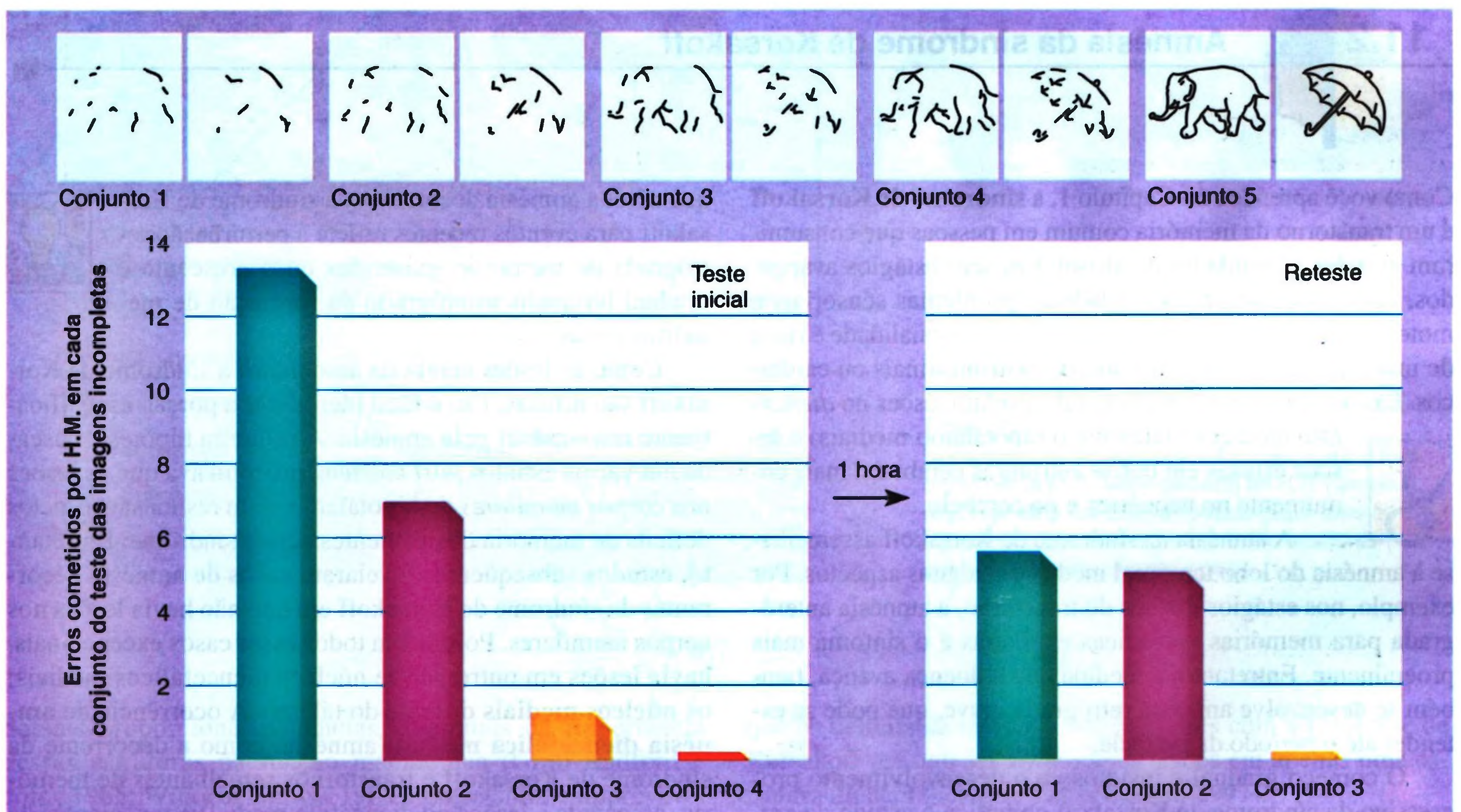


Figura 11.4 Dois itens do teste de imagens incompletas. A memória de H.M. para os 20 itens do teste foi indicada por sua capacidade de reconhecer as versões mais fragmentadas no reteste. Entretanto, ele não tinha conhecimento consciente de ter visto os itens anteriormente.

periências que viveram cotidianamente (memória episódica), eles progrediram em escolas comuns e adquiriram níveis razoáveis de habilidades lingüísticas e conhecimento factual (memória semântica).

Os sintomas de amnésia do lobo temporal medial levantam uma importante questão: por que temos dois sistemas de memória paralelos, um consciente (explícito) e um inconsciente (implícito)? De maneira presumível, o sistema implícito foi o primeiro a evoluir, de modo que a questão na verdade seja: que vantagem existe em se ter um segundo sistema consciente?



Dois experimentos, um em pacientes amnésicos (Reber, Knowlton e Squire, 1996) e um em macacos amnésicos com lesões no lobo temporal medial (Buckley e Gaffan, 1998), sugerem que a resposta é “flexibilidade”. Em ambos os experimentos, os amnésicos aprenderam uma tarefa de aprendizagem implícita, assim como os indivíduos-controle. Contudo, se precisassem aplicar seu conhecimento implícito de forma ou em um contexto diferentes, eles não conseguiriam. Presume-se que a evolução dos sistemas de memória explícita propiciou o uso flexível das informações.

■ Efeitos da isquemia cerebral sobre o hipocampo e a memória

Os pacientes que sofreram **isquemia cerebral** – interrupção no suprimento de sangue para o cérebro – frequentemente

O caso de R.B., o produto de uma operação malfeita

Aos 52 anos, R.B. fez uma cirurgia de ponte de safena. Em consequência dessa operação, ele sofreu lesão cerebral. A bomba que fazia seu sangue circular enquanto o seu coração estava desconectado quebrou, e vários minutos se passaram até que uma substituta chegasse de outra parte do hospital. R.B. sobreviveu, mas a lesão isquêmica resultante o deixou amnésico.



Embora a amnésia de R.B. não seja tão grave quanto a de H.M., ela era comparável em muitos aspectos. R.B. morreu em 1983 de ataque cardíaco, e um exame *post mortem* do seu cérebro foi conduzido com a permissão de sua família. A lesão cerebral visível ficara bastante restrita à **camada de células piramidais** de apenas parte do hipocampo – o **subcampo CA1** (ver Figura 11.5).

sofrem de amnésia do lobo temporal medial. R.B. é um desses indivíduos (Zola-Morgan, Squire e Amaral, 1986).

O caso de R.B. sugere que apenas a lesão do hipocampo já pode produzir amnésia. Contudo, essa conclusão foi desafiada – como você verá mais adiante no capítulo.

11.2 Amnésia da síndrome de Korsakoff

Como você aprendeu no Capítulo 1, a **síndrome de Korsakoff** é um transtorno da memória comum em pessoas que consumiram grandes quantidades de álcool. Em seus estágios avançados, caracteriza-se pela variedade de problemas sensoriais e motores, confusão extrema, mudanças na personalidade e risco de morte por transtornos hepáticos, gastrintestinais ou cardíacos. Exames *post mortem*, em geral, revelam lesões no *diencéfalo medial* (o tálamo e o hipotálamo mediais) e lesões difusas em outras estruturas cerebrais, mais comumente no neocórtex e no cerebelo.



A amnésia da síndrome de Korsakoff assemelha-se à amnésia do lobo temporal medial em alguns aspectos. Por exemplo, nos estágios iniciais do transtorno, a amnésia anterógrada para memórias episódicas explícitas é o sintoma mais proeminente. Entretanto, à medida que a doença avança, também se desenvolve amnésia retrógrada grave, que pode se estender até o período da infância.

O começo gradual e insidioso e o desenvolvimento progressivo da síndrome de Korsakoff complica o estudo da amnésia retrógrada resultante. Nunca fica inteiramente claro em

que nível a amnésia decorrente da síndrome de Korsakoff para eventos recentes reflete a perturbação retrógrada de memórias existentes ou o crescente e gradual bloqueio anterógrado da formação de memórias novas.



Como as lesões cerebrais associadas à síndrome de Korsakoff são difusas, não é fácil identificar a porção especificamente responsável pela amnésia. A primeira hipótese, baseada em vários estudos *post mortem*, preconizava que as lesões nos *corpos mamilares* do hipotálamo eram responsáveis pelos déficits de memória dos pacientes com a síndrome. Entretanto, estudos subseqüentes revelaram casos de amnésia decorrentes da síndrome de Korsakoff em que não havia lesões nos corpos mamilares. Porém, em todos esses casos excepcionais, havia lesões em outro par de núcleos diencefálicos mediais: os **núcleos mediais dorsais** do tálamo. A ocorrência de **amnésia diencefálica medial** (amnésia, como a decorrente da síndrome de Korsakoff e transtornos semelhantes de memória, associada a lesões no diencéfalo medial) em pacientes de AVC com pequenas lesões isquêmicas nos núcleos mediais

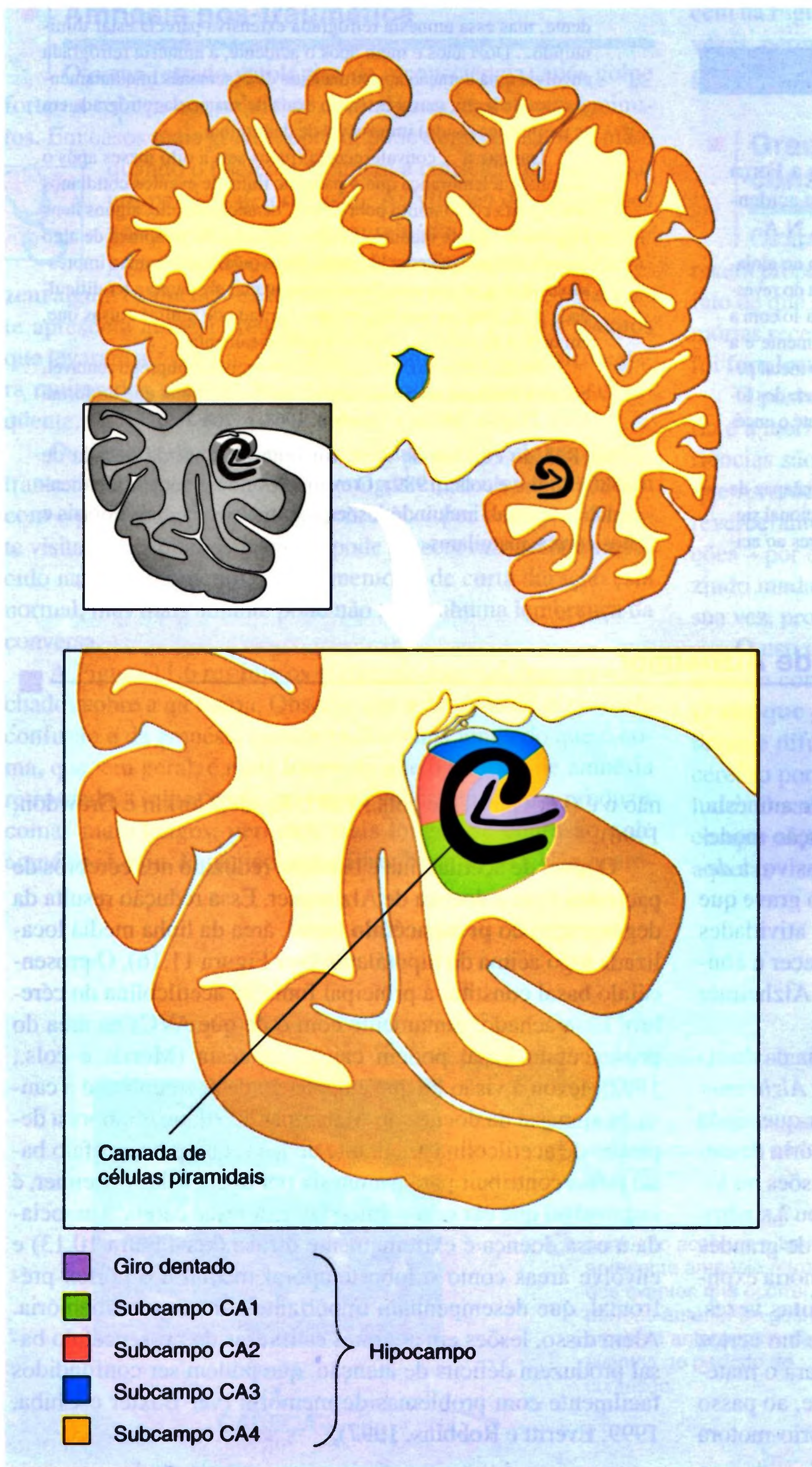


Figura 11.5 Principais componentes do hipocampo: os subcampos CA1, CA2, CA3 e CA4 e o giro dentado. A lesão cerebral de R.B. parecia restringir-se à camada de células piramidais do subcampo CA1. (CA significa *cornu ammonis**, outro nome para o hipocampo.)

dorsais proporciona evidências adicionais da importância dessas estruturas na função mnemônica (Graff-Radford e cols., 1985; Winocur e cols., 1984). Entretanto, é improvável

que os déficits de memória em pacientes com a síndrome de Korsakoff possam ser atribuídos a lesões em apenas uma estrutura diencefálica (ver Paller e cols., 1997).

* N. de R.T. Corno de Amon.

O caso de N.A. "toma no teu nariz"



Após um ano na faculdade, N.A. entrou para a Força Aérea. Atuou como técnico de radares até o seu acidente, em dezembro de 1960. Naquele dia trágico, N.A.

estava montando um modelo de avião em seu quarto no alojamento. Seu colega de quarto havia removido pequena tira do revestimento metálico da parede e estava brincando de ameaçá-lo com a "espada" atrás de sua cadeira. N.A. virou-se repentinamente e a "espada" em miniatura penetrou em sua narina direita. O metal penetrou a lâmina cribiforme [o fino osso que envolve a base dos lobos frontais], tomando um curso ascendente à esquerda até o encéfalo. (Squire, 1987, p. 177)

Os primeiros a examiná-lo ... notaram que ele parecia incapaz de lembrar de qualquer evento pessoal, nacional ou internacional significativo que houvesse ocorrido nos dois anos anteriores ao aci-

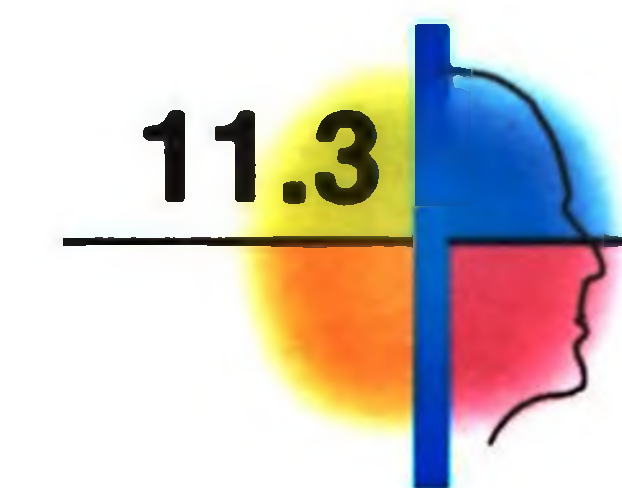
dente, mas essa amnésia retrógrada extensiva parecia estar diminuindo... Dois anos e meio após o acidente, a amnésia retrógrada envolvia uma duração aproximada de duas semanas imediatamente antes da lesão, mas a extensão exata de sua perda retrógrada era (e permanece sendo) impossível de determinar...

Durante a ... convalescência (pelos seis a oito meses após o acidente), a lembrança que o paciente tinha de eventos cotidianos era descrita como muito pobre, mas "ocasionalmente, alguns itens surgiam de forma incontrolável; de repente, ele lembrava de algo que não tinha razão para lembrar". Seus médicos tiveram a impressão de que a sua memória era fragmentada; ele parecia ter dificuldade para lembrar por sua própria vontade de muitas coisas que, em outros momentos, surgiam espontaneamente...

Desde sua lesão, ele não consegue ter um emprego rentável, embora a sua memória continue a melhorar, ainda que de forma lenta. (Teuber, Milner e Vaughan, 1968, p. 268-269)

Uma RM do cérebro de N.A. foi feita no final da década de 1980 (Squire e cols., 1989). O exame revelou grande lesão diencefálica medial, incluindo lesões nos núcleos mediais dorsais e nos corpos mamilares.

11.3 A amnésia da doença de Alzheimer



A doença de Alzheimer é outra importante causa de amnésia. O seu primeiro sinal, muitas vezes, é uma deterioração moderada da memória. Entretanto, o transtorno é progressivo: a *demência* acaba se desenvolvendo e fica tão grave que o paciente se torna incapaz de realizar as atividades mais simples (como comer, falar, reconhecer o cônjuge ou controlar a bexiga). A doença de Alzheimer é terminal.

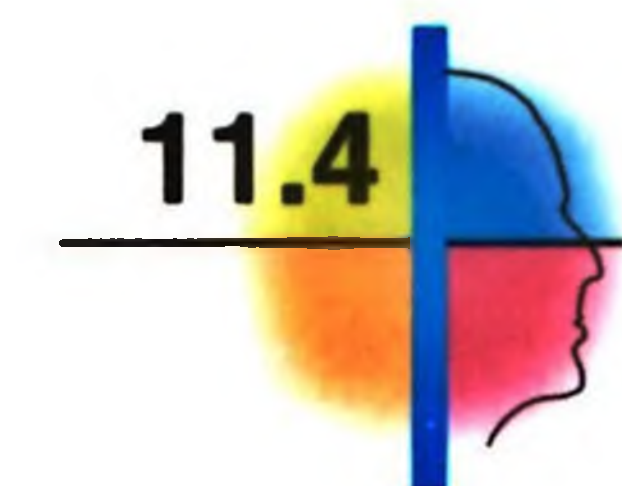


Esforços para entender a base neural da amnésia da doença de Alzheimer concentram-se em *pacientes de Alzheimer pré-demência* (pacientes com doença de Alzheimer que ainda não desenvolveram demência). Os déficits de memória desses pacientes são mais gerais do que os associados a lesões no lobo temporal medial, a lesões diencefálicas mediais ou à síndrome de Korsakoff (ver Butters e Delis, 1995). Além de grandes déficits anterógrados e retrógrados em testes de memória explícita, os pacientes de Alzheimer pré-demência, muitas vezes, apresentam déficits na memória de curta duração e em certos tipos de memória implícita: a memória implícita para o material verbal e perceptual frequentemente é deficiente, ao passo que a memória implícita para a aprendizagem sensório-motora

não o é (ver Gabrieli e cols., 1993; Postle, Corkin e Growdon, 1996).

O nível de acetilcolina é bastante reduzido nos cérebros de pacientes com a doença de Alzheimer. Essa redução resulta da degeneração do **prosencefalo basal**, área da linha média localizada logo acima do hipotálamo (ver Figura 11.16). O prosencefalo basal constitui a principal fonte de acetilcolina do cérebro. Esse achado, juntamente com o de que AVCs na área do prosencefalo basal podem causar amnésia (Morris e cols., 1992), levou à visão de que a depleção de acetilcolina é a causa da amnésia da doença de Alzheimer. Contudo, embora a depleção de acetilcolina resultante de lesões no prosencefalo basal possa contribuir para a amnésia por doença de Alzheimer, é improvável que ela seja o único fator. A lesão cerebral associada a essa doença é extremamente difusa (ver Figura 10.13) e envolve áreas como o lobo temporal medial e o córtex pré-frontal, que desempenham importantes funções na memória. Além disso, lesões em algumas estruturas do prosencefalo basal produzem déficits de atenção, que podem ser confundidos facilmente com problemas de memória (ver Baxter e Chiba, 1999; Everitt e Robbins, 1997).

11.4 Amnésia após concussões: evidências de consolidação



Golpes na cabeça que não penetram no crânio, mas suficientemente graves para produzir *concussão* (perturbação temporária da consciência por lesão não-penetrante na cabeça) são as cau-

sas mais comuns de amnésia (ver Levin, 1989). A amnésia após golpe não-penetrante na cabeça é a **amnésia pós-traumática**.

■ Amnésia pós-traumática

O *coma* (estado patológico de inconsciência) após golpe forte na cabeça normalmente dura alguns segundos ou minutos. Em casos mais graves, porém, pode durar semanas. Então, quando o paciente recupera a consciência, passa por um período de confusão. As vítimas de concussões normalmente não são examinadas por neuropsicólogo até depois do período de confusão, isto quando fazem algum exame. Os exames, em geral, revelam que o paciente apresenta amnésia retrógrada permanente para os eventos que levaram até o golpe e amnésia anterógrada permanente para muitos dos eventos durante o período de confusão subsequente.



Os déficits de memória anterógrada após lesão não-penetrante na cabeça confundem os amigos e parentes que falaram com o paciente no período de confusão – por exemplo, durante visita no hospital. O paciente pode parecer razoavelmente lúcido naquele momento, pois a memória de curta duração está normal, mas mais adiante pode não ter nenhuma lembrança da conversa.

A Figura 11.6 resume os efeitos de traumas cranianos fechados sobre a memória. Observe que a duração do período de confusão e da amnésia anterógrada é mais longa do que o coma, que, em geral, é mais longo do que o período de amnésia retrógrada. Golpes mais graves na cabeça tendem a produzir comas mais longos, períodos mais longos de confusão e de amnésia (Levin, Papanicolaou e Eisenberg, 1984). Não apare-

cem na Figura 11.6 as *ilhas de memória* – memórias de que, às vezes, permanecem de eventos isolados durante períodos apagados.

■ Gradientes de amnésia retrógrada e consolidação da memória

Os gradientes de amnésia retrógrada após concussões parecem proporcionar evidências da consolidação da memória. O fato de que as concussões perturbam preferencialmente as memórias recentes sugere que o armazenamento das mais antigas foi fortalecido (isto é, consolidado).

O postulado mais proeminente da consolidação da memória é a teoria de Hebb. Ele afirmou que as memórias de experiências são armazenadas a curto prazo pela atividade neural que *reverbera* (circula) em circuitos fechados. Esses padrões reverberantes de atividade neural são suscetíveis a perturbações – por exemplo, por golpe na cabeça – mas acabam induzindo mudanças estruturais nas sinapses envolvidas, que, por sua vez, promovem armazenamento estável a longo prazo.

O uso de choques eletroconvulsivos parece proporcionar método controlado para estudar a consolidação da memória. O **choque eletroconvulsivo** consiste em corrente intensa, breve e difusa, que causa convulsões. Ele é administrado no cérebro por meio de grandes eletrodos presos ao couro cabeludo. O raciocínio é que, perturbando a atividade neural, o choque eletroconvulsivo apagaria do armazenamento apenas aquelas memórias que ainda não tivessem sido convertidas

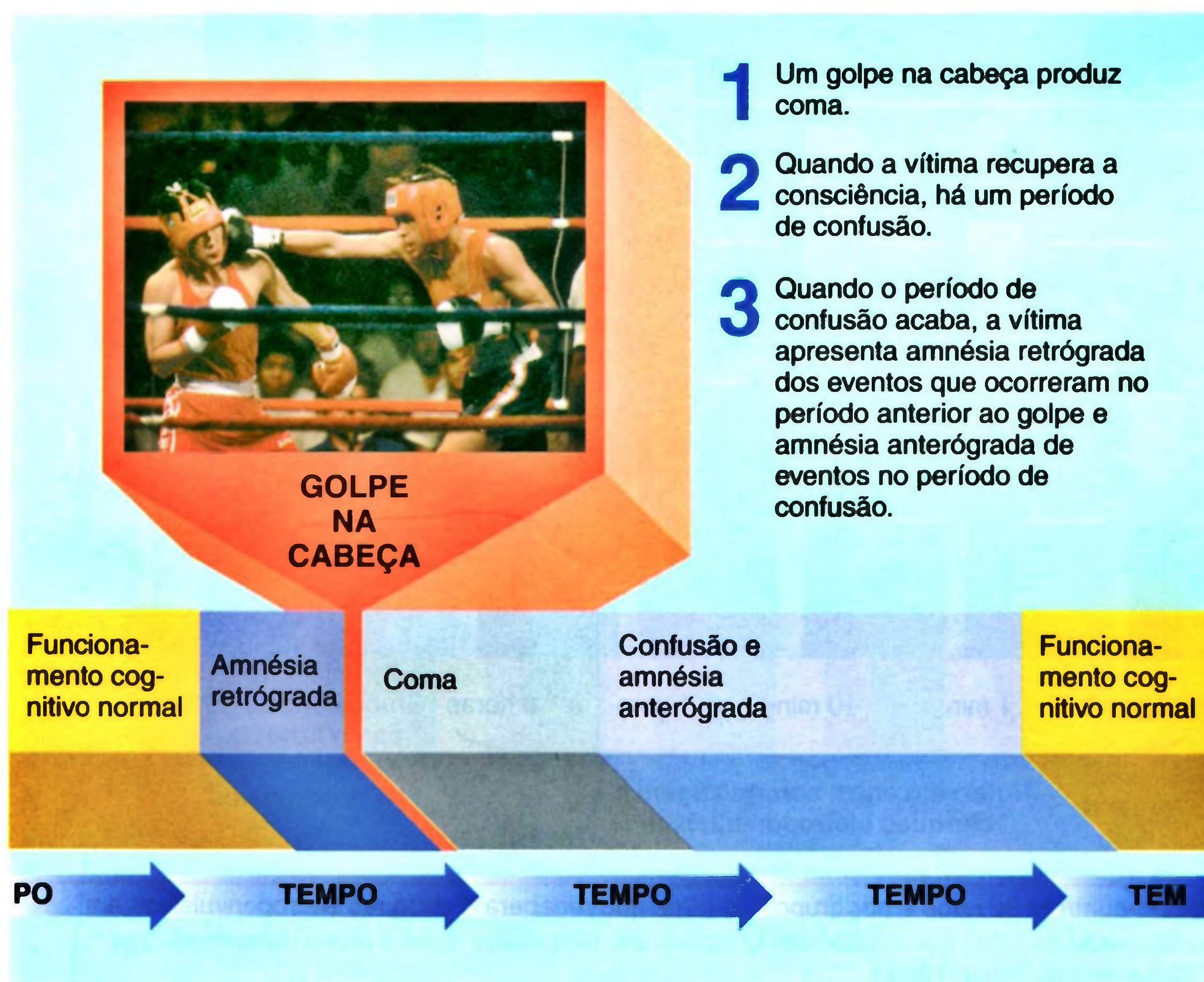


Figura 11.6 A amnésia retrógrada e a amnésia anterógrada associadas a golpes na cabeça que produzem concussões.

em mudanças sinápticas estruturais. A duração do período de amnésia retrógrada produzida pelo choque eletroconvulsivo forneceria estimativa da quantidade de tempo necessária para a consolidação da memória.

Muitos estudos empregaram choques eletroconvulsivos para estudar a consolidação. Alguns foram conduzidos em pacientes humanos, que receberam choques eletroconvulsivos para o tratamento da depressão. Entretanto, os estudos mais bem controlados foram conduzidos com animais de laboratório.

Em um desses, ratos com sede foram colocados durante 10 minutos por dia, em cinco dias consecutivos, em uma caixa de teste que continha um pequeno nicho. Na quinta sessão de habituação, a maioria dos ratos explorou o nicho apenas uma ou duas vezes por sessão. No sexto dia, um bico de água foi colocado no nicho, então, permitiu-se que cada rato bebesse por 15 segundos após descobri-lo. Essa foi a prova de aprendizagem. Então, cada

rato recebeu um único choque eletroconvulsivo 10 segundos, 1 minuto, 10 minutos, 1 hora ou 3 horas depois. No dia seguinte, a retenção de todos os sujeitos foi avaliada com base em quantas vezes cada um explorou o nicho quando o bico de água não estava presente. Os ratos-controle, que experimentaram a prova de aprendizagem, mas não receberam choques, exploraram o nicho vazio em média de

10 vezes durante a sessão de teste de 10 minutos, indicando que lembravam ter descoberto a água no dia anterior. Os ratos que receberam choques 1 ou 3 horas após a prova de aprendizagem também exploraram o nicho em torno de 10 vezes. Em comparação, os ratos que receberam choques 10 segundos, 1 minuto ou 10 minutos após a prova de aprendizagem exploraram o nicho vazio significativamente menos vezes no dia de teste. Esse resultado sugere que a consolidação da memória da prova de aprendizagem ocorreu entre 10 minutos e 1 hora (ver Figura 11.7).

Diversas variações desse experimento foram conduzidas nas décadas de 1950 e 1960, com diferentes tarefas de aprendizagem, diferentes espécies e diferentes números e intensidades de choques eletroconvulsivos. Inicialmente, houve certa consistência nos achados: a maioria parecia sugerir um tempo de consolidação bastante breve, de alguns minutos ou menos (Chorover e Schiller, 1965). Porém, alguns pesquisadores observaram gradientes muito longos de amnésia retrógrada produzida por choques eletroconvulsivos. Por exemplo, Squire, Slater e Chace (1975) mediram a memória de um grupo de pacientes tratados com choques eletroconvulsivos para programas de televisão apresentados em apenas uma temporada, em diferentes anos antes de sua terapia eletroconvulsiva. Eles testaram cada sujeito duas vezes de diferentes formas: uma vez antes de receberem

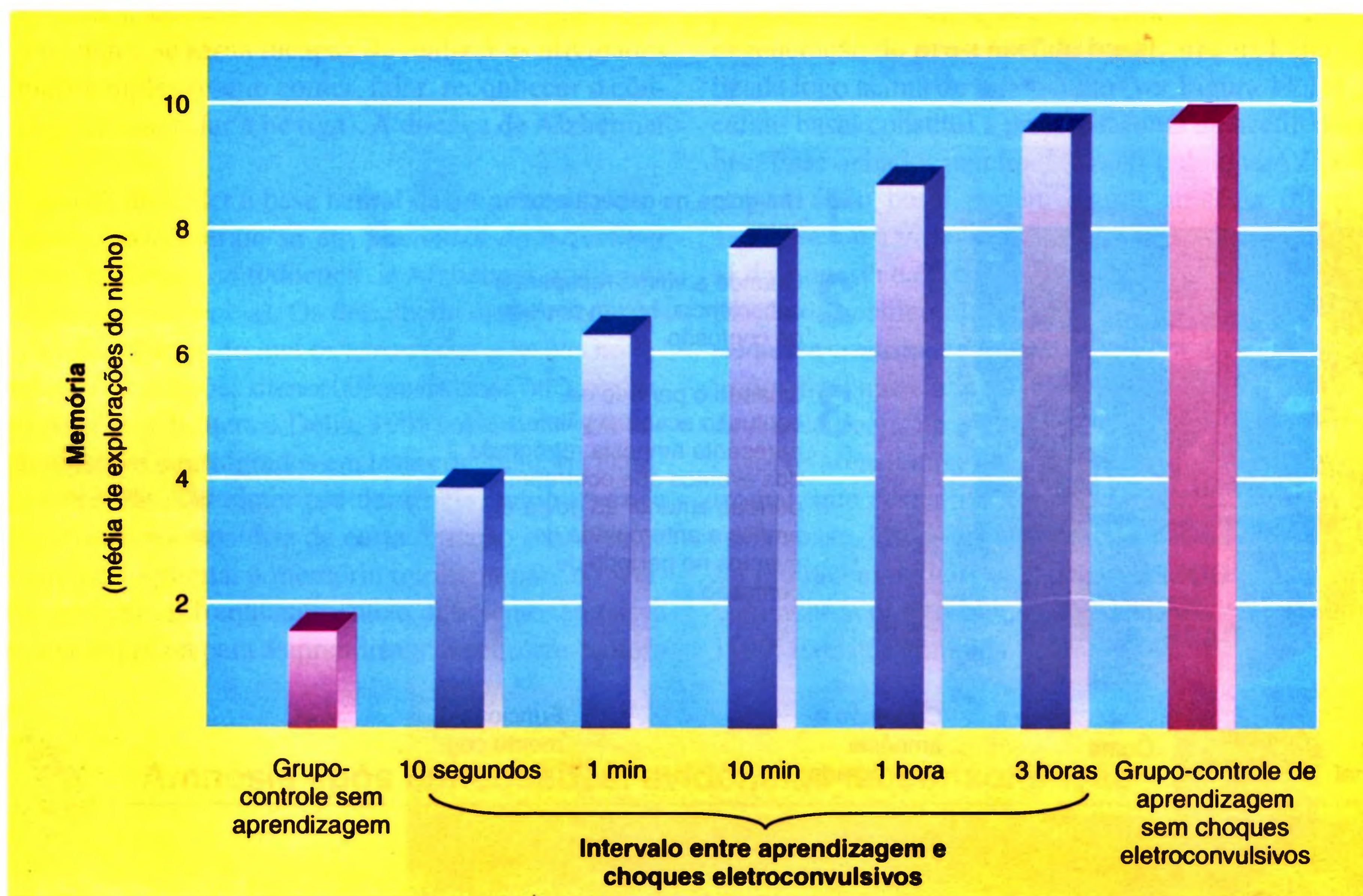


Figura 11.7 Retenção de aprendizagem por grupo-controle de ratos e por grupos de ratos que receberam choques eletroconvulsivos em vários intervalos após a prova de aprendizagem. Somente os ratos que receberam choques até 10 minutos após a prova de aprendizagem apresentaram amnésia retrógrada significativa. (Adaptada de Pinel, 1969.)

uma série de cinco choques eletroconvulsivos e uma vez depois disso. A diferença entre os escores de antes e depois serviram como estimativa da perda de memória para os eventos de cada ano. A Figura 11.8 ilustra que os cinco choques eletroconvulsivos perturbaram a retenção de programas de televisão apresentados nos três anos anteriores ao tratamento, mas não dos apresentados anteriormente a esse período.

Gradientes de amnésia retrógrada longos são incompatíveis com a teoria da consolidação de Hebb. É razoável pensar que a atividade neural resultante de experiência reverbera no cérebro por alguns segundos ou mesmo alguns minutos. Porém, gradientes de amnésia retrógrada que durem dias, semanas ou anos não podem ser facilmente explicados pela perturbação da atividade neural reverberatória (Squire e Spanis, 1984). Gradientes de amnésia retrógrada longos indicam que a consolidação da memória pode continuar por tempo muito longo após a aprendizagem, talvez indefinidamente.

■ O hipocampo e a consolidação

A descoberta de que H.M. estava sofrendo de amnésia retrógrada temporalmente gradual levou Scoville e Milner (1957) a concluir que o hipocampo e outras estruturas relacionadas atuam na consolidação. Para explicar o fato de que

a lobectomia temporal medial bilateral interrompeu apenas aquelas memórias retrógradas adquiridas no período diretamente anterior à cirurgia de H.M., eles sugeriram que as memórias são armazenadas temporariamente no hipocampo, até serem transferidas para um sistema cortical de armazenamento mais estável – teoria bastante aceita, que mudou pouco ao longo dos anos (ver Squire e Alvarez, 1995).

Nadel e Moscovitch (1997) sugeriram uma alternativa da consolidação, mais consistente com o achado de que os gradientes da amnésia retrógrada frequentemente são muito longos. Eles propuseram que o hipocampo e outras estruturas envolvidas no armazenamento das memórias as armazenam enquanto elas existirem – e não apenas no período imediatamente após a aprendizagem. Quando uma experiência consciente ocorre, ela é codificada de forma rápida e esparsa pelo hipocampo e por outras estruturas envolvidas (Moser e Moser, 1998). Segundo Nadel e Moscovitch, as memórias retidas tornam-se progressivamente mais resistentes a perturbações causadas por lesões no hipocampo porque cada vez que uma experiência semelhante ocorre ou a memória original é lembrada, um novo **engrama** (mudança no cérebro que armazena determinada memória) é estabelecido e ligado ao engrama original, tornando a memória mais fácil de lembrar; o engrama original fica mais difícil de ser desfeito.

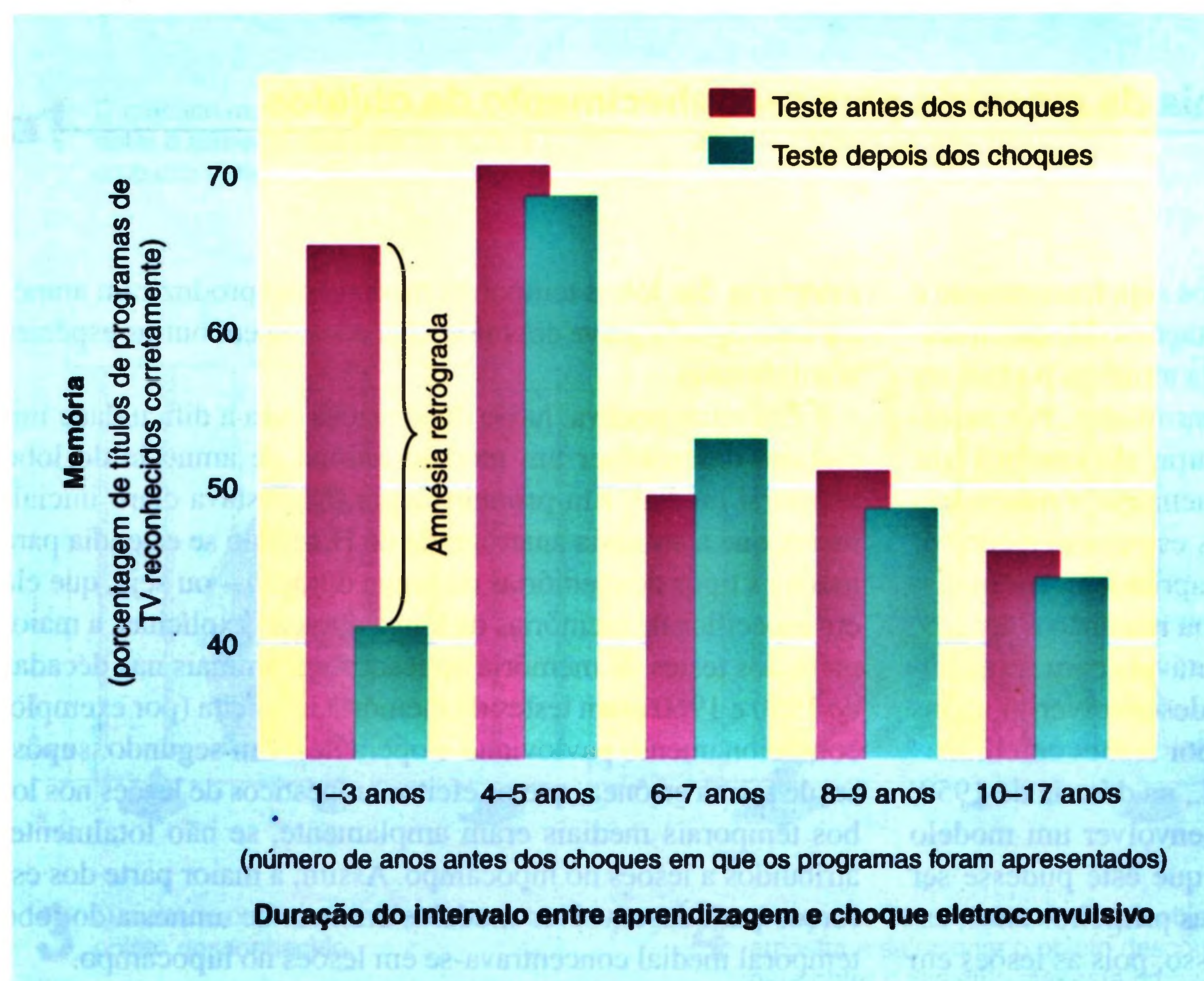
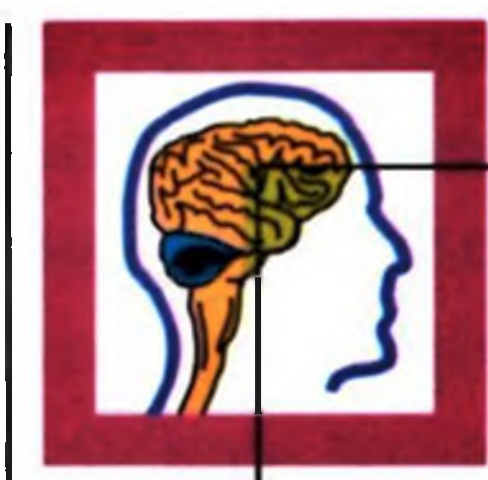


Figura 11.8 Demonstração de amnésia produzida por choques eletroconvulsivos. Uma série de cinco choques produziu amnésia retrógrada para programas de televisão apresentados em apenas uma temporada, nos três anos anteriores aos choques. Contudo, os choques não produziram amnésia para programas apresentados antes disso. (Adaptada de Squire, Slater e Chace, 1975.)



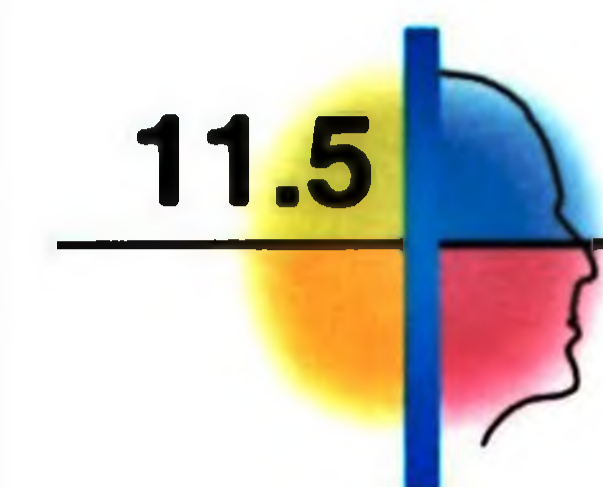
Revendo os Conceitos Aprendidos

Este capítulo vai avançar da discussão de transtornos na memória humana, partindo para uma análise de modelos animais desses transtornos. Você está pronto? Examine o seu cérebro para avaliar o seu conhecimento dos transtornos da memória humana, preenchendo as lacunas nas seguintes sentenças. As respostas corretas são fornecidas no final do teste. Antes de continuar, revise o material relacionado com os seus erros e omissões.

1. H.M. teve os seus lobos temporais _____ removidos.
2. O teste de desenhar com espelho, o teste de perseguição do rotor e o teste das imagens incompletas são testes de memória _____.
3. H.M. parece ser incapaz de formar novas memórias de longa duração _____.
4. Evidências da visão de que as lesões no hipocampo podem causar amnésia provêm do estudo de R.B., que sofreu lesões _____ nas células piramidais do subcampo CA1 de seu hipocampo.
5. A visão atual é que as lesões no diencefalo _____ são responsáveis pela maioria dos déficits de memória de pessoas com a síndrome de Korsakoff.
6. O começo gradual da síndrome de Korsakoff complica o estudo da amnésia _____ resultante.
7. Os núcleos _____ são os núcleos diencefálicos mediais implicados, com mais freqüência, na memória.
8. A doença de Alzheimer está associada com a degeneração de neurônios _____ no prosencéfalo basal.
9. A amnésia pós-traumática pode ser induzida com choques _____, usados no tratamento da depressão.
10. A transferência de uma memória do armazenamento de curta duração para o de longa duração é chamada de _____.
11. Como alguns gradientes de amnésia retrógrada são extremamente longos, é improvável que a consolidação da memória seja mediada pela atividade neural _____, conforme a hipótese proposta por Hebb.
12. As mudanças no cérebro que armazenam memórias são chamadas de _____.

Respostas: (1) mediais, (2) implícita, (3) explícitas, (4) isquêmicas, (5) medial, (6) retrógrada, (7) mediais dorsais, (8) colinérgicos, (9) eletroconvulsivos, (10) consolidação, (11) reverberatória, (12) engramas.

11.5 A neuroanatomia da memória para reconhecimento de objetos



Embora o estudo de pacientes amnésicos seja interessante e informativo, ele apresenta grandes limitações. Muitas questões importantes sobre as bases neurais da amnésia podem ser respondidas apenas por experimentos controlados. Por exemplo, para identificar as estruturas do cérebro que participam de vários tipos de memória, é necessário fazer lesões precisas em várias estruturas e controlar o que e quando os sujeitos aprendem. Além disso, deve-se controlar como e quando a sua retenção é testada. Como esses experimentos não são executáveis com seres humanos, tem havido grande esforço para desenvolver modelos animais de amnésia humana produzida por lesões cerebrais.

Os primeiros relatos do caso de H.M., na década de 1950, desencadearam grande esforço para desenvolver um modelo animal para o seu transtorno, de modo que este pudesse ser submetido à análise experimental. Em seus primeiros anos, esse esforço redundou em um grande fracasso, pois as lesões em

estruturas dos lobos temporais mediais não produziram amnésia anterógrada grave em ratos, macacos ou em outras espécies não-humanas.

Em retrospectiva, havia duas razões para a dificuldade inicial em desenvolver um modelo animal de amnésia do lobo temporal medial. Em primeiro lugar, não estava claro inicialmente que a amnésia anterógrada de H.M. não se estendia para todos os tipos de memórias de longa duração – ou seja, que ela era específica de memórias de longa duração explícitas; a maior parte dos testes de memória aplicados em animais nas décadas de 1950 e 1960 eram testes de memória implícita (por exemplo, condicionamento pavloviano e operante). Em segundo, supôs-se, de forma errônea, que os efeitos amnésicos de lesões nos lobos temporais mediais eram amplamente, se não totalmente, atribuídos a lesões no hipocampo. Assim, a maior parte dos esforços para desenvolver modelos animais de amnésia do lobo temporal medial concentrava-se em lesões no hipocampo.

■ O modelo do macaco de amnésia de reconhecimento de objetos: o teste de amostragem não-coincidente com retardo



Finalmente, em meados da década de 1970, mais de duas décadas após os primeiros relatos do notável caso de H.M., um modelo animal foi desenvolvido para o seu transtorno. Ele foi louvado como um grande marco, pois abriu a neuroanatomia da amnésia do lobo temporal medial à investigação experimental.

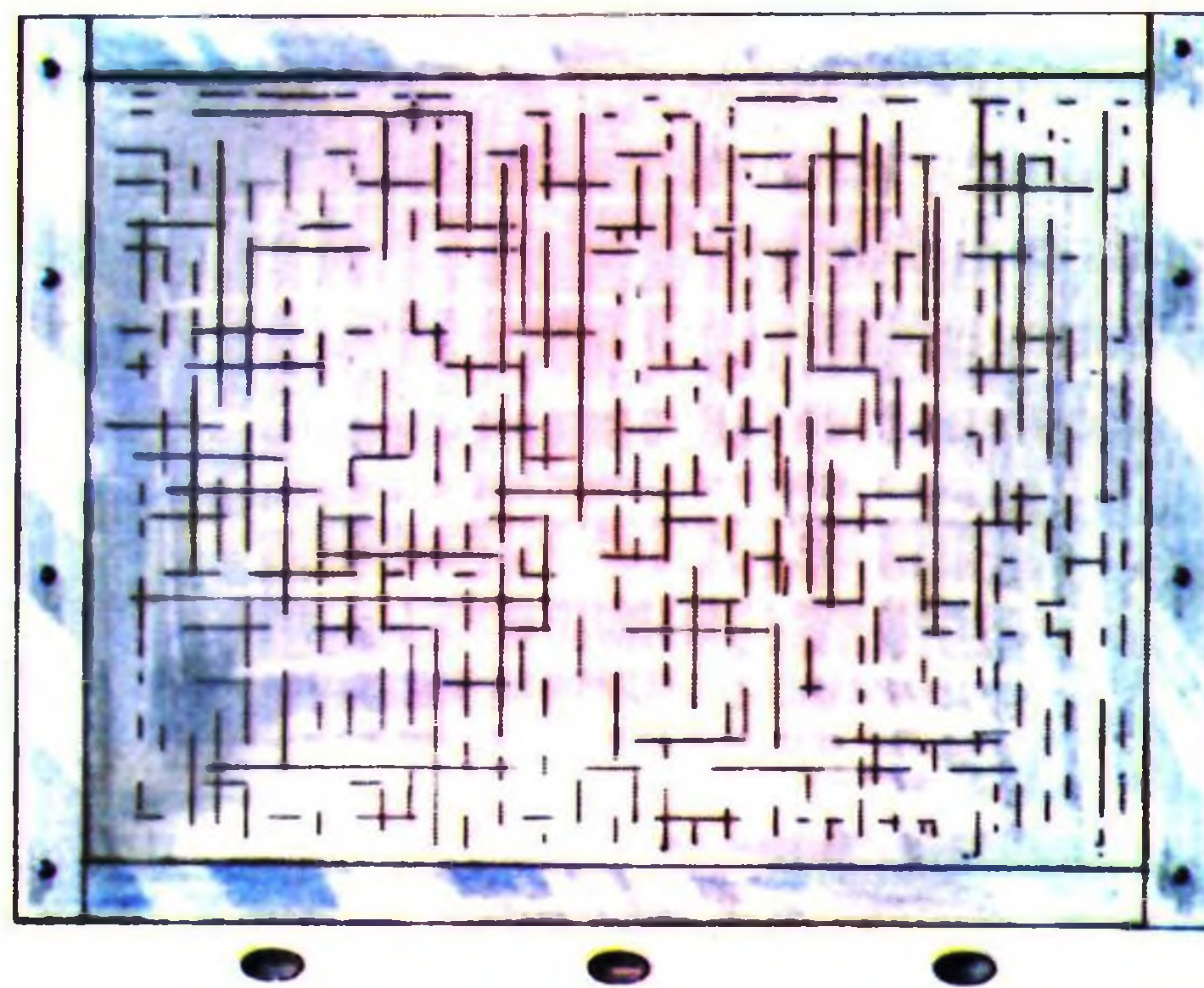
Em laboratórios separados, Gaffan (1974) e Mishkin e Delacour (1975) mostraram que macacos com lobectomias temporais mediais bilaterais apresentavam grandes problemas para formar memórias de longa duração para objetos encontrados no teste de amostragem não-coincidente com retardo. Nesse teste, apresenta-se um objeto (o *objeto-amostra*) a um macaco, sob o qual encontra comida (como um pedaço de

banana). Então, após algum atraso, apresentam-se dois objetos de teste: o objeto-amostra e objeto desconhecido. O macaco deve lembrar qual é o objeto-amostra para que possa escolher o objeto desconhecido e obter o alimento escondido embaixo dele. O desempenho correto em um teste está ilustrado na Figura 11.9.

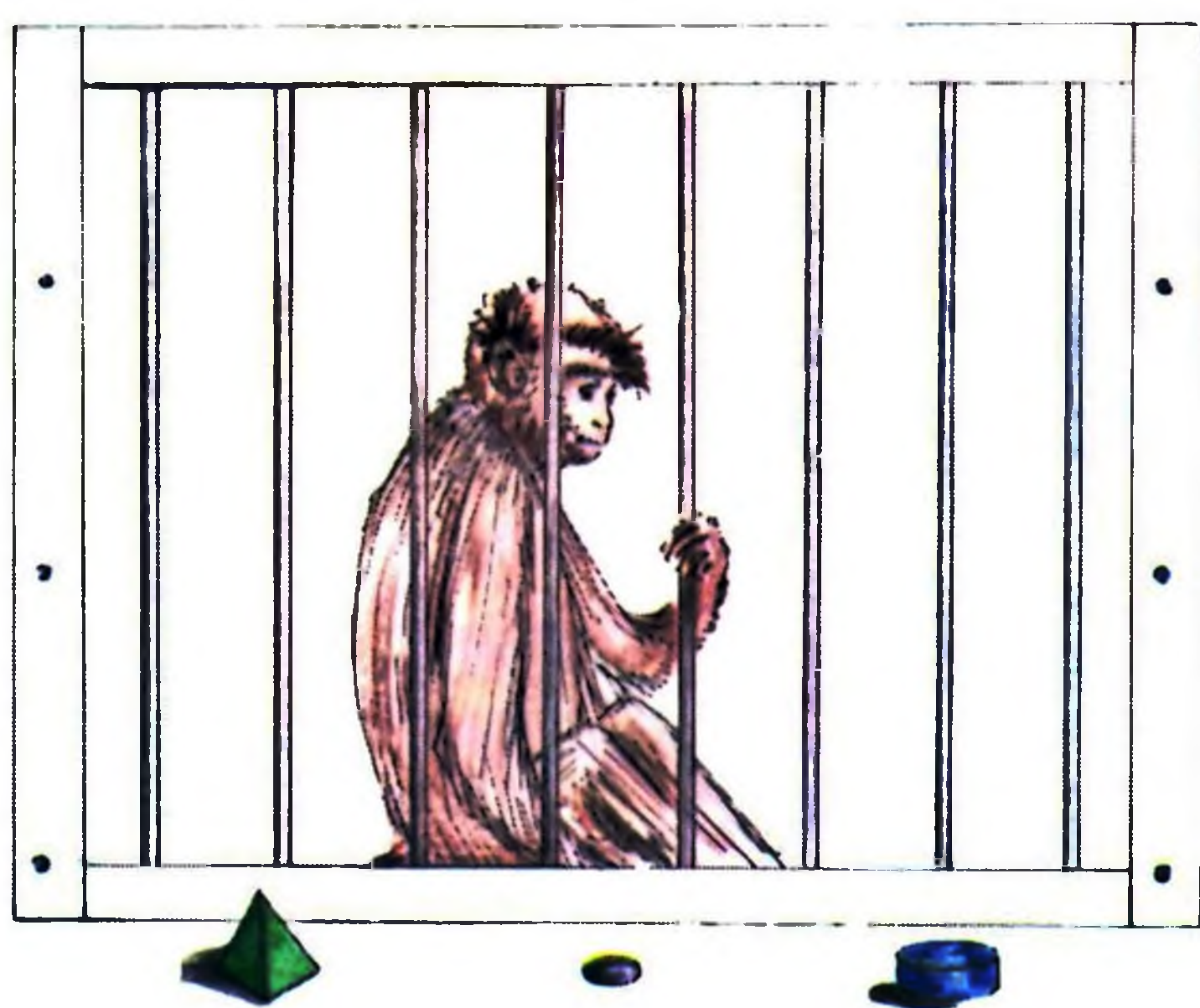
Macacos intactos e treinados acertavam cerca de 90% das sessões de teste de amostragem não-coincidente com retardo quando os intervalos de retenção eram de alguns minutos ou menos. Em comparação, macacos com lesões bilaterais nos lobos temporais mediais tiveram grandes déficits no reconhecimento de objetos (ver Figura 11.10). Esses déficits modelaram os de H.M. em aspectos fundamentais. Por exemplo, o desempenho dos macacos foi normal em intervalos de alguns segundos, mas caiu a níveis de acaso em intervalos de vários minutos; era extremamente suscetível aos efeitos perturbadores da distração (Squire e Zola-Morgan, 1985). De fato, indivíduos com amnésia do lobo temporal medial foram testados no teste de amostragem



1 O macaco move o objeto-amostra para obter o alimento que está no buraco embaixo dele.



2 Uma tela é abaixada na frente do macaco no período de intervalo.



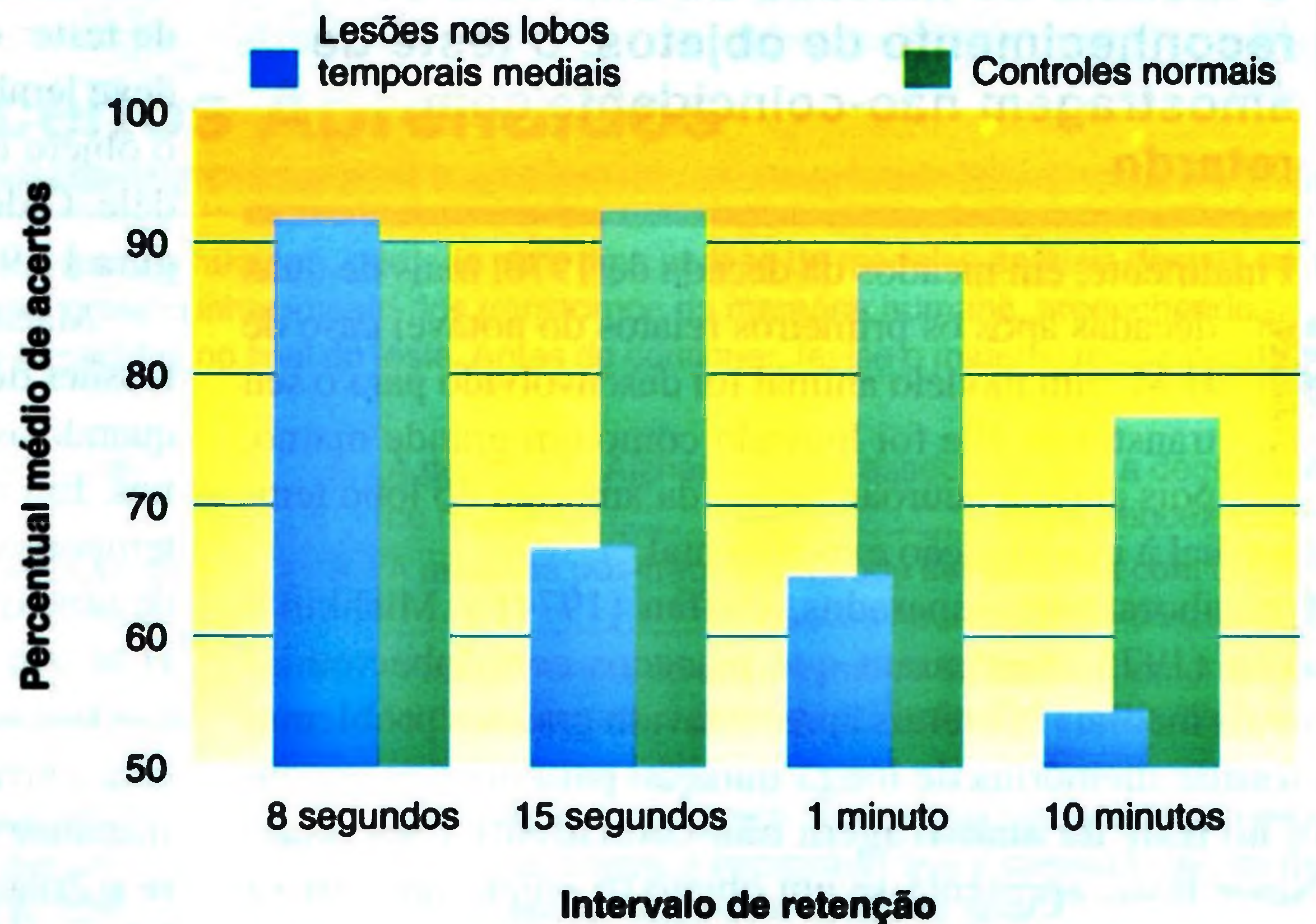
3 O macaco confronta o objeto-amostra e o objeto desconhecido.



4 O macaco deve lembrar qual é o objeto-amostra e selecionar o objeto desconhecido para obter o alimento que está embaixo dele.

Figura 11.9 O desempenho correto de uma sessão de teste de amostragem não-coincidente com retardo. (Adaptada de Mishkin e Appenzeller, 1987.)

Figura 11.10 Os déficits em desempenho de macacos com grandes lesões bilaterais nos lobos temporais mediais no teste de amostragem não-coincidente com retardo. Houve déficits significativos em todos os intervalos de retenção, exceto no mais curto. Esses déficits igualam-se aos déficits de memória verificados na mesma tarefa para indivíduos humanos com amnésia no lobo temporal medial. (Adaptada de Squire e Zola-Morgan, 1991.)



não-coincidente com retardo – suas recompensas eram moedas, em vez de pedaços de banana – e o seu desempenho foi igual ao de macacos com lesões cerebrais semelhantes.

O desenvolvimento do teste de amostragem não-coincidente com retardo para macacos proporcionou um meio de testar a hipótese de que a amnésia resultante de lesões no lobo temporal medial seria uma consequência apenas de lesões no hipocampo – a Figura 11.11 ilustra as localizações no cérebro do macaco das três principais estruturas do lobo temporal: o hipocampo, o corpo amigdalóide e o **córtex rinal** adjacente. Mas antes de considerarmos essa importante linha de pesquisa, devemos ver um avanço metodológico fundamental – a versão do teste de amostragem não-coincidente com retardo para ratos.

■ O teste de amostragem não-coincidente com retardo para ratos

Para compreender por que o desenvolvimento da versão para ratos do teste de amostragem não-coincidente com retardo desempenhou papel importante na avaliação da função específica das lesões no hipocampo na amnésia do lobo temporal medial, examine a Figura 11.12. Ela ilustra os métodos usuais para produzir lesões no hipocampo em macacos e em ratos.

Devido ao tamanho e à localização do hipocampo, quase todos os estudos de lesões nessa porção do cérebro em macacos envolvem *aspiração* (sucção) de grandes porções do córtex rinal,

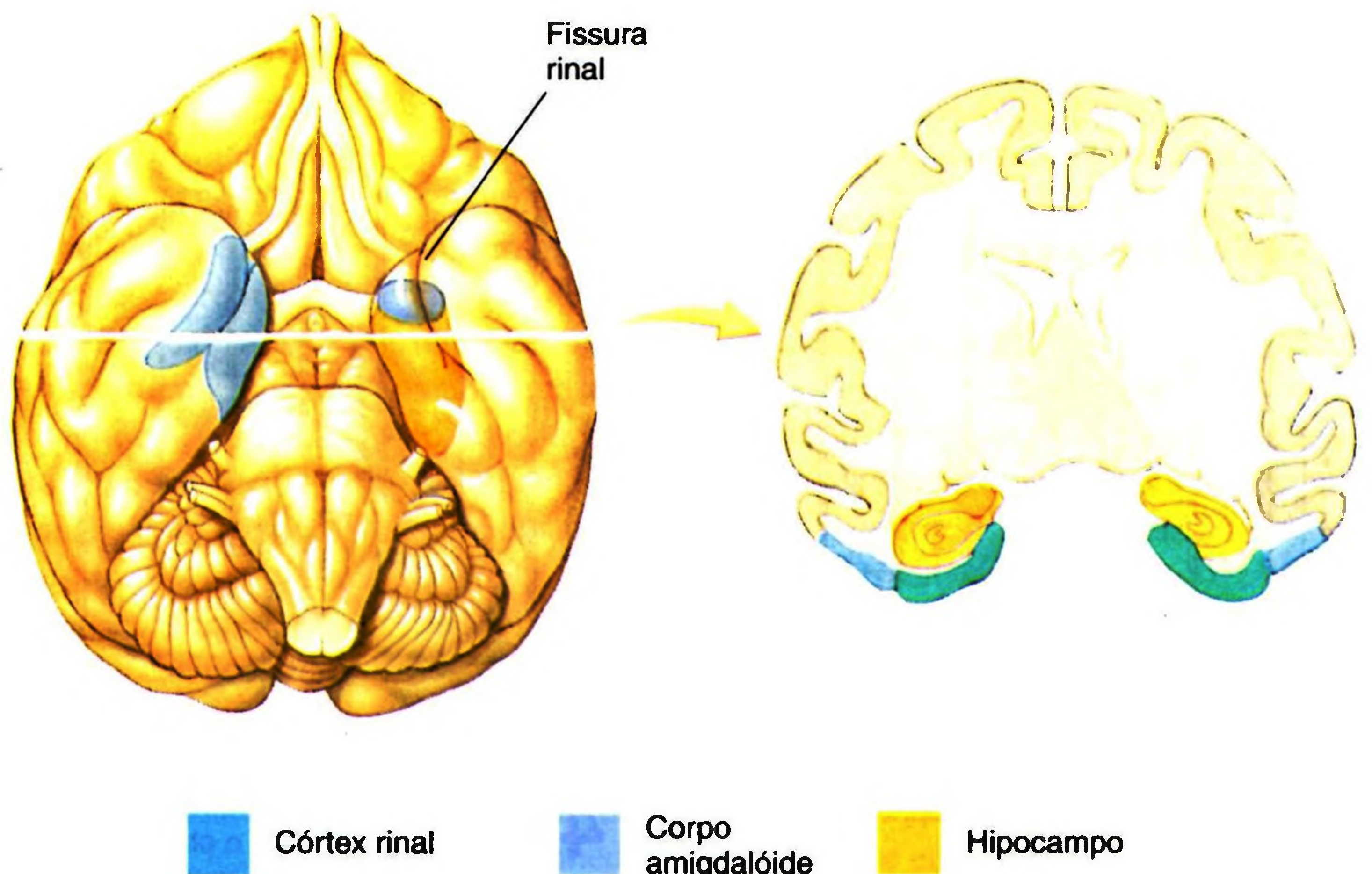
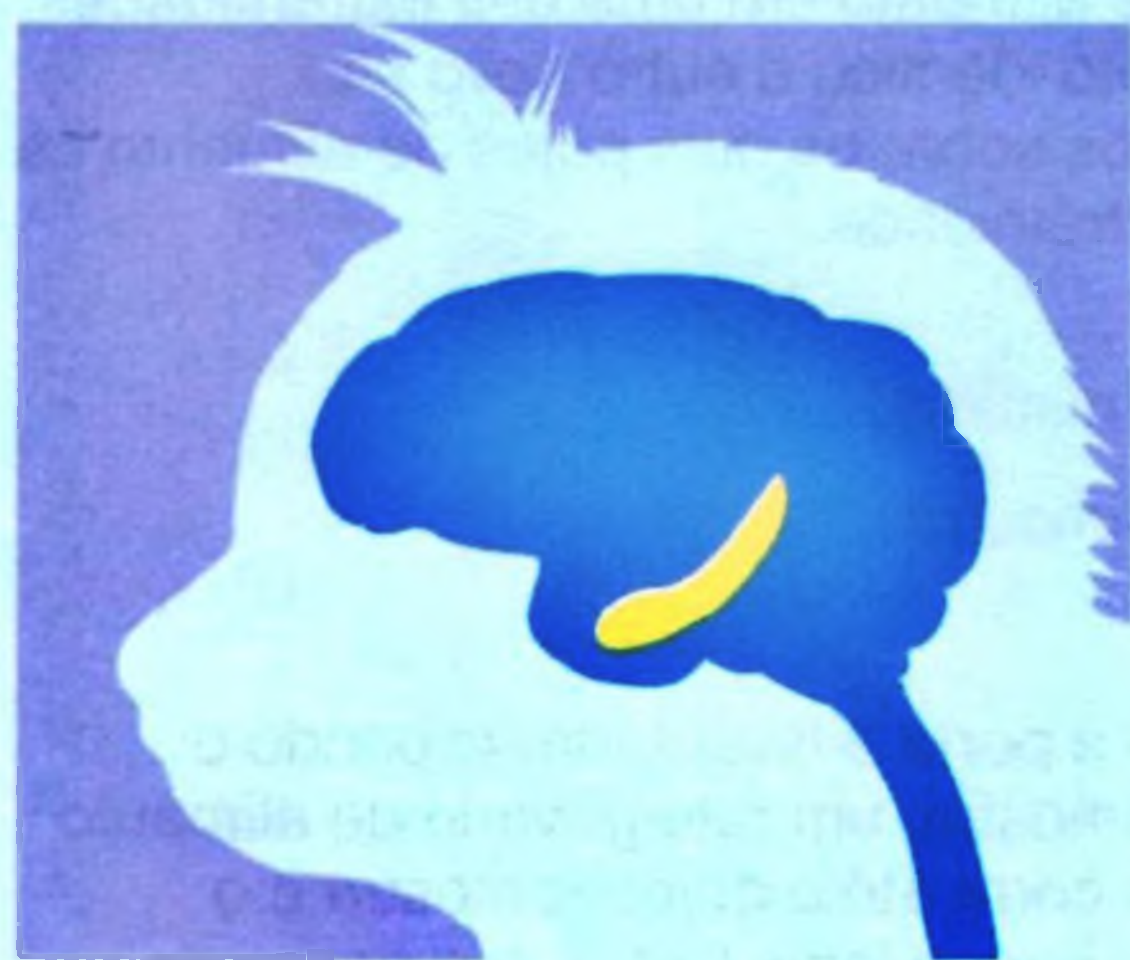


Figura 11.11 As três principais estruturas do lobo temporal medial ilustradas no cérebro do macaco: o hipocampo, o corpo amigdalóide e o córtex rinal.

■ Córtex rinal ■ Corpo amigdalóide ■ Hipocampo

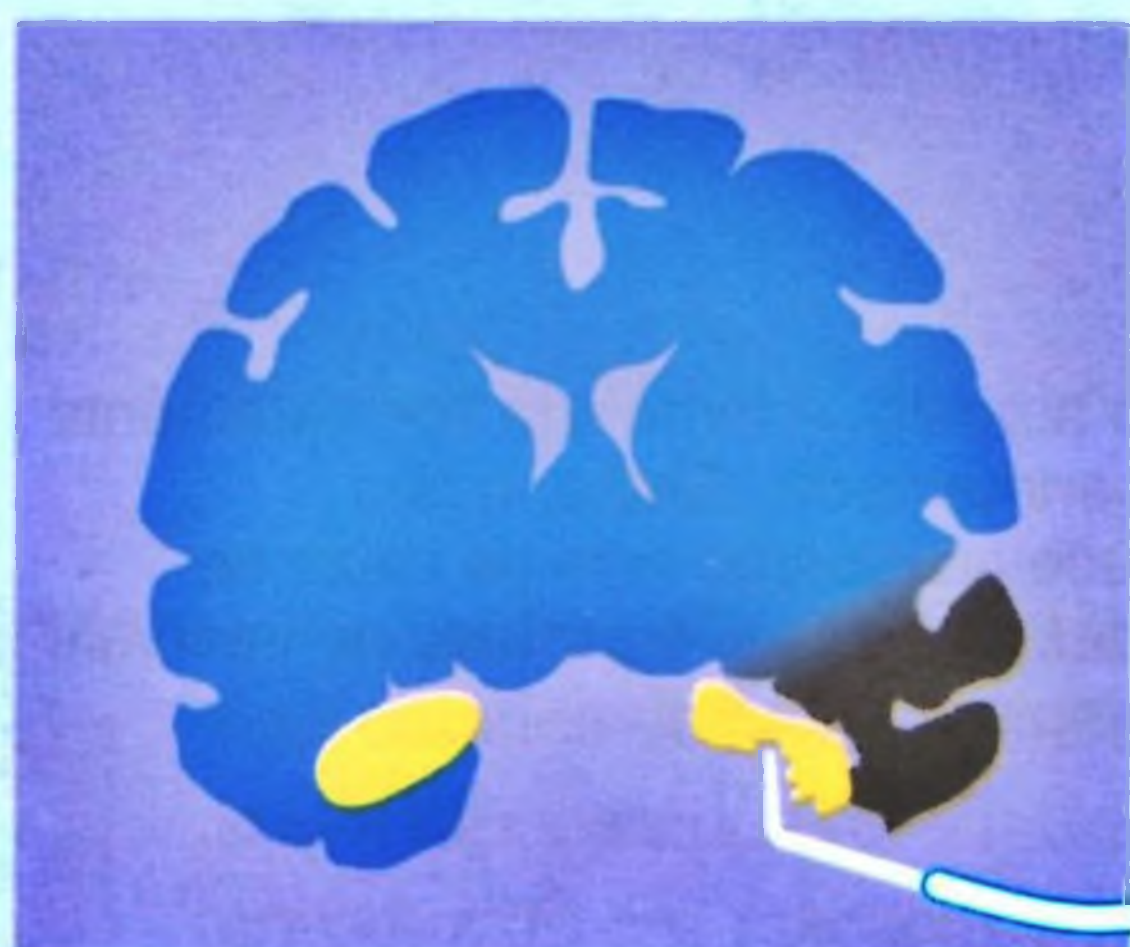
A localização do hipocampo



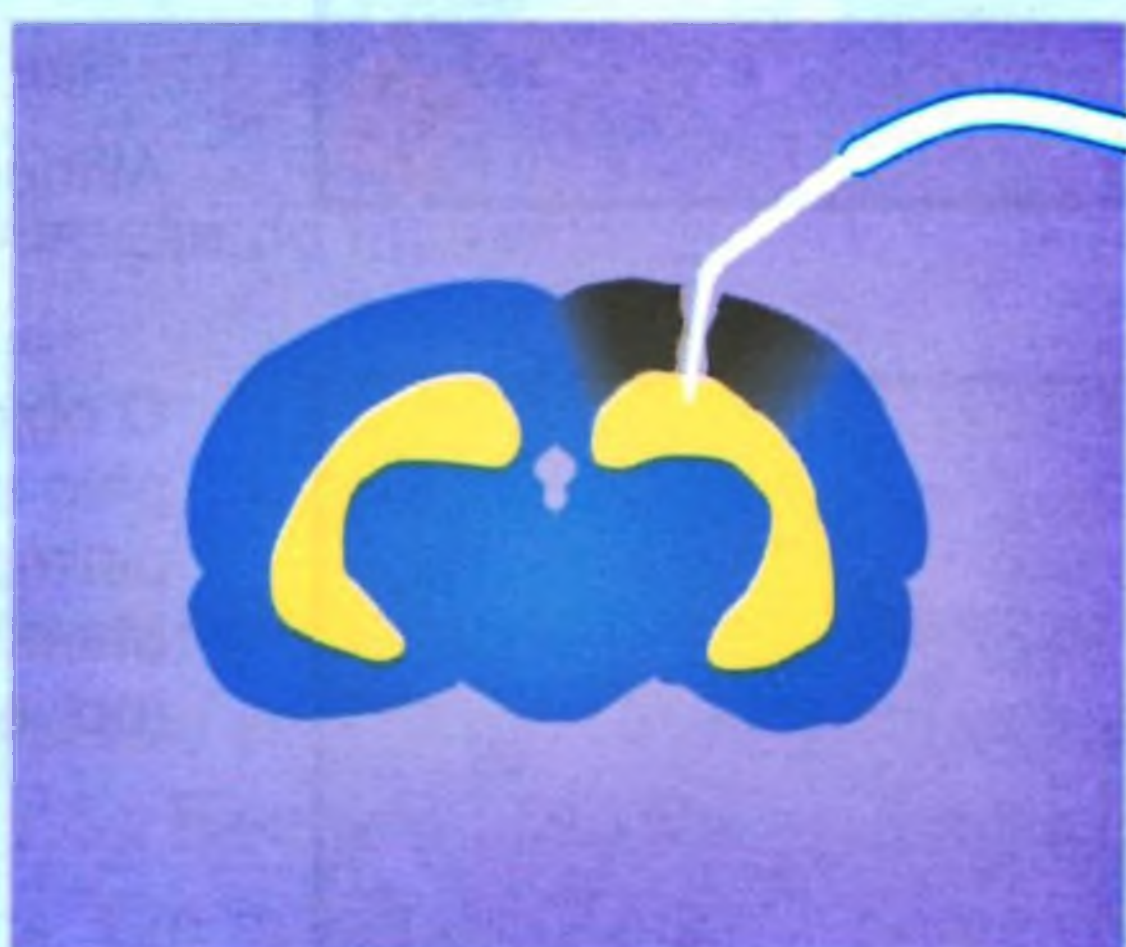
Macacos



Ratos



Em macacos, o hipocampo é geralmente removido por aspiração através da superfície inferior do cérebro, destruindo, assim, quantidades substanciais do córtex rinal.



Em ratos, o hipocampo é geralmente removido por aspiração a partir da superfície superior do cérebro, destruindo, assim, pequenas quantidades do neocórtex parietal.

Figura 11.12 Lesões por aspiração no hipocampo de macacos e ratos. Devido a diferenças em tamanho e na localização do hipocampo em macacos e em ratos, a hipocampectomia, em geral, envolve a remoção de grandes quantidades do córtex rinal em macacos, mas não em ratos.

além do hipocampo. Contudo, em ratos, a lesão incidental associada a lesões por aspiração do hipocampo, em geral, limita-se a pequena área do neocórtex parietal. Além disso, o hipocampo do rato é suficientemente pequeno para poder ser facilmente lesionado de forma eletrolítica ou com injeções intracerebrais de neurotoxinas. Nos dois casos, há poucos danos incidentais.

A versão do teste de amostragem não-coincidente com retardo para ratos que mais se parece com a de macaco foi desenvolvida por David Mumby usando um aparato que se tornou conhecido como a **caixa de Mumby**. Essa versão do teste para ratos está ilustrada na Figura 11.13.

Antes supunha-se que ratos não conseguiriam realizar tarefa tão complexa quanto a exigida pelo teste de amostragem não-coincidente com retardo. A Figura 11.14 indica o contrário. Os ratos apresentam desempenho quase tão bom quanto macacos em intervalos de até 1 minuto (Mumby, Pinel e Wood, 1989).

A validade da versão para ratos do teste de amostragem não-coincidente com retardo foi estabelecida por estudos dos efeitos de lesões nos lobos temporais mediais. Lesões bilaterais combinadas no hipocampo, no corpo amigdalóide e no córtex

rinal de ratos produzem déficits grandes de retenção em todos os intervalos de retenção, exceto nos mais curtos (Mumby, Wood e Pinel, 1992).

■ As bases neuroanatômicas dos déficits de reconhecimento de objetos que resultam da lobectomia temporal medial

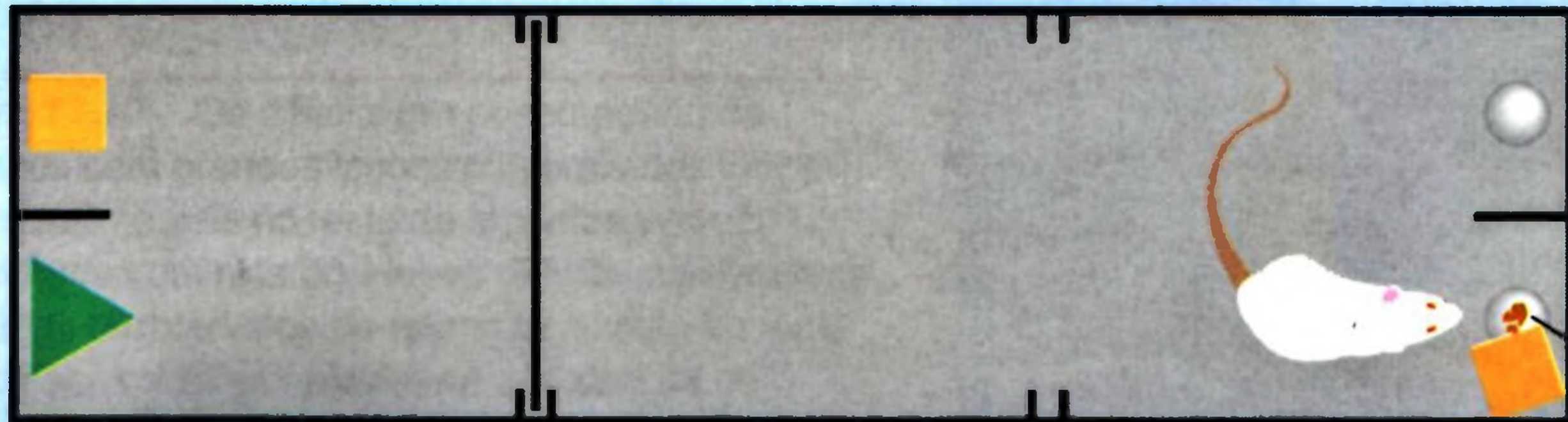
Até que ponto os déficits de reconhecimento de objetos após lobectomia temporal medial bilateral são consequência de lesão no hipocampo? No começo da década de 1990, pesquisadores começaram a avaliar os efeitos relativos de lesões em várias estruturas do lobo temporal medial de macacos e ratos sobre o seu desempenho no teste de amostragem não-coincidente com retardo. Os primeiros desafios à preeminência do hipocampo (Meunier e cols., 1990; Mumby, Wood, Pinel, 1992; Zola-Morgan e cols., 1989) atraíram o interesse de outros pesquisadores e produziram muitos achados relevantes. Revisores dessas pesquisas (Brown e Aggleton, 2001; Duva, Kornecook e Pinel, 2000; Murray, 1996) che-





O objeto-amostra é colocado sobre um dos potes de alimento em uma das extremidades. Um objeto idêntico e outro novo são colocados sobre os dois potes de alimento na outra extremidade.

Pote de alimento
Objeto-amostra

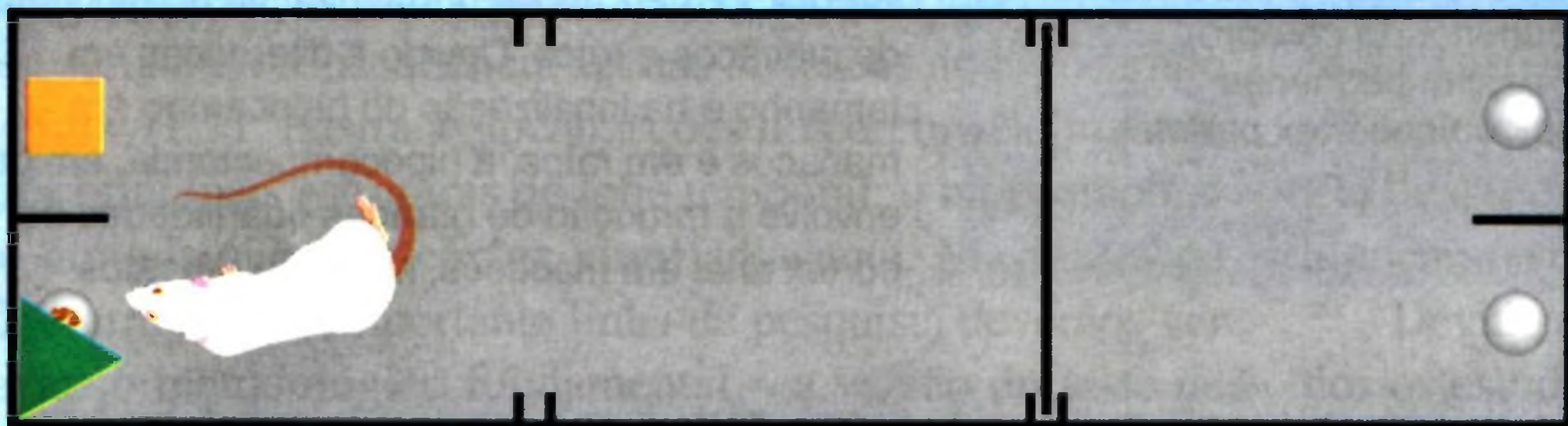


Quando a porta é levantada, expondo o objeto-amostra, um rato privado de alimento treinado corre até o objeto-amostra e o empurra para o lado. Então, um pouco de alimento é liberado por um mecanismo no pote exposto.

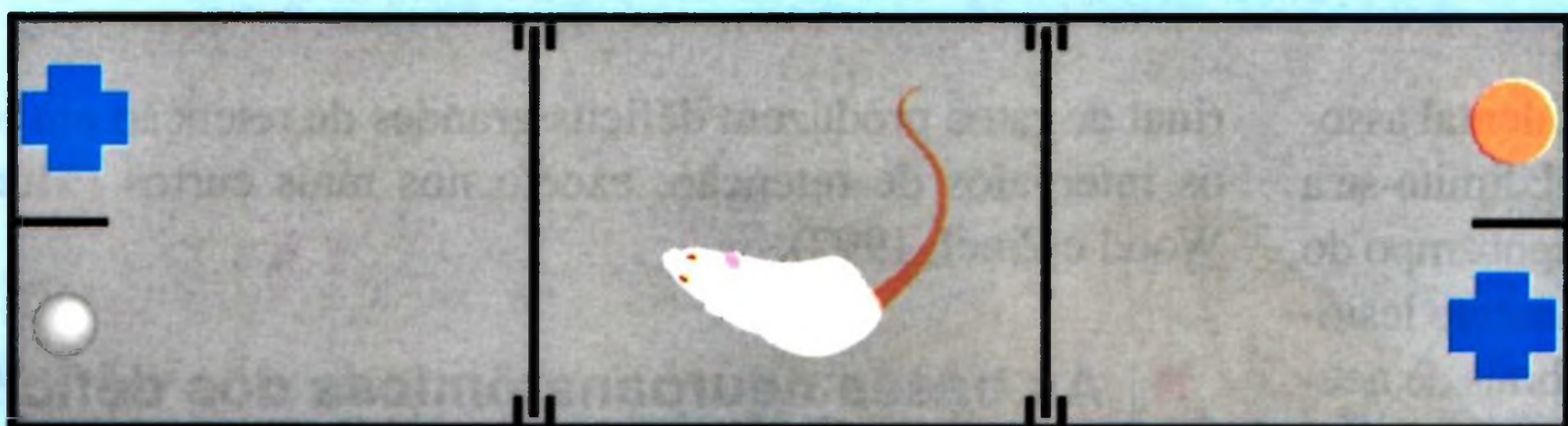
Alimento



O objeto-amostra é removido imediatamente pelo experimentador. Então, o rato permanece no mesmo lado da caixa de Mumby até que passe o período de intervalo (por exemplo, 1 minuto).



A seguir, a outra porta é levantada para expor os dois objetos na outra extremidade. Ratos treinados, lembrando o seu encontro anterior com o objeto-amostra, correm até o objeto novo e o empurram para o lado, e o alimento é liberado no pote exposto. A porta na outra extremidade é fechada atrás do rato.



O rato então corre até o centro da caixa de Mumby, e a porta se fecha atrás dele. A seguir, novos objetos são preparados para a próxima tarefa. Uma vantagem da caixa de Mumby é que os ratos não precisam ser manipulados durante ou entre as provas.

Figura 11.13 A caixa de Mumby e a versão para ratos do teste de amostragem não-coincidente com retardo.

garam a conclusões semelhantes. A remoção cirúrgica bilateral do córtex rinal produziu déficits graves e permanentes de maneira consistente no desempenho no teste de amostragem não-coincidente com retardo e em outros testes de reconhecimento de objetos. Comparativamente, a remoção cirúrgica bilateral do hipocampo produziu déficits moderados ou não produziu nenhum déficit; já a destruição bilateral do corpo amigdalóide não causou nenhum efeito. A Figura 11.15 compara os efeitos de lesões no

córtex rinal com lesões combinadas no hipocampo e no corpo amigdalóide em ratos.

Os relatos recentes de que a memória de reconhecimento de objetos sofre alterações intensas devido a lesões no córtex rinal, mas apenas alterações moderadas devido a lesões no hipocampo, levaram ao ressurgimento do interesse no caso de R.B. Anteriormente neste capítulo, você viu que R.B. ficou amnésico após acidente isquêmico durante cirurgia cardíaca e que análise sub-

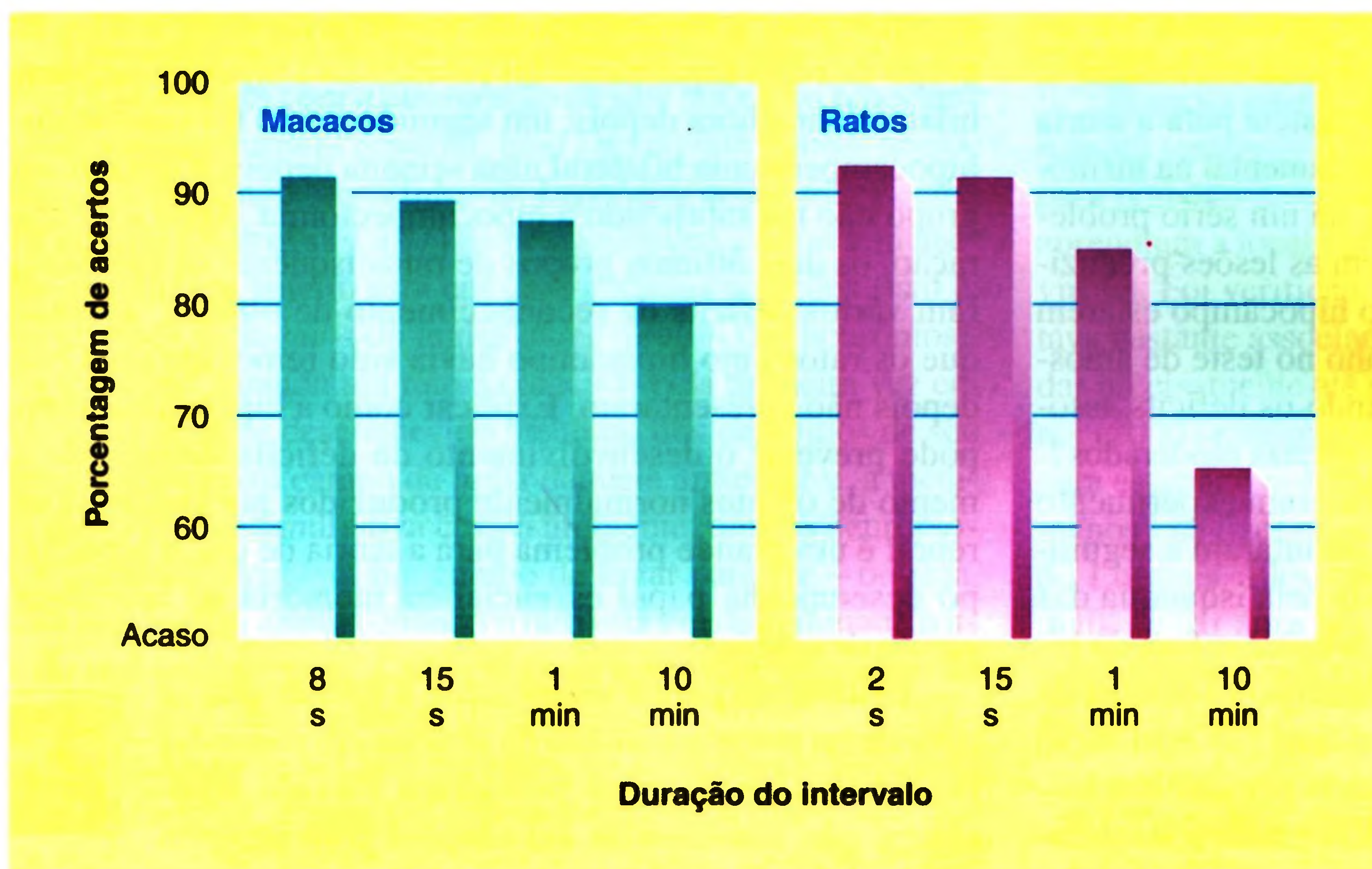


Figura 11.14 Comparação do desempenho de macacos intactos (Zola-Morgan, Squire e Mishkin, 1982) e ratos intactos (Mumby, Pinel e Wood, 1989) no teste de amostragem não-coincidente com retardo.

seqüente de seu cérebro revelou que a perda de células se restringia à camada de células piramidais do subcampo CA1 de seu hipocampo (ver Figura 11.5). Esse resultado foi reproduzido em macacos e ratos. Em macacos (Zola-



Morgan e cols., 1992) e em ratos (Wood e cols., 1993), a isquemia cerebral leva à perda de células piramidais CA1 do hipocampo e a déficits graves no teste de amostragem não-coincidente com retardo.

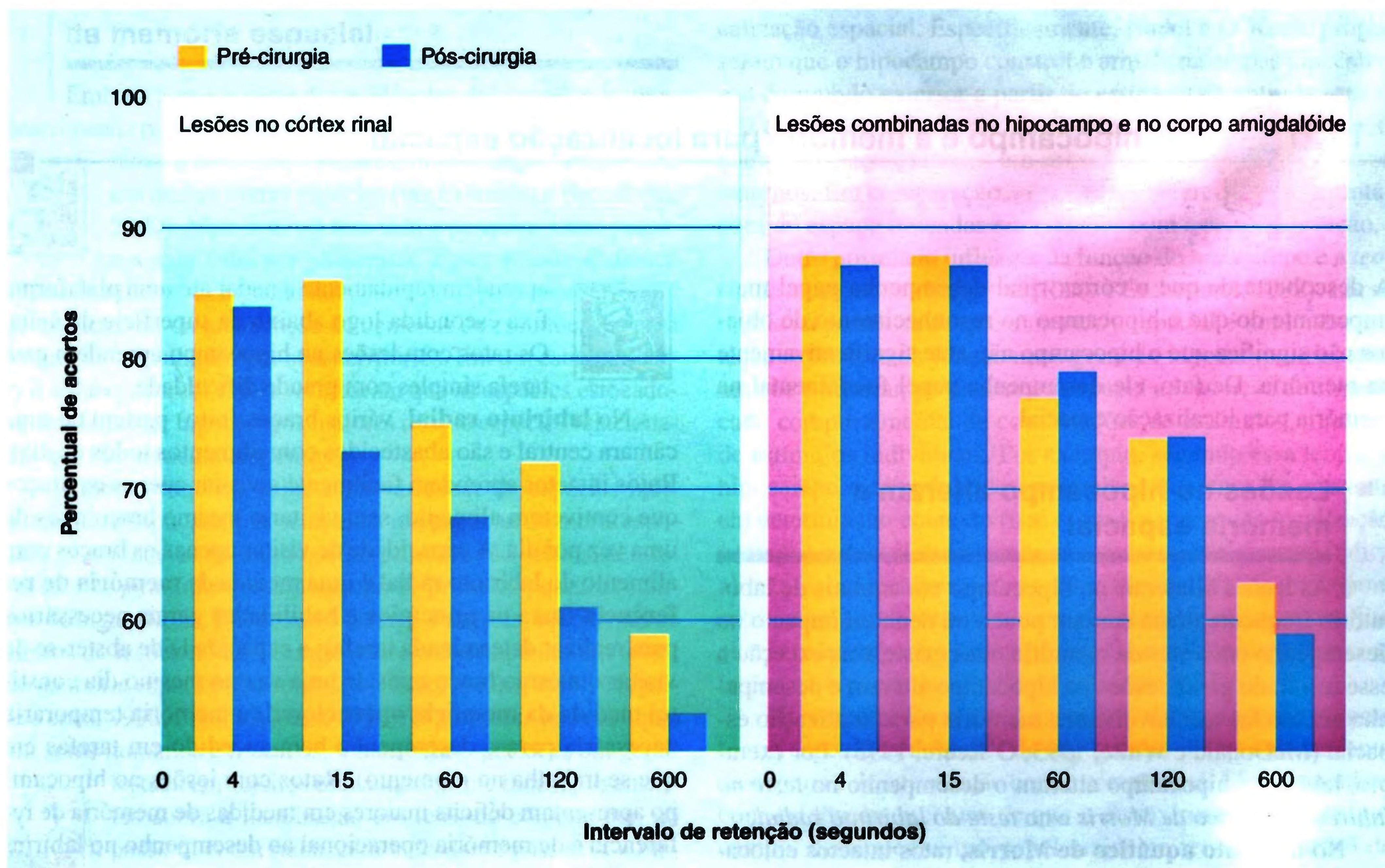


Figura 11.15 Efeitos de lesões no córtex rinal e lesões no hipocampo e no corpo amigdalóide em ratos. As lesões no córtex rinal, mas não no hipocampo e no corpo amigdalóide combinados, produzem déficits graves no desempenho de ratos no teste de amostragem não-coincidente com retardo. (Adaptada de Mumby e Pinel, 1994; Mumby, Wood e Pinel, 1992.)

A relação entre lesões no hipocampo produzidas por isquemias e déficits no reconhecimento de objetos em humanos, macacos e ratos parece constituir forte evidência para a teoria de que o hipocampo desempenha papel fundamental na memória de reconhecimento de objetos. Porém, há um sério problema nessa linha de evidências: como podem as lesões produzidas por isquemias em porção pequena do hipocampo estarem associadas a déficits graves de desempenho no teste de amostragem não-coincidente com retardo quando os déficits associados à remoção total do hipocampo são apenas moderados?

Mumby e colaboradores (1996) conduziram experimento que parece resolver esse paradoxo. Eles levantaram a seguinte hipótese: (1) a hiperatividade produzida pela isquemia das células piramidais CA1 causa lesões em neurônios fora do hipocampo, possivelmente por meio da liberação excessiva de neurotransmissores aminoácidos excitatórios; (2) essa lesão extra-hipocampal não é facilmente detectada por análises histológicas convencionais (isto é, não envolve perda concentrada de células); e (3) essa lesão extra-hipocampal é amplamente responsável pelos déficits no reconhecimento de objetos produzidos por isquemias cerebrais. Mumby e colaboradores defenderam sua hipótese mostrando que a hipocampectomia bilateral na realidade bloqueia o desenvolvimento de déficits produzidos por isquemias sobre o desempenho no teste de amostragem não-coincidente com retardo. Em primeiro lugar, eles produziram isquemia cerebral em ratos, blo-

queando suas artérias carótidas temporariamente. Então, um grupo de ratos isquêmicos foi submetido à hipocampectomia bilateral uma hora depois, um segundo grupo foi submetido à hipocampectomia bilateral uma semana depois, e um terceiro grupo não foi submetido à hipocampectomia. Após a recuperação, os dois últimos grupos de ratos isquêmicos apresentaram vários déficits de reconhecimento de objetos, ao passo que os ratos cujo hipocampo havia sido removido uma hora depois não apresentaram. Explicar como a hipocampectomia pode prevenir o desenvolvimento de déficits de reconhecimento de objetos normalmente produzidos por isquemia cerebral é um grande problema para a teoria de que o hipocampo desempenha papel essencial na memória de reconhecimento de objetos.

Evidências para a teoria sobre o fato de que os déficits no reconhecimento de objetos em pacientes isquêmicos resultam de problemas fora do hipocampo são encontradas em estudos com imagem cerebral funcional. Uma ampla disfunção cerebral é tipicamente observada em áreas intactas do ponto de vista neuroanatômico, que ficam distantes de locais com perda isquêmica de células (Barion, 1989; Fazio e cols., 1992). Como consequência, casos de amnésia produzida por isquemia com perda de células do hipocampo (como o de R.B.) fornecem evidências ambíguas de que o hipocampo desempenha o papel principal no reconhecimento de objetos.



11.6 O hipocampo e a memória para localização espacial

A descoberta de que o córtex rinal desempenha papel mais importante do que o hipocampo no reconhecimento de objetos não significa que o hipocampo não atue significativamente na memória. De fato, ele desempenha papel fundamental na memória para localização espacial.

Lesões no hipocampo alteram a memória espacial

As lesões bilaterais no hipocampo em animais de laboratório frequentemente causam pouco ou nenhum impacto no desempenho em testes de memória, mas existe uma exceção a esse resultado geral: lesões no hipocampo alteram o desempenho em tarefas que envolvam a memória para localização espacial (McDonald e White, 1993; O'Keefe, 1993). Por exemplo, lesões no hipocampo alteram o desempenho no *teste no labirinto aquático de Morris* e no *teste do labirinto radial*.

No **labirinto aquático de Morris**, ratos intactos colocados em vários locais em uma piscina circular com água turva



aprendem rapidamente a nadar até uma plataforma fixa escondida logo abaixo da superfície da água. Os ratos com lesões no hipocampo aprendem essa tarefa simples com grande dificuldade.

No **labirinto radial**, vários braços (oito) partem de uma câmara central e são abastecidos com alimentos todos os dias. Ratos intactos aprendem facilmente a visitar apenas os braços que contiverem alimento, sem visitar o mesmo braço mais de uma vez por dia. A capacidade de visitar apenas os braços com alimento do labirinto radial é uma medida da **memória de referência** (para os princípios e habilidades gerais necessários para realizar determinada tarefa); a capacidade de abster-se de visitar o mesmo braço mais de uma vez no mesmo dia constitui medida da **memória operacional** (a memória temporária necessária para o desempenho bem-sucedido em tarefas em que se trabalha no momento). Ratos com lesões no hipocampo apresentam déficits maiores em medidas de memória de referência e de memória operacional ao desempenho no labirinto radial.

■ Células de lugar do hipocampo

Consistente com a observação de que lesões no hipocampo alteram a memória espacial, há o fato de que muitos neurônios do hipocampo são **células de lugar** (do inglês *place cells*) (O'Keefe e Dostrovsky, 1971) – neurônios que respondem apenas quando um sujeito está em determinadas posições (isto é, nos campos de *lugar* – do inglês *place fields* – dos neurônios). Por exemplo, quando um rato é colocado pela primeira vez em ambiente de teste desconhecido, nenhum dos neurônios de seu hipocampo possui campo de lugar daquele ambiente e, à medida que o rato se familiariza com o ambiente, muitos neurônios hipocampais adquirem um campo de lugar para ele – ou seja, cada um dispara apenas quando o rato está em determinada parte do ambiente de teste. Cada célula de lugar tem um campo de lugar em uma parte diferente do ambiente.

Colocando-se um rato em situação ambígua em ambiente de teste familiar, é possível determinar onde o rato pensa que ele está no caminho que ele toma para chegar ao local do ambiente onde recebeu recompensa anteriormente. Mediante essa estratégia, pesquisadores (O'Keefe e Speakman, 1987; Wilson e McNaughton, 1993) mostraram que o disparo de uma célula de lugar de um rato indica onde o rato “pensa” que ele está no ambiente de teste, e não necessariamente onde ele está na verdade.

■ Estudos comparativos do hipocampo e da memória espacial

Embora a maior parte das evidências de que o hipocampo desempenha papel na memória espacial venha de pesquisas com ratos, o hipocampo parece cumprir função semelhante em muitas outras espécies (ver Colombo e Broadbent, 2000). Mais notável tem sido a pesquisa sobre pássaros que estocam alimentos. Esses pássaros devem apresentar memória espacial fantástica, pois, para sobreviverem, devem lembrar da localização de centenas de esconderijos para o alimento espalhados por seus territórios. Em um estudo, Sherry e colaboradores (1989) verificaram que as espécies estocadoras tendem a ter hipocampus maiores do que espécies relacionadas que não estocam alimentos.

Embora pesquisas sobre uma variedade de espécies indiquem que o hipocampo desempenha um papel na memória espacial, as evidências de estudos com primatas são inconsistentes. As células piramidais do hipocampo de primatas possuem campos de lugar (Rolls, Robertson e George-François, 1995), mas os efeitos de lesões no hipocampo sobre o desempenho em testes de memória espacial são confusos (Henke e cols., 1999; Maguire e cols., 1998; Pigot e Milner, 1993). O problema pode ser que, em seres humanos e macacos, a memória espacial é, em geral, testada em sujeitos estacionários que fazem julgamentos sobre a localização em telas de computador, ao passo que, em ratos, camundongos e pássaros, a memória espacial é estudada em indivíduos que se deslocam por ambientes de teste controlados. Os resultados de dois

estudos recentes, realizados por Maguire e colaboradores, sugerem que isso é verdade.

Primeiramente, Maguire e colaboradores (1998) usaram tomografia por emissão de pósitrons (TEP) para registrar a atividade cerebral à medida que eles aprendiam a localizar-se em uma cidade de realidade virtual. Foi verificado que a ativação do hipocampo direito estava bastante associada a saber onde os lugares estavam e a andar precisamente até eles. Em segundo, Maguire e colaboradores (2000) usaram imagem por ressonância magnética (IRM) para estimar o volume do hipocampo em um grupo de seres humanos que fizeram um treinamento espacial intensivo: taxistas de Londres. Eles verificaram que os taxistas londrinos com mais de 20 anos de experiência apresentavam significativamente mais massa cinzenta na porção posterior do hipocampo do que o normal.



■ Teorias da função do hipocampo

Há muitas teorias sobre a função do hipocampo, todas as quais reconhecem a sua importante função na memória espacial. Vamos dar uma olhada em três delas.

O'Keefe e Nadel (1978) propuseram a **teoria do mapa cognitivo** da função hipocampal. Segundo essa teoria, existem vários sistemas no cérebro especializados na memória para diferentes tipos de informações; a função específica do hipocampo, nesse caso, é o armazenamento de memórias para localização espacial. Especificamente, Nadel e O'Keefe propuseram que o hipocampo constrói e armazena mapas aloctéricos do mundo exterior a partir do estímulo de entrada sensorial que recebe. O termo *alocêntrico* refere-se a representações do espaço baseadas em relações entre objetos e marcos externos. Em comparação, *egocêntrico* refere-se a representações do espaço baseadas em relações com a própria posição.

Outro postulado influente da função do hipocampo é a **teoria da associação configural** (Rudy e Sutherland, 1992). Ela se baseia na premissa de que a memória espacial é uma manifestação específica da função mais geral do hipocampo. Ela afirma que o hipocampo desempenha papel na retenção do significado comportamental de combinações de estímulos, mas não de estímulos individuais. Por exemplo, segundo essa teoria, o hipocampo está envolvido em lembrar que uma luz piscante em determinado contexto (isto é, em determinadas localização e tempo) indica alimento, mas não que uma luz piscante indica alimento independentemente do contexto. Existe um apoio substancial para essa teoria, contudo, também não se conseguiu alterar o desempenho em tarefas configurais não-espaciais com lesões no hipocampo (Bussey e cols., 1998).

Finalmente, Brown e Aggleton (2001) propuseram uma teoria específica do papel do hipocampo no reconhecimento de objetos e de sua relação com o córtex rinal. Eles concordam com evidências recentes de que o córtex rinal, e não o hipocampo, desempenha um papel maior no reconhecimento de arranjos espaciais de objetos, como em um cenário visual (ver Wan, Aggleton e Brown, 1999).



11.7

Onde as memórias são armazenadas?

As evidências sugerem que cada memória é armazenada de forma difusa nas estruturas do cérebro que participaram de sua experiência original (ver Nybert e cols., 2000; Wheeler, Petersen e Buckner, 2000). Este capítulo concentra-se em duas estruturas dos lobos temporais mediais – o hipocampo e o córtex rinal – e em seus papéis na localização espacial e no reconhecimento de objetos, respectivamente. Também, presta-se atenção ao núcleo medial dorsal e ao prosencéfalo basal. As funções mnemônicas dessas estruturas são menos compreendidas, mas elas foram implicadas na memória pelos estudos de pacientes com a síndrome de Korsakoff e com a doença de Alzheimer, respectivamente. Nesta seção, daremos uma breve olhada em cinco outras áreas do cérebro implicadas no armazenamento de memórias: o córtex ífero-temporal, o corpo amigdalóide, o córtex pré-frontal, o cerebelo e o estriado. Veja a Figura 11.16.

O córtex ífero-temporal

Presume-se que certas áreas do córtex sensorial secundário desempenhem importante papel em armazenar memórias sensoriais. Por exemplo, como o **córtex ífero-temporal** (o córtex do lobo temporal inferior) está envolvido na percepção visual de objetos, supõe-se que ele participe do armazenamento de memórias de padrões visuais. Em favor dessa visão, Naya, Yoshida e Miyashita (2001) registraram as respostas de neurônios do córtex ífero-temporal e do córtex rinal enquanto macacos aprendiam a relação entre dois itens em pares de imagens visuais. Quando um par era apresentado, eram registradas primeiramente respostas em neurônios ífero-temporais e depois em neurônios rinais. Todavia, quando os macacos precisaram lembrar do mesmo par, registrou-se atividade em neurônios rinais antes de neurônios ífero-temporais. Naya e colaboradores concluíram que esse padrão invertido de atividade refletiu a recuperação de memórias visuais do córtex ífero-temporal.

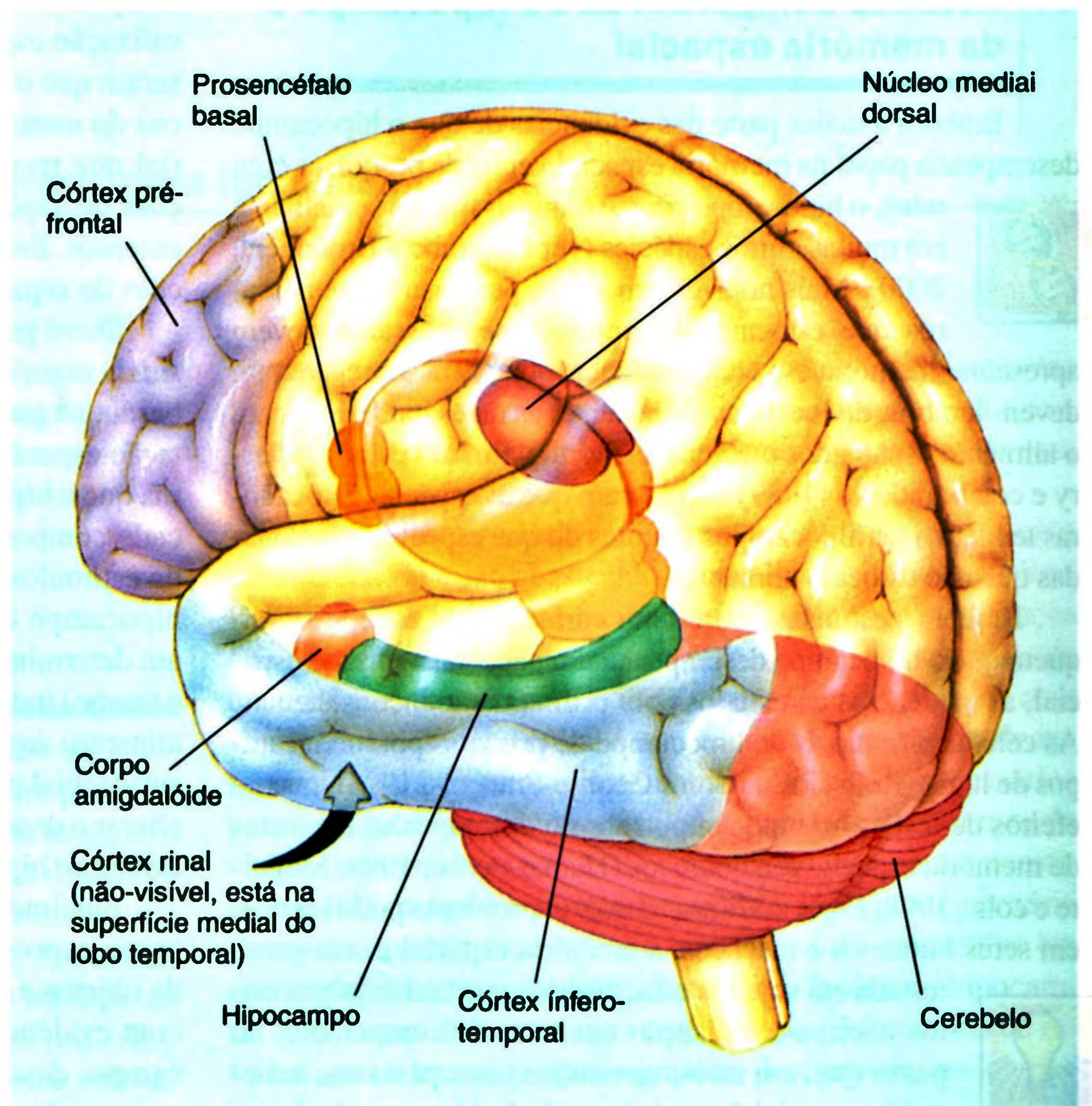


Figura 11.16 As estruturas do cérebro que desempenham funções na memória. Como teria bloqueado a visão das outras estruturas, o estriado não foi incluído. (Ver Figura 3.31.)

■ O corpo amigdalóide

O corpo amigdalóide parece desempenhar uma função na memória do significado emocional das experiências. Ratos com lesões no corpo amigdalóide, ao contrário de ratos intactos, não respondem com medo a estímulos neutros repetidamente seguidos por choques elétricos nos pés (ver LeDoux, 1992). Além disso, Bechara e colaboradores (1995) relataram o caso de paciente neuropsicológico com lesão bilateral no corpo amigdalóide que não conseguia adquirir respostas de sobressalto autonômicas condicionadas para vários estímulos visuais ou auditivos, mas que tinha uma boa memória explícita deles.



■ O córtex pré-frontal

Os pacientes que apresentam lesões no *córtex pré-frontal* não são totalmente amnésicos. Muitas vezes, não apresentam nenhum tipo de déficit em testes de memória convencionais (ver Petrides, 1996). Contudo, eles costumam mostrar déficits de memória para a ordem temporal dos eventos, mesmo quando conseguem lembrar dos eventos assim como déficits na *memória operacional* (a capacidade de manter memórias relevantes enquanto uma tarefa está sendo realizada), (ver Kimberly, D'Esposito e Farah, 1998; Smith, 2000). Como resultado desses dois déficits, os pacientes com lesões no córtex pré-frontal apresentam dificuldade particular para realizar tarefas que envolvam uma série de respostas.

O caso da cozinheira que não conseguia cozinhar

A história de uma paciente com lesão no córtex pré-frontal é bastante conhecida, pois ela era irmã de Wilder Penfield, o famoso neurocirurgião de Montreal. Antes de sua lesão cerebral, ela era uma excelente cozinheira e, depois dela, ainda mantinha todo o conhecimento necessário. Ela lembrava de suas receitas preferidas e de cada técnica de cozimento individual. Todavia, era incapaz de preparar refeições simples porque não conseguia conduzir os vários passos na sequência apropriada (Penfield e Evans, 1935).



O córtex pré-frontal é uma grande estrutura heterogênea, composta de várias áreas anatomicamente distintas, que possuem conexões diferentes e, presumivelmente, funções diferentes. Será que as diferentes áreas do córtex pré-frontal medeiam diferentes tipos de memória operacional – espacial, visual, verbal, e assim por diante? A resposta parece ser “sim e não”. Supõe-se haver regiões do córtex pré-frontal que realizam processos cognitivos fundamentais (por exemplo, atenção e adminis-

tração de tarefas) durante todas as tarefas da memória operacional (Duncan e Owen, 2000; Smith e Jonides, 1999). Contudo, também há regiões do córtex pré-frontal que parecem mediar tipos específicos de memória operacional (Owen, Lee e Williams, 2000; Petrides, 2000; Postle e D'Esposito, 2000).

■ O cerebelo e o estriado

Assim como se presume que as memórias explícitas de experiências sejam armazenadas nos circuitos do cérebro que mediam a sua percepção original, supõe-se que as memórias implícitas da aprendizagem sensório-motora sejam armazenadas em circuitos sensório-motores (ver Salmon e Butters, 1995). A maior parte da pesquisa sobre os mecanismos neurais da memória para tarefas sensório-motoras está concentrada em duas estruturas: o *cerebelo* e o *estriado*.

Acredita-se que o **cerebelo** armazene memórias de habilidades sensório-motoras aprendidas. Seu papel no condicionamento pavloviano da resposta de piscar o olho em coelhos tem sido bastante investigado (ver Daum e Schugens, 1996; Steinmetz, 1998). Nesse paradigma, um som (estímulo condicionado) é tocado pouco antes de um sopro de ar (estímulo não-condicionado) ser soprado no olho. Após algumas vezes, o som começa a provocar a piscadela. A convergência de evidências de estudos da estimulação, do registro e das lesões sugere que os efeitos desse condicionamento são armazenados na forma de alterações no modo em que os neurônios do cerebelo respondem ao som (Kim e Thompson, 1997; Thompson e Krupa, 1994).

Acredita-se que o **estriado** armazene memórias para relações consistentes entre estímulos e respostas – o tipo de memórias que se desenvolvem de forma incremental no decorrer de muitas tentativas (ver White, 1997). Às vezes, essa forma de aprendizagem, baseada no estriado, é chamada de *formação de hábitos* (Jog e cols., 1999).

Um estudo da função estriatal comparou pacientes com a doença de Parkinson, doença em que todos apresentam lesões no estriado, com pacientes que sofriam de lesões no lobo temporal medial. Knowlton, Mangels e Squire (1996) verificaram que os pacientes de Parkinson não conseguiam resolver um problema de discriminação probabilística. O problema consistia de um jogo de “previsão do tempo” em computador, cuja tarefa era prever o tempo corretamente, pressionando uma tecla, indicando chuva ou sol. Eles baseavam suas previsões em cartas apresentadas na tela como estímulo – cada carta tinha probabilidade diferente de levar ao sol. Os pacientes com a doença de Parkinson não melhoraram após 50 tentativas, embora apresentassem memória explícita (consciente) normal do episódio de treinamento. Em comparação, os pacientes amnésicos com lesões no lobo temporal medial ou lesão diencefálica medial apresentaram grande melhora em desempenho, mas não tinham memória explícita de seu treinamento.



11.8

Mecanismos sinápticos de aprendizagem e memória

Por enquanto, este capítulo tem-se concentrado nas estruturas do cérebro humano envolvidas na aprendizagem e na memória, além de focalizar o que acontece quando essas estruturas sofrem lesões. Nesta seção, o nível de análise muda: o foco é transferido para os mecanismos neuroplásticos dessas estruturas, que presumivelmente formam as bases fundamentais da aprendizagem e memória.

O pensamento moderno sobre os mecanismos neurais da memória começou com Hebb (1949). Ele afirmava, de forma tão convincente, que mudanças duradouras na eficiência da transmissão sináptica eram a base da memória de longa duração, que a busca pelas bases neurais da aprendizagem e da memória se concentrou quase exclusivamente na sinapse.

■ Potenciação de longa duração (LTP)

Como a hipótese de Hebb de que facilitações duradouras da transmissão sináptica seriam a base neural da aprendizagem e da memória foi tão influente, houve muita excitação quando esse efeito foi descoberto. Em 1973, Bliss e Løvmø mostraram uma facilitação na transmissão sináptica após estimulação elétrica de alta frequência em neurônios pré-sinápticos. Esse fenômeno é chamado de **potenciação de longa duração**, no inglês, **long-term potentiation**, ou **LTP**.

A LTP foi demonstrada em muitas espécies e em muitas partes de seus cérebros, mas foi estudada com mais frequência no hipocampo de ratos. A Figura 11.17 ilustra as três sinapses do hipocampo em que a LTP é normalmente estudada.

A Figura 11.18 demonstra a potenciação de longa duração em uma camada de células granulares do giro dentado do hipocampo de ratos. Em primeiro lugar, um único pulso de corrente de baixa intensidade foi aplicado na via perforante (a principal via de entrada de estímulos para o giro dentado); a resposta foi registrada por meio de um eletrodo extracelular de registro múltiplo na camada de células granulares do giro dentado do hipocampo. O propósito dessa estimulação inicial foi determinar o nível basal inicial de respostas. Em segundo lugar, uma estimulação de altas frequência e intensidade foi aplicada durante 10 segundos na via perforante para induzir a de LTP. Em terceiro, as respostas das células granulares a pulsos únicos de corrente de baixa intensidade foram medidas novamente após vários intervalos. Fica claro, na Figura 11.18, que a transmissão nas sinapses das células granulares ainda estava potenciada uma semana após a estimulação de alta frequência.

A LTP está entre os fenômenos neurocientíficos mais estudados. Por quê? A razão data de 1949 e da influente teoria da memória de Hebb. As mudanças sinápticas que, segundo a hipótese de Hebb, estariam subjacentes à memória de longa duração parecem ser do mesmo tipo das mudanças que formam a base da LTP.

A LTP tem duas propriedades fundamentais que Hebb propôs como características dos mecanismos fisiológicos da aprendizagem e da memória. Em primeiro lugar, ela pode durar muito tempo – por muitas semanas após estimulações múltiplas. Em segundo, a potenciação de longa duração apenas se desenvolve se ao disparo do neurônio pré-sináptico seguir-se o disparo do neurônio pós-sináptico. Ela não ocorre quando o neurônio pré-sináptico dispara e o pós-sináptico não. Também não ocorre quando o neurônio pré-sináptico não dispara e o pós-sináptico dispara (Kelso, Ganong e Brown, 1986; Sastry, Goh e Auyeung, 1986). A *co-ocorrência* de disparos nas células pré-sinápticas e pós-sinápticas é reconhecida atualmente como o fator crítico na LTP. O pressuposto de que a co-ocorrência é uma necessidade fisiológica para a aprendizagem e a memória frequentemente é chamada de *postulado da aprendizagem de Hebb*.

Evidências adicionais para a idéia de que a LTP está relacionada com os mecanismos neurais da aprendizagem e da memória partem de várias observações: (1) a LTP pode ser produzida por níveis baixos de estimulação que imitam a atividade neural normal; (2) os efeitos da LTP são mais proeminentes em estruturas implicadas na aprendizagem e na memória, como o hipocampo; (3) o condicionamento comportamental pode produzir mudanças semelhantes à LTP no hipocampo (Iriki e cols., 1989); (4) muitas drogas que influenciam a aprendizagem e a memória exercem efeitos paralelos sobre a LTP (Brown e cols., 1988; Skelton e cols., 1987); (5) a indução de LTP máxima bloqueia a aprendizagem em um labirinto aquático de Morris até que ela tenha diminuído (Castro e cols., 1989); (6) camundongos mutantes que apresentam pouca LTP no hipocampo têm dificuldade para aprender a movimentar-se no labirinto aquático de Morris (Silva e cols., 1992); e (7) a LTP ocorre em sinapses específicas que participam da aprendizagem e da memória em sistemas nervosos de invertebrados simples (Johnston, 1997; Lin e Glanzman, 1994; Murphy e Glanzman, 1997). Ainda assim, é importante ter em mente que todas essas evidências são indiretas e que a LTP induzida no laboratório por estimulação elétrica é apenas uma caricatura dos eventos celulares sutis que regem a aprendizagem e a memória (ver Cain, 1997; Eichenbaum, 1996; Shors e Matzel, 1997).

■ Indução da LTP: aprendizagem

A LTP foi estudada de forma mais ampla em sinapses cujo receptor NMDA é mais proeminente. O **receptor NMDA** (N-metil-D-aspartato) é um receptor para **glutamato** – o principal neurotransmissor excitatório do cérebro. O receptor NMDA tem propriedade especial; ele não responde de forma máxima, a menos que dois eventos ocorram simultaneamente: o glutamato deve conectar-se a ele, e o neurônio pós-sináptico já

deve estar parcialmente polarizado. Esse requisito duplo parte do fato de que os canais de cálcio ligados aos receptores NMDA permitem que apenas pequenos números de íons de cálcio entrem no neurônio, a menos que o neurônio já esteja despolarizado quando o glutamato se liga ao receptor. O influxo de íons de cálcio desencadeia potenciais de ação e a cascata de eventos no neurônio pós-sináptico que induz a LTP. O estudo do influxo de cálcio foi bastante facilitado pelo desenvolvimento de *técnicas de visualização óptica* (ver Figura 11.19).

Importante característica da indução da LTP em sinapses glutaminérgicas encontra-se na natureza do receptor NMDA e no requisito de co-ocorrência da LTP. Essa característica não é óbvia na condição experimental normal, que não é natural, na qual a LTP é induzida por estimulação de altas frequência e intensidade, que sempre ativa os neurônios pós-sinápticos por meio de grande somação temporal e espacial. Contudo, quan-

do uma estimulação mais natural de baixa intensidade é aplicada, os neurônios pós-sinápticos não disparam e, assim, a LTP não é induzida – a menos que os neurônios pós-sinápticos já estejam parcialmente despolarizados, de modo que os seus canais de cálcio se abram bastante quando o glutamato se liga aos seus receptores NMDA.

O requisito de que os neurônios pós-sinápticos estejam parcialmente despolarizados quando o glutamato se liga a eles é uma característica extremamente importante da LTP, pois permite que as redes neurais aprendam associações. Deixe-me explicar. Se um neurônio glutaminérgico fosse disparar sozinho e liberar o seu neurotransmissor de glutamato em uma sinapse para os receptores NMDA de neurônio pós-sináptico, não haveria potenciação da transmissão naquela sinapse, pois a célula pós-sináptica não dispararia. Contudo, se o neurônio pós-sináptico fosse parcialmente despolarizado por estímulos

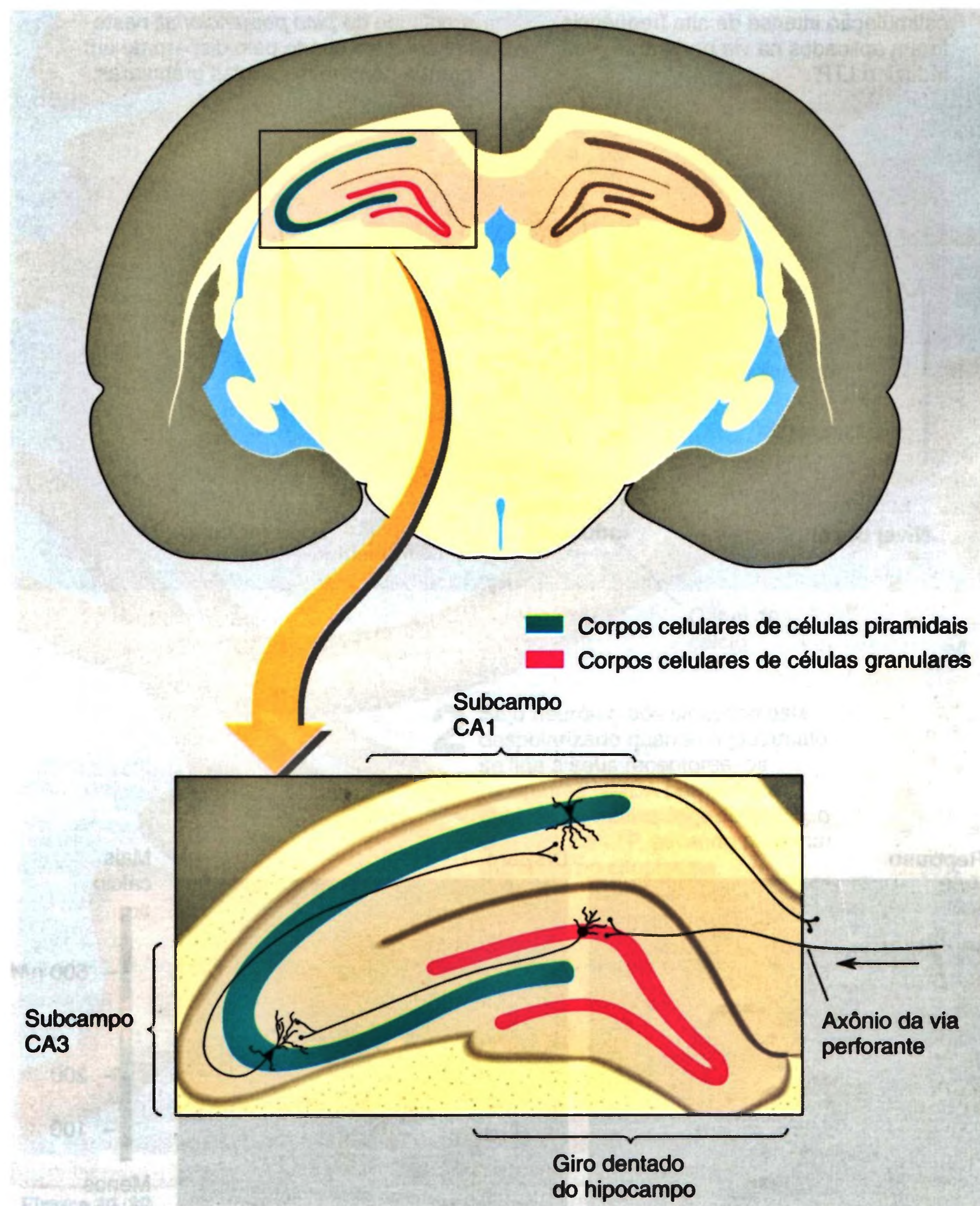
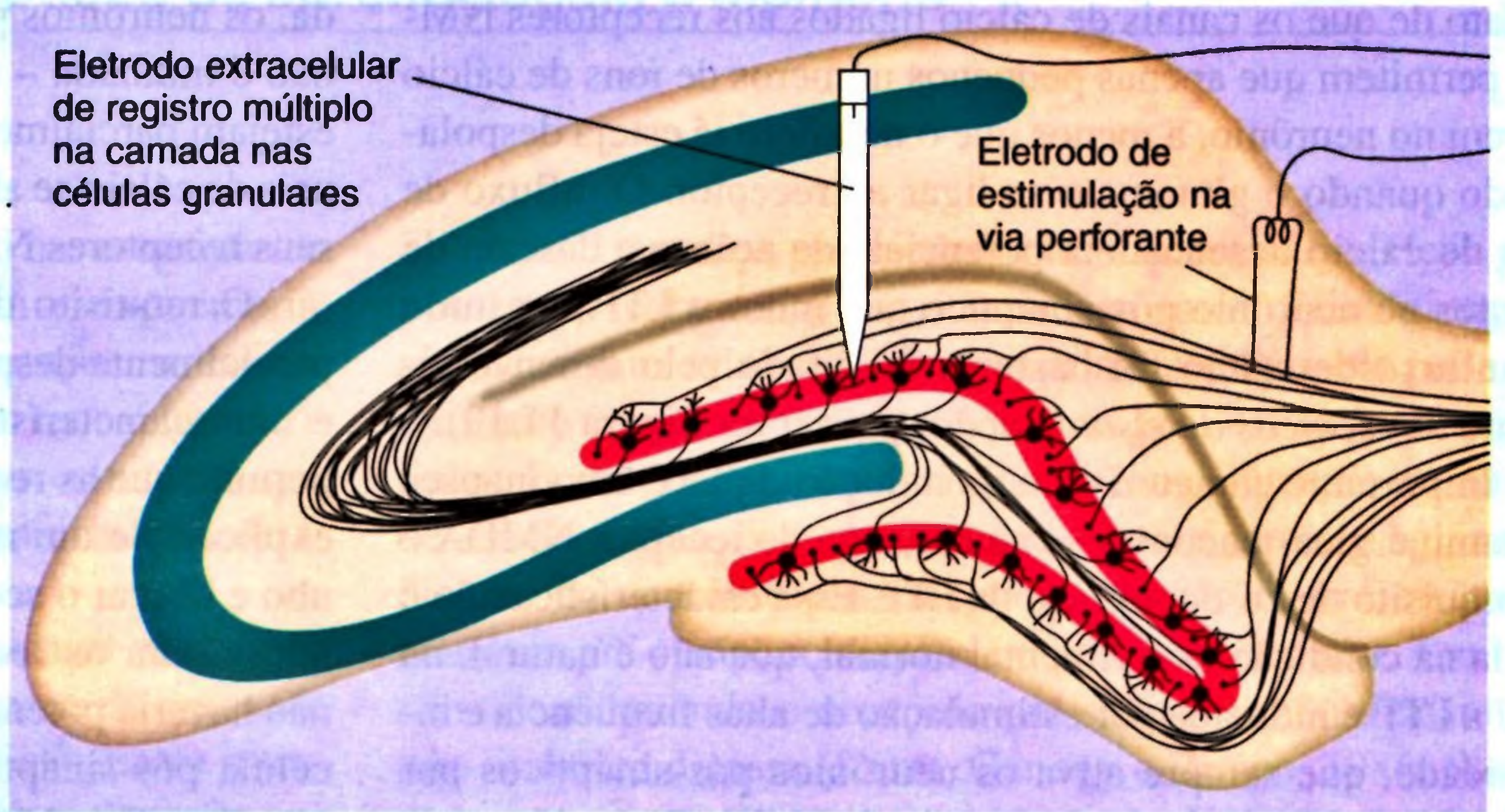


Figura 11.17 Corte de tecido do hipocampo de rato que ilustra as três sinapses onde a potenciação de longa duração é mais comumente estudada: (1) a sinapse da célula granular do dentado, (2) a sinapse da célula piramidal CA3 e (3) a sinapse da célula piramidal CA1.



Um único pulso de estimulação foi aplicado na via perforante, e a resposta basal foi registrada por eletrodo extracelular na camada de células granulares. Então, vários pulsos de estimulação intensa de alta frequência foram aplicados na via perforante para induzir a LTP.

Um único pulso de estimulação foi administrado 1 dia depois e novamente 1 semana depois para avaliar a magnitude e a duração da potenciação. A medida usual da LTP é a maior amplitude do *pico populacional*; neste caso, o pico criado pelo disparo de um grande número de células granulares.

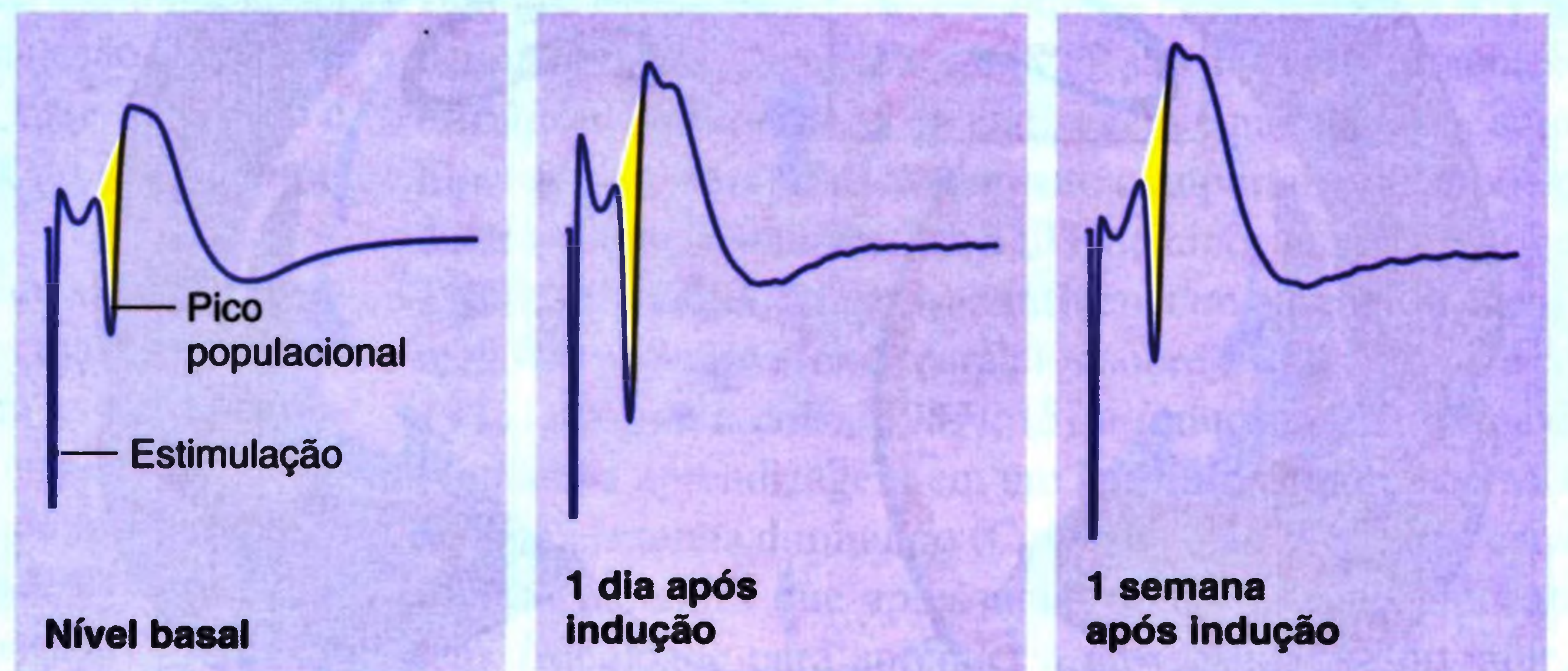


Figura 11.18 A LTP na camada de células granulares do giro dentado do hipocampo de rato. (Cortesia de Michael Corcoran, Departamento de Psicologia, Universidade de Saskatchewan.)

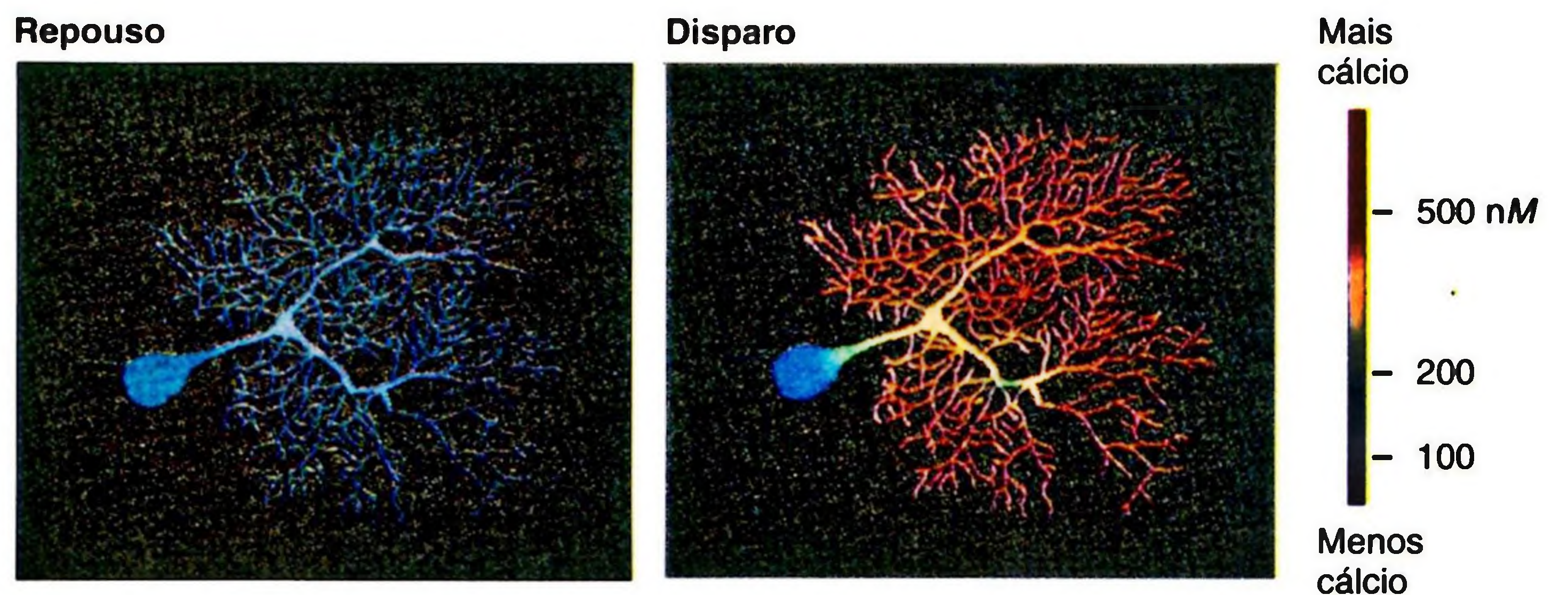


Figura 11.19 Influxo de íons de cálcio em neurônios ativos. Este influxo pode ser visualizado com técnicas microfluorométricas. Observe que o maior influxo (medido em nanomolares) ocorre nas ramificações terminais dos axônios. (Cortesia de Tank e cols., 1988.)

de entrada de outros neurônios quando o neurônio pré-sináptico disparasse, a ligação do glutamato aos receptores NMDA abriria bastante os canais de cálcio, um fluxo de íons de cálcio entraria no neurônio pós-sináptico, e a transmissão sináptica entre o neurônio pré-sináptico e o pós-sináptico seria potencializada. Conseqüentemente, o requisito de co-ocorrência e a dependência dos receptores NMDA da ligação simultânea e da despolarização parcial significam que, sob condições naturais, a facilitação sináptica registra o fato de que houve atividade simultânea em, pelo menos, dois estímulos de entrada convergentes no neurônio pós-sináptico – como seria produzido pela

apresentação “simultânea” de outro condicionado e de outro não-condicionado.

Os mecanismos exatos pelos quais o influxo de cálcio induz a LTP não estão claros. Contudo, evidências substanciais apontam para o fato de o cálcio exercer seus efeitos ativando *proteínas quinases* (uma classe de enzimas que influencia muitas reações químicas da células) no citoplasma neuronal (ver Grant e Silva, 1994; Linden e Routtenberg, 1989). Um achado consistente foi que os inibidores de proteína quinase bloqueiam a indução da LTP (ver Bashir e Collingridge, 1992). A Figura 11.20 resume a indução da LTP mediada por receptores NMDA.

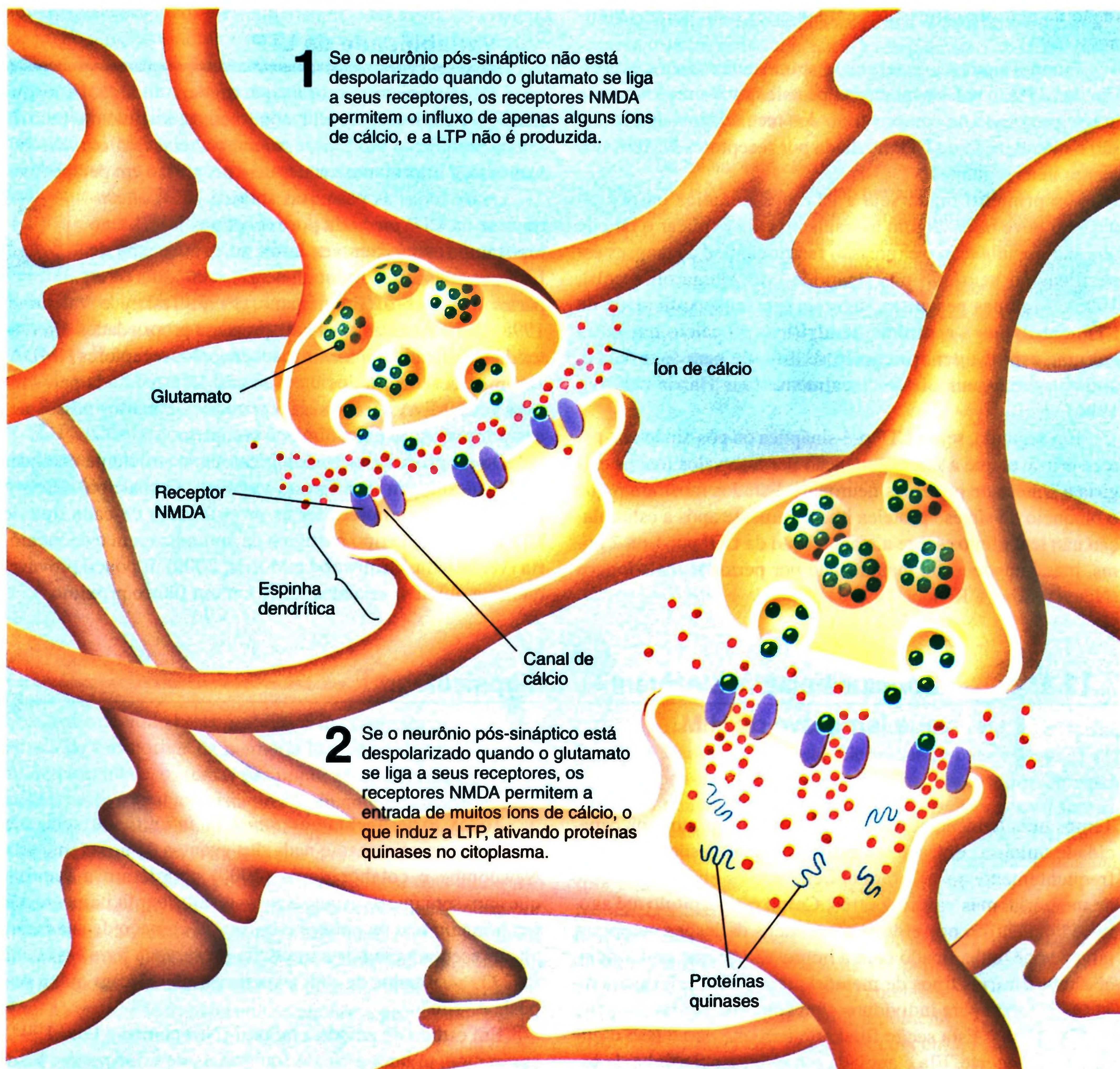


Figura 11.20 A indução da LTP mediada por receptores NMDA.

■ Manutenção e expressão da LTP: memória

Embora haja um consenso de que os eventos químicos que induzem a LTP ocorram em neurônios pós-sinápticos, ainda não está claro se os mecanismos responsáveis pela manutenção e pela expressão da LTP são pré-sinápticos ou pós-sinápticos (Edwards, 1995). Será que a manutenção e a expressão da LTP dependem de mudanças em neurônios pré-sinápticos que aumentem a sua liberação do neurotransmissor ou de mudanças em neurônios pós-sinápticos que aumentem a sua resposta ao neurotransmissor? A dificuldade em responder essa questão parte da atual dificuldade para medir a liberação de neurotransmissores em sinapses individuais (Malinow, 1994).

Embora ainda não esteja claro se a manutenção e a expressão da LTP são pré-sinápticas ou pós-sinápticas, recentemente houve progresso na compreensão dos mecanismos de expressão e manutenção da LTP mediada por receptores NMDA nos quatro itens seguintes.

Em primeiro lugar, seja a LTP pré-sináptica ou pós-sináptica, deve haver algum mecanismo para explicar o fato de que sua manutenção e expressão restringem-se a sinapses específicas no neurônio pós-sináptico (ver Malgaroli e cols., 1995). Algumas pesquisas sugerem que a especificidade da LTP é atribuída a **espinhas dendríticas**. O cálcio que entra em uma espinha dendrítica não se difunde para fora dela e, assim, exerce seus efeitos localmente (ver Harris e Kater, 1994).

Em segundo, seja a LTP pré-sináptica ou pós-sináptica, parece provável que a sua manutenção por intervalos longos exigiria a síntese de proteínas neuronais. Estudos mostraram que o bloqueio da síntese proteica imediatamente após a estimulação não tem efeitos sobre a manutenção da LTP por 1 ou 2 horas, mas impede a sua manutenção por períodos mais longos (Nguyen, Abel e Kandel, 1994).

Em terceiro, se a manutenção e a expressão da LTP são pré-sinápticas e a sua indução é pós-sináptica, deve haver algum sinal que volte do neurônio pós-sináptico para o pré-sináptico. Evidências sugerem que o gás solúvel neurotransmissor **óxido nítrico** cumpra essa função. Ele parece ser sintetizado no neurônio pós-sináptico em resposta ao influxo de cálcio e se difundir por meio do botão pré-sináptico (ver Harris, 1995; Larkman e Jack, 1995).

Por fim, estudos documentaram mudanças estruturais em sinapses que estão participando do armazenamento da LTP. Por exemplo, vários estudos têm mostrado que o número de sinapses entre determinados axônios e dendritos aumenta após a indução da LTP (Stewart e cols., 2000; Toni e cols., 1999).

■ Variabilidade da LTP

Os mecanismos neurais que regem a indução, a manutenção e a expressão da LTP atualmente constituem o foco de muita pesquisa e um progresso substancial está em marcha. Contudo, é importante manter esse progresso em perspectiva.

Quase todas as pesquisas sobre a LTP concentram-se na LTP mediada por receptores NMDA no hipocampo, mas cada vez mais, surgem relatos de LTP em sinapses não-glutaminérgicas em diferentes partes do cérebro (Buonomano, 1999; Teskey e Valentine, 1998). A LTP nessas sinapses apresenta propriedades diferentes das verificadas na forma mediada pelos receptores NMDA. Assim, a descoberta dos mecanismos LTP mediada pelos receptores NMDA apenas será o primeiro de muitos passos necessários rumo ao entendimento completo.

Do ponto de vista psicológico, não é suficiente entender a LTP, mesmo em suas formas variáveis. O principal objetivo psicológico é compreender as propriedades de cada tipo de LTP e como cada tipo participa da aprendizagem e da memória (ver Martin, Grimwood e Morris, 2000). É pouco provável que este objetivo seja alcançado em um futuro próximo.



11.9

Conclusão: amnésia infantil e o biopsicólogo que lembrava de H.M.

Temos uma tendência a pensar na memória como uma capacidade unitária. Entretanto, indivíduos com lesões cerebrais frequentemente apresentam déficits graves em um processo de memória, mas não em outros. Como este capítulo até agora se concentrou nos efeitos amnésicos de lesões cerebrais, talvez você tenha ficado com a impressão de que as dissociações entre vários tipos de memória têm pouca relevância direta para indivíduos com cérebros saudáveis intactos. Esta seção final enfatiza que não é isso o que ocorre. Ela é apoiada em interessante linha de experimentos e em estudo de caso provocativo.



Todos experimentamos *amnésia infantil*, ou seja, não lembramos praticamente nada dos eventos de nossa infância. Newcombe e colaboradores (2000) abordaram a seguinte questão: será que as crianças normais que explicitamente não lembram ou não reconhecem coisas do começo de sua infância apresentam memória implícita preservada para essas coisas? Os resultados de dois experimentos indicam que a resposta é “sim”.

Em estudo de amnésia infantil (Newcombe e Fox, 1994), apresentou-se uma série de fotografias de crianças em idade pré-escolar a outras crianças, algumas das quais haviam sido

suas colegas no maternal. Os sujeitos reconheceram alguns de seus ex-colegas. Contudo, lembrando explicitamente de um colega ou não, elas apresentavam, de modo consistente, grande resposta de condutividade na pele quando olhavam as fotos.

Em um segundo estudo de amnésia infantil, Drummey e Newcombe (1995) usaram uma versão moderna do teste das imagens incompletas. Eles mostraram uma série de desenhos para crianças de três e cinco anos e para adultos. Três meses depois, a memória para esses desenhos foi avaliada, solicitando-se que eles os identificassem, juntamente com desenhos-controle, da forma mais rápida possível. Os desenhos inicialmente estavam fora de foco, mas ficaram progressivamente mais nítidos. Após esse teste de memória implícita, perguntou-se quais desenhos eles lembravam já ter visto. As crianças de cinco anos e os adultos apresentaram melhor memória explícita do que as de três anos, ou seja, era mais provável que lembrassem já ter visto os desenhos da série original. Contudo, todos os três grupos apresentaram memória implícita substancial: todos conseguiram identificar mais rapidamente os desenhos que já haviam visto, mesmo quando não tinham lembrança consciente disso.

Este capítulo começou com o caso de H.M. e termina com o caso de R.M., que é um dos mais irônicos que já encontrei, razão pela qual o guardei para o final do capítulo. R.M. é um biopsicólogo e, como você verá, sua vocação desempenhou importante papel em um de seus sintomas.

Hoje R.M. está completamente recuperado e contempla o que consegue lembrar de sua experiência com alívio e com um sentimento de empatia por H.M. Ao contrário de H.M., R.M. foi absolvido, mas sua experiência permitiu que compreendesse melhor a situação dos amnésicos, como H.M., que estão cumprindo sentenças perpétuas.

O caso de R.M., o biopsicólogo que lembrava de H.M.

R.M. caiu e bateu com a cabeça enquanto esquiava. Quando recuperou a consciência, estava sofrendo de amnésia retrógrada e anterógrada. Por várias horas, ele conseguia lembrar de apenas poucos eventos de sua vida antes do acidente. Ele não conseguia lembrar se era casado, onde morava ou onde trabalhava. Ele havia perdido a maior parte de sua memória episódica.

Além disso, muitas das coisas que lhe aconteceram nas horas seguintes ao acidente eram esquecidas assim que ele desviava a sua atenção. Por exemplo, no carro a caminho do hospital, R.M. conversou com uma pessoa sentada ao seu lado – o amigo de um amigo com quem havia esquiado o dia todo. Porém, cada vez que a sua atenção era desviada para outra coisa – por exemplo, para um cenário de montanha – ele esquecia completamente a pessoa e as suas conversas, e se apresentava outra vez.

Este foi um caso clássico de amnésia pós-traumática. Como H.M., R.M. estava preso no presente, com apenas um passado nebuloso e, aparentemente, nenhum futuro. A ironia da situação era que, durante aquelas poucas horas, quando R.M. conseguia lembrar de poucos dos eventos de sua própria vida, seus pensamentos divagavam de forma repetida para uma memória semântica – a memória de uma pessoa sobre a qual ele lembrava ter aprendido em seu turvo passado. No meio do nevoeiro, ele lembrava de H.M., seu companheiro prisioneiro do presente, e se perguntava se o mesmo destino esperava por ele.

Temas



Como este capítulo baseou-se quase inteiramente no estudo de transtornos da memória humana e de seus modelos animais, os temas das implicações clínicas e da perspectiva evolucionista predominaram. O estudo clínico dos transtornos de memória, por enquanto, tem sido uma rua de mão única: aprendemos muito sobre a memória e seus mecanismos neurais estudando pacientes amnésicos, mas ainda não aprendemos o suficiente para tratar problemas de memória.

O tema da neurociência cognitiva surgiu frequentemente neste capítulo. Contudo, métodos modernos de imagem cerebral funcional estão começando a desempenhar papel importante no estudo de transtornos de memória produzidos por lesões cerebrais.

Finalmente, o ícone indicando a reflexão sobre a biopsicologia marcou vários pontos do capítulo onde seria particu-

Revisitados

larmente importante para você pensar de forma clara e cuidadosa. Ele advertia para que você (1) pensasse sobre as limitações dos estudos de caso,

(2) não pensasse na memória como um processo unitário, (3) entendesse a dificuldade em distinguir efeitos anterógrados e retrógrados quando os transtornos têm início gradual (por exemplo, a síndrome de Korsakoff), (4)

reconhecesse que casos de isquemia cerebral (por exemplo, o de R.B.) não proporcionam evidências conclusivas do papel do hipocampo na memória, e (5) entendesse que, embora a LTP seja um fenômeno diverso, a maioria das pesquisas concentra-se na LTP mediada por receptores NMDA no hipocampo.

NO CD



Procurando mais informações sobre os tópicos deste capítulo? Para leitura adicionais recomendadas, ver *Hard Copy* para o Capítulo 11.

On-line

- <http://www.exploratorium.edu/memory/> Esta é uma série interessante de páginas sobre a memória, incluindo uma dissecação do cérebro de ovelha e *links* para aulas *on-line* sobre vários aspectos da memória e da amnésia.
- <http://www.alzheimers.org/rmedia/mediaroom.htm> Este *site* apresenta uma série de *links* de multimídia para aulas e animações ilustrando vários aspectos da doença de Alzheimer de início precoce e tardio.

- http://www.sciam.com/askexpert_question.cfm?articleID=00063821-7519-1C71-9EB7809EC588F2D7&ca+ID=3&topicID=12 A *Scientific American* apresenta uma visão geral do que é uma concussão e de como ela pode afetar o cérebro e o comportamento.

Pense a respeito

1. O estudo da anatomia da memória percorreu longo caminho desde o infortúnio de H.M. Que tipo de avanços você acha que serão obtidos na próxima década?
2. Usando exemplos de sua própria experiência, compare a memória implícita com a memória explícita.
3. Quais são as vantagens e limitações dos modelos animais da amnésia? Compare a utilidade dos modelos de macacos e ratos.
4. A LTP é um dos fenômenos neurocientíficos mais estudados. Por quê?
5. Os estudos de caso desempenham papel particularmente importante no estudo da memória. Discuta.

NO CD



Estudando para um exame? Experimente os *Practice Tests* para o Capítulo 11.

Palavras-chave

Amnésia anterógrada (p. 288)
 Amnésia diencefálica medial (p. 292)
 Amnésia do lobo temporal medial (p. 290)
 Amnésia global (p. 289)
 Amnésia pós-traumática (p. 294)
 Amnésia retrógrada (p. 288)
 Aprendizagem (p. 287)
 Caixa de Mumby (p. 301)
 Camada de células piramidais (p. 292)
 Células de lugar (*place cells*) (p. 305)
 Cerebelo (p. 307)
 Choque eletroconvulsivo (p. 295)
 Consolidação da memória (p. 289)

Corpo amigdalóide (p. 288)
 Córtex ífero-temporal (p. 306)
 Córtex rinal (p. 300)
 Engrama (p. 297)
 Espinhas dendríticas (p. 312)
 Estriado (p. 307)
 Glutamato (p. 308)
 Hipocampo (p. 288)
 Isquemia cerebral (p. 292)
 Lobectomia (p. 288)
 Lobectomia temporal medial bilateral (p. 288)
 Lobotomia (p. 288)
 Memória (p. 287)
 Memória de referência (p. 304)
 Memória operacional (p. 304)
 Memórias episódicas (p. 291)

Memórias explícitas (p. 290)
 Memórias implícitas (p. 290)
 Memórias semânticas (p. 291)
 Núcleos mediais dorsais (p. 292)
 Óxido nítrico (p. 312)
 Potenciação de longa duração (LTP) (p. 308)
 Prosencéfalo basal (p. 294)
 Receptor NMDA (p. 308)
 Repetição de dígitos (*digit span*) (p. 288)
 Síndrome de Korsakoff (p. 292)
 Subcampo CA1 (p. 292)
 Teoria do mapa cognitivo (p. 305)
 Teste das imagens incompletas (p. 289)

Teste de amostragem não-coincidente com retardo (p. 299)
 Teste do labirinto aquático de Morris (p. 304)
 Teste do labirinto radial (p. 304)
 Testes de repetição com *priming* (p. 290)

NO CD



Precisa de ajuda para estudar os termos fundamentais deste capítulo? Veja os lembretes eletrônicos para o Capítulo 11.

12

Capítulo



Fome, ingestão de alimentos e saúde

Por que tantas pessoas comem demais?

- 12.1 Digestão e fluxo de energia
- 12.2 Teorias da fome e da ingestão de alimentos: *set points* versus incentivos positivos
- 12.3 Fatores que determinam o que, quando e o quanto comemos
- 12.4 Pesquisas fisiológicas sobre a fome e a saciedade
- 12.5 Regulação do peso corporal: *set points* versus *settling points*
- 12.6 Obesidade humana
- 12.7 Anorexia nervosa

Ingerir alimentos é um comportamento que interessa a praticamente todas as pessoas. Todos comemos, e a maioria de nós tira grande prazer disso. Porém, para muitas pessoas, comer se torna fonte de sérios problemas pessoais e de saúde.

A maioria dos problemas de saúde relacionados com a ingestão de alimentos está associada a comer demais. Por exemplo, mais da metade da população adulta dos Estados Unidos preenche os critérios atuais da obesidade clínica, qualificando esse problema como *status* epidêmico. Os custos financeiros e pessoais são enormes. Anualmente, nos Estados Unidos, 45 bilhões de dólares são gastos para tratar transtornos relacionados com a obesidade. No mesmo plano, os dias de trabalho perdidos custam outros 23 bilhões, e 33 bilhões são gastos em produtos e serviços destinados à perda de peso. Além disso, a cada ano, estima-se que 300 mil cidadãos norte-americanos morram em decorrência de transtornos causados por comer demais (por exemplo, diabetes, hipertensão, doenças cardiovasculares e algumas formas de câncer). Embora os Estados Unidos costumem ditar as tendências em relação ao hábito de comer demais e à obesidade, muitos outros países não ficam tão atrás.

Ironicamente, à medida que a ingestão excessiva de alimentos e a obesidade atingiram proporções epidêmicas, houve aumento de transtornos associados com comer muito pouco.

Por exemplo, cerca de 3% dos adolescentes norte-americanos sofrem de *anorexia nervosa*, que é fatal em alguns casos.

A mensagem é clara: em algum ponto de sua vida, você ou alguém que conhece irá sofrer de algum transtorno alimentar.

Os grandes aumentos nos níveis de obesidade e de outros transtornos relacionados com a ingestão de alimentos durante as últimas décadas em muitos países apresentam nítido contraste com a idéia que a maioria das pessoas tem sobre a fome e a alimentação. A maioria delas – suponho que isso inclua você – acredita que a fome e a ingestão de alimentos são desencadeados quando os recursos energéticos do corpo caem abaixo de um nível adequado, ou *set point*: as pessoas entendem que muitos fatores influenciam a fome e a ingestão de alimentos, mas elas supõem que o sistema da fome e da ingestão de alimentos evoluiu para suprir o corpo com a quantidade exata de energia.

A incompatibilidade da idéia de *set point* com a atual epidemia de transtornos alimentares é o foco deste capítulo. Se todos temos sistemas de fome e de ingestão de alimentos cuja função primária é manter os recursos energéticos em níveis ótimos, os transtornos alimentares deveriam ser raros. O fato de serem tão comuns sugere que a fome e a ingestão são regulados de alguma outra forma.

As primeiras seções deste capítulo examinam algumas das características fundamentais da fome e da ingestão de alimentos: a partir disso, deriva-se uma forma diferente de pensar sobre a fome, a ingestão e a saúde. De posse dessa nova perspectiva, iremos reexaminar os problemas clínicos da obesidade e da anorexia nervosa nas seções finais. Este capítulo proporciona a você novas revelações de grande relevância pessoal. Isso eu garanto.

Antes que passemos ao corpo do capítulo, gostaria que você fizesse uma pausa para considerar um estudo de caso (Rozin e cols., 1998). O que um paciente severamente amnésico faria se lhe fosse oferecida nova refeição logo após terminar de comer? Se a sua fome e a sua ingestão de alimentos fossem controlados por *set points* energéticos, ele recusaria a segunda refeição. Será que isso aconteceu?

NO CD
No módulo *Thinking about Hunger*, Pinel lhe dá as boas-vindas a este capítulo e fala de uma concepção errônea comum a respeito da fome que sentimos na hora das refeições.

O caso do homem que esqueceu de não comer

R.H. era um homem de 48 anos cujo progresso na pós-graduação foi interrompido pelo desenvolvimento de uma amnésia severa para a memória explícita de longa duração. Sua amnésia era semelhante em padrão e gravidade à de H.M., que você conheceu no Capítulo 11. Um exame de RM revelou lesões bilaterais nos seus lobos temporais mediais.



As refeições oferecidas a R.H. eram selecionadas com base em entrevistas, sobre os alimentos dos quais gostava: filé à parmigiana (em torno de 750 calorias) e todo o suco de maçã que desejasse. Em determinada ocasião, ofereceu-se uma segunda refeição a ele, 15 minutos após haver comido a primeira, e ele a comeu. Quando se ofereceu uma terceira refeição 15 minutos depois, ele a comeu também. Quando recebeu a quarta refeição, ele a rejeitou, dizendo que o seu “estômago estava um pouco cheio”.

Então, alguns minutos depois, R.H. anunciou que ia sair para caminhar e comer alguma coisa. Quando perguntaram o que ele comeria, a resposta foi “filé à parmigiana”. Claramente, a fome de R.H. (isto é, sua motivação para comer) não estava associada ao déficit de energia.

12.1 Digestão e fluxo de energia

O principal propósito da alimentação é suprir o corpo com a energia de que ele precisa para sobreviver e funcionar. Esta seção apresenta breve visão geral dos processos em que o alimento é digerido, armazenado e convertido em energia.

O *trato gastrintestinal* e o processo de digestão são ilustrados na Figura 12.1. A **digestão** é o processo gastrintestinal de decompor o alimento e de absorver seus constituintes para dentro do corpo. Para compreender os fundamentos da digestão, deve-se considerar o corpo sem suas protuberâncias, como um simples tubo vivo, com um orifício em cada ponta. Para suprir-se com energia e outros nutrientes, o tubo coloca alimento por um de seus orifícios – normalmente o que possui dentes – e o transporta ao longo de seu canal interno, para que possa ser decomposto e parcialmente absorvido do canal para o corpo. Os restos são expelidos pela outra extremidade. Embora esta não seja uma descrição particularmente apetitosa da alimentação, ela serve para ilustrar que, no sentido exato, a comida não é consumida até ser digerida.

Como consequência da digestão, a energia é transportada para o corpo de três formas: (1) **lipídeos** (gorduras), (2) **aminoácidos** (produtos da decomposição de proteínas) e (3) **glicose** (açúcar simples produto da quebra de *carboidratos complexos*, isto é, amidos e açúcares complexos).

O corpo utiliza energia de forma contínua, mas o seu consumo é intermitente. Portanto, ele deve armazenar energia para usar nos intervalos entre as refeições. A energia é armazenada de três maneiras: *gorduras*, *glicogênio* e *proteínas*. A maioria das reservas de energia do corpo é armazenada como gorduras e relativamente pouco como glicogênio e proteínas (ver Figura 12.2). Assim, mudanças nos pesos corporais de humanos adultos são, em grande medida, consequência de mudanças na quantidade de gordura corporal.

Como o glicogênio, armazenado principalmente no fígado, é prontamente convertido em glicose – principal fonte de energia diretamente utilizável do corpo – seria de esperar que ele fosse a forma preferida de armazenamento de energia do corpo. Existem duas razões pelas quais a gordura, em vez do glicogênio, é o principal modo de armazenamento de energia. Uma delas é que um grama de gordura armazena o dobro da energia que um grama de glicogênio. A outra é que o glicogênio, ao contrário da gordura, atrai e retém quantidades substanciais de água. Como consequência, se as suas calorias de gordura fossem todas armazenadas como glicogênio, é provável que você pesasse mais de 275 quilos.

São três as fases no *metabolismo energético* (mudanças químicas através das quais a energia é disponibilizada para o uso

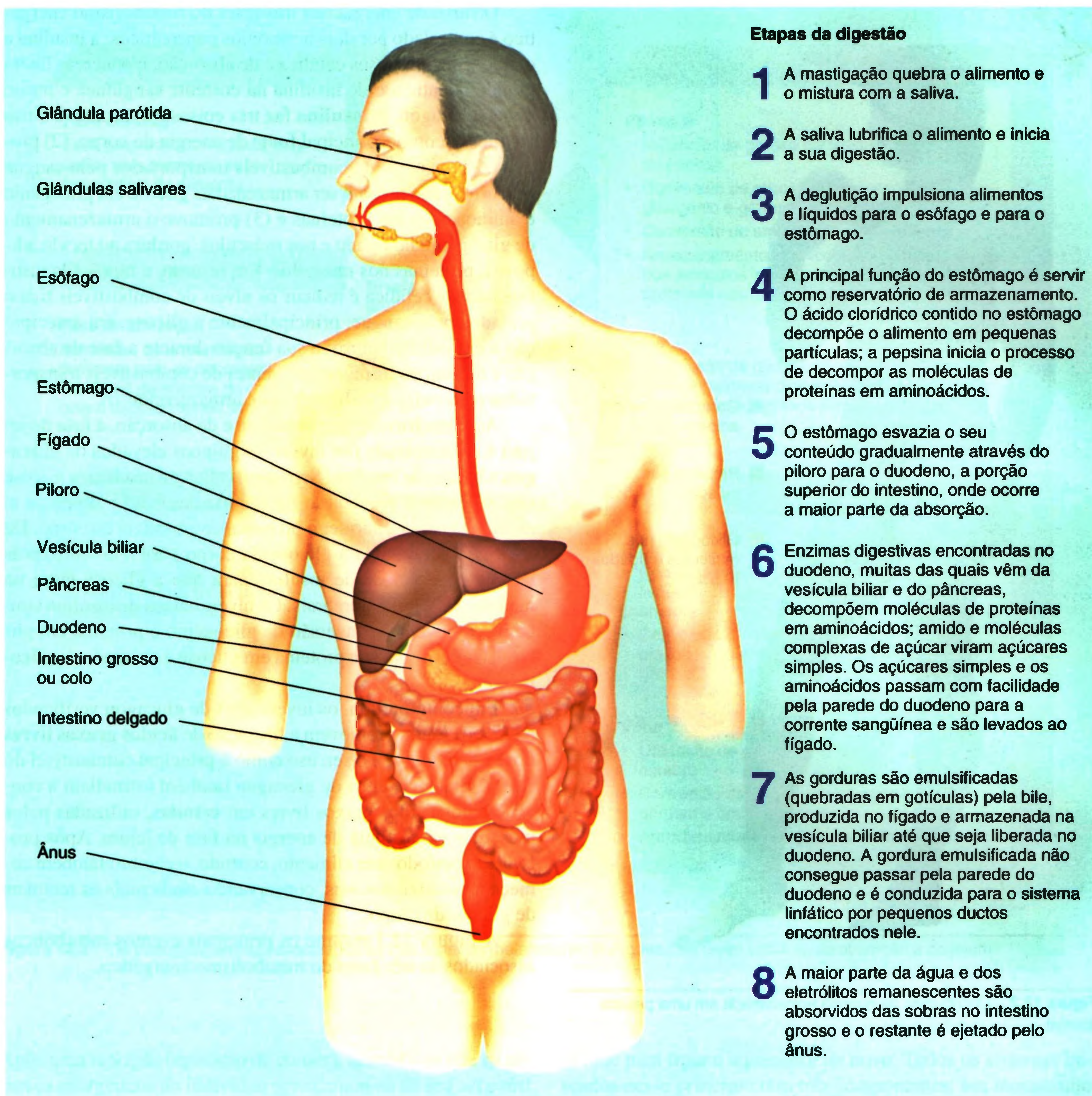


Figura 12.1 O trato intestinal e o processo de digestão.

por um organismo): a fase cefálica, a fase de absorção e a fase de jejum. A **fase cefálica** é preparatória. Frequentemente, começa com a visão, com o cheiro ou até com o pensamento de comida. Termina quando esta começa a ser absorvida pela corrente sanguínea. A **fase de absorção** é o período durante o qual a energia absorvida do alimento pela corrente sanguínea está preenchendo as necessidades imediatas de energia do corpo. A **fase de jejum**

é o período durante o qual toda a energia não-armazenada da refeição anterior foi usada, e o corpo está retirando energia de suas reservas para cumprir com os seus requerimentos energéticos imediatos. Ela termina com o início da próxima fase cefálica. Nos períodos de rápido ganho de peso, as pessoas, muitas vezes, passam diretamente da fase de absorção para a próxima fase cefálica, sem experimentarem a fase de jejum entre elas.



Figura 12.2 Distribuição de energia armazenada em uma pessoa normal.

O fluxo de energia nas três fases do metabolismo energético é controlado por dois hormônios pancreáticos: a insulina e o glucagon. Nas fases cefálica e de absorção, o pâncreas libera grande quantidade de insulina na corrente sanguínea e muito pouco glucagon. A **insulina** faz três coisas: (1) promove o uso da glicose como a principal fonte de energia do corpo, (2) promove a conversão de combustíveis transportados pelo sangue em formas que possam ser armazenadas: glicose em glicogênio e aminoácidos em proteínas e (3) promove o armazenamento de glicogênio no fígado e nos músculos, gordura no tecido adiposo e proteínas nos músculos. Em resumo, a função da insulina na fase cefálica é reduzir os níveis de combustíveis transportados pelo sangue, principalmente a glicose, em antecipação a um influxo futuro; a sua função durante a fase de absorção é minimizar os níveis crescentes de combustíveis transportados pelo sangue, utilizando-os e armazenando-os.

Ao contrário das fases cefálica e de absorção, a fase de jejum é caracterizada por níveis sanguíneos elevados de **glucagon** e baixos de insulina. Sem níveis altos de insulina, a glicose tem dificuldade para entrar na maioria das células do corpo e, assim, ela passa a não ser o principal combustível do corpo. De fato, isso economiza a glicose do corpo para o cérebro, pois não há necessidade de insulina para que a glicose entre na maioria das células cerebrais. Os níveis baixos de insulina também promovem a conversão de glicogênio e proteína em glicose. (A conversão de proteína em glicose é chamada de **gliconeogênese**.)

Em contrapartida, os níveis altos de glucagon verificados na fase de jejum promovem a liberação de **ácidos graxos livres** do tecido adiposo e o seu uso como o principal combustível do corpo. Os níveis altos de glucagon também estimulam a conversão dos ácidos graxos livres em **cetonas**, utilizadas pelos músculos como fonte de energia na fase de jejum. Após prolongado período sem alimento, contudo, o cérebro também começa a produzir cetonas, conservando ainda mais os recursos de glicose do corpo.

A Figura 12.3 resume os principais eventos metabólicos associados às três fases do metabolismo energético.

12.2 Teorias da fome e da ingestão de alimentos: *set points* versus incentivos positivos

Uma das principais dificuldades que encontro para ensinar os fundamentos da fome, da ingestão de alimentos e da regulação do peso corporal é o **pressuposto do *set point***. Embora domine o pensamento sobre a fome e a ingestão na maioria das pessoas (Assanand, Pintel e Lehman, 1998a, 1998b), mesmo que elas não se dêem conta, ele é inconsistente com as evidências. O que é exatamente o pressuposto do *set point*?

■ O pressuposto do *set point*

A maioria das pessoas atribui a *fome* (motivação para comer) à presença de déficit energético, e considera a ingestão de alimentos como a forma em que os recursos de energia do corpo são devolvidos ao seu nível adequado, ou seja, o ***set point* energético**. A Figura 12.4 resume o pressuposto do *set point*.

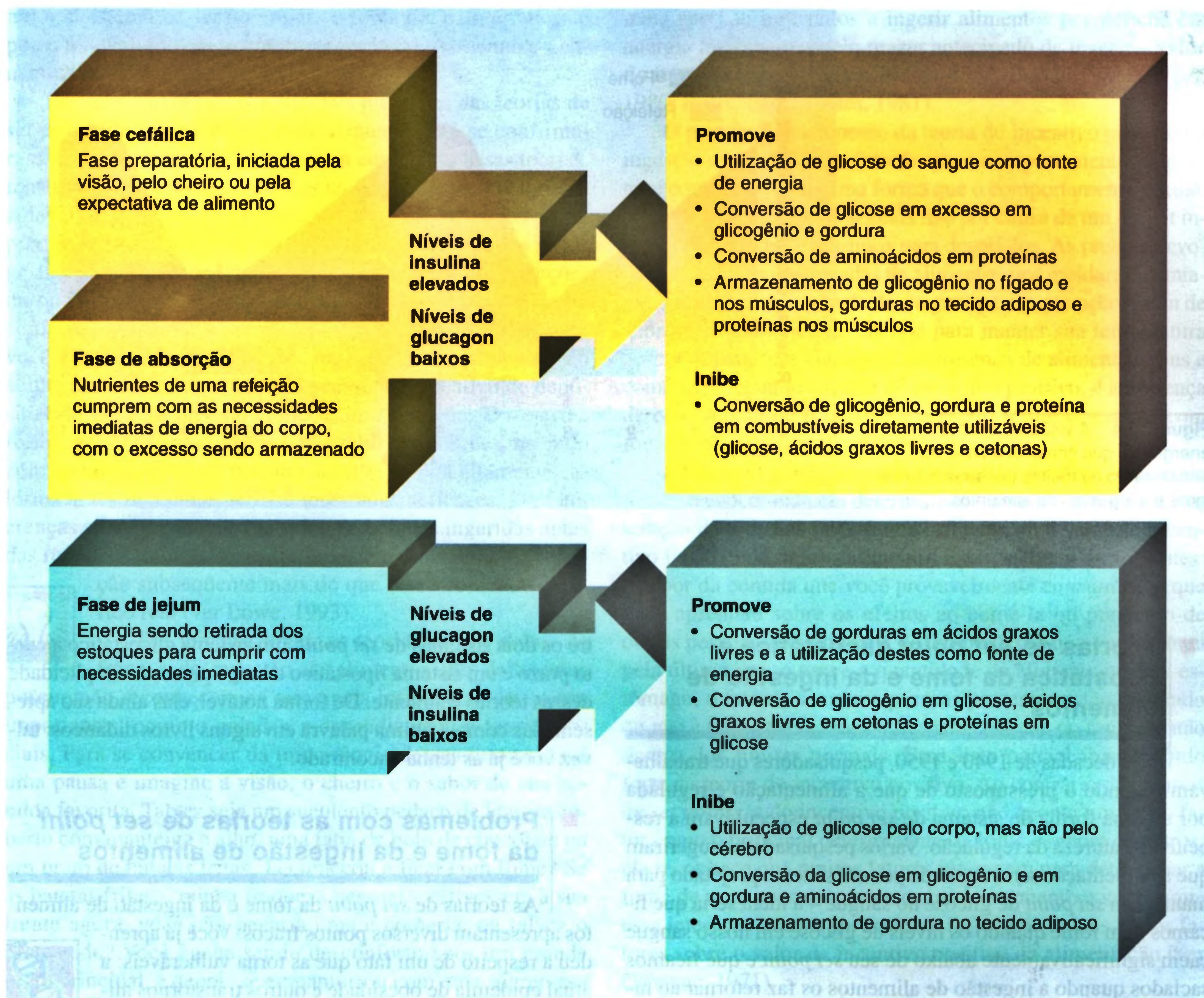


Figura 12.3 Os principais eventos associados às três fases do metabolismo energético: as fases cefálica, de absorção e de jejum.

Após uma *refeição* (episódio de comer), acredita-se que os recursos energéticos do indivíduo aproximem-se de seu *set point* e diminuam a partir daí, à medida que o corpo usa a energia para alimentar os seus processos fisiológicos. Quando o nível dos recursos energéticos do corpo caem suficientemente abaixo do *set point*, a fome motiva a pessoa a iniciar outra refeição. A refeição continua, segundo o pressuposto do *set point*, até que o nível de energia retorne ao seu *set point* e a pessoa esteja *saciada* (sem fome).

O modelo do *set point* da fome e da alimentação funciona da mesma forma que o sistema de aquecimento regulado por termostato em clima frio. O aquecedor aumenta a temperatura da casa até que ela atinja o seu *set point* (o ajuste do termostato). Isso desliga o calor, e a temperatura da casa diminui de forma gradual até que a diminuição seja suficientemente

grande para ligar o aquecedor de novo. Todos os sistemas baseados nesse princípio têm três componentes: um mecanismo do *set point*, um mecanismo detector e um mecanismo efetor. O *mecanismo do set point* define qual é o *set point*, o *mecanismo detector* detecta desvios do *set point* e o *mecanismo efetor* age para eliminar os desvios. Por exemplo, os mecanismos do *set point*, detector e efetor de um sistema de aquecimento são o termostato, o termômetro e o aquecedor, respectivamente.

Todos os sistemas de *set point* são **sistemas de feedback negativo** – *feedback* das mudanças em determinada direção produzem efeitos compensatórios na direção oposta. Os sistemas de *feedback* negativo são comuns em mamíferos porque agem para manter a **homeostase** – ambiente interno constante – essencial para a sua sobrevivência (ver Wenning, 1999).

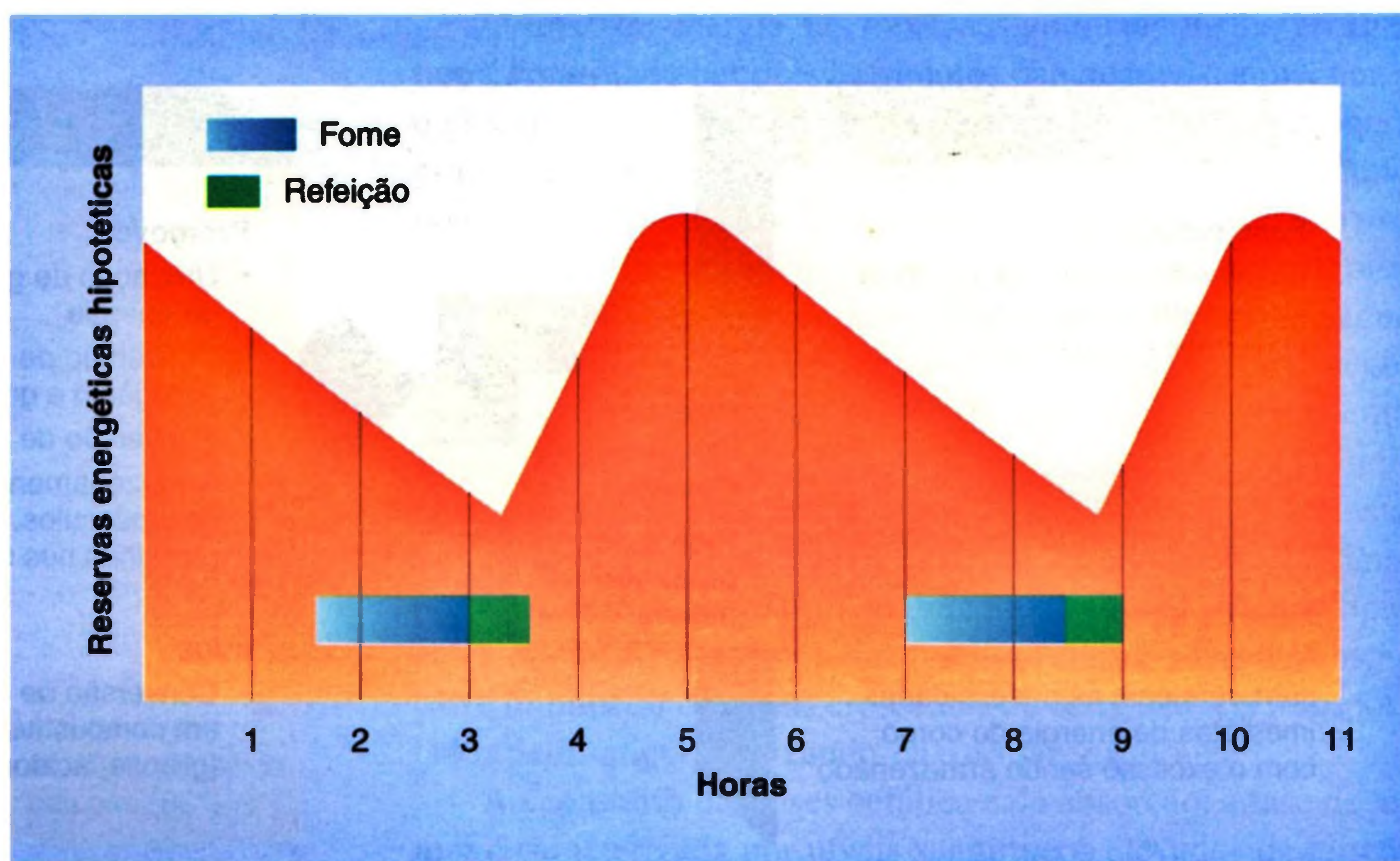


Figura 12.4 A visão do *set point* energético, que constitui a base do pensamento de muitas pessoas sobre a fome e a ingestão de alimentos.

■ Teorias de *set point* glicostática e lipostática da fome e da ingestão de alimentos

Nas décadas de 1940 e 1950, pesquisadores que trabalhavam segundo o pressuposto de que a alimentação é regulada por alguma forma de sistema de *set point* especulavam a respeito da natureza da regulação. Vários pesquisadores sugeriram que a alimentação seria regulada por um sistema projetado para manter um *set point* de glicose no sangue – a idéia seria que ficamos com fome quando os níveis de glicose em nosso sangue caem significativamente abaixo de seu *set point* e que ficamos saciados quando a ingestão de alimentos os faz retornar ao nível adequado. Várias versões dessa teoria são chamadas de **teoria glicostática**. Parecia fazer sentido que o principal propósito da ingestão fosse defender um *set point* de glicose, pois ela é o principal combustível do cérebro.

A **teoria lipostática** é outra relacionada ao *set point*. Tal pressuposto foi proposto sob várias formas nas décadas de 1940 e 1950. Segundo essa teoria, cada pessoa tem um *set point* para gordura corporal. Nesse caso, os desvios produzem ajustes compensatórios na ingestão, que devolvem os níveis de gordura corporal ao seu *set point*. A evidência mais citada em favor dessa teoria é o fato de que os pesos corporais de adultos permanecem relativamente constantes.

As teorias glicostática e lipostática foram consideradas como complementares, e não mutuamente exclusivas. A teoria glicostática explicaria o começo e o término do processo de alimentação, ao passo que a lipostática deveria explicar a sua regulação a longo prazo. Assim, a visão dominante na década de 1950 era de que a alimentação seria regulada pela interação en-

tre os dois sistemas de *set point*: um sistema glicostático a curto prazo e um sistema lipostático a longo prazo. A simplicidade dessas teorias é atraente. De forma notável, elas ainda são apresentadas como a última palavra em alguns livros didáticos: talvez você já as tenha encontrado.

■ Problemas com as teorias de *set point* da fome e da ingestão de alimentos

As teorias de *set point* da fome e da ingestão de alimentos apresentam diversos pontos fracos. Você já aprendeu a respeito de um fato que as torna vulneráveis: a atual epidemia de obesidade e outros transtornos alimentares. Vamos olhar três outros.



Em primeiro lugar, as teorias de *set point* da fome e da ingestão são inconsistentes com as pressões evolutivas relacionadas com a ingestão de alimentos, da forma como as compreendemos. O principal problema da alimentação que nossos ancestrais enfrentavam era a inconsistência e a imprevisibilidade do suprimento de comida. Assim, para sobreviver, era importante que eles ingerissem grandes quantidades de bons alimentos quando estivessem disponíveis, para que as calorias pudessem ser guardadas na forma de gordura corporal. Qualquer ancestral – humano ou não – que parasse de sentir fome logo que as suas necessidades energéticas fossem preenchidas não teria sobrevivido ao primeiro inverno difícil ou seca prolongada. Para que qualquer espécie de sangue quente sobreviva em condições naturais, é necessário um sistema de fome e ingestão que previna déficits energéticos, em vez de um sistema que simplesmente responda aos déficits após estes terem se desenvolvido. Nessa perspectiva, é difícil imaginar co-

mo um sistema de *set point* para a fome e a para a ingestão possa ter evoluído em mamíferos (ver Pinel, Assanand e Lehman, 2000; Weingarten, 1985).

Em segundo lugar, as principais previsões das teorias de *set-points* da fome e da ingestão alimentar não se confirmaram. Os primeiros estudos pareciam corroborar essas teorias, mostrando que grandes reduções na gordura corporal, produzidas pela inanição, ou grandes reduções na glicose corporal, produzidas por injeções de insulina, induzem aumentos na ingestão em animais de laboratório. O problema é que reduções da quantidade necessária para induzir a ingestão de forma confiável raramente ocorrem de forma natural. De fato, como você aprendeu neste capítulo, mais de 50% da população adulta norte-americana já têm excesso significativo de depósitos de gordura quando começa uma refeição. Da mesma forma, esforços para reduzir o tamanho das porções, fazendo com que os indivíduos consumam uma bebida altamente calórica antes de comer, têm-se mostrado ineficazes. De fato, crenças sobre o conteúdo calórico de bebidas ingeridas antes das refeições, muitas vezes, influenciam o tamanho da refeição subsequente mais do que o seu conteúdo calórico real (ver Lowe, 1993).



Em terceiro lugar, as teorias de *set points* da fome e da ingestão de alimentos são deficientes porque não reconhecem as principais influências de fatores importantes, como o paladar, a aprendizagem e fatores sociais. Para se convencer da importância desses fatores, faça uma pausa e imagine a visão, o cheiro e o sabor de sua comida favorita. Talvez seja um suculento pedaço de lagosta coberto com manteiga e alho, uma fatia de bolo de chocolate ou um prato de batatas fritas. Já começou a ficar com fome? Se as batatas fritas – minha fraqueza pessoal – estivessem à sua frente agora, você não pegaria uma e comeria, ou talvez o prato todo? Você nunca sentiu desconforto após um grande prato principal, e depois se empanturrou com uma sobremesa substancial? As respostas afirmativas comuns para essas questões levam inevitavelmente à conclusão de que a fome e a ingestão de alimentos não são controlados de forma rígida por desvios de *set points* energéticos. Essa mesma afirmação pode ser demonstrada com facilidade em ratos de laboratório, adicionando-se pequena quantidade de sacarina à sua comida. A sacarina aumenta o sabor adocicado da ração sem acrescentar calorias e produz grande aumento na ingestão e no peso corporal.

Em terceiro lugar, as teorias de *set points* da fome e da ingestão de alimentos são deficientes porque não reconhecem as principais influências de fatores importantes, como o paladar, a aprendizagem e fatores sociais. Para se convencer da importância desses fatores, faça uma pausa e imagine a visão, o cheiro e o sabor de sua comida favorita. Talvez seja um suculento pedaço de lagosta coberto com manteiga e alho, uma fatia de bolo de chocolate ou um prato de batatas fritas. Já começou a ficar com fome? Se as batatas fritas – minha fraqueza pessoal – estivessem à sua frente agora, você não pegaria uma e comeria, ou talvez o prato todo? Você nunca sentiu desconforto após um grande prato principal, e depois se empanturrou com uma sobremesa substancial? As respostas afirmativas comuns para essas questões levam inevitavelmente à conclusão de que a fome e a ingestão de alimentos não são controlados de forma rígida por desvios de *set points* energéticos. Essa mesma afirmação pode ser demonstrada com facilidade em ratos de laboratório, adicionando-se pequena quantidade de sacarina à sua comida. A sacarina aumenta o sabor adocicado da ração sem acrescentar calorias e produz grande aumento na ingestão e no peso corporal.

Teoria do incentivo positivo

A incapacidade de as teorias de *set points* explicar os fenômenos básicos da ingestão alimentar e da fome levou ao desenvolvimento de teoria alternativa. O pressuposto central dessa nova perspectiva teórica, normalmente chamada de **teoria do incentivo positivo**, é que os seres humanos e outros ani-

mais não são motivados a ingerir alimentos por déficits em energia interna, mas pelo prazer antecipado de ingerir – **valor do incentivo positivo** (ver Bolles, 1980; Booth, 1981; Collier, 1980; Rolls, 1981; Toates, 1981).

O principal fundamento da teoria do incentivo positivo da ingestão relaciona-se ao fato de que o comportamento alimentar é controlado da mesma forma que o comportamento sexual: temos comportamentos sexuais não por causa de um déficit interno, mas porque evoluímos para desejá-los. As pressões evolutivas de faltas inesperadas de alimentos nos moldaram, juntamente com outros animais de sangue quente que necessitam de suprimento contínuo de energia para manter sua temperatura corporal, para tirar vantagem da presença de alimentos bons e comê-los. Segundo a teoria do incentivo positivo, é a presença de boa comida ou o fato de a prevermos que nos deixa com fome, e não o déficit de energia.

De acordo com a teoria do incentivo positivo, o grau de fome que você sente em determinado momento depende da interação de todos os fatores que influenciam o valor de incentivo positivo de ingerir alimento. Estes incluem os seguintes: o sabor da comida que você provavelmente consumirá, o que você aprendeu sobre os efeitos ao comê-la ou por meio de outras pessoas, a quantidade de tempo desde que você comeu pela última vez, o tipo e a quantidade de alimento em seu estômago, o fato de se outras pessoas presentes estão comendo ou não e o fato de se os seus níveis de glicose no sangue estão dentro dos limites normais. Essa lista parcial ilustra ponto forte da teoria do incentivo positivo. Ao contrário das teorias de *set points*, a do incentivo positivo não aponta um único fator como o principal determinante da fome e ignora os outros; ela reconhece que muitos fatores interagem para determinar a fome de uma pessoa em determinado momento e sugere que essa interação ocorre por meio da influência desses vários fatores sobre o valor de incentivo positivo da alimentação (ver Cabanac, 1971).

Nesta seção, você aprendeu que a maioria das pessoas pensa sobre a fome e a ingestão alimentar em termos de *set points* de energia. Você foi apresentado a uma alternativa: a teoria do incentivo positivo. Qual está correta? Se você é como a maioria das pessoas, terá apego a formas familiares de pensar e resistência a formas novas. Os princípios do pensamento claro, entretanto, exigem que você ponha essas tendências de lado e apóie suas visões sobre essa questão importante inteiramente nas evidências.

Você já aprendeu sobre algumas das principais fraquezas das teorias de *set points*. Nesta próxima seção, você aprende algumas das coisas que a pesquisa biopsicológica nos ensinou sobre a ingestão de alimentos. À medida que você progride na seção, observe a superioridade das teorias de incentivo positivo sobre as de *set points* para explicar os fatos básicos da fome e da ingestão de alimentos.



12.3

Fatores que determinam o que, quando e o quanto comemos

Esta seção descreve os principais fatores que normalmente determinam o que comemos, quando comemos e o quanto comemos. Observe que os déficits de energia não estão incluídos. Embora grandes déficits de energia claramente aumentem a fome e a ingestão alimentar, eles não são fator comum no comportamento alimentar de pessoas como você e eu, que vivemos em sociedades repletas de comida. Embora você possa acreditar que o seu corpo esteja sem energia pouco antes das refeições, ele não está. Essa concepção errônea é abordada nesta seção. Além disso, observe que as pesquisas aplicadas em animais de laboratório desempenham papel fundamental na compreensão da ingestão de alimentos em nossa espécie.

Fatores que determinam o que comemos

Certos sabores possuem valor de incentivo positivo para praticamente todos os membros de uma espécie. Por exemplo,

a maior parte dos seres humanos tem predileção especial por sabores doces, gordurosos e salgados. Esse padrão de preferências de sabores, típico de cada espécie, é adaptativo para os humanos, pois na natureza, sabores doces e gordurosos são característicos de alimentos com altos teores de energia ricos em vitaminas e minerais. Já sabores salgados são característicos de alimentos ricos em sódio. Em comparação, sabores amargos, pelos quais a maioria dos humanos tem aversão, muitas vezes, estão associados a toxinas. Sobreposta às preferências e aversões por sabores típicos de nossa espécie, cada um de nós aprende preferências e aversões específicas a certos sabores (ver Rozin e Shulkin, 1990).

PREFERÊNCIAS E AVERSÕES APRENDIDAS A SABORES

Os animais aprendem a preferir sabores seguidos por infusão de calor. Assim como aprendem a evitar sabores que são seguidos por doenças (Baker e Booth, 1989; Lucas e Sclafani, 1989; Sclafani, 1990). Além disso, os seres humanos e outros animais aprendem o que comer com os seus coespecíficos. Por exemplo, ratos aprendem a preferir sabores que experimentam no leite da mãe e que cheiram no hálito de outros ratos (ver Galef, 1995, 1996; Galef, Whishkin e Bielavska, 1997). De maneira semelhante, nos seres humanos, muitas preferências alimentares são culturalmente específicas – em certas culturas, vários insetos não-tóxicos são considerados uma iguaria. Galef e Wright (1995) mostraram que ratos que crescem em grupos, em vez de isolados, têm mais probabilidade de aprender a desenvolver dieta saudável.

APRENDENDO A COMER VITAMINAS E SAIS MINERAIS

De que maneira os animais selecionam uma dieta que proporcione todas as vitaminas e sais minerais dos quais necessitam? Para responder a essa questão, os pesquisadores estuda-

ram como as deficiências alimentares influenciam a seleção da dieta. Dois padrões de resultados emergiram: um para o sódio e um para as outras vitaminas e sais minerais essenciais. Quando um animal está com deficiência de sódio, ele desenvolve a preferência imediata e instigante pelo gosto do sal de sódio (ver Rowland, 1990b). Em comparação, um animal que tem deficiência de alguma vitamina ou mineral que não o sódio deve aprender a consumir alimentos ricos no nutriente em falta. Para tanto, experimenta seus possíveis efeitos. Isso se dá porque as vitaminas e os sais minerais além do sódio, em geral, não possuem sabor detectável nos alimentos. Por exemplo, ratos mantidos em dieta deficiente em *tiamina* (vitamina B₁) desenvolvem aversão ao sabor dessa dieta e, se receberem duas novas dietas, uma deficiente em tiamina e outra rica em tiamina, eles freqüentemente desenvolvem preferência pelo sabor da dieta rica em tiamina nos dias seguintes.

Se nós, como os ratos, somos capazes de aprender a selecionar dietas ricas nas vitaminas e sais minerais de que necessitamos, por que as deficiências alimentares são tão comuns em nossa sociedade (ver Willett, 1994)? Uma razão é que, para maximizar lucros, os fabricantes produzem alimentos com os sabores que preferimos, mas depois de extraírem a maior parte dos nutrientes essenciais (até os ratos preferem biscoitos de chocolate do que ração para ratos nutricionalmente balanceada). A segunda razão é ilustrada pelo estudo clássico de Harris e colaboradores (1933). Quando ratos com deficiência de tiamina receberam duas dietas novas, uma com tiamina e outra sem, quase todos aprenderam a comer a dieta completa e evitar a deficiente. Contudo, quando receberam 10 dietas novas, das quais apenas uma continha a tiamina tão necessária, poucos desenvolveram preferência pela dieta completa. O número de substâncias diferentes consumidas a cada dia pela maioria das pessoas em sociedades industrializadas é imenso; isso dificulta, se não impossibilita, que os seus corpos aprendam quais alimentos são benéficos e quais não são.

Fatores que determinam quando comemos

Collier e colaboradores (ver Collier, 1986) verificaram que a maioria dos mamíferos escolhe comer muitas refeições pequenas (lanche) por dia se tiver acesso a suprimento de comida contínuo. Apenas quando existem custos físicos envolvidos em iniciar refeições – precisar viajar distâncias consideráveis – um animal opta por poucas refeições grandes.

O número de vezes que os humanos comem a cada dia é influenciado por normas culturais, horários de trabalho, rotinas familiares, preferências pessoais, renda e uma variedade de outros fatores. Todavia, ao contrário da preferência co-



num entre os mamíferos, a maioria das pessoas, em particular aquelas que vivem em grupos familiares, tende a comer poucas refeições grandes em horários regulares todo dia. De maneira interessante, os horários de refeições regulares de cada pessoa são as mesmas horas em que é provável que ela sinta fome. De fato, muitas pessoas experimentam ataques de mal-estar (dores de cabeça, náuseas e incapacidade de concentrar-se) quando perdem o horário regular da refeição.

A FOME ANTES DAS REFEIÇÕES ■ Tenho certeza de que você já experimentou ataques de fome antes das refeições. Do ponto de vista subjetivo, eles parecem proporcionar evidências para as teorias de *set points*. O seu corpo parece estar pedindo: “Preciso de mais energia. Não consigo funcionar sem ela. Por favor, alimente-me”. Porém, as coisas nem sempre são como parecem. Woods resolveu a confusão (ver Woods, 1991; Woods e Ramsay, 2000; Woods e Strubbe, 1994).

Segundo Woods, a chave para compreender a fome é entender que ingerir refeições estressa o corpo. Antes da refeição, as reservas de energia do corpo estão em equilíbrio homeostático razoável. Então, à medida que uma refeição é consumida, há influxo de alimentos para a corrente sanguínea, o qual perturba a homeostase. O corpo faz o que pode para defender a sua homeostase. À primeira indicação de que uma pessoa logo estará comendo – quando se aproxima a hora das refeições – o corpo entra na fase cefálica e toma providências para reduzir o impacto do influxo perturbador da homeostase que se aproxima, liberando insulina no sangue e reduzindo a glicose do sangue. A mensagem de Wood é que os fortes sentimentos desagradáveis de fome que você experimenta na hora das refeições não são pedidos de seu corpo por comida, mas sensações das preparações do corpo para a esperada refeição, que perturba a homeostase. A fome na hora das refeições é causada pela expectativa do alimento, e não por déficit energético.

Enquanto estava na escola, eu comia exatamente às 12:05 todos os dias e ficava desesperado de fome à medida que a hora se aproximava. Atualmente, meu horário para comer é diferente, e nunca experimento aquelas dores de fome ao meio-dia. Eu agora fico com fome pouco antes da hora em que como habitualmente. Você já teve experiência semelhante?



CONDICIONAMENTO PAVLOVIANO DA FOME ■ Em inteligente série de experimentos de condicionamento pavloviano com ratos de laboratório, Weingarten (1983, 1984, 1985) proporcionou amplas evidências para a visão de que a fome, muitas vezes, é causada pela expectativa de comida, e não por algum déficit energético. Durante a fase de condicionamento de um de seus experimentos, Weingarten forneceu seis refeições por dia a ratos, em intervalos irregulares, e indicou que as refeições se aproximavam por meio de um estímulo condicionado com campainha e luz. Esse procedimento de condicionamento durou 11 dias. No decorrer da fase seguinte do experimento, a fase de teste, havia comida disponível continuamente. Apesar de os indivíduos nunca terem sido privados

de alimento durante a fase de teste, os ratos começavam a comer cada vez que a campainha e a luz eram apresentadas – mesmo que houvessem terminado a refeição recentemente.

■ Fatores que determinam o quanto comemos

O estado motivacional que faz pararmos de comer quando ainda há comida é a **saciedade**. Os mecanismos da saciedade desempenham papel fundamental na determinação de quanto comemos.



SINAIS DE SACIEDADE ■ Como você verá na próxima seção do capítulo, o alimento no intestino e a glicose que entra no sangue podem induzir sinais de saciedade, que inibem o consumo subsequente. Esses sinais parecem depender do volume e da **densidade nutricional** (calorias por unidade de volume) da comida.

Os efeitos da densidade nutritiva foram demonstrados em estudos com ratos de laboratório mantidos com dieta única. Uma vez que um nível basal estável de consumo for estabelecido, a densidade nutricional da dieta é trocada. Muitos ratos aprendem a ajustar o volume da comida que consomem para manter o seu consumo calórico e seu peso corporal relativamente estáveis. Entretanto, há limites para esse ajuste: os ratos, muitas vezes, não aumentam o seu consumo o suficiente para manter os seus pesos corporais se a densidade nutricional de sua comida de laboratório convencional é reduzida em mais de 50%; também, não mantêm constância de seu consumo calórico se ocorrerem grandes mudanças na palatabilidade da dieta.

ALIMENTAÇÃO SIMULADA ■ O estudo da **alimentação simulada** indica que não são necessários sinais de saciedade do intestino ou do sangue para terminar a refeição. Em experimentos com alimentação simulada, a comida é mastigada e engolida pelo indivíduo, mas, em vez de passar do esôfago para o estômago, ela sai do corpo por meio de um tubo implantado (ver Figura 12.5).

Como a alimentação simulada não adiciona energia ao corpo, as teorias de *set point* prevêm que todas as refeições simuladas deveriam ser enormes, mas não é isso o que ocorre. Weingarten e Kulikovsky (1989) simularam alimentação com ratos sob duas dietas diferentes: uma que os ratos já haviam comido muitas vezes e uma que eles nunca experimentaram. A primeira alimentação simulada da dieta conhecida foi do mesmo tamanho que as refeições anteriores da mesma dieta. Então, nos dias seguintes, eles começaram a comer cada vez mais da alimentação simulada (ver Figura 12.6). Em comparação, os ratos que receberam a dieta simulada desconhecida comeram grandes quantidades desde o início. Weingarten e Kulikovsky concluíram que a quantidade que comemos é influenciada por nossa experiência anterior com os efeitos pós-ingestivos de um alimento, e não pelo efeito imediato do alimento sobre o corpo.

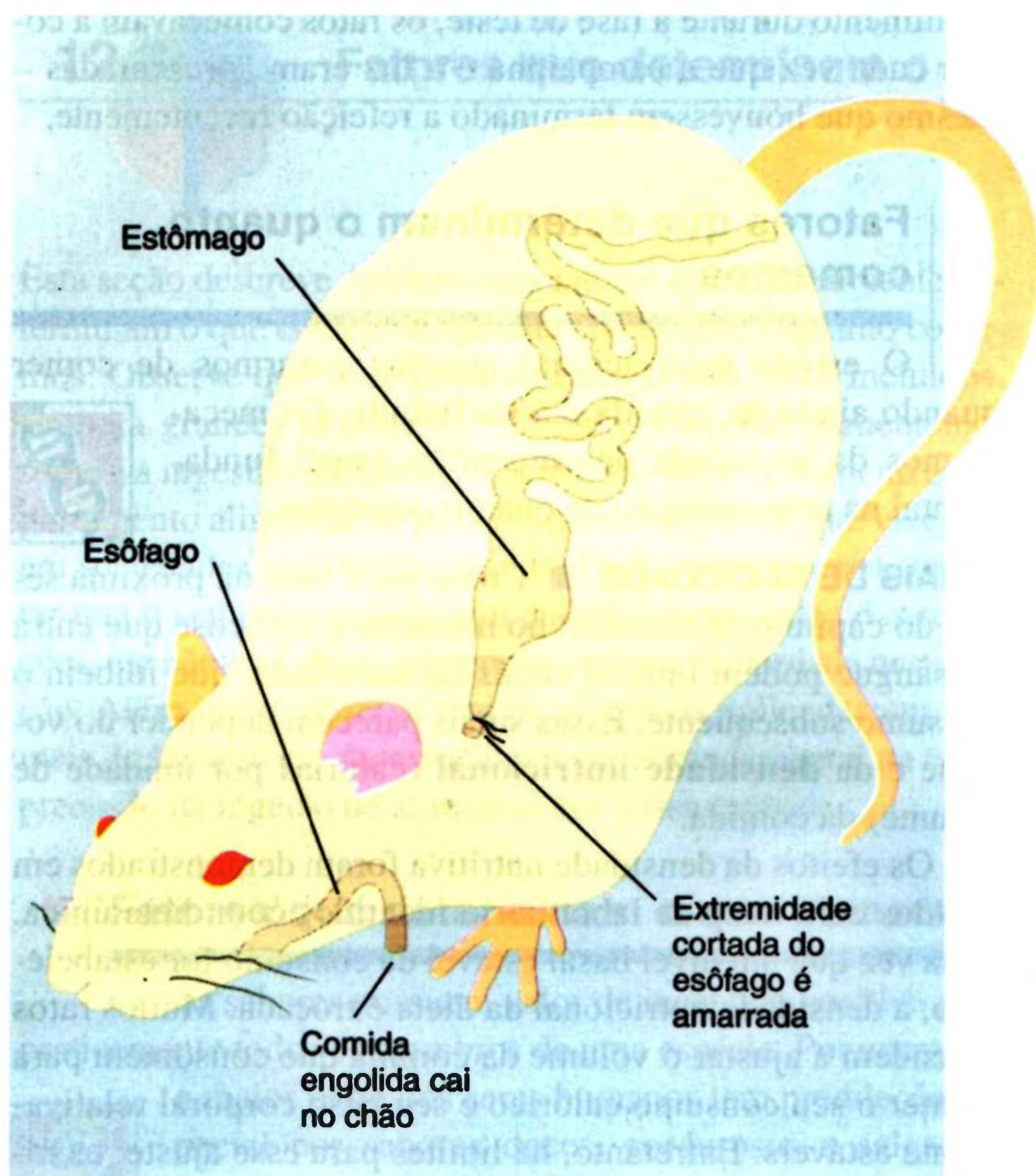


Figura 12.5 Preparação para a alimentação simulada.

EFEITO DO APERITIVO E DA SACIEDADE ■ Na próxima vez que você for a um jantar, talvez experimente grande ponto fraco da teoria do *set point* da saciedade. Se forem servidos aperitivos, você experimentará o fato de que pequenas quantidades consumidas antes da refeição na verdade aumentam a fome, em vez de reduzi-la.

Eis o **efeito do aperitivo**. Presumivelmente, ele ocorre porque o consumo de pequena quantidade de comida é bastante eficaz para produzir respostas da fase cefálica.

INFLUÊNCIAS SOCIAIS E SACIEDADE ■ As sensações de saciedade dependem de você estar comendo sozinho ou com outras pessoas. Redd e de Castro (1992) verificaram que os seus indivíduos consumiam 60% mais quando comiam com outras pessoas. Ratos de laboratório também comiam substancialmente mais quando alimentados em grupos.

Nos seres humanos, os fatores sociais também mostraram reduzir o consumo. Muitas pessoas comem menos do que gostariam para alcançar o ideal de magreza da sociedade. Já outras absterem-se de comer grandes quantidades na frente de outras pessoas para não parecerem glutões. Infelizmente, em nossa cultura, as mulheres são bastante influenciadas por tais pressões. Como você verá mais adiante no capítulo, algumas desenvolvem sérios transtornos alimentares como consequência.

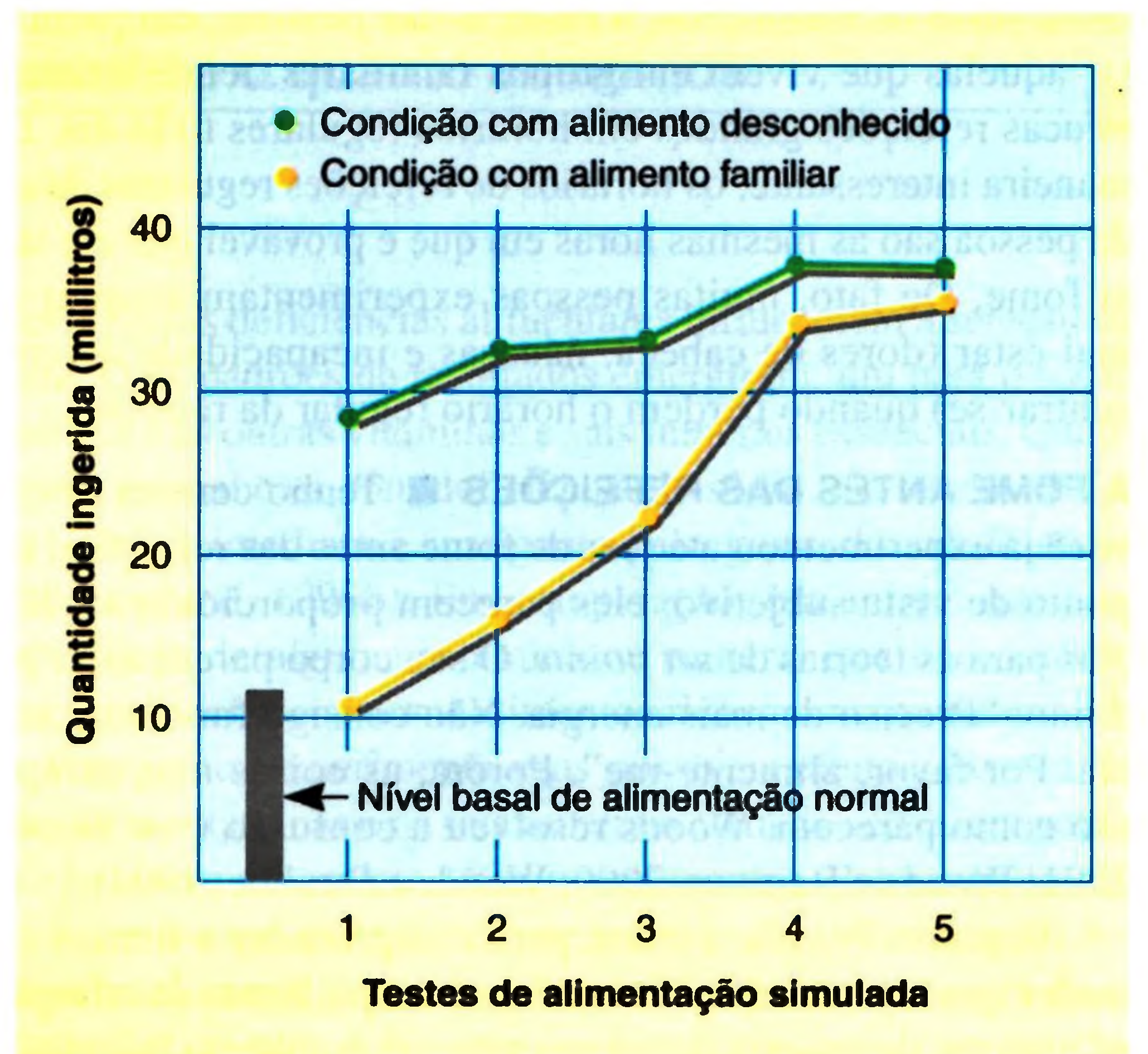


Figura 12.6 Mudanças na quantidade da refeição simulada em testes repetidos com alimentação simulada. Os ratos em um grupo comeram, em alimentação simulada, a mesma dieta que haviam ingerido antes da fase simulada; os ratos de outro grupo comeram, também em alimentação simulada, dieta diferente da que haviam ingerido anteriormente. (Adaptada de Weingarten, 1990.)

SACIEDADE SENSORIO-ESPECÍFICA ■ O número de diferentes sabores disponíveis a cada refeição exerce grande efeito sobre o seu tamanho. Por exemplo, o efeito de oferecer a um rato de laboratório dieta variada de alimentos bastante palatáveis – **dieta de cafeteria** – é dramático. Ratos adultos que receberam pão e chocolate além de sua dieta comum de laboratório aumentaram o seu consumo médio de calorias em 84% e, após 120 dias, haviam aumentado o peso corporal em 49% (Rogers e Blundell, 1980). Os efeitos espetaculares das dietas de cafeteria sobre o consumo e sobre o peso corporal claramente contrapõem-se à idéia de que a saciedade é controlada de forma rígida por *set points* energéticos internos.

O efeito das dietas de cafeteria sobre o tamanho da refeição resulta do fato de que a saciedade é, em grande medida, específica do sabor. À medida que você come um alimento, o valor de incentivo positivo de todos os alimentos decai um pouco, mas o valor de incentivo positivo daquele alimento cai vertiginosamente. Como resultado disso, você logo fica saciado e pára de comer. Contudo, se outro alimento lhe é oferecido, muitas vezes você começa a comer de novo.

Em um estudo da **saciedade sensorio-específica** (Rolls e cols., 1981), solicitou-se a seres humanos que avaliassem a palatabilidade de oito alimentos diferentes, e então eles comeram

uma refeição feita com um dos alimentos. Após a refeição, eles avaliaram outra vez a palatabilidade dos oito alimentos. Verificou-se que a sua avaliação da comida havia caído substancialmente mais do que a das outras comidas. Além disso, quando oferecia-se uma segunda refeição, eles consumiam a maior parte dela, a menos que fosse o mesmo alimento da primeira.

Booth (1981) solicitou que indivíduos avaliassem o prazer momentâneo produzido pelo sabor, cheiro, visão ou apenas a idéia de vários alimentos em diferentes momentos após consumirem uma grande refeição líquida com altos teores de gordura e de carboidratos. Houve diminuição sensorial imediata na palatabilidade dos alimentos de mesmo sabor ou sabor semelhante logo que a refeição líquida foi consumida. A essa diminuição seguiu-se a redução geral na palatabilidade de todas as substâncias cerca de 30 minutos depois. Assim, parece que os sinais dos receptores de paladar produzem a diminuição imediata no valor de incentivo positivo de sabores semelhantes e que os sinais associados às conseqüências pós-ingestivas de comer acarretam diminuição geral no valor de incentivo positivo de todos os alimentos.

Rolls (1990) sugeriu que a saciedade sensório-específica apresenta dois tipos de efeitos: relativamente breves, que influenciam a seleção de alimentos dentro de uma refeição única e relativamente duradouros, que influenciam a seleção de alimentos de refeição para refeição. Alguns alimentos parecem ser relativamente imunes à saciedade sensório-específica duradoura. Alimentos como o arroz, as batatas, o pão, os doces e as saladas verdes podem ser comidos quase todos os dias com apenas um pequeno declínio em sua palatabilidade (Rolls, 1986).

O fenômeno da saciedade sensório-específica tem duas conseqüências adaptativas. Em primeiro lugar, encoraja o consumo de dieta variada. Se não houvesse saciedade sensório-específica, uma pessoa tenderia a comer apenas a sua comida preferida e nada mais; o resultado seria a desnutrição. Em segundo, a saciedade sensório-específica encoraja os animais com acesso a vários alimentos a comer muito. Um animal que já comeu a sua porção de determinado alimento muitas vezes começa a comer novamente se encontrar comida diferente (Raynor e Epstein, 2001). Isso encoraja os animais a tirarem plena vantagem de tempos de abundância, bastante raros na natureza.

12.4 Pesquisas fisiológicas sobre a fome e a saciedade

Agora que você já foi apresentado à teoria do *set point*, à teoria do incentivo positivo e a alguns fatos básicos relacionados com a ingestão de alimentos, esta seção apresenta cinco linhas proeminentes de pesquisa sobre a fisiologia da fome e da saciedade.

■ O papel dos níveis sanguíneos de glicose na fome e na saciedade

Como já expliquei anteriormente, os esforços para relacionar os níveis de glicose no sangue com a alimentação foram bastante mal-sucedidos. Contudo, houve novo interesse no papel da glicose na regulação da ingestão de alimentos na década de 1990, a partir do desenvolvimento de métodos de monitorização contínua dos níveis de glicose no sangue. No experimento clássico de Campfield e Smith (1990), ratos foram alojados individualmente, com livre acesso à dieta mista e água; seus níveis de glicose no sangue monitorizados de forma contínua com cateter intravenoso crônico (isto é, agulha hipodérmica afixada a uma veia). Nesta situação, os níveis basais de glicose no sangue raramente flutuavam mais de 2%. Contudo, por volta de 10 minutos antes de uma refeição começar, os níveis repentinamente caíam cerca de 8% (ver Figura 12.7).

■ O mito da fome hipotalâmica e centros de saciedade

Na década de 1950, experimentos com ratos pareciam sugerir que o comportamento alimentar é controlado por duas regiões diferentes do hipotálamo: a saciedade pelo **hipotálamo ventromedial** e a alimentação pelo **hipotálamo lateral**. A Figura 12.8 ilustra as localizações do hipotálamo ventromedial e do hipotálamo lateral no cérebro do rato.

O CENTRO DE SACIEDADE DO HIPOTÁLAMO VENTROMEDIAL ■ Em 1940, descobriu-se que grandes lesões eletrolíticas bilaterais no hipotálamo ventromedial produziam **hiperfagia** (comer excessivamente) e obesidade extrema em ratos (Hetherington e Ranson, 1940). Essa *síndrome do hipotálamo ventromedial* tem duas fases: dinâmica e estática. A **fase dinâmica**, começa logo que o indivíduo recupera a consciência após a operação e caracteriza-se por várias semanas em que há ingestão excessiva de alimentos e rápido ganho de peso. Contudo, após essa fase, o consumo gradualmente diminui até apenas o suficiente para manter nível estável de obesidade. Isso marca o começo da **fase estática**. A Figura 12.9 ilustra o ganho de peso e o consumo de alimento de um rato adulto com lesões bilaterais no hipotálamo ventromedial.

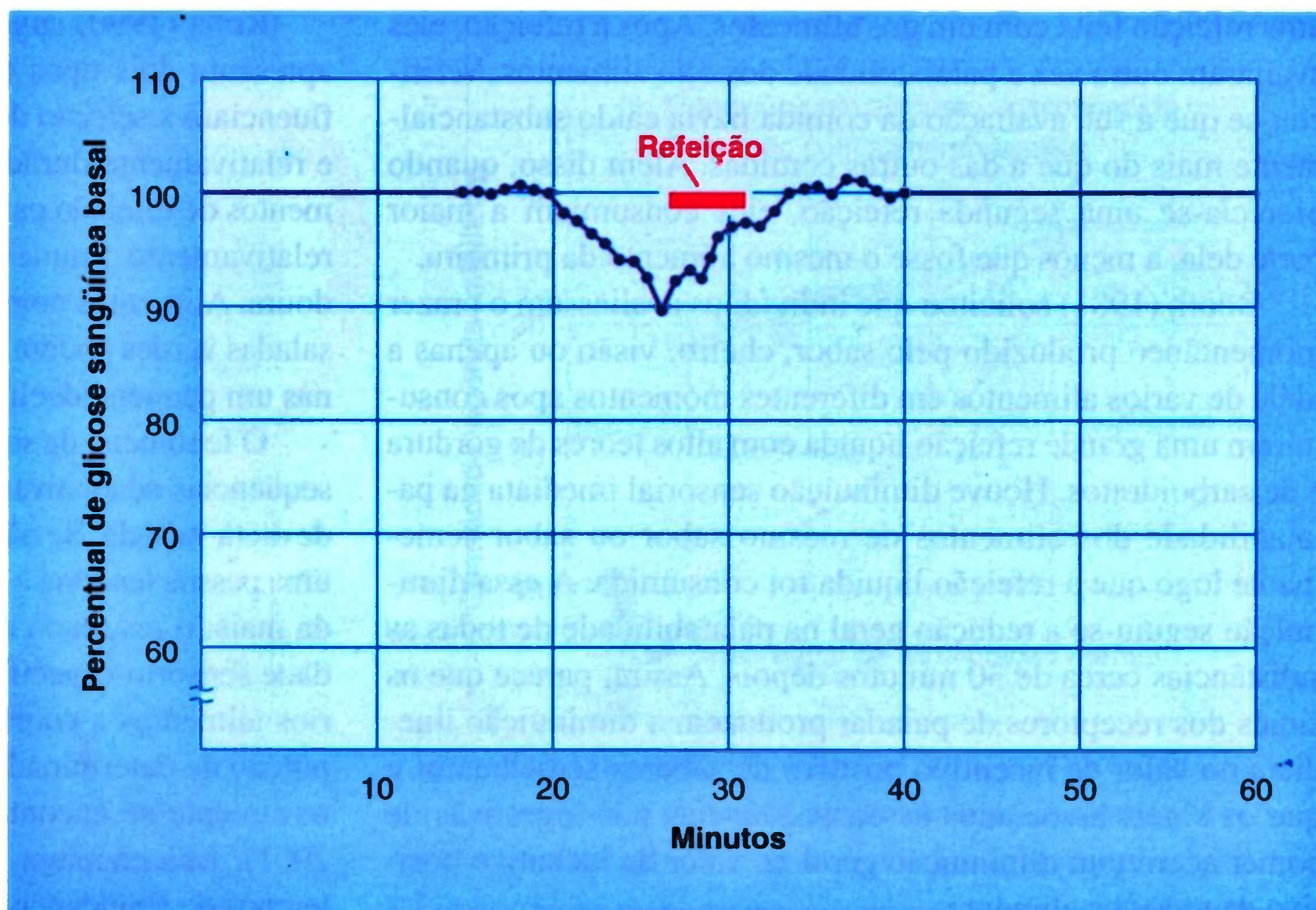


Figura 12.7 Mudanças nos níveis de glicose no sangue relacionadas à refeição que foram observadas por Campfield e Smith (1990).

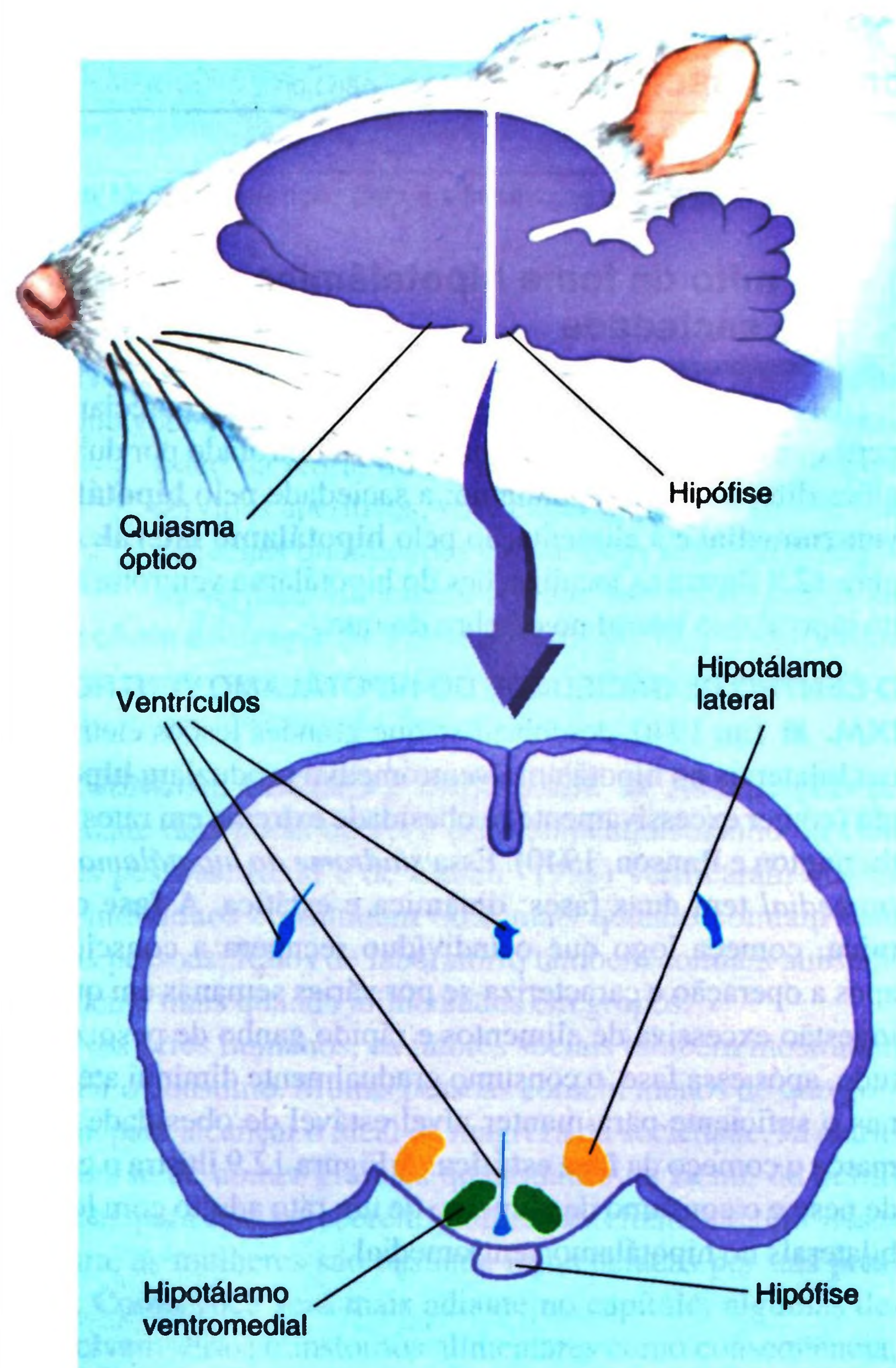


Figura 12.8 A localização, no cérebro do rato, do hipotálamo ventromedial e do hipotálamo lateral.

A característica mais importante da fase estática da síndrome do hipotálamo ventromedial é aquele em que o animal mantém o seu novo peso corporal. Se um rato na fase estática for privado de alimento até perder quantidade substancial de peso, ele recupera o peso perdido quando a privação for interrompida. Da mesma forma, se ganhar peso por alimentação forçada, ele perde o excesso quando a alimentação forçada for interrompida.

Paradoxalmente, apesar de seus enormes níveis de consumo, os ratos com lesão no hipotálamo ventromedial de certa forma parecem ter menos fome do que os que não sofreram lesões. Embora os ratos com lesão no hipotálamo ventromedial comam muito mais do que os ratos normais quando alimentos palatáveis estão disponíveis, eles são menos dispostos a trabalhar por comida (Teitelbaum, 1957) ou a consumi-la se for levemente desagradável (Miller, Bailey e Stevenson, 1950). Weingarten, Chang e Jarvie (1983) mostraram que a forma parcimoniosa de comer dos ratos com lesão no hipotálamo ventromedial é consequência de sua obesidade, e não efeito primário da lesão. Eles não têm menos probabilidade de consumir alimentos não-palatáveis do que ratos com o mesmo nível de obesidade que não apresentam lesões.

O CENTRO DE ALIMENTAÇÃO DO HIPOTÁLAMO LATERAL ■ Em 1951, Anand e Brobeck relataram que lesões eletrolíticas bilaterais no *hipotálamo lateral* produziam **afagia** – a cessação completa da ingestão de alimentos. Mesmo ratos que foram primeiramente tornados hiperfágicos por lesões no hemisfério ventromedial ficaram afágicos com a adição de lesões no hipotálamo lateral. Anand e Brobeck concluíram que a região lateral do hipotálamo é um centro de alimentação. Teitelbaum e Epstein (1962) subsequentemente descobriram duas características importantes da *síndrome do hipotálamo lateral*. Em primeiro lugar, verificaram que a afagia era acompanhada

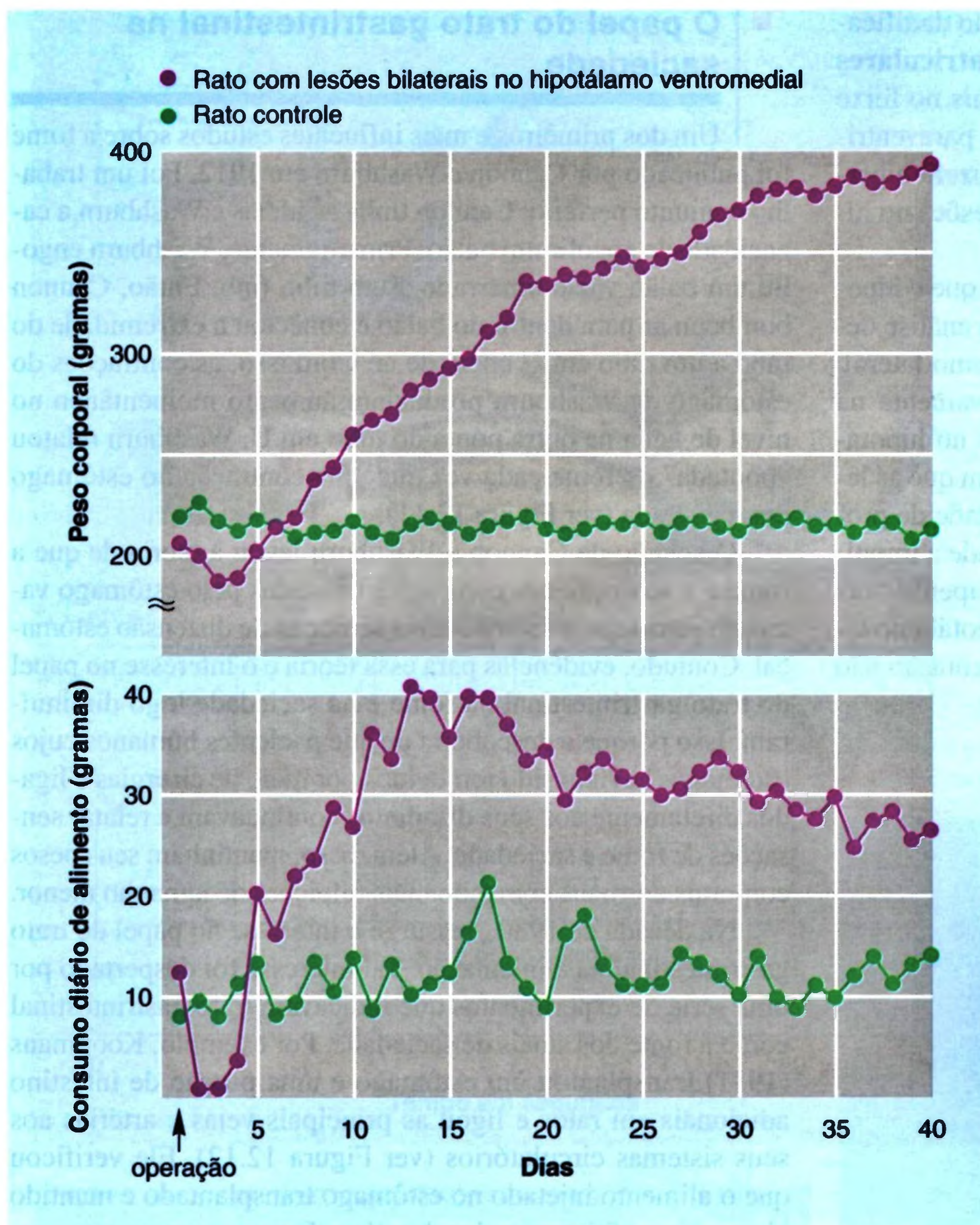


Figura 12.9 Hiperfagia e obesidade pós-operatórias em rato com lesões bilaterais no hipotálamo ventromedial. (Adaptada de Teitelbaum, 1961.)

pela **adipsia** – cessação completa da ingestão de líquidos. Em segundo lugar, verificaram que os ratos com lesões no hipotálamo lateral recuperam-se parcialmente se forem mantidos vivos por alimentação com sonda. Primeiramente, eles começam a ingerir alimentos úmidos e palatáveis, como biscoitos de chocolate embebidos em leite e, finalmente, tentam comer *pellets* de ração seca, se houver água disponível simultaneamente.

REINTERPRETAÇÃO DOS EFEITOS DE LESÕES NO HIPOTÁLAMO VENTROMEDIAL E NO HIPOTÁLAMO LATERAL ■ A teoria da saciedade dos centros de alimentação do hipotálamo ventromedial e do hipotálamo lateral tornou-se muito popular. Tal teoria foi ensinada a muitos estudantes como se evidências fossem finais. Contudo, pouco é verdadeiro sobre essa teoria.

A teoria de que o hipotálamo ventromedial constitui centro de saciedade desabou ante duas linhas de evidências. Uma dessas linhas mostrou que o principal papel do hipotálamo é a regulação do metabolismo energético, e não a regulação da ingestão de alimentos. A interpretação inicial foi de que os animais com lesões no hipotálamo ventromedial ficam obe-

sos porque comem demais. Contudo, as evidências sugerem o contrário: eles comem demais porque se tornam obesos. As lesões no hipotálamo ventromedial aumentam os níveis de insulina no sangue, o que aumenta a **lipogênese** (a produção de gordura corporal) e diminui a **lipólise** (a quebra da gordura corporal em formas de energia utilizáveis) – ver Powley e colaboradores (1980). É provável que ambas resultem dos aumentos nos níveis de insulina após a lesão. Como as calorias dos ratos com lesões no hipotálamo ventromedial são convertidas em gordura a velocidade alta, eles devem continuar comendo para garantir calorias suficientes em seu sangue para cumprir com os requisitos imediatos (Hustvedt e Løvø, 1972). São como pessoas avarentas, que correm ao banco cada vez que ganham um pouco de dinheiro para depositá-lo na conta de poupança da qual não seja possível fazer retiradas.

A segunda linha de evidências contrapostas à teoria do centro de saciedade do hipotálamo ventromedial mostra que muitos dos efeitos das lesões no hipotálamo ventromedial não podem ser atribuídos a tais lesões. Grande feixe de fibras, o **feixe noradrenérgico ventral**, passa pelo hipotálamo ventromedial e, assim, é inevitavelmente danificado por grandes le-

sões eletrolíticas nessa estrutura. Em particular, são danificadas as fibras que se projetam dos **núcleos paraventriculares** do hipotálamo (ver Figura 12.10). Lesões bilaterais no feixe noradrenérgico (Gold e cols., 1977) ou nos núcleos paraventriculares (Leibowitz, Hammer e Chang, 1981) produzem hiperfagia e obesidade semelhantes às produzidas por lesões no hipotálamo ventromedial.

A maior parte das evidências contra a noção de que o hipotálamo lateral é um centro de alimentação parte da análise detalhada dos efeitos de lesões bilaterais no hipotálamo lateral. As primeiras pesquisas concentravam-se exclusivamente na afagia e na adipsia. Ambas produzidas por lesões no hipotálamo lateral, mas pesquisas subseqüentes mostraram que as lesões no hipotálamo lateral produzem ampla variedade de problemas motores sérios e falta geral de responsividade a impulsos sensoriais (dos quais a comida e a bebida são apenas dois exemplos). Conseqüentemente, a idéia de que o hipotálamo lateral é um centro dedicado especificamente à alimentação não merece ser mais considerada com seriedade.

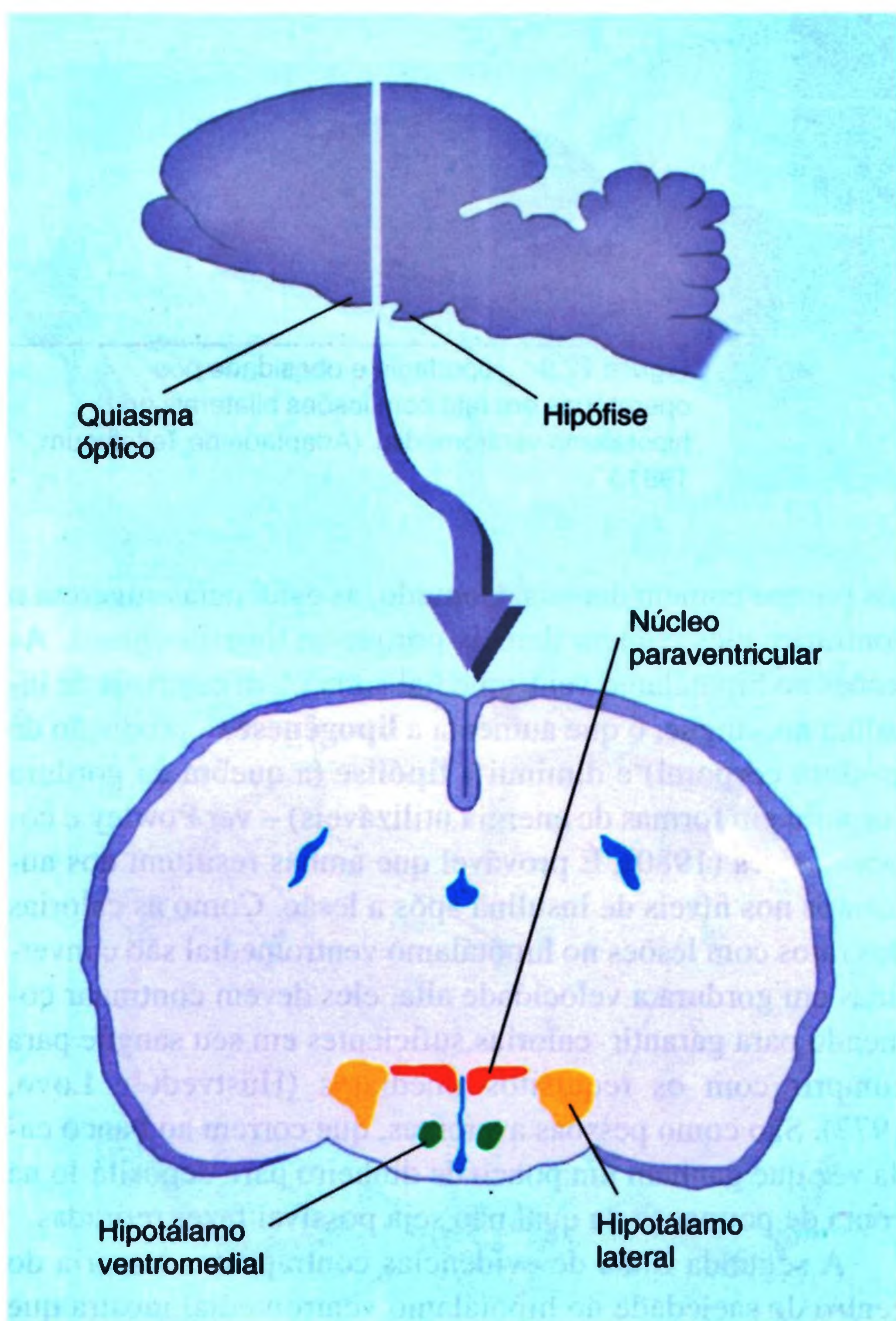


Figura 12.10 Localização do núcleo paraventricular no hipotálamo do rato. Observe que o corte através do hipotálamo é um pouco diferente do apresentado na Figura 12.8.

■ O papel do trato gastrointestinal na saciedade

Um dos primeiros e mais influentes estudos sobre a fome foi publicado por Cannon e Washburn em 1912. Foi um trabalho conjunto perfeito: Cannon tinha as idéias e Washburn a capacidade de engolir um balão. Primeiramente, Washburn engoliu um balão vazio amarrado a um tubo fino. Então, Cannon bombeou ar para dentro do balão e conectou a extremidade do tubo a um tubo em U cheio de ar. Com isso, as contrações do estômago de Washburn produziam aumento momentâneo no nível de água na outra ponta do tubo em U. Washburn relatou “pontada” de fome cada vez que uma contração no estômago era registrada (ver Figura 12.11).

O achado de Cannon e Washburn levou à teoria de que a fome é a sensação das contrações causadas pelo estômago vazio, ao passo que a saciedade é a sensação de distensão estomacal. Contudo, evidências para essa teoria e o interesse no papel do trato gastrointestinal na fome e na saciedade logo diminuíram. Isso porque a descoberta de que pacientes humanos cujos estômagos haviam sido removidos por meio de cirurgias e ligados diretamente aos seus **duodenos** continuavam a relatar sensações de fome e saciedade. Além disso, mantinham seus pesos corporais normais, comendo mais refeições de tamanho menor.

Na década de 1980, ressurgiu o interesse no papel do trato gastrointestinal na alimentação. Tal interesse foi despertado por uma série de experimentos que indicavam o trato gastrointestinal como a fonte dos sinais de saciedade. Por exemplo, Koopmans (1981) transplantou um estômago e uma porção de intestino adicionais em ratos e ligou as principais veias e artérias aos seus sistemas circulatórios (ver Figura 12.12). Ele verificou que o alimento injetado no estômago transplantado e mantido lá por um nó feito ao redor do *piloro* fez com que os ratos comessem menos, em proporção ao seu conteúdo calórico e volume. Como o estômago transplantado não tinha nervos funcionais, o sinal de saciedade gastrointestinal deveria estar chegando ao cérebro por meio do sangue. E, como os nutrientes não são absorvidos no estômago, o sinal de saciedade transportado pelo sangue não poderia ter sido um nutriente. Ele deveria ser alguma substância química ao ser liberada pelo estômago em resposta ao valor calórico e volume do alimento.

■ A fome e os peptídeos da saciedade

Logo após a descoberta de que o estômago e outras partes do trato intestinal liberavam substâncias químicas, começaram a acumular-se evidências de que estes eram *peptídeos* (ver Seeley e Schwartz, 1997), cadeias curtas de aminoácidos que funcionam como hormônios e neurotransmissores. O alimento ingerido interage com os receptores no trato gastrointestinal e, assim, faz com que ele libere peptídeos na corrente sanguínea. Em 1973, Gibbs, Young e Smith injetaram um desses peptídeos do intestino, a **colecistoquinina (CCK)**, em ratos famintos e verificaram que eles ingeriam refeições menores. Isso levou à hipótese de que



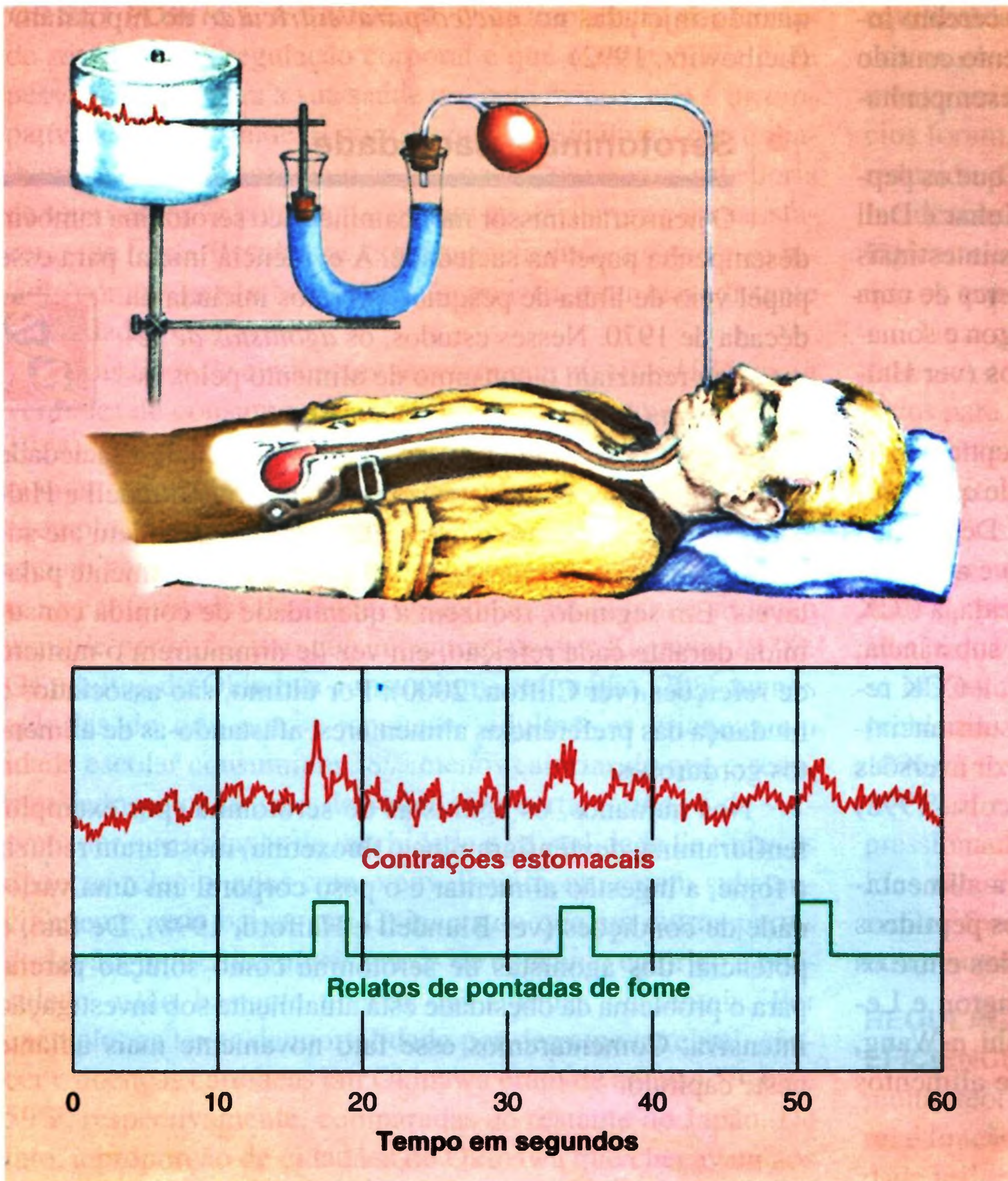


Figura 12.11 O sistema desenvolvido por Cannon e Washburn, em 1912, para medir as contrações do estômago. Eles verificaram que grandes contrações estomacais estavam relacionadas com pontadas de fome.

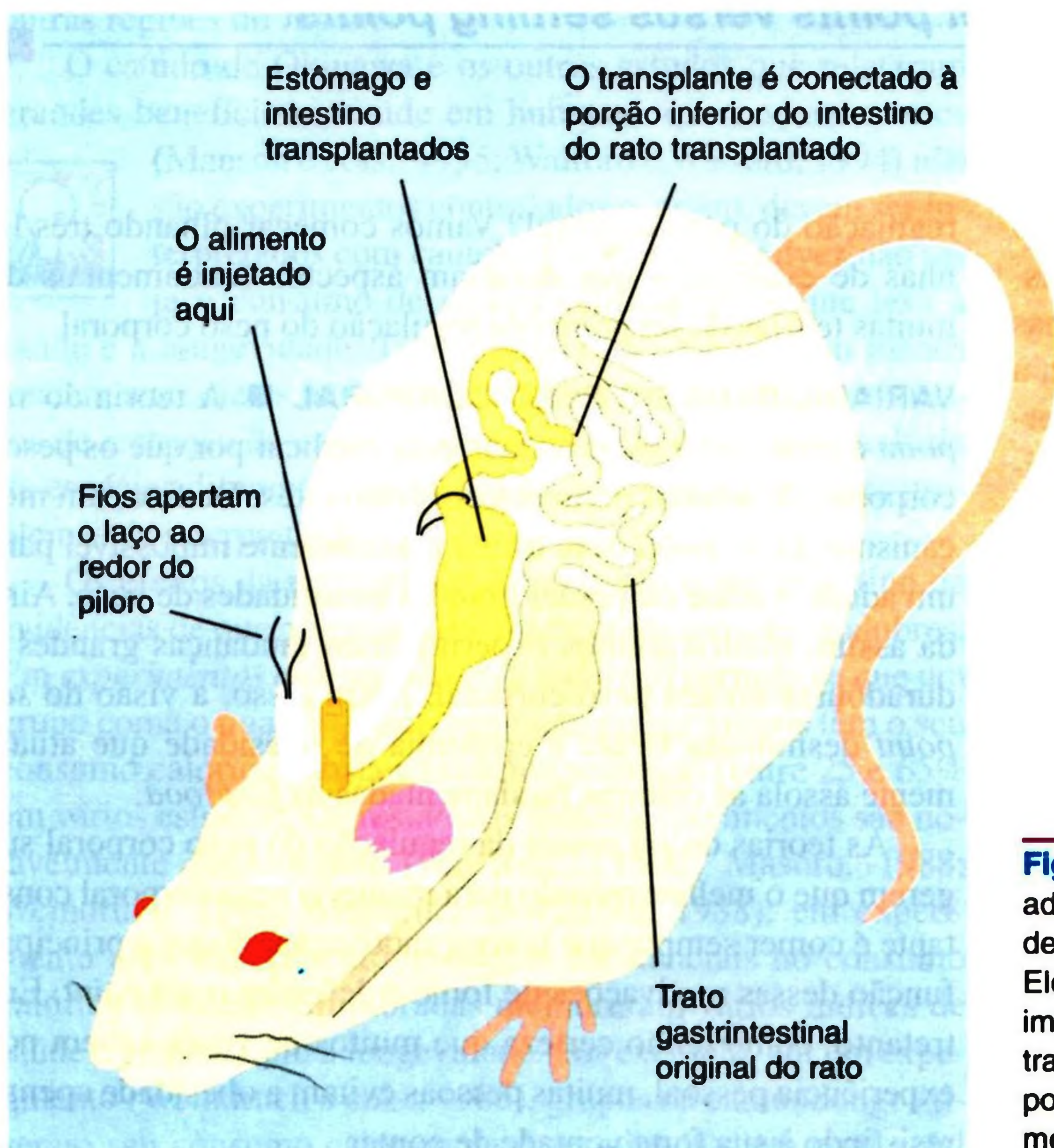


Figura 12.12 Transplante de estômago e de porção de intestino adicionais em rato. Koopmans (1981) implantou estômago e porção de um intestino extra em cada um de seus indivíduos experimentais. Ele então conectou os principais vasos sanguíneos dos estômagos implantados aos sistemas circulatórios dos ratos que receberam os transplantes. O alimento injetado no estômago adicional e mantido lá por um laço ao redor do piloro fez com que os ratos comessem menos em proporção ao seu volume e valor calórico.

os peptídeos circulantes do intestino forneciam ao cérebro informações sobre a quantidade e a natureza do alimento contido no trato gastrointestinal e que essas informações desempenhavam papel na saciedade.

Há evidências consideráveis para a hipótese de que os peptídeos funcionem como sinais de saciedade (ver Kuhar e Dall Vecchia, 1999; Leibowitz, 1992). Vários peptídeos intestinais mostraram conectar-se a receptores do cérebro, e cerca de uma dúzia deles (por exemplo, CCK, bombesina, glucagon e somatostatina) parecem reduzir o consumo de alimentos (ver Halford e Blundell, 2000).

Estudando os efeitos redutores do apetite de peptídeos, os pesquisadores tiveram que excluir a possibilidade de que esses efeitos não são simples conseqüências de doenças. De fato, há evidências de que a CCK induz a doenças: quando é administrada a ratos após ingestão de substância desconhecida, a CCK induz *aversão condicionada a sabores* para aquela substância; também induz náusea em seres humanos. Todavia, a CCK reduz o apetite e a ingestão de alimentos em doses substancialmente mais baixas do que as necessárias para induzir aversões ao sabor em ratos (Ervin e cols., 1995; Mosher e cols., 1998) ou náusea em humanos (Pi-Sunyer e cols., 1982).

Embora a maioria dos peptídeos que afetam a alimentação desempenhem papel inibitório, há exceções, os peptídeos da fome (Sakurai e cols., 1998). Os mais estudados entre os peptídeos da fome são o *neuropeptídeo Y* (Billington e Levine, 1992) e a *galanina* (Leibowitz, Akabayashi e Wang, 1998). Essas substâncias aumentam a ingestão de alimentos

quando injetadas no *núcleo paraventricular* do hipotálamo (Leibowitz, 1992).

■ Serotonina e saciedade

O neurotransmissor monoaminérgico serotonina também desempenha papel na saciedade. A evidência inicial para esse papel veio de linha de pesquisa em ratos iniciada na década de 1970. Nesses estudos, os *agonistas de serotonina* reduzem o consumo de alimento pelos ratos de forma consistente.



Nos ratos, os efeitos da serotonina em induzir a saciedade apresentam três características principais (ver Blundell e Halford, 1998). Em primeiro lugar, são poderosos: podem até superar a poderosa atração de dietas de cafeteria altamente palatáveis. Em segundo, reduzem a quantidade de comida consumida durante cada refeição, em vez de diminuir o número de refeições (ver Clifton, 2000). Por último, são associados a mudança nas preferências alimentares, afastando-as de alimentos gordurosos.

Nos humanos, os agonistas de serotonina (por exemplo, fenfluramina, dexfenfluramina e fluoxetina) mostraram reduzir a fome, a ingestão alimentar e o peso corporal em uma variedade de condições (ver Blundell e Halford, 1998). De fato, o potencial dos agonistas de serotonina como solução parcial para o problema da obesidade está atualmente sob investigação intensiva. Comentaremos esse fato novamente mais adiante neste capítulo.

12.5 Regulação do peso corporal: *set points* versus *settling points*

Um ponto forte da teoria do *set point* é explicar a regulação do peso corporal. Você já aprendeu que essa teoria é bem inconsistente com os fatos relacionados com a ingestão alimentar, mas como ela explica a regulação do peso corporal? Certamente, a maioria das pessoas em nossa cultura acredita que o peso corporal seja regulado por um *set point* de gordura (Assanand, Pinel e Lehman, 1998a, 1998b). Elas acreditam que os depósitos de gordura estão abaixo do *set point* do indivíduo, levam à fome e a comer mais, o que resulta em um retorno aos níveis de gordura corporal; da mesma forma, acreditam que os depósitos de gordura acima do *set point*, reduza a fome e faz com que a pessoa coma menos, o que promove o retorno aos níveis de gordura corporal de seu *set point*.

■ Pressupostos do *set point* sobre o peso corporal e a ingestão de alimentos

Você já aprendeu que as teorias do *set point* não conseguem prever bem as principais propriedades da fome e da ingestão. Será que elas conseguem explicar melhor os fatos da

regulação do peso corporal? Vamos começar olhando três linhas de evidências que desafiam aspectos fundamentais de muitas teorias de *set points* da regulação do peso corporal.

VARIABILIDADE DO PESO CORPORAL ■ A teoria do *set point* é especialmente projetada para explicar por que os pesos corporais de adultos permanecem constantes. De fato, um mecanismo do *set point* deve tornar praticamente impossível para um adulto ganhar ou perder grandes quantidades de peso. Ainda assim, muitos adultos experimentam mudanças grandes e duradouras no seu peso corporal. Além disso, a visão do *set point* desmorona frente à epidemia de obesidade que atualmente assola as culturas fundamentadas na *fast food*.

As teorias de *set points* da regulação do peso corporal sugerem que o melhor método para manter o peso corporal constante é comer sempre que houver motivação, já que a principal função dessas motivações de fome é defender o *set point*. Entretanto, como tenho certeza que muitos de vocês sabem por experiência pessoal, muitas pessoas evitam a obesidade apenas resistindo à sua forte vontade de comer.

OS SET POINTS E A SAÚDE ■ Uma implicação das teorias de *set points* da regulação corporal é que o *set point* de cada pessoa é ótimo para a sua saúde ou, pelo menos, não é incompatível com boa saúde. É por isso que os psicólogos que trabalham na mídia aconselham as pessoas a “ouvirem a sabedoria de seus corpos” e comerem o quanto necessitarem para satisfazer a sua fome. Resultados experimentais indicam que essa receita comum para a boa saúde não poderia estar mais distante da verdade.

Dois tipos de evidências sugerem que níveis *ad libitum* (à vontade) de consumo são insalubres (ver Brownell e Rodin, 1994). Em primeiro lugar, há os resultados de estudos de humanos que consomem menos calorias do que outros. Por exemplo, pessoas que vivem na ilha japonesa de Okinawa pareciam comer tão poucas calorias, que isso chegou a preocupar as autoridades da saúde. Quando examinaram a situação mais de perto, foi isso que encontraram (ver Kagawa, 1978). Os adultos de Okinawa consumiam, em média, 20% menos calorias do que outros japoneses adultos; as crianças em idade escolar consumiam 38% menos calorias do que o recomendado pelos órgãos de saúde. De certa forma, é de surpreender que as taxas de morbidade e mortalidade de todas as doenças relacionadas com o envelhecimento sejam substancialmente mais baixas em Okinawa do que em outras partes do Japão, país cujos níveis gerais de consumo calórico e obesidade estão bastante abaixo das normas ocidentais. Por exemplo, as taxas de mortalidade por derrame cerebral, câncer e doenças cardíacas em Okinawa eram de apenas 59, 69 e 59%, respectivamente, comparadas ao restante do Japão. De fato, a proporção de cidadãos de Okinawa que chegavam aos 100 anos era até 40 vezes maior do que dos habitantes de outras regiões do Japão.

O estudo de Okinawa e os outros estudos que relataram grandes benefícios à saúde em humanos que comem menos (Manson e cols., 1995; Walford e Walford, 1994) não são experimentos controlados e, assim, devem ser interpretados com cautela. Por exemplo, talvez não seja o consumo de menos calorias em si que leva à saúde e à longevidade. Talvez as pessoas que comem menos tendam a ter dietas mais saudáveis. Felizmente, os experimentos de restrição de calorias conduzidos em mais de uma dúzia de espécies diferentes, incluindo macacos, não têm esses problemas de interpretação.

Os efeitos da restrição de calorias são o segundo tipo de evidências de que níveis *ad libitum* de consumo são insalubres. Em *experimentos com restrição de calorias*, permite-se que um grupo coma o quanto quiser, enquanto outros grupos têm o seu consumo calórico substancialmente reduzido (entre 25 e 65% em vários estudos). Os resultados desses experimentos são notavelmente consistentes (ver Bucci, 1992; Masoro, 1988; Weindruch, 1996; Weindruch e Walford, 1988): em experimento após experimento, reduções substanciais no consumo calórico de dietas equilibradas melhoraram vários índices de saúde e aumentaram a longevidade. Por exemplo, em um experimento (Weindruch e cols., 1986), grupos de camundongos tiveram seu consumo calórico de determinada dieta comercial

equilibrada reduzido em 25, 55 ou 65% após o desmame. Todos os níveis de restrição alimentar melhoraram a saúde e aumentaram a longevidade de forma substancial, mas os benefícios foram maiores nos camundongos cujo consumo foi mais reduzido. Os camundongos que consumiram menos tiveram a incidência mais baixa de câncer, as melhores respostas imunológicas e o tempo de vida mais longo, vivendo 67% mais do que os que comeram à vontade.

Uma questão surpreendente sobre os resultados dos experimentos com restrição de calorias: eles sugeriram que os benefícios para a saúde de dietas restritas não podem ser atribuídos totalmente à perda de gordura corporal (ver Weindruch, 1996). Os sujeitos não eram claramente obesos quando começaram suas dietas de redução de calorias e, portanto, não perderam muito peso. Além disso, não houve correlação entre a quantidade de peso perdido e o grau de melhora na saúde. A visão atual é que algum subproduto do consumo de energia acumula-se nas células e acelera o envelhecimento, com todos os seus problemas concomitantes para a saúde (Sohal e Weindruch, 1996).

Pare e reflita sobre as implicações desses impressionantes experimentos de restrição de calorias. Eles não são muito conhecidos na psicologia porque muitos foram publicados em periódicos de agricultura e nutrição.



REGULAÇÃO DO PESO CORPORAL POR MUDANÇAS NA EFICIÊNCIA DA UTILIZAÇÃO DE ENERGIA

■ Implícita em muitas teorias de *set points*, há a premissa de que o peso corporal é função do quanto o indivíduo come. É claro que a quantidade influencia o peso, mas agora está claro que o corpo controla os seus níveis de gordura, em ampla medida, mudando a eficiência em que usa a energia. À medida que o nível de gordura corporal diminui, ela começa a usar os recursos energéticos de forma mais eficiente, que limita mais perda de peso (ver Martin, White e Hulsey, 1991). Da mesma forma, o ganho de peso é limitado pela diminuição progressiva na eficiência da utilização de energia. Rothwell e Stock (1982) criaram um grupo de ratos obesos, mantendo-os em dieta de cafeteria. Eles verificaram que o nível de gasto energético em repouso nesses ratos obesos era 45% maior do que em ratos controle.

Essa questão é ilustrada pela eficácia dos programas de perda de peso, que decaem de forma progressiva. Inicialmente, as dietas com poucas calorias produzem perda de peso substancial, mas a taxa de perda de peso diminui a cada semana sucessiva na dieta, até que se atinja o equilíbrio e ocorra pouca ou nenhuma perda de peso. A maioria das pessoas que fazem dieta está familiarizada com essa tendência decepcionante. Um efeito semelhante ocorre com programas para ganhar peso (ver Figura 12.13).

O mecanismo pelo qual o corpo ajusta a eficiência de sua utilização de energia em resposta a seus níveis de gordura corporal é o **termogênese induzida pela dieta**. Aumentos nos níveis de gordura corporal produzem aumentos na temperatura do corpo, que exigem mais energia para mantê-los; diminuições no nível de gordura corporal têm o efeito contrário.



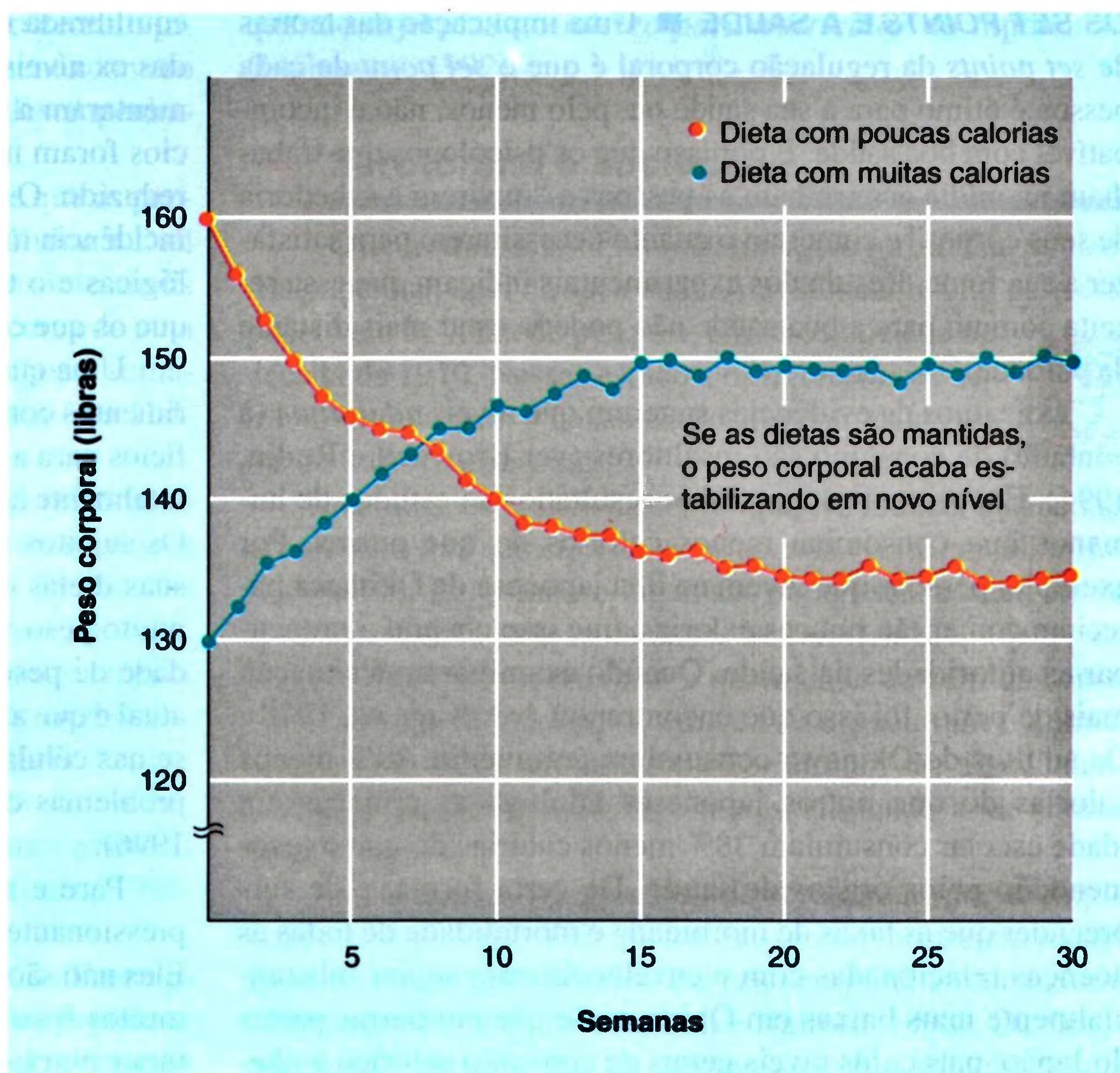


Figura 12.13 Os efeitos decrescentes de dieta com poucas calorias e de dieta com muitas calorias sobre o peso corporal.*

São grandes as diferenças entre os indivíduos no que tange a **taxa metabólica basal** (utilização de energia para manter os processos corporais enquanto repousam) e em sua capacidade de ajustar a taxa metabólica basal em resposta a mudanças nos níveis de gordura corporal. Todos conhecemos pessoas que permanecem magras, embora comam como glutões. Contudo, as pesquisas sobre dietas com redução de calorias sugerem que essas pessoas não podem comer com impunidade: talvez haja um custo de saúde a pagar por comer demais, mesmo na ausência de obesidade.

■ **Set points e settling points no controle do peso**

Muitos investigadores (ver Booth, Fuller e Lewis, 1981; Wirtshafter e Davis, 1977) acreditam que a ingestão alimentar não faz parte de um sistema projetado para manter determinado *set point* de gordura. Eles argumentam que o peso corporal tende a flutuar em torno de um *settling point* natural – nível em que os vários fatores que influenciam o peso corporal atingem equilíbrio. A idéia é que, à medida que os níveis de gordura corporal aumentam, ocorrem mudanças que tendem a limitar outros aumentos, até que seja alcançado o equilíbrio entre todos os fatores que encorajam o ganho de peso e os que o desencorajam.

O modelo do *settling point* proporciona uma forma livre de regulação homeostática, sem um mecanismo de *set point*

para devolver o peso corporal a um *set point*. Segundo o modelo do *settling point*, o peso corporal permanece estável enquanto não houver mudanças a longo prazo nos fatores que o influenciam e, se tais mudanças ocorrerem, seu impacto é limitado por meio de *feedback* negativo. No modelo do *settling point*, o *feedback* simplesmente limita outras mudanças na mesma direção, ao passo que no modelo do *set point*, o *feedback* negativo desencadeia um retorno ao *set point*. O potencial de repouso de um neurônio é o *settling point* biológico – ver Capítulo 4.

A sedução da teoria do *set point* pode ser atribuída ao modelo do termostato. Este proporciona uma forma vívida de pensar a seu respeito. A Figura 12.14 apresenta um modelo de que gosto para pensar sobre a teoria do *settling point*. Eu o chamo de **modelo do barril furado**. Ele é uma analogia: (1) a quantidade de água que entra pela mangueira é análoga à quantidade de alimento disponível; (2) a pressão da água no bico da mangueira é análoga ao valor de incentivo positivo do alimento disponível; (3) a quantidade de água que entra no barril é análoga à quantidade de energia consumida; (4) o nível de água no barril é análogo ao nível de gordura corporal; (5) a quantidade de água que vaza do barril é análoga à quantidade de energia sendo gasta; e (6) o peso do barril sobre a mangueira é análogo à força do sinal de saciação.

A principal vantagem da teoria do *settling point* da regulação do peso corporal sobre a teoria do *set point* da gordura cor-



NO CD

Visite a animação *Leaky Barrel*. Veja o modelo do barril furado da regulação do *settling point* em ação.



* N. de R. T. 1 linha equivale a 0.4536 kg.

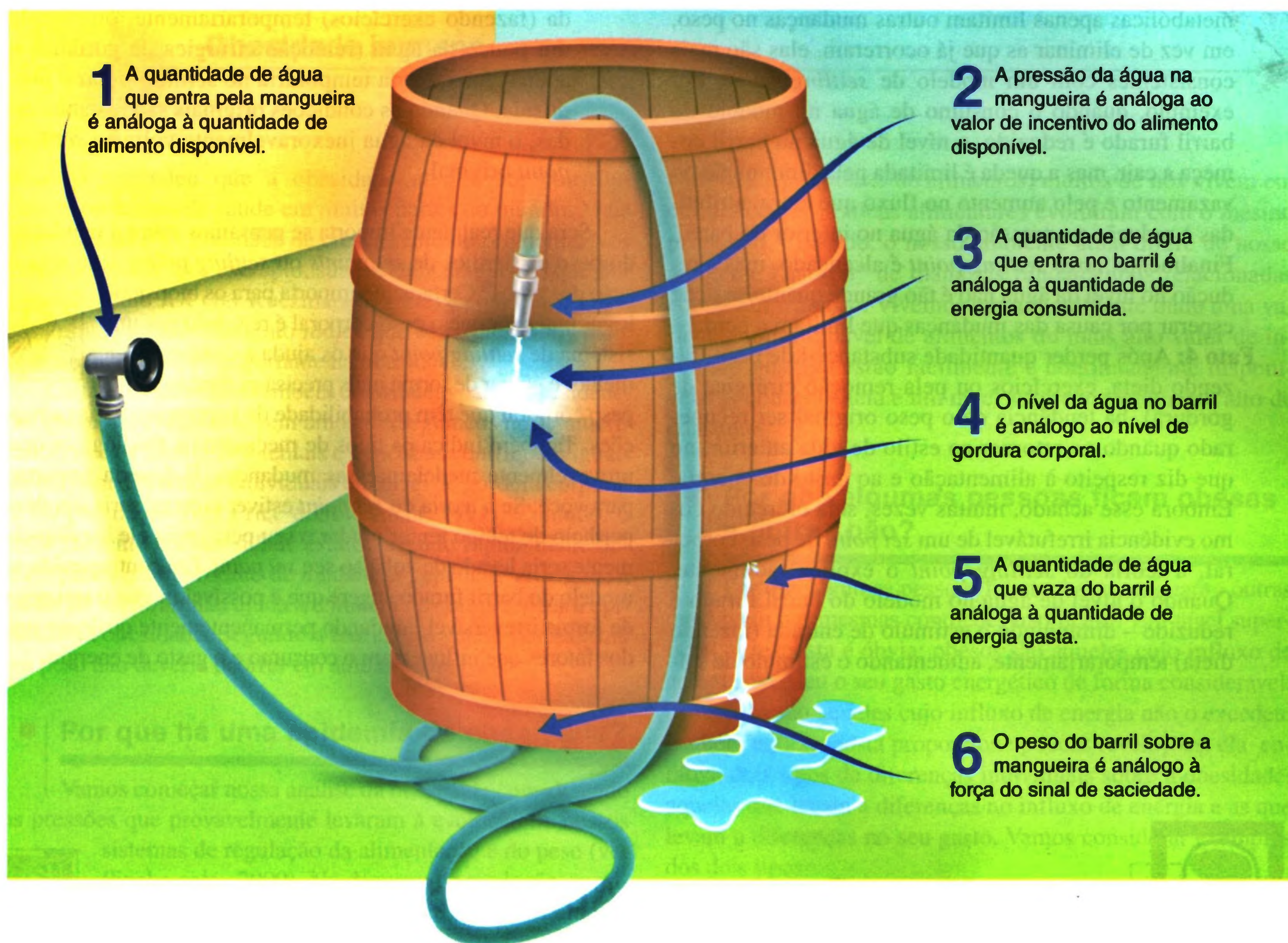


Figura 12.14 O modelo do barril furado: um modelo de *settling point* da homeostase entre a ingestão de alimentos e o peso corporal.

poral é ser mais condizente com os dados. Outra vantagem está nos casos em que ambas as teorias parecem fazer a mesma previsão; a teoria do *settling point* o faz com mais parcimônia, ou seja, com um mecanismo mais simples, que requer menos suposições. Vamos usar o modelo do barril furado para ver como as duas teorias explicam quatro fatos fundamentais na regulação do peso.

Fato 1: O peso corporal permanece relativamente constante em muitos animais adultos. Com base nesse fato, argumenta-se que a gordura corporal deve ser regulada por em torno de um *set point*. Contudo, o peso corporal constante não exige, ou mesmo implica, um *set point*. Considere o modelo do barril furado. À medida que a água da torneira começa a encher o barril, o peso da água aumenta no seu interior. Isso aumenta a quantidade de água que vaza do barril e diminui a quantidade de água que entra, aumentando a pressão do barril sobre a mangueira. Finalmente, esse sistema é estabilizado no equilíbrio em que o nível da água permanece

constante, mas como esse nível não é pré-determinado ou ativamente defendido, ele é um *settling point*, e não um *set point*.

Fato 2: Muitos animais adultos experimentam mudanças duradouras no peso corporal. Os sistemas de *set point* são projetados para manter a constância interna frente a flutuações no ambiente externo. Assim, o fato de que muitos animais adultos experimentam mudanças a longo prazo em peso corporal constitui forte argumento contra a teoria do *set point*. Em comparação, a teoria do *settling point* prevê que diante de mudança duradoura em um dos parâmetros que afetam o peso corporal – por exemplo, grande aumento no valor de incentivo positivo do alimento disponível – o peso corporal flutua para um novo *settling point*.

Fato 3: Se o consumo de alimento cai, há mudanças metabólicas que limitam a perda de peso; o oposto acontece quando o indivíduo come demais. Esse fato é seguidamente citado como evidência da regulação do peso corporal pelo *set point*. Todavia, como as mudanças

metabólicas apenas limitam outras mudanças no peso, em vez de eliminar as que já ocorreram, elas são mais consistentes com um modelo de *settling point*. Por exemplo, quando o consumo de água no modelo do barril furado é reduzido, o nível de água no barril começa a cair, mas a queda é limitada pela diminuição no vazamento e pelo aumento no fluxo que entra, atribuídas à redução na pressão da água no interior do barril. Finalmente, novo *settling point* é alcançado, mas a redução no nível da água não é tão grande quanto se pode esperar por causa das mudanças que limitam a perda.

Fato 4: Após perder quantidade substancial de peso (fazendo dieta, exercícios ou pela remoção cirúrgica de gordura), há tendência de o peso original ser recuperado quando ao retornar ao estilo de vida anterior, no que diz respeito à alimentação e ao gasto de energia. Embora esse achado, muitas vezes, seja oferecido como evidência irrefutável de um *set point* de peso corporal, a teoria do *settling point* o explica facilmente. Quando o nível de água no modelo do barril furado é reduzido – diminuindo o estímulo de entrada (fazendo dieta) temporariamente, aumentando o estímulo de saí-

da (fazendo exercícios) temporariamente, ou tirando um pouco da água (remoção cirúrgica da gordura) – apenas uma queda temporária no *settling point* é produzida. Quando as condições originais são restabelecidas, o nível da água inexoravelmente volta ao *settling point* original.

Será que realmente importa se pensamos sobre a regulação do peso em termos de *set points* ou *settling points* – ou será o sexo dos anjos? Certamente importa para os biopsicólogos entender que o peso corporal é regulado por um sistema de *settling point* que os ajuda a compreender melhor e prever de forma mais precisa as mudanças no peso corporal que têm probabilidade de ocorrer em várias situações. Também indica os tipos de mecanismos fisiológicos que provavelmente medeiam essas mudanças. E deveria importar para você. Se a teoria do *set point* estiver correta, seria um desperdício de tempo tentar mudar o seu peso, pois ele inevitavelmente seria levado de volta ao seu *set point*. Em contrapartida, o modelo do barril furado sugere que é possível mudar o seu peso de forma irreversível, mudando permanentemente qualquer um dos fatores que influenciam o consumo e o gasto de energia.



Revendo os Conceitos Aprendidos

Pronto para avançar para as duas seções finais do capítulo, que lidam com transtornos alimentares? Este é um bom ponto para fazer uma pausa e examinar o seu cérebro para ver se você compreendeu os princípios biopsicológicos da alimentação e da regulação do peso. Complete as sentenças seguintes preenchendo as lacunas. As respostas corretas são fornecidas na parte inferior da página. Antes de continuar, revise o material relacionado com as suas respostas incorretas e omissões.

1. A principal função do _____ é servir como reservatório de armazenamento para o alimento não-digerido.
2. A maior parte da absorção de nutrientes pelo corpo ocorre através da parede do _____, ou intestino delgado.
3. A fase de metabolismo energético desencadeada pela expectativa da comida é a fase _____.
4. Na fase de absorção, o pâncreas libera uma grande quantidade de _____ para a corrente sanguínea.
5. Na fase de jejum, os principais combustíveis do corpo são os _____.
6. Na fase de jejum, o principal combustível do cérebro é a _____.
7. Os três componentes de um sistema de *set point* são um mecanismo de *set point*, um detector e um _____.
8. A teoria de que a fome e a saciedade são reguladas por um *set point* de glicose no sangue é a teoria _____.
9. Evidências sugerem que a fome é função do valor de _____ atual da comida.
10. Antes, acreditava-se que o hipotálamo _____ seria o centro da saciedade.
11. Evidências sugerem que o neurotransmissor monoaminérgico _____ desempenha um papel na saciedade.
12. Evidências de pesquisas corroboram um modelo de _____ de regulação do peso corporal, em vez de um modelo de *set point*.

Respostas: (1) estômago, (2) duodeno, (3) cetálica, (4) insulina, (5) ácidos graxos livres, (6) glicose, (7) efetor, (8) glicostática, (9) incentivo positivo, (10) ventromedial, (11) serotonina, (12) *settling point*.

12.6

Obesidade humana



Você já aprendeu que a obesidade atualmente constitui grande problema de saúde em muitas partes do mundo. Mais perturbadora é a velocidade de crescimento do problema. Nos Estados Unidos, por exemplo, sua incidência mais do que dobrou no século XX (ver Kuczmarski, 1992) e continua a subir. Essa rápida taxa de aumento indica que os fatores ambientais desempenham papel importante na obesidade.

Os fatores genéticos também contribuem para a obesidade. Por exemplo, estimou-se, em amostra de gêmeos norte-americanos, que os fatores ambientais e genéticos contribuem igualmente para diferenças individuais em nível de gordura corporal nessa população (ver Price e Gottesman, 1991). Contudo, o atual aumento em obesidade está ocorrendo rapidamente demais para ser um produto de mudanças genéticas. Ademais, a teoria do *set point* não ajuda a tentativa de compreender a epidemia da obesidade. Segundo a teoria, um ganho permanente em peso não deveria ocorrer em adultos saudáveis.

■ Por que há uma epidemia de obesidade?

Vamos começar nossa análise da obesidade considerando as pressões que provavelmente levaram à evolução de nossos sistemas de regulação da alimentação e do peso (ver Pinel e cols., 2000). No decorrer da evolução, suprimentos inconsistentes de alimentos constituíam uma das principais ameaças à sobrevivência. Como resultado, os indivíduos mais aptos eram aqueles que preferiam alimentos com muitas calorias, que comiam até ficarem cheios quando havia comida disponível, que armazenavam o máximo possível de calorias em excesso na forma de gordura corporal e que usavam seus estoques de calorias da forma mais eficiente possível. Os indivíduos que não tinham essas características tinham menos probabilidade de sobreviver à falta de alimentos e, assim, essas características foram transmitidas para as gerações seguintes.

O desenvolvimento de inúmeras práticas e crenças culturais que promovem o consumo aumentaram os efeitos da evolução. Por exemplo, na minha cultura, acredita-se normalmente que se deve comer três refeições por dia em horários regulares, estando com fome ou não. Nessa perspectiva, a comida deve ser o foco da maior parte das reuniões sociais, as refeições devem ser servidas em etapas de palatabilidade crescente e o sal, os doces (como o açúcar) e as gorduras (como a manteiga) devem ser adicionados à comida para melhorar o seu sabor e, assim, aumentar o seu consumo.

Cada um de nós possui um sistema de regulação da alimentação e do peso que evoluiu para lidar de forma eficaz

com faltas periódicas de alimentos; muitos de nós vivem em culturas cujas práticas alimentares evoluíram com o mesmo propósito. Contudo, o nosso ambiente atual difere de nosso ambiente “natural” de maneiras fundamentais relacionadas com a alimentação. Vivemos em um ambiente onde uma variedade interminável de alimentos do mais alto valor de incentivo positivo estão facilmente e continuamente disponíveis. A consequência é um nível surpreendentemente alto de consumo.

■ Por que algumas pessoas ficam obesas e outras não?

Por que algumas pessoas ficam obesas, enquanto outras que vivem nas mesmas condições não ficam? Em nível superficial, a resposta é óbvia: obesos são aqueles cujo influxo de energia excedeu o seu gasto energético de forma considerável; os magros são aqueles cujo influxo de energia não o excedeu. Embora essa resposta proporcione poucas revelações, ela enfatiza dois tipos de diferenças individuais sobre a obesidade: aquelas que levam a diferenças no influxo de energia e as que levam a diferenças no seu gasto. Vamos considerar exemplos dos dois tipos.

Muitos fatores induzem pessoas a comer mais do que outras com acesso comparável à comida. Por exemplo, algumas pessoas consomem mais energia porque têm fortes preferências pelo sabor de alimentos com muitas calorias. Algumas consomem mais porque foram criadas em famílias e/ou culturas que incentivam a ingestão demasiada e outras consomem mais porque apresentam determinadas respostas à visão e ao cheiro da comida na fase cefálica (Rodin, 1985).

Em relação ao gasto energético, as pessoas diferem bastante no grau em que conseguem dissipar a energia consumida em excesso. A diferença mais óbvia é que as pessoas diferem de modo substancial na quantidade de exercícios que fazem, mas há outras. Você já aprendeu sobre duas delas: diferenças na *taxa metabólica basal* e na capacidade de reagir a aumentos em gordura, por meio da *termogênese induzida pela dieta*. O terceiro fator é chamado **termogênese por atividade sem exercícios**, gerada por atividades como remexer-se e a manutenção da postura e do tônus muscular (Ravussin e Danforth, 1999). Embora os efeitos da termogênese por atividade sem exercícios sobre o peso corporal não tenham sido investigados de forma sistemática, evidências sugerem que ela desempenha papel significativo em dissipar o excesso de energia (Levine, Eberhardt e Jensen, 1999).

■ Por que os programas de perda de peso normalmente são ineficazes?

A Figura 12.15 descreve um típico programa de perda de peso por dieta. A maior parte dos programas para perder peso é mal-sucedida no sentido de que, conforme previsto pelo modelo do *settling point*, a maior parte do peso perdido é recuperada ao final do programa e diante do restabelecimento das condições originais. De forma clara, a chave para a perda definitiva de peso é uma mudança permanente no estilo de vida.

Indivíduos que têm dificuldade para controlar o peso podem obter algum alívio compreendendo que a tendência para comer grandes quantidades de comida, para acumular gordura corporal e para usar energia de forma eficiente seriam tendências muito adaptativas em um ambiente natural. O nosso ambiente atual é que é “patológico”, não as pessoas com problemas de peso.

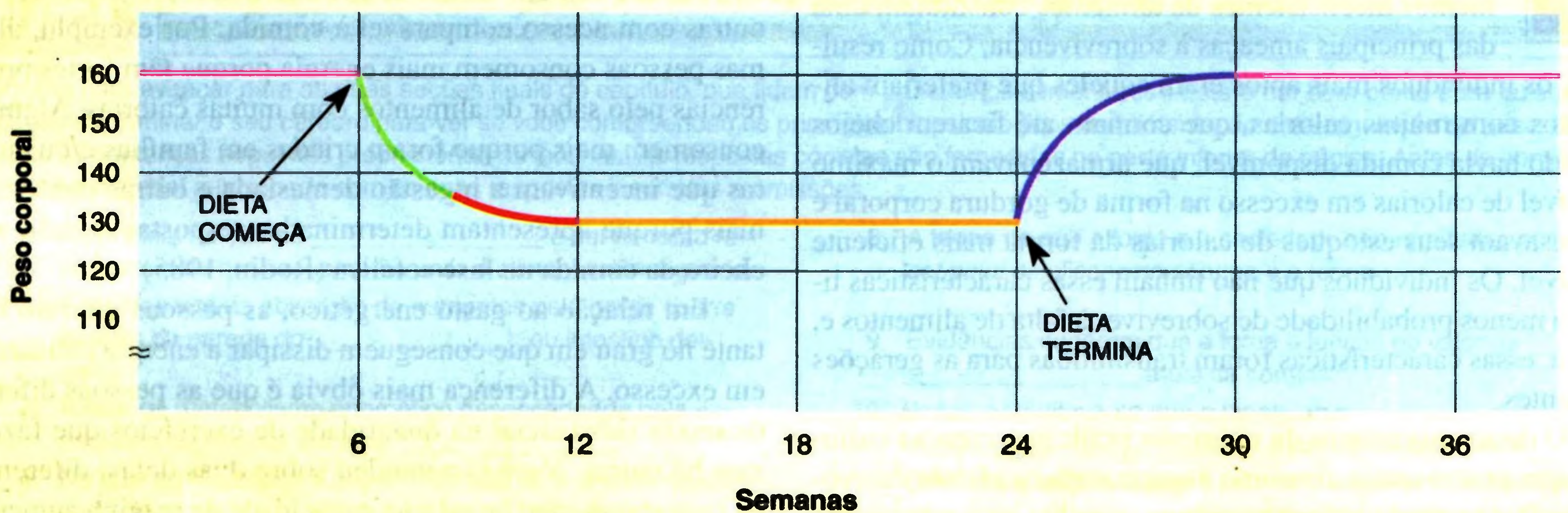
Muitas pessoas acreditam que fazer exercícios é o método mais eficaz para perder peso. Contudo, vários estudos mostraram que os exercícios contribuem pouco para a perda de peso (Sweeney e cols., 1993). Uma razão é que a atividade física, em geral, contribui para apenas pequena proporção do gasto total de energia: cerca de 80% de nossa energia mantém os processos fisiológicos de repouso dos nossos corpos e digere os alimentos (Calles-Escandon e Horton, 1992). Outra razão é que, após fazerem exercícios, muitas pessoas conso-

mem bebidas e alimentos com mais calorias que o número relativamente pequeno gasto durante os exercícios.

Casos severos de obesidade, às vezes, são tratados amarrando o maxilar para limitar o consumo a dietas líquidas, grampeando partes do estômago para reduzir o tamanho das refeições ou cortando uma secção do duodeno para reduzir a absorção de nutrientes do trato gastrointestinal. Os principais problemas com amarrar o maxilar são que alguns pacientes não perdem peso com uma dieta líquida e os que perdem, geralmente, o recuperam quando as linhas são removidas. Os problemas com os outros dois métodos incluem diarreia, flatulência e deficiências de vitaminas e sais minerais.

■ Camundongos obesos mutantes e a leptina

Em 1950, uma mutação genética ocorreu espontaneamente na colônia de camundongos mantida pelo Laboratório Jackson em Bar Harbor, Maine. Pensava-se que essa ocorrência fortuita poderia ser a chave para compreender e tratar formas extremas de obesidade humana. Veja bem, os camundongos *homozigotos* para esse gene mutante (*ob*) eram bastante obesos, pesando até três vezes mais do que os camundongos comuns (ver Figura 12.16). Esses camundongos obesos homozigotos são chamados de **camundongos ob/ob**.



1 A perda de peso ocorre rapidamente no começo da dieta

2 À medida que o peso diminui, a quantidade de “vazamento” de energia é automaticamente reduzida. Isso reduz a taxa de perda de peso

3 Gradualmente a taxa reduzida de consumo é igualada pelo gasto energético reduzido, e um novo *settling point* estável é atingido

4 Quando a dieta termina, o ganho de peso é rápido, por causa do alto valor de incentivo da comida e do baixo nível de perda de energia

5 À medida que o peso acumula, o valor de incentivo da comida gradualmente diminui, e o gasto de energia aumenta até que o *settling point* original seja restabelecido

Figura 12.15 Os cinco estágios de um típico programa de perda de peso.

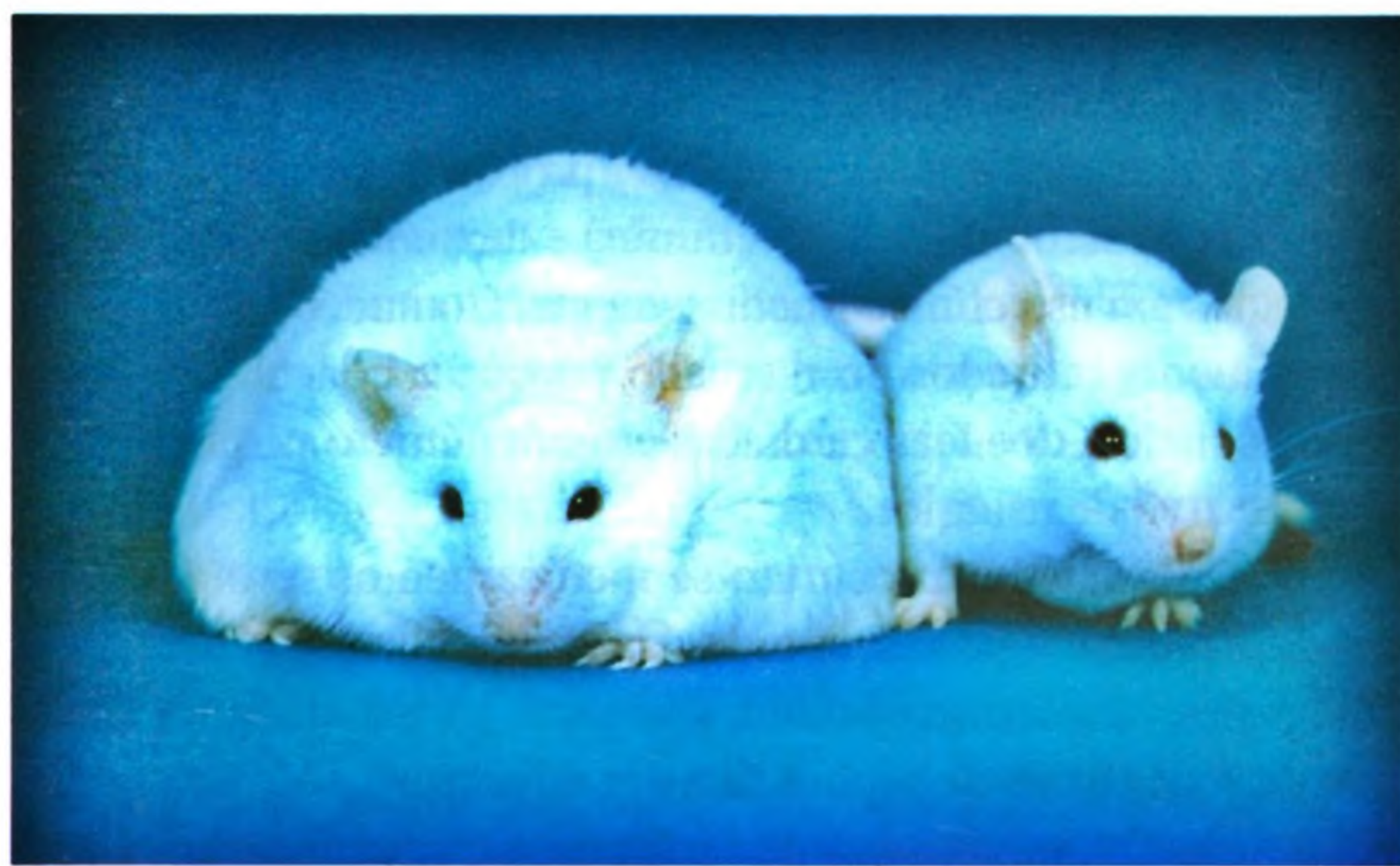


Figura 12.16 Um camundongo ob/ob e um camundongo controle.

Os camundongos ob/ob comem mais e convertem calorias em gordura de forma mais eficiente do que os controles, além de queimarem suas calorias de gordura de forma mais eficiente. Coleman (1979) levantou a hipótese de que os camundongos ob/ob não possuem um hormônio crítico que normalmente inibe a produção de gordura.



Em 1994, Friedman e colaboradores caracterizaram e clonaram o gene mutante nos camundongos ob/ob (Zhang e cols., 1994). Eles verificaram que esse gene é *expressado* apenas em células adiposas e caracterizaram o hormônio protéico que ele codifica, chamando esta proteína de **leptina**.

As pesquisas mostram que a leptina satisfaz três critérios para um sinal de *feedback* negativo para a gordura (Seeley e Schwartz, 1997): (1) verificou-se que os níveis de leptina no sangue apresentam correlação positiva com os depósitos de gordura em seres humanos e em outros animais (Schwartz e cols., 1996a); (2) injeções de leptina em doses baixas demais para provocarem efeitos adversos reduzem a ingestão de alimentos e a gordura corporal em camundongos ob/ob (Campfield e cols., 1995); e (3) foram encontrados receptores de leptina no cérebro (Schwartz e cols., 1996b).

Será que os seres humanos obesos, como os camundongos ob/ob, apresentam mutação do gene ob e níveis baixos do sinal de saciedade, a leptina? A resposta para essas questões



é não. As mutações genéticas são raras em humanos obesos, e a maior parte deles apresenta níveis elevados de leptina circulante. Além disso, injeções de leptina não reduziram de forma confiável a gordura corporal de indivíduos obesos (Heymsfield e cols., 1999). Embora poucos seres humanos obesos apresentem mutação genética para o gene ob, a leptina pode ser uma panacéia para os poucos que a têm. Considere o caso seguinte (Farooqi e cols., 1999).

■ Insulina: outro sinal de *feedback* negativo para a gordura

Embora a descoberta da leptina tenha ganhado substancial publicidade, ela não é o único hormônio a satisfazer os três cri-

O caso da criança que não tinha leptina

A paciente nasceu com peso normal, mas logo começou a engordar em velocidade excessiva. Ela exigia comida continuamente e tornava-se perturbadora quando lhe negavam. Como resultado de sua obesidade extrema, desenvolveram-se deformidades em suas pernas e foi necessário operá-la.



Ela tinha nove anos quando chegou para o tratamento. Nessa idade, ela pesava 94,4 quilos e o seu peso ainda estava aumentando em velocidade alarmante. Era homozigótica para o gene ob e não possuía nenhuma quantidade detectável de leptina. Portanto, iniciou-se terapia de reposição de leptina.

A terapia de leptina imediatamente interrompeu o ganho de peso. Ela começou a comer menos e perdeu peso de forma estável durante o período de 12 meses em que durou o estudo, somando um total de 16,5 quilos, quase tudo na forma de gordura. Não houve nenhum efeito colateral observável.

térios para sinal de *feedback* negativo para a gordura – nem foi o primeiro (ver Schwartz, 2000). O hormônio peptídico pancreático insulina foi identificado como um desses sinais há mais de 20 anos por Woods e colaboradores (1979).

A princípio, a sugestão de que a insulina serve como sinal de *feedback* negativo para a gordura foi vista com bastante ceticismo. Afinal, como poderia o nível de insulina no corpo, que sobe e volta ao normal após cada refeição, proporcionar ao cérebro informações sobre as mudanças graduais nos níveis de gordura corporal? Ocorre que a insulina não penetra prontamente na barreira hematoencefálica. Com isso, os níveis no cérebro permanecem estáveis. De maneira mais importante, verificou-se que os níveis de insulina no cérebro apresentam correlação positiva com os níveis de gordura corporal (Seeley e cols., 1996). Também foram encontrados receptores para ela no cérebro (Baura e cols., 1993) e verificou-se que infusões de insulina nos cérebros de cobaias, em doses baixas demais para provocarem efeitos adversos e afetarem os níveis de glicose no sangue, modificam o comportamento de comer e reduzem o peso corporal (Campfield e cols., 1995; Chavez, Seeley e Woods, 1995).



O papel da insulina na regulação da gordura corporal foi estudado recentemente em *camundongos knockout*. Brüning e colaboradores (2000) estudaram os níveis de gordura de camundongos não-portadores do gene para a síntese do receptor de insulina do cérebro. Se a insulina inibe o acúmulo de gordura, suprimindo o cérebro com informações sobre níveis elevados de gordura, então os indivíduos sem o receptor de insulina do cérebro deveriam ser mais gordos. De fato, os camundongos *knockout* eram substancialmente mais gordos do que os camundongos controle.

■ Drogas serotoninérgicas e o tratamento da obesidade

Como você já aprendeu, devido ao fato de os agonistas de serotonina reduzirem o consumo de alimentos em seres humanos e em não-humanos, há potencial considerável no tratamento da obesidade (Halford e Blundell, 2000a). Os agonistas de serotonina parecem agir por meio de um mecanismo diferente do utilizado para a leptina e a insulina. Tais sistemas produzem sinais de saciedade a curto prazo, com base nos estoques de gordura (Halford & Blundell, 2000b).

Vários estudos de pacientes obesos verificaram que os agonistas de serotonina reduzem: a vontade de comer alimentos com muitas calorias, o consumo de gordura, a intensidade subjetiva

da fome, o tamanho das refeições, o número de lanches entre refeições e o empanturramento. Devido a esse perfil extremamente positivo de efeitos e à severidade do problema da obesidade, os agonistas de serotonina (fenfluramina e dexfenfluramina) foram colocados em uso clínico imediatamente. Contudo, foram subsequentemente retirados do mercado porque o consumo crônico foi associado a doenças cardíacas em um número pequeno, mas significativo de usuários.

Nos dias atuais, procuram-se medicamentos serotoninérgicos para reduzir o peso sem produzir efeitos colaterais perigosos. Há razões para otimismo, uma vez que a variedade de subtipos de receptores de serotonina significa que pode ser possível desenvolver agonistas de serotonina que promovam a perda de peso de forma seletiva.

12.7 Anorexia nervosa

Ao contrário da obesidade, a **anorexia nervosa** é um transtorno que envolve o consumo reduzido de alimentos. Os anoréxicos comem tão pouco que apresentam perda de peso prejudicial à saúde e, apesar de sua aparência absurdamente magricela, eles, muitas vezes, se consideram gordos. Cerca de 50% dos anoréxicos têm episódios de ingestão compulsiva de comida que, em geral, são seguidos por purgações com grandes doses de laxantes ou vômitos auto-induzidos. Indivíduos que apresentam os ciclos de jejum, ingestão convulsa e purgação sem a perda de peso extrema são vítimas da **bulimia nervosa**.

A incidência de anorexia nervosa entre populações estudantis norte-americanas é de cerca de 2,5%, com a maioria sendo mulheres. Infelizmente, não existem tratamentos eficazes comprovados. Em estudo, apenas 29% dos anoréxicos tratados apresentavam recuperação significativa 20 anos depois. Aproximadamente, 15% das vítimas morrem por suicídio ou inanição (Ratnasuriya e cols., 1991).

Os anoréxicos são ambivalentes em relação à comida. Por um lado, apresentam resposta de insulina na fase cefálica maior do que o normal (Broberg e Bernstein, 1989); frequentemente, ficam preocupados com comentar, comprar e preparar comida. Por outro lado, comer já é uma questão diferente; eles, muitas vezes, têm repulsa a sabores doces e gordurosos e seguidamente ficam enjoados após refeições.

■ Anorexia e dieta

Embora algum grau de limite alimentar pareça ser essencial para a manutenção de ótima saúde pela maioria das pessoas em culturas abastadas, a prática da alimentação restrita está associada a certos riscos. Praticamente, todos os pacientes com transtornos alimentares apresentam histórico de dietas

restritas antes do começo do transtorno. Por exemplo, em um estudo (Patton, 1988), 21% das garotas adolescentes em dieta na época de sua entrevista inicial desenvolveram transtorno alimentar um ano depois, em comparação com apenas 3% das que não faziam dieta.

Evidências sugerem que pessoas – principalmente garotas adolescentes – sob grande pressão de ênfase cultural sobre a magreza começam a fazer dieta; já as que são bastante controladas, rígidas e obsessivas superam a atração da comida e desenvolvem o transtorno (ver Wilson, Heffernan e Black, 1996). Todavia, as novas idéias em relação à fome e à alimentação que você encontrou neste capítulo apontam para outro fator na etiologia da anorexia nervosa. Considere a seguinte análise.

■ Anorexia e incentivos positivos

A teoria do incentivo positivo da fome sugere que a diminuição na ingestão de alimentos que define a anorexia nervosa provavelmente seja a consequência da diminuição correspondente no valor de incentivo positivo da comida. Entretanto, o valor de incentivo positivo da comida para pacientes anoréxicos recebe pouca atenção – em parte, porque eles, muitas vezes, apresentam interesse substancial pela comida. O fato de que muitos pacientes anoréxicos são obcecados por comida – continuamente falando sobre comida, pensando sobre comida e preparando comida para outras pessoas (Crisp, 1983) – parece sugerir que ela ainda contém um valor de incentivo positivo. Todavia, para evitar confusão, é necessário ter em mente o fato de que o valor de incentivo positivo de interagir com a comida não é necessariamente o mesmo de ingerir comida. Deve-se ter em mente que o valor de incentivo positivo de comer é o essencial ao considerar-se a anorexia nervosa.



Alguns estudos examinaram o valor de incentivo positivo de vários sabores em pacientes anoréxicos (ver Drewnowski e cols., 1987; Sunday e Halmi, 1990). De modo geral, esses estudos verificaram que o valor de incentivo positivo de vários sabores é mais baixo para pacientes anoréxicos do que participantes controle. Entretanto, eles subestimam, em grande parte, a importância de reduções no valor de incentivo positivo da comida na etiologia da anorexia nervosa, pois os participantes anoréxicos e os participantes controle com peso normal não apresentam pesos correspondentes.

Pessoas que passaram fome involuntariamente – embora difíceis de encontrar – são os indivíduos de mesmo peso adequados para comparações com os participantes anoréxicos. A desnutrição, em geral, desencadeia aumento radical no valor de incentivo positivo da comida. Tal fato foi mais bem documentado pelas descrições e comportamentos dos participantes que se submeteram de forma voluntária à semi-desnutrição experimental. Quando questionado como era passar fome, um participante respondeu:

Eu espero pela hora de comer. Quando ela chega, eu como lentamente e faço a comida durar o máximo possível. O cardápio nunca chega a ser monótono, mesmo que seja o mesmo todos os dias ou de baixa qualidade. É comida. E toda comida tem gosto bom. Até cascas de pão sujas da rua parecem apetitosas. (Keys e cols., 1950, p. 852)

■ O enigma da anorexia

A dominação da teoria do *set point* sobre a pesquisa da regulação da fome e da ingestão alimentar resultou na desatenção disseminada para um dos maiores enigmas da anorexia:



por que o grande aumento adaptativo no valor de incentivo positivo em vítimas de inanição não afeta anoréxicos desnutridos? O valor de incentivo positivo de comer de forma normal aumenta para níveis tão elevados em condições de inanição que é difícil imaginar como alguém passando fome – não importa o quão controlado, rígido, obsessivo e motivado – consegue não comer na presença de alimento palatável. Por que esse mecanismo protetor não é ativado em anoréxicos é uma questão instigante a respeito da etiologia da anorexia nervosa. A resposta deverá explicar como alguém pode superar a atração da comida o suficiente para alcançar o nível de desnutrição característico da anorexia extrema.

Creio que parte da resposta está na pesquisa de Woods e colaboradores sobre os efeitos fisiológicos adversos das refeições. No começo das refeições, as pessoas se encontram em um equilíbrio homeostático razoável. Essa homeostase é perturbada pela repentina infusão de calorías. A outra parte da resposta está no achado de que os efeitos adversos das refeições são muito maiores em pessoas que têm comido pouco (Brooks e Melnik, 1995). As refeições, que produzem efeitos adversos, mas toleráveis, nos indivíduos saudáveis, podem ser extremamente adversas para indivíduos submetidos a privações alimentares. Evidências dos efeitos nocivos que ingerir refeições

tem em pessoas desnutridas são verificadas nas reações de vítimas de campos de concentração da Segunda Guerra Mundial à realimentação – muitas ficaram doentes e algumas até morreram por causa da comida que seus libertadores lhe deram (Keys e cols., 1950; ver também Solomon e Kirby, 1990).

Então, por que pessoas com anorexia severa não experimentam grande aumento no valor de incentivo positivo da alimentação, semelhante ao aumento experimentado por outros indivíduos que passam fome? Em uma palavra, a resposta é *refeições* – refeições que são forçadas nesses pacientes, como resultado da concepção errônea de nossa sociedade de que refeições são a forma saudável de comer. Cada refeição consumida por um anoréxico pode produzir uma variedade de aversões condicionadas a sabores. Estes últimos, por sua vez, reduzem a motivação para comer. Essa hipótese deve ser abordada devido à sua implicação para o tratamento: não se deve encorajar, ou mesmo permitir, que pacientes anoréxicos – ou qualquer pessoa seriamente subnutrida – comam uma refeição. Eles devem ser alimentados – ou receber infusões – com pequenas quantidades de comida de forma intermitente durante todo o dia.

O caso da estudante anoréxica

Em uma sociedade em que a obesidade é o principal transtorno de consumo de alimentos, os anoréxicos estão no passo errado. Pessoas que estão lutando para comer menos têm dificuldade para compreender aquelas que lutam para comer. Ainda assim, quando você olha a anorexia nos olhos, é difícil não se sentir tocado por ela.



Ela começou contando-me o quanto estava gostando da disciplina e o quanto lamentava abandonar a universidade. Era articulada, bem-apeçoada e suas notas eram altas. Seu problema era a anorexia. Ela pesava 37 quilos e ia ser hospitalizada.

“Mas você não quer comer?” perguntei de forma ingênua. “Você não vê que os seus planos de fazer medicina vão evaporar se você não comer?”

“Claro que eu quero comer. Sei que estou terrivelmente magra – minhas amigas me dizem. Acredite, eu sei que estou arruinando a minha vida. Eu tento comer, mas não consigo me forçar. De um modo estranho, estou satisfeita com a minha magreza”.

Ela estava brava, e eu, envergonhado pela minha insensibilidade. “Que pena que você está largando o curso antes de chegarmos no capítulo sobre a alimentação”, eu disse, procurando um terreno mais firme.

“Oh, eu já li”, ela respondeu. “Foi o primeiro capítulo que eu olhei. Teve um efeito grande sobre mim, muitas coisas começaram a fazer mais sentido. A parte sobre incentivos positivos e aprendizagem estava muito boa. Acho que meu problema começou quando comer perdeu o seu valor de incentivo positivo para mim – na minha cabeça, eu associava comer com ser gorda e todos os problemas que estava tendo com o meu namo-

rado. Isso tornou mais fácil fazer dieta, mas, de vez em quando, eu ficava com fome e me empanturrava, ou meus pais me forçavam a comer um prato cheio. Eu comia tanto que passava mal, então, colocava o dedo na garganta e vomitava. Isso impedia que eu ganhasse peso, mas acho que também ensinou o meu corpo a associar minhas comidas preferidas com passar mal – como uma aversão condicionada a sabores. O que você acha da minha teoria?”

Sua compreensão me impressionou; fez com que eu lamentasse ainda mais que ela descontinuasse os estudos. Como uma jovem tão brilhante e bem-apeçoada arriscaria sua saúde e tudo pelo que havia lutado voluntariamente?

Após uma longa conversa, ela se levantou para ir embora, e eu a levei até a porta do escritório. Desejei boa sorte a ela, e a fiz prometer que voltaria. Nunca mais a vi. A imagem de seu corpo magro se afastando pelo corredor permaneceu comigo.

Temas



Três dos quatro temas do livro foram proeminentes neste capítulo. O da reflexão sobre a biopsicologia foi comum quando desafiamos você a avaliar de forma crítica as suas próprias crenças e achados de pesquisa ambíguos, a considerar as implicações científicas de suas próprias experiências e a pensar de forma criativa sobre as implicações pessoais e clínicas das novas idéias que encontrou. O capítulo termina aplicando essas novas idéias para desenvolver uma hipótese potencialmente importante sobre a etiologia da anorexia nervosa. Devido à sua ênfase na reflexão, este capítulo é um dos meus favoritos.

Ambos os aspectos do tema evolucionista foram enfatizados de forma repetida. Primeiramente, você viu como a refle-

Revisitados

xão sobre a fome e a ingestão alimentar a partir de uma perspectiva evolucionista leva a *insights* importantes. Em segundo lugar, você viu como pesquisas controladas em espécies não-humanas contribuíram para o nosso entendimento atual sobre a fome e a ingestão alimentar humanas.

Finalmente, o tema das implicações clínicas foi apresentado na seção sobre os transtornos alimentares da obesidade e da anorexia nervosa. Três casos clínicos tiveram destaque neste capítulo: o homem que esqueceu de não comer, a criança sem leptina e a estudante anoréxica.

NO CD

Procurando mais informações sobre os tópicos deste capítulo? Para leituras adicionais recomendadas, veja *Hard Copy* do Capítulo 12.



On-line



- <http://www.aabainc.org/home.html> A home-page da American Anorexia Bulimia Association fornece descrições dos sintomas, fatores de risco e tratamentos para diversos transtornos alimentares.

- <http://thalamus.wustl.edu/course/hypoANS.html> A Faculdade de Medicina da Universidade de Washington apresenta uma revisão da anatomia, da fisiologia e da função do hipotálamo.

Pense a respeito

1. As teorias de *set points* sugerem que tentativas de perda de peso permanente são uma perda de tempo. Com base no que você aprendeu neste capítulo, projete um programa eficaz de perda de peso.
2. A maioria dos problemas alimentares que as pessoas da nossa sociedade enfrentam ocorrem porque as condições em que vivemos são diferentes daquelas em que a nossa espécie evoluiu. Discuta.

3. Com base no que você aprendeu neste capítulo, desenvolva um programa de alimentação para ratos de laboratório que leve à obesidade. Compare esse programa com os hábitos alimentares comuns nas culturas em que a obesidade é um problema grave.
4. O que causa a anorexia nervosa? Resuma as evidências que apóiam a sua visão.

NO CD

Estudando para um exame? Experimente os *Practice Tests* do Capítulo 12.



Palavras-chave

- | | | | |
|---------------------------------|----------------------------------|---|---|
| Ácido graxo livre (p. 318) | Fase cefálica (p. 317) | Lipogênese (p. 327) | Teoria lipostática (p. 320) |
| Adipsia (p. 327) | Fase de absorção (p. 317) | Lipólise (p. 327) | Termogênese induzida por dieta (p. 331) |
| Afagia (p. 326) | Fase de jejum (p. 317) | Modelo do barril furado (p. 332) | Termogênese por atividade sem exercícios (p. 335) |
| Alimentação simulada (p. 323) | Fase dinâmica (p. 325) | Núcleos paraventriculares (p. 328) | Valor de incentivo positivo (p. 321) |
| Aminoácidos (p. 316) | Fase estática (p. 325) | Pressuposto do <i>set point</i> (p. 318) | |
| Anorexia nervosa (p. 338) | Gliconeogênese (p. 318) | Saciedade (p. 323) | |
| Bulimia nervosa (p. 338) | Glicose (p. 316) | Saciedade sensorio-específica (p. 324) | |
| Camundongo ob/ob (p. 336) | Glucagon (p. 318) | <i>Set point</i> (p. 315) | |
| Cetonas (p. 318) | Hiperfagia (p. 325) | <i>Settling point</i> (p. 332) | |
| Colecistoquinina (CCK) (p. 328) | Hipotálamo lateral (p. 325) | Sistemas de <i>feedback</i> negativo (p. 319) | |
| Densidade nutricional (p. 323) | Hipotálamo ventromedial (p. 325) | Taxa metabólica basal (p. 332) | |
| Dieta de cafeteria (p. 324) | Homeostase (p. 319) | Teoria do incentivo positivo (p. 321) | |
| Digestão (p. 316) | Insulina (p. 318) | Teoria glicostática (p. 320) | |
| Duodeno (p. 328) | Leptina (p. 337) | | |
| Efeito do aperitivo (p. 324) | Lipídeos (p. 316) | | |

NO CD



Precisa de ajuda para estudar os termos-chave deste capítulo? Veja os lembretes eletrônicos do Capítulo 12.

Hormônios e sexo

O que há de errado com a idéia de que os homens são homens e as mulheres são mulheres?

- 13.1 O sistema neuroendócrino
- 13.2 Hormônios e desenvolvimento sexual
- 13.3 Três casos de desenvolvimento sexual humano excepcional
- 13.4 Efeitos de hormônios gonadais em adultos
- 13.5 O hipotálamo e o comportamento sexual
- 13.6 Orientação sexual, hormônios e cérebro

Este capítulo diz respeito aos hormônios e o seu efeito sobre o sexo. O tópico fascina a maioria das pessoas. Talvez isso ocorra porque damos tanta importância para a nossa sexualidade que ficamos intrigados com o fato de ela ser influenciada pelas secreções de um par de glândulas que alguns consideram inapropriados para serem discutidos. Talvez por pensarmos sobre o nosso próprio gênero como algo fundamental e imutável que somos fascinados pela possibilidade de ele poder ser alterado apenas com um ou dois cortes e algumas injeções de hormônios. Seja qual for a razão, o tópico dos hormônios e do sexo sempre faz sucesso. Coisas impressionantes esperam por você neste capítulo. Passemos diretamente a elas.

Os efeitos ativadores e de desenvolvimento sobre os hormônios sexuais

Os hormônios influenciam o sexo de duas maneiras: (1) agem sobre o desenvolvimento desde a concepção até a maturidade sexual das características anatômicas, fisiológicas e comportamentais que distinguem uma pessoa como homem ou mulher e (2) ativam o comportamento reprodutivo de adultos sexualmente maduros. Neste capítulo, são discutidos os efeitos sobre o *desenvolvimento* e os efeitos *ativadores* dos hormônios sexuais.



A idéia de que os homens são homens e as mulheres são mulheres

Quase todo mundo traz uma bagagem extra para o tópico dos hormônios e do sexo: o pressuposto de que os homens são homens e as mulheres são mulheres. Ele é sedutor. Além do mais, parece tão certo que somos continuamente atraídos sem considerar visões alternativas. Infelizmente, ele está fundamentalmente errado.

A visão segundo a qual os homens são homens e as mulheres são mulheres é a tendência a pensar sobre o caráter masculino e feminino como categorias discretas, mutuamente exclusivas e complementares. Ao se pensar sobre hormônios e sexo, essa atitude geral leva o indivíduo a supor que as mulheres têm hormônios sexuais femininos que proporcionam a elas corpos femininos e fazem com que ajam como mulheres. Sob esse prisma, os homens possuem hormônios sexuais masculinos que proporcionam a eles corpos masculinos e os fazem agir como homens. Apesar de essa abordagem em relação aos hormônios e ao sexo estar totalmente errada, sua simplicidade, simetria e implicações sociais confortáveis nos atraem para ela. É por isso que este capítulo a combate até o fim.

13.1 O sistema neuroendócrino



Esta seção introduz os princípios gerais do funcionamento neuroendócrino. Ela os introduz concentrando-se nas glândulas e nos hormônios diretamente envolvidos no desenvolvimento e no comportamento sexual.

As glândulas endócrinas são ilustradas na Figura 13.1. Por convenção, somente os órgãos cuja principal função é liberar hormônios são chamados de glândulas endócrinas. Contudo, outros órgãos (por exemplo, o estômago, o fígado e o intestino) também liberam hormônios na circulação geral (ver Capítulo 12). Portanto, também fazem parte do sistema endócrino.

Glândulas

Há dois tipos de glândulas: as exócrinas e as endócrinas. As **glândulas exócrinas** (como as sudoríparas) liberam substâncias químicas em ductos, que os conduzem aos seus alvos, a maioria dos quais na superfície do corpo. As **glândulas endócrinas** (sem ductos) liberam substâncias químicas, os **hormônios**, diretamente no sistema circulatório. Uma vez liberado por uma glândula endócrina, o hormônio viaja pelo sistema circulatório até chegar nos alvos onde normalmente exerce o seu efeito (por exemplo, outras glândulas endócrinas ou locais no sistema nervoso).

Hormônios

A maioria dos hormônios classifica-se em uma dentre três categorias: (1) derivados de aminoácidos, (2) peptídeos e proteínas e (3) esteróides. Os **hormônios derivados de aminoácidos** são sintetizados em alguns passos simples a partir de uma molécula de aminoácido, como a *epinefrina*, que é liberada da *medula supra-renal* e sintetizada a partir da *tirosina*. Os **hormônios peptídicos** e os **hormônios protéicos** são cadeias de aminoácidos – os peptídicos constituem cadeias curtas e os protéicos, longas. Os **hormônios esteróides** são sintetizados do *colesterol*, um tipo de molécula de gordura.

Os hormônios esteróides desempenham o papel fundamental no desenvolvimento e comportamento sexual. A maioria dos outros hormônios produz seus efeitos ligando-se a membranas celulares. As moléculas de esteróide podem influenciar as células dessa forma, mas, como são pequenas e solúveis em gordura, podem penetrar facilmente nas membranas celulares e afetar as células de outra forma. Uma vez dentro de uma célula, as moléculas de esteróides podem ligar-se a receptores no citoplasma ou no núcleo e, assim, influenciar diretamente a expressão gênica. Os hormônios derivados de aminoácidos e os peptídicos afetam a expressão gênica por

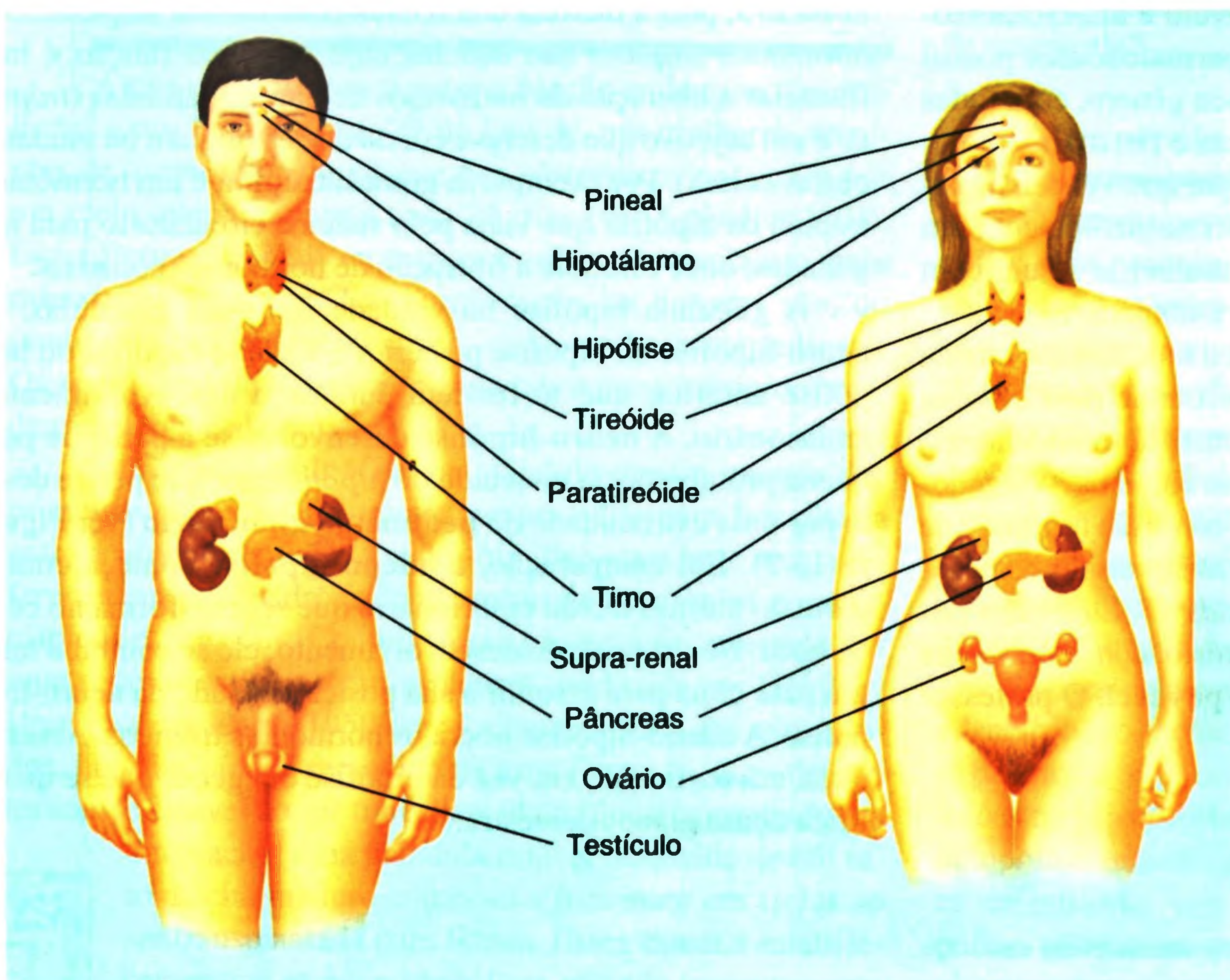


Figura 13.1 As glândulas endócrinas.

meio de mecanismos menos diretos. Conseqüentemente, os hormônios esteróides tendem a ter efeitos especialmente diversos e duradouros sobre o funcionamento celular (Brown, 1994).

■ Gônadas

As **gônadas** – os **testículos** masculinos e os **ovários** femininos (ver Figura 13.1) – centralizam qualquer discussão sobre hormônios e sexo. A principal função dos testículos e ovários é produzir *espermatozoides* e *óvulos*, respectivamente. Após a **copulação** (relação sexual), um único espermatozoide pode se combinar com um *óvulo* para formar uma célula, o **zigoto**. Este último contém todas as informações necessárias para o crescimento normal de um organismo adulto completo em seu ambiente natural.

Com exceção de óvulos e espermatozoides, cada célula do corpo humano tem 23 pares de cromossomos. Ao contrário disso, os óvulos e espermatozoides contêm apenas a metade, um membro de cada um dos 23 pares. Assim, quando o espermatozoide fertiliza o óvulo, o zigoto resultante fica com todo o complemento dos 23 pares de cromossomos, um de cada par do pai e um de cada par da mãe.

De particular interesse no contexto deste capítulo é o par **cromossomo sexual**, assim chamado por conter os programas genéticos que direcionam o desenvolvimento sexual. As células das mulheres possuem dois cromossomos sexuais em forma de X, chamados de *cromossomos X*. Nos homens, um dos cromossomos sexuais é X e o outro, um cromossomo pequeno em forma de X, é o *cromossomo Y* (deve haver uma boa razão para chamar um cromossomo pequeno em forma de X de cromossomo Y, mas eu não sei qual é). Conseqüentemente, o cromossomo sexual de cada óvulo é um cromossomo X, ao passo que a metade dos espermatozoides possui cromossomos X e a outra metade Y. O seu gênero, com todas as suas ramificações sociais, econômicas e pessoais, foi determinado pelo espermatozoide do seu pai que venceu a corrida até o óvulo de sua mãe. Se um espermatozoide com um cromossomo sexual X venceu, você é mulher, e se um com um cromossomo sexual Y venceu, você é homem.

Escrever esta seção lembra-me de meu time de basquete da sétima série, os “Nads”. O nome soou estranho para o nosso professor, pois não era como todos os nomes normalmente escolhidos por garotos pubescentes – nomes como os “Vingadores”, os “Saqueadores” e os “vikings”. A confusão terminou de repente em nosso primeiro jogo, quando as nossas fãs começaram a gritar em apoio: “Go Nads! Go Nads*!”. Eu e meus colegas de 14 anos, com nossas sardas no rosto, considerávamos este humor o mais maduro e sofisticado possível. O professor não gostou.

■ Esteróides sexuais

As gônadas fazem mais do que produzir espermatozoides e óvulos. Elas também produzem e liberam hormônios. A maioria das pessoas se surpreende ao saber que os testículos e os ovários liberam os mesmos hormônios. As duas classes principais de hormônios gonadais são os **andrógenos** e os **estrógenos**. A **testosterona** é o andrógeno mais comum e o **estradiol** é o estrógeno mais comum. O fato de os ovários adultos tenderem a liberar mais estrógenos do que andrógenos e os testículos adultos liberarem mais andrógenos do que estrógenos leva à prática comum, mas incorreta, de chamar os andrógenos de “hormônios sexuais masculinos” e os estrógenos de “hormônios sexuais femininos”. Essa prática deve ser evitada devido à implicação, firmada na idéia de que os homens são homens e as mulheres são mulheres, de que os andrógenos produzem masculinidade e os estrógenos produzem feminilidade. Isso não é verdade.

Os ovários e os testículos também produzem uma terceira classe de hormônios, as **progestinas**. A progestina mais comum é a **progesterona**, que prepara o útero e os seios das mulheres para a gravidez. Sua função nos homens não está clara.

Como a função primária do **córtex supra-renal** – a camada externa da *glândula supra-renal* (ver Figura 13.1) – é a regulação dos níveis de glicose e de sal no sangue, ele não é geralmente considerado glândula sexual. Entretanto, além de seus hormônios esteróides principais, ele libera, em pequenas quantidades, todos os esteróides sexuais liberados pelas gônadas.

■ Hormônios da hipófise

A glândula hipófise é seguidamente chamada de *glândula-mestra*, pois a maioria dos seus hormônios são trópicos. Os *hormônios trópicos* são aqueles cuja principal função é influenciar a liberação de hormônios de outras glândulas (*trópico* é um adjetivo que descreve coisas que estimulam ou mudam outras coisas). Por exemplo, a **gonadotropina** é um hormônio trópico da hipófise que viaja pelo sistema circulatório para as gônadas, onde estimula a liberação de hormônios gonadais.

A glândula hipófise na verdade são duas glândulas, a neuro-hipófise ou hipófise posterior e a adeno-hipófise ou hipófise anterior, que se fundem durante o desenvolvimento embrionário. A **neuro-hipófise** desenvolve-se a partir de pequena protuberância no tecido do *hipotálamo*, que pende deste por uma extremidade do **pedúnculo hipofisário** (ver Figura 13.2). Em comparação, a **adeno-hipófise** começa como parte do mesmo tecido embrionário que se transforma no céu da boca. No decorrer do desenvolvimento, ele se contrai e migra para cima para assumir a sua posição ao lado da neuro-hipófise. A adeno-hipófise libera os hormônios trópicos. Assim, é ela, em particular, em vez da hipófise em geral, que se qualifica como glândula-mestra.

* N. do T. O coro típico de incentivo das líderes de torcida. Neste caso, “Go Nads” forma *gônadas* em inglês.

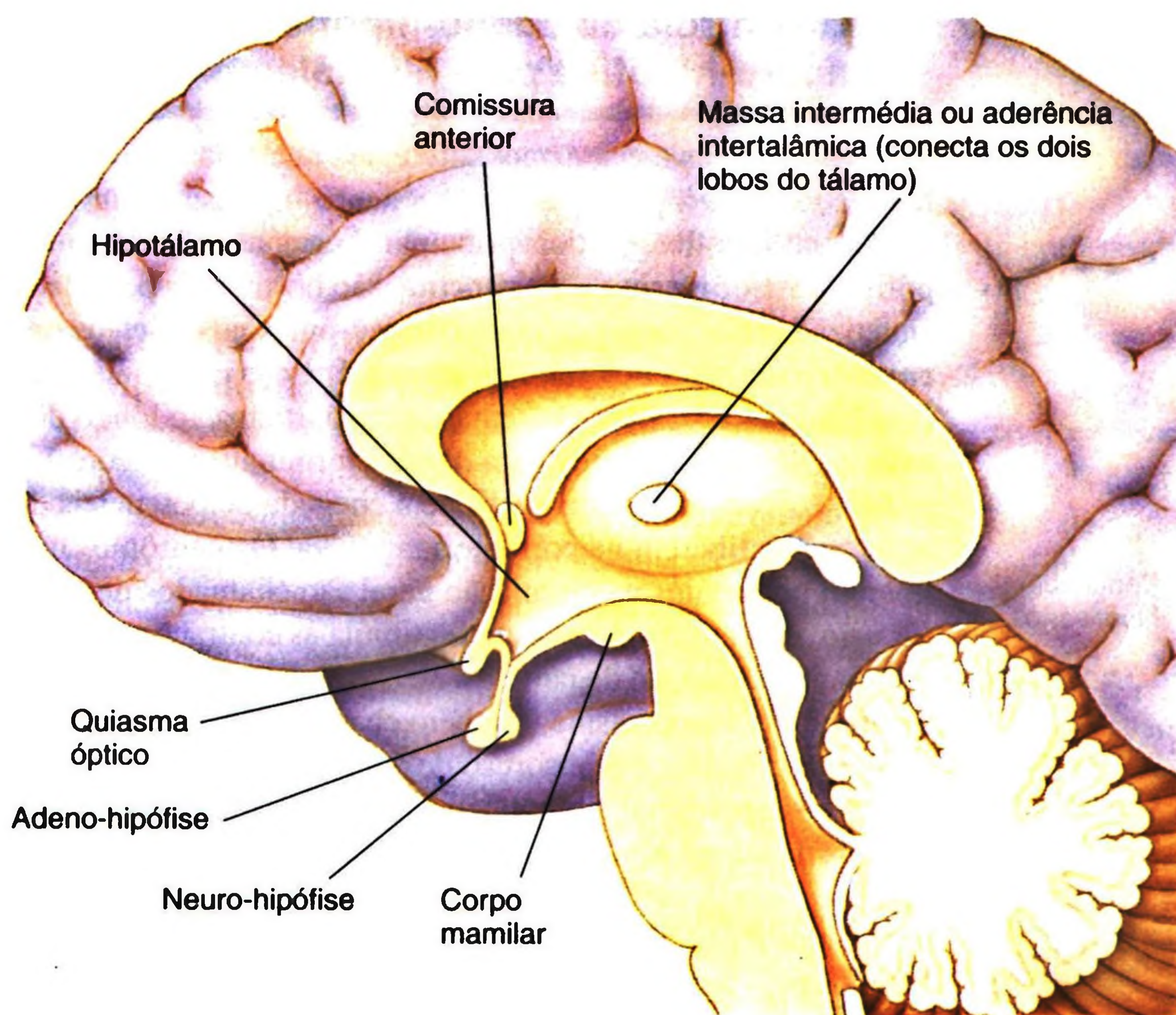


Figura 13.2 Visão de um corte na linha média da neuro-hipófise e da adeno-hipófise e de estruturas adjacentes.

■ Os níveis de hormônios gonadais femininos são cíclicos, os masculinos são constantes

A principal diferença entre a função endócrina das mulheres e dos homens situa-se no fato de, nas mulheres, os níveis de hormônios gonadais e gonadotrópicos passarem por um ciclo que se repete a cada 28 dias (ver Apêndice VIII). Essas flutuações mais ou menos regulares controlam o **ciclo menstrual** feminino. Em comparação, os homens são, do ponto de vista neuroendócrino, criaturas bastante tediosas. Os seus níveis de hormônios gonadais e gonadotrópicos mudam pouco a cada dia.

Como a adeno-hipófise é a glândula-mestra, muitos dos primeiros cientistas supunham que uma diferença hereditária entre a adeno-hipófise e a neuro-hipófise era a base para a diferença em seus padrões de liberação de hormônios gonadotrópicos e gonadais. Contudo, essa hipótese foi rejeitada por uma série de estudos de transplantes conduzida por Geoffrey Harris na década de 1950 (ver Raisman, 1997). Nesses estudos, hipófise cíclica removida de uma fêmea madura de rato tornou-se estável ao ser transplantada no local apropriado em um macho; uma glândula estável removida de um rato macho maduro começou a funcionar em ciclos ao ser transplantada para fêmea. Esses estudos estabeleceram que as adeno-hipófises não são inerentemente

de fêmeas (cíclicas) ou de machos (estáveis). Seus padrões de liberação hormonal são controlados por alguma outra parte do corpo. A glândula-mestra parece ter o seu próprio mestre. Onde estaria ele?

■ O controle neural da hipófise

O sistema nervoso foi implicado no controle da adeno-hipófise pela pesquisa comportamental sobre pássaros e outros animais que se reproduziam em época específica do ano. Verificou-se que as variações sazonais no ciclo claro-escuro desencadeavam muitas das mudanças na liberação de hormônios relacionados com a reprodução. Se as condições de luminosidade em que os animais viviam fossem invertidas, por exemplo, transportando-os através do equador, as estações reprodutivas também seriam invertidas. De algum modo, o estímulo visual para o sistema nervoso controlava a liberação dos hormônios trópicos da adeno-hipófise.

A busca pela estrutura neural específica que controlava a adeno-hipófise naturalmente chegou ao *hipotálamo*, a estrutura de onde a hipófise pende. Experimentos com estimulação e lesões no hipotálamo logo estabeleceram que ele regula a adenohipófise, mas de que forma ele cumpre esse papel permanece um mistério. Veja bem, a adeno-hipófise, como a neuro-hipófise, não recebe impulsos neurais do hipotálamo, ou de nenhuma outra estrutura neural (ver Figura 13.3).



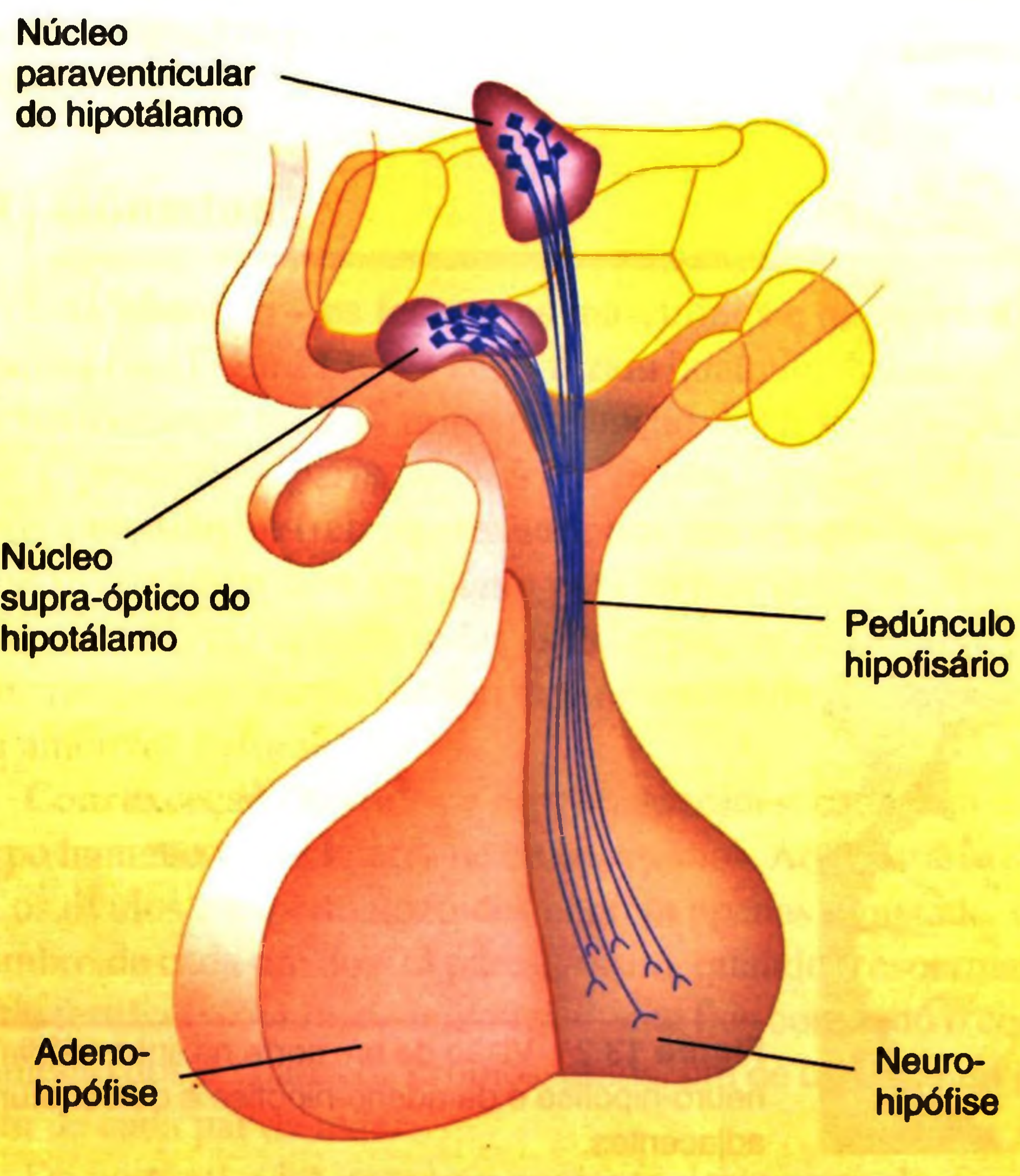


Figura 13.3 As conexões neurais entre o hipotálamo e a hipófise. Todo o estímulo de entrada neural para a hipófise vai para a neuro-hipófise. A adeno-hipófise não possui conexões neurais.

■ O controle da adeno-hipófise e da neuro-hipófise pelo hipotálamo

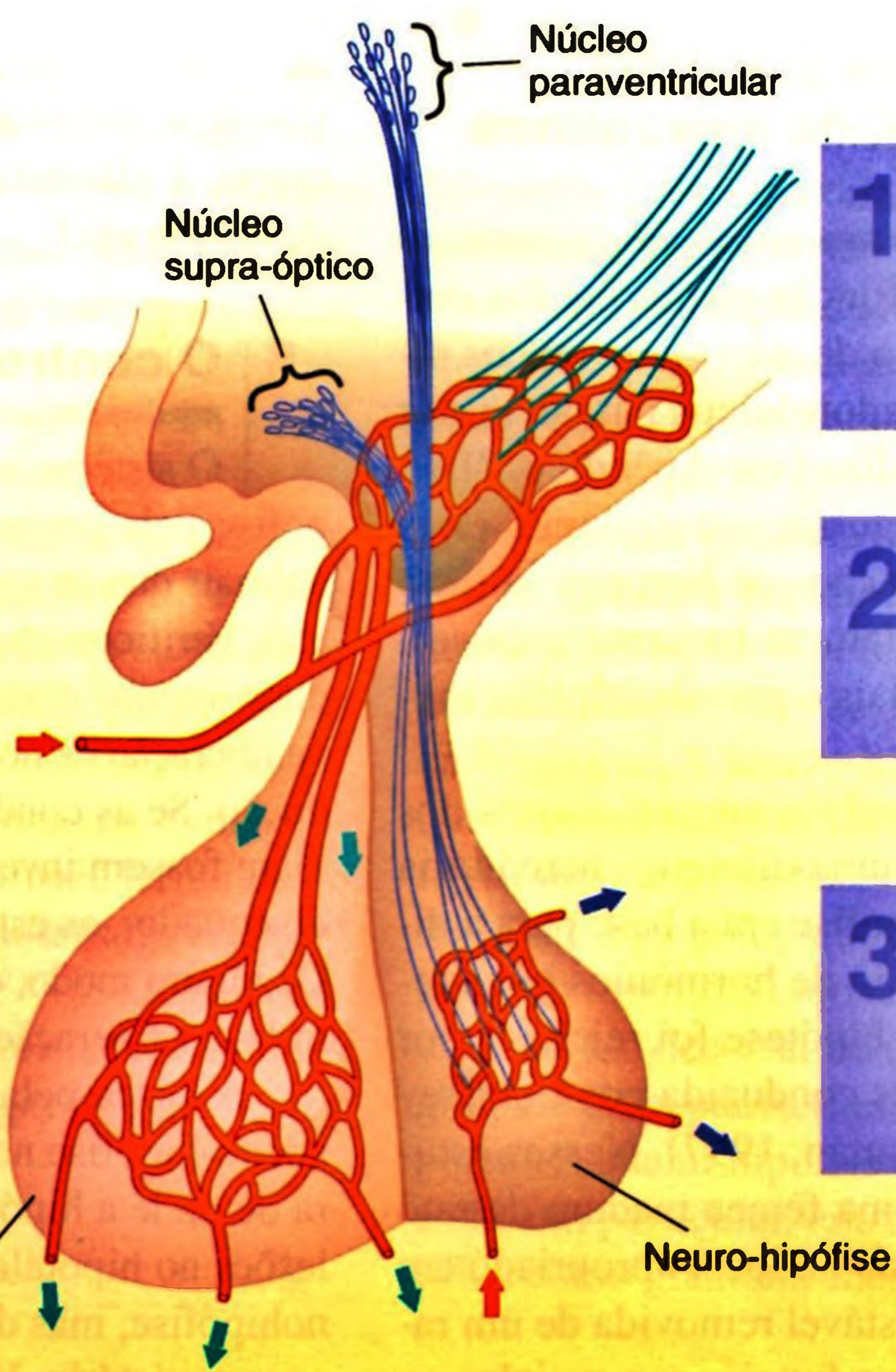
São dois os mecanismos diferentes pelos quais o hipotálamo controla a hipófise: um para a neuro-hipófise e outro para a adeno-hipófise. Os dois principais hormônios da neuro-hipófise, a **vasopressina** e a **ocitocina**, são hormônios peptídeos sintetizados nos corpos celulares de neurônios nos **núcleos paraventriculares** e nos **núcleos supra-ópticos** do hipotálamo (ver Figura 13.3). Eles são, então, transportados ao longo dos axônios desses neurônios para os seus terminais, na neuro-hipófise, e ficam armazenados lá até a chegada de potenciais de ação que os liberem na corrente sanguínea. Os neurônios que liberam hormônios na circulação geral são chamados de *células neurosecretoras*. A ocitocina estimula as contrações do útero durante o trabalho de parto e a ejeção de leite durante a amamentação. A vasopressina (também chamada de *hormônio antidiurético*) facilita a reabsorção de água pelos rins.

O meio pelo qual o hipotálamo controla a liberação de hormônios da adeno-hipófise, que não possui neurônios, foi mais difícil de explicar. Harris (1955) sugeriu que a liberação de hormônios da adeno-hipófise seria regulada por hormônios liberados pelo hipotálamo. Dois achados proporcionaram as primeiras evidências para essa hipótese. O primeiro foi a descoberta de uma rede vascular, o **sistema portal hipotálamo-hipofisário**, que parecia adequado à tarefa de conduzir os hormônios do hipotálamo para a adeno-hipófise. Conforme a Figura 13.4 ilustra, uma rede de capilares hipotalâmicos alimenta um

1 Hormônios liberadores e inibitórios são liberados de neurônios hipotalâmicos para o sistema-portal hipotálamo-hipofisário.

2 Os hormônios hipotalâmicos liberadores e inibitórios são transportados no pedúnculo hipofisário através do sistema-portal hipotálamo-hipofisário.

3 Os hormônios hipotalâmicos liberadores e inibitórios aumentam e diminuem, respectivamente, a liberação de hormônios da adeno-hipófise para a circulação geral.



1 A ocitocina e a vasopressina são sintetizadas nos núcleos paraventriculares e supra-ópticos do hipotálamo.

2 A ocitocina e a vasopressina são conduzidas por transporte axonal pelo pedúnculo hipofisário.

3 A ocitocina e a vasopressina são liberadas na circulação geral por botões terminais da neuro-hipófise.

Figura 13.4 O controle da adeno-hipófise e da neuro-hipófise pelo hipotálamo.

feixe de veias portais que carregam o sangue pelo pedúnculo hipofinário para outra rede de capilares da adeno-hipófise (*veia portal* conecta uma rede de capilares a outra). O segundo achado foi a descoberta de que cortar as veias portais do pedúnculo da hipófise interrompe a liberação de hormônios da adeno-hipófise até que as veias danificadas se regenerem (Harris, 1955).

■ A descoberta de hormônios hipotalâmicos liberadores

Levantou-se a hipótese de que a liberação de cada hormônio da adeno-hipófise é controlado por um hormônio hipotalâmico diferente. Os hormônios hipotalâmicos que se pensava estimularem a liberação de um hormônio da adeno-hipófise foram chamados de **fatores liberadores**. Já os que se pensava inibirem a liberação de um hormônio da adeno-hipófise foram chamados de **fatores inibitórios**.

Os esforços para isolar os fatores hipotalâmicos liberadores e inibitórios putativos (supostos) levaram a uma grande descoberta no final da década de 1960. Guillemin e colaboradores isolaram o **hormônio liberador de tirotropina** do hipotálamo de ovelhas; Schally e colaboradores isolaram o mesmo hormônio do hipotálamo de porcos. O hormônio liberador de tirotropina desencadeia a liberação de **tirotropina** da adeno-hipófise, que estimula a liberação de hormônios da *glândula tireóide*.

É difícil compreender os esforços despendidos no isolamento inicial do hormônio liberador de tirotropina. Os fatores liberadores e inibitórios existem em quantidades tão pequenas que foi necessária uma montanha de tecido hipotalâmico para extrair quantidades mínimas deles. Schally relatou que o trabalho do seu grupo exigiu mais de um milhão de hipotálamos de porcos.

Por que duas equipes de pesquisa dedicariam mais de uma década de suas vidas para acumular uma quantidade tão pequena de hormônio liberador de tirotropina? A razão era que isso proporcionou que Guillemin e Schally determinassem a composição química do hormônio liberador de tirotropina e desenvolvessem métodos para sintetizar quantidades maiores para aplicação na pesquisa e clínica. Por seus esforços, Guillemin e Schally receberam o Prêmio Nobel em 1977.

Talvez você tenha notado uma mudança em terminologia durante a discussão anterior: de *fatores liberadores* para **hormônios liberadores**. Essa mudança reflete a prática comum de referir-se a um hormônio como um “fator” ou “substância” até que ele tenha sido isolado e sua estrutura química identificada.

O isolamento do hormônio liberador da tirotropina por Schally e Guillemin confirmou que os hormônios hipotalâmicos liberadores controlam a liberação de hormônios da adeno-hipófise e, assim, propiciou grande evolução para o isolamento e a síntese de vários outros hormônios liberadores. De relevância direta para o estudo dos hormônios sexuais foi o isola-

mento subsequente do **hormônio liberador da gonadotropina** por Schally e seu grupo (Schally, Kastin e Arimura, 1971). Esse hormônio liberador estimula a liberação das duas gonadotropinas da adeno-hipófise: o **hormônio folículo estimulante (FSH)** e o **hormônio luteinizante (LH)**. Todos os hormônios liberadores, assim como todos os hormônios trópicos, são peptídeos.

■ A regulação dos níveis hormonais

A liberação de hormônios é regulada por três tipos de sinais: do sistema nervoso, de outros hormônios e de substâncias químicas não-hormonais encontradas no sangue (Brown, 1994).

REGULAÇÃO NEURAL ■ Todas as glândulas endócrinas, com exceção da adeno-hipófise, são reguladas diretamente por sinais do sistema nervoso. As glândulas endócrinas localizadas no cérebro (isto é, a hipófise e a pineal) são reguladas por neurônios cerebrais, e as localizadas fora do SNC são inervadas pelo *sistema nervoso autônomo* – normalmente pelas divisões *simpática* e *parassimpática*, que exercem efeitos opostos sobre a liberação de hormônios.

Os efeitos de experiências na liberação de hormônios em geral são mediados por sinais do sistema nervoso. É de importância fundamental lembrar que a liberação hormonal é regulada pelas experiências. Isso significa que explicações hormonais, de forma alguma, excluem as explicações relativas às experiências, podendo ser partes diferentes do mesmo mecanismo.

REGULAÇÃO HORMONAL ■ Sinais dos próprios hormônios também influenciam a liberação hormonal. Você já aprendeu, por exemplo, que os hormônios trópicos da adeno-hipófise influenciam a liberação de hormônios de suas respectivas glândulas-alvo. Contudo, a regulação da função endócrina pela adeno-hipófise não é uma via de mão única. Hormônios circulantes freqüentemente proporcionam *feedback* para as mesmas estruturas que influenciam a sua liberação: a glândula hipófise, o hipotálamo e outros pontos do cérebro. A função da maior parte do *feedback* hormonal é manter níveis estáveis dos hormônios no sangue. Assim, níveis elevados de hormônios gonadais têm efeito sobre o hipotálamo e a hipófise de diminuir a liberação subsequente de hormônio gonadal, e níveis baixos aumentam a liberação de hormônios.

REGULAÇÃO POR SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS NÃO-HORMONAIAS ■ Outras substâncias químicas circulantes, além dos hormônios, podem desempenhar papel na regulação dos níveis de certos hormônios. Níveis de glicose, cálcio e sódio no sangue também influenciam a liberação de determinados hormônios. Por exemplo, você aprendeu no Capítulo 12 que aumentos na glicose do sangue incrementam a liberação de *insu-*



lina do *pâncreas*. Esta última, por sua vez, reduz os níveis de glicose no sangue.

■ A liberação pulsátil de hormônios

Os hormônios tendem a ser liberados em pulsos (Karsch, 1987), sendo descarregados várias vezes por dia em grandes ondas, que, em geral, não duram mais do que alguns minutos. Os níveis de hormônios no sangue são regulados por alterações na frequência e na duração dos pulsos hormonais (Reame e cols., 1984). Uma consequência da **liberação hormonal pulsátil** são as grandes flutuações de minuto a minuto nos níveis dos hormônios circulantes (por exemplo, Koolhaas, Schuurman, & Wierpkema, 1980). Assim, quando o padrão de liberação gonadal em homens é chamado de “estável”, isso significa que não existem grandes mudanças sistemáticas nos níveis de hormônios gonadais circulantes de uma dia para outro, e não que os níveis nunca variem.

■ Um modelo resumido da regulação gonadal endócrina

A Figura 13.5 é um modelo resumido da regulação dos hormônios gonadais. Segundo esse modelo, o cérebro controla a liberação do hormônio liberador de gonadotropina do hipotálamo no sistema-portal hipotálamo-hipofisário, que o transporta até a adeno-hipófise. Nela, o hormônio liberador de gonadotropina estimula a liberação desta, que é transportada pelo sistema circulatório para as gônadas. Em resposta à gonadotropina, as gônadas liberam andrógenos, estrógenos e progesterinas, que alimentam a hipófise e o hipotálamo para regular a liberação subsequente de hormônios gonadais.

Munido dessa perspectiva geral da função neuroendócrina, você está pronto para considerar como os hormônios gonadais direcionam o desenvolvimento sexual e ativam o comportamento sexual adulto.

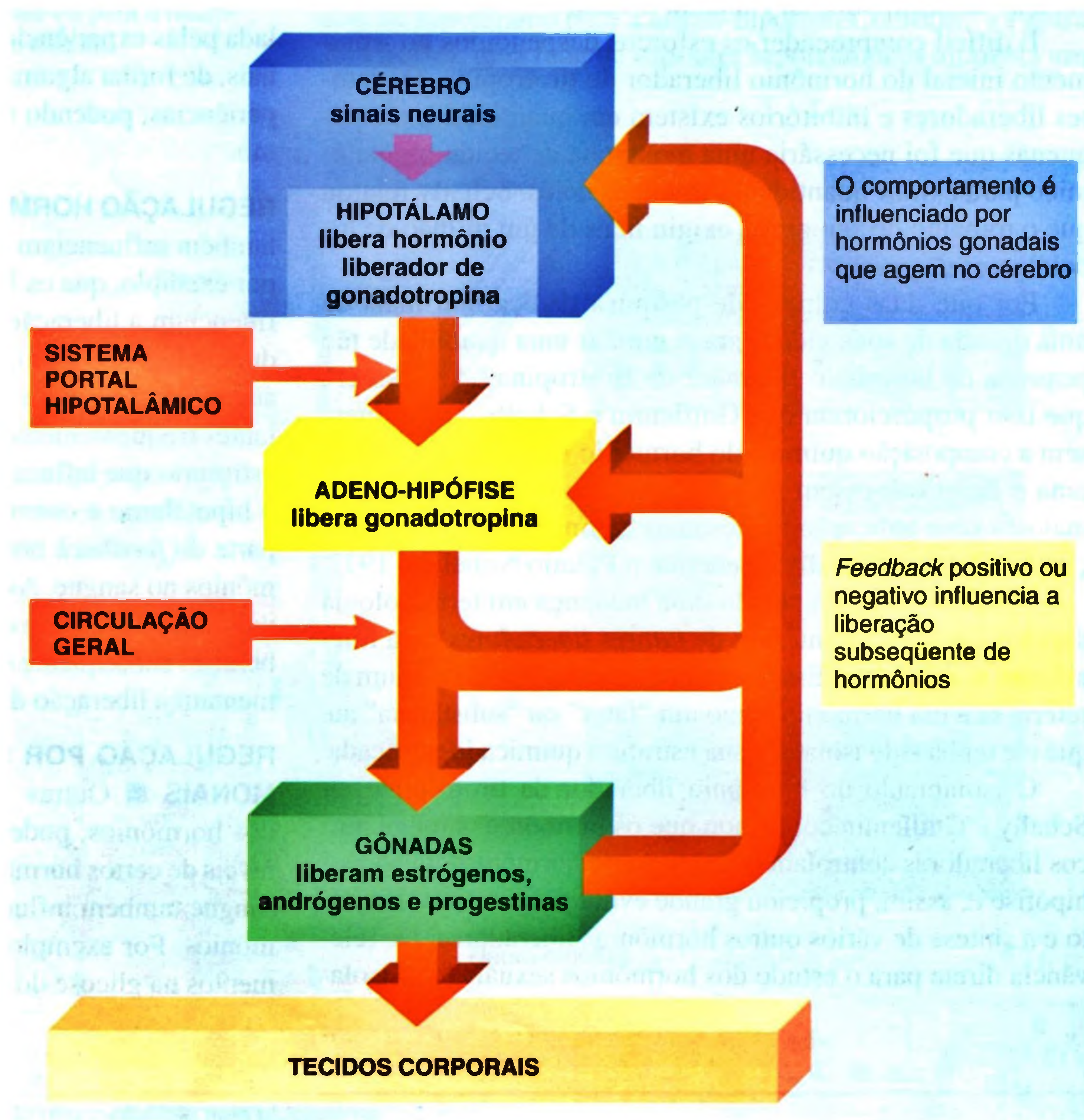


Figura 13.5 Modelo resumido da regulação dos hormônios gonadais.

13.2 Hormônios e desenvolvimento sexual

Você, sem dúvida, já notou que os humanos são *dimórficos* – vivem sob dois modelos padronizados: masculino e feminino. Esta seção descreve como o desenvolvimento de características femininas e masculinas é direcionado pelos hormônios.

A próxima seção discute três casos de desenvolvimento sexual excepcional. Tenho certeza de que você ficará intrigado com esses três casos, mas esta não é a única razão por que re-



solvi incluí-los. Minha principal razão é expressada por um provérbio: a exceção prova a regra. A maioria das pessoas pensa que esse provérbio significa que a exceção “prova” a regra no sentido de que estabelece a sua verdade, mas isso é absurdo: a verdade de uma regra é desafiada, e não confirmada, por exceções a ela. A palavra *prova* vem do latim *probare*, que significa “testar” – como em um *campo de provas* ou na *prova* de uma impressão – e esse é o sentido em que ela é usada no provérbio. Assim, o provérbio quer dizer que a explicação de casos excepcionais é um grande desafio para qualquer teoria. Da mesma forma, o principal propósito de discutir os três casos de desenvolvimento sexual excepcional é testar as teorias apresentadas nesta seção.

A diferenciação sexual em mamíferos começa na fertilização, com a produção de um dos dois tipos diferentes de zigos: um com um par XX (fêmea) de cromossomos sexuais ou um com um par XY (macho). É a informação genética do cro-



mossomeo sexual que determina se o desenvolvimento se processa para o lado masculino ou feminino. Porém, deve-se ter cautela aqui: não caia no abraço sedutor da visão de que as mulheres são mulheres e os homens são homens. Não comece supondo a existência de dois programas genéticos paralelos, mas opostos, para o desenvolvimento sexual, um para o desenvolvimento feminino e outro para o masculino. Como você vai aprender, o desenvolvimento sexual ocorre de acordo com um princípio inteiramente diferente, um que muitos homens – particularmente aqueles que ainda se prendem de forma inflexível a noções de proeminência masculina – consideram perturbador. Esse princípio sustenta que somos todos programados geneticamente para desenvolver corpos femininos. Os homens genéticos desenvolvem corpos masculinos apenas porque o seu programa fundamentalmente feminino de desenvolvimento é anulado.

■ Hormônios fetais e desenvolvimento de órgãos reprodutivos

GÔNADAS ■ A Figura 13.6 ilustra a estrutura das gônadas como aparecem seis semanas após a fertilização. Observe que nesse estágio de desenvolvimento, cada feto, independentemente de seu sexo genético, tem o mesmo par de estruturas gonadais, as *gônadas primordiais* (primordial significa “existente no começo”). Cada gônada primordial apresenta

uma cobertura externa, ou *córtex*, que tem o potencial de se transformar em um ovário. Cada uma tem um núcleo interno, ou *medula*, que tem o potencial de se transformar em testículo.

Seis semanas após a concepção, o cromossomo Y do macho desencadeia a síntese do **antígeno H-Y** (ver Happ e cols., 1994; Wang e cols., 1995); essa proteína faz com que a medula de cada gônada primordial cresça e se transforme em um testículo. Não existe correlato feminino para o antígeno H-Y. Na sua ausência, as células corticais das gônadas primordiais se desenvolvem automaticamente em ovários. Assim, se for injetado antígeno H-Y em um feto feminino seis semanas após a concepção, o resultado será uma fêmea genética com testículos ou, se forem injetadas drogas que bloqueiem os efeitos do antígeno H-Y em um feto masculino, o resultado é um macho genético com ovários. Esses indivíduos de “gênero misto” expõem de forma dramática a fraqueza do pressuposto de que os homens são homens e as mulheres são mulheres.

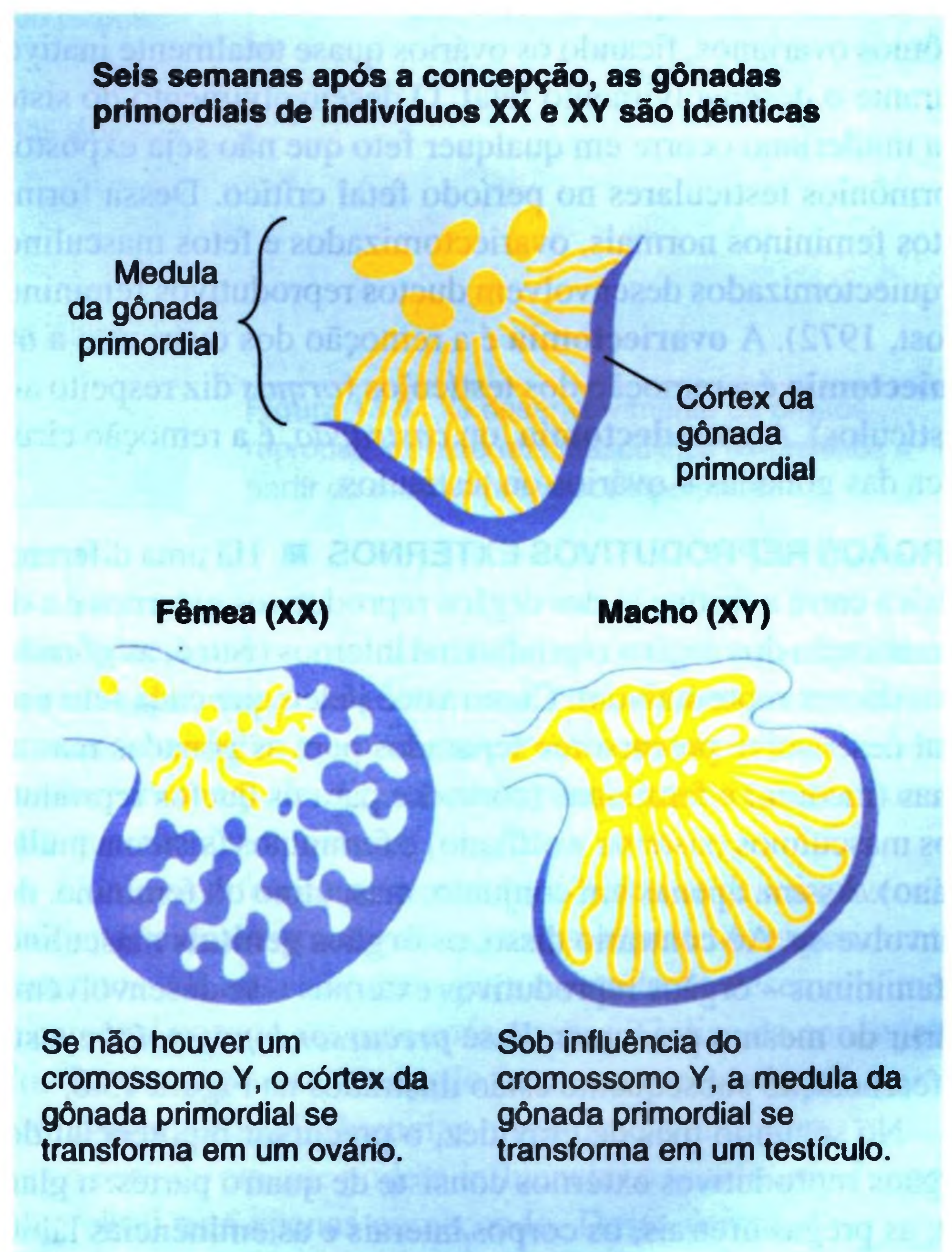


Figura 13.6 O desenvolvimento de um ovário e de um testículo a partir do córtex e da medula, respectivamente, da estrutura gonadal primordial presente seis semanas após a concepção.

DUCTOS REPRODUTIVOS INTERNOS ■ Seis semanas após a fertilização, os homens e as mulheres têm dois conjuntos completos de ductos reprodutivos. Eles apresentam um **sistema wolffiano** masculino, que tem a capacidade de se transformar nos ductos reprodutivos masculinos (por exemplo, as *vesículas seminais*, que contêm o fluido no qual os espermatozoides são ejaculados, e os *vasos deferentes*, por meio dos quais os espermatozoides viajam até as vesículas seminais); também possuem um **sistema mülleriano** feminino, que tem a capacidade de se transformar em ductos femininos (por exemplo, o *útero*, a porção superior da *vagina* e as *tubas uterinas*, pelas quais os óvulos viajam dos ovários para o útero, onde podem ser fertilizados).

No terceiro mês de desenvolvimento fetal masculino, os testículos secretam testosterona e a **substância inibidora mülleriana**. Conforme a Figura 13.7 ilustra, a testosterona estimula o desenvolvimento do sistema wolffiano, e a substância inibidora mülleriana faz com que o sistema mülleriano se degenera e os testículos desçam para o **escroto** – o saco que mantém os testículos fora da cavidade corporal. Como a testosterona – e não os cromossomos sexuais – desencadeia o desenvolvimento do sistema wolffiano, fêmeas genéticas nas quais se injeta testosterona no período fetal adequado desenvolvem ductos reprodutivos masculinos juntamente com os femininos.

A diferenciação dos ductos internos do sistema reprodutivo feminino (ver Figura 13.7) não está sob o controle dos hormônios ovarianos, ficando os ovários quase totalmente inativos durante o desenvolvimento fetal. O desenvolvimento do sistema mülleriano ocorre em qualquer feto que não seja exposto a hormônios testiculares no período fetal crítico. Dessa forma, fetos femininos normais, ovariectomizados e fetos masculinos orquiectomizados desenvolvem ductos reprodutivos femininos (Jost, 1972). A **ovariectomia** é a remoção dos ovários, e a **orquiectomia** é a remoção dos testículos (*orquis* diz respeito aos testículos). A **gonadectomia**, ou **castração**, é a remoção cirúrgica das gônadas – ovários ou testículos.

ÓRGÃOS REPRODUTIVOS EXTERNOS ■ Há uma diferença básica entre a distinção dos órgãos reprodutivos externos e a diferenciação dos órgãos reprodutivos internos (isto é, as gônadas e os ductos reprodutivos). Como você já leu que cada feto normal desenvolve precursores separados para as gônadas masculinas (medula) e femininas (córtex) e para os ductos reprodutivos masculinos (sistema wolffiano) e femininos (sistema mülleriano). Assim, apenas um conjunto, masculino ou feminino, desenvolve-se. Ao contrário disso, os **órgãos genitais** masculinos e femininos – órgãos reprodutivos externos – se desenvolvem a partir do mesmo precursor. Esse **precursor bipotencial** e a sua diferenciação subsequente estão ilustrados na Figura 13.8.

No segundo mês de gravidez, o precursor bipotencial dos órgãos reprodutivos externos consiste de quatro partes: a glândula, as pregas uretrais, os corpos laterais e as eminências lábio-escrotales. Então, ele começa a se diferenciar. A *glândula* trans-

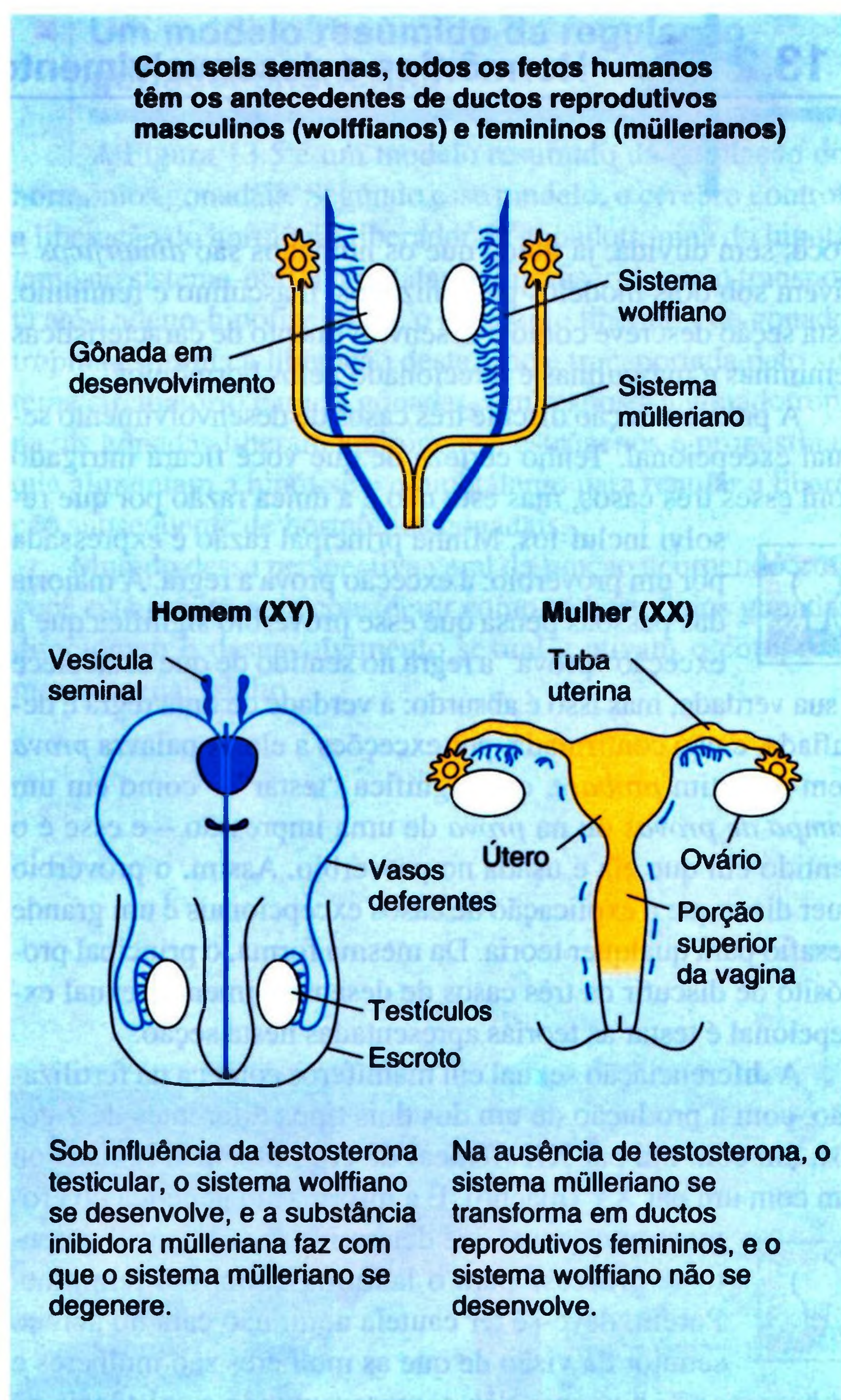


Figura 13.7 O desenvolvimento dos dutos internos dos sistemas reprodutivos masculino e feminino a partir dos sistemas wolffiano e mülleriano, respectivamente.

forma-se na cabeça do *pênis* no homem e no *clitórís* na mulher, as *pregas uretrais* fundem-se no homem ou aumentam para se tornarem os *pequenos lábios* na mulher, os *corpos laterais* formam o eixo do pênis no homem ou o capuz do clitórís na mulher, e as *eminências lábio-escrotales* formam o *escroto* no homem ou os *grandes lábios* na mulher.

Assim como o desenvolvimento dos ductos reprodutivos internos, o desenvolvimento dos órgãos genitais externos é controlado pela presença ou ausência de testosterona. Se houver testosterona no estágio apropriado de desenvolvimento fetal, os órgãos genitais masculinos externos desenvolvem-se a partir do precursor bipotencial. Na ausência de testosterona, o desenvolvimento dos órgãos genitais externos ocorre no sentido feminino.

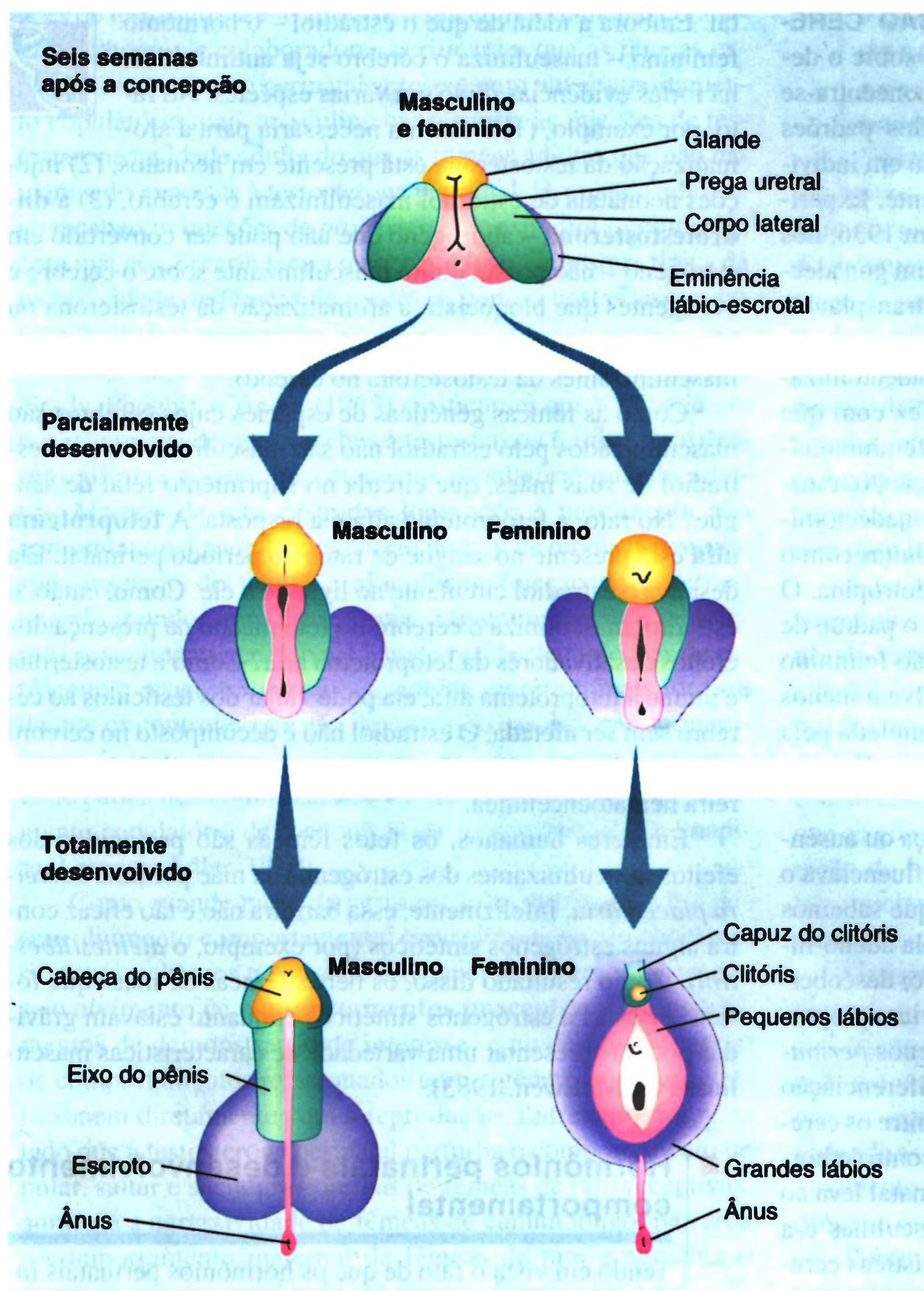


Figura 13.8 O desenvolvimento de órgãos reprodutivos externos masculinos e femininos a partir do mesmo precursor bipotencial.

■ O desenvolvimento de diferenças sexuais no cérebro

Os cérebros de homens e mulheres são parecidos, mas não são idênticos. Os cérebros dos homens tendem a ser, em média, por volta de 15% maiores. Além disso, várias diferenças anatômicas mais sutis foram documentadas: pequenas diferenças na anatomia do hipotálamo, do corpo caloso, da comissura anterior, do tálamo e do córtex (Frederikse e cols., 1999; Gur e cols., 1999). A tomografia por emissão de pósitrons (TEP) também revelou diferenças de sexo no funcionamento cerebral. Por exemplo, Gur e colaboradores (1995) relataram que os homens tendem a ter nível mais alto de atividade metabólica basal em várias áreas do lobo temporal e do sistema límbico, ao passo que as mulheres tendem a ter atividade basal superior no giro cingulado. Presumivelmente, algumas dessas diferenças

estão relacionadas com diferenças no comportamento sexual, ao passo que outras relacionam-se com diferenças em funcionamento cognitivo e emocional. Porém, no momento, o significado funcional de diferenças sexuais cerebrais permanece uma questão de suposição.

Como as diferenças sexuais no cérebro se desenvolvem? A maior parte do nosso entendimento atual parte de experimentos com ratos. Os ratos são úteis para o estudo do desenvolvimento cerebral porque nascem após apenas 22 dias da concepção. Nos 22 dias após a concepção, termina o período em que os hormônios podem influenciar o seu desenvolvimento genital, mas o período em que podem influenciar o seu desenvolvimento cerebral está apenas começando. Dessa forma, é fácil estudar os efeitos de hormônios sobre o desenvolvimento cerebral, sem haver confusão com os seus efeitos sobre o desenvolvimento genital.



ANDRÓGENOS PERINATAIS E DIFERENCIAÇÃO CEREBRAL ■ A maioria dos primeiros experimentos sobre o desenvolvimento de diferenças sexuais no cérebro concentra-se nos fatores que controlam o desenvolvimento dos padrões constantes e cíclicos da liberação de gonadotropina em indivíduos do sexo masculino e feminino, respectivamente. Experimentos seminais foram conduzidos por Pfeiffer em 1936, nos quais alguns ratos neonatos (machos e fêmeas) foram gonadectomizados e outros não. Outros ainda receberam transplantes de gônadas (ovários e testículos) e outros não.

De forma notável, Pfeiffer verificou que a gonadectomização de ratos neonatos dos dois sexos genéticos fez com que eles se transformassem em adultos com o padrão feminino cíclico de liberação de gonadotropina. Em comparação, o transplante de testículos em fêmeas neonatas de ratos gonadectomizadas ou intactas fez com que elas se tornassem adultas com o padrão masculino constante de liberação de gonadotropina. O transplante de ovários não apresentou efeito sobre o padrão de liberação hormonal. Pfeiffer concluiu que o padrão feminino cíclico de liberação de gonadotropina se desenvolve a menos que a ciclicidade feminina pré-programada seja anulada pela testosterona durante o desenvolvimento perinatal (ver Harris e Levine, 1965).

Pfeiffer concluiu incorretamente que a presença ou ausência de hormônios testiculares em ratos neonatos influenciava o desenvolvimento da hipófise porque não sabia o que sabemos atualmente: que a liberação de gonadotropinas pela adeno-hipófise é controlada pelo hipotálamo. Quando isso foi descoberto, ficou claro que os experimentos de Pfeiffer haviam proporcionado a primeira evidência do papel de andrógenos *perinatais* (em torno do momento do nascimento) na diferenciação sexual do hipotálamo. Diversas outras diferenças entre os cérebros de homens e mulheres mostraram estar sob controle hormonal semelhante: a presença da testosterona perinatal leva ao desenvolvimento de características cerebrais masculinas e a sua ausência leva ao desenvolvimento de características cerebrais femininas, independentemente do sexo genético.

AROMATIZAÇÃO E DIFERENCIAÇÃO CEREBRAL ■ Todos os hormônios sexuais gonadais e supra-renais são hormônios esteróides, derivados do *colesterol*. Como todos os hormônios esteróides apresentam estruturas semelhantes, eles são rapidamente convertidos de um para o outro. Por exemplo, pequena mudança em anel da molécula de testosterona o altera para anel benzênico e, assim, converte a testosterona em estradiol, em um processo chamado de **aromatização** (ver Balthazart e Ball, 1998).

Existem boas evidências de que a aromatização é um passo crítico na masculinização do cérebro pela testosterona em algumas espécies. Segundo essa teoria, a testosterona perinatal não masculiniza o cérebro de forma direta. Ele é masculinizado pelo estradiol, aromatizado a partir da testosterona perina-

tal. Embora a idéia de que o estradiol – o hormônio feminino – masculiniza o cérebro seja antiintuitiva, há fortes evidências disso em várias espécies. No rato, por exemplo, (1) a enzima necessária para a aromatização da testosterona está presente em neonatos, (2) injeções neonatais de estradiol masculinizam o cérebro, (3) a **dii-drotestosterona** – andrógeno que não pode ser convertido em estrógeno – não possui efeito masculinizante sobre o cérebro e (4) agentes que bloqueiam a aromatização da testosterona ou bloqueiam os receptores de estrógeno interferem nos efeitos masculinizantes da testosterona no cérebro.

Como as fêmeas genéticas de espécies cujos cérebros são masculinizados pelo estradiol não são masculinizadas pelo estradiol de suas mães, que circula no suprimento fetal de sangue? No rato, a fetoproteína alfa é a resposta. A **fetoproteína alfa** está presente no sangue de ratos no período perinatal. Ela desativa o estradiol circulante ao ligar-se a ele. Como, então, o estradiol masculiniza o cérebro do feto macho na presença dos efeitos desativadores da fetoproteína alfa? Como a testosterona é imune à fetoproteína alfa, ela pode viajar dos testículos ao cérebro sem ser afetada. O estradiol não é decomposto no cérebro porque a fetoproteína alfa não penetra com facilidade na barreira hematoencefálica.

Em seres humanos, os fetos fêmeas são protegidos dos efeitos masculinizantes dos estrógenos da mãe por uma *barreira placentária*. Infelizmente, essa barreira não é tão eficaz contra alguns estrógenos sintéticos (por exemplo, o *dietilestilbestrol*). Como resultado disso, os bebês fêmeas de mães que foram expostas a estrógenos sintéticos enquanto estavam grávidas podem apresentar uma variedade de características masculinas (ver McEwen, 1983).

■ Hormônios perinatais e desenvolvimento comportamental

Tendo em vista o fato de que os hormônios perinatais influenciam o desenvolvimento do cérebro, não é de surpreender que eles também influenciem o desenvolvimento do comportamento. Grande parte das pesquisas sobre os hormônios e o desenvolvimento comportamental concentra-se no papel dos hormônios perinatais no desenvolvimento de comportamentos copulatórios com dimorfismo sexual em animais de laboratório.

Phoenix e colaboradores (1959) estiveram entre os primeiros a demonstrar que a injeção perinatal de testosterona **masculiniza e desfeminiza** o comportamento copulatório de uma fêmea genética adulta. Em primeiro lugar, eles injetaram testosterona em cobaias domésticas fêmeas de porquinhos-da-índia prenhes. Então, quando a ninhada nasceu, ovariectomizaram as fêmeas da prole. Finalmente, quando essas cobaias domésticas fêmeas ovariectomizadas atingiram a maturidade, também receberam inje-



ções de testosterona e avaliou-se o seu comportamento copulatório. Phoenix e colaboradores verificaram que as fêmeas expostas à testosterona perinatal apresentaram um comportamento copulatório mais masculino em resposta às injeções de testosterona na idade adulta do que as fêmeas adultas que não haviam sido expostas à testosterona perinatal. E, quando adultas, ao receberem injeções de progesterona e estradiol e copularem com machos, apresentaram menos **lordose** – a postura típica da receptividade de fêmeas de roedores, com as costas arqueadas para facilitar a penetração.

Em estudo complementar ao de Phoenix e colaboradores, Grady, Phoenix e Young (1965) verificaram que a falta de exposição inicial de ratos machos à testosterona **feminiliza e desmasculiniza** o seu comportamento copulatório quando adultos. Machos de rato castrados logo após o nascimento não apresentaram o padrão copulatório normal de monta, **intromissão** (inserção do pênis) e **ejaculação** (ejeção de esperma) quando tratados com testosterona e tiveram acesso a uma fêmea sexualmente receptiva. Quando receberam injeções de estrógeno e progesterona na fase adulta, exibiram mais lordose do que os controles que não haviam sido castrados. A aromatização da testosterona perinatal em estradiol parece ser importante para a desfeminilização e a masculinização do comportamento copulatório de roedores (Goy e McEwen, 1980; Shapiro, Levine e Adler, 1980).

Como grande parte da pesquisa sobre hormônios e o desenvolvimento comportamental concentra-se no ato copulatório em si, sabemos menos sobre o papel dos hormônios no desenvolvimento de **comportamentos proceptivos** (comportamentos de demonstração de interesse) e no desenvolvimento de comportamentos relacionados com o gênero que não se relacionem diretamente com a reprodução. Entretanto, foi relatado que a testosterona perinatal perturba o comportamento de pular, saltar e sacudir as orelhas de fêmeas de rato receptivas, aumenta a agressividade de fêmeas de camundongo, perturba o comportamento maternal de fêmeas de rato e aumenta o comportamento social rude em fêmeas de macacos e ratos.

Ao pensar sobre hormônios e desenvolvimento comportamental, é importante lembrar duas coisas. Em primeiro lugar, os efeitos feminilizantes e desmasculinizantes nem sempre andam juntos, assim como os efeitos desfeminilizantes e masculinizantes. Os tratamentos hormonais podem aumentar ou perturbar o comportamento feminino sem afetar o comportamento masculino, e vice-versa (Bloch, Mills e Gale, 1995). Em segundo, o momento certo é importante. A capacidade de injeções únicas de testosterona de desfeminilizar o cérebro do rato parece estar restrita aos primeiros 11 dias após o nascimento. Todavia, doses múltiplas e grandes de testosterona podem ter efeitos masculinizantes fora desse *período sensível* (Bloch e Mills, 1995).

■ Puberdade: os hormônios e o desenvolvimento de características sexuais secundárias

Na infância, os níveis de hormônios gonadais circulantes são baixos, os órgãos reprodutivos são imaturos e os homens e as mulheres diferem pouco em sua aparência geral. Esse período de quietude evolutiva termina de forma abrupta com o começo da *puberdade* – transição entre a infância e a idade adulta, durante o qual a fertilidade é atingida, o salto de crescimento adolescente ocorre e as características sexuais secundárias se desenvolvem. As **características sexuais secundárias** são aquelas feições, além dos órgãos reprodutivos, que distinguem os homens e as mulheres sexualmente maduros. As mudanças corporais na puberdade são ilustradas na Figura 13.9. Você, sem dúvida, já conhece pelo menos a metade delas.

A puberdade está associada ao aumento na liberação de hormônios pela adeno-hipófise. A maior liberação do **hormônio do crescimento** – o único da adeno-hipófise que não tem glândula endócrina como principal alvo – age diretamente nos tecidos ósseo e muscular para produzir o salto de crescimento da puberdade. Aumentos no nível de hormônio gonadotrópico e na liberação do **hormônio adrenocorticotrópico** fazem com que as gônadas e o córtex da supra-renal aumentem a sua liberação de hormônios gonadais e supra-renais. Esses, por sua vez, iniciam a maturação dos órgãos genitais e o desenvolvimento de características sexuais secundárias.

O princípio geral que guia a maturação sexual normal na puberdade é simples: em homens na puberdade, os níveis de andrógeno são maiores do que os níveis de estrógeno. O resultado é a masculinização. Nas mulheres, na puberdade, predomina o estrógeno. Nesse caso, o resultado é a feminilização. Indivíduos castrados antes da puberdade não amadurecem sexualmente a menos que recebam injeções de reposição de andrógeno ou estrógeno.

Porém, mesmo durante a puberdade, a única época em que tem relevância, o pressuposto de que os homens são homens e as mulheres são mulheres está bastante equivocado. Veja bem, a **androstenediona**, andrógeno liberado principalmente pelo córtex supra-renal, é responsável pelo crescimento de pêlos pubianos e *axilares* (pêlos sob os braços) em mulheres. É difícil levar a sério a prática de referir-se aos andrógenos como “hormônios masculinos” quando um deles é responsável pelo desenvolvimento do padrão feminino de crescimento de pêlos pubianos. O padrão masculino é uma pirâmide e o padrão feminino é uma pirâmide invertida (ver Figura 13.9).

Você lembra da idade que tinha quando entrou na puberdade? Na maioria dos países norte-americanos e europeus, a puberdade começa por volta dos 11 anos para as garotas e dos 12



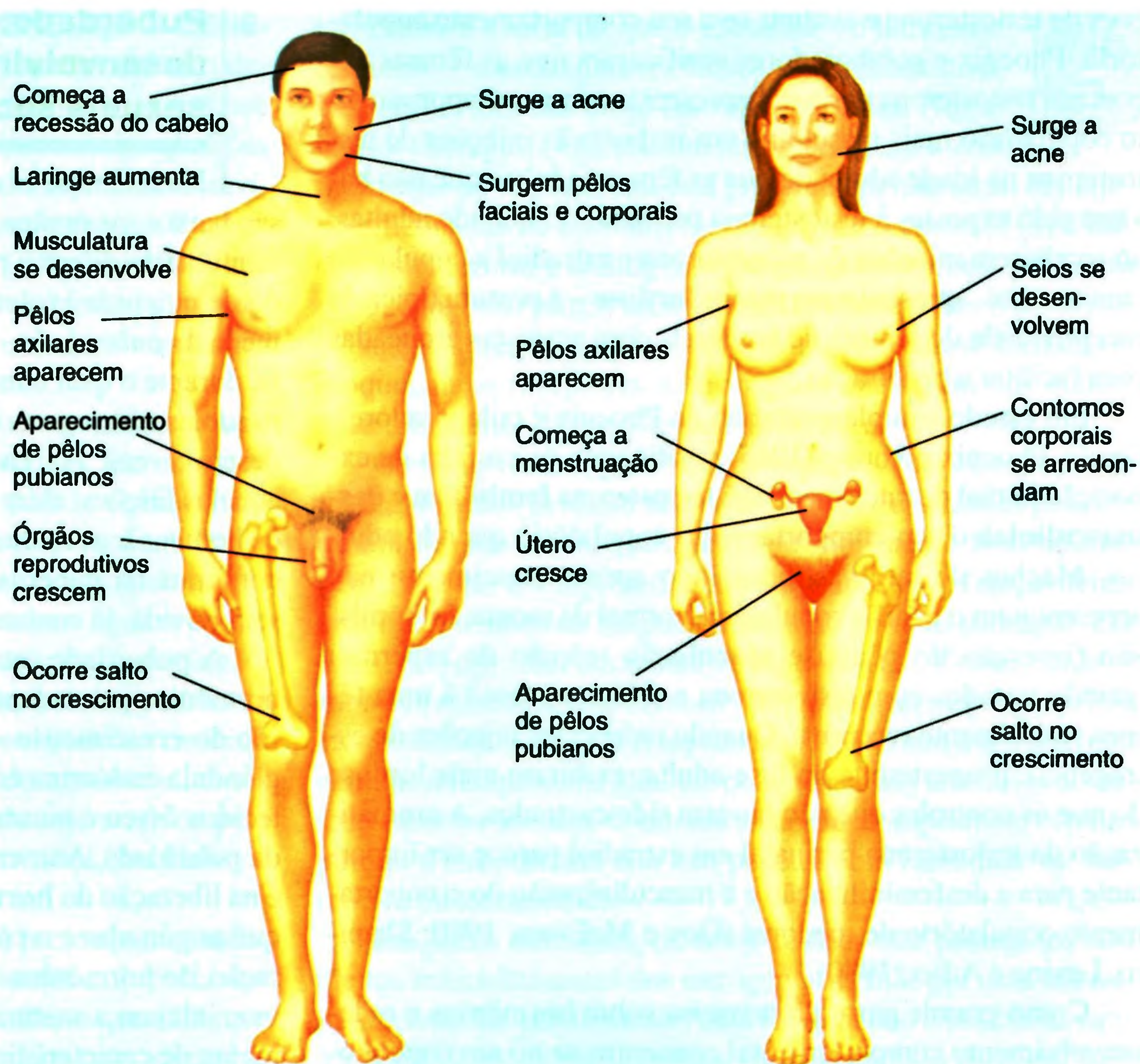


Figura 13.9 As mudanças que geralmente ocorrem em homens e mulheres na puberdade.

para os garotos. Tenho certeza de que você teria ficado triste se não tivesse entrado na puberdade até os 15 ou 16 anos, mas essa era a norma na América do Norte e na Europa há apenas um

século e meio. Presumivelmente, essa aceleração de quatro anos na puberdade resultou da melhora das condições alimentares, médicas e socioeconômicas.

Revendo os Conceitos Aprendidos

Antes de você passar para os três casos de desenvolvimento sexual excepcional, reveja os conceitos aprendidos para testar seu conhecimento sobre as bases do desenvolvimento sexual normal completando o seguinte exercício. As respostas corretas são fornecidas ao final do teste. Revise o material relacionado com os seus erros e omissões antes de continuar.


- Seis semanas após a concepção, o cromossomo Y do homem desencadeia a produção de _____.
- Na ausência do antígeno H-Y, as células corticais das gônadas primordiais se transformam em _____.
- No terceiro mês de desenvolvimento fetal masculino, os testículos secretam testosterona e a substância _____.
- O fator hormonal que desencadeia o desenvolvimento do sistema mülleriano humano é a falta de _____ por volta do terceiro mês de desenvolvimento fetal.
- O escroto e os _____ desenvolvem-se a partir do mesmo precursor bipotencial.
- O padrão feminino de liberação cíclica de _____ da adeno-hipófise é desenvolvido na idade adulta, a menos que andrógenos estejam presentes no corpo durante o período perinatal.
- Foi levantada a hipótese de que a testosterona perinatal deve mudar primeiramente para estrógeno antes que possa masculinizar o cérebro do macho de rato. Esta hipótese é chamada de hipótese da _____.
- A _____ é normalmente responsável pelo crescimento de pelos pubianos e axilares em mulheres durante a puberdade.
- As garotas normalmente entram na puberdade _____ dos garotos.

Respostas: (1) antígeno H-Y, (2) ovários, (3) mülleriana inibidora, (4) andrógenos (ou testosterona), (5) grandes lábios, (6) gonado-trofia, (7) aromatização, (8) androstenediona, (9) antes.

13.3 Três casos de desenvolvimento sexual humano excepcional

Até aqui, neste capítulo, você aprendeu as “regras” segundo as quais os hormônios parecem influenciar o desenvolvimento sexual normal. Agora, três casos excepcionais são apresentados para provar (ou testar) as regras.

O caso de Anne S., a mulher que não era



Anne S., uma atraente mulher de 26 anos, procurou tratamento para dois transtornos sexuais: ausência de menstruação e dor durante o ato sexual (Jones e Park, 1971). Anne buscou ajuda porque ela e seu marido há quatro anos estavam tentando ter filhos sem obter sucesso. Ela atribuía corretamente a sua falta de ciclo menstrual como parte do problema. Um exame físico revelou que Anne era uma jovem saudável. Sua única peculiaridade aparente era a escassez e a textura fina de seus pêlos pubianos e axilares. Exames de seus órgãos genitais externos não revelaram anormalidades, todavia, havia problemas em seus órgãos genitais internos. Sua vagina tinha apenas quatro centímetros de comprimento e o seu útero era subdesenvolvido.

No começo do capítulo, falei que você poderia encontrar algumas coisas notáveis, e o diagnóstico do caso de Anne certamente se qualifica como uma delas. Os médicos de Anne concluíram que ela era um homem. Não, isto não é um erro de digitação, eles concluíram que Anne, a atraente jovem dona de casa, era de fato Anne, o homem bem-casado. Três linhas de evidências suportam essa hipótese. Primeiramente, uma análise de células raspadas do interior da boca de Anne revelou que elas eram do tipo XY masculino. Em segundo lugar, uma minúscula incisão em seu abdome, que permitiu que os médicos olhassem dentro, revelou um par de testículos internos, mas nenhum ovário. E finalmente, testes de hormônios revelaram que os níveis de hormônios de Anne eram de um homem.


Anne sofre de **síndrome de insensibilidade androgênica**; todos os seus sintomas partem de uma mutação no gene receptor de andrógenos que os torna deficientes (ver Fink e cols., 1999; Goldstein, 2000). Durante o desenvolvimento, os testículos de Anne liberaram quantidades normais de andrógenos para um homem, mas o seu corpo não respondeu a eles; o seu desenvolvimento, então, continuou como se não tivessem sido liberados andrógenos. Seus órgãos genitais externos, o seu cérebro e o seu comportamento desenvolveram-se na direção da mulher, sem os efeitos de andrógenos para anular o programa feminino, e os seus testículos não conseguiram descer da cavidade corporal por não haver um saco escrotal para onde eles pudessem descer. Além disso, Anne não desenvolveu ductos

reprodutivos femininos internos normais porque, como em outros homens genéticos, os seus testículos liberaram a substância inibidora mülleriana. Por isso, sua vagina era curta e o seu útero era subdesenvolvido. Na puberdade, os testículos de Anne liberaram estrógenos suficientes para feminilizar o seu corpo na ausência dos efeitos contrários dos andrógenos. Contudo, a androstenediona supra-renal não foi capaz de estimular o crescimento de pêlos pubianos e axilares.

Money e Ehrhardt (1972) estudaram o desenvolvimento psicossocial de 10 pacientes insensíveis ao andrógeno e concluíram que a placidez de suas brincadeiras na infância, seus objetivos, suas fantasias, seu comportamento sexual e suas tendências maternas – vários haviam adotado crianças – estavam de acordo com o estereótipo do que constitui feminilidade em nossa cultura. Aparentemente, sem os efeitos masculinizadores dos andrógenos, os bebês que parecem com mulheres e são criados como mulheres passam a pensar e agir como mulheres, mesmo que sejam homens genéticos.

Uma interessante questão de ética médica é levantada pela síndrome da insensibilidade androgênica. Muitas pessoas acreditam que os médicos sempre deveriam contar todas as descobertas relevantes para os seus pacientes. Se você fosse o médico de Anne, você contaria que ela era um homem? Você contaria para o seu marido? A vagina de Anne foi aumentada por meio de uma cirurgia, ela recebeu orientação para considerar uma adoção e, até onde eu sei, ainda está casada e feliz, sem saber do seu sexo genético.

O caso da garotinha que cresceu e virou menino



A paciente – vamos chamá-la de Elaine – procurou tratamento em 1972. Elaine nasceu com órgãos genitais externos um pouco ambíguos, mas foi criada por seus pais como uma garota sem nenhum incidente, até o começo da puberdade, quando começou a desenvolver características sexuais secundárias masculinas. Isso foi extremamente perturbador. Seu tratamento teve dois aspectos: cirúrgico e hormonal. O tratamento cirúrgico aumentou o tamanho de sua vagina e diminuiu o de seu clitóris; o tratamento hormonal foi usado para suprimir a liberação de andrógeno, para que o seu próprio estrógeno feminilizasse o seu corpo. Após o tratamento, Elaine desenvolveu-se como uma mulher atraente – quadris pequenos e uma voz rouca eram os únicos sinais de seu rápido contato com a masculinidade. Quinze anos depois, ela estava casada e desfrutando de uma vida sexual normal (Money e Ehrhardt, 1972).

Elaine sofria de síndrome adrenogenital. A **síndrome androgenital** é um transtorno do desenvolvimento sexual causado por **hiperplasia supra-renal congênita** – a deficiência congênita na liberação do hormônio *cortisol* do córtex supra-renal, que resulta em hiperatividade supra-renal compensatória e na liberação excessiva de andrógenos supra-renais. Ela causa pouco efeito sobre o desenvolvimento de homens além de acelerar o começo da puberdade, mas tem grandes efeitos sobre o desenvolvimento de mulheres genéticas. As mulheres que sofrem da síndrome adrenogenital, em geral, nascem com clitóris grande e lábios parcialmente fundidos. Suas gônadas e ductos internos são normais, pois os andrógenos supra-renais são liberados tarde demais para estimularem o desenvolvimento do sistema wolffiano.

A maioria dos casos de mulheres com síndrome adrenogenital é diagnosticada ao nascimento. Nesses casos, as anormalidades dos órgãos genitais externos são corrigidas imediatamente, e administra-se cortisol para reduzir os níveis de andrógenos supra-renais circulantes. Após o tratamento inicial, as mulheres adrenogenitais crescem fisicamente normais, exceto pelo fato de que o começo da menstruação provavelmente é mais tardio do que o esperado. Isso as torna bons sujeitos para estudos dos efeitos da exposição fetal a andrógenos sobre o desenvolvimento psicossocial.

Garotas adolescentes androgenitais submetidas a tratamento no início normalmente se interessam muito por brincadeiras e atividades masculinas e pouco pela maternidade (Ehrhardt, Epstein e Money, 1968). Elas preferem roupas e brinquedos masculinos, brincam principalmente com garotos, demonstram pouco interesse em segurar bebês e tendem a sonhar com suas carreiras futuras em vez da maternidade. É importante não perder de vista o fato de que muitas garotas adolescentes apresentam características similares – e por que não? Assim, o comportamento de mulheres adrenogenitais tratadas, embora possa tender para a masculinidade, está bastante dentro dos limites considerados normais pelos padrões atuais da nossa cultura.

As questões mais interessantes sobre o desenvolvimento de mulheres com síndrome adrenogenital dizem respeito a suas preferências românticas e sexuais quando adultas. Elas parecem demorar mais do que as mulheres normais para namorar e casar – talvez por causa do atraso no começo de seu ciclo menstrual – mas em outros aspectos, seus interesses sexuais parecem normais. A maioria delas é heterossexual, embora apresente leve tendência para o bissexualismo. Entretanto, Zucker e colaboradores (1996) verificaram que, embora as mulheres com síndrome adrenogenital tenham menos experiências e fantasias heterossexuais, elas não têm mais fantasias e experiências homossexuais.

Antes do desenvolvimento da terapia com cortisol em 1950, as mulheres genéticas com síndrome adrenogenital não eram tratadas. Algumas delas eram criadas como garotos e outras, como garotas, mas a direção de seu desenvolvimento na puberdade era imprevisível. Em certos casos, os andrógenos supra-renais predominavam e masculinizavam os seus corpos; em outros, estrógenos ovarianos predominavam e feminilizavam os seus corpos. Assim, algumas criadas como

garotos eram transformadas em mulheres na puberdade. As criadas como garotas transformavam-se em homens, com conseqüências emocionais devastadoras. Elaine era um desses casos.

John vive uma vida feliz e produtiva, mas permanece triste com o seu primeiro tratamento e sua incapacidade de pro-

O caso do gêmeo que perdeu o pênis



Um dos casos mais famosos na literatura sobre o desenvolvimento sexual é o de um gêmeo idêntico cujo pênis foi destruído acidentalmente durante a circuncisão aos sete meses de idade. Como não havia forma satisfatória de substituir o pênis perdido cirurgicamente, um respeitado especialista nessas questões, John Money, recomendou que o garoto fosse castrado, que se criasse uma vagina artificial, que ele fosse criado como menina, e que se administrasse estrógeno na puberdade para feminilizar o corpo. Após muita reflexão e angústia, os pais seguiram o conselho de Money.

O relatório de Money (1975) desse caso de **ablação peniana** tem sido bastante influente; foi visto como o teste final para a *controvérsia inato-ou-adquirido* (ver Capítulo 2), em relação ao desenvolvimento da identidade e do comportamento sexual. Ele parecia jogar os efeitos masculinizantes de genes masculinos e os hormônios pré-natais masculinos contra os efeitos de ser criado como uma mulher. E a disponibilidade de um sujeito-controle geneticamente idêntico, o irmão gêmeo, tornou o caso ainda mais interessante.

Segundo Money, o resultado desse caso defende a *teoria da aprendizagem social* da identidade sexual. Money relatou, em 1975, quando o paciente tinha 12 anos, que “ela” havia se desenvolvido como uma menina normal, confirmando, assim, a sua previsão de que o fato de ser gonadectomizada, de ter os órgãos genitais alterados cirurgicamente e de ser criada como menina superaria os efeitos masculinizantes dos genes masculinos e dos andrógenos iniciais. Como é um caso interessante, a descrição de Money continua a ser apresentada em alguns livros didáticos, sempre levando consigo a mensagem de que a identidade sexual e o comportamento sexual de homens e mulheres são, em grande parte, uma questão de criação.

Entretanto, estudo de seguimento de longa duração publicado por especialistas independentes dos que inicialmente receitaram o tratamento conta uma história totalmente diferente (Diamond e Sigmundson, 1977). Apesar de ter órgãos genitais femininos e de ser tratada como uma mulher, John/Joan desenvolveu-se ao longo de linhas masculinas. Aparentemente, o órgão que determina o rumo do desenvolvimento psicossocial é o cérebro, e não os órgãos genitais (Reiner, 1997). Os seguintes trechos do relatório de Diamond e Sigmundson proporcionam uma visão da vida de John/Joan:

Desde muito pouca idade, Joan tendia a agir de forma masculina. Ela preferia as atividades e jogos dos garotos e apresentava pouco interesse em bonecas, costura ou outras atividades femininas convencionais. Quando tinha quatro anos, enquanto observava seu pai barbeando-se e sua mãe colocando batom, começou a passar espu-

ma de barbear no rosto. Quando lhe disseram para se maquiar, disse: “Não, não quero me maquiar, quero fazer a barba”.

“Tudo aconteceu muito cedo. Quando era criança, comecei a me sentir diferente em relação a muitas coisas. Eu suspeitava que era um garoto desde a segunda série”.

Apesar da ausência de um pênis, Joan, muitas vezes, tentava urinar de pé e, às vezes, ia ao banheiro dos meninos.

Joan era atraente como menina, mas assim que se mexia ou falava, a sua masculinidade ficava aparente. As outras meninas caçavam dela incessantemente, e ela, muitas vezes, reagia de forma violenta, o que resultou em sua expulsão da escola.

Joan foi colocada em um regime de estrógeno aos 12 anos de idade, mas se revoltou contra ele. Ela não queria ficar feminina, detestava seus seios que cresciam, e negava-se a usar sutiã.

Aos 14 anos, Joan decidiu viver como um homem e tornou-se John. Naquela época, seu pai, aos prantos, revelou toda a sua história. “De repente, tudo fazia sentido. Pela primeira vez, eu compreendi quem e o que eu era”.

John solicitou um tratamento com andrógeno, uma *mastectomia* (remoção cirúrgica dos seios) e *faloplastia* (a criação cirúrgica de um pênis). Ele se tornou um belo e popular jovem homem. Casou-se aos 25 anos e adotou os filhos de sua esposa. Ele é estritamente heterossexual.

A capacidade de John de ejacular e experimentar orgasmo voltou após os tratamentos com andrógeno. Contudo, sua castração precoce eliminou permanentemente a sua capacidade reprodutiva.

minada. Quaisquer tratamentos irrevogáveis devem esperar o começo da puberdade e o surgimento da identidade e da atração sexual do paciente. Então, um regime de tratamento compatível pode ser escolhido.

■ Casos excepcionais provam a regra?

Será que as atuais teorias sobre os hormônios e o desenvolvimento sexual passam no teste imposto pelos três casos anteriores de desenvolvimento sexual excepcional? Segundo minha visão, a resposta é um enfático *sim*. Embora as atuais teorias não supram todas as respostas, elas contribuíram muito para o entendimento do desenvolvimento sexual excepcional.



Por séculos, casos de desenvolvimento sexual anormal confundiram os especialistas, mas agora, munidos com uma compreensão básica do papel dos hormônios no desenvolvimento sexual, eles conseguem entender até os casos mais difíceis. Além disso, a ciência moderna do desenvolvimento sexual mostrou o caminho para tratamentos eficazes. Julgue essas contribuições por você mesmo, comparando o seu entendimento atual desses três casos com o que você teria se os tivesse encontrado antes de começar o capítulo.

Observe mais uma coisa em relação aos três casos: todos os três eram homens em determinados aspectos e mulheres em outros. Da mesma forma, todos os casos representam desafios sérios para a visão de que os homens são homens e as mulheres são mulheres.

duzir filhos. Ele quer que sua história seja contada para salvar outras pessoas de sua experiência (Colapinto, 2000).

O caso de John sugere que a prática clínica de modificar o sexo de uma pessoa cirurgicamente no nascimento deve ser eli-

13.4 Efeitos de hormônios gonadais em adultos

Uma vez que o indivíduo atinge a maturidade, os hormônios gonadais começam a influenciar a ativação do comportamento reprodutivo. Esses efeitos de ativação constituem o foco desta seção, dividida em três partes. A primeira lida com o papel dos hormônios em ativar o comportamento relacionado com a reprodução nos homens. A segunda aborda o papel dos hormônios em ativar o comportamento relacionado com a reprodução nas mulheres. E a terceira enfoca a epidemia do uso de esteróides anabolizantes.

■ O comportamento masculino relacionado com a reprodução e a testosterona

A importante influência dos hormônios gonadais na ativação do comportamento sexual masculino é claramente demonstrada pelos efeitos assexualizantes da orquiectomia. Bremer (1959) revisou os casos de 157 noruegueses orquiectomizados.

Muitos deles haviam cometido crimes sexuais e haviam consentido com a castração para reduzir a duração de suas penas.

Duas generalizações importantes podem ser tiradas do estudo de Bremer. A primeira relaciona-se ao fato de a orquiectomia levar à redução no interesse e no comportamento sexual; a segunda está ligada à taxa e ao grau da perda, ambos variáveis. Aproximadamente metade dos homens tornou-se completamente assexuada dentro de poucas semanas depois da operação. Outros perderam sua capacidade de ter ereção rapidamente, mas continuaram a experimentar algum interesse e prazer sexual. Outros continuaram a ter relações sexuais, embora com menos entusiasmo, durante o estudo. Também houve mudanças corporais: redução de pêlos no tronco, extremidades e rosto, deposição de gordura nos quadris e peito, suavização da pele e redução de força.

Dos 102 criminosos sexuais do estudo de Bremer, apenas três foram condenados novamente por crimes sexuais. Assim, ele recomendou a castração como um tratamento eficaz de último recurso para criminosos sexuais masculinos.

Por que alguns homens permanecem sexualmente ativos por meses após a orquidectomia, apesar de os hormônios testiculares saírem de seu corpo em poucos dias? Foi sugerido que os andrógenos supra-renais talvez exerçam influência sobre a manutenção da atividade sexual em certos homens castrados, mas não há evidências diretas para essa hipótese.

A orquiectomia, de uma só vez – ou, de forma mais precisa, de duas vezes – remove um par de glândulas que liberam muitos hormônios. Como a testosterona é o principal hormônio testicular, os principais sintomas da orquiectomia podem ser atribuídos à falta de testosterona, em vez de à perda de algum hormônio testicular ou alguma consequência não-hormonal da cirurgia. Os efeitos terapêuticos de **injeções de reposição** de testosterona confirmam essa suposição.

O caso do homem que perdeu e recuperou a masculinidade

O primeiro relato dos efeitos da terapia de reposição de testosterona dizia respeito a um infeliz veterano da Primeira Guerra Mundial, de 38 anos, castrado em 1918, aos 19 anos, por um fragmento de tiro que removeu os seus testículos, mas deixou seu pênis ileso.

Seu corpo era macio, como se ele não tivesse músculos, seus quadris haviam ficado mais largos e os seus ombros mais estreitos do que quando ele era um soldado. Ele tinha muito pouca motivação...

Da mesma forma, este veterano havia casado em 1924 e, talvez, você pergunte o porquê de os médicos lhe dizerem que ele ficaria **impotente** [incapaz de ter uma ereção]... ele tentou ter relações sexuais “para satisfazer a esposa”, mas confessou ter sido incapaz de satisfazê-la...

O dr. Foss começou a injetar [a testosterona] nos fracos músculos do homem castrado...

Após a quinta injeção, as ereções eram rápidas e prolongadas... Mas isso não foi tudo. Durante as 12 semanas do tratamento, ele ganhou nove quilos, e todas as suas roupas haviam ficado pequenas. Originalmente, a gola de sua camisa tinha quatorze polegadas e meia. Agora, uma quinze e meia ficava apertada demais... a testosterona havia devolvido a um homem falido a masculinidade perdida para sempre (de Kruif, 1945, p. 97-100).

Desde seu primeiro exame clínico, a testosterona devolveu a sexualidade à vida de muitos homens. Todavia, ela não elimina a **esterilidade** (a incapacidade de reproduzir) de homens sem testículos funcionais.

O fato de a testosterona ser necessária para o comportamento sexual masculino levou a duas suposições disseminadas: (1) que o nível de sexualidade de um homem é função da quantidade de testosterona no sangue e (2) que o impulso sexual de um homem pode ser aumentado com a elevação de seus níveis de testosterona. Ambas as suposições estão incorretas: o impulso sexual e os níveis de testosterona não se correlacionam em homens saudáveis, assim como injeções de testosterona não aumentam o impulso sexual.

Parece que todos os homens saudáveis têm muito mais testosterona do que o necessário para ativar os circuitos neurais que produzem o seu comportamento sexual. Nesse sentido, não é vantagem ter mais do que o mínimo (Sherwin, 1988). Um experimento clássico realizado por Grunt e Young (1952) ilustra essa questão claramente.

Primeiramente, Grunt e Young avaliaram o comportamento sexual de cada um dos porquinhos-da-índia machos de seu experimento. Então, com base nas avaliações, os pesquisadores dividiram os machos em três grupos experimentais: baixo, médio e alto impulso sexual. Após a castração, o comportamento sexual de todos eles caiu a níveis insignificantes em algumas semanas (ver Figura 13.10), mas recuperou-se após o começo de uma série de injeções de reposição de testosterona. O importante é que, embora cada sujeito tenha recebido as mesmas injeções de grandes quantidades de testosterona, as injeções simplesmente devolveram cada um ao seu nível anterior de atividade copulatória. A conclusão é clara: em relação aos efeitos da testosterona sobre o comportamento sexual, mais não é necessariamente melhor.

A **diidrotestosterona**, um andrógeno não-aromatizável, não conseguiu reativar o comportamento copulatório de ratos machos castrados em vários estudos (ver McLusky e Naftolin, 1981). Isso sugere que, em ratos machos, os efeitos de ativação da testosterona sobre o comportamento sexual podem ser produzidos pelo estradiol aromatizado a partir da testosterona. Contudo, a diidrotestosterona mostrou-se eficaz em ativar o comportamento sexual em primatas orquiectomizados (por exemplo, Davidson, Kwan e Greenleaf, 1982).

■ O comportamento feminino relacionado com a reprodução e os hormônios gonadais

Fêmeas de rato e de porquinho-da-índia sexualmente maduras apresentam ciclos de quatro dias de liberação do hormônio gonadal. Há aumento na secreção de estrógeno pelo folículo em desenvolvimento nos dois dias antes da ovulação, seguido por elevação repentina de progesterona à medida que o óvulo é liberado. Esses aumentos em estrógenos e progesterona iniciam o **estro**, período de 12 a 18 horas, durante o qual a fêmea está **fértil**, **receptiva** (maior probabilidade de adotar a postura de lordose quando montada), **proceptiva** (propensa a ter comportamentos que atraem o macho) e **sexualmente atraente** (com cheiro de substâncias químicas que atraem machos).

A relação íntima entre o ciclo de liberação de hormônios e o **ciclo estral** – de receptividade sexual – em fêmeas de rato e porquinho-da-índia e de outras espécies de mamíferos sugere que o comportamento sexual feminino nessas espécies está sob controle hormonal. Os efeitos da ovariectomia confirmam essa conclusão: a ovariectomia de fêmeas de rato e porquinho-da-índia produz rápida diminuição em comportamentos proceptivos e receptivos. Adicionalmente, o estro pode ser induzido em ratas e porquinhos-da-índia ovariectomizadas com uma injeção



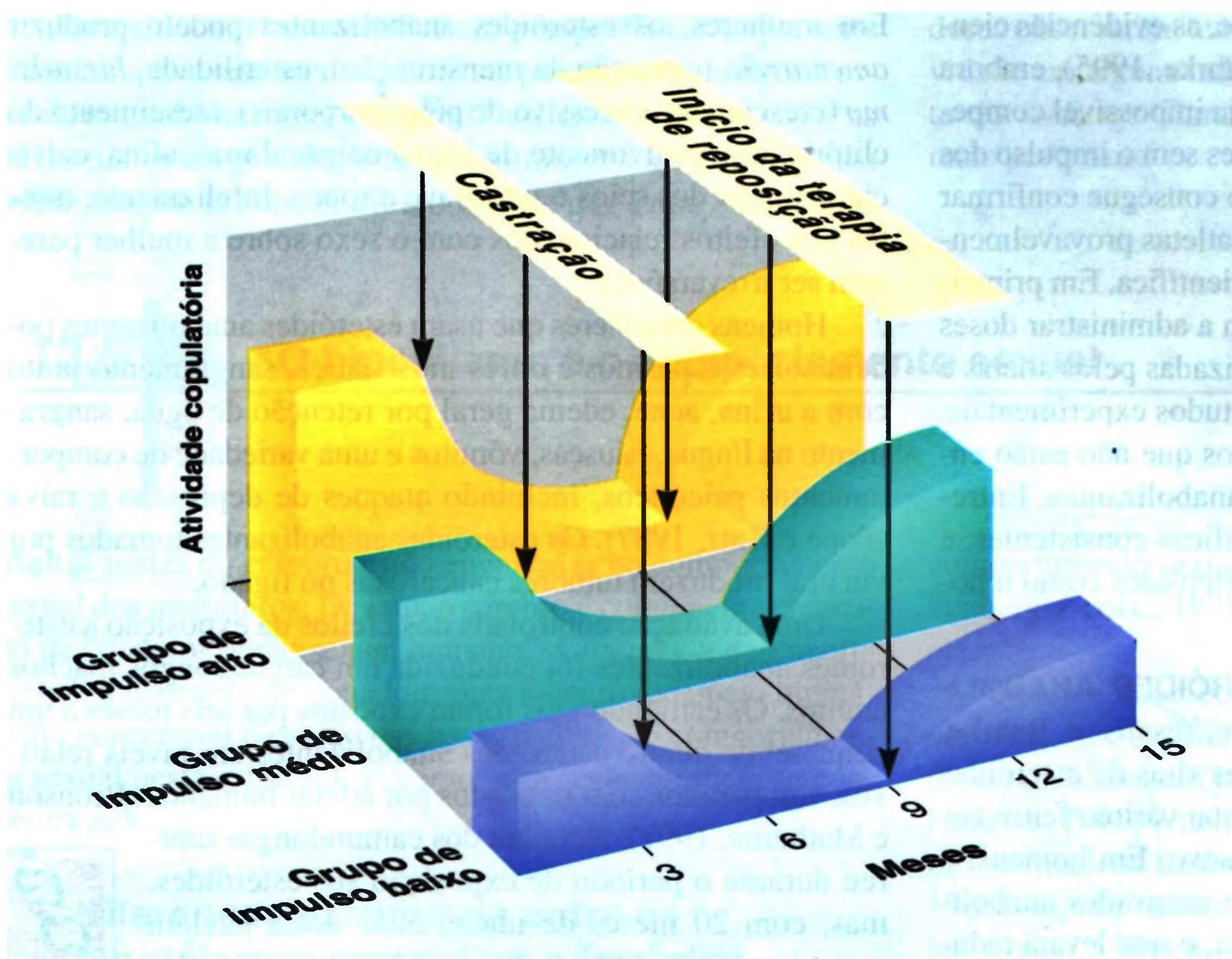


Figura 13.10 O comportamento sexual de porquinhos-da-índia machos com baixo, médio e alto impulso sexual. O comportamento sexual foi alterado por castração e retornou ao seu nível original com injeções de grandes quantidades de testosterona. (Adaptada de Grunt e Young, 1952.)

de estradiol, seguida, após um dia e meio, por injeção de progesterona.

As mulheres são diferentes de ratas e porquinhos-da-índia no que diz respeito ao controle hormonal de seu comportamento sexual. A motivação e o comportamento sexuais não estão inexoravelmente ligados aos seus ciclos menstruais (ver Sanders e Bancroft, 1982). Além disso, a ovariectomia tem efeito surpreendentemente pequeno sobre a sua motivação ou o seu comportamento sexual (Martin, Roberts e Clayton, 1980). Além da esterilidade, a principal consequência da ovariectomia em mulheres é diminuir a lubrificação vaginal.

Paradoxalmente, existem evidências de que o impulso sexual das mulheres seja controlado por andrógenos, e não por estrógenos (ver Sherwin, 1988). Aparentemente, as glândulas supra-renais humanas liberam andrógeno suficiente para manter a motivação sexual das mulheres, mesmo após seus ovários terem sido removidos. Evidências para a teoria de que os andrógenos controlam a sexualidade feminina provêm de três fontes:

1. Experimentos com fêmeas de primatas não-humanos: injeções de reposição de testosterona, mas não de estradiol, aumentam a proceptividade de macacas Rhesus nas quais foram removidos os ovários e as supra-renais (ver Everitt e Herbert, 1972; Everitt, Herbert e Hamer, 1971).
2. Estudos correlacionais em mulheres saudáveis: várias medidas de motivação sexual correlacionam-se com os níveis de testosterona, mas não com os de estradiol (ver Bancroft e cols., 1983; Morris e cols., 1987).

3. Estudos clínicos de mulheres após a ovariectomia e a adrenalectomia: injeções de reposição de testosterona, mas não de estradiol, reacendem a motivação sexual (ver Sherwin, 1985; Sherwin, Gelfand e Brender, 1985).

■ O abuso de esteróides anabolizantes

Os **esteróides anabolizantes** são esteróides, como a testosterona, que possuem efeitos *anabolizantes* (promovem o crescimento). A própria testosterona não é muito útil como droga anabolizante por ser decomposta logo após a injeção e apresentar efeitos indesejáveis. Os químicos conseguiram sintetizar vários esteróides anabolizantes potentes duradouros, mas não apresente efeitos colaterais.

Atualmente, estamos em meio a uma epidemia de abuso de esteróides anabolizantes. Muitos atletas e fisiculturistas auto-administram doses surpreendentemente grandes para aumentar a sua musculatura e a sua força, mas o problema é muito maior do que isso. Nos anos recentes, o uso cosmético de esteróides atingiu proporções preocupantes. Por exemplo, estudos recentes indicam que mais de um milhão de jovens norte-americanos do sexo masculino já usou esteróides (ver Pope, Kouri e Hudson, 2000).

Como os esteróides são ilegais na maior parte dos Estados Unidos, é difícil documentar os seus efeitos. A pesquisa é rigidamente controlada e os usuários não são acessíveis.

EFEITOS DE ESTERÓIDES ANABOLIZANTES SOBRE O DESEMPENHO ATLÉTICO ■ Será que os esteróides anabolizantes realmente aumentam a musculatura e a força dos atletas

que os utilizam? De maneira surpreendente, as evidências científicas são inconsistentes (ver Yesalis e Bahrke, 1995), embora muitos atletas e técnicos acreditem que seja impossível competir nos níveis mais elevados de seus esportes sem o impulso dos anabolizantes. O fato de que a ciência não consegue confirmar os benefícios experimentados por muitos atletas provavelmente resulta de duas limitações da pesquisa científica. Em primeiro lugar, os estudos experimentais tendem a administrar doses menores de esteróides do que aquelas utilizadas pelos atletas e por períodos menores. Em segundo, os estudos experimentais, muitas vezes, são conduzidos com sujeitos que não estão envolvidos em treinamento intensivo com anabolizantes. Entretanto, apesar da falta de evidências científicas consistentes, é difícil ignorar o sucesso de usuários de esteróides como o homem apresentado na Figura 13.11.

EFEITOS PSICOLÓGICOS DOS ESTERÓIDES ANABOLIZANTES ■ Há uma opinião geral (ver Yesalis e Bahrke, 1995) de que as pessoas que tomam doses altas de esteróides anabolizantes correm o risco de experimentar vários efeitos colaterais fisiológicos relacionados com o sexo. Em homens, o *feedback* negativo por níveis elevados de esteróides anabolizantes reduz a liberação de gonadotropina, o que leva à redução na atividade testicular, a qual pode provocar *atrofia testicular* e esterilidade. A *ginecomastia* (crescimento de seios em homens) também pode ocorrer, presumivelmente como resultado da aromatização de esteróides anabolizantes em estrógenos.

Em mulheres, os esteróides anabolizantes podem produzir *amenorréia* (cessação da menstruação), esterilidade, *hirsutismo* (crescimento excessivo de pêlos corporais), crescimento do clitóris, desenvolvimento de forma corporal masculina, calvície, redução dos seios e voz grave e rouca. Infelizmente, muitos dos efeitos relacionados com o sexo sobre a mulher parecem ser irreversíveis.

Homens e mulheres que usam esteróides anabolizantes podem sofrer espasmos e dores musculares, sangramento junto com a urina, acne, edema geral por retenção de água, sangramento na língua, náuseas, vômitos e uma variedade de comportamentos psicóticos, incluindo ataques de depressão e raiva (Pope e Katz, 1987). Os esteróides anabolizantes tomados por via oral produzem tumores cancerosos no fígado.

Uma avaliação controlada dos efeitos da exposição a esteróides anabolizantes foi conduzida em camundongos machos adultos. Os camundongos foram expostos por seis meses a um coquetel de quatro esteróides anabolizantes em níveis relativos, comparados com os usados por atletas humanos (Bronson e Matherne, 1997). Nenhum dos camundongos morreu durante o período de exposição aos esteróides, mas, com 20 meses de idade, 52% deles haviam morrido, ao passo que apenas 12% dos controles morreram.



EFEITOS COMPORTAMENTAIS DE ESTERÓIDES ANABOLIZANTES ■ Não existem indicações de que o uso crônico de doses elevadas de esteróides aumente, melhore ou redirecione a motivação ou o comportamento sexual. Assim, a maioria das pesquisas sobre o efeito de esteróides anabolizantes no comportamento não-atlético é concentrada na agressão.

Existem numerosos relatos de que o uso de esteróides aumenta a agressividade. Contudo, esses relatos devem ser tratados com cuidado por, pelo menos, três razões. Em primeiro lugar, como muitas pessoas acreditam que a testosterona esteja ligada à agressividade, os relatos de comportamentos agressivos em usuários de esteróides pode ser consequência da expectativa. Em segundo, é provável que os indivíduos (por exemplo, lutadores ou jogadores de futebol americano profissionais) que usam esteróides já fossem agressivos antes de começarem o tratamento. E em terceiro, o comportamento agressivo pode ser consequência indireta do aumento de tamanho e da musculatura.



Apesar da necessidade de avaliação experimental dos efeitos de esteróides anabolizantes sobre a agressividade, poucos estudos foram conduzidos. O melhor deles é um experimento recente realizado por Pope e colaboradores (2000). Eles administraram injeções de testosterona ou de placebo em um estudo duplo-cego de 53 homens. Os sujeitos preencheram testes de agressividade, além de manterem diários de agressividade – diário semelhante foi produzido por “outro significativo” de cada sujeito. Pope e colaboradores verificaram grandes aumentos na agressividade em alguns dos sujeitos, mas a maioria deles experimentou pouca ou nenhuma mudança em termos de agressividade.

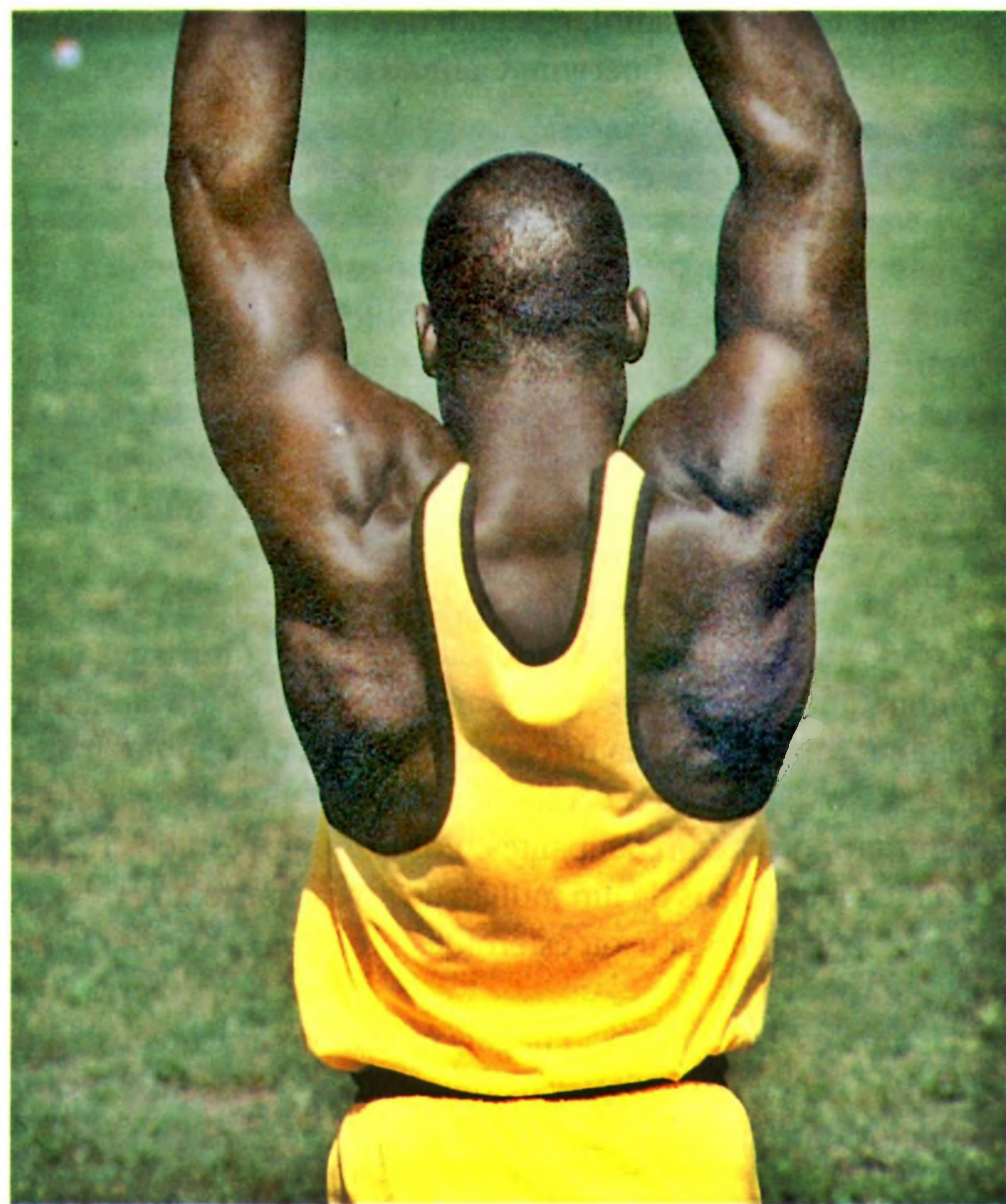


Figura 13.11 Um atleta que usou esteróides anabolizantes para melhorar o seu programa de treinamento.

Para colocar esses achados em perspectiva, é importante entender que a testosterona é menos potente do que outros esteróides anabolizantes, em geral, utilizados. Nesse caso, as doses não eram grandes e foram administradas por períodos relativamente breves. Assim, o fato de que Pope e colabora-

dores observaram aumentos substanciais na agressividade em alguns indivíduos pode ser apenas a ponta do *iceberg*. Claramente, são necessárias muito mais pesquisas.



13.5 O hipotálamo e o comportamento sexual

Muitas partes do cérebro estão envolvidas no comportamento sexual dos mamíferos. De fato, o cérebro é comumente chamado de “o maior órgão sexual humano”. Contudo, a descoberta de que a liberação de gonadotropina é controlada pelo hipotálamo concentrou o estudo das bases neurais do comportamento sexual nesta estrutura. Por isso, esta seção também se concentra nele.

■ Diferenças estruturais entre os hipotálamos masculino e feminino

Você já aprendeu que o hipotálamo dos homens e o das mulheres são funcionalmente diferentes em seu controle dos hormônios da adeno-hipófise (liberação cíclica em vez de constante, respectivamente). Na década de 1970, foram desco-



bertas diferenças estruturais entre os hipotálamos de machos e de fêmeas de rato (Raisman e Field, 1971). De forma mais notável, Gorski e colaboradores (1978) descobriram um núcleo na **área pré-óptica medial** do hipotálamo de rato que era muitas vezes maior nos machos (ver Figura 13.12). Eles chamaram esse núcleo de **núcleo sexualmente dimórfico**.

No nascimento, os núcleos sexualmente dimórficos de ratos machos e fêmeas são do mesmo tamanho. Nos primeiros dias após o nascimento, os núcleos sexualmente dimórficos dos machos crescem em uma velocidade alta e os das fêmeas não. O crescimento dos núcleos sexualmente dimórficos dos machos é desencadeado pelo estradiol, aromatizado a partir da testosterona (ver McEwen, 1987). Assim, a castração de ratos machos com um dia de idade (mas não com quatro dias) reduz de forma significativa o tamanho de seus núcleos sexualmente dimórficos quando ficam adultos, ao passo que a injeção de testosterona em fêmeas de rato neonatas aumenta o tamanho dos núcleos delas (Gorski, 1980) – ver Figura 13.13. Embora o tamanho geral do núcleo sexualmente dimórfico diminua pouco em ratos machos castrados na idade adulta, áreas específicas do núcleo apresentam degeneração significativa (Bloch e Gorski, 1988).

O tamanho do núcleo sexualmente dimórfico do rato macho se correlaciona com os seus níveis de testosterona e com determinados aspectos de sua atividade sexual (Anderson e cols., 1986). Todavia, lesões bilaterais do núcleo sexualmente dimórfico causam apenas poucos efeitos negativos sobre o

comportamento sexual do macho (DeJonge e cols., 1989; Turkenburg e cols., 1988); sua função específica ainda não está clara.

Desde a descoberta dos núcleos sexualmente dimórficos em ratos, outras diferenças sexuais na anatomia hipotalâmica foram identificadas também em outras espécies (ver Swaab e Hofman, 1995; Witelson, 1991). Em seres humanos, por exemplo, os núcleos ficam nas regiões pré-óptica (Swaab e Fliers, 1985), supraquiasmática (Swaab e cols., 1994) e anterior (Allen e cols., 1989) do hipotálamo. Os núcleos são substancialmente maiores em homens do que em mulheres.

■ O hipotálamo e o comportamento sexual masculino

A área pré-óptica medial do hipotálamo (que inclui o núcleo sexualmente dimórfico) desempenha papel fundamental no comportamento sexual masculino. A destruição de toda a área elimina o comportamento sexual em machos de todas as espécies de mamíferos estudadas (ver Hull e cols., 1999). Em comparação, lesões na área pré-óptica medial não eliminam os comportamentos sexuais femininos das fêmeas, mas sim os masculinos (como o de montar) que, muitas vezes, são observados nas fêmeas (Singer, 1968). Assim, as lesões pré-ópticas mediais bilaterais parecem abolir o comportamento copulatório masculino em ambos os sexos. No outro lado da moeda, a estimulação elétrica da área pré-óptica medial produz comportamento copulatório em ratos machos (Malsbury, 1971; Rodriguez-Monzo e cols., 2000). O comportamento copulatório pode ser restabelecido em ratos machos castrados com implantes de testosterona na área pré-óptica medial (Davidson, 1980).



Não está claro por que os machos com lesões pré-ópticas mediais param de copular. Esses machos abordam e investigam as fêmeas receptivas de forma vigorosa e fazem tentativas desajeitadas de montá-las (Malsbury e Pfaff, 1974; Powers, Newman e Bergondy, 1987). Eles parecem querer copular, mas não conseguem por alguma razão desconhecida. Everitt e Stacey (1987) confirmaram essa noção, avaliando os efeitos de lesões pré-ópticas mediais em ratos machos que haviam sido treinados para pressionar uma alavanca para terem acesso a fêmeas receptivas. Estas últimas caíam na câmara de teste por meio de uma porta no teto. Após as lesões na área pré-óptica medial, os

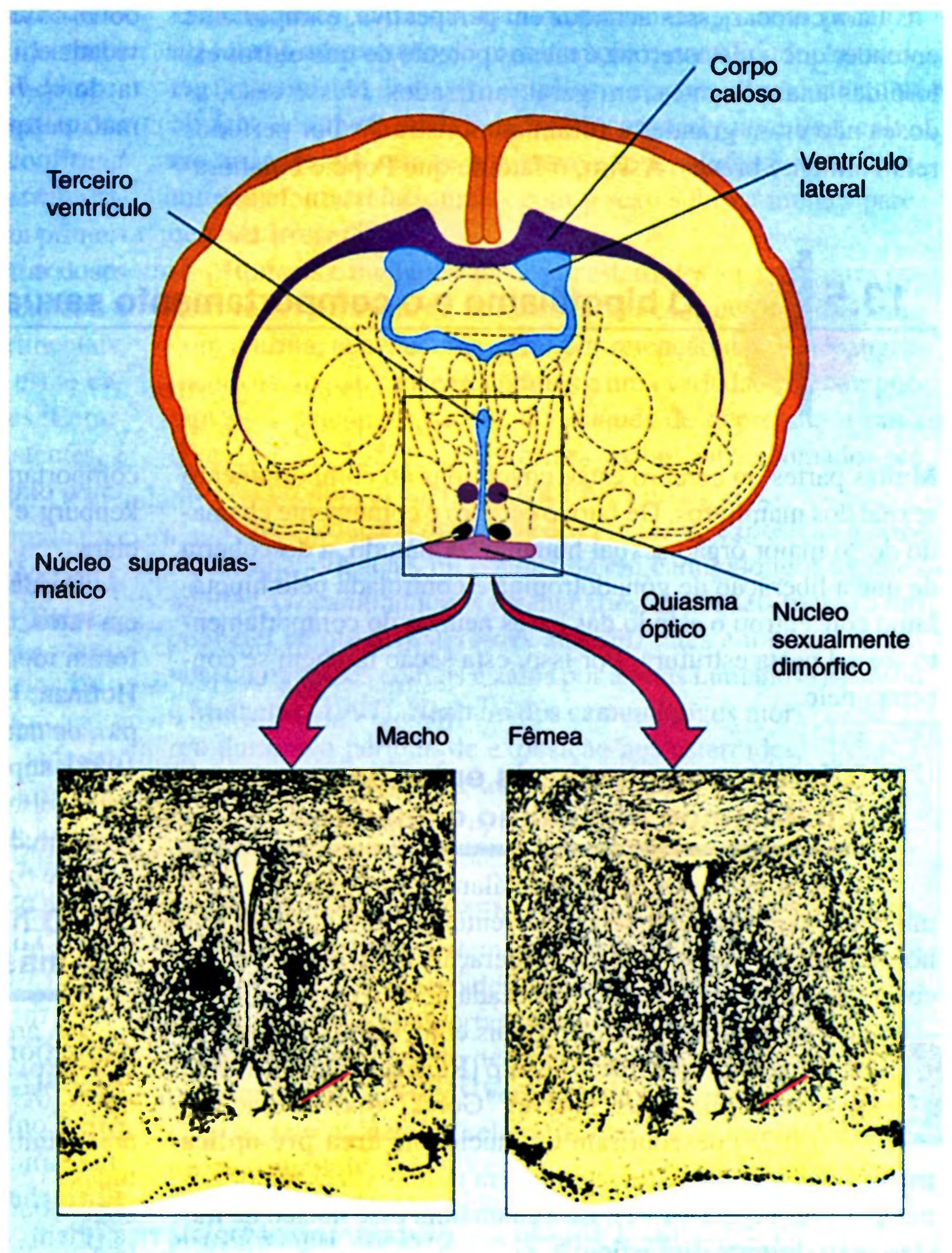


Figura 13.12 Seções coronais da área pré-óptica de ratos machos e fêmeas coradas com corante de Nissl. Os núcleos sexualmente dimórficos são maiores nos machos do que nas fêmeas. (Adaptada de Gorski e cols., 1978.)

ratos machos continuaram a pressionar a alavanca para receber as fêmeas em uma velocidade alta, mas nunca conseguiram copular com elas. Em comparação, machos que foram orquiectomizados pararam de pressionar a alavanca.

A área pré-óptica medial parece controlar o comportamento sexual do macho por meio de um trato projetado para uma área do mesencéfalo chamada de *campo tegmentar lateral*, cuja destruição perturba o comportamento sexual dos ratos machos (Brackett e Edwards, 1984). Adicionalmente, a atividade de neurônios individuais no campo tegmentar lateral dos ratos machos está com frequência correlacionada com determinados aspectos da cópula (Shimura e Shimokochi, 1990). Por exemplo, alguns neurônios do campo tegmentar lateral disparam em velocidade alta apenas durante a intromissão.

A área pré-óptica medial parece ter função um pouco diferente em fêmeas de mamíferos. Embora suas lesões não eliminem o comportamento copulatório feminino, elas reduzem a quantidade de tempo que as fêmeas escolhem passar com machos sexualmente ativos (Yang e Clemens, 2000).

■ O hipotálamo e o comportamento sexual feminino

O **núcleo ventromedial** do hipotálamo contém circuitos essenciais para o comportamento sexual feminino. A estimulação elétrica do núcleo ventromedial facilita o comportamento sexual de fêmeas de rato e suas lesões o reduzem de forma substancial (ver Pfaff e Mo-



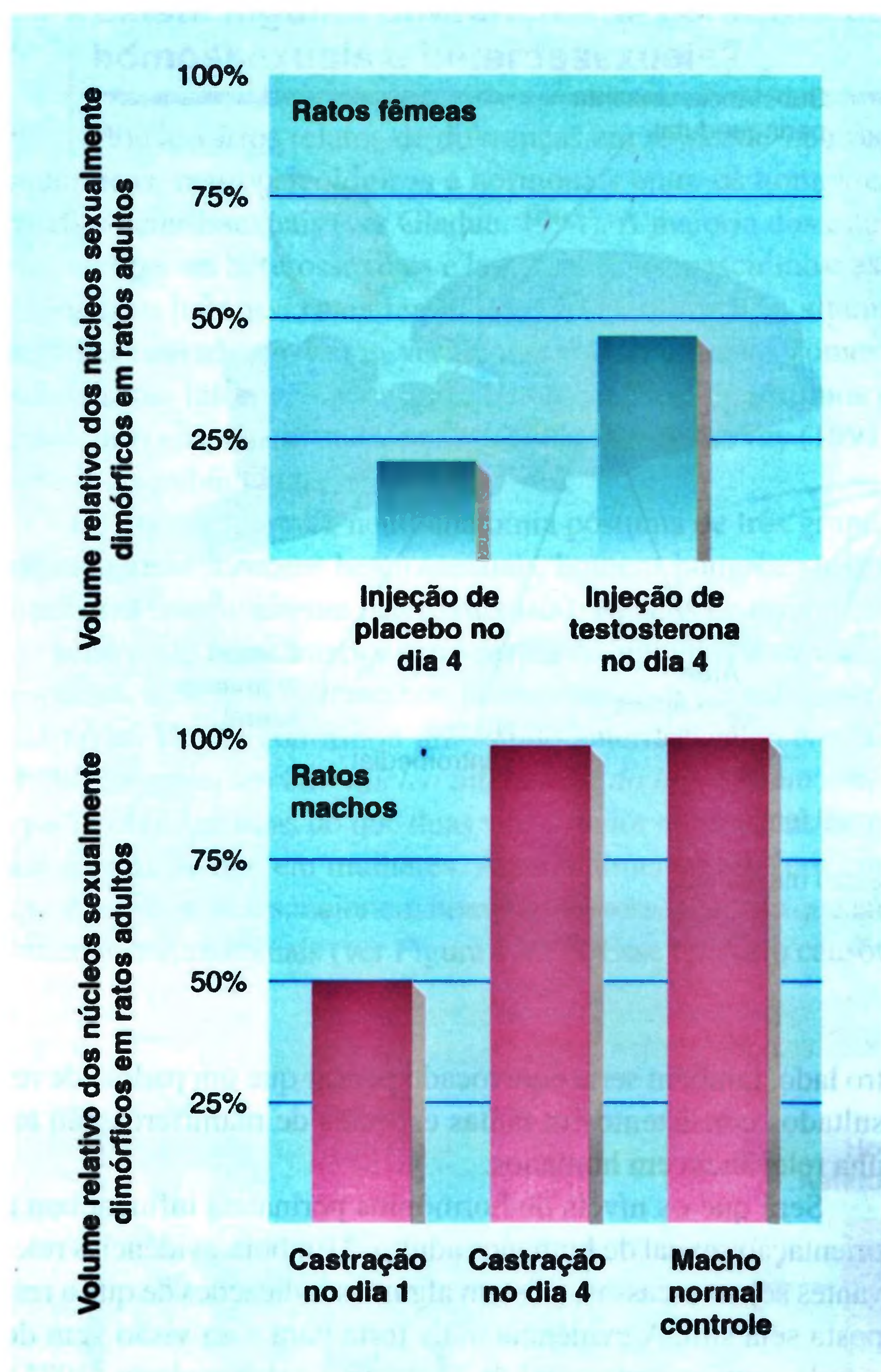


Figura 13.13 Os efeitos da exposição neonatal à testosterona sobre o tamanho dos núcleos sexualmente dimórficos em ratos machos e fêmeas adultos. (Adaptada de Gorski, 1980.)

dianos, 1985). De fato, fêmeas de rato com lesões bilaterais no núcleo ventromedial não apresentam lordose e têm probabilidade de atacar pretendentes que se tornem muito fervorosos.

Você aprendeu que uma injeção de progesterona deixa no cio uma fêmea de rato ovariectomizada que tenha recebido uma injeção de estradiol 48 horas antes. Como a progesterona em si não induz o estro, o estradiol deve preparar o sistema nervoso de alguma forma, para que a progesterona exerça o seu efeito.

Esse efeito preparatório parece ser mediado pelo grande aumento no número de *receptores de progesterona* que ocorre no núcleo ventromedial e na área adjacente após uma injeção de estradiol (Blaustein e cols., 1988). O estradiol exerce o seu efeito entrando nas células do núcleo ventromedial e influenciando a expressão gênica. O fato de que microinjeções de estradiol e de progesterona diretamente no núcleo ventromedial induzem o estro em fêmeas de rato ovariectomizadas confirma o papel deste núcleo no estro (Pleim e Barfield, 1988).

A influência do núcleo ventromedial sobre o comportamento sexual de fêmeas de rato parece ser mediada por um trato que desce para a *substância cinzenta periaquedutal* do **tegumento**. A destruição desse trato elimina o comportamento sexual feminino (Henessey e cols., 1990), assim como lesões na própria substância cinzenta periaquedutal (Sakuma e Pfaff, 1979).

Em síntese, a pesquisa com roedores sugere que os tratos que correm do hipotálamo para o mesencéfalo desempenham papéis importantes no comportamento sexual. O comportamento sexual masculino é influenciado por um trato que corre da área pré-óptica medial para o campo tegmentar lateral. Já o comportamento sexual feminino é influenciado por um trato que corre do núcleo ventromedial para a substância cinzenta periaquedutal (ver Figura 13.14).

13.6 Orientação sexual, hormônios e cérebro

Até aqui, este capítulo evitou a questão da orientação sexual. Como você sabe, algumas pessoas são **heterossexuais** (sentem atração sexual por membros do outro sexo), outras são **homossexuais** (sentem atração sexual por membros do mesmo sexo). Outras ainda são **bissexuais** (sentem atração sexual por membros de ambos dos sexos). A discussão sobre as pesquisas recentes relacionadas à orientação sexual é uma conclusão adequada para este capítulo, pois reúne as informações sobre os hormônios sexuais e o hipotálamo, além de mensagens contrárias à idéia de que homens são homens e mulheres são mulheres e favoráveis à que diz que a exceção prova a regra.

■ A orientação sexual e os genes

As pesquisas mostraram que as diferenças na orientação sexual possuem base genética. Por exemplo, Bailey e Pillard (1991) estudaram um grupo de homens homossexuais que tinham irmãos gêmeos. Verificaram que 52% dos gêmeos monozigotos e 22% dos dizigotos eram homossexuais. Em estudo comparável de gêmeas feito pelo mesmo grupo de pesquisadores (Bailey e cols., 1993), as taxas de concordância para a homossexualidade foram de 48% para as gêmeas monozigotas e de 16% para as dizigotas.

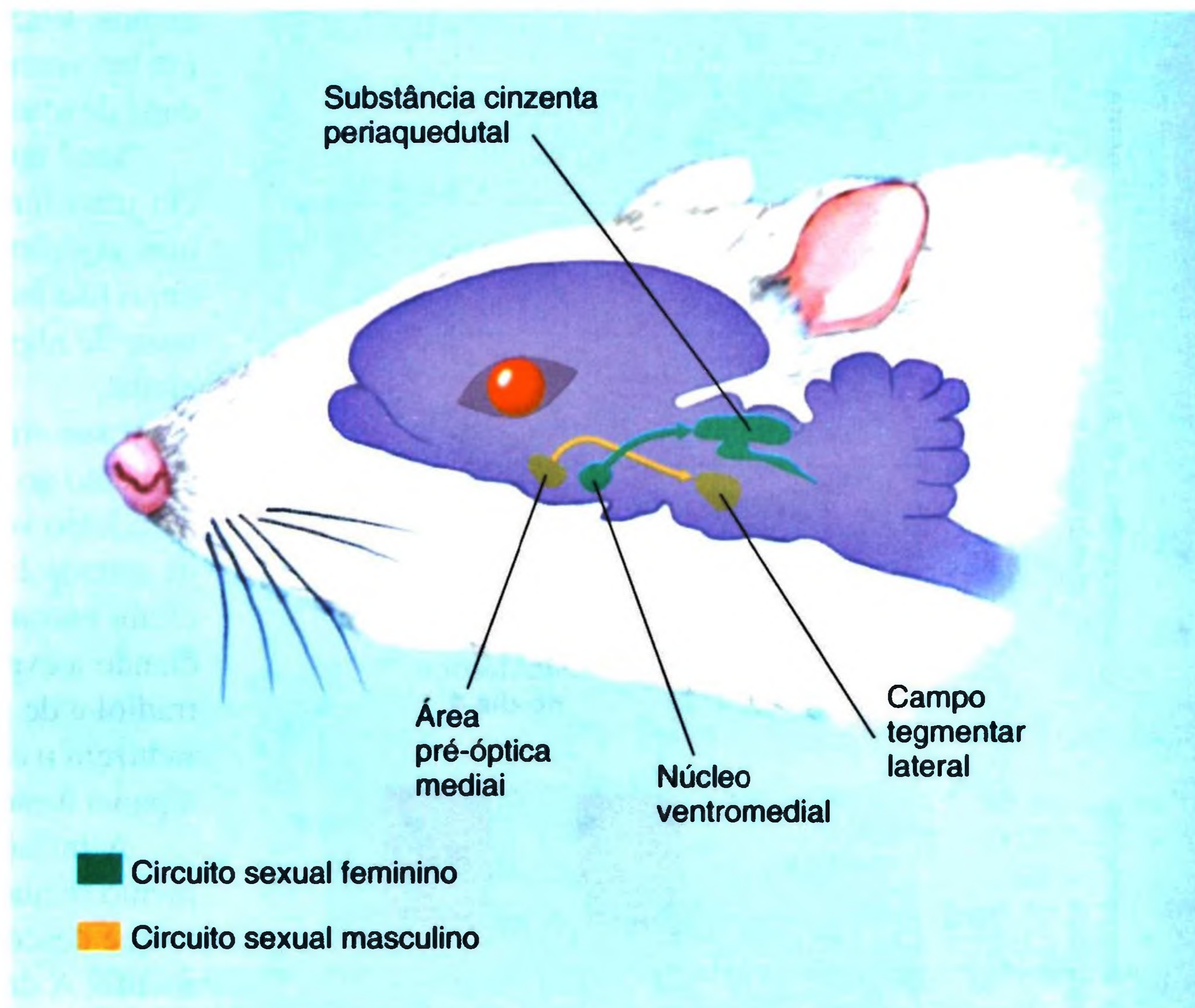


Figura 13.14 Os circuitos do hipotálamo e do tegmento que influenciam no comportamento sexual masculino e feminino.

Muita excitação sobreveio à afirmação de que o gene da homossexualidade havia sido encontrado no final do cromossomo X (Hamet e cols., 1993). Entretanto, pesquisas subsequentes não confirmaram essa alegação (Rice e cols., 1999). A busca por genes específicos envolvidos na orientação sexual continua.

■ A orientação sexual e os primeiros hormônios

Muitas pessoas supõem erroneamente que os homossexuais apresentam níveis inferiores de hormônios sexuais. Isso não é verdade: os homossexuais e os heterossexuais não diferem em seus níveis de hormônios circulantes. Além disso, a orquiectomia reduz o comportamento sexual de homens homossexuais e heterossexuais, mas não o redireciona. As injeções de reposição simplesmente reativam as preferências anteriores à cirurgia.

Esforços para determinar se os níveis de hormônios perinatais influenciam o desenvolvimento da orientação sexual concentram-se em espécies não-humanas. Um padrão consistente de achados surgiu dessas pesquisas (ver Ellis e Ames, 1987). Em ratos, hamsters, furões, porcos, tentilhões-zebra e cães, a castração perinatal de machos e o tratamento com testosterona de fêmeas induziram preferências pelo mesmo sexo (ver Adkins-Regan, 1988; Baum e cols., 1990).

Por um lado, deve-se ter prudência ao aplicar os resultados de experimentos com cobaias ao desenvolvimento de preferências sexuais em humanos. Seria um erro ignorar os profundos componentes cognitivos e emocionais da sexualidade humana, que não possuem correlato em animais de laboratório. Por ou-

tro lado, também seria equivocado pensar que um padrão de resultados consistente em tantas espécies de mamíferos não tenha relevância em humanos.

Será que os níveis de hormônios perinatais influenciam a orientação sexual de humanos adultos? Embora evidências relevantes sejam escassas, existem algumas indicações de que a resposta seja sim. A evidência mais forte para essa visão vem do estudo semi-experimental de Ehrhardt e colaboradores (1985). Eles entrevistaram mulheres adultas cujas mães haviam sido expostas a *dietilestilbestrol* (estrógeno sintético) durante a gravidez. As respostas indicam que eles tinham significativamente mais atração sexual por mulheres do que um grupo de controle. Ehrhardt e colaboradores concluíram que a exposição perinatal a estrógeno encoraja a homossexualidade e a bissexualidade em mulheres, mas que o seu efeito é relativamente fraco: o comportamento sexual de todos os indivíduos, com exceção de um deles, ainda era principalmente heterossexual.

■ O que desencadeia o desenvolvimento da atração sexual?

As evidências indicam que a maioria das garotas e garotos que vive em países ocidentais experimenta os primeiros sinais de atração sexual por volta dos 10 anos. Esse achado contraria a idéia usual de que o interesse sexual é desencadeado pela puberdade, que, como você aprendeu, atualmente tende a se manifestar aos 11 anos em garotas e 12 em garotos.

McClintock e Herdt (1996) sugeriram que o surgimento da atração sexual pode ser estimulado por esteróides do córtex supra-renal. Ao contrário da maturação gonadal, a maturação supra-renal ocorre durante a infância, por volta dos 10 anos.

■ Existe alguma diferença nos cérebros de homossexuais e heterossexuais?

Houve vários relatos de diferenças em respostas neuroanatômicas, neuropsicológicas e hormonais entre os homossexuais e heterossexuais (ver Gladue, 1994). A maioria dos estudos comparam heterossexuais e homossexuais masculinos; estudos com homossexuais femininos são escassos. Em alguns estudos, mas não em todos, verificou-se que os homens homossexuais são intermediários entre heterossexuais masculinos e femininos em sua estrutura cerebral. O estudo de LeVay (1991) teve mais publicidade.

LeVay comparou a neuroanatomia póstuma de três grupos de indivíduos: homens heterossexuais, homens homossexuais e mulheres (supostamente heterossexuais). Relatos de diferenças de gênero nas áreas anterior e pré-óptica do hipotálamo de várias espécies, incluindo de humanos, concentraram as pesquisas nessas áreas. LeVay confirmou um estudo anterior (Allen e cols., 1989) de que o *terceiro núcleo intersticial do hipotálamo anterior (INAH 3)* é mais do que duas vezes maior em homens heterossexuais do que em mulheres. Adicionalmente, ele verificou que ele é duas vezes maior em homens heterossexuais do que em homens homossexuais (ver Figura 13.13). Esse relatório causou

uma desnecessária e barulhenta excitação na mídia popular e científica (Byne, 1994; LeVay e Hamer, 1994).

O que significa o achado de LeVay? Significa, mas não prova, como muitos jornais sugeriram, que a homossexualidade resulta de se ter um INAH 3 pequeno. Como todas as correlações, essa observação está sujeita a uma variedade de interpretações causais. O fato de ser homossexual pode causar um INAH 3 pequeno, em vez do contrário, ou algum terceiro fator desconhecido pode afetar os dois e ser responsável pela correlação.

LeVay considerou um terceiro fator que pode levar à correlação, mas o excluiu: a possibilidade de que a AIDS fosse responsável pela correlação. Muitos dos cérebros de homossexuais no estudo de LeVay eram de homens que haviam morrido de AIDS, que é a razão pela qual ele conseguiu obter grande amostra de cérebros de homens homossexuais e pela qual ele não incluiu mulheres homossexuais em seu estudo. Todavia, mesmo quando considerou apenas os indivíduos que haviam morrido de outras causas, ainda havia uma correlação fraca entre a orientação sexual e o tamanho do INAH 3.

O estudo de LeVay é controverso, e outros pesquisadores não conseguiram reproduzi-lo. Ainda assim, ele foi amplamente divulgado e estimulou grandes esforços para identificar os correlatos neurais da orientação sexual.

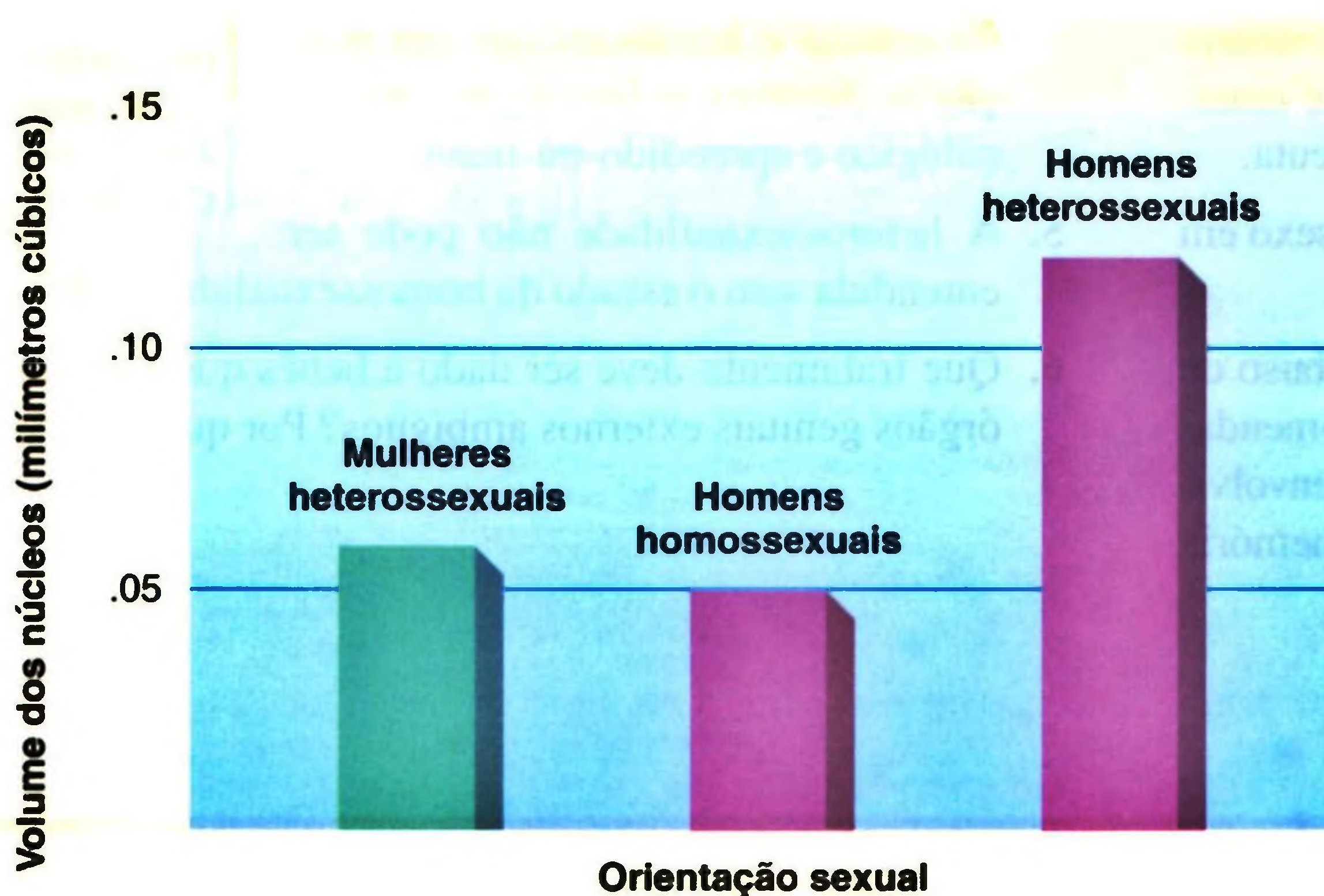


Figura 13.15 O tamanho do terceiro núcleo intersticial do hipotálamo anterior (INAH 3) em homens e mulheres heterossexuais e em homens homossexuais (LeVay, 1991).

Temas

Três dos principais temas do livro foram repetidamente enfatizados neste capítulo: a perspectiva evolucionista, as implicações clínicas e a reflexão sobre a biopsicologia.

A perspectiva evolucionista esteve disseminada. Ela recebeu freqüente atenção, pois a maioria dos estudos experimentais dos hormônios e do sexo foi conduzida em espécies não-humanas. A outra grande fonte de informação sobre hormônios e sexo foi o estudo de casos clínicos humanos. Por isso, o tema das implica-



Revisitados

ções clínicas foi tão proeminente nos casos da mulher que não era, da garotinha que cresceu e virou menino, do gêmeo que perdeu o pênis e do homem que perdeu e recuperou a masculinidade.

O tema da reflexão sobre a biopsicologia foi enfatizado no decorrer de todo o capítulo, pois as formas convencionais de pensar sobre os hormônios e o sexo, muitas vezes,

NO CD

Procurando mais informações sobre os tópicos deste capítulo? Para leituras recomendadas adicionais, ver *Hard Copy* do Capítulo 13.



são contrárias aos resultados da pesquisa biopsicológica. Se você agora é mais capaz de resistir ao apelo sedutor da visão de que os homens são homens e as mulheres são mulheres, você está deixando este capítulo como uma pessoa com a mente mais

aberta e mais compreensiva do que quando começou. Espero que você tenha adquirido a compreensão duradoura do fato de que a masculinidade e a feminilidade são variações pequenas, multidimensionais e, às vezes, ambíguas.

On-line

- http://www.epub.org.br/cm/n03/mente/sexo_i.htm A dra. Sílvia Helena Cardoso escreveu esta revisão da fisiologia do coito e da influência que o cérebro tem sobre a preferência sexual e seu controle do comportamento sexual.*
- <http://www.medhelp.org/www/ais/> Esta página foi desenvolvida pelo Androgen Insensitivity Syndrome Support Group

(Grupo de Apoio à Síndrome de Insensibilidade Androgênica); ela inclui descrições completas da síndrome de insensibilidade androgênica e problemas relacionados.

- <http://www.apa.org/pubinfo/answers.html> A American Psychological Association apresenta esta página informativa sobre a orientação sexual e a homossexualidade.

Pense a respeito

1. De um século e meio até os dias atuais, o começo da puberdade mudou de 15 ou 16 anos para 11 ou 12, mas não houve aceleração correspondente no desenvolvimento psicológico e intelectual. A puberdade precoce é como uma arma carregada na mão de uma criança. Discuta.
2. Você considera que as operações de mudança de sexo em adultos devem ser permitidas? Explique.
3. O que deve ser feito sobre a atual epidemia no abuso de esteróides anabolizantes? Você faria a mesma recomendação se um esteróide anabolizante seguro fosse desenvolvido? Se uma droga segura que melhorasse a sua memória radicalmente fosse desenvolvida, você a tomaria?

4. Discuta o relato de LeVay sobre a diferença nos cérebros de homens heterossexuais e homossexuais em relação às dicotomias fisiológico-ou-psicológico e aprendido-ou-inato.
5. A heterossexualidade não pode ser entendida sem o estudo da homossexualidade. Discuta.
6. Que tratamento deve ser dado a bebês que nascem com órgãos genitais externos ambíguos? Por quê?

NO CD



Estudando para um exame? Experimente os *Practice Tests* do Capítulo 13.

Palavras-chave

Ablação peniana (p. 356)	Copulação (p. 344)	Feminiliza (p. 353)	Hormônio folículo estimulante (FSH) (p. 347)
Adeno-hipófise (p. 344)	Córtex supra-renal (p. 344)	Fetoproteína alfa (p. 352)	Hormônio liberador de gonadotropina (p. 347)
Andrógenos (p. 344)	Cromossomos sexuais (p. 344)	Glândulas endócrinas (p. 343)	Hormônio liberador de tiotropina (p. 347)
Androstenediona (p. 353)	Desfeminiliza (p. 352)	Glândulas exócrinas (p. 343)	Hormônio luteinizante (LH) (p. 347)
Antígeno H-Y (p. 349)	Desmasculiniza (p. 353)	Gônadas (p. 344)	Hormônios (p. 343)
Área pré-óptica medial (p. 361)	Diidrotestosterona (p. 352)	Gonadectomia (p. 350)	Hormônios derivados de aminoácidos (p. 343)
Aromatização (p. 352)	Ejaculação (p. 353)	Gonadotropinas (p. 344)	Hormônios esteróides (p. 343)
Bissexual (p. 363)	Escroto (p. 350)	Heterossexual (p. 363)	Hormônios liberadores (p. 347)
Características sexuais secundárias (p. 353)	Esteróides anabolizantes (p. 359)	Hiperplasia supra-renal congênita (p. 356)	Hormônios peptídicos (p. 343)
Ciclo estral (p. 358)	Estradiol (p. 344)	Homossexual (p. 363)	
Ciclo menstrual (p. 345)	Estro (p. 358)	Hormônio adrenocorticotrópico (p. 353)	
Comportamentos proceptivos (p. 353)	Estrógenos (p. 344)	Hormônio do crescimento (p. 353)	
	Fatores inibitórios (p. 347)		
	Fatores liberadores (p. 347)		

* N. de R.T. A pesquisadora responsável pelo *site* é uma biopsicóloga brasileira, Dra. Sílvia Helena Cardoso.

Hormônios protéicos (p. 343)
Impotente (p. 358)
Injeções de reposição (p. 358)
Intromissão (p. 353)
Liberação hormonal pulsátil (p. 348)
Lordose (p. 353)
Masculiniza (p. 352)
Neuro-hipófise (p. 344)
Núcleo ventromedial (p. 362)
Núcleos paraventriculares (p. 346)

Núcleos sexualmente dimórficos (p. 361)
Núcleos supra-ópticos (p. 346)
Ocitocina (p. 346)
Órgãos genitais (p. 350)
Orquiectomia (p. 350)
Ovariectomia (p. 350)
Ovários (p. 344)
Pedúnculo hipofisário (p. 344)
Progesterona (p. 344)
Progestinas (p. 344)

Síndrome adrenogenital (p. 356)
Síndrome de insensibilidade androgênica (p. 355)
Sistema mülleriano (p. 350)
Sistema portal hipotálamo-hipofisário (p. 346)
Sistema wolffiano (p. 350)
Substância inibidora mülleriana (p. 350)
Testículos (p. 344)
Testosterona (p. 344)

Tirotropina (p. 347)
Vasopressina (p. 346)
Zigoto (p. 344)

NO CD

Precisa de ajuda para estudar os termos fundamentais deste capítulo? Veja os lembretes eletrônicos do Capítulo 13.



Sono, sonhos e ritmos circadianos

Quanto você precisa dormir?

- 14.1 Os eventos fisiológicos e comportamentais do sono
- 14.2 O sono REM e os sonhos
- 14.3 Por que dormimos e por que dormimos quando dormimos?
- 14.4 Análise comparativa do sono
- 14.5 Ciclos circadianos do sono
- 14.6 Efeitos da privação do sono
- 14.7 Os mecanismos neurais do sono
- 14.8 O relógio circadiano: mecanismos neurais e moleculares
- 14.9 Drogas que afetam o sono
- 14.10 Transtornos do sono
- 14.11 Efeitos da redução do sono a longo prazo

A maioria de nós tem uma predisposição a gostar de comida e sexo – dois comportamentos bastante apreciados e discutidos nos Capítulos 12 e 13. Porém, a quantidade de tempo dedicada a esses comportamentos, até mesmo pelos *gourmets* mais fervorosos, desaparece em comparação com o tempo que passamos dormindo: a maioria de nós dormirá mais de 175.000 horas durante a vida.

Esse extraordinário comprometimento de tempo indica que o sono cumpre uma função biológica crítica, mas qual será ela? E em relação aos sonhos: por que passamos tanto tempo sonhando? E por que tendemos a dormir na mesma hora todos os dias? As respostas para essas questões esperam por você neste capítulo.

Quase sempre que faço uma palestra sobre o sono, alguém pergunta “quanto precisamos dormir?” e sempre dou uma resposta insatisfatória. Explico que existem duas respostas para essa questão, mas que nenhuma delas está claramente correta. Uma das respostas enfatiza os supostos poderes recuperativos e saudáveis do sono e sugere que as pessoas precisam do máximo de sono que conseguirem de modo confortável. A outra resposta é que muitos de nós dormem mais do que precisam e, como consequência, estão desperdiçando uma parte de suas vidas. Apenas pense como a sua vida mudaria se você dormisse

cinco horas por noite, em vez de oito. Você passaria 21 horas a mais por semana acordado, um inacreditável número de 10.952 horas por década.

Enquanto preparava-me para escrever este capítulo, comecei a pensar em algumas das implicações pessoais da idéia de que dormimos mais do que precisamos. Foi aí que decidi fazer algo um pouco não-convencional. Enquanto escrevo este capítulo, serei o seu sujeito de um experimento de redução do sono. Vou tentar dormir não mais do que cinco horas por dia, das 11h da noite às 4h da manhã, até terminar o capítulo. Ao começar, estou animado com a perspectiva de ter mais tempo para escrever, mas um pouco preocupado que esse tempo extra seja obtido a um custo pessoal caro demais.

Já chegou o dia seguinte, 4h50min da manhã de sábado, para ser mais exato. Estou começando a escrever. Fui a uma festa na noite passada, e não fui dormir até as 11h. Porém, considerando que dormi apenas 3 horas e 35 minutos, sinto-me bem. Imagino como vou me sentir mais tarde. De qualquer maneira, vou relatar minhas experiências para você ao final do capítulo.

O seguinte estudo de caso desafia várias crenças comuns sobre o sono. Pondere suas implicações antes de continuar a leitura do capítulo.

O caso da mulher que não dormia

A sra. M . . . é ocupada. Ela considera a sua cota de 23 horas acordada ainda insuficiente para as suas necessidades. Embora seja aposentada, ainda se ocupa com a comunidade, ajudando amigas doentes sempre que lhe é solicitado. Ela é uma ativa pintora e . . . escritora. Apesar de ficar fisicamente cansada, quando chegam os momentos nos quais precisa sentar e descansar as pernas, ela nunca sente sono. Durante a noite, ela fica sentada na cama . . . lendo, escrevendo, fazendo crochê ou pintando. Por volta das 2h da manhã, ela pega no sono sem aquela sonolência anterior, muitas vezes enquanto ainda está com um livro em suas mãos. Quando acorda, cerca de uma hora depois, sente-se ainda mais acordada. Seria errado dizer que ela acordava renovada, pois nunca reclamava de estar cansada.

Para testar a sua alegação, a convidamos para vir ao laboratório. Ela veio disposta, mas, na primeira noite, tivemos nosso primeiro obstáculo. Ela disse que não dormia se tivesse coisas interessantes para fazer, e uma visita ao laboratório do sono da univer-

sidade contava como algo muito interessante. Além disso, pela primeira vez em anos, ela tinha alguém com quem conversar por toda a noite. E, assim, conversamos.

Na manhã seguinte, dividimo-nos em turnos, para que pudessemos dormir enquanto pelo menos uma pessoa ficasse com ela e a entretivesse durante o próximo dia. A segunda noite foi uma repetição da primeira. . . Nada saiu conforme planejado. Estávamos impressionados com a sua resposta disposta a duas noites sem sono, mas tínhamos muito pouco em termos de dados que pudessemos mostrar para os outros.

Ao final, conseguimos convencê-la a permitir que aplicássemos eletrodos de EEG e deixá-la confortavelmente sentada na cama no quarto de dormir. Ela prometeu que cooperaria e não resistiria, embora alegasse não estar especialmente cansada. . . Aproximadamente à 1h30min da manhã, o EEG mostrou os primeiros sinais de sono, embora . . . ela ainda estivesse sentada com o livro nas mãos. . .

A única diferença substancial entre o seu sono e o que poderíamos esperar de qualquer outra . . . senhora era que o dela era de curta duração. . . [Após 99 minutos], ela não tinha mais interesse em dormir e pediu para . . . unir-se a nós novamente. (Meddis, 1977, p. 42-44)¹

14.1 Os eventos fisiológicos e comportamentais do sono

Muitas mudanças ocorrem no corpo durante o sono. Esta seção introduz você às principais.

■ As três medidas psicofisiológicas do sono

Muitas alterações ocorrem no EEG humano no decorrer de uma noite de sono (Loomis, Harvey e Hobart, 1936). Embora as ondas de EEG que acompanham o sono sejam normalmente lentas e de alta voltagem, há períodos durante a noite dominados por ondas rápidas e de baixa voltagem, semelhantes às de indivíduos que não estão dormindo. Em 1953, Aserinsky e Kleitman descobriram que *movimentos rápidos dos olhos (REMs, do inglês, rapid eye movements)* ocorrem sob as pálpebras fechadas de indivíduos adormecidos durante períodos de atividade rápida e de baixa voltagem no EEG. Em 1962, Berger e Oswald descobriram que também há perda de atividade eletromiográfica nos músculos do pescoço nesses mesmos períodos de sono. Subseqüentemente, o **eletroencefalograma (EEG)**, o **eletrooculograma (EOG)** e o **eletromiograma (EMG)** do pescoço tornaram-se as três bases psicofisiológicas padrão para definir os estágios do sono (Rechtschaffen e Kales, 1968).

A Figura 14.1 apresenta um indivíduo que participa de experimento do sono. A primeira noite de sono em um laboratório de sono, muitas vezes, é espasmódica. É por isso que a prática usual é fazer com que o sujeito durma várias noites no laboratório antes de começar o estudo. A perturbação do sono observada na primeira noite em um laboratório de sono é chamada de *fenô-*

meno da primeira noite. Ela é bastante conhecida por pessoas que corrigem exames de disciplinas introdutórias de psicologia, devido às definições criativas que os alunos fornecem sobre ela, pensando ser um fenômeno relacionado com sexo e não com o sono.

■ Os quatro estágios do EEG de sono

São verificados quatro estágios no EEG de sono: os estágios 1, 2, 3 e 4. Exemplos de cada um são apresentados na Figura 14.2.

Após os olhos fecharem e a pessoa se preparar para dormir, **ondas alfa** – explosões crescentes e decrescentes de ondas de EEG de 8 a 12 Hz – começam a surgir entre as ondas de baixa voltagem e alta frequência do estado de vigília alerta. Então, quando a pessoa adormece, há uma repentina transição para um período de estágio 1 do EEG de sono, sinal de alta frequência e baixa voltagem semelhante, porém mais lento do que o da vigília alerta.

Há aumento gradual na voltagem do EEG e diminuição na frequência do EEG à medida que a pessoa avança do estágio 1 para os estágios 2, 3 e 4. Dessa forma, o EEG de sono do estágio 2 tem amplitude um pouco maior e frequência menor do que o EEG do estágio 1. Além disso, ele é marcado por duas formas de onda características: os fusos do sono e os complexos K. Cada *complexo K* é uma única e grande onda negativa (deflexão para

¹ De *The Sleep Instinct* (p. 42-44), de R. Meddis. Copyright © 1977, Routledge & Kegan Paul, Londres. Reimpresso sob permissão.



Figura 14.1 Indivíduo participa de experimento do sono.

cima) seguida imediatamente por uma única e grande onda positiva (deflexão para baixo). Cada *fluxo do sono* constitui uma explosão crescente e decrescente de ondas de 12 a 14 Hz com 1 a 2 segundos de duração. O EEG de sono do estágio 3 é definido

pela presença ocasional de **ondas delta** – as maiores e mais lentas de EEG, com frequência de 1 a 2 Hz – ao passo que o EEG de sono do estágio 4 é definido pela predominância de ondas delta.

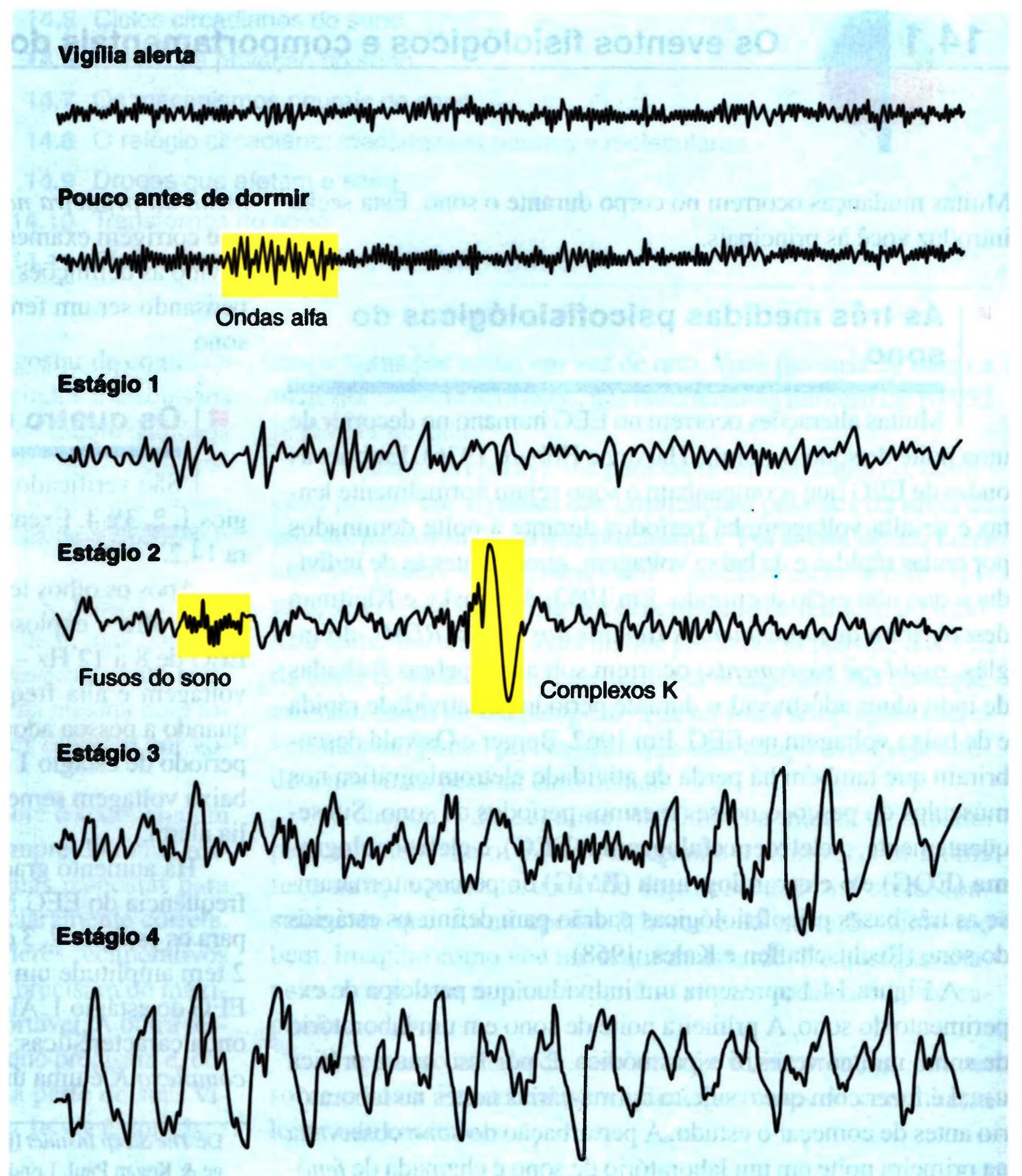


Figura 14.2 EEG de vigília alerta. Ele precede o início do sono e os quatro estágios do EEG de sono. Cada traçado dura por volta de 10 segundos.

Quando os sujeitos atingem o estágio 4 do EEG de sono, eles permanecem por um tempo nessa condição. Depois, voltam através dos estágios do sono até o estágio 1. Contudo, quando retornam ao estágio 1, não é da mesma forma como ocorreu na primeira vez. O primeiro período do EEG do estágio 1 durante o sono noturno (**EEG do estágio 1 inicial**) não é marcado por nenhuma mudança eletromiográfica e eletrooculográfica, ao passo que os períodos subsequentes do EEG de sono do estágio 1 (**EEG do estágio 1 emergente**) são acompanhados por movimentos rápidos dos olhos e por uma perda no tônus dos músculos profundos do corpo.

Após o primeiro ciclo de EEG de sono, do estágio 1 inicial até o estágio 4 e de volta ao estágio 1 emergente, o sujeito passa o resto da noite indo e vindo através dos estágios. A Figura 14.3 ilustra os ciclos de EEG de uma noite de sono típica e a relação íntima entre o sono do estágio 1 emergente, os REMs, e a perda de tônus nos músculos profundos. Observe que cada ciclo tende a durar cerca de 90 minutos e que, à medida que a noite avança, passa-se cada vez mais tempo no estágio 1 emergente e cada vez menos nos outros estágios, particularmente no estágio 4. Veja também que ocorrem breves

períodos durante a noite nos quais o indivíduo está acordado. Ele normalmente não lembra desses períodos de vigília quando chega a manhã.

Vamos fazer uma pausa aqui para esclarecer alguns termos relacionados com os estágios do sono. O sono associado ao EEG do estágio 1 emergente normalmente é chamado de **sono REM**, devido aos movimentos rápidos dos olhos associados a ele, enquanto todos os outros estágios de sono são chamados de *sono NREM* (não-REM). Os estágios 3 e 4 juntos são chamados de **sono de ondas lentas**, devido às ondas delta que os caracterizam.

Os REMs, a perda de tônus dos músculos profundos e um EEG de baixa amplitude e alta frequência não são os únicos correlatos fisiológicos do sono REM. A atividade cerebral (por exemplo, consumo de oxigênio, fluxo sanguíneo e disparos neurais) aumenta em níveis de vigília em muitas estruturas cerebrais, e há aumento geral na atividade do sistema nervoso autônomo (por exemplo, em pressão sanguínea, pulso e respiração). Além disso, os músculos das extremidades ocasionalmente sofrem rápidas contrações, e sempre há algum grau de ereção peniana ou clitoriana.

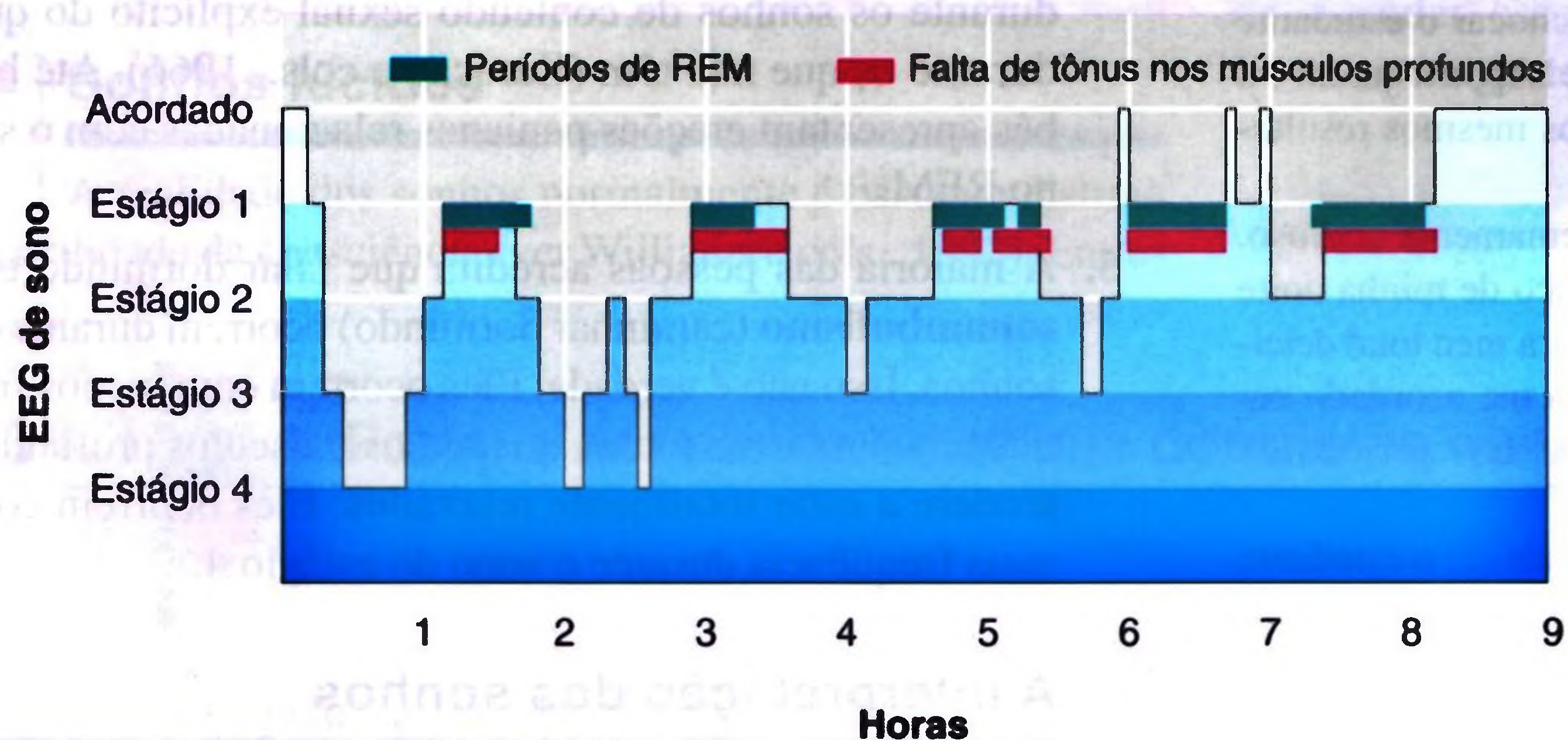


Figura 14.3 O decorrer dos estágios de EEG durante uma noite de sono típica e a relação do EEG do estágio 1 emergente e a falta de tônus nos músculos profundos.

14.2 O sono REM e os sonhos

O laboratório de Nathaniel Kleitman era um lugar interessante em 1953. Seus alunos há pouco descobriram o sono REM e estavam motivados com a fascinante implicação de sua descoberta. Com exceção da perda do tônus nos músculos profundos, todas as outras medidas sugeriam que os episódios de sono REM eram carregados de emoção. Será que o sono REM seria o correlato fisiológico do sonho? Será que ele proporcionaria uma janela para os pesquisadores enxergarem o mundo interior subjetivo dos sonhos? Os pesquisadores começaram acordando alguns sujeitos no meio de episódios de sono REM e perguntando se eles estavam sonhando. Os resultados foram notáveis:

A lembrança vívida que podia ser evocada no meio da noite quando o sujeito era acordado enquanto seus olhos se moviam rapidamente era quase miraculosa. Parecia abrir . . . um excitante novo mundo, cujas únicas memórias de sonhos anteriores haviam sido vagas lembranças no dia seguinte. Agora, em vez de apenas terem algum efêmero vislumbre do mundo dos sonhos a cada noite, os indivíduos podiam se tornar conscientes de até 10 ou 12 sonhos todas as noites. (Dement, 1978, p. 37)²

² De *Some Must Watch while Some Must Sleep*, de William E. Dement. Publicado por Portable Stanford Books, Stanford Alumni Association, Stanford University. Reimpresso sob permissão.

Fortes evidências de que a teoria de que o sono REM é o correlato fisiológico dos sonhos vieram da observação de que 80% dos casos em que indivíduos acordaram de sono REM, mas apenas 7% dos de sono NREM, levaram à lembrança de sonhos. Os sonhos lembrados no sono NREM tendiam a ser experiências individuais (isto é, “Eu estava caindo”), ao contrário das histórias associadas ao sono REM. O fenômeno do sonho, que por séculos foi objeto de muita especulação, finalmente tornou-se acessível à investigação científica. O seguinte caso, relatado por Dement (1978), comunica parte da excitação sentida pelos envolvidos na descoberta:

Decidi oferecer-me como sujeito principalmente por inveja; após ouvir com estupefação e admiração enquanto muitos sujeitos contavam os seus sonhos, desejei também viver a experiência...

Um estudante de medicina com pouco treinamento ... estava monitorizando o EEG e supervisionando meus episódios de despertar. Fui dormir preparado para uma excitante noite e acordei com uma certa urgência... Examinei minha mente ... não consegui lembrar nada... Então, fui dormir novamente e notei quando fui tirado do vazio mais uma vez. Desta vez, eu não conseguia lembrar de nada, exceto uma sensação muito, muito vaga do nome de uma pessoa...

Na vez seguinte acordei sobressaltado – ainda incapaz de lembrar de qualquer coisa – comecei a me preocupar. Por que eu não lembrava de meus sonhos? Eu esperava chocar o estudante de medicina com a minha lembrança brilhante! Após a quarta e a quinta vez em que acordei com exatamente os mesmos resultados, fiquei realmente bravo...

A experiência deixou-me exausto e extremamente confuso. Eu estava ansioso para ver o registro poligráfico de minha noite miserável. Ao examinar o registro, descobri, para meu total deleite e alívio, que o estudante de medicina havia me acordado em NREM. Não fui acordado nenhuma vez em meu período de REM...

Na noite seguinte, com instruções adicionais . . . o estudante de medicina acertou os períodos de REM e lembranças vívidas preencheram a minha mente cada vez que acordei. (p. 38-39)³

■ Testando crenças comuns sobre os sonhos

A alta correlação entre o sono REM e a lembrança de sonhos proporcionou uma oportunidade para testar algumas crenças comuns sobre os sonhos. As seguintes são cinco dessas crenças submetidas a testes empíricos.

1. Muitas pessoas acreditam que estímulos externos podem ser incorporados em seus sonhos. Dement e Wolpert (1958) borrifaram água sobre sujeitos adormecidos após estes estarem em sono REM por alguns minutos e, alguns segundos após o borrifo, cada sujeito foi acordado. Em 14 dos 33 casos, a água foi incorporada ao relato do sonho. A seguinte narrativa foi relatada por um indivíduo que sonhava que atuava em uma peça:

Eu estava caminhando atrás da atriz principal quando ela de repente caiu e havia água pingando sobre ela. Corri até ela e caía água sobre minhas costas e minha cabeça. O teto estava pingando... Olhei para cima e havia um furo no teto. Eu a arrastei até o canto do palco e comecei a puxar as cortinas. Então, acordei. (p. 550)

2. Algumas pessoas acreditam que os sonhos duram apenas um instante, mas as pesquisas sugerem que eles ocorrem em “tempo real”. Em um estudo (Dement e Kleitman, 1957), sujeitos foram acordados 5 ou 15 minutos após o começo de um episódio de REM e deviam decidir, com base na duração dos eventos de seus sonhos, se estavam sonhando há 5 ou 15 minutos. Eles acertaram 92 de 111 casos.
3. Algumas pessoas afirmam que não sonham. Entretanto, essas pessoas têm tanto sono REM quanto as pessoas normais. Além disso, elas relatam sonhar se forem acordadas durante episódios de REM (Goodenough e cols., 1959), embora o façam com menos frequência do que as pessoas normais.
4. Supõe-se que as ereções penianas indiquem sonhos com conteúdo sexual. Contudo, elas não são mais completas durante os sonhos de conteúdo sexual explícito do que durante os que não têm (Karacan e cols., 1966). Até bebês apresentam ereções penianas relacionadas com o sono REM.
5. A maioria das pessoas acredita que falar dormindo e o **sonambulismo** (caminhar dormindo) ocorrem durante os sonhos. Isso não é verdade. Eles ocorrem com menos frequência durante o sonho, quando os músculos profundos tendem a estar totalmente relaxados. Eles ocorrem com mais frequência durante o sono do estágio 4.

■ A interpretação dos sonhos

A idéia de que os sonhos são mensagens disfarçadas tem uma longa história. Por exemplo, a Bíblia descreve como um sonho com sete vacas magras perseguindo e devorando sete vacas gordas advertiu que sete anos de fome seguiriam sete anos de abundância. Foi a teoria de Freud que refinou esta visão dos sonhos e conferiu-lhe legitimidade.

Freud acreditava que os sonhos eram desencadeados por desejos inaceitáveis reprimidos, frequentemente de natureza sexual. Ele afirmava que, como os sonhos representam desejos inaceitáveis, os sonhos que experimentamos (nossos *sonhos manifestados*) são simples versões disfarçadas de nossos sonhos reais (nossos *sonhos latentes*): um censor inconsciente disfarça e subtrai informações de nossos sonhos reais, para que possamos suportá-los. Freud concluiu, então, que uma das chaves para compreender as pessoas e lidar com seus problemas psicológicos era expor o significado de seus sonhos latentes por meio da interpretação de seus sonhos manifestados.

Não existem evidências convincentes da teoria freudiana dos sonhos. De fato, a ciência da mente de 1890, que serviu co-

³ De *Some Must Watch while Some Must Sleep*, de William E. Dement, publicado por Portable Stanford Books, Stanford Alumni Association, Stanford University. Reimpresso sob permissão.

mo base para ela, atualmente está obsoleta. Entretanto, a teoria freudiana dos sonhos foi a base para muitas histórias interessantes. Como resultado, ela continua a ser amplamente disseminada para o público em geral, por meio da mídia do entretenimento e da comunicação, como se fosse fato. Conseqüentemente, mesmo hoje em dia, a teoria freudiana dos sonhos está profundamente arraigada no pensamento de muitas pessoas. Muitos aceitam a noção de que os sonhos surgem de um subconsciente perturbado e que eles representam pensamentos e desejos reprimidos.

A alternativa moderna à teoria freudiana dos sonhos é a teoria de Hobson da ativação-síntese (1989). Ela se baseia na observação de que, durante o sono REM, muitos circuitos do tronco encefálico tornam-se ativos e bombardeiam o córtex cerebral com sinais neurais. A essência da **teoria da ativação-síntese** é que as informações supridas para o córtex durante o sono REM são amplamente aleatórias e que o sonho resultante é o esforço do córtex para dotar de sentido esses sinais aleatórios.

A teoria da ativação-síntese não nega que os sonhos tenham um significado, mas difere da teoria freudiana em termos de onde o significado se encontra. Os sonhadores de Hobson se revelam pelo que acrescentam à massa aleatória de sinais do tronco encefálico, para criar uma história coerente, e não pela dolorosa mensagem oculta de seus sonhos.

■ | **Sonhos lúcidos**

A realidade dos sonhos normalmente é bastante distinta da realidade da consciência (ver Williams e cols., 1992). Entre-

tanto, existem sonhos, chamados de **sonhos lúcidos**, em que essa distinção se torna obscurecida. Eles são sonhos em que o sonhador está consciente no momento em que está sonhando e consegue influenciar o rumo do sonho. A experiência de um sonho lúcido é algo como estar acordado em um sonho (ver Blackmore, 1991).

Evidências da existência de sonhos lúcidos partem de demonstrações em que sujeitos adormecidos fizeram sinais de seus sonhos para o experimentador (com sinais pré-combinados). Por exemplo, em um estudo, o indivíduo foi instruído para desenhar triângulos grandes com o braço direito assim que começasse a sonhar e a indicar para o experimentador com movimentos dos olhos antes de fazer cada triângulo. Foi registrada atividade de EMG no antebraço direito, consistente com o ato de desenhar triângulos, cada vez que o sinal de movimento dos olhos era recebido (Schatzman, Worsley e Fenwick, 1988). Em outro estudo, uma mulher que conseguia criar vários encontros sexuais positivos em seus sonhos lúcidos tinha orgasmos fisiológicos reais durante alguns encontros em sonhos (LaBarge, Greenleaf e Kedzierski, 1983).

Em várias pesquisas, cerca de 50% dos participantes relataram ter pelo menos um sonho lúcido (Gackenbach e LaBerge, 1988). Contudo, como o conceito de sonho lúcido é difícil de entender, esse número provavelmente constitua estimativa bastante exagerada.

14.3

Por que dormimos e por que dormimos quando dormimos?

Agora que você já foi apresentado às propriedades do sono e aos seus vários estágios, o foco deste capítulo muda para uma consideração de duas questões fundamentais em relação ao sono: por que dormimos? E por que dormimos quando dormimos? A primeira questão lida com as funções do sono; a segunda lida com o seu momento e a sua duração.

Dois tipos de teoria foram propostos para o sono: as *teorias de recuperação* e as *teorias circadianas*. As diferenças entre essas duas abordagens teóricas são reveladas pelas respostas que fornecemos para as duas questões fundamentais sobre o sono.

A essência das **teorias de recuperação do sono** consiste no fato de que estar acordado perturba a *homeostase* (estabilidade fisiológica interna) do corpo de alguma forma. Nesse caso, o sono é necessário para restaurá-la. Várias teorias de recuperação diferem em termos da perturbação fisiológica específica que elas propõem como desencadeador do sono – por exemplo, em geral acredita-se que a função do sono seja restaurar os níveis de energia. Todavia, independentemente da função específica postulada pelas teorias de restauração do sono, todas implicam que a sonolência é desencadeada por um desvio da homeostase causado pela vigília e que o sono termina para promover o retorno à homeostase.

A essência das **teorias circadianas do sono** é que o sono não é uma reação aos efeitos perturbadores de estar acordado, mas resulta de um mecanismo interno de temporização, ou seja, nós, humanos, somos programados para dormir à noite, independentemente do que nos acontecer durante o dia. Segundo essas teorias, evoluímos para dormir à noite porque o sono nos protege de acidentes e da predação noturnos. Lembre que os humanos evoluíram muito antes do advento da iluminação artificial.

As teorias circadianas do sono concentram-se mais em quando dormimos do que na função do sono. Entretanto, uma versão extrema de uma teoria circadiana propõe que o sono não desempenha nenhuma influência no funcionamento fisiológico eficiente do corpo. Segundo essa teoria, os primeiros seres humanos tinham tempo suficiente para comer, beber e reproduzir-se durante o dia; sua forte motivação para dormir à noite evoluiu para conservar seus recursos energéticos e torná-los menos suscetíveis a percalços (como a predação) no escuro. Essa teoria sugere que o sono é como o comportamento reprodutivo, nos entendo de que somos motivados para realizá-lo, mas que



não necessitamos dele para permanecer saudáveis. Algumas metáforas ajudam a pensar sobre a diferença entre as abordagens de recuperação e circadianas ao sono. Em essência, as teorias de recuperação consideram o sono como um homem de reparos noturno, que conserta problemas causados pela vigília, enquanto as teorias circadianas vêem o sono como um pai rígido, que exige inatividade porque ela nos mantém afastados de problemas.

Escolher entre as teorias de recuperação e circadianas é o primeiro passo lógico na busca pela base fisiológica do sono. Será que o sistema do sono é dirigido por um relógio biológico que produz uma vontade forte de dormir em certos momentos do dia, talvez para conservar energia e nos proteger de problemas, ou será que ele é um sistema homeostático cuja função é corrigir determinadas consequências adversas de ficar acordado? Várias linhas de pesquisa que se relacionam com a resposta a essa questão serão discutidas nas seções a seguir.

14.4 Análise comparativa do sono

Todos os mamíferos e aves dormem. O sono dessas espécies, por sinal, é bastante semelhante ao nosso, caracterizado por ondas de alta amplitude e baixa frequência no EEG, pontuadas por períodos de ondas de baixa amplitude e alta frequência (ver Winson, 1993). Mesmo peixes, répteis, anfíbios e insetos passam por períodos de inatividade e ausência de respostas que se assemelham ao sono dos mamíferos (Shaw e cols., 2000). A Tabela 14.1 ilustra o número médio de horas por dia que várias espécies de mamíferos passam dormindo.

A investigação comparativa do sono tem levado a importantes conclusões. Vamos considerar quatro delas.

Em primeiro lugar, o fato de que todos os mamíferos e aves dormem sugere que o sono desempenha alguma função fisiológica importante, em vez de simplesmente proteger os animais do infortúnio e conservar energia. A evidência é mais forte em espécies expostas a risco maior de predação quando dormem (por exemplo, os antílopes) e

em espécies que evoluíram mecanismos complexos que proporcionam que elas durmam (por exemplo, alguns mamíferos marinhos dormem com uma metade do cérebro por vez, de modo que a outra metade controla a busca de ar na superfície). Seria contra a lógica da seleção natural que certos animais corresse risco de predação enquanto dormem e outros evoluíssem mecanismos complexos para permitir que dormissem, a menos que o próprio sono tivesse alguma função crítica (Rechtschaffen, 1998).

Em segundo lugar, o fato de que todos os mamíferos e aves dormem sugere que a função do sono não seja uma função humana especial e superior. Por exemplo, sugestões de que o sono ajuda os humanos a reprogramarem seus cérebros complexos ou de que permite algum tipo de liberação emocional para manter a saúde mental parecem ser excluídas pelas evidências comparativas.

Em terceiro, as grandes diferenças verificadas no tempo de sono entre espécies sugere que, embora o sono possa ser essencial para a sobrevivência, ele não é necessariamente requerido em grandes quantidades (ver Tabela 14:1). Os cavalos e muitos outros animais passam muito bem com 2 ou 3 horas de sono por dia.

Em quarto lugar, muitos estudos já tentaram identificar alguma característica que caracterize várias espécies como muito ou pouco dorminhocos. Por que os gatos tendem a dormir em torno de 14 horas por dia e os cavalos apenas duas? Sob influência das teorias de recuperação, os pesquisadores concentraram-se em fatores relacionados com a energia em seus esforços. Entretanto, não existe relação clara entre o tempo de sono de uma espécie e o seu nível de atividade, o seu tamanho ou a temperatura do seu corpo. O fato de que as preguiças gigantes dormem 20 horas por dia constitui forte argumento contra a teoria de que o sono é uma reação compensatória ao gasto de energia. Em comparação, as teorias circadianas predizem corretamente que o tempo de sono diário de cada espécie está relacionado com o quão vulnerável ela fica quando dorme, além de quanto tempo ela deve gastar a cada dia para alimentar-se e cuidar de outros requisitos para sua sobrevivência. Por exemplo, as zebras devem pastar quase continuamente para comer o suficiente e são extremamente vulneráveis a ataques de predadores enquanto dormem – e elas dormem apenas cerca de 2 horas por dia. Em comparação, os leões africanos, com frequência, dormem de forma mais ou menos contínua por dois ou três dias após terem se empanturrado com uma presa. A Figura 14.4 diz tudo.

Tabela 14.1 O número médio de horas que diversas espécies de mamíferos dormem por dia

ESPÉCIE DE MAMÍFERO	HORAS DE SONO POR DIA
Preguiça gigante	20
Gambá, morcego marrom	19
Tatu gigante	18
Macaco-coruja, tatu de nove bandas	17
Esquilo do ártico	16
Mussaranho	15
Gato, hamster dourado	14
Camundongo, rato, lobo, esquilo	13
Raposa do ártico, chinchila, gorila, guaxinim	12
Castor da montanha	11
Jaguar, macaco-verde, porco-espinho	10
Macaco rhesus, chimpanzé, babuíno, raposa vermelha	9
Ser humano, coelho, porquinho-da-índia, porco	8
Foca cinzenta, hyrax cinza*, anta brasileira	6
Hyrax do mato, hyrax da pedra	5
Vaca, cabra, elefante, asno, ovelha	3
Veado, cavalo	2

* N. de R.T. Hyrax são pequenos mamíferos habitantes de desertos e regiões montanhosas da África e Ásia. Parecem roedores mas são ungulados.



Figura 14.4 Após empanturrarem-se com uma presa, os leões africanos dormem de forma quase contínua por dois ou três dias. E onde eles dormem? Onde quiserem!

14.5

Ciclos circadianos do sono

O mundo em que vivemos gira em ciclos de luz e escuridão a cada 24 horas. A maioria das espécies que vive na superfície se adaptou a essa mudança regular em seu ambiente, desenvolvendo uma variedade dos chamados **ritmos circadianos** (ver Hastings, 1997) (*circadiano* significa “que dura por volta de um dia”). Por exemplo, a maioria das espécies apresenta ciclo circadiano de sono-vigília regular. Os seres humanos tiram vantagem da luz do dia para cuidar de suas necessidades biológicas e dormem a maior parte da noite. Os *animais notívagos*, como os ratos, dormem a maior parte do dia e ficam acordados à noite.

Embora o ciclo sono-vigília seja o ritmo circadiano mais óbvio, “é praticamente impossível encontrar um processo fisiológico, bioquímico ou comportamental em animais que não apresente alguma medida de ritmicidade circadiana” (Groos, 1983, p. 19). Todos os dias, nossos corpos se ajustam em uma variedade de maneiras para cumprir com as demandas dos dois ambientes em que vivemos: a luz e a escuridão.

Os nossos ciclos circadianos são mantidos em seu horário de uma vez a cada 24 horas por pistas temporais encontradas no ambiente. A mais importante dessas pistas para a regulação dos ritmos circadianos dos mamíferos é o ciclo diário de luz e escuridão. As pistas ambientais, como o ciclo de claro-escuro, que podem *arrastar* (controlar o tempo de algo) os ritmos circadianos são chamadas de *zeitgebers*, uma palavra em alemão que significa “doadores de tempo”. Em ambientes de laboratório controlados, é possível aumentar ou reduzir os ciclos circadianos, ajustando a duração do ciclo claro-escuro. Por exemplo, quando expostos a períodos alternados de 10 horas de luz e 10 horas de escuridão, os ciclos circadianos dos sujeitos começam a adaptar-se a um dia de 20 horas. Em um mundo sem ciclos de luz e escuridão de 24 horas, outros *zeitgebers* podem arrastar os ciclos circadianos. Por exemplo, os ciclos circadianos de sono-vigília de hamsters que vivem em escuridão contínua ou em luz contínua podem ser arrastados por eventos regulares diários de interação social, forrageamento, alimentação

ou exercícios (ver Mistlberger, 1994; Mistlberger e cols., 1996; Sinclair e Mistlberger, 1997). Os hamsters apresentam ciclos circadianos particularmente claros e, assim, são sujeitos frequentes de pesquisas sobre ritmos circadianos.

■ Ciclos circadianos de sono-vigília em livre-curso

O estudo do sono na ausência de *zeitgebers* proporciona um método poderoso para estudar a regulação do padrão temporal do sono. O que acontece com os ciclos sono-vigília e outros ritmos circadianos em um ambiente que não possui *zeitgebers*? De forma notável, sob condições em que não existem pistas temporais, os seres humanos e os outros animais mantêm todos os seus ritmos circadianos. Os ritmos circadianos em ambientes constantes são chamados de **ritmos de livre-curso**, e a sua duração é chamada de **período em livre-curso**. Os períodos em livre-curso variam em duração de sujeito para sujeito. São de duração relativamente constante para determinado indivíduo e normalmente duram mais de 24 horas – por volta de 25 horas na maioria dos seres humanos (Czeisler e cols., 1999; Moore, 1999). Parece que todos temos um *relógio biológico* interno que, habitualmente, anda um pouco atrasado, a menos que seja arrastado por pistas relacionadas com o tempo encontradas no ambiente. Um ciclo circadiano de sono-vigília em livre-curso típico é ilustrado na Figura 14.5. Observe a sua regularidade. Sem nenhuma pista externa, o homem adormeceu aproximadamente a cada 25,3 horas durante todo o mês.

Talvez a característica mais notável dos ciclos circadianos em livre-curso seja que eles não precisam ser aprendidos. Até ratos que nascem e crescem em um ambiente de laboratório sem mudanças (com iluminação contínua ou escuridão contínua) apresentam ciclos de sono-vigília em livre-curso regulares de cerca de 25 horas (Richter, 1971).

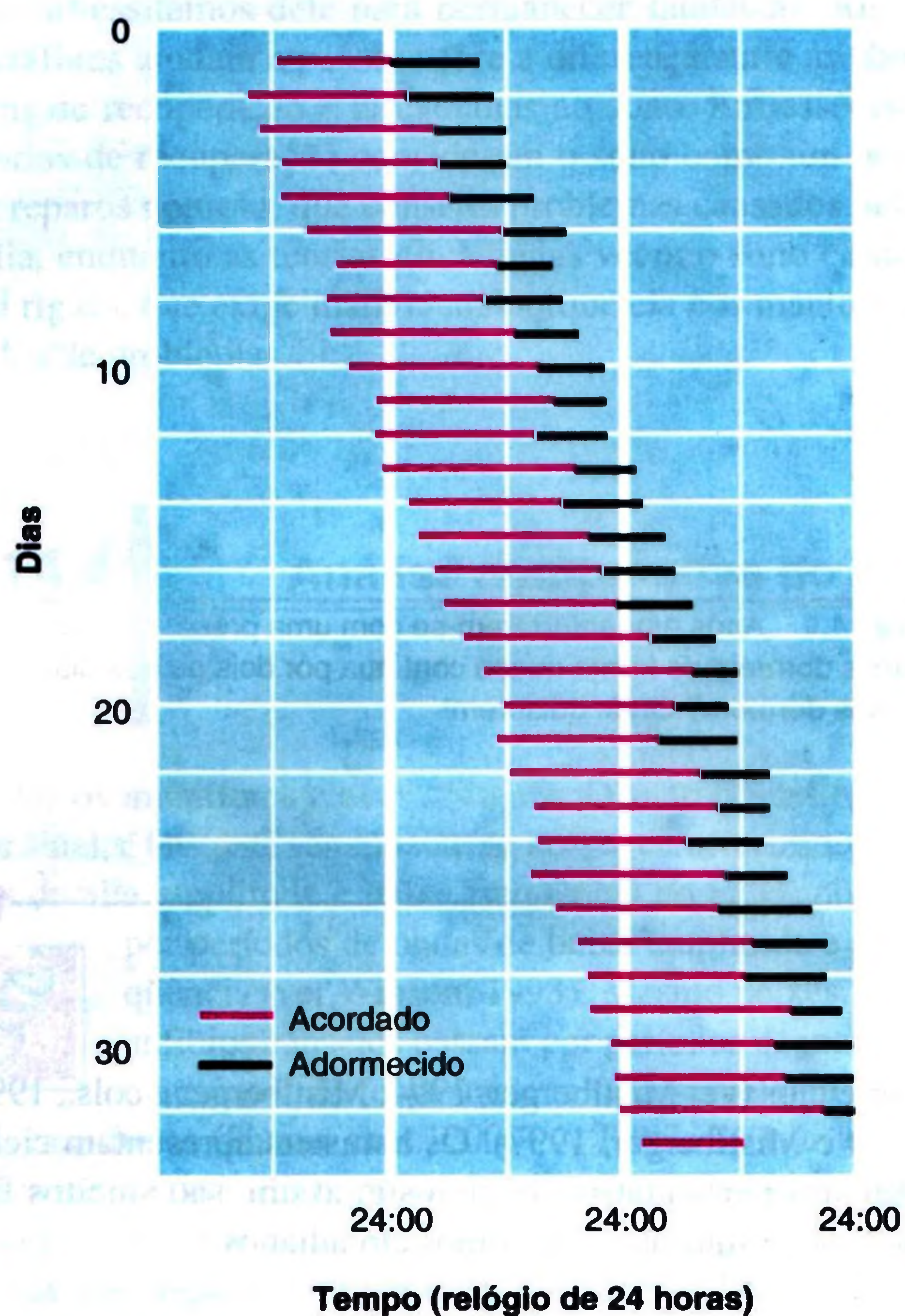


Figura 14.5 Um ciclo circadiano de sono-vigília em livre-curso típico com 25,3 horas de duração. A cada dia, o sujeito foi dormir aproximadamente 1,3 hora mais tarde do que no dia anterior. (Adaptada de Wever, 1979, p. 30.)

Muitos animais apresentam um ciclo circadiano de temperatura corporal relacionado com o seu ciclo circadiano de sono-vigília: eles tendem a dormir durante a fase decrescente de seu ciclo circadiano de temperatura corporal e a ficar acordados na fase crescente. Todavia, quando os sujeitos são alojados em ambientes constantes de laboratório, seus ciclos de sono-vigília e de temperatura, às vezes, se desconectam. Esse fenômeno é chamado de **dessincronização interna**. Por exemplo, em um caso, os períodos em livre-curso de *ambos* os ciclos de sono-vigília e de temperatura de um ser humano inicialmente eram de 25,7 horas. Depois, por alguma razão desconhecida, houve aumento no período em livre-curso do ciclo de sono-vigília para 33,4 horas e uma diminuição no período em livre-curso do ciclo de temperatura para 25,1 horas. O potencial para a existência simultânea de dois períodos em livre-curso diferentes sugere que existe mais de um mecanismo circadiano de arrastamento, e que o sono não possui relação causal com as diminuições na temperatura corporal que normalmente são associadas a ele (ver Harrington, Rusak e Mistlberger, 1994).

Então, o que a pesquisa sobre os ciclos circadianos de sono-vigília nos ensinou sobre a função do sono? O fato de a regularidade do período em livre-curso desses ciclos ser mantida apesar de variações diárias em atividades física e mental proporciona fortes evidências para a dominância de fatores circa-

dianos sobre fatores recuperativos na regulação do sono. De fato, várias tentativas foram implementadas para mudar o arrastamento do sono em seres humanos e em não-humanos, fazendo com que eles participem de atividades físicas ou mentais intensas ou expondo-os a agentes infecciosos. Essas tentativas, no entanto, tiveram pouco ou nenhum efeito sobre o sono subsequente (ver Rechtschaffen, 1998).

Há outra questão sobre os ciclos circadianos de sono-vigília em livre-curso incompatível com as teorias recuperativas do sono. Em ocasiões em que os sujeitos ficam acordados por mais tempo do que o usual, o tempo que dormem a seguir é mais curto, em vez de mais longo (Wever, 1979). Os seres humanos e outros animais são programados para ter ciclos sono-vigília de aproximadamente 24 horas e, assim, quanto mais vigília ocorrer durante um ciclo, menos tempo haverá para dormir.

■ **Fadiga de vôo e trabalho em turnos**

As sociedades industrializadas modernas enfrentam dois tipos de perturbações da ritmicidade circadiana: a fadiga de vôo e o trabalho em turnos. A **fadiga de vôo** (*jet lag*) ocorre quando os *zeitgebers* que controlam as fases de vários ritmos circadianos são acelerados em viagens aéreas para o leste (*adiantamento de fase*) ou desacelerados em vôos para o oeste (*atraso de fase*). No *trabalho em turnos*, os *zeitgebers* permanecem os mesmos, mas os trabalhadores são forçados a ajustar os seus ciclos sono-vigília naturais para cumprir com as demandas de horários de trabalho inconstantes. Essas perturbações produzem problemas no sono, fadiga, mal-estar geral e déficits em testes da função física e cognitiva. As perturbações podem durar muitos dias, por exemplo, um indivíduo normalmente leva em torno de 10 dias para se adaptar completamente a um vôo de Tóquio para Boston, um adiantamento de fase de 10,5 horas.

O que pode ser feito para reduzir os efeitos perturbadores da fadiga de vôo e do trabalho em turnos? Duas abordagens comportamentais foram propostas para a redução da fadiga de vôo. Uma é mudar o próprio ciclo sono-vigília gradualmente nos dias que antecedem o vôo (ver Hobson, 1989). A outra é administrar tratamentos após o vôo para promover a mudança necessária no ritmo circadiano. Por exemplo, a exposição à iluminação intensa cedo da manhã seguinte a um vôo para o leste acelera a adaptação ao adiantamento de fase. De maneira semelhante, os resultados de um estudo com hamsters (Mrosovsky e Salmon, 1987) sugerem que um bom exercício na manhã cedo do primeiro dia após vôo para o leste pode acelerar a adaptação ao adiantamento de fase. Hamsters que tiveram 3 horas de corrida na roda 7 horas antes de seu período usual de atividade adaptaram-se rapidamente ao adiantamento de 8 horas em seu ciclo claro-escuro (ver Figura 14.6).

Empresas que empregam trabalhadores em regime de turno têm tido bastante sucesso em aumentar a produtividade e a satisfação dos trabalhadores com o trabalho marcando atrasos de fase, em vez de adiantamentos. Sempre que possível, os trabalhadores de turno são transferidos de seu horário para um que comece mais tarde no dia. É muito mais difícil passar a dormir 4 horas antes e levantar 4 horas antes (adiantamento de fase) do que dormir 4 horas depois e levantar 4 horas depois (atraso de fase).

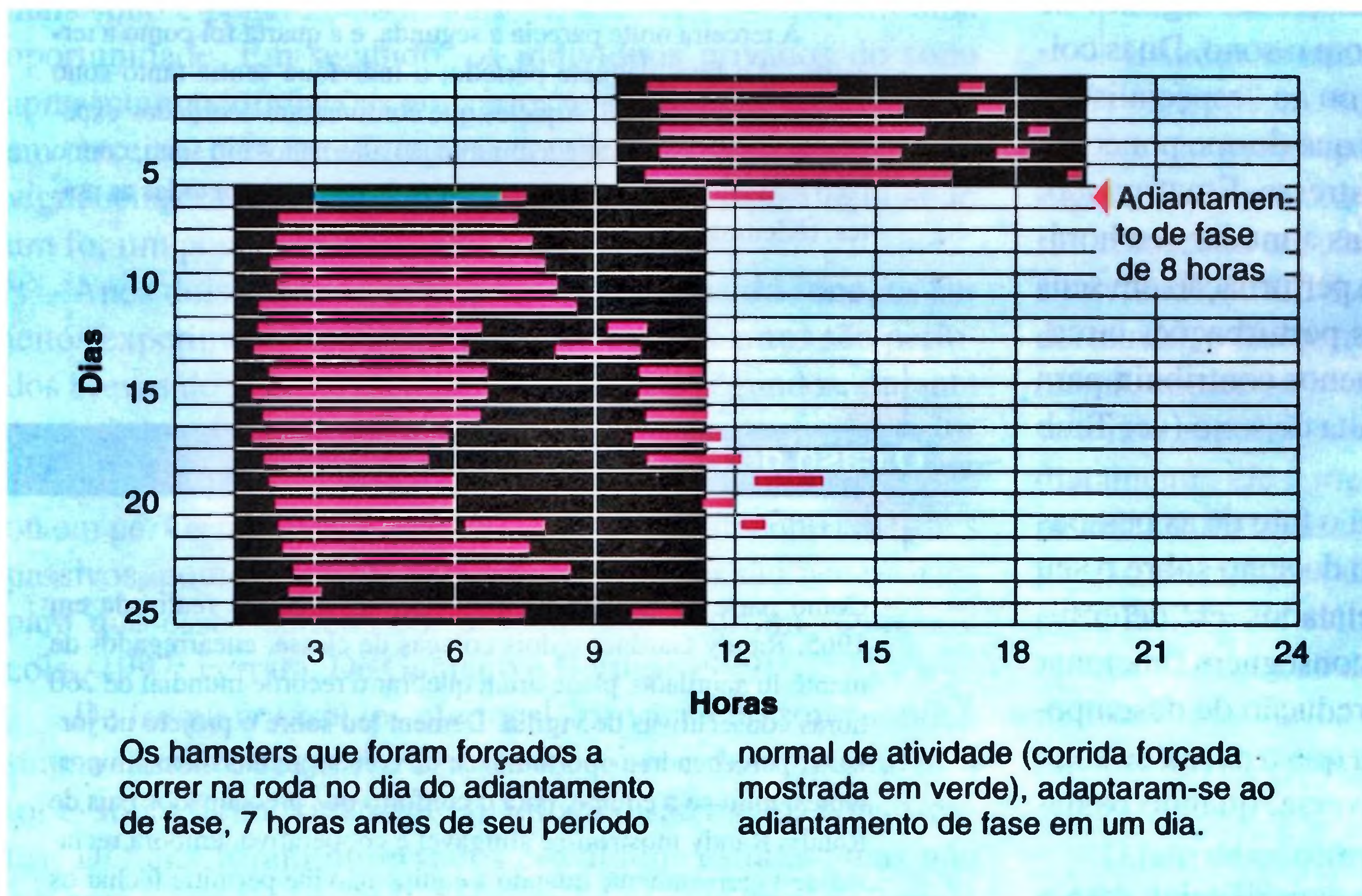
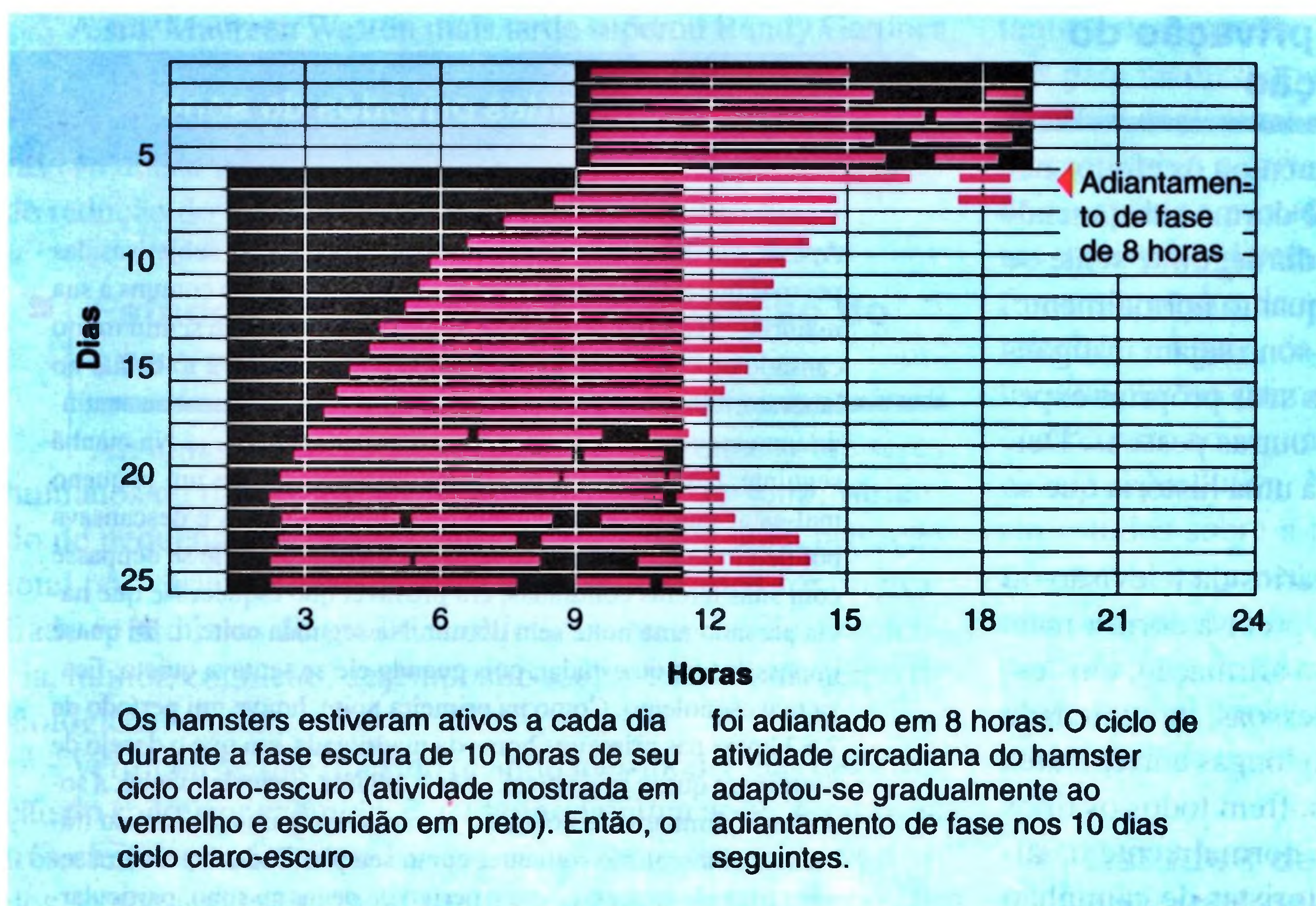


Figura 14.6 Um período de exercícios forçados acelera a adaptação a um adiantamento de fase de 8 horas no ciclo circadiano claro-escuro. A atividade diária é apresentada em vermelho, períodos de escuridão são mostrados em preto e o período de exercícios forçados é mostrado em verde. (Adaptada de Mrosovsky e Salmon, 1987.)

14.6 Efeitos da privação do sono

As teorias de recuperação do sono fazem previsões específicas sobre os efeitos da privação do sono. Como as teorias de recuperação se apóiam na premissa de que o sono é uma resposta à acumulação de algum efeito debilitante da vigília, elas predizem (1) que períodos longos de vigília produzem perturbações fisiológicas e comportamentais, (2) que essas perturbações constantemente pioram à medida que a privação do sono continua e (3) que após um período de privação terminar, grande parte do sono perdido será recuperada. Essas previsões foram confirmadas?

Esta seção começa com uma nota de precaução sobre a experiência pessoal da privação do sono. A seguir, apresenta dois estudos de caso clássicos da privação do sono. Depois disso, resumimos os principais achados de estudos de privação do sono realizados em seres humanos e em animais de laboratório. Finalmente, revisamos as evidências de que o sono pode se tornar mais eficiente como resultado da sua privação.

■ Experiências pessoais de privação do sono: uma nota de precaução

Tenho certeza de que você já experimentou os efeitos negativos da privação do sono. Quando você dorme substancialmente menos do que está acostumado, no dia seguinte sente-se irritado e incapaz de funcionar tão bem quanto normalmente. Embora essas experiências de privação do sono sejam instigantes, você deve ter cuidado ao interpretar as suas próprias experiências e as experiências semelhantes de outras pessoas. Deixe-me ilustrar essa questão, referindo-me a uma história que se repete nos noticiários.

A cada poucos meses, vejo nos noticiários da televisão ou leio nos jornais que a maioria das pessoas precisa dormir mais do que dorme. Para sustentar essa afirmação, um “especialista” explica que muitas pessoas, na sociedade moderna, trabalham jornadas tão longas e irregulares que não dormem o suficiente e sofrem todos os tipos



de efeitos adversos. Para reforçar a idéia, normalmente há algumas entrevistas com pessoas como motoristas de caminhão que dirigem longas distâncias e trabalhadores de regimes de turnos, que descrevem suas experiências com o sono. Duas coisas parecem nunca ocorrer aos repórteres ou ao “especialista”. Primeiramente, que a maioria das pessoas que dorme pouco ou de forma irregular o faz porque está sob estresse. Em segundo, nunca ocorre a eles que as pessoas forçadas a mudar seu horário de sono também experimentam grande perturbação em seus ritmos circadianos. Assim, o estresse e as perturbações circadianas podem ser responsáveis, ou pelo menos contribuir, para alguns dos efeitos adversos atribuídos à falta de sono (ver Taub e Berger, 1973).

Além dessas duas causas possíveis, há o fato de as pessoas serem maus juízes do impacto da privação do sono sobre o seu desempenho. Dois tipos de erros foram relatados: em determinados casos, as pessoas afirmam que não conseguem funcionar após perder o sono, mas não apresentam redução de desempenho. Em outros casos, as pessoas afirmam que a perda de sono não afeta o seu desempenho de forma adversa, quando os dados contam uma história diferente.

Conseqüentemente, as suas próprias experiências com a perda de sono e os testemunhos de outros que a experimentaram devem ser interpretados com cautela. A documentação dos efeitos da perda de sono exige pesquisa sistemática.

■ Dois estudos de caso clássicos de privação do sono

Vamos começar a nossa consideração da pesquisa sobre a privação do sono analisando dois estudos de caso clássicos. Primeiramente, há o estudo de caso de um grupo de estudantes privados de dormir, descrito por Kleitman (1963). Em segundo, vem o caso de Randy Gardner, descrito por Dement (1978).

O caso dos estudantes privados do sono

Apesar das diferenças entre as muitas experiências subjetivas das pessoas que pulam o sono, várias características são comuns à sua maioria. . . Durante a primeira noite, o sujeito não se sentiu muito cansado ou com sono. Ele conseguiu ler ou estudar e trabalhar no laboratório, sem muita atenção do observador, mas acabou sentindo um ataque de sonolência entre 3 e 6h da manhã. . . Na manhã seguinte, o sujeito se sentia bem, com exceção de um pequeno mal-estar que sempre aparecia quando ele sentava e descansava por determinado período de tempo. Entretanto, se ele se ocupasse com suas tarefas cotidianas, era provável que esquecesse que havia passado uma noite sem dormir. Na segunda noite . . . foi quase impossível ler ou estudar, pois quando ele se sentava quieto, ficava mais sonolento. Como na primeira noite, houve um período de 2 a 3 horas nas primeiras horas da madrugada, em que o desejo de dormir era quase irresistível. . . Mais adiante, naquela manhã, a sonolência diminuiu de novo, e o sujeito conseguiu realizar seu trabalho de laboratório rotineiro, como sempre. Todavia, não era seguro para ele se sentar, sem o perigo de pegar no sono, particularmente se estivesse assistindo a uma aula. . . .

A terceira noite parecia a segunda, e a quarta foi como a terceira. . . Ao final daquele período, o indivíduo sentia tanto sono quanto seria provável. Aqueles que continuaram acordados experimentaram o aumento e a diminuição alternados em sono, com o pico máximo de sonolência por volta da mesma hora todas as noites. (Kleitman, 1963, p. 220-221)

O caso de Randy Gardner

Como parte do projeto de uma feira de ciências realizada em 1965, Randy Gardner e dois colegas de classe, encarregados de mantê-lo acordado, planejaram quebrar o recorde mundial de 260 horas consecutivas de vigília. Dement leu sobre o projeto no jornal e, percebendo a oportunidade de coletar alguns dados importantes, uniu-se à equipe, para o conforto dos preocupados pais de Randy. Randy mostrou-se amigável e cooperativo, embora reclamasse vigorosamente quando a equipe não lhe permitia fechar os olhos por mais de alguns segundos de cada vez. Entretanto, de nenhum modo o comportamento de Randy poderia ser considerado anormal ou perturbado. Perto do final de sua vigília, Randy deu uma entrevista coletiva para repórteres e equipes de televisão de todos os Estados Unidos e manteve-se impecável. Ao ser questionado sobre como havia conseguido ficar acordado por 11 dias, ele respondeu educadamente: “Minha mente está além da matéria”. Randy foi dormir exatamente 264 horas e 12 minutos depois que seu despertador o havia acordado 11 dias antes. E quanto tempo ele dormiu? Apenas 14 horas na primeira noite e, depois disso, retornou ao seu horário normal de 8 horas. Embora possa parecer impressionante que Randy não tenha necessitado dormir mais para “compensar” o seu sono perdido, a falta de uma recuperação substancial do sono é comum nesses casos.

A sra. Maureen Weston mais tarde superou Randy Gardner no *Guinness Book of World Records*. Durante uma maratona de cadeira de balanço em 1977, ela ficou balançando por 449 horas (18 dias e 17 horas). Aliás, meu próprio programa modesto de redução do sono já se encontra em seu décimo dia.

■ Estudos experimentais de privação do sono em seres humanos

Algumas investigações acessaram os efeitos sobre seres humanos de diferentes horários de privação do sono, variando de pequena redução de sono por uma noite até a privação total por várias noites. Os efeitos desses horários foram avaliados em dúzias de medidas objetivas: medidas de sonolência, humor, cognição, desempenho motor e funcionamento fisiológico.

Verificou-se que, mesmo quantidades moderadas de privação do sono, por exemplo, 3 a 4 horas em uma noite, produzem três efeitos consistentes. Em primeiro lugar, os sujeitos privados do sono apresentam aumento na sonolência: relatam sentir mais sono e pegar no sono mais rapidamente se tiverem uma oportunidade. Em segundo, os indivíduos privados do sono apresentam perturbações em vários testes escritos de humor. E em terceiro, eles apresentam desempenho fraco em testes de vigiância, como escutar uma série de sons e responder quando um for um pouco diferente dos outros.

Após dois a três dias de privação contínua do sono, os sujeitos experimentam microssonos. Os **microssonos** são períodos breves de sono, normalmente de 2 ou 3 segundos, durante os quais as suas pálpebras fecham e eles ficam menos responsivos a estímulos externos, mesmo que permaneçam sentados ou em pé. Os microssonos atrapalham o desempenho em testes passivos, como testes de vigiância, mas não são necessários para que esses déficits em desempenho ocorram (Dinges e cols., 1997; Ferrara, De Gennaro e Bertini, 1999).

De forma notável, os efeitos da privação do sono sobre o funcionamento cognitivo complexo, sobre o desempenho motor e sobre o funcionamento fisiológico são menos consistentes. Déficits foram observados em alguns estudos, mas não em outros, mesmo após longos períodos de privação (Bonnet e Arand, 1996; Dinges e cols., 1997; Gilbert e cols., 1996; Harrison e Horne, 1997). Martin (1986) concluiu que mudanças fisiológicas adversas após a privação do sono ainda deveriam ser documentadas de forma convincente. VanHelder e Radomski (1989) verificaram que períodos de privação do sono de até 72 horas não tinham efeito sobre a força e sobre o desempenho motor, exceto em reduzir o tempo até a exaustão; testes ativos de habilidade cognitiva complexa (como os testes de QI) mostraram-se amplamente imunes a perturbações causadas pela privação do sono (Binks, Waters e Hurry, 1999; Percival, Horne e Tilley, 1983). Deve-se deixar claro, contudo, que, embora o desempenho em testes de inteligência seja pouco influenciado pela privação do sono, Horne (1983) verificou que 32 horas de privação de sono atrapalhavam bas-

tante o desempenho em vários testes especialmente projetados para medir a criatividade.

Para contextualizar a pesquisa experimental e com estudos de caso sobre a privação do sono em seres humanos, eu gosto de comparar a privação do sono à privação dos comportamentos motivados discutidos nos Capítulos 12 e 13. Se os sujeitos fossem privados da oportunidade de comer ou de ter relações sexuais, os efeitos seriam devastadores e inevitáveis: no primeiro caso, a inanição e a morte ocorreriam; no segundo, haveria perda total da capacidade reprodutiva. Não foram relatados efeitos tão drásticos em estudos sobre a privação do sono. De fato, nenhuma das três previsões principais das teorias de recuperação do sono foram confirmadas de forma inequívoca. Suspeito que a confusão parta do fato de que não compreendemos a função básica do sono: sem tal conhecimento, é difícil saber quais medidas têm probabilidade de serem mais sensíveis à perda do sono.



■ Estudos de privação do sono com animais de laboratório

Estudos usando um **aparato de carrossel** (ver Figura 14.7) para privar o sono de ratos sugerem que a privação pode não ser tão irrelevante quanto a pesquisa com seres humanos sugere. Dois ratos, um experimental e seu *controle acoplado*, são colocados em câmaras separadas do aparato. Cada vez que a atividade de EEG do rato experimental indicar que ele está dormindo, o disco, que serve como chão das duas câmaras, começa a girar lentamente. Como resultado, se o rato experimental adormecido não acordar imediatamente, ele é jogado para fora do disco em uma piscina de água rasa. O controle acoplado é exposto ao mesmo padrão de rotações do disco, mas se não estiver dormindo, ele pode facilmente evitar ser derrubado, caminhando na direção oposta à de rotação do disco. Os ratos experimentais, em geral, morrem após vários dias, enquanto os controles permanecem razoavelmente saudáveis (ver Rechtschaffen e Bergmann, 1995).



O fato de os seres humanos serem privados do sono por períodos de tempo semelhantes sem conseqüências sérias exige cautela na interpretação dos resultados de experimentos de privação do sono com carrossel. Pode ser que o fato de ser repetidamente acordado pela plataforma móvel ou, pior ainda, ser jogado na água enquanto dorme, cause a morte dos ratos experimentais, não porque isso não os deixa dormir, mas porque é estressante e prejudicial para a saúde física. Essa interpretação condiz com os sintomas patológicos revelados nos ratos experimentais em exames *post mortem*: por exemplo, glândulas supra-renais avolumadas, úlceras gástricas e hemorragias internas. De fato, pode não ser possível estudar os efeitos da privação do sono em indivíduos não-humanos de forma adequada por causa dos inevitáveis efeitos confusos do estresse (ver Benington e Heller, 1999; D'Almeida e cols., 1997).



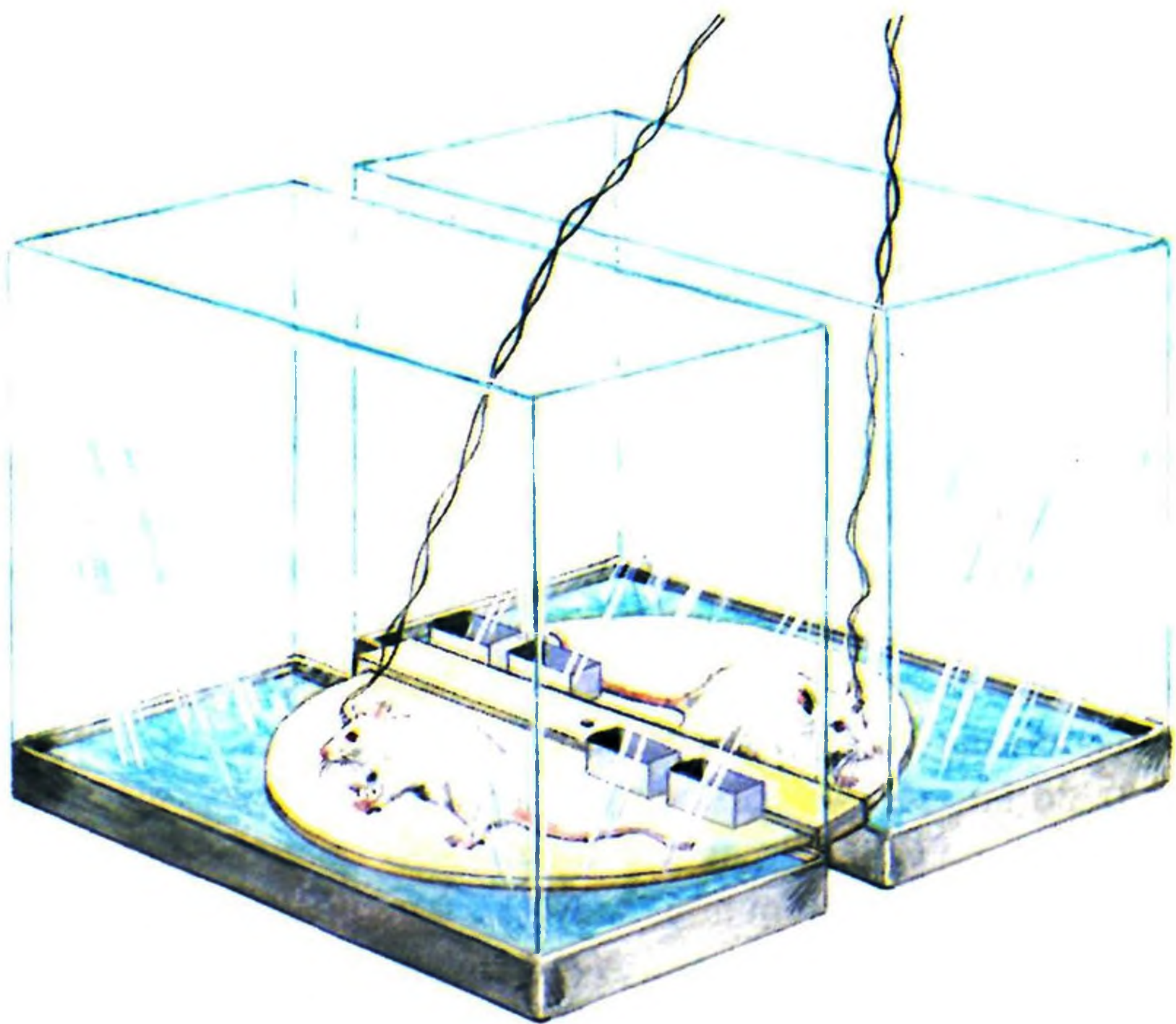


Figura 14.7 O aparato de carrossel para privar o sono de um rato experimental, enquanto um rato controle acoplado é exposto ao mesmo número e padrão de rotações do disco. O disco no qual ambos ratos estão gira cada vez que o rato experimental tem um EEG de sono. Se o rato adormecido não acordar imediatamente, ele é jogado na água. (Adaptada de Rechtschaffen e cols., 1983.)

■ A privação do sono REM

Devido à sua associação com os sonhos, o sono REM tem sido objeto de investigações intensas. Na tentativa de revelar as funções do sono REM, pesquisadores do sono privaram indivíduos adormecidos especificamente do sono REM, acordando-os cada vez que entravam nessa fase.

A privação do sono REM mostrou ter dois efeitos consistentes (ver Figura 14.8). Em primeiro lugar, com cada noite sucessiva de privação, há uma tendência maior de os sujeitos iniciarem seqüências de sono REM. Assim, à medida que a privação de sono REM ocorre, os indivíduos devem ser acordados cada vez com mais frequência para impedir que acumulem quantidades significativas de sono REM. Por exemplo, na primeira noite em experimento (Webb e Agnew, 1967), os sujeitos precisaram ser acordados 17 vezes para impedir que tivessem períodos longos de sono REM. Porém, na sétima noite de privação, precisaram ser acordados 67 vezes. Em segundo lugar, após a privação do sono REM, os sujeitos têm mais do que a sua quantidade usual de sono REM pelas primeiras duas ou três noites (Brunner e cols., 1990).

O aumento compensatório no sono REM após período de privação sugere que a sua quantidade de sono REM é regulada separadamente da quantidade de sono de ondas lentas e que o sono REM tem uma função especial. Inúmeras teorias sobre as funções do sono REM foram propostas (ver Webb, 1973; Winsom, 1993). A maioria delas se divide em três categorias: (1)

fundamentadas na hipótese de que o sono REM é necessário para a manutenção da saúde mental do indivíduo, (2) apoiadas na hipótese de que o sono REM é essencial para a manutenção de níveis normais de motivação e (3) as que se baseiam na hipótese de que o sono REM é fundamental para o processamento de memórias. Nenhuma dessas teorias prevaleceu de forma clara. Relatos de que a privação do sono REM produz inúmeros problemas de personalidade e motivação (Dement, 1960) não se mostraram reproduzíveis; relatos mais recentes de que a privação do sono REM produz déficits de memória para alguns tipos de aprendizagem efetuadas no dia anterior (Karni e cols., 1994), apesar de promissores, ainda são controversos.

O principal desafio que qualquer teoria da função do sono REM enfrenta é explicar por que as **drogas antidepressivas tricíclicas** não são muito debilitantes. Como elas bloqueiam o sono REM de forma seletiva, os pacientes que tomam doses grandes regularmente (por exemplo, para depressão) tem pouco sono REM por meses de cada vez, e, no entanto, não experimentam efeitos colaterais sérios da perda de sono REM.

■ A privação do sono aumenta a eficiência do sono

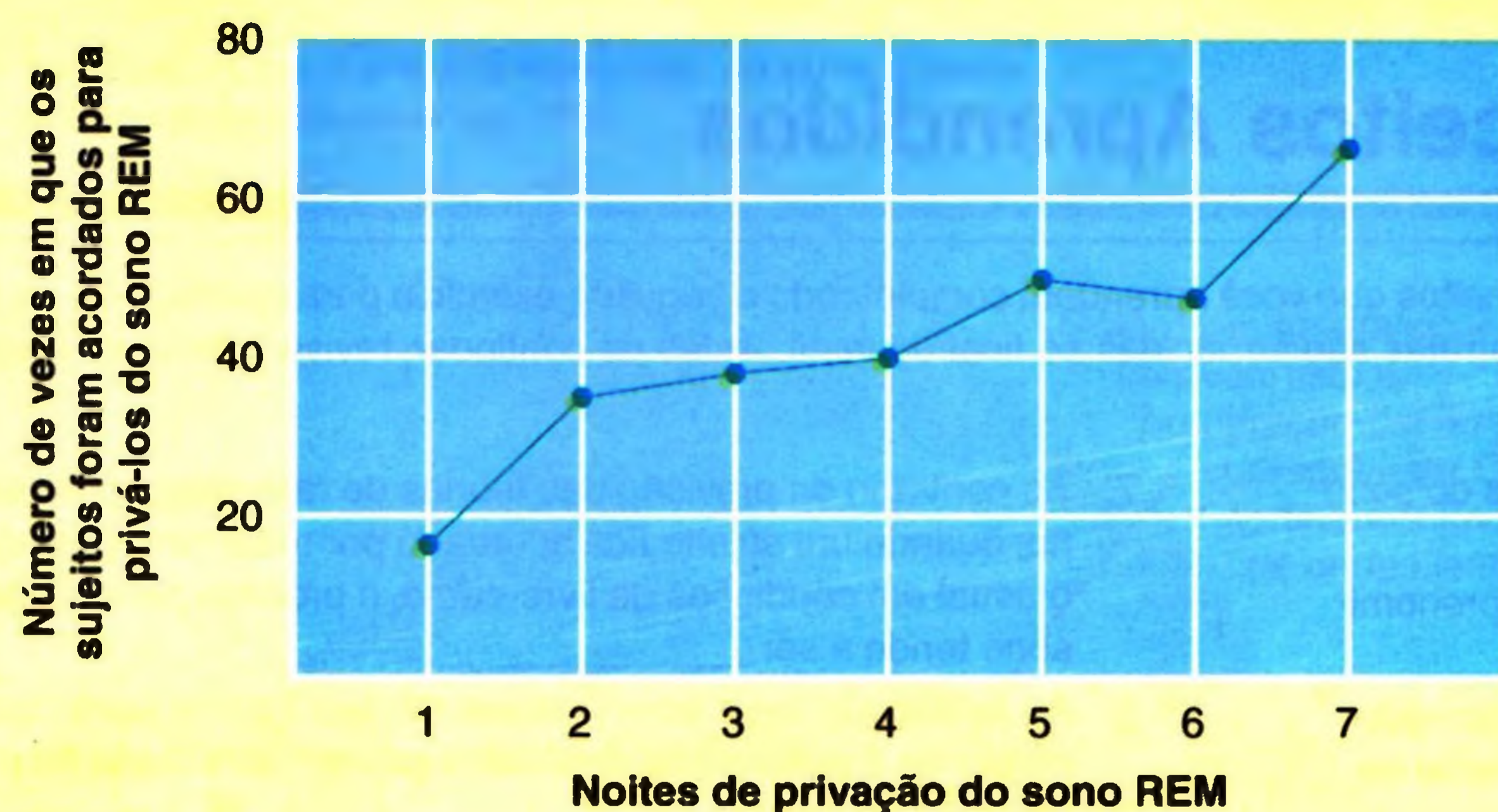
Um dos achados mais importantes da pesquisa sobre a privação do sono em humanos é que indivíduos impedidos de dormir passam a fazê-lo de forma mais eficiente. Em particular, o seu sono tem uma proporção maior de ondas lentas (estágios 3 e 4), que parece ter a principal função de restauração. Como esse achado é importante, vamos dar uma olhada em seis evidências que o suportam.

Em primeiro lugar, embora os indivíduos recuperem apenas pequena proporção de seu sono perdido total após período de privação do sono, eles recuperam a maior parte do sono do estágio 4 que perderam (Borbély e cols., 1981; De Genaro e cols., 2000; Lucidi e cols., 1997). Em segundo, após a privação do sono, o EEG de ondas lentas do sono dos seres humanos é caracterizado por uma proporção ainda maior do que a usual de ondas lentas (Borbély, 1981; Borbély e cols., 1981). Em terceiro, as pessoas que dormem pouco normalmente têm tanto sono de ondas lentas quanto as que dormem muito (Jones e Oswald, 1966; Webb e Agnew, 1970). Em quarto, se os sujeitos tiram uma soneca extra de manhã, após uma noite de sono, o EEG de seu cochilo mostra poucas ondas lentas, e a duração do sono da noite seguinte não é reduzida (Åkerstedt e Gillberg, 1981; Hume e Mills, 1977; Karacan e cols., 1970). Em quinto, os indivíduos que reduzem o seu tempo normal de sono de forma gradual têm menos sono dos estágios 1 e 2, mas a duração do seu sono de ondas lentas permanece a mesma de antes (Mulaney e cols., 1977; Webb e Agnew, 1975). E em sexto lugar, acordar os indivíduos repetidamente durante o sono REM produz pouco ou nenhum aumento na sono-

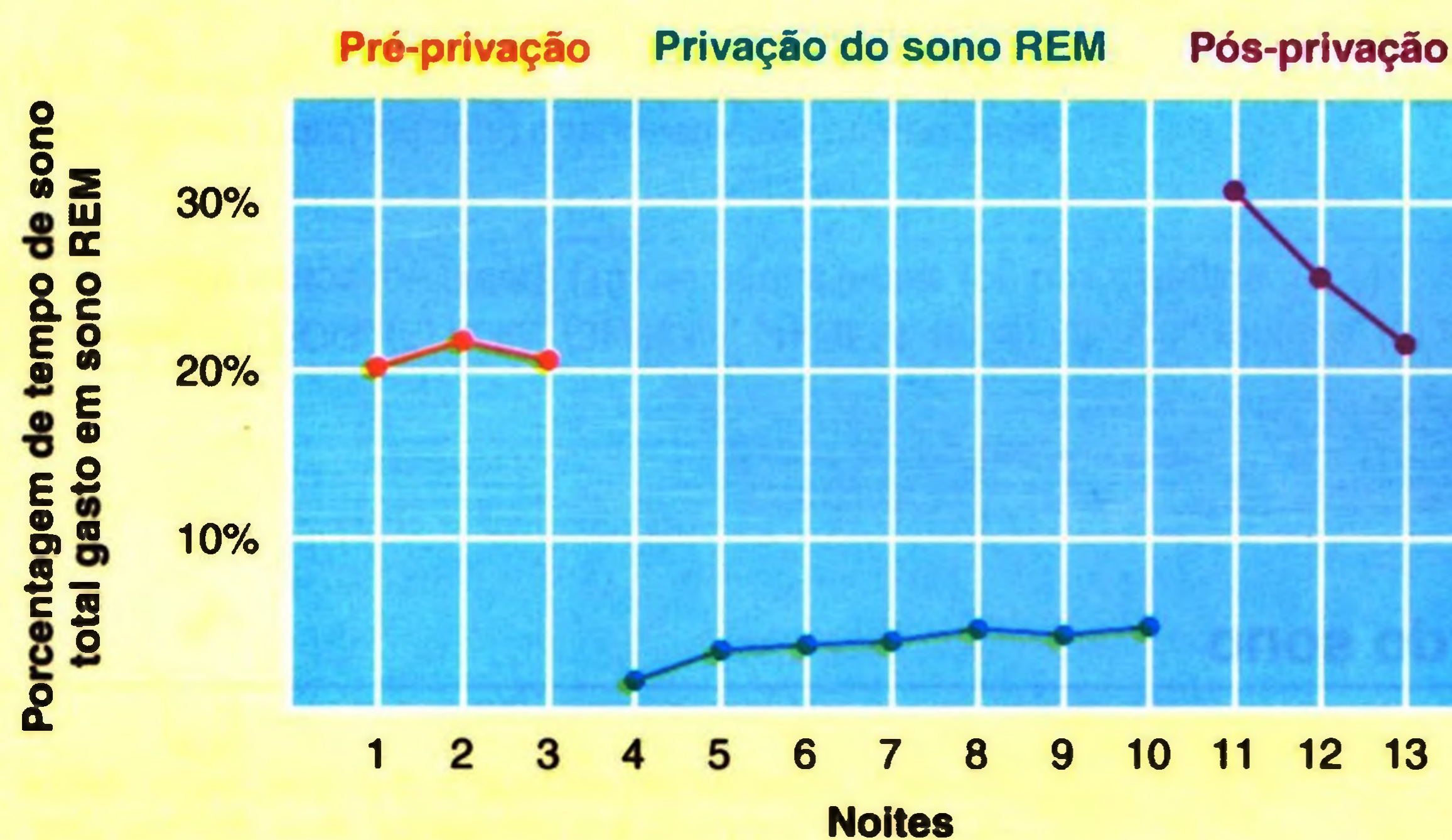
NO CD



No módulo *Good Morning*, a câmera mostra Pinel chegando ao seu escritório às 6h da manhã, enquanto discute uma concepção errônea comum em relação ao sono.



O número de despertares necessários para privar um sujeito do sono REM aumenta com o período de privação.



Após um período de privação do sono REM, os sujeitos passam uma porção maior do que a usual do seu tempo de sono em sono REM.

Figura 14.8 Os dois efeitos da privação do sono REM.

lência que experimentam no dia seguinte, ao passo que acordá-los repetidamente durante o sono de ondas lentas produz grandes efeitos (Nykamp e cols., 1998).

O fato de o sono se tornar mais eficiente em pessoas que dormem menos significa que os estudos convencionais de privação do sono são praticamente inúteis para descobrir o quanto os humanos, na realidade, devem dormir. As conseqüências negativas da perda de sono em pessoas que dormem de forma ineficiente não indicam se o sono perdido era realmente necessário. A verdadeira necessidade de sono apenas pode ser avaliada por experimentos em que o sono seja reduzido de modo regular por muitas semanas, dando aos indivíduos a oportunidade de se adaptarem a dormir menos, aumentando o seu sono até a sua eficiência máxima. Somente quando as pessoas estão dormindo em sua eficiência máxima é



possível determinar de quanto sono elas realmente necessitam. Esses estudos de redução do sono são discutidos mais adiante no capítulo, mas sugiro que você faça uma pausa aqui para refletir sobre essa questão, pois ela é extremamente importante.

O momento é apropriado, ao final da seção sobre a privação do sono, para fazer um breve relatório do meu progresso. Já faz duas semanas que comecei meu esquema de dormir cinco horas por noite. De modo geral, as coisas estão bem. Meu progresso neste capítulo tem sido mais rápido do que o usual. Não estou tendo dificuldades para acordar na hora ou terminar o meu trabalho, mas verifico que é mais difícil ficar acordado à noite. Se tentar ler ou assistir um pouco de televisão após às 22h30min da noite, tenho microsonos. Felizmente para mim, meus ditos amigos se deliciam, garantindo que as minhas transgressões não durem mais do que alguns segundos.



Revendo os Conceitos Aprendidos

Antes de continuar a leitura deste capítulo, reveja os conceitos que você aprendeu, completando o seguinte exercício para certificar-se de que compreendeu os fundamentos do sono. As respostas corretas são fornecidas ao final do teste. Antes de continuar, revise o material relacionado com os seus erros e omissões.

- Os três correlatos psicofisiológicos mais estudados do sono são o EEG, o EMG e o _____.
- O EEG de sono do estágio 4 é caracterizado pela predominância de ondas _____.
- O EEG do estágio 1 _____ não é acompanhado por movimentos rápidos dos olhos (REM) ou por perda de tônus dos músculos profundos.
- O sonho ocorre durante o sono _____.
- A alternativa moderna à teoria dos sonhos de Freud é a teoria _____ de Hobson.
- Pistas ambientais que arrastam os ritmos circadianos são chamadas de _____ ou doadores de tempo.
- Ao contrário da previsão das teorias de recuperação do sono, quando um sujeito fica acordado por mais tempo do que o usual em condições de livre-curso, o próximo período de sono tende a ser _____.
- As evidências mais convincentes de que a privação do sono REM não é seriamente debilitante provêm do estudo de pacientes que tomam _____.
- Após longo período de privação do sono (vários dias), a primeira noite de sono é apenas um pouco mais longa do que o usual, mas contém uma proporção muito maior de ondas _____.
- O sono _____ em particular, em vez do sono em geral, parece desempenhar o principal papel recuperativo.

Respostas: (1) EOG, (2) delta, (3) inicial, (4) REM, (5) da ativação-síntese, (6) *zeitgebers*, (7) mais curto, (8) antidepressivos tríclicos, (9) lentas (ou delta), (10) de ondas lentas (ou dos estágios 3 e 4).

14.7 Os mecanismos neurais do sono

A primeira teoria influente da fisiologia do sono foi proposta por Bremer em 1936. Ele levantou a hipótese de que o sono seria causado pela redução no estímulo de entrada sensorial para o prosencéfalo. Para testar a sua hipótese, ele seccionou os troncos encefálicos de gatos entre os *colículos inferiores* e os *colículos superiores* para desconectar seus prosencéfalos do estímulo de entrada sensorial ascendente (ver Figura 14.9). Essa preparação cirúrgica é chamada de **preparação *cerveau isolé*** (literalmente, “prosencéfalo isolado”).

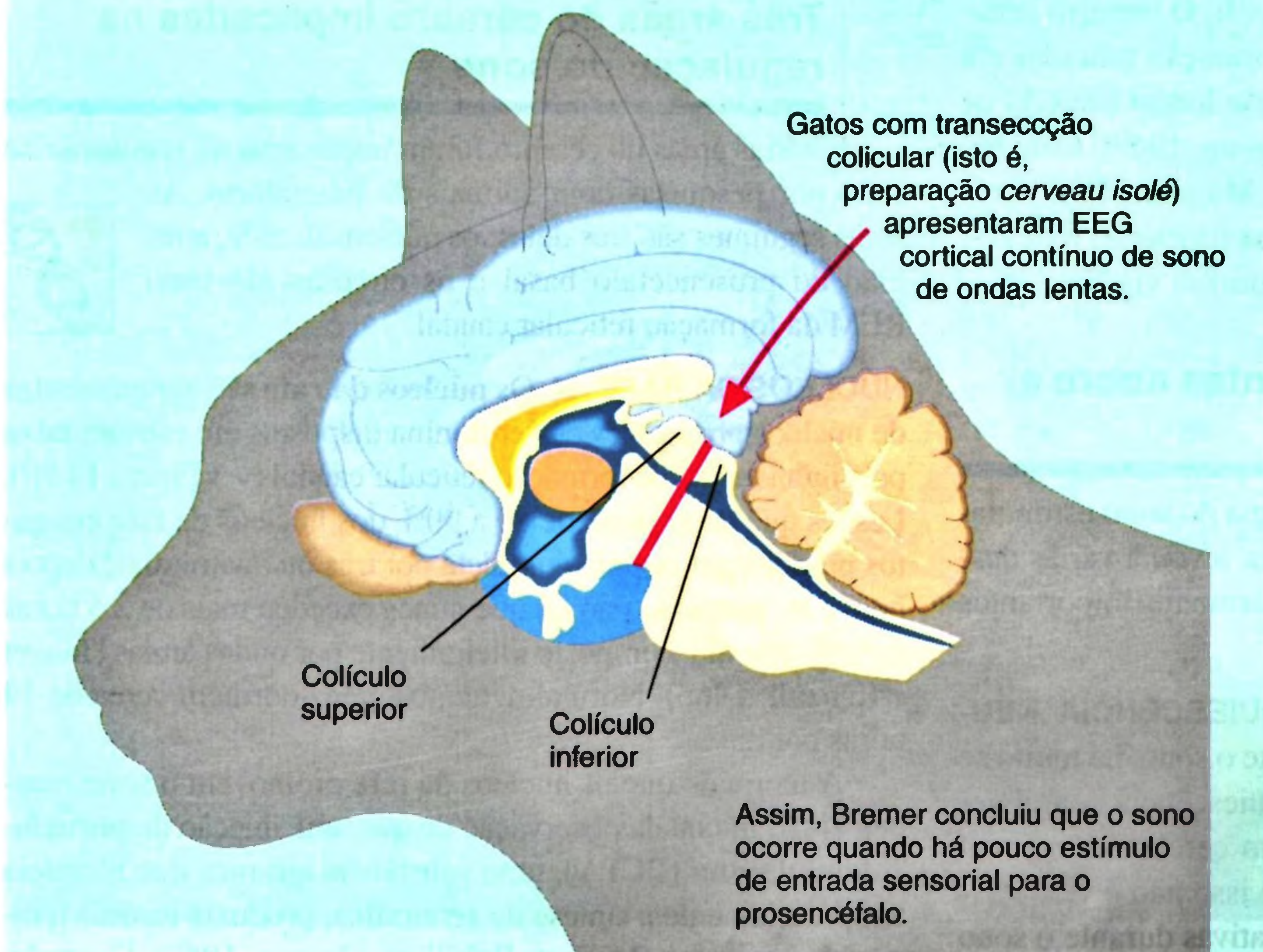
Em apoio à sua hipótese, Bremer verificou que o EEG cortical dos prosencéfalos isolados dos gatos indicava um padrão quase contínuo de sono de ondas lentas. Apenas quando estímulos visuais ou olfatórios intensos eram apresentados (o *cerveau isolé* tem o estímulo de entrada visual e olfatório intactos) a atividade de ondas lentas e alta amplitude poderia ser alterada para um **EEG dessincronizado** – EEG de baixa amplitude e alta frequência. Contudo, esse efeito excitador quase não excedia a duração do estímulo. A teoria de Bremer é classificada como uma *teoria passiva do sono*, pois não postula nenhum mecanismo de regulação ativa do sono. Ela considera o sono como consequência passiva de um declínio no estímulo de entrada sensorial para o prosencéfalo.

A teoria do sono do sistema ativador reticular

A teoria sensorial passiva de Bremer da regulação do sono foi gradualmente substituída pela teoria de que o sono é regulado de forma ativa por um mecanismo excitador na *formação reticular*. Esse mecanismo hipotético de excitação era o **sistema ativador reticular**. Três achados contribuíram para a ampla aceitação da teoria do sistema ativador reticular do sono (ver Figura 14.9). O primeiro achado veio de um estudo da **preparação *encéphale isolé*** – preparação experimental em que o cérebro é desconectado do resto do sistema nervoso por uma transecção do tronco encefálico caudal. Embora corte a maioria das mesmas fibras sensoriais que a transecção do *cerveau isolé*, a transecção do *encéphale isolé* não perturba o ciclo normal de EEG de sono e EEG de vigília (Bremer, 1937). Isso sugere que um mecanismo para manter o estado de vigília estaria localizado em algum lugar do tronco encefálico entre as duas secções. O segundo achado foi que as transecções parciais no nível do *cerveau isolé* perturbavam os ciclos sono-vigília normais do EEG cortical apenas quando se cortasse o centro do sistema ativador reticu-



Evidências para a teoria sensorial do sono passiva proposta por Bremer em 1937



Evidências para a teoria ativa do sistema ativador reticular do sono proposta por Moruzzi e Magoun

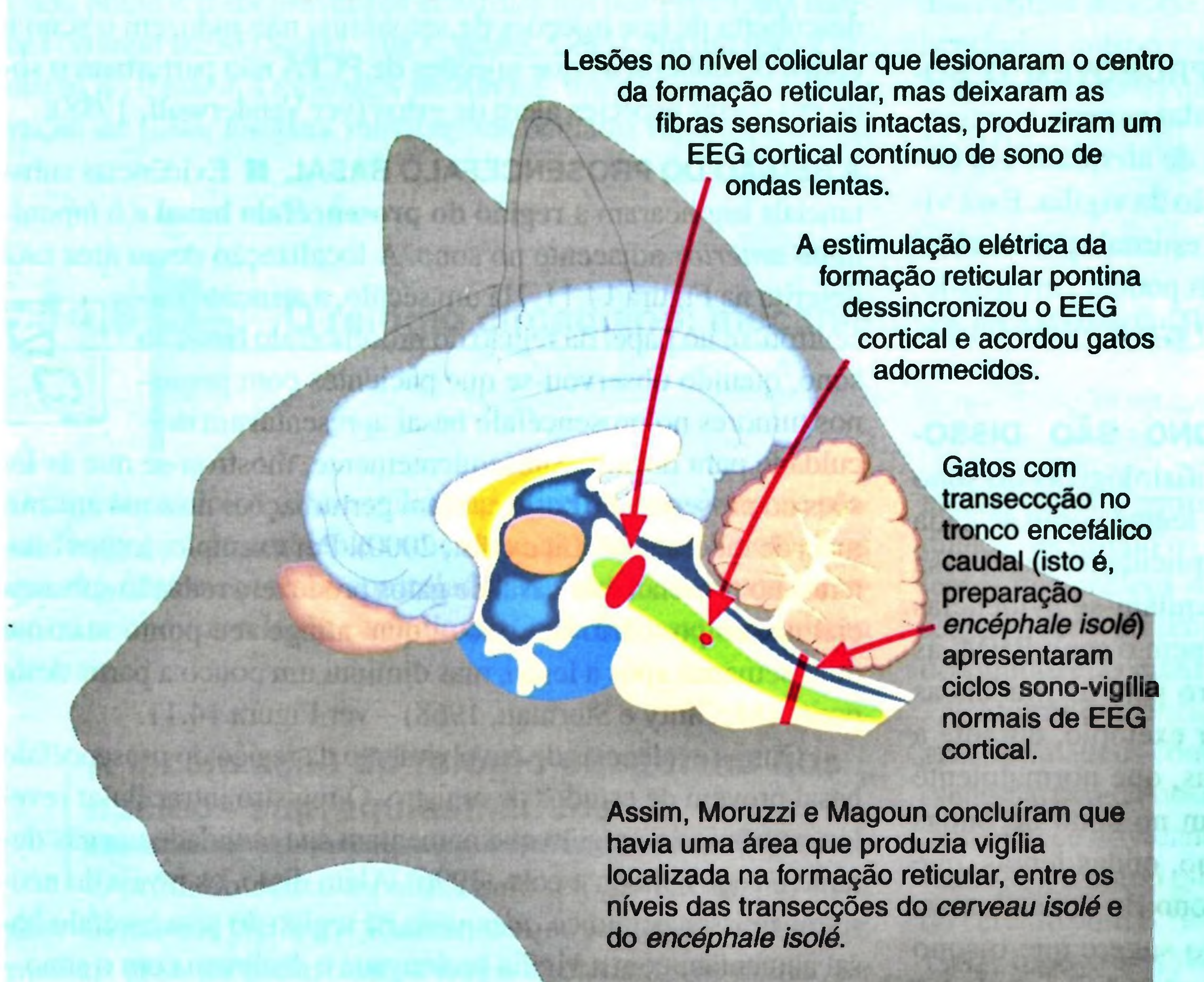


Figura 14.9 Evidências para a teoria sensorial do sono (uma teoria passiva) e para a teoria do sistema ativador reticular (uma teoria ativa).

lar do tronco encefálico. Quando as secções parciais se restringissem a áreas mais laterais, que contivessem os tratos sensoriais ascendentes, elas exerceriam pouco efeito sobre o EEG cortical (Lindsey, Bowden e Magoun, 1949). O terceiro achado foi de que a estimulação elétrica da formação reticular em gatos adormecidos os acordava e produzia longo período de dessincronização do EEG (Moruzzi e Magoun, 1949). Com base nesses três achados iniciais, Moruzzi e Magoun (1949) propuseram que níveis baixos de atividade na formação reticular produzem sono e que níveis elevados produzem vigília.

■ Três descobertas importantes sobre a base neural do sono

A onda de pesquisas sobre a fisiologia do sono estimulada pela teoria do sistema ativador reticular levou a várias descobertas. As três seguintes são particularmente importantes (ver Steriade e Hobson, 1976).

O SONO NÃO É UM ESTADO DE QUIESCÊNCIA NEURAL ■

Como o corpo está inativo durante o sono, há muito se supunha que o sono seria um estado de quiescência neural generalizada. Registros neuronais e a imagem cerebral funcional (ver Hobson e cols., 1998) revelaram que isso não é verdadeiro. Muitas áreas do cérebro estão menos ativas durante o sono de ondas lentas do que durante o estado de vigília relaxada, mas a redução nas taxas de disparo médias raras vezes excede 10% – bastante longe da inatividade total que se supunha inicialmente. Além disso, durante o sono REM, os neurônios, em determinadas áreas, tornam-se até mais ativos do que no estado de vigília relaxada.

O CÉREBRO TEM CIRCUITOS QUE PROMOVEM O SONO ■

A teoria do sistema ativador reticular sugeria que o sono seria a consequência de níveis baixos de atividade em circuitos cuja principal função é a manutenção da vigília. Essa visão foi alterada pela descoberta de que a estimulação cerebral pode induzir o sono e que lesões cerebrais podem perturbá-lo. Ambos os achados sugerem estruturas no cérebro cuja função é promover o sono.

OS VÁRIOS CORRELATOS DO SONO SÃO DISSOCIÁVEIS ■

A maioria das teorias neurofisiológicas do sono trataram o sono REM e o sono de ondas lentas como se cada um fosse uma entidade unitária. Por simplicidade, segui essa convenção neste capítulo. Todavia, acumulam-se evidências de que as mudanças fisiológicas que definem o sono REM, às vezes, se afastam. O mesmo é verdadeiro para as mudanças que definem o sono de ondas lentas. Por exemplo, durante a privação do sono REM, ereções penianas, que normalmente ocorrem durante o sono REM, começam no sono de ondas lentas. E durante a privação total do sono, ondas lentas, que costumam ocorrer apenas durante o sono de ondas lentas, começam a se manifestar na vigília. Isso sugere que o sono REM, o sono de ondas lentas e a vigília não são controlados por mecanismos diferentes. Cada estado parece resultar da in-

teração de uma variedade de mecanismos capazes, sob certas condições, de operar independentemente um do outro.

■ Três áreas do cérebro implicadas na regulação do sono

Várias áreas do cérebro foram implicadas na regulação do sono por pesquisas com animais de laboratório. As áreas seguintes são três delas: os núcleos da rafe, a região do prosencéfalo basal e os circuitos do sono REM da formação reticular caudal.



NÚCLEOS DA RAFE ■ Os núcleos da rafe são agrupamentos de núcleos produtores de serotonina dispostos em estreita faixa pela linha média da formação reticular caudal (ver Figura 14.10). Lesões que destruíram de 80 a 90% dos núcleos da rafe em gatos produziram insônia completa por três ou quatro dias; depois houve recuperação parcial que nunca excedeu mais de 2,5 horas de sono por dia, composto inteiramente por ondas lentas (Jouvet e Renault, 1966). Normalmente, os gatos dormem cerca de 14 horas por dia.

A teoria de que os núcleos da rafe promovem o sono recebeu apoio inicial da observação de que uma injeção de **paraclorofenilalanina (PCPA)**, uma substância química que bloqueia temporariamente a síntese de serotonina, produzia insônia temporária em gatos (Mouret, Bobillier e Jouvet, 1968). Contudo, quando a PCPA foi injetada todos os dias, o sono REM e o sono de ondas lentas recuperaram-se em até 80% de seus níveis normais, apesar de os níveis de serotonina permanecerem baixos (Dement, Mitler e Henriksen, 1972). Outros desafios para a teoria dos núcleos da rafe e da serotonina do sono vieram com a descoberta de que injeções de serotonina não induzem o sono e com a descoberta de que injeções de PCPA não perturbam o sono em outras espécies além de gatos (ver Vanderwolf, 1988).

A REGIÃO DO PROSENCÉFALO BASAL ■ Evidências substanciais implicaram a **região do prosencéfalo basal** e o *hipotálamo anterior* adjacente no sono. A localização dessa área está descrita na Figura 14.11. Há um século, a atenção concentrou-se no papel da região do prosencéfalo basal no sono, quando observou-se que pacientes com pequenos tumores no prosencéfalo basal apresentavam dificuldade para dormir. Subseqüentemente, mostrou-se que as lesões no prosencéfalo basal causam perturbações no sono em animais de laboratório (Lu e cols., 2000). Por exemplo, lesões bilaterais no prosencéfalo basal de gatos produzem redução substancial no tempo diário de sono, a qual atinge seu ponto máximo duas semanas após a lesão, mas diminui um pouco a partir deste ponto (McGinty e Serman, 1968) – ver Figura 14.11.



Outras evidências do envolvimento da região do prosencéfalo basal provêm de estudos de registro. O registro intracelular revelou neurônios na região que aumentam sua atividade apenas durante o sono (Sherin e cols., 1996). Além disso, os níveis do neurotransmissor peptídico *adenosina* na região do prosencéfalo basal aumentam com a vigília prolongada e declinam com o sono – a adenosina inibe os neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal.

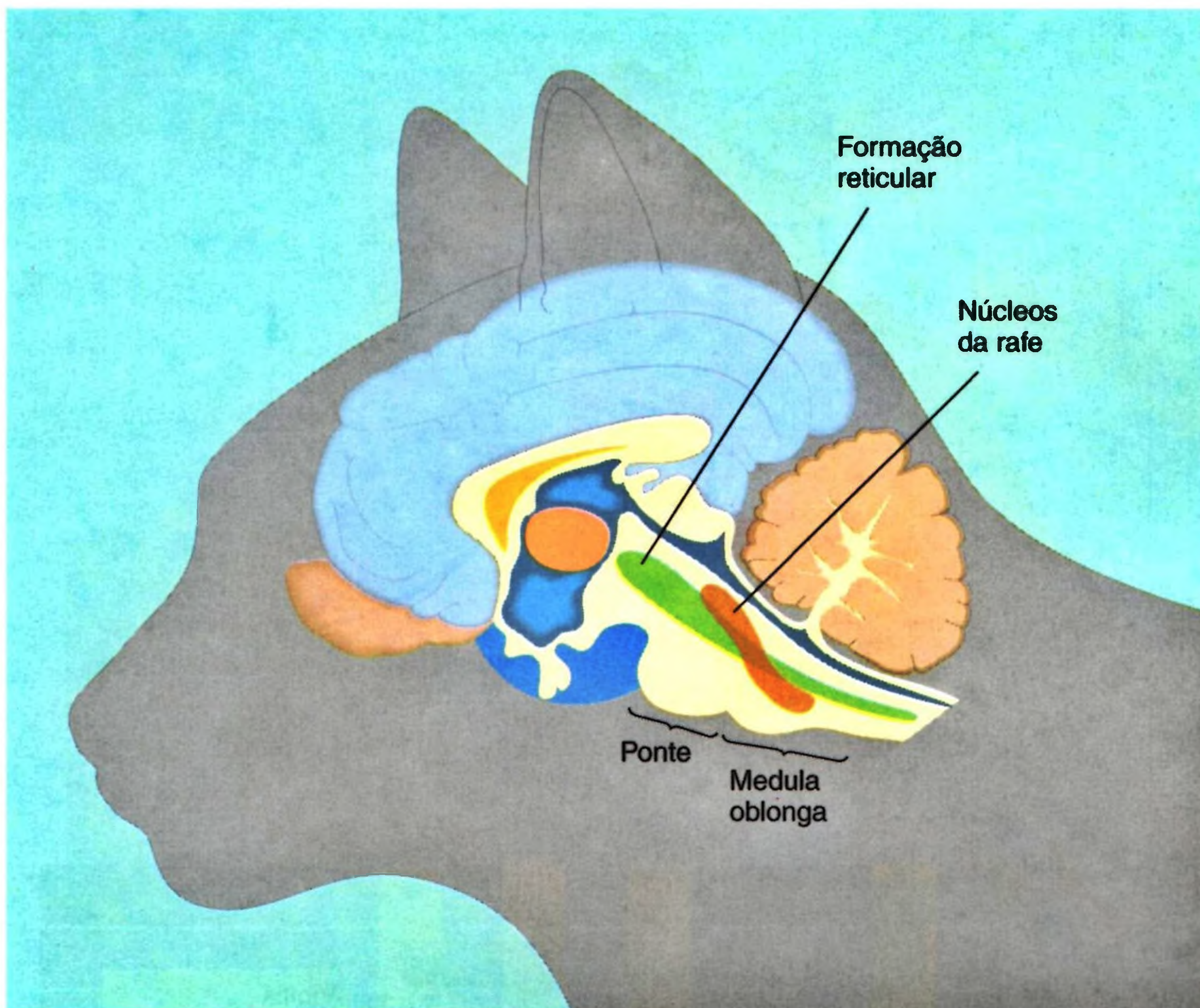


Figura 14.10 A localização dos núcleos da rafe na formação reticular caudal.

OS CIRCUITOS DO SONO REM DA FORMAÇÃO RETICULAR CAUDAL ■ O sono REM parece ser controlado por uma variedade de pontos espalhados pela formação reticular caudal. Cada ponto é responsável por controlar um dos principais índices do sono REM (Siegel, 1983; Vertes, 1983). Há um para a redução do tônus dos músculos profundos, um para a dessincronização do EEG, um para movimentos oculares rápidos, e assim

por diante. A localização aproximada de cada um desses supostos centros do sono REM no tronco encefálico caudal está ilustrada na Figura 14.12. Acredita-se que a ativação coordenada dos centros do sono REM seja controlada pela interação entre neurônios colinérgicos e monoaminérgicos (noradrenérgicos e serotoninérgicos) na formação reticular caudal (ver Hobson, 1989).

14.8

O relógio circadiano: mecanismos neurais e moleculares

O fato de os ciclos sono-vigília persistirem na ausência de pistas temporais do ambiente indica que os sistemas fisiológicos que regulam o sono são controlados por um mecanismo interno de tempo – o **relógio circadiano**. Onde fica este mecanismo de tempo?

■ A localização do relógio circadiano nos núcleos supraquiasmáticos

O primeiro marco na busca pelo relógio circadiano foi a descoberta, em 1967, por Richter, de que lesões hipotalâmicas mediais grandes perturbam os ciclos circadianos de comer, de beber e de atividade em ratos. A seguir, mostrou-se que determinadas lesões nos **núcleos supraquiasmáticos** do hipotálamo

medial causam perturbações em vários ciclos circadianos, incluindo os ciclos sono-vigília. Embora as lesões nos núcleos supraquiasmáticos não reduzam a quantidade de tempo que os mamíferos passam dormindo, elas interrompem a periodicidade circadiana.

Outras evidências para a conclusão de que os núcleos supraquiasmáticos contêm um mecanismo de arrastamento circadiano partem da observação de que eles apresentam ciclos circadianos de atividade elétrica, metabólica e bioquímica (Moore, 1982), mesmo quando são cirurgicamente isoladas do resto do cérebro com cortes de bisturis circulares (Groos e Hendricks, 1982; Inouye e Kawamura, 1982). Além disso, a estimulação elétrica dos núcleos supraquiasmáticos produz mudanças de fase nos ciclos em livre-curso (Rusak e Groos, 1982).



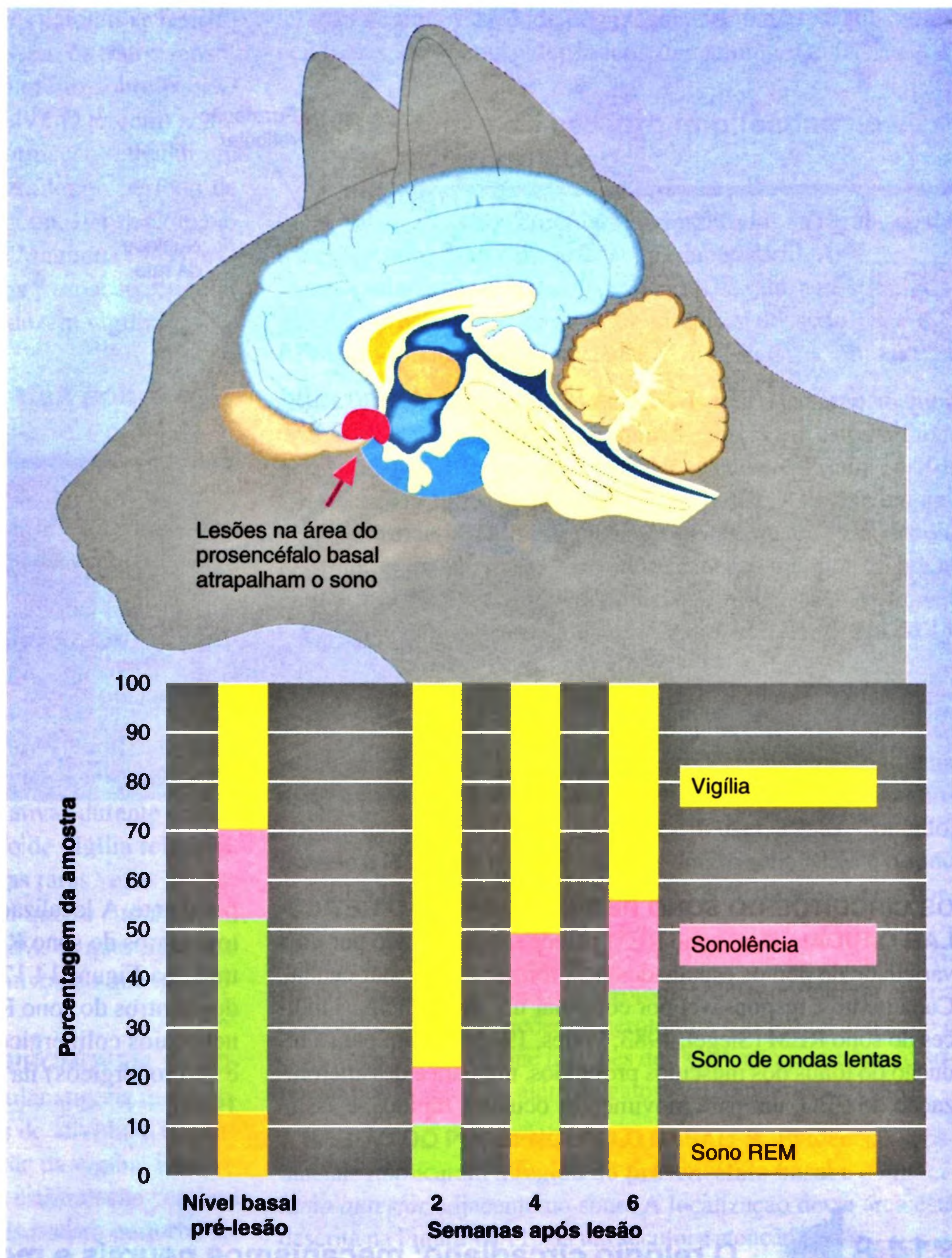


Figura 14.11 Os efeitos de lesões no prosencéfalo basal sobre o sono de gatos. (Adaptada de McGinty e Serman, 1968.)

Se havia qualquer dúvida pendente sobre a localização do relógio circadiano, ela foi eliminada pelo brilhante experimento de Ralph e colaboradores (1990). Eles removeram os núcleos supraquiasmáticos dos fetos de uma linhagem de hamsters mutantes com ciclo sono-vigília em livre-curso inusitadamente curto (20 horas). Então, transplantaram esses núcleos supraquiasmáticos para hamsters adultos normais, cujos ciclos sono-vigília em livre-curso de 25 horas haviam sido abolidos por lesões nos núcleos supraquiasmáticos. Esses transplantes restauraram os ciclos sono-vigília em livre-curso nos hamsters que os receberam, mas, de forma notável, os ciclos passaram a ser de 20 horas, em vez das 25 horas originais. Transplantes na outra direção, ou seja, de fetos normais de hamsters para mutantes adultos com lesões nos núcleos supraquiasmáticos, tiveram o efeito complementar: eles restauraram os ciclos sono-vigília em livre-curso de 25 horas em vez das 20 horas originais.

Embora os núcleos supraquiasmáticos, de forma inquestionável, sejam os principais relógios circadianos em mamíferos, eles não são os únicos. Três linhas de evidência sustentam essa visão. Em primeiro lugar, mostrou-se que, sob determinadas condições, as lesões bilaterais nos núcleos supraquiasmáticos deixam alguns ritmos circadianos ilesos, enquanto eliminam outros (Boulos e Terman, 1980). Em segundo lugar, lesões bilaterais dos núcleos supraquiasmáticos não eliminam a habilidade de todos os estímulos ambientais de arrastar ritmos circadianos. Por exemplo, em hamsters, as lesões dos núcleos supraquiasmáticos bloqueiam o arrastamento pela disponibilidade de luz, mas não por comida ou água (Mistlberger, 1993). Em terceiro, assim como os neurônios supraquiasmáticos (Earnest e cols., 1999), as células de outras partes do corpo apresentam ciclos circadianos em livre-curso de atividade quando mantidas em culturas de tecidos (Tosini e Menacker, 1996).

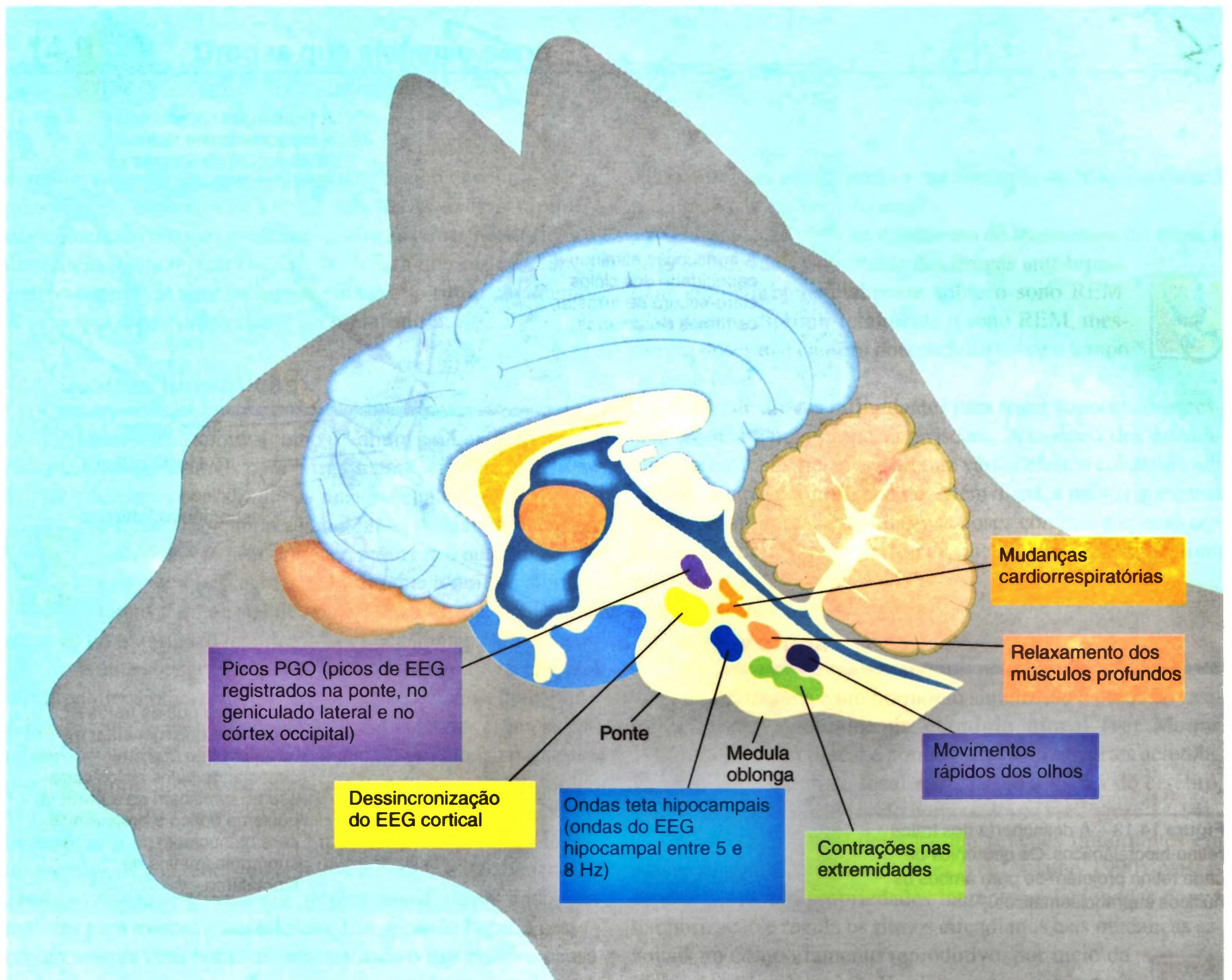


Figura 14.12 Uma secção sagital do tronco encefálico de gato ilustrando as áreas que controlam os vários índices fisiológicos do sono REM. (Adaptada de Vertes, 1983.)

■ Mecanismos de arrastamento

Como o ciclo claro-escuro de 24 horas arrasta o ciclo sono-vigília e outros ritmos circadianos? Para responder essa questão, os pesquisadores começaram no ponto de partida óbvio: os olhos. Eles tentaram identificar e rastrear os neurônios que deixavam os olhos e transportavam as informações sobre luz e escuridão que arrastavam o relógio biológico. Cortar os *nervos ópticos* antes de eles chegarem no *quiasma óptico* eliminou a capacidade do ciclo claro-escuro de arrastar ritmos circadianos. Contudo, quando os *tratos ópticos* foram cortados no ponto onde deixavam o quiasma óptico, a capacidade do ciclo claro-escuro de arrastar ritmos circadianos não foi afetada. Conforme ilustra a Figura 14.13, esses dois achados indicam que os axônios visuais críticos para o arrastamento dos ritmos circadianos, ramificam-se a partir do nervo óptico próximo ao quiasma óptico. Esse achado levou à descoberta dos *tratos re-*

tino-hipotalâmicos, que deixam o quiasma óptico e se projetam para os núcleos supraquiasmáticos adjacentes.

De maneira surpreendente, embora os tratos retino-hipotalâmicos mediem a capacidade da luz de arrastamento fotorreceptores, os cones e os bastonetes não são necessários para o arrastamento. *Camundongos transgênicos* que não possuem cones e bastonetes ainda apresentam ciclos circadianos de atividade que são arrastados pela luz (Freedman e cols., 1999) e de liberação de melatonina (Lucas e cols., 1999).

■ A genética dos ritmos circadianos

Importante marco no estudo da base genética dos ritmos circadianos apareceu em 1988, quando a triagem de rotina de uma remessa de hamsters revelou que alguns deles tinham ritmos circadianos curtos de 20 horas, o que era inusitado. Experimentos de acasa-



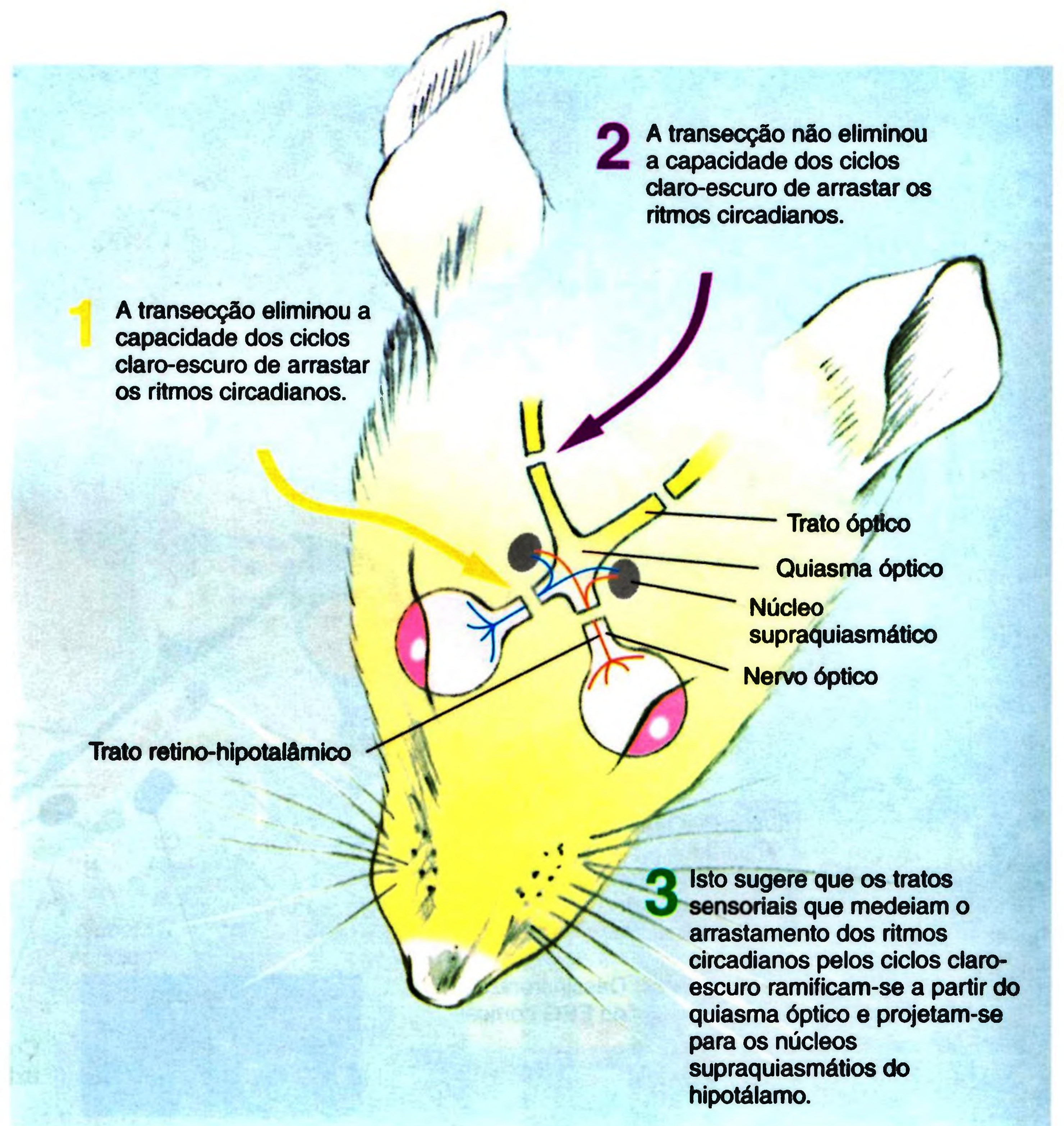


Figura 14.13 A descoberta dos tratos retino-hipotalâmicos. Os neurônios de cada retina projetam-se para ambos os núcleos supraquiasmáticos.

lamento subseqüentes mostraram que a anormalidade resultou de uma mutação genética, e o gene encontrado foi denominado *tau* (Ralph e Menaker, 1988).

Embora o *tau* tenha sido o primeiro gene circadiano de mamíferos a ser identificado, ele não foi o primeiro a ter sua estrutura molecular determinada. Essa honra foi para *clock*, um gene circadiano de mamíferos descoberto em camundongos. A estrutura do gene *clock* foi caracterizada em 1997, e a do gene *tau* em 2000 (Lowrey e cols., 2000). As estruturas moleculares de oito genes circadianos de mamíferos já foram especificadas (ver King e Takahashi, 2000).

O trabalho sobre genes circadianos avança em velocidade rápida. As proteínas codificadas pelos genes já foram identificadas, e os investigadores estão tentando determinar como essas proteínas interagem entre si e com as experiências para regular o arrasto circadiano (ver King e Takahashi, 2000).

Embora não seja provável que o entendimento completo da base genética dos ritmos circadianos seja alcançado em um futuro próximo, duas importantes descobertas já foram feitas. Em primeiro lugar, verificou-se que muitos tecidos, não apenas os núcleos supraquiasmáticos, expressam os genes circadianos, explicando o fato de muitos tecidos apresentarem ritmos circadianos em livre-curso em culturas. Em segundo, os mesmos genes circadianos ou genes semelhantes foram encontrados em muitas espécies com idades evolutivas diferentes (bactérias, moscas, peixes, sapos, camundongos e humanos). Parece que os ritmos circadianos evoluíram no começo da história evolutiva, e os mesmos genes foram conservados em várias espécies descendentes (ver Young, 2000a, 2000b).



14.9

Drogas que afetam o sono

A maioria das drogas que influenciam o sono encontra-se em duas classes: hipnóticas e anti-hipnóticas. As **drogas hipnóticas** aumentam o sono, enquanto as **drogas anti-hipnóticas** o diminuem. Uma terceira classe de drogas que influenciam o sono compreende aquelas que agem sobre o ritmo circadiano. A principal droga dessa classe é a **melatonina**.

Drogas hipnóticas

As **benzodiazepinas** (como o Valium e o Lexotan) foram desenvolvidas e testadas para o tratamento da ansiedade, mas são os medicamentos hipnóticos mais prescritos. A curto prazo, elas aumentam a sonolência, diminuem o tempo necessário para adormecer, reduzem o número de vezes que a pessoa desperta durante a noite e aumentam o tempo total de sono. Dessa forma, podem ser eficazes no tratamento de dificuldades ocasionais para dormir.

Embora as benzodiazepinas possam ser agentes terapêuticos hipnóticos eficazes a curto prazo, não é aconselhável que sejam prescritas para o tratamento de dificuldades crônicas para dormir. Ainda assim, elas são bastante prescritas para esse propósito, principalmente por clínicos gerais. A seguir, apresentamos quatro complicações associadas ao uso crônico de benzodiazepinas como agentes hipnóticos: em primeiro lugar, desenvolve-se tolerância aos efeitos hipnóticos das benzodiazepinas. Assim, os pacientes devem tomar doses cada vez maiores para manter a sua eficácia. Em segundo lugar, a cessação da terapia com benzodiazepinas após o uso crônico causa *insônia*, que pode exacerbar o próprio problema que deveria ser corrigido. Em terceiro, o uso crônico de benzodiazepinas vicia. Em quarto, as benzodiazepinas distorcem o padrão normal de sono, aumentando a sua duração, elevando a duração do estágio 2, enquanto diminuem o estágio 3 e o sono REM.

Evidências de que os núcleos da rafe influenciam no sono sugerem que as drogas serotoninérgicas podem ser hipnóticas eficazes. Os esforços para demonstrar os efeitos hipnóticos dessas drogas concentram-se no **5-hidroxitriptofano (5-HTP)**, o precursor da serotonina. O 5-HTP, mas não a serotonina, passa facilmente através da barreira hematoencefálica. Injeções de 5-HTP revertem a insônia produzida em gatos e ratos pelo antagonista de serotonina PCPA. Entretanto, elas não trazem benefícios terapêuticos para o tratamento da insônia humana (ver Borbély, 1983).

Drogas anti-hipnóticas

Há duas classes principais de drogas anti-hipnóticas: os *estimulantes* (como a cocaína e a anfetamina) e os *antidepressivos tricíclicos*. Os estimulantes e os antidepressivos potencializam a atividade das catecolaminas (norepinefrina, epinefrina

e dopamina) incrementando a sua liberação ou bloqueando sua recaptação da sinapse, ou ambos.

Do ponto de vista do tratamento de transtornos do sono, a propriedade mais importante das drogas anti-hipnóticas é agir preferencialmente sobre o sono REM. Elas podem suprimir totalmente o sono REM, mesmo em doses que causem pouco efeito sobre o tempo de sono total.

O uso de drogas estimulantes para tratar sonolência excessiva crônica é uma proposta arriscada. A maioria dos estimulantes é bastante viciante e produz vários efeitos colaterais adversos, como a perda do apetite. Além disso, a menos que essas drogas sejam tomadas apenas nas doses corretas e apenas nos momentos certos, há o perigo de que elas interfiram no sono normal.

Melatonina

A melatonina é um hormônio sintetizado a partir do neurotransmissor serotonina na **glândula pineal** (ver Moore, 1996). A glândula pineal é pouco evidente. Descartes acreditava ser o lugar da alma, localizada na linha média do cérebro, ventral à porção posterior do corpo caloso (ver Figura 14.14).

A glândula pineal desempenha funções importantes em pássaros, répteis, anfíbios e peixes (ver Cassone, 1990). Nessas espécies, ela tem propriedades inerentes relacionadas com a temporização e regula os ritmos circadianos e as mudanças sazonais no comportamento reprodutivo, por meio da liberação de melatonina. Em humanos e em outros mamíferos, contudo, as funções da glândula pineal e da melatonina não são tão claras.

Nos seres humanos e em outros mamíferos, os níveis circulantes de melatonina apresentam ritmos circadianos sob o controle dos núcleos supraquiasmáticos (ver Gillette e McArthur, 1996), com os níveis mais altos estando associados à escuridão e ao sono (ver Foulkes e cols., 1997). Com base nessa correlação, há muito supõe-se que a função da melatonina seja promover o sono ou regular sua temporização nos mamíferos.

Para colocar os fatos a respeito da melatonina em perspectiva, é importante ter uma questão significativa em mente. Em mamíferos adultos, a pinealectomia e a conseqüente eliminação da melatonina produzem pouco efeito. A glândula pineal influencia o desenvolvimento da maturidade sexual dos mamíferos, mas suas funções após a puberdade não são claras.

Será que a melatonina *exógena* (produzida externamente) melhora o sono, como se acredita amplamente? As evidências são confusas. Vários estudos mostraram que grandes doses de melatonina durante o dia, quando os níveis de melatonina *endógena* (produzida internamente) estão baixos, produzem sono mais rapidamente e de melhor qualidade durante testes



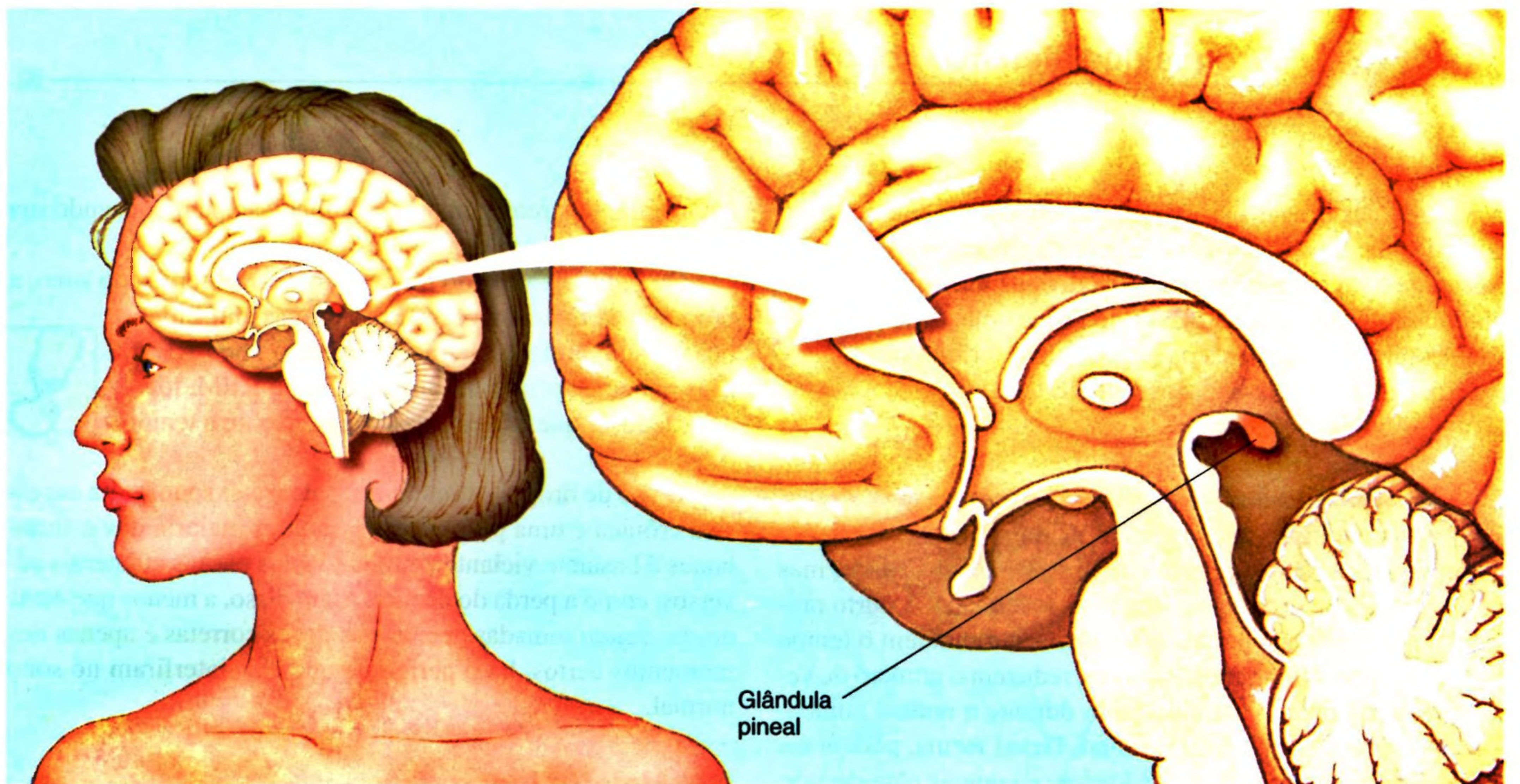


Figura 14.14 Localização da glândula pineal, a fonte da melatonina.

com cochilos subsequentes (Haimov e Lavie, 1996). Entretanto, os efeitos da melatonina tomada na hora de dormir não são consistentes: alguns estudos verificaram que o sono subsequente é mais longo e mais eficiente (Attenburrow, Cowen e Sharpley, 1996), mas outros não (Dawson e Encel, 1993).

Ao contrário da controvérsia em relação aos efeitos soporíficos (que promovem o sono) da melatonina exógena em mamíferos, existem boas evidências de que ela pode influenciar os seus ciclos circadianos (ver Lewy, Ahmed e Sack, 1996). A exposição à melatonina exógena funciona como a exposição a um período de escuridão, o que faz sentido, já que níveis altos de melatonina endógena são associados à escuridão. Assim, uma dose de melatonina antes do crepúsculo

pode ajudar viajantes com fadiga de vôo a se adaptarem a viagens para o leste, ao passo que uma dose após a aurora pode ajudá-los na adaptação a viagens para o oeste. Todavia, o deslocamento nos ritmos circadianos normalmente é pequeno, de menos de uma hora.

Foi mostrado que a melatonina exógena tem potencial terapêutico no tratamento de dois tipos de problemas de sono. A melatonina antes de dormir melhora o sono de pessoas que têm insônia e deficiência de melatonina (Haimov e cols., 1995) e de pacientes cegos com problemas para dormir atribuídos à ausência dos efeitos sincronizadores do ciclo claro-escuro (Lapierre e Dumont, 1995).



14.10 Transtornos do sono

Muitos transtornos do sono dividem-se em duas categorias complementares: insônia e hipersonia. A **insônia** inclui todos os transtornos da iniciação e manutenção do sono, ao passo que a **hipersonia** inclui os transtornos de sono ou sonolência excessivos. Uma terceira classe importante de transtornos do sono inclui todos os transtornos especialmente relacionados com disfunções do sono REM.

Em várias enquetes, aproximadamente 30% dos entrevistados relataram problemas significativos relacionados com o sono. Contudo, é importante reconhecer que queixas de proble-

mas com o sono, muitas vezes, vêm de pessoas cujo sono parece normal em testes de sono em laboratório. Por exemplo, muitas pessoas que reclamam de insônia, na verdade, dormem uma quantidade razoável (seis horas por noite), mas acreditam que deveriam dormir mais (oito horas por noite). Como resultado, elas passam mais tempo na cama do que deveriam e têm dificuldade para dormir. Com frequência, a ansiedade associada à sua incapacidade de dormir torna o ato de dormir ainda mais difícil para elas. Esses pacientes, muitas vezes, podem ser tratados com orientação, convencendo-os a irem para a cama ape-

nas quando estiverem com muito sono (ver Anch e cols., 1988). Outras pessoas com perturbações no sono podem gerar problemas mais sérios.

■ Insônia

Muitos casos de insônia são **iatrogênicos** (criados pelos médicos). Paradoxalmente, as pílulas para dormir (como as benzodiazepinas) prescritas por médicos bem-intencionados constituem uma grande causa de insônia. No começo, as drogas hipnóticas são eficazes para aumentar o sono, mas, em seguida, o paciente se encontra preso em um ciclo de uso crescente, à medida que a *tolerância* à droga se desenvolve, e quantidades progressivamente maiores dela são necessárias para produzir o efeito hipnótico original. Em pouco tempo, o paciente não pode parar de tomar a droga sem correr o risco de experimentar *sintomas da abstinência*, que incluem a insônia. O caso do sr. B. ilustra esse problema.

A **apnéia do sono** é outra causa comum da insônia. Nela o

Sr. B., o caso de insônia iatrogênica

O sr. B. estava estudando para um concurso para o funcionalismo público, cujo resultado alteraria todo o seu futuro. Ele estava terrivelmente preocupado com o teste e tinha dificuldade para dormir à noite. Sentindo que a perda de sono estava afetando a sua capacidade de estudar, ele consultou o seu médico, com o propósito expresso de conseguir “algo que me faça dormir”. O médico receitou uma dose moderada de barbitúrico antes de dormir. O medicamento foi bastante eficaz . . . pelas primeiras noites. Após uma semana, o sr. B. começou novamente a ter problemas para dormir e decidiu tomar duas pílulas por noite. Duas outras vezes, o ciclo se repetiu, até que, na noite antes do concurso, ele estava tomando quatro vezes mais pílulas do que o médico havia receitado. Na noite seguinte, livre da pressão, o sr. B. não tomou nenhum medicamento. Ele teve muita dificuldade para adormecer e, quando conseguiu, o seu sono foi terrivelmente interrompido. . . O sr. B. então decidiu que tinha um caso sério de insônia e voltou ao seu hábito de tomar pílulas para dormir. Quando consultou outro médico, vários anos depois, ele estava tomando cerca de 1.000 mg de sódio amital todas as noites, e o seu sono estava pior do que nunca. . . Os pacientes podem continuar, por anos e anos, trocando de uma pílula para outra, sem compreender que os seus problemas são causados pelas pílulas. (Dement, 1978, p. 80)⁴

paciente pára de respirar muitas vezes a cada noite. Cada vez que isso ocorre, o paciente acorda, começa a respirar de novo e volta a dormir. A apnéia do sono normalmente leva à sensação

de ter dormido mal e, assim, muitas vezes, é diagnosticada como insônia. Entretanto, alguns pacientes não têm nenhuma consciência de seus múltiplos despertares e reclamam de sono excessivo durante o dia, o que leva ao diagnóstico de *hipersonia* (Stepanski e cols., 1984).

Os transtornos causados pela apnéia do sono são considerados de dois tipos: (1) resultado da obstrução das passagens respiratórias por espasmos musculares ou *atonía* (falta de tônus muscular) e (2) consequência de falha do sistema nervoso em estimular a respiração. A apnéia do sono é mais comum em homens, pessoas obesas e idosas.

Duas outras causas de insônia – *mioclonia noturna* e **síndrome das pernas inquietas** – envolvem as pernas. A **mioclonia noturna** é uma contração periódica do corpo, em geral das pernas, durante o sono. A maioria dos pacientes que sofrem desse transtorno reclama de sono deficiente e da sonolência durante o dia, mas não tem consciência da natureza de seu problema. Em comparação, pessoas com **síndrome das pernas inquietas** são bem conscientes do seu problema. Elas reclamam de uma tensão difícil de descrever ou de uma inquietação nas pernas, que as impede de pegar no sono. As benzodiazepinas, muitas vezes, são prescritas em casos de mioclonia noturna e síndromes das pernas inquietas, devido a suas propriedades hipnóticas, *ansiolíticas* (antiansiedade), relaxantes musculares e anticonvulsivantes. Porém, elas raramente são eficazes.

Em um estudo, pessoas insones declararam levar uma hora, em média, para adormecer, além de dormir uma média de apenas 4,5 horas por noite; mas quando foram testadas em laboratório de sono, apresentaram uma *latência para dormir* (tempo para adormecer) média de apenas 15 minutos e duração média de 6,5 horas de sono por noite. Já foi uma prática médica comum supor que as pessoas que alegavam sofrer de insônia, mas que dormiam mais de 6,5 horas por noite, eram neuróticas. Entretanto, essa prática terminou quando se descobriu que alguns dos diagnosticados como *pseudo-insones neuróticos* sofriam de apnéia do sono, mioclonia noturna ou outros problemas que perturbam o sono. A insônia não é, necessariamente, um problema de pouco sono. Ela, muitas vezes, é um problema de pouco sono tranquilo (Stepanski e cols., 1987).

Por incrível que pareça, um dos tratamentos mais eficazes para a insônia é a *terapia de restrição do sono*. Em primeiro lugar, a quantidade de tempo que a pessoa insone pode passar na cama é substancialmente reduzida. Então, após um período de restrição do sono, a quantidade de tempo na cama é aumentada de forma gradual em pequenos incrementos, desde que a latência para dormir permaneça dentro dos limites normais. Até pessoas com graus severos de insônia são beneficiadas com esse tratamento (Morin, Kowatch e O’Shanick, 1990; Spielman, Saskin e Thorpy, 1987).

■ Hipersonia

A **narcolepsia** é a doença da hipersonia mais estudada. Ela ocorre em um dentre 2.000 indivíduos (Takahashi, 1999) e tem dois sintomas proeminentes (ver Siegel, 2000). Em primei-

⁴ De *Some Must Watch while Some Must Sleep*, de William E. Dement, publicado por Portable Stanford Books, Stanford Alumni Association, Stanford University. Reimpresso sob permissão.

ro lugar, os pacientes experimentam sonolência grave durante o dia e episódios breves (de 10 a 15 minutos) e repetidos de sono durante o dia. Os indivíduos normalmente dormem apenas uma hora por dia a mais do que a média. A inadequação dos seus episódios de sono define melhor a sua condição. A maioria de nós ocasionalmente adormece na praia, na frente da televisão ou no local mais *soporífico* (que dá sono) de todos que freqüentamos durante o dia: a grande e escura sala de aula. Porém, os indivíduos que apresentam narcolepsia adormecem no meio de uma conversa, enquanto comem, enquanto fazem amor ou até mesmo mergulhando.

O segundo sintoma mais proeminente da narcolepsia é a cataplexia. A **cataplexia** é caracterizada por perdas recorrentes de tônus muscular durante a vigília, muitas vezes, desencadeadas por experiência emocional. Em sua forma moderada, ela pode simplesmente forçar o paciente a sentar-se por alguns segundos até que passe. Em sua forma extrema, o paciente cai no chão como se tivesse sido baleado e permanece lá por um ou dois minutos, totalmente consciente.

Além dos dois sintomas proeminentes da narcolepsia (ataques de sono durante o dia e cataplexia), os narcolépticos seguidamente experimentam dois outros sintomas: paralisia do sono e alucinações hipnagógicas. A **paralisia do sono** é a incapacidade de se mexer (paralisia) ao pegar no sono ou despertar. As **alucinações hipnagógicas** são experiências semelhantes a sonhos no estado de vigília. Muitas pessoas vivenciam paralisia do sono e alucinações hipnagógicas ocasionalmente. Você já as experimentou?

Três linhas de evidências sugeriram aos primeiros pesquisadores que a narcolepsia resultava de anormalidade nos mecanismos que desencadeiam o sono REM. Em primeiro lugar, ao contrário de pessoas normais, os narcolépticos seguidamente passam diretamente ao sono REM quando adormecem. Em segundo e terceiro lugares, os narcolépticos, muitas vezes, relatam estados semelhantes a sonhos e perda de tônus muscular durante a vigília.

Avanços foram feitos na pesquisa sobre a narcolepsia, graças à existência de uma linhagem de cachorros que sofrem do transtorno. Em um estudo, Siegel e colaboradores (1991) registraram a atividade do **núcleo magnocefalular** – uma estrutura da formação reticular caudal que controla o relaxamento muscular durante o sono REM. Nos cães normais, essa estrutura somente ficava ativa durante o sono REM. Nos cachorros narcolépticos, ela também ficou ativa durante os seus ataques narcolépticos.

Por séculos, os neuropatologistas examinaram os cérebros de narcolépticos mortos, em busca de lesões cerebrais, mas não encontraram nada. De maneira semelhante, não foram encontradas lesões cerebrais nos primeiros estudos de cães narcolépticos. Siegel e colaboradores (1999) questionaram se os pes-

quisadores não haviam conseguido encontrar lesões cerebrais relacionadas com a narcolepsia porque estavam olhando o processo da doença na hora errada. Após o diagnóstico, os narcolépticos não pioravam, sugerindo que a lesão cerebral já deveria estar completa nesse momento. Se isso fosse verdade, quando um paciente morresse, quaisquer vestígios da lesão já teriam sido removidos pelas células gliais. Nesse caso, a perda de células teria sido obscurecida pela degeneração neural normal associada ao envelhecimento. Examinando os cérebros de cães que haviam desenvolvido narcolepsia recentemente, Siegel e colaboradores verificaram lesões óbvias na região do prosencéfalo basal e no corpo amigdalóide.

Um recente e excitante avanço no estudo da narcolepsia também pode ser atribuído a cães narcolépticos (ver Takahashi, 1999). Lin e colaboradores (1999), após 10 anos estudando a genética dos cães narcolépticos, finalmente isolaram o gene que causa o transtorno. O gene codifica uma proteína receptora que se liga a um neuropeptídeo a **orexina** (Kilduff e Peyron, 2000). Em resposta a essa descoberta, Chemielli e colaboradores (1999) reproduziram *camundongos knockout* com um gene disfuncional para a proteína que se liga à orexina. Esses camundongos apresentaram os sintomas da narcolepsia.

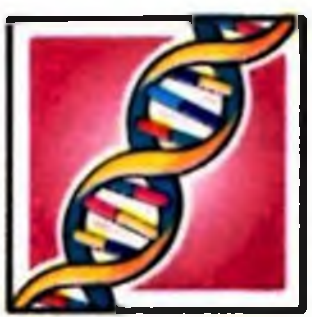
Quando a narcolepsia se manifesta em um gêmeo idêntico, a probabilidade de que o outro gêmeo seja narcoléptico é de apenas 25%. Esse achado sugere que os fatores ambientais tenham importante influência nas lesões cerebrais associadas à narcolepsia. Talvez a exposição a neurotoxinas cause lesões no sistema da orexina.

■ Transtornos relacionados ao sono REM

Vários transtornos do sono são específicos do sono REM. Eles se classificam como *transtornos relacionados ao sono REM*. Até mesmo a narcolepsia, que normalmente é classificada como transtorno da hipersonia, pode ser considerada um transtorno relacionado ao sono REM, pelas razões que você encontrou há pouco.

Ocasionalmente, descobrem-se pacientes com pouco ou nenhum sono REM. Embora esse transtorno seja raro, ele é importante por causa de suas implicações teóricas. Lavie e colaboradores (1984) descreveram um paciente que sofrera lesão cerebral com presumível envolvimento de lesões no gerador do sono REM na formação reticular pontina. O achado mais importante desse estudo de caso foi que o paciente não parecia ser afetado de forma adversa pela sua falta de sono REM. Após sofrer a lesão, ele terminou o ensino médio, a faculdade e a pós-graduação em direito. Atualmente, tem um escritório de advocacia bem-sucedido.

Alguns pacientes experimentam o sono REM sem atonia dos músculos profundos. Foi sugerido que a função da atonia



O caso do homem que atropelou o jogador de futebol americano enquanto dormia

Eu era um *halfback* no futebol americano, e após o *quarterback* receber a bola do centro, ele passou para mim. Eu deveria fazer a volta e cruzar pelo *tackle* e – isto está bastante vívido – enquanto eu cortava pelo *tackle*, lá estava esse *tackle* de 130 quilos esperando. Então eu, seguindo as regras do futebol, deveria virar o ombro para ele e empurrá-lo da minha frente. . . Quando dei por mim, estava parado na frente da penteadeira e havia [levantado da cama e corrido e] derrubado lâmpadas, espelhos e tudo de cima da penteadeira, batido com a cabeça na parede e o joelho contra a cômoda. (Schenck e cols., 1986, p. 294)

do sono REM é prevenir que o indivíduo expresse o conteúdo dos sonhos em ações. Essa teoria é corroborada por estudos de casos de pessoas que sofrem desse transtorno.



Presumivelmente, o sono REM sem atonia é causado por lesões no núcleo magnocelular ou por interrupção em seu estímulo de saída. Em favor dessa hipótese, há o fato de que as lesões na formação reticular caudal, com frequência, induzem transtorno semelhante em gatos:

O gato, que está de pé . . . pode atacar inimigos desconhecidos, brincar com um rato inexistente, ou mostrar comportamento de luta. Há movimentos de orientação da cabeça ou dos olhos em direção a estímulos imaginários, embora o animal não responda a estímulos visuais ou auditivos. (Jouvet, 1972, p. 236-237)

14.11

Efeitos da redução do sono a longo prazo

Você já aprendeu neste capítulo que responder à questão de quanto sono necessitamos requer um tipo particular de pesquisa. A maioria dos estudos de privação do sono prospecta evidências em relação à privação a curto prazo, ou seja, de alguns dias ou menos. Esse tipo de pesquisa tem função importante, mas proporciona poucas revelações sobre quanto sono as pessoas realmente precisam, pois praticamente todos os sujeitos nesses estudos eram pessoas que dormiam de forma ineficiente. Claramente, a única forma de descobrir os requisitos mínimos de sono é estudar seres humanos saudáveis que maximizaram a eficiência de seu sono, seguindo de modo voluntário programas de redução do sono regulares e de longa duração. Como eles consomem muito tempo, poucos desses estudos críticos foram conduzidos, mas já houve quantidade suficiente deles para que surja um padrão claro de resultados. Acho que você vai ficar impressionado com os resultados.

Há dois tipos de estudos de redução do sono a longo prazo: estudos em que os sujeitos dormem à noite e estudos em que os sujeitos tiram cochilos. Após breve discussão desses dois tipos de estudos, o capítulo termina com minha própria experiência em redução do sono a longo prazo.

mor, exames médicos e de desempenho: leve déficit em um teste de vigilância auditiva.

No outro estudo sistemático de redução do sono a longo prazo (Friedman e cols., 1977; Mullaney e cols., 1977), oito sujeitos reduziram seu sono noturno em 30 minutos a cada duas semanas até atingirem 6,5 horas por noite, depois em 30 minutos a cada três semanas, até atingirem 5 horas, e depois em 30 minutos a cada quatro semanas, e assim por diante. Após um sujeito indicar falta de vontade de reduzir mais o sono, a pessoa dormia por um mês na duração mais curta de sono noturno que havia sido atingida, e, então, por dois meses na duração mais curta acrescida de 30 minutos. Finalmente, cada sujeito dormia cada noite durante um ano pelo tempo que desejasse. A duração mínima do sono noturno alcançada nesse experimento foi de 5,5 horas para dois indivíduos, de 5 horas para quatro e um número impressionante de 4,5 horas para dois deles. Em cada um, a redução no tempo de sono estava associada ao aumento na eficiência do sono: diminuição na quantidade de tempo que levavam para adormecer após irem para a cama, diminuição no número de despertares à noite e aumento na proporção do sono do estágio 4. Após terem reduzido o seu sono para 6 horas por noite, eles começaram a experimentar sonolência durante o dia; isso se tornou um problema quando o tempo de sono foi reduzido ainda mais. Entretanto, não houve déficits em nenhum dos testes de humor, médicos ou de desempenho realizados no decorrer do experimento. O resultado mais encorajador foi que, durante um acompanhamento realizado um ano depois, todos os indivíduos estavam dormindo menos do que dormiam antes, entre 7 e 18 horas a menos por semana, sem excesso de sonolência.

Redução do sono noturno a longo prazo

Foram realizados dois estudos em que indivíduos saudáveis reduziram o seu sono noturno por várias semanas ou mais. Em um deles (Webb e Agnew, 1974), um grupo de 16 sujeitos dormiu por apenas 5,5 horas por noite durante 60 dias, com apenas um déficit detectável em longa bateria de testes de hu-

■ Redução do sono a longo prazo por cochilos

A maioria dos mamíferos e bebês humanos apresentam **ciclos de sono polifásicos**, ou seja, dormem regularmente mais de uma vez por dia. Em comparação, a maioria dos adultos humanos apresenta **ciclos de sono monofásicos**, ou seja, dorme uma vez por dia. Contudo, a maioria dos adultos humanos apresenta ciclos polifásicos de sonolência, com períodos de sonolência ao final da tarde e da manhã (Stampi, 1992a). Você já os experimentou?

Será que os adultos humanos precisam dormir em um período contínuo por dia, ou será que eles podem dormir de forma eficaz em vários cochilos, como os bebês humanos e outros mamíferos? Qual dos dois padrões de sono é mais eficiente? A pesquisa mostrou que os cochilos têm poderes recuperativos fora de proporção com a sua brevidade (Gillberg e cols., 1996; Horne e Reyner, 1996; Naitoh, 1992), sugerindo que o sono polifásico pode ser particularmente eficiente.

Interesse no valor do sono polifásico foi estimulado pela lenda de que Leonardo da Vinci conseguiu gerar um fluxo estável de realizações artísticas e de engenharia durante a sua vida cochilando por 15 minutos a cada quatro horas, limitando o seu tempo de sono a 1,5 hora por dia. Por mais incrível que possa parecer, isto foi reproduzido em vários experimentos (ver Stampi, 1992b). Aqui estão os principais achados desses experimentos realmente chocantes. Primeiramente, os indivíduos precisavam de um longo tempo, por volta de duas semanas, para se adaptarem ao horário de sono polifásico. Em segundo lugar, uma vez adaptados ao sono polifásico, ficavam satisfeitos e não apresentavam déficits nos testes de desempenho que recebiam. Em terceiro lugar, o horário de quatro horas de Leonardo da Vinci funciona bem, mas em situações não-estruturadas de trabalho (por exemplo, em corridas de veleiros solo ao redor do mundo). Nessas situações, os sujeitos, muitas vezes, variam a duração do ciclo sem sentir conseqüências negativas. Em quarto lugar, a maioria apresenta forte preferência por determinadas durações de sono (por exemplo, 25 minutos) e abstém-se de dormir muito pouco, o que os deixa cansados, ou demais, o que os deixa grogues por vários minutos quando acordam – efeito *inércia do sono*. Em quinto lugar, no começo, a maior parte do sono é de ondas lentas, mas os indivíduos acabam retornando a suas proporções relativas usuais de sono REM e de ondas lentas. Contudo, o sono REM e o sono de ondas lentas raramente ocorrem durante o mesmo cochilo.

As seguintes palavras são do artista Giancarlo Sbragia, que adotou o horário de dormir de Leonardo da Vinci:

Este horário foi difícil de seguir no começo. . . Levei três semanas para acostumar, mas logo cheguei a um ponto em que senti uma propensão natural a dormir dessa forma, e tornou-se uma experiência vibrante e emocionante.

. . . Como minha vida ficou bonita: descobri as auroras, descobri o silêncio e a concentração. Tive mais tempo para estudar e

ler – bem mais do que tinha antes. Tive mais tempo para mim mesmo, para pintar e para desenvolver a minha carreira. (Sbragia, 1992, p. 181)

■ Redução do sono a longo prazo: um estudo de caso pessoal

Comecei este capítulo há quatro semanas com zelo e trepidação. Fiquei fascinado com a idéia de que poderia ganhar duas ou três horas extras de vida em cada dia dormindo menos. Esperava que aderir a um programa de redução do sono enquanto escrevia sobre o sono criaria um entusiasmo pelo assunto que iria colorir o meu texto e ser passado para você. Por outro lado, eu estava mais do que preocupado com o efeito negativo que perder 3 horas de sono por noite poderia ter em mim.

O caso do autor que reduziu o seu sono

Em vez de usar o método gradual de redução de Friedman e colaboradores, comecei meu horário de 5 horas de sono por noite imediatamente. Isso mostrou ser menos difícil do que você pensa. Aproveitei uma viagem à minha casa na costa oeste para a costa leste para restaurar o meu relógio circadiano. Enquanto estava no leste, levantava às 7h da manhã, que são 4h da manhã na costa oeste, e apenas mantive o mesmo horário quando cheguei em casa. Decidi adicionar minhas horas acordadas extras ao começo do dia em vez de ao final, para que não houvesse tentação de as desperdiçar. Não há muitas distrações nesta universidade às 5h da manhã.

A Figura 14.15 é um registro dos meus tempos de sono para o período de quatro semanas que levei para escrever o primeiro esboço deste capítulo. Não cheguei a cumprir com meu objetivo de dormir menos de cinco horas por noite, mas não perdi por muito: minha média geral foi de 5,05 horas por noite. Veja que, na última semana, houve tendência de meu relógio circadiano atrasar um pouco. Comecei a dormir até 4h30min da manhã e a ficar de pé até 11h da noite.

Quais foram os pontos positivos e negativos de minha experiência? O principal ponto positivo foi o tempo adicional para fazer coisas: ter 21 horas extras por semana era maravilhoso. Além disso, como a minha rotina cotidiana estava fora de sincronia com a de todo mundo, eu passava pouco tempo esperando no tráfego da hora do *rush*. O único ponto negativo da experiência era a sonolência. Ela não era um problema durante o dia, quando eu estava ativo, mas ficar acordado na última hora antes de ir para a cama – uma hora durante a qual eu normalmente fazia coisas sedentárias, como ler – às vezes era um problema. Foi aí que me familiarizei com o fenômeno dos microssonos, e foi aí que precisei de ajuda para ficar acordado. Ir para a cama e adormecer a cada noite tornou-se uma experiência fugaz, mas satisfatória.

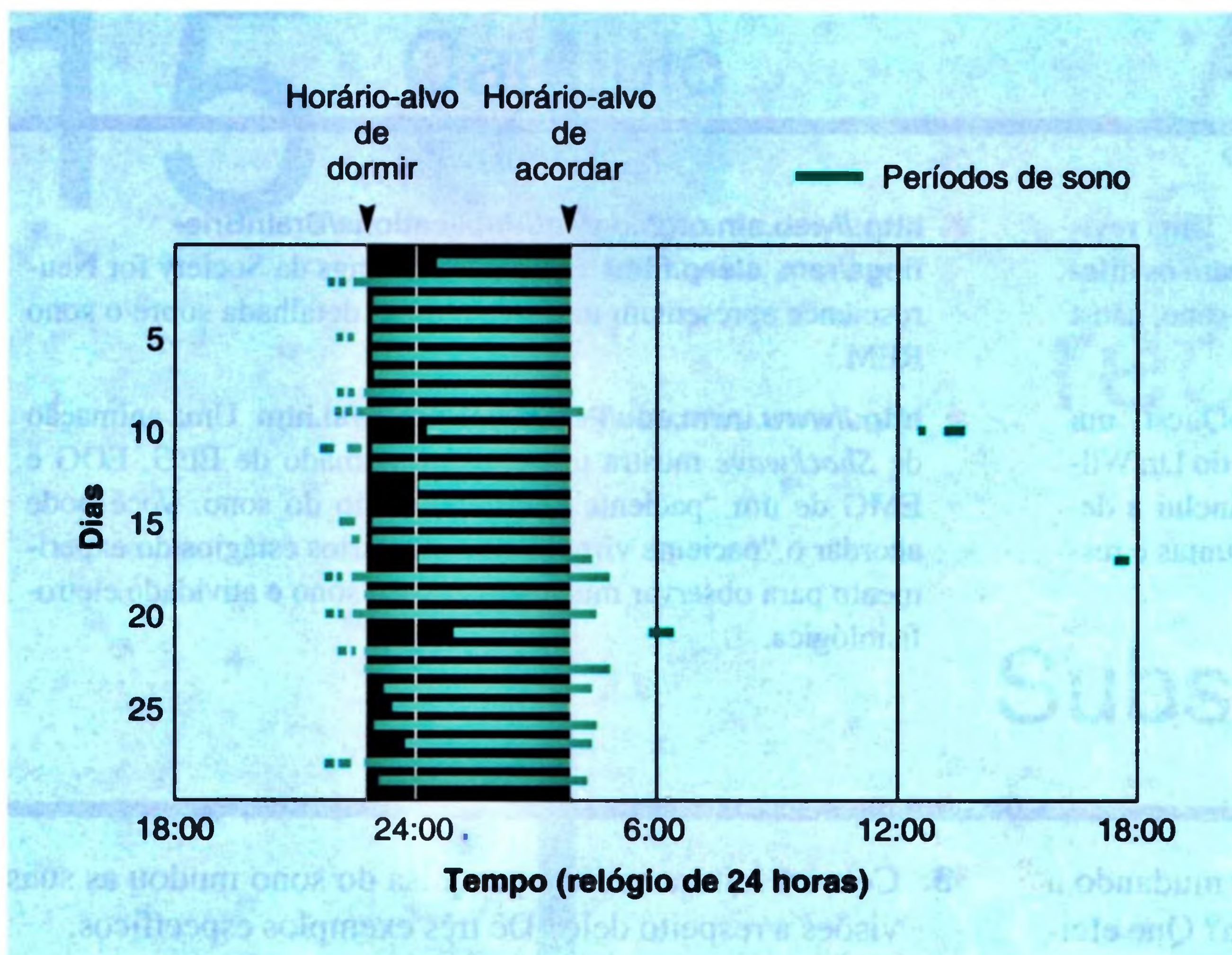


Figura 14.15 Registro do sono durante um programa de redução do sono de quatro semanas.

Comecei este capítulo abordando a questão: quanto sono necessitamos? Então, dei a você a minha melhor resposta profissional do tipo pode-ser-isso ou pode-ser-aquilo. Contudo, isso foi há um mês. Agora, após experimentar a redução do sono em primeira mão, estou menos inclinado a adivinhar sobre o tópico do sono. O fato de que a maioria dos sujeitos

comprometidos ativos durante o dia conseguirem reduzir o seu sono até por volta de 5,5 horas por noite sem grande dificuldade ou grandes conseqüências adversas sugeriu-me que a resposta é 5,5 horas de sono. Porém, isso foi antes de revisar a pesquisa sobre os cochilos e o horários de sono polifásico. Agora, devo revisar minha estimativa substancialmente.

Temas



O tema da perspectiva evolucionista desempenhou papel proeminente neste capítulo. Você aprendeu como refletir sobre a função adaptativa do sono, e comparar o sono em diferentes espécies levou a descobertas interessantes. Além disso, você viu como a pesquisa sobre a fisiologia e a genética do sono tem sido conduzida em espécies não-humanas.

O tema refletir sobre a biopsicologia esteve presente em todo o capítulo. Seu principal propósito foi encorajá-lo a reava-

Revisitados

liar idéias convencionais sobre o sono. Este capítulo mudou a sua maneira de pensar sobre o sono? Escrevê-lo mudou a minha.

Finalmente, o tema das implicações clínicas recebeu ênfase na seção sobre os transtornos do sono. Talvez mais excitante e interessante tenham sido as recentes descobertas na compreensão da genética e da fisiologia da narcolepsia.

NO CD



Procurando mais informações sobre os tópicos deste capítulo? Para leituras adicionais recomendadas, ver *Hard Copy* do Capítulo 14.

On-line



- <http://faculty.washington.edu/chudler/sleep.html> Uma revisão geral do sono, este *link* inclui traçados de EEG para os diferentes estágios do sono e uma animação do REM (o sono, não a banda!).
- <http://www.SleepQuest.com/> Este *site* do SleepQuest, um grupo dedicado ao estudo de transtornos do sono, e do Dr. William Dement, um pioneiro na pesquisa do sono, inclui a demonstração da apnéia do sono e um fórum de perguntas e respostas com o Dr. Dement.
- http://web.sfn.org/content/Publications/BrainBriefings/rem_sleep.html Os Brain Briefings da Society for Neuroscience apresentam uma visão geral detalhada sobre o sono REM.
- <http://www.uwm.edu/People/johnchay/sl.htm> Uma animação de *Shockwave* mostra um registro animado de EEG, EOG e EMG de um “paciente” em laboratório do sono. Você pode acordar o “paciente virtual” durante vários estágios do experimento para observar mudanças em seu sono e atividade eletrofisiológica.

Pense a respeito

1. Você pensa que a sua vida poderia melhorar mudando a hora e o quanto dorme por dia? De que forma? Que efeitos negativos você pensa que essas mudanças teriam em você?
2. Algumas pessoas ficam acordadas até tarde, determinadas pessoas levantam cedo, outras gostam de fazer os dois. Outras ainda não gostam de nenhuma das opções. Prepare um programa de redução do sono específico para as suas preferências e estilo de vida, e que seja consistente com a literatura de pesquisa sobre os ciclos circadianos e a privação do sono. O programa deve produzir o máximo de benefícios para você, causando o mínimo de desconforto.
3. Como a leitura sobre a pesquisa do sono mudou as suas visões a respeito dele? Dê três exemplos específicos.
4. Apesar das evidências de que o uso de benzodiazepinas a longo prazo na verdade contribui para os problemas de insônia, por que elas costumam ser prescritas para o seu tratamento?
5. Um amigo seu lhe diz que todos precisam de 8 horas de sono por noite. Ele diz que cada vez que fica acordado até tarde para estudar, sente-se muito mal no dia seguinte. Convença-o de que ele está errado.

NO CD



Estudando para um exame? Experimente os *Practice Tests* para o Capítulo 14.

Palavras-chave

Alucinações hipnagógicas (p. 392)
 Aparato de carrossel (p. 379)
 Apnéia do sono (p. 391)
 Benzodiazepinas (p. 389)
 Cataplexia (p. 392)
 Ciclos de sono monofásicos (p. 394)
 Ciclos de sono polifásicos (p. 394)
 5-hidroxitriptofano (5-HTP) (p. 389)
 Dessincronização interna (p. 376)
 Drogas antidepressivas tricíclicas (p. 380)
 Drogas anti-hipnóticas (p. 389)
 Drogas hipnóticas (p. 389)
 EEG dessincronizado (p. 382)
 EEG do estágio I emergente (p. 371)

EEG do estágio I inicial (p. 371)
 Eletroencefalograma (EEG) (p. 369)
 Eletromiograma (EMG) (p. 369)
 Eletrooculograma (EOG) (p. 369)
 Fadiga de voo (p. 376)
 Glândula pineal (p. 389)
 Hipersonia (p. 390)
 Iatrogênico (p. 391)
 Insônia (p. 390)
 Melatonina (p. 389)
 Microsonos (p. 379)
 Mioclonia noturna (p. 391)
 Narcolepsia (p. 391)
 Núcleo magnocelular (p. 392)
 Núcleos da rafe (p. 384)
 Núcleos supraquiasmáticos (p. 385)
 Ondas alfa (p. 369)

Ondas delta (p. 370)
 Orexina (p. 392)
 Paraclorofenilalanina (PCPA) (p. 384)
 Paralisia do sono (p. 392)
 Período em livre-curso (p. 375)
 Preparação *cerveau isolé* (p. 382)
 Preparação *encéphale isolé* (p. 382)
 Região do prosencéfalo basal (p. 384)
 Relógio circadiano (p. 385)
 Ritmos circadianos (p. 375)
 Ritmos de livre-curso (p. 375)
 Síndrome das pernas inquietas (p. 391)
 Sistema ativador reticular (p. 382)
 Sonambulismo (p. 372)

Sonhos lúcidos (p. 373)
 Sono de ondas lentas (p. 371)
 Sono REM (p. 371)
 Teoria da ativação-síntese (p. 373)
 Teorias circadianas do sono (p. 373)
 Teorias de recuperação do sono (p. 373)
Zeitgebers (p. 375)

NO CD



Precisa de ajuda para estudar as palavras-chave deste capítulo? Veja os lembretes eletrônicos para o Capítulo 14.



A drogadição e o circuito de recompensa do cérebro

Substâncias químicas que fazem mal e causam prazer

- 15.1 Os princípios básicos da ação das drogas
- 15.2 O papel da aprendizagem na tolerância às drogas e sua abstinência
- 15.3 Cinco drogas de abuso
- 15.4 Teorias biopsicológicas da drogadição
- 15.5 Auto-estimulação intracraniana e centros de prazer do cérebro
- 15.6 Mecanismos neurais da motivação e da drogadição
- 15.7 Um caso notável de drogadição

A drogadição é um problema grave na maior parte do mundo. Apenas nos Estados Unidos, mais de 60 milhões de pessoas são dependentes de nicotina, de álcool ou dos dois, 5,5 milhões usam drogas ilícitas e muitos milhões mais fazem uso de drogas vendidas sob prescrição médica. Pare um momento e pense sobre a magnitude do problema que esses números representam – centenas de milhões de pessoas doentes e sofrendo em todo o mundo. Pense sobre o que esses números representam para você pessoalmente. A incidência da dependência de substâncias psicoativas (SPA) é tão alta que é quase certo que você, ou alguém que lhe é próximo, seja afetado de forma adversa pelas drogas. Talvez isso já tenha acontecido.

Este capítulo introduz alguns princípios e conceitos farmacológicos básicos, compara os efeitos de cinco substâncias psicoativas comuns e revisa a pesquisa sobre os mecanismos neurais da dependência. Você provavelmente tem idéias firmes sobre a dependência de drogas. Assim, à medida que avançar no capítulo, é importante não deixar seu pensamento ser afetado por pré-concepções. Em particular, é importante não cair na armadilha de supor que o *status* legal de uma droga diz muita coisa sobre sua segurança. É menos provável que você suponha que



as drogas lícitas sejam seguras e as lícitas perigosas se lembrar que a maioria das leis que regulamentam o uso de drogas em diversas partes do mundo foi aprovada por volta de 1900, muito antes de qualquer pesquisa científica sobre o tema.

A tendência das pessoas associarem a legalidade de uma droga à sua segurança recentemente revelou-se para mim de forma irônica: fui convidado para falar em uma convenção de professores sobre abuso de drogas. Quando cheguei ao centro de convenções para dar minha palestra, fui conduzido a uma sala especial onde me reuni ao comitê executivo, e fui convidado a participar de uma rodada de uísque especial com alto teor de álcool. Enquanto subia no pódio sob influência de uma droga psicoativa (o uísque), olhei através da névoa da fumaça de cigarro para uma platéia de educadores que havia me convidado porque estavam preocupados com o impacto das drogas sobre seus alunos. O aplauso de boas vindas gradualmente cedeu lugar ao clicar melódico de cubos de gelo em copos de bebidas. Então, comecei. Eles não gostaram do que eu tinha para dizer.

NO CD



No módulo *Thinking about Drugs*, Pintel apresenta o capítulo e discute algumas das concepções errôneas comuns sobre a dependência de drogas – enquanto está sob influência de uma substância química que afeta a mente.

15.1

Os princípios básicos da ação das drogas

Esta seção concentra-se nos princípios básicos da ação das drogas, com ênfase nas **drogas psicoativas** – que influenciam a experiência subjetiva e o comportamento, agindo sobre o sistema nervoso.

■ Administração e absorção de drogas

As drogas são administradas de quatro maneiras: por ingestão, por injeção, por inalação ou por absorção através das membranas mucosas do nariz, de boca e do reto. A via de administração influencia a taxa e o grau em que a droga chega em seus locais de ação.

INGESTÃO ■ A via oral é a preferida de administração de muitas drogas. Quando são engolidas, as drogas dissolvem-se nos fluidos do estômago e são transportadas para o intestino, onde são absorvidas na corrente sanguínea. Entretanto, determinadas drogas passam diretamente pela parede do estômago (por exemplo, o álcool), e produzem efeitos com maior rapidez, pois não precisam chegar ao intestino para serem absorvidas. As drogas que não são prontamente absorvidas do trato digestivo ou decompostas em metabólitos inativos antes de absorvidas devem ser administradas por alguma outra via.

As duas principais vantagens da via oral sobre outras vias de administração são a sua facilidade e relativa segurança. Sua principal desvantagem é a imprevisibilidade: a absorção do trato digestivo para a corrente sanguínea pode ser muito influenciada por fatores difíceis de medir, como a quantidade e o tipo de alimento no estômago.

INJEÇÃO ■ A injeção de drogas é comum na prática médica, pois os efeitos das drogas injetadas são fortes, rápidos e previsíveis. Em geral, as injeções de drogas são aplicadas *subcutaneamente (SC)*, no tecido adiposo logo abaixo da pele; *intramuscularmente (IM)*, nos músculos grandes; ou *intravenosamente (IV)*, diretamente nas veias, em pontos onde passam logo abaixo da pele. Muitos dependentes preferem a via intravenosa porque a corrente sanguínea leva a droga diretamente para o cérebro. Contudo, a velocidade e o direcionamento da via intravenosa também trazem riscos. Após uma injeção intravenosa, há pouca ou nenhuma oportunidade de combater os efeitos de *overdose*, de impureza ou de reação alérgica. Além disso, muitos dependentes desenvolvem cicatrizes, infecções e bloqueios nas veias, nos poucos locais de seu corpo onde têm veias grandes acessíveis.

INALAÇÃO ■ Algumas drogas podem ser absorvidas para a corrente sanguínea através da rica rede de capilares dos pul-

mões. Muitos anestésicos são administrados por *inalação*, da mesma forma que o tabaco e a maconha. As duas principais limitações dessa via são a dificuldade de regular, de forma precisa, a dose de droga inalada e o fato de que muitas substâncias causam lesões nos pulmões se inaladas cronicamente.

ABSORÇÃO ATRAVÉS DAS MEMBRANAS MUCOSAS ■ Algumas drogas podem ser administradas pelas membranas mucosas do nariz, da boca e do reto. A cocaína, por exemplo, pode ser auto-administrada através das membranas nasais (cheirada), mas isso não ocorre sem danificá-las.

■ A entrada das drogas no sistema nervoso central

Quando uma droga entra na corrente sanguínea, ela é transportada pelo sangue para os vasos sanguíneos do sistema nervoso central. Felizmente, um filtro protetor, a *barreira hematoencefálica*, dificulta a passagem de muitas substâncias potencialmente perigosas do interior dos vasos sanguíneos do SNC para os neurônios.

■ Mecanismos de ação das drogas

As drogas psicoativas influenciam o sistema nervoso de muitas maneiras (ver Koob e Bloom, 1988). Algumas (por exemplo, o álcool e muitos anestésicos gerais) agem de forma difusa sobre as membranas neurais do SNC. Outras agem de modo mais específico: ligando-se a certos receptores sinápticos, influenciando a síntese, o transporte, a liberação ou a desativação de determinados neurotransmissores, ou influenciando a cadeia de reações químicas produzida em neurônios pós-sinápticos pela ativação de seus receptores (ver Capítulo 4).

■ Metabolismo e eliminação das drogas

A ação da maioria das drogas é eliminada por enzimas sintetizadas pelo *fígado*. Essas enzimas hepáticas estimulam a conversão de drogas ativas em formas inativas – processo chamado de **metabolismo da droga**. Em muitos casos, o metabolismo da droga elimina a capacidade de uma droga passar através de membranas lipídicas de células, de forma que ela não pode mais atravessar a barreira hematoencefálica. Além dos efeitos desativadores do metabolismo da droga, pequenas quantidades de algumas drogas psicoativas passam do corpo para a urina, para o suor, para as fezes, para a respiração e para o leite materno.

■ Tolerância a drogas

A **tolerância a drogas** é um estado de sensibilidade reduzida a determinada substância psicoativa. Ela se desenvolve como resultado da exposição. A tolerância a drogas pode ser demonstrada de duas formas: mostrando que determinada dose da droga causa menos efeito do que antes da exposição ou que é necessária uma quantidade maior para produzir o mesmo efeito. Em essência, isso significa que a tolerância a uma droga produz mudança na *curva dose-resposta* (gráfico da intensidade de diferentes doses da droga) para a direita (Ver Figura 15.1).

Existem três questões importantes que devem ser lembradas sobre a especificidade da tolerância a drogas. A primeira é que a exposição a uma droga pode produzir tolerância a outras que agem pelo mesmo mecanismo. Isso é conhecido como **tolerância cruzada**. A segunda é que a tolerância, muitas vezes, é desenvolvida para alguns dos efeitos de determinada droga, mas não para outros. A falta de compreensão desta segunda questão pode ter consequências trágicas para pessoas que pensam que, por terem desenvolvido tolerância a alguns efeitos de uma droga (por exemplo, aos efeitos nauseantes do álcool e do tabaco), elas estão tolerantes a todos eles. De fato, a tolerância pode ser desenvolvida para alguns efeitos, enquanto a sensibilidade a outros aumenta – aumentos em sensibilidade a drogas são a **sensibilização** (Robinson, 1991). A terceira questão importante sobre a especificidade da tolerância a drogas é que ela não constitui fenômeno unitário. Ou seja, não há um mecanismo único por trás de todos os casos. Quando uma droga é administrada em doses ativas, muitos tipos de mudanças adaptativas podem ocorrer para reduzir os seus efeitos.

Dois categorias de mudanças são subjacentes à tolerância: mudanças metabólicas e funcionais. A tolerância a drogas por mudanças que reduzem a quantidade da que chega



aos sítios de ação é a **tolerância metabólica**. A tolerância por mudanças que reduzem a reatividade dos sítios de ação à droga é a **tolerância funcional**.

A tolerância a drogas psicoativas é amplamente funcional. A tolerância funcional a drogas psicoativas pode ser o resultado de vários tipos de modificações neurais. Por exemplo, a exposição a uma droga psicoativa pode reduzir o número de receptores para ela, diminuir a eficiência com a qual ela se liga aos receptores, ou ainda reduzir o impacto da sua ligação aos receptores sobre a atividade da célula.

■ Os efeitos da abstinência de drogas e a dependência física

Após quantidades significativas de determinada droga estarem no corpo por um período de tempo (vários dias), sua retirada repentina pode desencadear a **síndrome de abstinência**. Os efeitos da abstinência de drogas são quase sempre o oposto dos efeitos iniciais. A abstinência de drogas anticonvulsivantes, muitas vezes, desencadeia convulsões. Já a abstinência de pílulas para dormir, muitas vezes, produz insônia. Indivíduos que sofrem reações de abstinência quando param de tomar uma droga são considerados **fisicamente dependentes**.

O fato de os efeitos da abstinência serem frequentemente opostos aos efeitos iniciais da droga sugere que eles podem ser produzidos pelas mesmas modificações neurais que levam à tolerância (ver Figura 15.2). Segundo essa teoria, a exposição a determinada droga produz modificações compensatórias no sistema nervoso, que compensam os efeitos e produzem tolerância. Então, quando a droga é eliminada do corpo, essas mudanças neurais compensatórias, sem a droga para compensá-las, manifestam-se como sintomas de abstinência opostos aos efeitos iniciais.



A tolerância a drogas provoca mudança para a direita na curva dose-resposta. Portanto,

- 1 Em sujeitos tolerantes, a mesma dose produz menos efeito
- 2 Em sujeitos tolerantes, uma dose maior é necessária para produzir o mesmo efeito

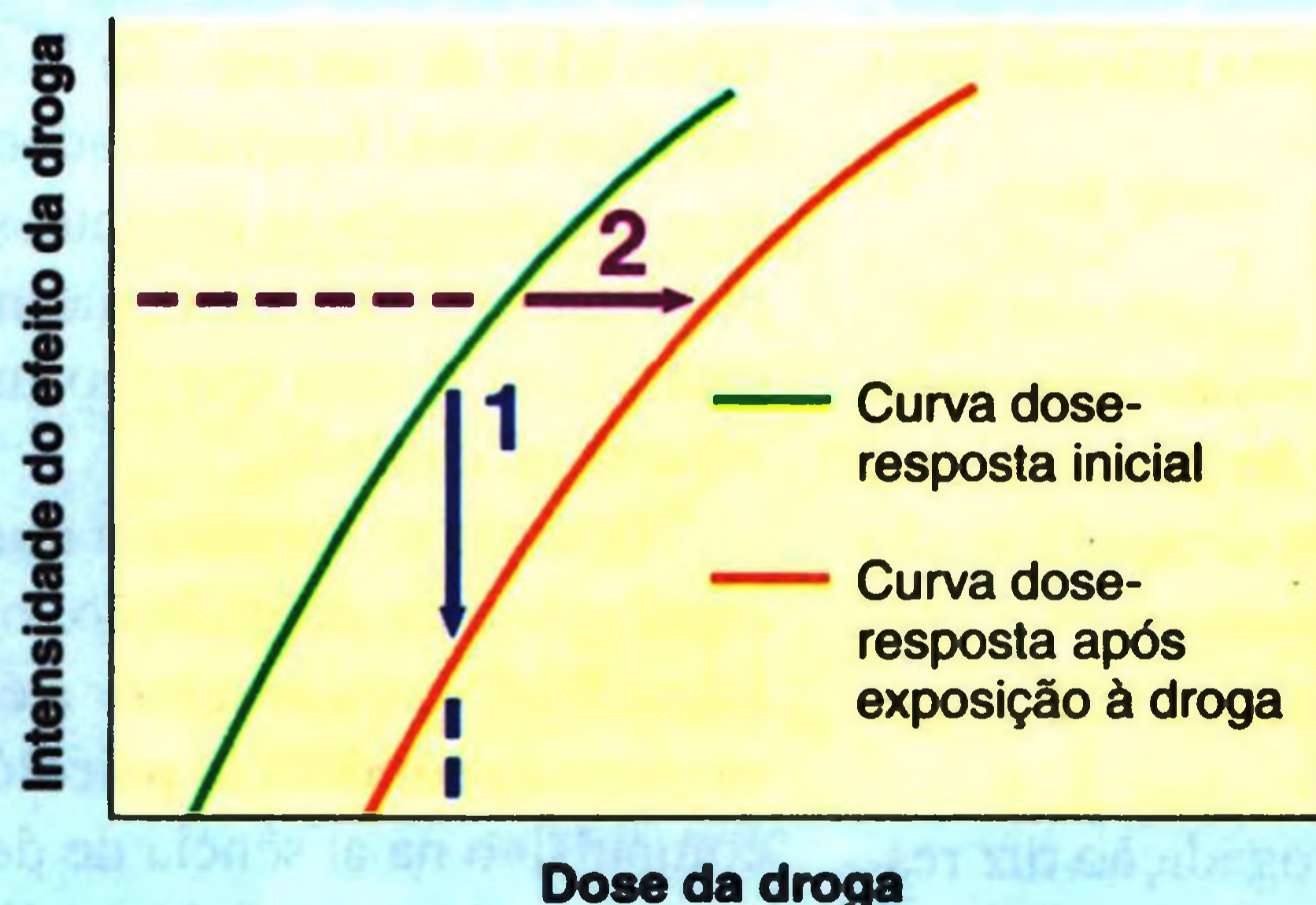


Figura 15.1 Tolerância a drogas: deslocamento da curva dose-resposta para a direita, como resultado de exposição à droga.

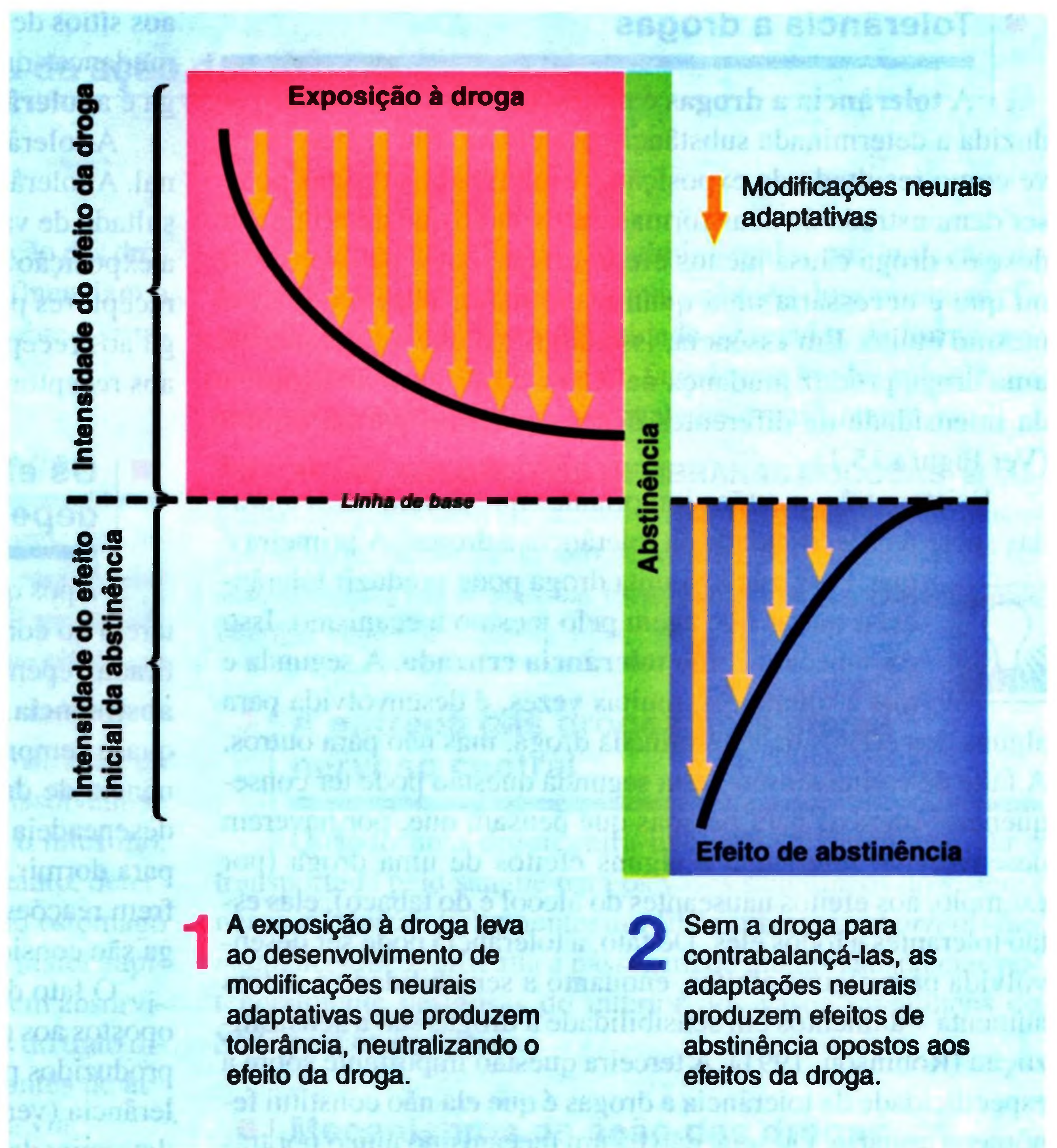


Figura 15.2 Relação entre a tolerância a drogas e os efeitos da abstinência. As mesmas se desenvolvem mudanças adaptativas que em resposta à exposição a drogas e produzem tolerância manifestam-se como efeitos da abstinência quando a droga é removida. À medida que se desenvolvem mudanças neurofisiológicas, a tolerância aumenta. Quando elas diminuem, a gravidade dos efeitos da abstinência decresce.

A gravidade dos sintomas de abstinência depende da droga, da duração e do grau da exposição, além da velocidade em que ela é retirada do corpo. De modo geral, uma exposição mais longa a doses maiores, seguida por uma retirada mais rápida, produz efeitos de abstinência maiores.

■ O que é drogadição?

Os drogaditos são usuários habituais de drogas, mas nem todos os usuários habituais são drogaditos. Os **drogaditos** são aqueles usuários habituais de drogas que continuam a usar apesar de seus efeitos adversos sobre sua saúde e vida social e apesar de seus esforços repetidos para parar.

A maior confusão sobre a natureza da drogadição diz respeito a sua relação com a dependência física. Muitas pessoas consideram os dependentes como pessoas que caíram no círculo vicioso do uso da droga – sintomas da abstinência e mais uso da droga para combater os sintomas da abstinência. Embora atraente em sua

simplicidade, tal concepção da dependência está errada. Os dependentes, às vezes, tomam drogas para prevenir ou aliviar sintomas da abstinência, mas esse raramente é o principal fator motivador de seu uso. Se fosse, eles poderiam ser facilmente curados, sendo hospitalizados por alguns dias, até que os sintomas da abstinência diminuíssem. Contudo, a maioria dos dependentes retoma o uso, mesmo após meses de abstinência forçada. Essa é uma questão importante e será revisitada mais adiante no capítulo.

Quando se acreditava que a dependência física era a principal causa da drogadição, o termo *dependência psicológica* foi cunhado para se referir a exceções a essa regra geral. Dizia-se que a **dependência psicológica** era a causa de qualquer uso compulsivo na ausência de dependência física. Todavia, agora está mais claro que a dependência física não é o principal fator motivacional da drogadição. Por conta disso, há pouca necessidade de constituir categoria especial de dependência psicológica (ver Leshner, 1997).



15.2

O papel da aprendizagem na tolerância às drogas e sua abstinência

Importante linha de pesquisa psicofarmacológica mostrou que a aprendizagem desempenha papel importante na tolerância às drogas e em sua abstinência. Essa pesquisa tem contribuído substancialmente para a compreensão da tolerância e da abstinência. Seu impacto, porém, tem sido muito mais amplo: ela estabeleceu que esforços para compreender os efeitos de drogas psicoativas sem considerar a experiência e o comportamento dos sujeitos apenas conseguirão respostas parciais.

A pesquisa sobre o papel da aprendizagem na tolerância às drogas tem-se concentrado em três fenômenos: a tolerância contingente, a tolerância condicionada e os efeitos condicionados da abstinência. Esses fenômenos são discutidos nas seguintes subseções.

■ Tolerância contingente às drogas

A **tolerância contingente às drogas** refere-se a demonstrações de que a tolerância se desenvolve apenas em relação aos efeitos das drogas realmente experimentadas. A maioria dos estudos da tolerância contingente emprega o **modelo antes e depois**. Em experimentos com antes e depois, dois grupos de sujeitos recebem a mesma série de injeções de drogas e a mesma série de testes repetidos. Os indivíduos de um grupo recebem a droga antes de cada teste da série e os do outro grupo após o teste. Ao final do experimento, todos recebem a mesma

dose, seguida pelo teste, para comparar o grau em que a droga afeta o desempenho nos dois grupos.

Meus colaboradores e eu (Pinel, Mana e Kim, 1989) usamos o modelo antes e depois para estudar a tolerância contingente ao efeito anticonvulsivante do álcool. Em nosso estudo, dois grupos de ratos receberam exatamente o mesmo regime de injeções de álcool: uma injeção a cada dois dias enquanto durou o experimento. Na fase de desenvolvimento da tolerância, os ratos de um grupo receberam cada injeção de álcool uma hora antes de uma estimulação moderada do corpo amigdalóide, de modo que o efeito anticonvulsivante do álcool fosse experimentado em cada teste. Os ratos do outro grupo receberam suas injeções uma hora após cada estimulação, de modo que o efeito anticonvulsivante não fosse experimentado. Ao final do experimento, todos receberam uma injeção-teste de álcool, seguida uma hora depois por estimulação convulsivante, para que a tolerância ao efeito anticonvulsivante do álcool pudesse ser comparada nos dois grupos. Conforme ilustra a Figura 15.3, os ratos que receberam álcool em cada teste antes da estimulação tornaram-se quase totalmente tolerantes ao efeito anticonvulsivante do álcool, ao passo que aqueles que receberam as mesmas injeções e estimulações na ordem inversa não desenvolveram nenhum tipo de tolerância ao efeito anticonvulsivante do álcool. A tolerância contingente às drogas foi demonstrada para muitos outros efeitos em muitas espécies (ver Poulos e Cappell, 1991).

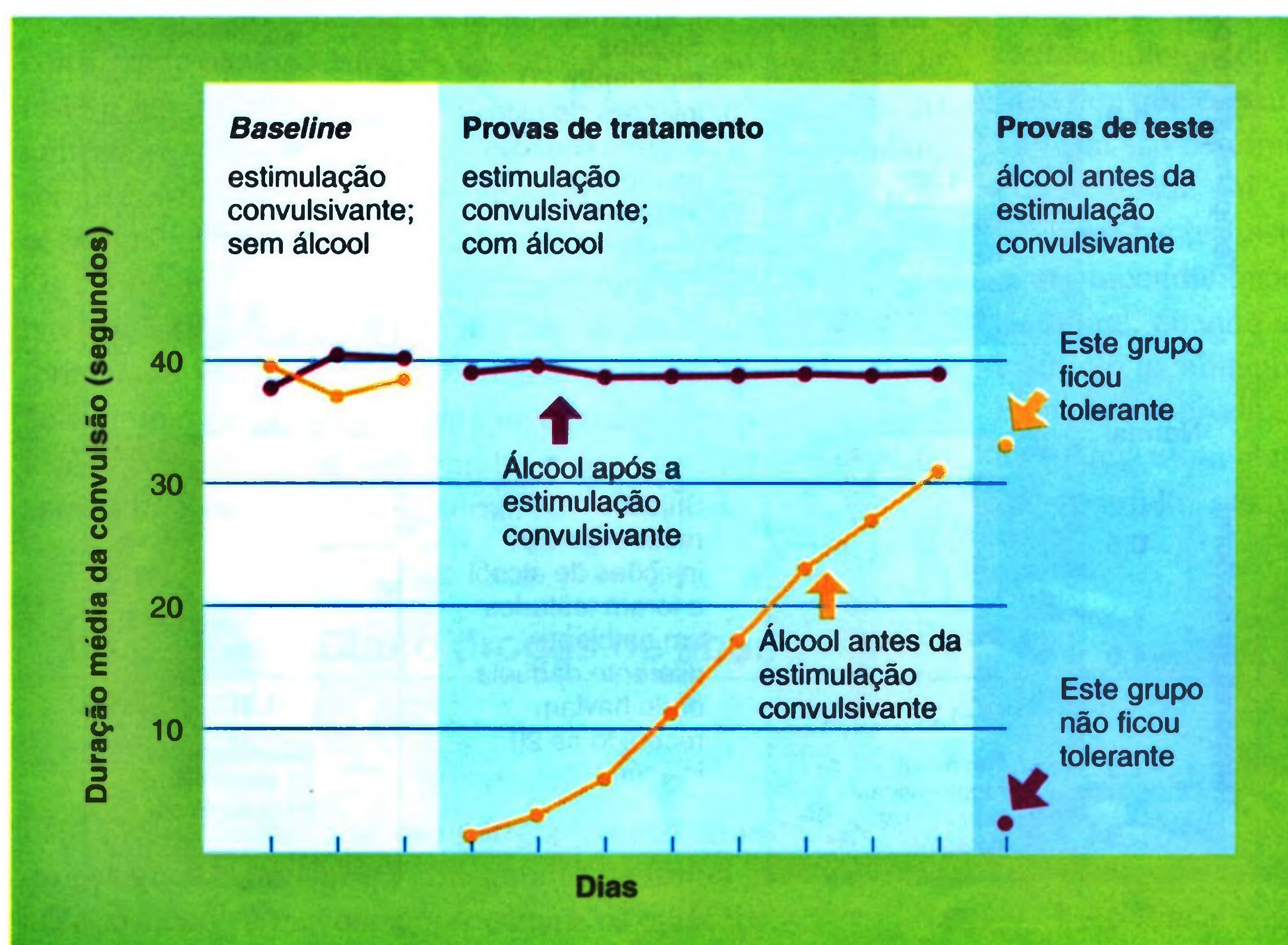


Figura 15.3 Tolerância contingente ao efeito anticonvulsivante do álcool. Os ratos que receberam álcool em cada teste *antes* de estimulação convulsivante tornaram-se tolerantes ao seu efeito anticonvulsivante. Os que receberam as mesmas injeções *depois* da estimulação convulsivante não ficaram tolerantes. (Adaptada de Pinel, Mana e Kim, 1989.)

■ Tolerância condicionada às drogas

Enquanto os estudos de tolerância contingente concentram-se no que os sujeitos fazem quando estão sob influência de drogas, os estudos de tolerância condicionada concentram-se nas situações de uso. A **tolerância condicionada às drogas** refere-se a demonstrações dos efeitos de tolerância expressos em sua forma máxima apenas quando a droga é administrada na mesma situação anterior (ver Mitchell, Basbaum e Fields, 2000; Weise-Kelley e Siegel, 2001).

Em uma demonstração da tolerância condicionada às drogas (Crowell, Hinson e Siegel, 1981), dois grupos de ratos receberam 20 injeções de álcool e 20 injeções de solução salina em seqüência alternada de uma injeção a cada dois dias. A única diferença entre os dois grupos era que os ratos em um grupo receberam 20 injeções de



salina no biotério e as 20 injeções de álcool em uma sala diferente, enquanto os do outro grupo receberam o álcool no biotério e as injeções de salina na sala de teste. Ao final do período de injeções, a tolerância de todos os ratos aos efeitos *hipotérmicos* (de reduzir a temperatura) do álcool foi avaliada em ambos ambientes. Conforme a Figura 15.4 ilustra, foi observada tolerância apenas quando os ratos receberam injeções no ambiente que havia sido anteriormente pareado com a administração de álcool. Houve dúzias de outras demonstrações de *tolerância a drogas com especificidade situacional*: o efeito é grande, confiável e geral.

A especificidade situacional da tolerância a drogas levou Siegel e colaboradores a propor que os drogaditos podem ser

particularmente susceptíveis aos efeitos letais de uma *overdose* de quando a droga é administrada em novo contexto. Sua hipótese é de que os drogaditos ficam tolerantes quando administram a droga repetidamente no mesmo ambiente e, como resultado, começam a tomar doses cada vez maiores para contrabalançar a diminuição nos seus efeitos. Então, se ele administra a dose grande normal em situação diferente, os efeitos da tolerância não estão presentes para contrabalançar os efeitos da droga. Com isso, manifesta-se um risco maior de morte por *overdose*. Em apoio a essa hipótese, Siegel e colaboradores (1982) verificaram que muito mais ratos tolerantes à heroína morreram após alta dose administrada em ambiente novo do que em seu ambiente habitual. A heroína mata suprimindo a respiração.

Das várias teorias notáveis propostas para explicar a especificidade situacional da tolerância a drogas (ver Baker e Tiffany, 1985; Eikelboom e Stewart, 1982; Paletta e Wagner, 1986), a teoria de Siegel foi a mais influente. Siegel considera cada episódio de administração de drogas como um experimento de condicionamento pavloviano, em que vários estímulos ambientais que predizem regularmente a administração da droga (bares, banheiros, agulhas, outros viciados) são condicionados. Assim, os efeitos da droga são estímulos incondicionados. O pressuposto central da teoria sustenta que os estímulos condicionados predizem a administração da droga e também passam a evocar respostas condicionadas opostas aos efeitos incondicionados. Siegel denominou essas respostas condicionais opostas hipotéticas de **respostas compensatórias condicionadas**. Segundo a teoria, à medida que os estímulos que

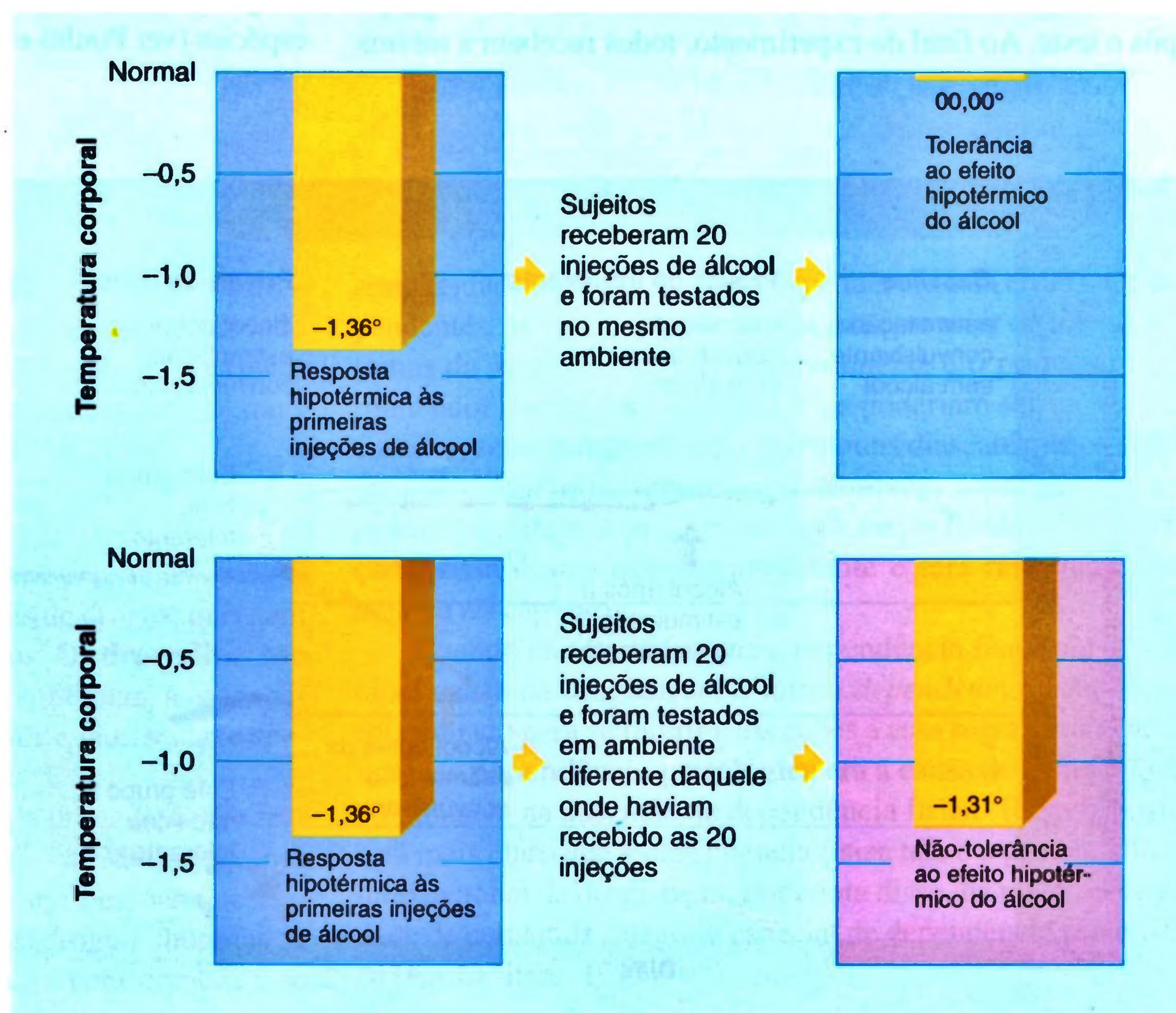


Figura 15.4 A especificidade situacional da tolerância aos efeitos hipotérmicos do álcool. (Adaptada de Crowell e cols., 19^o i.)

predizem repetidamente os efeitos de determinada droga passam a evocar respostas compensatórias condicionadas cada vez maiores, eles contrabalançam mais os efeitos incondicionados e produzem tolerância específica daquela situação.

Embora possa ser desenvolvida tolerância para muitos efeitos de drogas, às vezes ocorre o oposto – sensibilização. A *sensibilização a drogas*, como a tolerância, pode ser específica de situações (ver Arvanitogiannis, Sullivan e Amir, 2000). Por exemplo, Anagnostaras e Robinson (1996) demonstraram a especificidade situacional da sensibilização aos efeitos estimulantes motores da anfetamina. Eles verificaram que 10 injeções de anfetamina, uma a cada três ou quatro dias, aumentavam muito a capacidade da anfetamina de acelerar a atividade motora de ratos, mas somente quando os ratos recebiam injeções e eram testados no mesmo ambiente em que haviam experimentado as injeções anteriores de anfetamina.

■ Efeitos condicionados de abstinência

Como você aprendeu, a teoria de Siegel da resposta compensatória condicionada sugere que, quando uma droga é administrada repetidamente no mesmo ambiente, ele começa a eliciar respostas que contrabalançam os efeitos e levam ao desenvolvimento de tolerância. Uma predição dessa teoria é que, na ausência da droga, o ambiente em que a droga costuma ser consumida produz efeitos opostos aos efeitos originais. Os efeitos da abstinência elevados pelo ambiente ou por outras pistas associadas à droga são **efeitos condicionados de abstinência**.

Existem muitas demonstrações dos efeitos condicionados de abstinência. Krank e Perkins (1993) administraram duas injeções por dia a três grupos de ratos. Um grupo recebeu uma injeção de morfina por dia em um ambiente de teste diferenciado e uma injeção de solução salina em suas gaiolas; outro grupo recebeu injeções de solução salina no ambiente de teste e morfina nas gaiolas; o terceiro grupo recebeu injeções de solução salina no ambiente de teste e nas gaiolas. Após 10 dias de injeções (isto é, após 20 aplicações), as injeções foram interrompidas. Os ratos, então, foram colocados no ambiente de teste diferenciado. Suas reações condicionadas da abstinência de morfina foram avaliadas. Os resultados são apresentados na Figura 15.5. Os ratos que haviam recebido injeções de morfina no ambiente de teste diferenciado apresentaram quantidade substancialmente maior de sintomas de abstinência do que os que haviam recebido injeções de morfina em suas gaiolas e dos que haviam recebido apenas injeções de solução salina.



15.3

Cinco drogas de abuso

Esta seção concentra-se nos perigos do uso crônico de cinco drogas que costumam ser consumidas de forma abusiva: o tabaco, o álcool, a maconha, a cocaína e os opiáceos.

■ Drogas e condicionamento

Em qualquer situação em que drogas sejam administradas de forma repetida, efeitos condicionados tornam-se inevitáveis. Por isso é particularmente importante compreendê-los. Entretanto, a maioria das teorias do condicionamento de drogas apresenta um problema sério: elas têm dificuldade para prever a direção dos efeitos condicionados. Por exemplo, a teoria de Siegel da resposta compensatória condicionada prediz que os efeitos condicionados de drogas sempre serão opostos aos não-condicionados. Há, no entanto, casos documentados em que estímulos condicionados produzem respostas semelhantes às da droga.



Ramsay e Woods (1997) afirmam que grande parte da confusão em relação aos efeitos condicionados das drogas parte de uma má compreensão do condicionamento pavloviano. Em particular, eles criticam o pressuposto comum de que o estímulo incondicionado em um experimento com tolerância a drogas é a droga e esta resposta incondicionada a qualquer mudança na fisiologia ou no comportamento que o experimentador esteja registrando. Eles argumentam, ao contrário, que o estímulo incondicionado (isto é, o estímulo ao qual o sujeito reage reflexivamente) é a perturbação do funcionamento neural produzida diretamente pela droga. Postulam, ainda, que as respostas incondicionadas são as várias reações compensatórias mediadas pelo sistema nervoso àquele estímulo incondicionado.

Essa mudança em perspectiva faz uma grande diferença. No experimento de tolerância ao álcool, realizado por Crowell e colaboradores (1981) descrito anteriormente, o álcool foi designado como o estímulo incondicionado e a hipotermia resultante como a resposta incondicionada. Em vez disso, Ramsay e Woods argumentariam que o estímulo incondicionado era a hipotermia produzida diretamente pela exposição ao álcool, ao passo que as mudanças compensatórias, que tendiam a contrabalançar as reduções na temperatura corporal eram as respostas incondicionadas. O importante em relação a tudo isso é que, uma vez que o estímulo incondicionado e a resposta incondicionada são determinados, é fácil prever a direção da resposta condicionada em qualquer experimento de condicionamento de drogas: a resposta condicionada sempre é semelhante à resposta incondicionada. Além disso, Ramsay e Woods afirmariam que, quando a resposta incondicionada contrabalança o estímulo incondicionado, como normalmente ocorre, o condicionamento produz tolerância. À medida que a resposta incondicionada aumenta o estímulo incondicionado, o condicionamento produz sensibilização.

■ Tabaco

Ao fumar um cigarro, a **nicotina** – o principal ingrediente psicoativo do tabaco – e por volta de outras 4 mil substân-

Efeitos da abstinência de morfina

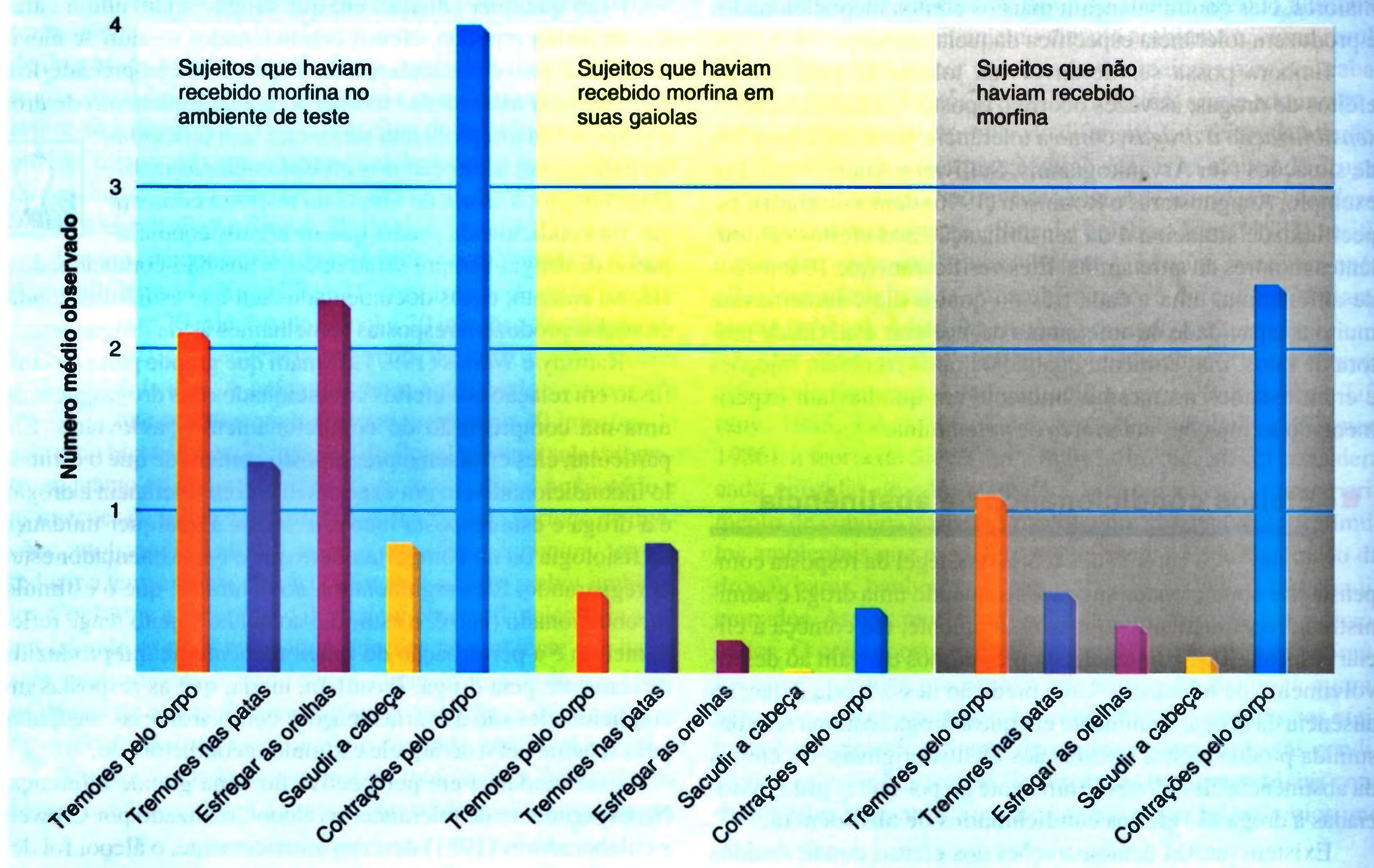


Figura 15.5 Efeitos condicionados da abstinência de morfina em ratos. O fato de serem colocados em um ambiente em que já haviam experimentado os efeitos da morfina produziu efeitos de abstinência em ratos. (Adaptada de Krank e Perkins, 1993.)

cias, chamadas coletivamente de *alcatrão*, são absorvidas pelos pulmões. Aproximadamente, 76 milhões de norte-americanos consumiram nicotina nos últimos 30 dias.*

Como se desenvolve tolerância considerável a alguns dos efeitos imediatos do tabaco, os efeitos de um cigarro em fumantes e não-fumantes podem ser bastante diferentes. Os não-



* N. de R.T. Os dados referem-se ao consumo nos 30 dias anteriores à pesquisa.

fumantes, muitas vezes, respondem a algumas baforadas de um cigarro com várias combinações de náusea, vômitos, tosse, suor, cólicas abdominais, tontura e diarreia. Em contraste, os fumantes relatam que ficam mais relaxados, mais alertas e com menos fome após um cigarro.

Não há dúvidas de que as pessoas que fumam bastante são dependentes de droga, em todos os sentidos da expressão (Jones, 1987). O desejo compulsivo pela droga, a principal característica definidora da adicção, é facilmente observado em qualquer fumante habitual sem cigarros ou forçado pelas circunstâncias a ficar sem fumar por algumas horas. Além disso, fumantes habituais que param de fumar experimentam vários efeitos da abstinência, como depressão, ansiedade, inquietação, irritabilidade, constipação e dificuldades para dormir e concentrar-se.

Cerca de 70% de todas as pessoas que experimentam cigarros ficam dependentes – este número é bem maior do que os 10% para o álcool e 30% para a heroína. Os estudos com gêmeos (Lerman e cols., 1999; True e cols., 1999) indicam que a dependência de nicotina tem um componente genético importante. A estimativa de herdabilidade é de aproximadamente

65%. Além disso, apenas cerca de 20% de todas as tentativas de parar de fumar são bem-sucedidas por dois anos ou mais (Schelling, 1992). Você consegue pensar em outra droga psicoativa auto-administrada de forma quase contínua – até mesmo quando os dependentes estão caminhando pela rua?

As conseqüências do uso de tabaco a longo prazo são alarmantes. A **síndrome do fumante** é caracterizada por dores no peito, dificuldades para respirar, chiados no peito, tosse e maior suscetibilidade a infecções do trato respiratório. Os fumantes crônicos são muito suscetíveis a várias doenças pulmonares potencialmente letais, incluindo pneumonia, *bronquite* (inflamação crônica dos bronquíolos dos pulmões), *enfisema* (perda de elasticidade do pulmão devido à irritação crônica) e câncer de pulmão. Embora o risco aumentado de câncer de pulmão seja o que recebe mais publicidade, o hábito de fumar também aumenta o risco de câncer na laringe, na boca, no esôfago, nos rins, no pâncreas, na bexiga e no estômago. Os fumantes também apresentam risco maior de desenvolver doenças cardiovasculares, que podem culminar em um ataque cardíaco ou AVC. Aproximadamente 450.000 norte-americanos morrem a cada ano de doenças relacionadas com o cigarro.

Muitos fumantes alegam que fumam apesar dos efeitos adversos porque o cigarro reduz a tensão. Contudo, os fumantes, na verdade, são mais tensos do que os não-fumantes: seus níveis de tensão são razoavelmente normais enquanto estão fumando, mas aumentam bastante entre um cigarro e outro. Assim, o aparente efeito relaxante do cigarro apenas reflete a reversão temporária do estresse causado pela dependência (ver Parrott, 1999).

Pessoas que sofrem da doença de Buerger dão um exemplo chocante do poder adictivo da nicotina. A **doença de Buerger** afeta os vasos sanguíneos, especialmente os que suprem as pernas. Eles se contraem sempre que a nicotina entra na corrente sanguínea:

Se um paciente com esse problema continua a fumar, ele pode ter gangrena. Primeiramente, alguns dedos dos pés podem ser amputados, depois um pé, à altura do tornozelo, depois a perna, no joelho e, finalmente, no quadril. Em algum ponto ao longo dessa terrível progressão, a gangrena pode atacar a outra perna. Os pacientes são avisados de que parar de fumar é a única forma de deter a marcha inexorável da gangrena ao longo das pernas. Ainda assim, cirurgiões relatam que não é incomum encontrar-se um paciente com a doença de Buerger fumando vigorosamente em seu leito de hospital após a segunda ou terceira operação de amputação. (Brecher, 1972, p. 215-216)

Os efeitos adversos da fumaça de cigarro infelizmente não se restringem aos fumantes. Nos dias atuais, existem fortes evidências de que indivíduos que moram ou trabalham com fumantes têm mais probabilidade de desenvolver doenças cardíacas e câncer do que os outros. Até bebês por nascer são vulneráveis: fumar durante a gravidez aumenta a probabilidade de perder o bebê, de ele nascer morto ou de morte prematura. Os níveis de nicotina no sangue de crianças amamentadas no peito, em geral, são maiores do que os de suas mães fumantes.

■ Álcool

Aproximadamente 104 milhões de norte-americanos consumiram álcool nos últimos 30 dias, dos quais 13 milhões são alcoólatras, e mais de 100.000 morrem a cada ano por doenças e acidentes relacionados com o álcool. O álcool está envolvido em aproximadamente 3% de todas as mortes nos Estados Unidos, incluindo mortes por defeitos inatos, doenças, acidentes e violência.

Como as moléculas do álcool são pequenas e solúveis em gordura e água, elas invadem todas as partes do corpo. O álcool é classificado como um **depressor** porque, em doses moderadas a altas, deprime os disparos neurais. Entretanto, em doses baixas, ele estimula os disparos neurais e facilita interações sociais. A dependência de álcool tem componente genético importante (McGue, 1999): as estimativas de herdabilidade são de aproximadamente 55%.

Com doses moderadas, o indivíduo que bebe experimenta vários graus de comprometimento das habilidades cognitivas, perceptuais, verbais e motoras, assim como perda de controle, que pode levar a várias ações socialmente inaceitáveis. Doses altas provocam perda de consciência e, se os níveis no sangue atingirem 0,5%, há risco de morte por depressão da respiração. O rubor facial característico da intoxicação por álcool é produzido pela dilatação de vasos sanguíneos da pele, que aumenta a quantidade de calor perdida pelo sangue para o ar e leva à diminuição na temperatura corporal (*hipotermia*). O álcool também é *diurético*, ou seja, aumenta a produção de urina pelos rins.

O álcool, como muitas drogas adictivas, produz tolerância e dependência física. O fígado de bebedores pesados metaboliza o álcool mais rapidamente do que o de indivíduos que não bebem, mas esse aumento em eficiência metabólica contribui pouco para a tolerância ao álcool. A maior parte da tolerância ao álcool é funcional. A retirada do álcool freqüentemente produz uma síndrome de abstinência moderada, com dor de cabeça, náusea, vômito e tremor, conhecida como *ressaca*.

A síndrome completa de abstinência de álcool consiste de três fases. A primeira começa por volta de cinco a seis horas após a cessação de um longo período de bebedeiras e é carac-



terizada por tremores, agitação, dor de cabeça, náusea, vômitos, cólicas abdominais, muito suor e, às vezes, alucinações. A característica que define a segunda fase, entre 15 e 30 horas após parar de beber, é uma atividade convulsiva. A terceira fase, que começa um ou dois dias após parar de beber e dura três ou quatro dias, chama-se *delirium tremens*, caracterizado por alucinações perturbadoras, ilusões bizarras, agitação, confusão, *hipertermia* (temperatura alta) e *taquicardia* (batimentos cardíacos acelerados). A convulsão e o *delirium tremens* produzidos pela abstinência do álcool podem ser letais.

O álcool ataca quase todos os tecidos do corpo (ver Anderson e cols., 1993). O seu consumo crônico produz danos cerebrais extensos (Hayakawa e cols., 1992) e, como você viu no Capítulo 1, a **síndrome de Korsakoff** – transtorno neuropsicológico caracterizado por grave perda de memória, disfunção motora e sensorial e *demência* (deterioração intelectual) grave. O consumo crônico também causa escarificação, ou **cirrose**, no fígado, a principal causa de morte entre indivíduos que bebem muito. O álcool desgasta os músculos do coração e, assim, aumenta o risco de ataque cardíaco. Ele irrita o revestimento do trato digestivo e, dessa forma, aumenta o risco de câncer de boca e hepático, úlceras estomacais, *pancreatite* (inflamação do pâncreas) e *gastrite* (inflamação do estômago). E não devemos esquecer a carnificina que ele produz em nossas estradas e lares. (Esse efeito devastador sobre as famílias de alcoolistas foi-me enfatizado por um aluno que havia crescido com um pai alcoólatra, e que solicitou que eu ressaltasse este efeito adverso.)

Como a nicotina, o álcool penetra na membrana placentária e atinge o feto. O resultado é que os filhos de mães que consomem quantidades substanciais de álcool durante a gravidez podem desenvolver **síndrome do alcoolismo fetal**. A criança com essa síndrome sofre de alguns ou todos os seguintes sintomas (Streissgarth e cols., 1999): dano cerebral, deficiência mental, má coordenação, pouco tônus muscular, baixo peso ao nascer, crescimento retardado e/ou deformidades físicas. O período de vulnerabilidade à síndrome do alcoolismo fetal corresponde ao estágio de desenvolvimento da *sinaptogênese*, que começa por volta dos seis meses após a concepção.

O álcool afeta o cérebro de muitas maneiras. Ele reduz o fluxo de íons cálcio para dentro dos neurônios, atuando sobre os canais de cálcio; interfere no sistema de segundo mensageiro no interior dos neurônios e perturba as transmissões GABAérgica e glutaminérgica (ver Ikonomidou e cols., 2000).

■ Maconha

Maconha é o nome que costuma ser dado às folhas e flores secas da *Cannabis sativa* – a planta do cânhamo. Aproximadamente, dois milhões de norte-americanos usaram maconha nos últimos 30 dias. O modo de consumo usual é fumar as folhas em um *baseado* (cigarro de maconha) ou cachimbo, mas ela também é eficaz quando ingerida por via oral, se for assada em um substrato rico em óleo, como um *brownie* de chocolate, para promover a absorção do trato gastrointestinal.

Os efeitos psicoativos da maconha são amplamente atribuídos ao **THC** (delta-9-tetrahidrocannabinol). Todavia, a ma-

conha contém mais de 80 *canabinóides* (substâncias da mesma classe que o THC), que também podem ser psicoativos (ver Kephalas e cols., 1976). A maioria dos canabinóides são encontrados em uma resina pegajosa que cobre as folhas e flores da planta. Ela pode ser extraída e seca para formar um material escuro e semelhante à cortiça, o **haxixe**. Este pode ser processado e transformado em um produto extremamente potente, o *óleo de haxixe*.

Registros escritos do uso de maconha datam de 6.000 anos na China, onde seu caule era usado para fazer cordas, suas sementes eram consumidas como grãos e suas folhas e flores por seus efeitos psicoativos e medicinais.

Na Idade Média, o cultivo da *cannabis* se espalhou do Oriente Médio para a Europa Ocidental, sendo que na Europa a planta era cultivada principalmente para a fabricação de cordas. Suas propriedades psicoativas foram esquecidas. No período do imperialismo europeu, havia grande demanda de cordas para os barcos a vela. Em 1611, as colônias norte-americanas responderam a essa demanda, cultivando *cannabis* como um produto lucrativo. George Washington foi um dos mais destacados plantadores de *cannabis*.

A prática de fumar as folhas da *Cannabis sativa* e a própria palavra *maconha* parecem haver sido introduzidas no sul dos Estados Unidos na primeira parte do século XX por imigrantes mexicanos. A droga, então, gradualmente tornou-se popular entre alguns subgrupos, como os pobres em guetos urbanos e músicos de jazz. Em 1926, foi publicado um artigo em um jornal de Nova Orleans, expondo a “ameaça da maconha”, e, logo, histórias semelhantes apareceram em jornais por todos os Estados Unidos com títulos como “A erva do diabo”, “A droga assassina” e “A loucura da maconha”. Falava-se à população que ela transformava pessoas normais em criminosos violentos e alucinados pela droga, que logo se tornavam viciados em heroína.

O resultado da representação errônea dos efeitos da maconha pela mídia norte-americana foi a criação de muitas leis contra a droga. Em muitos estados, ela foi classificada legalmente como um **narcótico** (termo legal para se referir aos opiáceos). A punição pelo seu uso era aplicada em função disso. Entretanto, a estrutura dos princípios ativos da maconha e seus efeitos comportamentais e fisiológicos não se parecem com os de outros narcóticos. Assim, classificar a maconha co-



mo narcótico do ponto de vista legal é o mesmo que aprovar uma lei dizendo que o vermelho é verde.

A popularização do hábito de fumar maconha entre a classe média e alta na década de 1960 estimulou grande programa de pesquisa. Ainda assim, existe confusão considerável sobre a maconha entre as pessoas amenas. Uma das dificuldades em caracterizar os seus efeitos é que eles são sutis, difíceis de mensurar e bastante influenciados pela situação social:

Em doses baixas “sociais”, o indivíduo intoxicado pode experimentar aumento da sensação de bem-estar: agitação e hilaridade iniciais, seguidas por um estado vago de relaxamento; alteração nas percepções sensoriais, incluindo a expansão do tempo e do espaço e sentidos mais vívidos de tato, visão, olfato e audição; uma sensação de fome, especialmente desejo por doces e mudanças sutis na formação e expressão do pensamento. Para o observador alheio, um indivíduo nesse estado de consciência não parece visivelmente diferente. (National Commission on Marijuana and Drug Abuse, 1972, p. 68)

Embora os efeitos de doses sociais típicas de maconha sejam sutis, doses altas comprometem o funcionamento psicológico. A memória de curta duração é prejudicada, e a capacidade de realizar tarefas que envolvam passos múltiplos para chegar a determinado objetivo diminui. A fala torna-se confusa e é difícil ter conversas significativas. Uma sensação de irrealidade, de intensificação emocional, de distorção sensorial e de problemas motores também são comuns. Contudo, mesmo após doses elevadas, uma batida inesperada na porta, muitas vezes, pode trazer de volta um comportamento que se assemelha razoavelmente ao normal.

À luz dos efeitos documentados da maconha, as antigas alegações de que ela desencadearia uma onda de crimes violentos nos jovens norte-americanos parecem absurdas. É difícil imaginar como alguém poderia acreditar que usuários de doses “sociais” habituais de maconha – risonhos, de olhos vermelhos, comilões e sonolentos seriam capazes de cometer atos criminosos violentos. De fato, a maconha na realidade refreia o comportamento agressivo (Tinkleberg, 1974).

Quais são os perigos do uso de maconha a longo prazo? Os principais problemas parecem ser respiratórios (ver Zimmer e Morgan, 1997). A minoria dos fumantes contínuos de maconha tende a apresentar déficits no funcionamento respiratório (Tilles e cols., 1986) e tem mais probabilidade de desenvolver tosse crônica, bronquite e asma (Abramson, 1974).

Alguns autores listam quatro outros efeitos adversos do uso regular de maconha. Contudo, em cada caso, as evidências são indiretas, inconsistentes ou incompletas (ver Mendelson, 1987). Primeiramente, houve relatos de que fumar maconha cronicamente reduz os níveis plasmáticos de *testosterona* em homens (Kolodny e cols., 1974). Os efeitos são pequenos. Inclusive, vários estudos não conseguiram replicá-los. Em segundo lugar, há sugestões de que a maconha pode influenciar o *sistema imunológico* de forma adversa, mas ainda está por ser demonstrado que os fumantes de maconha sejam mais suscetíveis a infecções do que os não-fumantes. Em

terceiro, como a *taquicardia* (frequência cardíaca rápida) é um dos efeitos da maconha, existem preocupações de que seu consumo possa causar problemas cardiovasculares. De novo, não existem evidências diretas para essa hipótese. Todavia, há evidências de que a maconha pode desencadear ataques em indivíduos que já tenham alguma patologia cardíaca. Em quarto lugar, muitas pessoas levantaram a hipótese de que o relaxamento produzido pela maconha poderia atingir proporções patológicas e produzir o que geralmente se chama de **síndrome amotivacional**. A evidência de que o uso ocasional de maconha causa síndrome amotivacional significativa não é forte (ver Mendelson e cols., 1976): não foi encontrada nenhuma diferença significativa entre as médias acadêmicas de fumantes e não-fumantes de maconha em um estudo com 2.000 universitários (Brill e Christie, 1974). Entretanto, parece provável que o uso continuado de maconha esteja associado a declínio em produtividade.

O potencial adictivo da maconha é baixo. A maioria das pessoas que usa maconha o faz ocasionalmente e restringe o uso após os 30 ou 40 anos de idade. A tolerância à maconha se desenvolve em períodos de uso prolongado (Babor e cols., 1975). Contudo, os sintomas da abstinência (náusea, diarreia, suores, calafrios, tremores, agitação, falta de sono) são muito raros, exceto em situações planejadas de laboratório, em que são administradas altas doses orais.

Alguns efeitos da maconha já se mostraram benéficos do ponto de vista clínico. Ela já foi usada, muitas vezes, ilegalmente, para bloquear a náusea de pacientes de câncer submetidos à quimioterapia e para estimular pacientes que perderam o apetite. A maconha também bloqueia convulsões (Corcoran, McCaughran e Wada, 1978), dilata os bronquíolos de asmáticos e diminui a gravidade de *glaucoma* (transtorno caracterizado pelo aumento na pressão do fluido dentro do olho), mas normalmente não é receitada para essas finalidades.

Como o THC é solúvel em gorduras, inicialmente pensava-se que ele influenciasse o cérebro, inserindo-se diretamente nas membranas nervosas. Contudo, hoje sabemos que o THC se conecta a receptores particularmente densos nos núcleos da base, no hipocampo, no cerebelo e no neocórtex (Howlett e cols., 1990). Presumivelmente, ele exerce a maior parte de seus efeitos por meio desse mecanismo. A clonagem do gene para o receptor de TCH (Matsuda e cols., 1990) desencadeou a busca por uma substância endógena semelhante ao THC, que se ligue ao receptor. Essa substância já foi isolada, sua estrutura foi caracterizada (Devane e cols., 1992) e chamada de *anandamida* (que significa “felicidade interna”). Sua função ainda é desconhecida (Di Marzo e cols., 1998).

Não posso terminar esta discussão sobre a maconha (*Cannabis sativa*) sem contar a seguinte história:

Você pode imaginar como eu fiquei surpreso quando meu colega foi até a porta dos fundos, abriu e gritou: “Sativa, aqui, Sativa, hora da janta”.

“De que você chamou o seu cachorro?”, perguntei enquanto ele voltava à sua cerveja.



“Sativa”, disse ele. “Os garotos a trouxeram. Acho que eles aprenderam na escola, uma deusa grega ou algo do gênero. Bonito, não é? É fácil de lembrar também: todos os garotos da rua parecem lembrar o seu nome”.

“É”, falei. “Muito bonito”.

■ Cocaína e outros estimulantes

Os **estimulantes** são drogas cujo principal efeito é produzir aumentos gerais na atividade neural e no comportamento. Embora todos os estimulantes tenham perfil de efeitos semelhante, eles diferem bastante em sua potência. A Coca-Cola é um estimulante comercial suave consumido por muitas pessoas em todo o mundo. Atualmente, sua ação estimulante é atribuída à *cafeína*, mas quando foi introduzida pela primeira vez, “a pausa que refresca” era uma verdadeira pancada na forma de pequenas quantidades de cocaína. A **cocaína** e seus derivados são os estimulantes mais consumidos de forma abusiva e, portanto, são o foco desta discussão.

A cocaína é preparada a partir das folhas da planta da coca, encontrada principalmente no Peru e na Bolívia. Por séculos, um extrato cru, a *pasta de coca*, tem sido extraído diretamente das folhas e ingerido. Atualmente, é mais comum tratar a pasta da coca e extrair *cloridrato de cocaína*, o terrível pó branco chamado simplesmente de cocaína e cheirado ou injetado. O cloridrato de cocaína pode ser convertido para sua forma básica fervendo-o em uma solução de bicarbonato de sódio até que a água evapore. O resíduo impuro desse processo é o **crack**, uma forma barata, potente e fumável de cocaína. O *crack* tornou-se rapidamente a forma preferida da droga para muitos usuários de cocaína. Contudo, como é impuro, variável e fumado, ele é difícil de estudar. A maior parte das pesquisas sobre os derivados da cocaína concentra-se no cloridrato de cocaína puro. Aproximadamente, 1,5 milhões de norte-americanos usaram cocaína ou *crack* nos últimos 30 dias.

O cloridrato de cocaína é um anestésico local eficaz e já foi amplamente prescrito para essa função, até ser suplantado por análogos sintéticos como a *procaína* e a *lidocaína*. Todavia, não são as ações anestésicas da cocaína que interessam a seus usuários. As pessoas comem, fumam, cheiram ou inje-



tam a cocaína ou seus derivados para experimentar os seus efeitos psicológicos. Os usuários relatam ser arrebatados por uma onda de bem-estar. Eles se sentem confiantes, alertas, enérgicos, amigáveis, extrovertidos, inquietos e falantes, e têm menos fome e sono do que o usual.

Como o álcool, o cloridrato de cocaína é frequentemente consumido em *porres* (ver Gawin, 1991). Os dependentes de cocaína tendem a participar das chamadas **farras de cocaína**, em que níveis extremamente elevados de consumo são mantidos por períodos de um ou dois dias. Durante uma farras de cocaína, os usuários tornam-se cada vez mais tolerantes a seus efeitos euforizantes. Assim, doses cada vez maiores são administradas. A farras, em geral, termina quando a cocaína acaba ou quando ela começa a ter efeitos tóxicos sérios.

Níveis extremamente altos no sangue são atingidos durante as farras de cocaína. Os resultados geralmente incluem falta de sono, tremores, náusea e comportamento psicótico. A síndrome do comportamento psicótico, observada durante farras de cocaína, é chamada de **psicose cocaínica**. Ela se assemelha à *esquizofrenia paranóide* e já foi diagnosticada erroneamente como tal.



Durante as farras de cocaína, há o risco de perda de consciência e morte por convulsões (Earnest, 1993), parada respiratória ou AVC (Kokkinos e Levine, 1993). Embora desenvolva-se tolerância à maioria dos efeitos da cocaína (euforia), a exposição repetida sensibiliza os indivíduos (isto é, torna-os ainda mais responsivos) aos seus efeitos motores e convulsivantes (ver Robinson e Berridge, 1993).

Cheirar cocaína pode causar lesões às membranas nasais e fumá-la pode prejudicar os pulmões, mas as duas vias são mais seguras do que a injeção endovenosa.

Embora seja extremamente adictiva, os efeitos da abstinência desencadeados pelo término abrupto de uma farras de cocaína são moderados (Miller, Summers e Gold, 1993). Os sintomas comuns da abstinência de cocaína incluem humor deprimido e insônia.

A cocaína facilita a transmissão catecolaminérgica. Ela o faz bloqueando a recaptção de *catecolaminas* (dopamina, norepinefrina e epinefrina) em neurônios pré-sinápticos. Seus efeitos sobre a transmissão dopaminérgica parecem desempenhar papel importante na mediação de seus efeitos euforizantes.

Existe uma confusão considerável sobre os efeitos da cocaína e seus derivados sobre fetos humanos. Logo após o uso do *crack* popularizar-se, as manchetes nos jornais começaram a proclamar que o uso dessa droga por mulheres grávidas era um grande problema: “Síndrome dos filhos do *crack* destrói os cérebros de uma geração”. Segundo as histórias, os filhos de mulheres usuárias de *crack* estavam nascendo com lesões cerebrais graves e problemas comportamentais. Como uma pessoa que pense, com algum conhecimento das complexidades da pesquisa biopsicológica (isto é, você) deveria reagir a uma alegação dessas?



Deve ficar claro que essas histórias transgridem uma das principais regras do pensamento científico: os estudos corre-

lacionais não podem proporcionar evidências inequívocas para conclusões causais. Nesse sentido, como as gestantes usuárias de *crack* também tendem a usar álcool, tabaco e outras drogas, a alimentar e cuidar menos de seus filhos do que as não-usuárias, a receber apoio médico deficiente e a mentir sobre seu consumo de drogas, a observação de problemas em seus filhos não pode ser atribuída de forma confiável à exposição do feto à cocaína. Mais de 100 estudos dos efeitos da exposição do feto à cocaína sobre o desenvolvimento cognitivo já foram realizados, muitos usando procedimentos estatísticos sofisticados e histoquímicos para identificar de modo confiável a quantidade de cocaína usada a partir da análise do cabelo dos bebês. E a conclusão apoiada em todo esse trabalho? A exposição fetal à cocaína causa déficits significativos no desenvolvimento cognitivo, mas eles são muito mais sutis do que se pensava anteriormente (Lester, LaGasse e Seifer, 1998). Por exemplo, as 375.000 crianças afetadas que nascem a cada ano nos Estados Unidos experimentam declínio médio de 3,26 pontos em QI.

A cocaína e seus vários derivados não são os únicos estimulantes consumidos de forma abusiva. A **anfetamina** e seus parentes também representam grandes problemas de saúde. Ela tem sido usada de forma ilícita desde a década de 1960 – e é normalmente consumida por via oral na forma potente chamada *d-anfetamina* (dextroanfetamina). Os efeitos da *d-anfetamina* são comparáveis aos da cocaína. Ela produz uma síndrome de psicose, chamada de *psicose anfetamínica*.

Na década de 1990, a *d-anfetamínica* foi superada como a principal droga anfetamínica por várias drogas relacionadas mais potentes. Uma delas é a *metanfetamina* (ver Cho, 1990). A metanfetamina é normalmente usada em sua forma ainda mais potente, fumável e cristalina. Outro parente potente da anfetamina é a *3,4-metilenedioximetanfetamina* (MDMA, ou *ecstasy*), que é tomado por via oral. Sabe-se relativamente pouco sobre os perigos específicos dessas drogas semelhantes à anfetamina. Contudo, tanto a metanfetamina quanto o *ecstasy* destroem os neurônios serotoninérgicos em modelos animais. Como é bastante utilizado na cultura “rave”, o *ecstasy* é, em geral, associado às conseqüências adversas do exercício exagerado na pista de dança: desidratação, exaustão, esgotamento muscular, superaquecimento e convulsões (Julien, 1996; Wills, 1997).

■ Os opiáceos: heroína e morfina

O **ópio** – seiva que exsuda das sementes da papoula – tem vários ingredientes psicoativos. Os mais notáveis são a **morfina** e a **codeína**, seu parente mais fraco. A morfina, a codeína e outras drogas que apresentam estruturas ou efeitos semelhantes são chamados de **opiáceos**. Os opiáceos têm claramente carácter Jekyll-e-Hyde.* Em seu lado de Dr. Jekyll, os opiáceos são únicos como **analgésicos**. Também são muito

eficazes no tratamento da tosse e da diarreia. Porém, infelizmente, o bondoso Dr. Jekyll traz consigo o maldoso Mr. Hyde – o risco de adicção.

Evidências arqueológicas sugerem que a prática de comer ópio tornou-se popular no Oriente Médio pouco antes de 4.000 a.C. e espalhou-se pela África, Europa e Ásia (ver Berridge e Edwards, 1981; Latimer e Goldberg, 1981). Três eventos históricos inflamaram o fogo da adicção de opiáceos. Em primeiro lugar, em 1644, o imperador da China banuiu o hábito de fumar cigarros. Então, muitos fumantes chineses experimentaram o ópio e gostaram. Como fumar ópio tem efeito maior sobre o cérebro do que comê-lo, muito mais pessoas tornaram-se adictos de ópio à medida que a prática de fumá-lo se espalhava lentamente para outros países. Em segundo, a morfina, o constituinte mais potente do ópio, foi isolada pela primeira vez em 1803 e tornou-se comercialmente disponível em 1830. Em terceiro lugar, a agulha hipodérmica foi inventada em 1856. Logo, soldados feridos (como os da Guerra Civil Norte-americana) foram apresentados à morfina por meio de uma agulha. Nessa época, a adicção de morfina ficou conhecido como *doença dos soldados*.

A maioria das pessoas se surpreende ao saber que até o começo do século XX o ópio era legalmente disponível e consumido em grande quantidade em muitas partes do mundo, inclusive na Europa e na América do Norte. O ópio era disponível em bolos, doces e vinhos, assim como numa variedade de produtos medicinais vendidos sem receita médica. Poções de ópio como *láudano* (uma mistura de ópio e álcool usada como analgésico), Elixir Paregórico e Elixir de Dover (usados como antidiarréicos e analgésicos) eram muito populares. Havia até mesmo poções de ópio para bebês, também vendidas sem receita médica. Embora não se pudesse comprar morfina pura sem receita médica no início do século XX, ela era receitada com tanta freqüência que a dependência de morfina era comum entre aqueles que podiam pagar por um médico.

A **Harrison Narcotics Act**, lei criada em 1914, tornou ilegal vender ou usar ópio, morfina ou cocaína nos Estados Unidos. Contudo, a lei não incluiu o opiáceo sintético **heroína**. A heroína havia sido sintetizada em 1870 pela adição de dois grupos acetil à molécula de morfina, que aumenta muito sua capacidade de penetrar na barreira hematoencefálica. Em 1898, a heroína era vendida pela Bayer Drug Company, disponibilizada livremente sem receita médica e era amplamente divulgada como uma superaspirina. Testes mostraram que era um analgésico mais potente do que a morfina e que tinha menos probabilidade de induzir náusea e vômitos. Além disso, a Bayer Drug Company, com base em evidências inconsistentes, alegava que a heroína não viciava. Por isso, ela não foi incluída no Harrison Narcotics Act.

A conseqüência dessa omissão foi que os dependentes de opiáceos nos Estados Unidos, proibidos pela lei de usar ópio ou morfina, voltaram-se para a heroína, muito mais potente e facilmente disponível. Em 1924, o Congresso dos Estados Unidos tornou ilegal possuir, vender ou usar heroína. Infelizmente, as leis criadas para acabar com a dependência de opiá-

* N. de R.T. *O médico e o monstro*, livro clássico de terror e suspense sobre a dualidade humana.

ceos no país não tiveram muito sucesso: calcula-se que 130 mil norte-americanos usam heroína atualmente, e o crime organizado floresce com os seus rendimentos.

O efeito dos opiáceos mais valorizado pelos usuários é o “barato” que se segue às injeções endovenosas. O “barato da heroína” (*heroin rush*) é a onda de intenso prazer abdominal orgásmico que evolui para um estado de euforia serena e letárgica. Muitos usuários de opiáceos, atraídos por esses efeitos prazerosos, começam a usar a droga com frequência cada vez maior. Então, quando atingem um ponto em que se mantêm drogados pela maior parte do tempo, desenvolvem tolerância e dependência física, que contribuem para o problema. A tolerância a opiáceos encoraja os dependentes a usar doses mais altas, drogas mais potentes (como a heroína) e vias mais diretas de administração (como injeções endovenosas). A dependência física aumenta a motivação para tomar a droga, que já é elevada.

Embora os opiáceos sejam muito adictivos, os riscos diretos da exposição crônica para a saúde são surpreendentemente pequenos. Os principais riscos são constipação, constrição das pupilas, irregularidade menstrual e redução da libido (interesse sexual). Muitos dependentes de opiáceos consomem heroína pura ou morfina por anos sem danos à saúde sérios. De fato, a de-



pendência de opiáceos é mais comum entre médicos, enfermeiros e dentistas do que entre outros profissionais (Brewster, 1986):

Um indivíduo tolerante e dependente de opiáceo, socialmente ou financeiramente capaz de obter um suprimento adequado de droga de boa qualidade, seringas e agulhas esterilizadas e a parafernália necessária, pode manter suas funções sociais e ocupacionais, manter boa saúde e sofrer pouca incapacitação séria como resultado da dependência. (Julien, 1981, p. 117)

Assim era o Dr. William Steward Halsted, um dos fundadores da faculdade de medicina da Johns Hopkins University e um dos cirurgiões mais brilhantes de sua época . . . conhecido como “o pai da cirurgia moderna”. Ainda assim, durante sua carreira, ele era dependente de morfina, fato que conseguiu esconder de todos, exceto de seus amigos mais íntimos. De fato, a única vez que o seu hábito lhe causou problemas foi quando ele estava tentando reduzir a dose. (McKim, 1986, p. 197)

A síndrome clássica de abstinência de opiáceos começa de 6 a 12 horas após a última dose. Os primeiros sinais de abstinência normalmente são aumento na agitação; o viciado começa a andar e mexer-se. Olhos lacrimosos, nariz escorrendo, bocejos e suores também são comuns nos primeiros estágios da abstinência de opiáceos. Então, o dependente frequentemente cai em sono agitado, que costuma durar várias horas. Após o sono acabar, os sintomas originais podem ser acompanhados, em casos extremos, por calafrios, arrepios, sudorese abundante, pele arrepiada, náusea, vômito, diarreia, câibras, dores, pupilas dilatadas, tremores e espasmos musculares. Os sintomas da abstinência de opiáceos normalmente são mais intensos no segundo ou terceiro dia após a última injeção. Por volta do sétimo dia, já terão desaparecido.

Os sintomas da abstinência de opiáceos não são insignificantes (ver Koob, Maldonado e Stinus, 1992), mas sua intensidade tem sido bastante exagerada. A abstinência de opiáceos é tão séria quanto um caso de gripe forte – muito longe das convulsões, do delírio e do risco de morte associados à abstinência do álcool:

A abstinência de opiáceos é provavelmente um dos aspectos mais mal-compreendidos do uso de drogas. Isso se dá por causa da imagem da abstinência de opiáceos retratada nos filmes e na literatura popular por muitos anos ... Poucos drogaditos ... usam droga suficiente para produzir ... os sintomas graves da abstinência que são mostrados em filmes. Mesmo em sua forma mais grave, a abstinência de opiáceos não é tão perigosa ou assustadora quanto a abstinência de barbitúricos ou de álcool. (McKim, 1986, p. 199)

A maioria dos riscos da dependência de opiáceos é indireta – ou seja, não pode ser atribuída à própria droga. Muitos se originam da guerra entre o implacável poder aditivo dos opiáceos e das tentativas dos governos de erradicar a drogadição, tornando as drogas ilegais. Os dependentes de opiáceos que não conseguem deixar a droga –



os programas de tratamento relatam taxas de sucesso de apenas 10% – ficam no meio do fogo cruzado. Como a maioria dos dependentes de opiáceos precisa comprar sua morfina e heroína de traficantes, a preços muito altos, os doentes ficam aprisionados a uma vida de pobreza e criminalidade. Eles são pobres e subnutridos, recebem pouco cuidado médico, são frequentemente levados à prostituição e correm grande risco de contrair AIDS e outras infecções por práticas sexuais inseguras e o uso de agulhas não-esterilizadas. Além disso, eles nunca sabem ao certo o que estão injetando: algumas drogas vendidas nas ruas são mal-processadas e praticamente todas são *batizadas* (pela adição de alguma substância de aparência semelhante).

Um aspecto digno de nota é a morte por *overdose* de heroína. As mortes por *overdose* são um risco sempre que drogas aditivas são administradas por via endovenosa, mas está claro que as leis criadas para evitar a adicção de heroína são cúmplices em mortes relacionadas ela. As leis forçam os dependentes a comprar suas drogas de fontes não-confiáveis e, como resultado, ondas de *overdose* ocorrem sempre que suprimentos de drogas contaminadas chegam às ruas. Paradoxalmente, ondas semelhantes de mortes ocorrem quando suprimentos de heroína especialmente pura chegam às ruas, pois os dependentes preparam doses com base em suas experiências anteriores com heroína que foi bastante adulterada.

Os opiáceos, como a maconha, parecem exercer seus efeitos ligando-se a receptores específicos cuja função normal é ligar-se a substâncias endógenas. As substâncias endógenas que se ligam a receptores de opiáceos são as *endorfinas*. Foram identificados em torno de 20 diferentes tipos de endorfinas.

■ Comparação dos danos produzidos por tabaco, álcool, maconha, cocaína e heroína

Um forma de comparar os efeitos adversos do tabaco, do álcool, da maconha, da cocaína e da heroína é comparar a prevalência de seu uso na sociedade como um todo. A partir desse critério, fica claro que o tabaco e o álcool têm impacto muito mais negativo do que a maconha, a cocaína e a heroína (ver Figura 15.6). Outro método de comparação é baseado nas taxas de mortalidade: o tabaco está implicado nas mortes de aproximadamente 450.000 norte-americanos por ano; o álcool, em cerca de 100.000 por ano; e todas as outras drogas combinadas, em 40.000 por ano.



Mas o que dizer do usuário individual de drogas? Quem corre mais riscos de saúde: o fumante de cigarros, o usuário de álcool, o de maconha, cocaína ou de heroína? Você agora tem as informações necessárias para responder a essa pergunta. Preencha o exercício da página 412, que o ajudará a avaliar o impacto positivo do estudo da biopsicologia sobre a sua compreensão de importantes questões. Você classificaria os riscos à saúde dessas drogas da mesma forma antes de começar este capítulo?

■ Dilemas da droga: encontrando o equilíbrio certo

O abuso de drogas atualmente é um problema sério. Apenas nos Estados Unidos as drogas recreativas contribuem para várias centenas de milhares de mortes por ano, e a população tem de suportar o impacto do crime e da violência perpetrados

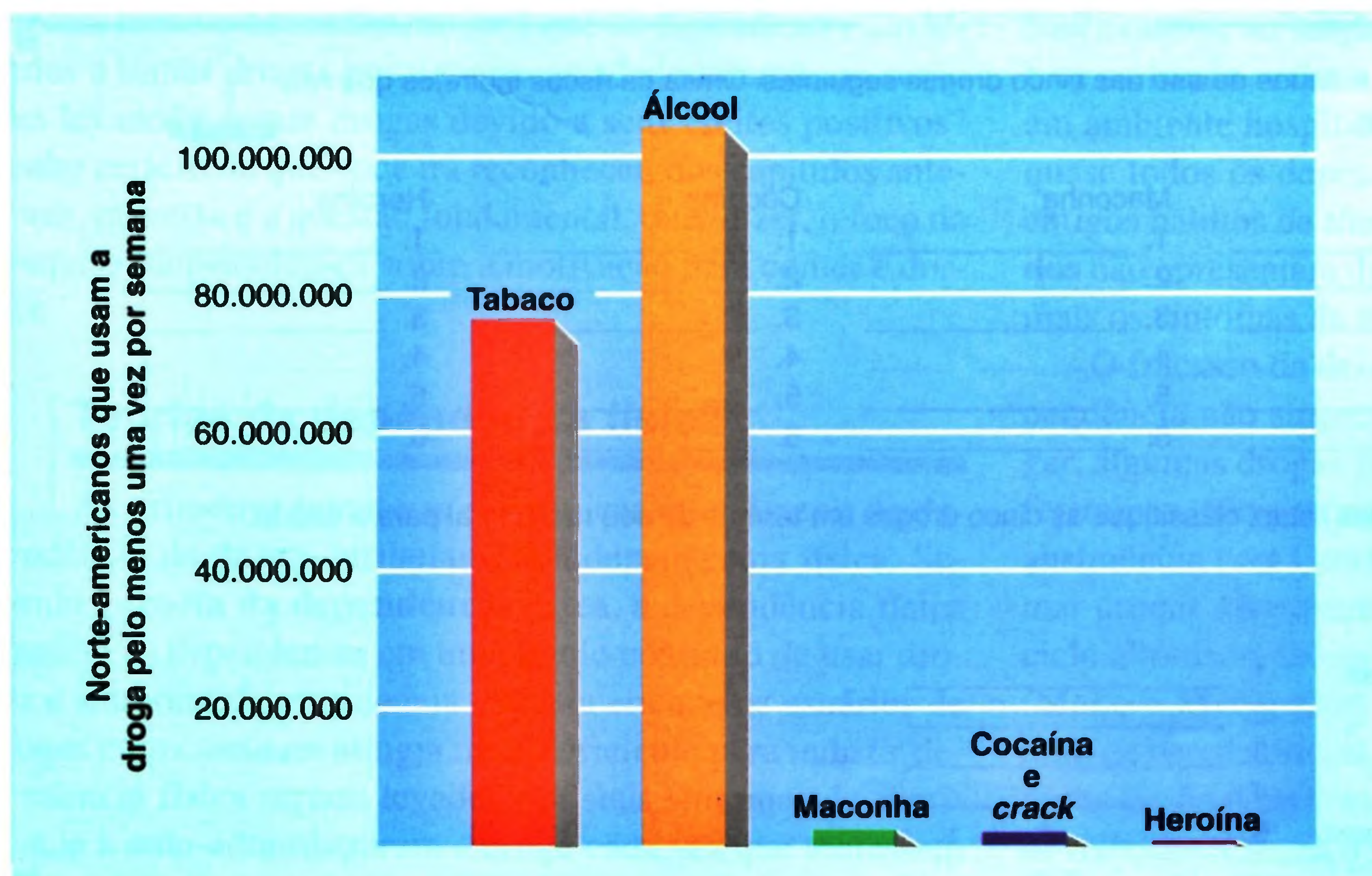


Figura 15.6 Prevalência do uso de drogas nos Estados Unidos. Os números apóiam-se em levantamento realizado em 2000 com pessoas a partir de 12 anos de idade que vivem com suas famílias e usaram a droga em questão pelo menos uma vez no mês anterior à pesquisa.

por dependentes que se vêm forçados a roubar e a prostituir-se para conseguir a droga. Além disso, a população deve suportar o peso econômico de aumentos no cuidado médico, a sobrecarga do sistema penal e a queda na produtividade – perto de 100 bilhões de dólares por ano.

Vários psicofarmacólogos e cientistas políticos eminentes avaliaram a abordagem dos Estados Unidos ao controle das drogas, e todos recomendaram mudanças radicais (ver Goldstein e Kalant, 1990; Jarvik, 1990; Nadelman, 1989). Cada um desses especialistas concluiu que o sistema de controle das drogas nos Estados Unidos é mal-concebido e ineficaz. As seguintes citações proporcionam uma idéia de seu desencantamento com um sistema que trata a dependência como crime em vez de uma doença, e que tenta combatê-lo reduzindo a oferta e punindo os usuários:



O investimento de mais de 70% do orçamento federal [norte-americano] para controle de drogas na redução da oferta parece mal-direcionado ... Restringir a oferta de drogas pode ser comparado a apertar um balão: aperte-o em um ponto e ele se expande no outro ... Um exemplo é a expansão da colheita de maconha da Califórnia após a disponibilidade de maconha mexicana ter sido reduzida. (Jarvik, p. 339)

Os maiores beneficiários das leis contra as drogas são ... os traficantes. Acredita-se que mais da metade de toda a renda do crime organizado seja derivada de negócios com drogas ilícitas. (Nadelman, p. 941)

Os programas de tratamento são notoriamente deficitários, deixando de atender dezenas de centenas de drogaditos que procuram ajuda, enquanto bilhões de dólares são gastos para prender, processar e aprisionar os ... usuários de drogas ilegais. (Nadelman, p. 942)

Os especialistas recomendam soluções para o problema das drogas diferentes das preferidas pelo público norte-americano. Eles dizem que (1) não existe como interromper o fornecimento – cada grande apreensão de drogas aumenta o preço nas ruas e encoraja mais fornecedores ilícitos a entrarem para o mercado; (2) faz pouco sentido perseguir e punir os fracos e doentes; e (3) é hipócrita adotar medidas intensas contra algumas drogas enquanto se permite que outras mais perigosas sejam comercializadas abertamente. Ao contrário da visão dos especialistas, os levantamentos sugerem que o público norte-americano, frustrado com o problema das drogas e sem compreender a questão, quer que mais dinheiro seja gasto em abordagens que já se mostraram ineficientes (ver MacCoun, 1998).



Aqui estão algumas recomendações específicas dos especialistas:

1. A única forma de reduzir o uso de drogas recreativas é reduzir a demanda. Parte dos bilhões gastos atualmente para prender e manter usuários de drogas em prisões lotadas seriam mais bem gastos com educação, pesquisa e programas sociais.
2. Deveria ser colocada mais ênfase em cuidar dos dependentes do que em perseguir-los.
3. Ao contrário das leis atuais, as leis que regulamentam o uso de drogas devem ser projetadas para os perigos de cada substância.
4. Os juízes devem ter maior prudência ao sentenciar. Por exemplo, a atual sentença mínima de cinco anos para qualquer pessoa apanhada compartilhando pequena quantidade de heroína e cocaína com um amigo é indevidamente severa.

Exercício

Liste os principais riscos diretos para a saúde do uso das cinco drogas seguintes. Omita os riscos indiretos que resultam do *status* legal ou social das drogas.



Tabaco	Álcool	Maconha	Cocaína	Heroína
1. _____	1. _____	1. _____	1. _____	1. _____
2. _____	2. _____	2. _____	2. _____	2. _____
3. _____	3. _____	3. _____	3. _____	3. _____
4. _____	4. _____	4. _____	4. _____	4. _____
5. _____	5. _____	5. _____	5. _____	5. _____
6. _____	6. _____	6. _____	6. _____	6. _____

Com base nas comparações entre suas listas, classifique as cinco drogas em termos de seu risco geral para a saúde.



Mais perigoso 1. _____
 2. _____
 3. _____
 4. _____
 Menos perigoso 5. _____



5. Todas as propagandas de cigarros e álcool deveriam ser limitadas.
6. A posse de pequenas quantidades de maconha para uso pessoal foi legalizada em algumas partes do país; os efeitos dessa legalização devem ser cuidadosamente monitorizados. Se isso não levar ao aumento significativo do uso, outros estados farão o mesmo para permitir que o sistema legal se concentre em problemas mais graves.
7. Finalmente, devemos aprender as lições de países que adotaram abordagens alternativas ao controle de drogas. Por exemplo, em 1976, a Holanda removeu as penas criminais pela posse e venda de maconha em pequena escala, sem aumentos resultantes no uso de maconha ou de drogas mais perigosas (ver McCoun e Reuter, 1997).
8. Clínicas experimentais devem ser estabelecidas. Nelas, os dependentes, como primeiro passo em seu tratamento, teriam acesso à sua droga. As vantagens potenciais desses programas são muitas: eles encorajariam os dependentes a começar o tratamento; colocariam os dependentes em contato com profissionais da saúde com experiência em lidar com problemas de saúde de dependentes (a aids e a subnutrição); permitiriam que alguns dependentes, que não conseguissem abandonar o uso, vivessem vidas razoavelmente normais e produtivas e reduziriam a quantidade de crimes relacionados às drogas.

O esforço de pesquisa atual mais importante sobre o tratamento da dependência de heroína é o experimento suíço. Em

1995, o governo suíço estabeleceu, apesar da oposição substancial do público, uma série de clínicas nas quais, como parte de um pacote de tratamento, residentes dependentes de heroína recebem injeções da droga a pedido (após a segurança das doses ser conferida pelos médicos). O governo suíço também financiou um grande programa de pesquisa para avaliar as clínicas. A primeira leva de relatórios de pesquisas foi publicada, e os resultados foram uniformemente positivos: não há mais dependentes nas ruas e parques, o crime relacionado às drogas diminuiu substancialmente, o bem-estar físico e social dos dependentes melhorou, não houve aumento no uso de heroína e alguns deles reduziram ou interromperam voluntariamente o uso de heroína (ver Pernerger e cols., 1998, 2000). O público suíço ficou convencido com os resultados. Em um plebiscito (referendo) recente, as clínicas foram endossadas pela maioria de votantes. O que você acha?



Não se encontra normalmente uma discussão de políticas legais e sociais em nenhum livro didático de biopsicologia. Por favor, perdoem a minha digressão, mas creio que o problema das drogas é grave e que os biopsicólogos têm coisas importantes a dizer sobre ele. Eles têm a responsabilidade de trazer a literatura de pesquisa relevante à atenção daqueles que traçam políticas públicas e da população. Infelizmente, embora os cientistas tenham se colocado contra a chamada “guerra contra as drogas” por mais de uma década, tal abordagem pouco mudou nos Estados Unidos e em muitos outros países.

15.4 Teorias biopsicológicas da drogadição

Esta seção do capítulo apresenta duas teorias diametralmente opostas sobre a dependência: será que os dependentes são levados a tomar drogas por uma necessidade interna, ou serão eles levados a tomar drogas devido a seus efeitos positivos? Tenho certeza de que você irá reconhecer, dos capítulos anteriores, que esta é a questão fundamental, quer dizer, o foco da pesquisa biopsicológica sobre a motivação para comer e dormir.

Teorias da dependência física

As primeiras tentativas de explicar o fenômeno da dependência de drogas atribuíam-na à dependência física. Segundo a **teoria da dependência física**, a dependência física mantém os dependentes em um círculo contínuo de usar drogas e sintomas da abstinência. A idéia era que os usuários de drogas cujo consumo atingia nível suficiente para induzir dependência física seriam levados por seus sintomas de abstinência a auto-administrarem a droga cada vez que tentassem diminuir o seu consumo.

Os primeiros programas de tratamento para a drogadição baseavam-se na teoria da dependência física. Tentavam quebrar o círculo vicioso, retirando, de forma gradual, as drogas em ambiente hospitalar. Infelizmente, quando são liberados, quase todos os dependentes desintoxicados retornam a seus antigos hábitos de tomar drogas – **dependentes desintoxicados** não apresentam drogas em seu corpo e não experimentam mais os sintomas da abstinência.

O fracasso da desintoxicação como tratamento para a dependência não surpreende por duas razões. Em primeiro lugar, algumas drogas muito adictivas, como a cocaína e as anfetaminas, não produzem perturbações graves decorrentes da abstinência (ver Gawin, 1991). Em segundo, o padrão de tomar drogas apresentado por muitos dependentes envolve um ciclo alternado de uso compulsivo da droga e desintoxicação (Mello e Mendelson, 1972). Há várias razões para esse padrão de uso de drogas. Alguns dependentes o adotam, pois as farras de final de semana são compatíveis com seus horários de trabalho. Outros o adotam por não possuírem dinheiro suficiente para usar drogas de forma contínua. Há aqueles que o

seguem de maneira forçada porque suas farras, muitas vezes, os colocam na cadeia, e outros ainda porque seus esforços para abandonar a dependência fracassam. Contudo, sendo escolha ou necessidade, a desintoxicação não impede que os dependentes renovem seus hábitos de usar drogas (ver Leshner, 1997).

A teoria de dependência física mais recente tenta explicar o fato de que os dependentes freqüentemente têm recaídas após longos períodos sem drogas. Aponta para o fato de que os sintomas da abstinência podem ser condicionados. Segundo essa teoria, quando dependentes que permanecem sem drogas por determinado período de tempo considerável retornam para uma mesma situação em que já experimentaram a droga antes, são produzidos efeitos condicionados da abstinência opostos aos efeitos da droga (respostas compensatórias condicionadas). Presume-se que esses efeitos resultem em um poderoso desejo pela droga para contrabalançá-los.

A teoria de que a *recaída* é motivada principalmente pela tentativa de contrabalançar os efeitos condicionados da abstinência encontra dois grandes problemas. Um deles é que muitos dos efeitos produzidos por ambientes anteriormente associados à administração da droga são semelhantes aos da droga em vez de antagônicos a eles. O segundo é que animais de laboratório e dependentes, muitas vezes, demonstram preferência por pistas que indiquem drogas, mesmo que não haja uma droga à vista (Bozarth e Wise, 1981; Mucha e cols., 1982; White, Sklar e Amit, 1977). Alguns dependentes em heroína desintoxicados, chamados de *needle freaks**, sentem prazer ao se picarem com uma agulha vazia. Portanto, parece improvável que os efeitos da abstinência condicionadas constituam os principais fatores que motivam a recaída.

■ Teorias de incentivo positivo

O fracasso das teorias da dependência física em explicar os principais aspectos da drogadição favoreceu a teoria de que a principal razão pela qual a maioria dos dependentes toma

drogas não é para escapar ou evitar as conseqüências desagradáveis da abstinência ou da abstinência condicionada, mas para obter os efeitos positivos. Essa **teoria do incentivo positivo** reconhece que os dependentes, às vezes, podem auto-administrar drogas para suprimir os sintomas da abstinência ou para escapar de outros aspectos desagradáveis de sua existência, mas sustenta que o principal fator na maioria dos casos é o desejo pelas propriedades de incentivo positivo (de produzir prazer) das drogas (McAuliffe e cols., 1986; Stewart, de Wit e Eikelboom, 1984). Evidências para essa visão partem das declarações de alguns viciados, como por exemplo:

Estou tentando ficar o mais chapado possível. . . Se tivesse mais dinheiro, eu gastaria tudo em drogas. Tudo que eu quero é me chapar. Eu realmente gosto de me picar. Não estou nem aí para sexo, prefiro me picar. Eu gosto de me dopar mais do que qualquer coisa no mundo.

A teoria do incentivo positivo baseia-se na idéia de que o valor de incentivo positivo das drogas adictivas aumenta com o uso. Robinson e Berridge (1993, 2000) sugeriram que, em indivíduos propensos à adicção, o uso de drogas sensibiliza seu valor de incentivo positivo, deixando o usuário bastante motivado para consumir drogas e buscar estímulos associados a elas. Um ponto fundamental da **teoria da sensibilização de incentivo**, de Robinson e Berridge, merece ênfase: eles afirmam que a base da drogadição não é o prazer (gostar) de tomar a droga, mas a antecipação do prazer (o desejo) de tomá-la (isto é, seu valor como incentivo positivo). Inicialmente, o valor de incentivo positivo está intimamente ligado aos seus efeitos prazerosos. Porém, é comum que se desenvolva tolerância a esses efeitos prazerosos, ao passo que o desejo do dependente pela droga é sensibilizado. Assim, em dependentes crônicos, o valor de incentivo positivo da droga, muitas vezes, é desproporcional ao prazer que eles realmente tiram dela: muitos dependentes vivem em condições miseráveis, com suas vidas em ruínas, e os efeitos nem são mais tão grandes. Ainda assim, eles a desejam mais do que nunca (ver Berridge e Robinson, 1995; Nesse e Berridge, 1997).

15.5

Auto-estimulação intracraniana e centros de prazer do cérebro

Os ratos, os seres humanos e muitas outras espécies administram breves estimulações elétricas em locais específicos de seus próprios cérebros (ver Figura 15.7). Esse fenômeno é conhecido como **auto-estimulação intracraniana**, e os locais do cérebro capazes de mediá-lo são os *centros de prazer*.

Olds e Milner (1954), os descobridores da auto-estimulação intracraniana, afirmavam que os locais específicos do cérebro que medeiam a auto-estimulação são aqueles que medeiam

os efeitos prazerosos de recompensas naturais (alimento, água, sexo). Assim, os pesquisadores estudaram a auto-estimulação de vários pontos do cérebro para mapear os circuitos neurais que medeiam a experiência do prazer. Como se acredita que a capacidade das drogas de produzir prazer desempenhe papel causal importante na dependência, esta seção concentra-se nesses circuitos cerebrais de prazer.

* N. de T. Algo como "loucos por agulha", em inglês.

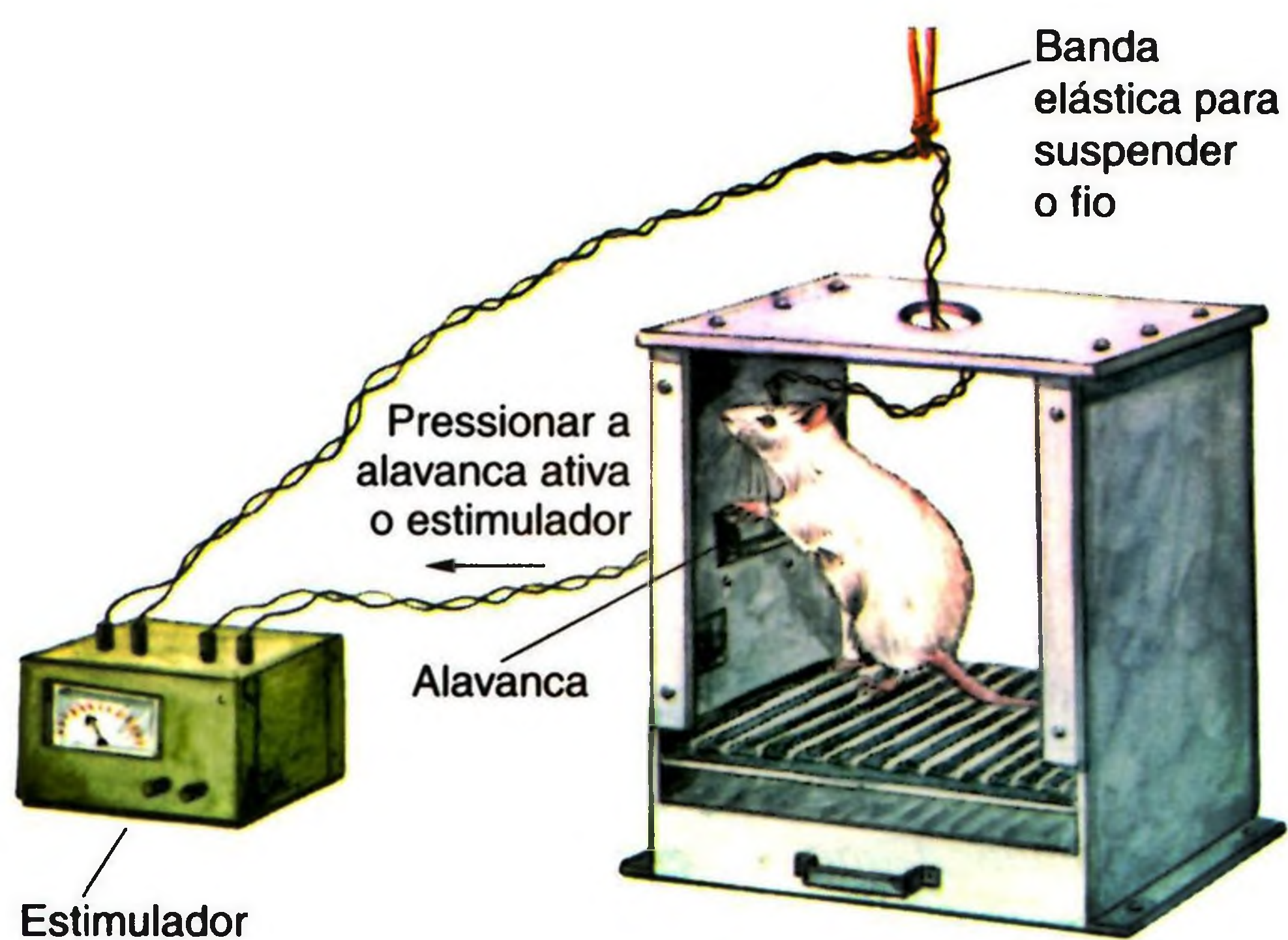


Figura 15.7 Um rato pressionando a alavanca para obter estimulação cerebral.

timulação prévia, muitas vezes, não fazia com que os indivíduos recomeçassem a pressionar a alavanca quando eram colocados de volta no aparato após haverem sido afastados por breve período. Nesses casos, os ratos precisavam ser pré-ativados para recomeçarem: o experimentador simplesmente pressionava a alavanca algumas vezes para fornecer algumas estimulações gratuitas. O rato hesitante recomeçava, então, a auto-estimular em uma taxa elevada.

Essas diferenças entre a forma de pressionar a alavanca para produzir como recompensa estimulação hipotalâmica lateral ou septal e pressioná-la para obter alimento ou água parecia desacreditar a teoria original de Olds e Milner de que a auto-estimulação intracraniana envolveria a ativação dos circuitos neurais de recompensas naturais do cérebro. Entretanto, várias linhas de pesquisa indicam que os que medeiam a auto-estimulação intracraniana são de recompensas naturais. Vamos considerar três deles.

Em primeiro lugar, a estimulação cerebral por meio de eletrodos que produzem auto-estimulação freqüentemente produz um comportamento natural motivado, como o de comer, beber, o comportamento maternal ou de cópula, na presença do objeto-alvo adequado.

Em segundo, produzir aumentos em motivação natural (por privação de água ou comida, injeções de hormônios ou pela presença de presas) muitas vezes aumenta as taxas de auto-estimulação (Caggiula, 1970).

Por último, ficou claro que as diferenças verificadas entre as situações em que os efeitos de recompensa da estimulação cerebral e os das recompensas naturais eram estudados contribuíram para a impressão de que eles são qualitativamente diferentes. Por exemplo, comparações entre a forma de pressionar a alavanca em busca de alimento e de estimulação cerebral são confundidas em virtude de os sujeitos que a pressionam para estimulação cerebral não estarem sob privação e também porque pressionar a alavanca apresenta a recompensa direta e imediatamente. Em comparação, em estudos que envolvem pressionar alavancas para obter recompensas naturais, os sujeitos, com freqüência, estão sob alguma forma de privação. Portanto, pressionam a alavanca para obter uma dose de ração ou uma gota de água que devem abordar e consumir para experimentar efeitos de recompensa. Essa questão foi ilustrada por um experimento interessante (Panksepp e Trowill, 1967). Tal estudo comparou a forma de pressionar a alavanca para obter estimulação cerebral e para obter um reforço natural em uma situação em que variáveis, como o estado de privação, estavam ausentes. Na ausência dessas variáveis, algumas das principais diferenças entre pressionar a alavanca para obter comida e para estimulação cerebral desapareceram. Quando ratos que não estavam sob nenhuma privação pressionaram uma alavanca para injetar pequena quantidade de leite achocolatado diretamente em suas bocas por meio de um tubo intra-oral, eles se comportaram claramente como ratos em auto-estimulação: aprenderam a pressionar a alavanca rapidamente, pressionavam em altas velocidades, extinguíram rapidamente o comportamento, e alguns deles precisaram ser *pré-ativados*.

■ Características fundamentais da auto-estimulação intracraniana

Inicialmente, supunha-se que a auto-estimulação intracraniana era um fenômeno unitário. Isso quer dizer que suas propriedades fundamentais eram as mesmas, independentemente do local de estimulação. Estudos anteriores de auto-estimulação intracraniana envolviam a estimulação hipotalâmica septal ou lateral, já que as taxas de auto-estimulação desses locais são espetacularmente altas: os ratos, em geral, pressionam uma alavanca milhares de vezes por hora para estimular esses pontos, parando somente após estarem exaustos. Todavia, a auto-estimulação de muitas outras estruturas cerebrais também foi documentada.

Estudos mais antigos de auto-estimulação intracraniana sugeriram que a forma de pressionar a alavanca buscando estimulação cerebral era fundamentalmente diferente da forma de

pressioná-la em busca de sustentos naturais, como água e comida. Duas observações enigmáticas contribuíram para essa visão. Em primeiro lugar, apesar de suas taxas de resposta extremamente altas, muitos

ratos paravam de pressionar a alavanca de auto-estimulação imediatamente quando o mecanismo de aplicação da corrente era desligado. Esse achado era enigmático porque se supõe que taxas altas de respostas operantes indiquem que o reforço é particularmente prazeroso, enquanto taxas rápidas de extinção indicam que não é. Você pararia de pressionar uma alavanca que estivesse distribuindo notas de 100 reais nas primeiras vezes em que não saísse nenhuma? Em segundo lugar, a auto-es-



■ O sistema dopaminérgico mesotelencefálico e a auto-estimulação intracraniana

O sistema dopaminérgico mesotelencefálico desempenha papel importante na auto-estimulação intracraniana. Ele é um sistema de neurônios dopaminérgicos que se projeta do mesencéfalo para várias regiões do telencéfalo. Conforme indica a Figura 15.8, os neurônios que compõem o sistema dopaminérgico mesotelencefálico têm seus corpos celulares em dois núcleos do mesencéfalo – a **substância negra** e a **área tegmentar ventral**. Seus axônios projetam-se para vários locais no telencéfalo, incluindo regiões específicas do neocórtex pré-frontal, do córtex límbico, do tubérculo olfatório, do corpo amigdalóide, do septo, do estriado dorsal e, em particular, do **nucleus acumbens**, o núcleo do estriado ventral.

A maioria dos axônios dos neurônios dopaminérgicos cujos corpos celulares estão localizados na substância negra projeta-se para o estriado dorsal. Este componente do sistema dopaminérgico mesotelencefálico é chamado de *via nigrostriatal*. A degeneração desta via é associada à doença de Parkinson.

A maioria dos axônios dos neurônios dopaminérgicos que tem seus corpos celulares na área tegmentar ventral projeta-se para vários pontos corticais e límbicos. Esse componente do sistema dopaminérgico mesotelencefálico é a *via mesocorticolímbica*. Embora haja uma mistura dos neurônios entre essas duas vias dopaminérgicas (Gardner e Ashby, 2000; White 1996), os neurônios que se projetam da área tegmentar ventral para o **nucleus acumbens** têm sido implicados com mais fre-

qüência nos efeitos de recompensa da estimulação cerebral, de recompensas naturais e das drogas adictivas.

Os resultados de vários tipos de estudos sustentam a visão de que a via mesocorticolímbica exerce importante influência na mediação da auto-estimulação intracraniana:

1. Muitos pontos no cérebro onde ocorre auto-estimulação fazem parte do sistema dopaminérgico mesotelencefálico (ver Routtenberg, 1978). Verificou-se que determinados pontos de auto-estimulação que não contêm neurônios dopaminérgicos projetam-se diretamente para o sistema dopaminérgico mesotelencefálico (ver Shizgal e Murray, 1989; Yeomans, Mathur e Tampakeras, 1993).
2. Em *estudos de diálise cerebral*, microamostras de fluido extracelular são retiradas continuamente de determinada área do cérebro à medida que o indivíduo exibe algum comportamento. O fluido, então, é submetido à análise química posterior. Esses estudos mostraram que a auto-estimulação intracraniana, muitas vezes, é associada ao aumento na liberação de dopamina na via mesocorticolímbica. Phillips e colaboradores (1992) e Fiorino e colaboradores (1993) verificaram maior liberação de dopamina no **nucleus acumbens** quando os ratos auto-estimularam a área tegmentar ventral (ver Figura 15.9).
3. Verificou-se que os agonistas de dopamina aumentam a auto-estimulação intracraniana (Colle e Wise, 1988), enquanto seus antagonistas a diminuem.
4. Lesões na via mesocorticolímbica causam perturbações na auto-estimulação intracraniana.

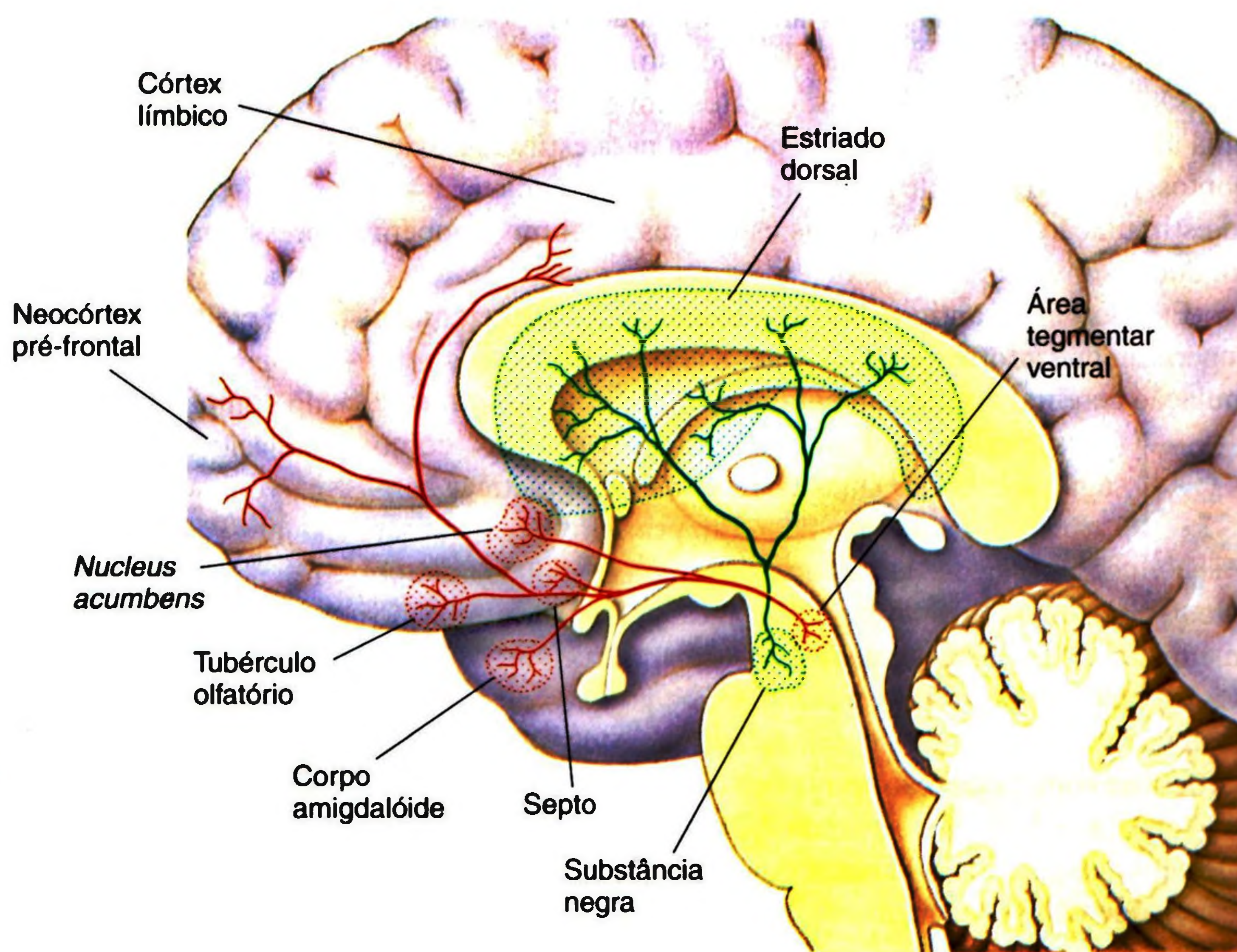


Figura 15.8 O sistema mesotelencefálico do cérebro humano, que consiste da via nigrostriatal (vermelho) e da via mesocorticolímbica (verde). (Adaptada de Klivington, 1992.)

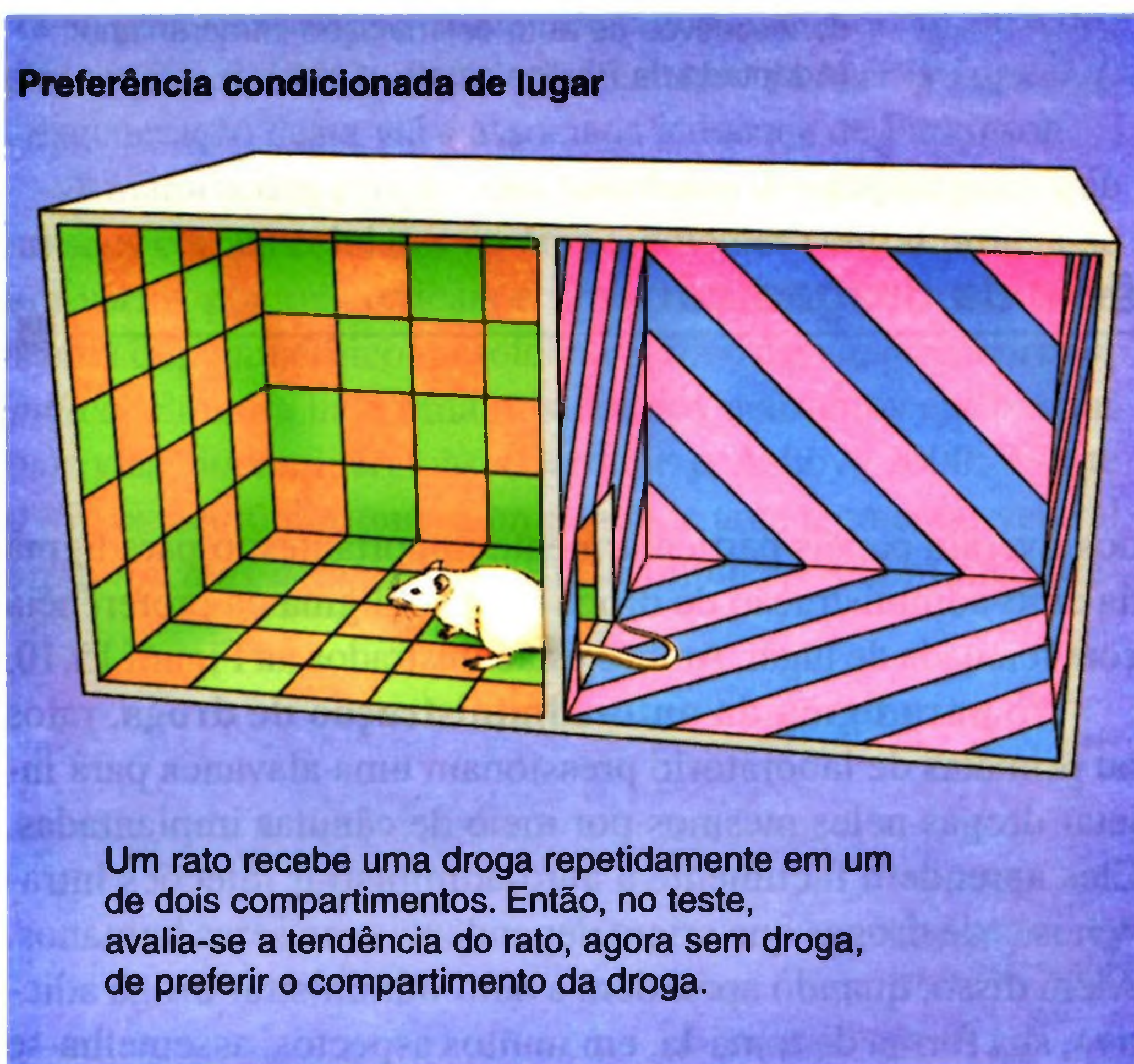
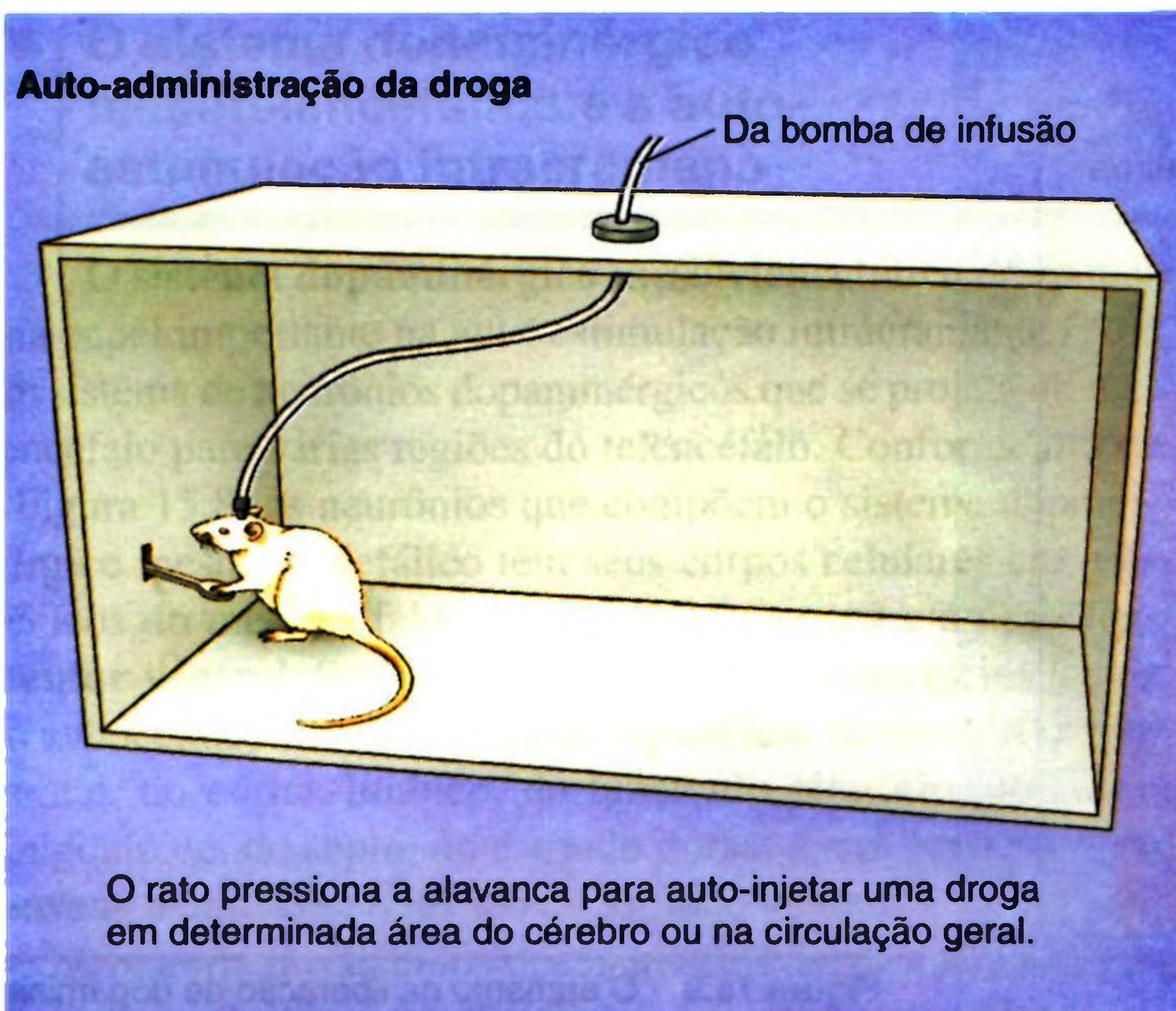


Figura 15.10 Dois paradigmas comportamentais muito usados no estudo dos mecanismos neurais da drogadição: o paradigma de auto-administração de droga e o da preferência condicionada de lugar.

a droga possa ter sobre o comportamento (ver Carr, Fibiger e Phillips, 1989; Van der Kooy, 1987).

■ Evidências do envolvimento da dopamina na drogadição

Na década de 1970, após muitas pesquisas sobre o papel da dopamina na auto-estimulação intracraniana, os experimentos começaram a implicá-la nos efeitos de recompensa dos reforços naturais e de drogas adictivas. Por exemplo, em ratos, os antagonistas de dopa-



mina bloquearam a auto-administração e a preferência condicionada de várias drogas adictivas e reduziram os efeitos reforçadores da comida. Esses achados sugerem que a dopamina sinaliza algo semelhante a valor de recompensa ou prazer.

Fortes evidências de que a dopamina esteja envolvida no prazer que os dependentes humanos experimentam ao tomar drogas vêm de um estudo de Volkow e colaboradores (1997). Eles administraram várias doses de cocaína marcada com radioatividade e solicitaram que os dependentes avaliassem a “chapação” resultante. Eles também usaram tomografia de emissão de pósitrons (TEP) para medir o grau em que a cocaína marcada ligava-se a transportadores de dopamina. Os **transportadores de dopamina** são moléculas localizadas na membrana pré-sináptica de neurônios dopaminérgicos que atraem moléculas de dopamina na fenda sináptica e as depositam novamente no interior do neurônio – a cocaína exerce seus efeitos agonistas de dopamina ligando-se a esses transportadores e bloqueando a recaptação. A intensidade das “chapações” experimentadas pelos drogaditos estava correlacionada com o grau em que a cocaína se ligava aos transportadores de dopamina – não era experimentado o efeito se a droga se ligasse a menos de 50% dos transportadores de dopamina.



■ Foco no *nucleus acumbens*

Após acumularem-se evidências relacionando a dopamina a reforços naturais e recompensas induzidas por drogas, os pesquisadores começaram a explorar pontos específicos da via dopaminérgica mesocorticolímbica. Seus achados logo concentraram a atenção sobre o *nucleus acumbens*. Os eventos que ocorrem no *nucleus accumbens* e o estímulo de entrada da área tegmentar ventral para ele estavam relacionados de forma mais clara com a experiência de recompensa e prazer.

Os quatro achados apresentados a seguir são de pesquisas com cobaias que concentraram a atenção no *nucleus acumbens* (ver Ikemoto e Panksepp, 1999; Spanagel e Weiss, 1999):



1. Os animais de laboratório auto-administraram microinjeções de drogas adictivas (como cocaína, anfetamina e morfina) diretamente no *nucleus acumbens*.
2. Microinjeções de drogas adictivas no *nucleus acumbens* produziram uma preferência condicionada de lugar pelo compartimento onde foram administradas (White e Hiroi, 1993).
3. Lesões no *nucleus acumbens* ou na área tegmentar ventral bloquearam a auto-administração de drogas na circulação geral ou o desenvolvimento de preferência condicionada de lugar associada a drogas (Kelsey, Carlezon e Falls, 1989; Roberts e Koob, 1982; Roberts e cols., 1980).
4. A auto-administração de drogas adictivas e a experiência de reforços naturais são associadas a níveis elevados de dopamina extracelular no *nucleus acumbens* (Bradberry e cols., 2000; Fibiger, 1993; Tanda, Pontieri e Chiara, 1997).

O envolvimento do *nucleus acumbens* também foi demonstrado por pesquisas com seres humanos. Em um estudo, seres humanos saudáveis receberam injeção intravenosa de anfetamina (Drevets e cols., 2001). À medida que os níveis de dopamina no *nucleus acumbens* aumentavam em resposta à injeção de anfetamina, os indivíduos relatavam aumento paralelo em sua sensação de euforia.



■ Mudanças na visão do *nucleus acumbens*: influência na recompensa preditiva

Como resultado das primeiras pesquisas, acreditava-se que o *nucleus acumbens* era o centro de recompensa do cérebro: sua atividade dopaminérgica mediaria os efeitos de reforço de todas as drogas adictivas e de reforçadores naturais. Essa visão está mudando. Ainda existe um consenso, e muitas evidências, de que o *nucleus acumbens* está envolvido na recompensa, mas rapidamente acumulam-se evidências de que esses efeitos são mais complexos e sutis do que se pensava anteriormente (ver Kesner, 1999).

Relatos de que os níveis extracelulares de dopamina nessa área do cérebro aumentam em resposta a estímulos que indicam



que uma recompensa irá ocorrer influenciaram muito o pensamento dos pesquisadores a respeito da função do *nucleus acumbens*. Phillips e colaboradores (Fiorrino, Coury e Phillips, 1997) verificaram que o som de uma campainha que indicava a apresentação iminente de recompensa alimentar produzia aumento nos níveis de dopamina extracelular no *nucleus acumbens* e que a presença de uma fêmea receptiva aumentava esses níveis mesmo antes que a cópula iniciasse. De modo semelhante, Weiss e colaboradores (2000) ensinaram ratos que poderiam auto-administrar cocaína pressionando uma alavanca apenas quando um som tocasse. Quando os ratos aprenderam a relação preditiva, o próprio som produzia aumentos na dopamina extracelular no *nucleus acumbens*. A descoberta de que seus níveis de dopamina extracelular aumentam em resposta a estímulos que predizem recompensas sugere que o papel do *nucleus acumbens* não é mediar a experiência de prazer, mas prever o prazer.

Schultz (1997) registrou a atividade de neurônios dopaminérgicos individuais na área tegmentar ventral de macacos. Ele

verificou que os neurônios dopaminérgicos respondiam a recompensas apenas quando estas eram apresentadas de forma imprevista – como nos estágios iniciais de um experimento de condicionamento. Se uma recompensa fosse esperada – como nos estágios finais do experimento de condicionamento – ela não aumentava a atividade dos neurônios dopaminérgicos, mas o estímulo condicionado que previa a recompensa aumentada.



■ O papel do *nucleus acumbens* na drogadição

Em virtude do papel do *nucleus acumbens* em prever recompensas, presume-se que ele e estruturas associadas tenham um papel na drogadição. O principal estímulo de entrada para o *nucleus acumbens* é o estímulo de entrada dopaminérgico da área tegmentar ventral. Um estímulo de entrada significativo também vem do *corpo amigdalóide* e do *córtex pré-frontal*. O corpo amigdalóide parece estar envolvido no funcionamento de reforços condicionados. Já o córtex pré-frontal proporciona o contexto para a recompensa, fornecendo informações sobre eventos e comportamentos em andamento (Kalivas e Nakamura, 1999).

Como esse circuito que envolve o *nucleus acumbens* produz a drogadição? Ninguém sabe. Entretanto, a teoria da sensibilização do incentivo de Robinson e Berridge (2000) tem direcionado a pesquisa em busca da resposta – ver Robbins e Everitt (1999). Como você aprendeu anteriormente, Robinson e Berridge acreditavam que as drogas adictivas tinham uma coisa em comum: todas elas produzem sensibilização. De forma mais específica, todas elas produzem sensibilização nos mecanismos que fazem a intermediação do valor de incentivo positivo das drogas (isto é, o desejo pelas drogas). Isto pode ocorrer mesmo diante de diminuições nos efeitos de recompensa da droga (isto é, o gosto pela droga). Sob condições naturais, o desejo por uma droga está intimamente relacionado ao nível de recompensa que ela fornece. Entretanto, as drogas adictivas agem diretamente sobre os circuitos motivacionais do cérebro, e a sensibilização produz desejo por drogas desproporcional. Assim, a busca continua. Os pesquisadores procuram exemplos de sensibilização induzida por drogas no *nucleus acumbens* – que aumentem o valor de incentivo positivo das drogas que produzem a sensibilização.

15.7

Um caso notável de drogadição

Para ilustrar de modo mais pessoal algumas das coisas que você aprendeu sobre a drogadição, este capítulo termina com o estudo de caso de um drogadito. O drogadito sob perspectiva é Sigmund Freud, um homem de grande importância para a psicologia.

O caso de Freud é particularmente importante por duas razões. Em primeiro lugar, ele mostra que ninguém, independentemente do quão poderoso for o seu intelecto, está imune aos efeitos adictivos das drogas. Em segundo, ele permite comparações entre as duas drogas adictivas que causavam problemas a Freud.

O caso de Sigmund Freud



Em 1883, um médico do exército alemão recebeu cocaína, que havia sido isolada recentemente, para soldados da Bavária, para ajudá-los a lidar com as demandas de suas manobras militares. Quando Freud leu sobre isso, ele decidiu obter a droga.

Além de consumir cocaína, Freud a oferecia a seus amigos e colegas, para eles e para os seus pacientes. Ele chegou a enviar um pouco para sua namorada. Resumindo, pelos padrões de hoje, Freud era uma ameaça pública.

O famoso ensaio de Freud chamado “*Song of Praise*” falava da cocaína e foi publicado em julho de 1884. Freud escreveu em termos tão fascinantes sobre suas próprias experiências pessoais com a cocaína que criou uma onda de interesse. Porém, dentro de um ano, houve uma reação crítica à defesa prematura que ele fazia da droga. À medida que se acumulavam evidências de que ela era extremamente viciante e produzia um estado semipsicótico em doses elevadas, também se acumulavam críticas contra Freud.

Freud continuou a louvar a cocaína até o verão de 1887, mas logo em seguida parou de usá-la de repente – tanto pessoal como profissionalmente. Apesar do fato de ter usado cocaína por três anos, ele parece não ter tido dificuldade para parar.

Cerca de sete anos depois, em 1894, quando tinha 38 anos, seu médico e amigo lhe disse para parar de fumar, pois ele es-

tava com uma arritmia cardíaca. Freud fumava muito, aproximadamente 20 cigarros por dia.

Freud parou de fumar, mas sete semanas depois, começou novamente. Em outra ocasião, parou por 14 meses, mas, aos 58 anos, ainda fumava 20 cigarros por dia, e ainda lutava contra a dependência. Ele escrevia para amigos que o hábito de fumar estava tendo efeitos adversos sobre seu coração e dificultando seu trabalho ... ainda assim, continuava fumando.

Em 1923, aos 67 anos, Freud desenvolveu feridas na boca. Elas eram cancerosas. Quando estava se recuperando de uma cirurgia oral, ele escreveu a um amigo que o tabagismo era a causa de seu câncer ... ainda assim, continuava fumando.

Além do câncer, Freud começou a experimentar dores cardíacas fortes (angina do tabaco) sempre que fumava ... ainda assim, continuava fumando.

Aos 73 anos, Freud foi hospitalizado por seu problema cardíaco e parou de fumar. Ele teve uma recuperação imediata, mas, 23 dias depois, começou a fumar novamente.

Em 1936, aos 79 anos de idade, Freud estava vivenciando mais problemas cardíacos. Ele havia feito 33 operações para lidar com seu câncer oral recorrente. Seu maxilar havia sido totalmente removido e substituído por um artificial. Ele sofria dores constantes e apenas podia engolir, mastigar e falar com dificuldade ... ainda assim, continuava fumando.

Freud morreu de câncer em 1939. Imagine seus muitos anos de sofrimento e o efeito sobre sua família e amigos. Você fuma? Alguma pessoa de quem você gosta fuma?

Temas



Dois dos temas deste livro receberam bastante ênfase neste capítulo, pois são parte integral de seu objetivo principal: afiar o seu pensamento em relação aos efeitos da drogadição sobre a saúde. Esses dois temas são os de reflexão sobre a biopsicologia e o das implicações clínicas.

O tema da perspectiva evolucionista também foi enfatizado com frequência neste capítulo, principalmente por causa da natureza da pesquisa biopsicológica sobre a drogadição. Devido aos riscos associados à administração de drogas adictivas e à manipulação direta de estruturas cerebrais, a maioria dos estudos biopsicológicos nessa área envolve não-humanos – principalmente ratos e macacos. Além disso, ao estudar os mecanismos neurais da drogadição, há necessidade de manter uma perspectiva evolucionista. É importante não perder de

Revisitados

vista o fato de que os mecanismos cerebrais não evoluíram para sustentar a drogadição. Eles evoluíram para cumprir funções adaptativas e, de algum modo, foram cooptados pelas drogas adictivas.

Algumas das pesquisas recentes mais interessantes sobre os mecanismos da drogadição empregam os métodos da neurociência cognitiva. O tema da neurociência cognitiva surgiu neste capítulo quando as técnicas de imagem cerebral foram usadas para medir a ligação da cocaína e a liberação de dopamina no cérebro humano vivo. Essas pesquisas confirmaram os resultados de experimentos com outras espécies.

NO CD



Procurando mais informações sobre os tópicos deste capítulo? Para leituras adicionais recomendadas, veja a *Hard Copy* do Capítulo 15.

On-line

- <http://www.dancesafe.org/slideshow/> Esta apresentação de *slides* e explicação dos efeitos da MDMA (ecstasy) inclui discussão sobre os efeitos da droga (como a euforia, o processamento sensorial elevado, a maior empatia) e sua relação com a depressão e a neurotoxicidade.
- <http://www.pet.bnl.gov/images.html> Uma coleção de animações e imagens de TEP ilustra, de forma instigante, os efeitos da cocaína, da nicotina e de outras drogas sobre o cérebro.
- <http://www.niaaa.nih.gov/> Esta é uma fonte útil de informações sobre o abuso de álcool. Veja o link “*Graphics Gallery*” para

imagens da síndrome do alcoolismo fetal e efeitos do álcool sobre o sistema nervoso.

- <http://www.nida.nih.gov/NIDAHOME.html> A página do U.S. National Institute on Drug Abuse contém informações sobre a maioria das drogas utilizadas por dependentes, assim como *links* para exemplos dos efeitos dessas drogas sobre o sistema nervoso.
- <http://www.samhsa.gov/search/search.html> A página da Substance Abuse and Mental Health Services Administration inclui a enquete *2000 National Household Survey on Drug Abuse*.

Pense a respeito

1. Há muitas concepções errôneas a respeito do abuso de drogas. Descreva três. Quais você pensa serem as razões para essas concepções?
2. Um homem que havia sido usuário de heroína por muitos anos foi encontrado morto por *overdose* de heroína em um local de férias. Ele parecia ter estado em boa saúde, e não se suspeitava de crime. Que fatores podem ter levado à sua morte?
3. Se você tivesse a oportunidade de reescrever a atual legislação relacionada com o abuso de drogas à luz do que aprendeu neste capítulo, que mudanças você faria? Explique.
4. Especule. Como podem os avanços recentes no estudo do sistema dopaminérgico mesotelencefálico levar a tratamentos eficazes?
5. Alguém que você ama usa alguma droga perigosa como a nicotina ou o álcool? Agora que você sabe a verdade so-

bre essas drogas, você se sente eticamente obrigado a ajudar? O que você deveria fazer?

6. Embora meu principal propósito ao escrever este capítulo tenha sido explicar a biopsicologia da drogadição, ele não foi o único. Meu outro propósito foi proporcionar a você uma forma de pensar sobre a dependência de drogas para trazer algum benefício a você e aos que o rodeiam. Imagine a minha decepção, então, quando recebi uma mensagem eletrônica sugerindo que este capítulo estaria piorando as coisas para os drogaditos. Segundo a mensagem, fotografias explícitas e discussões sobre a drogadição induzem o desejo em drogaditos que pararam de tomar drogas (talvez induzindo respostas compensatórias condicionadas), encorajando-os a recomeçar a tomar drogas. Discuta esse argumento e considere suas implicações para a preparação de campanhas antidrogas pela televisão.

NO CD



Estudando para um exame? Experimente os *Practice Tests* para o Capítulo 15.

Palavras-chave

Analgésicos (p. 409)
 Anfetamina (p. 409)
 Área tegmentar ventral (p. 416)
 Auto-estimulação intracraniana (p. 414)
Cannabis sativa (p. 406)
 Cirrose (p. 406)
 Cocaína (p. 408)
 Codeína (p. 409)
Crack (p. 408)
Delirium tremens (p. 406)
 Dependência psicológica (p. 400)
 Dependentes desintoxicados (p. 413)
 Depressor (p. 405)
 Doença de Buerger (p. 405)
 Drogaditos (p. 400)
 Drogas psicoativas (p. 398)
 Efeitos condicionados de abstinência (p. 403)

Estimulantes (p. 408)
 Farras de cocaína (p. 408)
 Fisicamente dependente (p. 399)
 Harrison Narcotics Act (p. 409)
 Haxixe (p. 406)
 Heroína (p. 409)
 Metabolismo da droga (p. 398)
 Modelo antes e depois (p. 401)
 Morfina (p. 409)
 Narcótico (p. 406)
 Nicotina (p. 403)
Nucleus acumbens (p. 416)
 Opiáceos (p. 409)
 Ópio (p. 409)
 Paradigma da auto-administração de droga (p. 417)
 Paradigma da preferência condicionada de lugar (p. 417)
 Pré-ativado (p. 415)

Psicose cocaínica (p. 408)
 Respostas compensatórias condicionadas (p. 402)
 Sensibilização (p. 399)
 Síndrome amotivacional (p. 407)
 Síndrome de abstinência (p. 399)
 Síndrome de Korsakoff (p. 406)
 Síndrome do alcoolismo fetal (p. 406)
 Síndrome do fumante (p. 405)
 Sistema dopaminérgico mesotelencefálico (p. 416)
 Substância negra (p. 416)
 Teoria da dependência física da drogadição (p. 413)
 Teoria da sensibilização de incentivos (p. 414)
 Teoria do incentivo positivo da drogadição (p. 414)

THC (p. 406)
 Tolerância a drogas (p. 399)
 Tolerância condicionada às drogas (p. 402)
 Tolerância contingente às drogas (p. 401)
 Tolerância cruzada (p. 399)
 Tolerância funcional (p. 399)
 Tolerância metabólica (p. 399)
 Transportadores de dopamina (p. 418)

NO CD



Precisa de ajuda para estudar os termos fundamentais deste capítulo? Veja os lembretes eletrônicos do Capítulo 15.



Lateralização, linguagem e *split brain*

O cérebro esquerdo e o cérebro direito da linguagem

- 16.1 Introdução à lateralização cerebral de funções
- 16.2 O *split brain*
- 16.3 Diferenças entre os hemisférios esquerdo e direito
- 16.4 A localização cortical da linguagem: o modelo de Wernicke-Geschwind
- 16.5 Avaliação do modelo de Wernicke-Geschwind
- 16.6 A abordagem da neurociência cognitiva à linguagem
- 16.7 A abordagem da neurociência cognitiva e a dislexia

Com exceção de alguns orifícios na linha intermédia, quase tudo que possuímos ocorre em pares – um à esquerda e um à direita. Até mesmo o cérebro, que a maioria das pessoas vê como a base unitária e indivisível do eu, reflete esse princípio geral de duplicação bilateral. Em suas porções superiores, o cérebro compreende duas estruturas: os hemisférios cerebrais esquerdo e direito. Eles são inteiramente separados, exceto pelas **comissuras cerebrais** que os conectam. A dualidade fundamental do prosencéfalo humano e a localização das comissuras cerebrais são ilustradas na Figura 16.1.

Embora os hemisférios esquerdo e direito sejam semelhantes em aparência, são grandes as diferenças entre eles em suas funções. Este capítulo diz respeito a essas diferenças, tópico

normalmente chamado de **lateralização de funções**. O estudo de **pacientes *split brain**** – pacientes cujos hemisférios esquerdo e direito foram separados por **comissurotomia** – é um dos principais focos de discussão. Outro foco é a localização cortical das capacidades lingüísticas no hemisfério esquerdo. As capacidades lingüísticas são as mais lateralizadas de todas as capacidades cognitivas.

Neste capítulo, você aprenderá que os seus hemisférios esquerdo e direito têm diferentes habilidades e que eles têm a capacidade de funcionar de forma independente – pensamentos, memórias e emoções diferentes. Dessa forma, este capítulo desafia o conceito que você tem de si mesmo como um ser unitário. Espero que vocês dois gostem.

16.1 Introdução à lateralização cerebral de funções



Em 1836, Marc Dax, um médico rural desconhecido, apresentou um breve relatório em um encontro da sociedade médica da França. Foi sua primeira e única comunicação científica. Dax estava surpreso pelo fato de que, dos 40 pacientes com lesões cerebrais com problemas de fala que havia trata-

do durante a sua carreira, nenhum apresentava lesões restritas ao hemisfério direito. Seu relato despertou pouco interesse e

* N. de R.T. Também chamados em português de pacientes com “cérebro partido”.

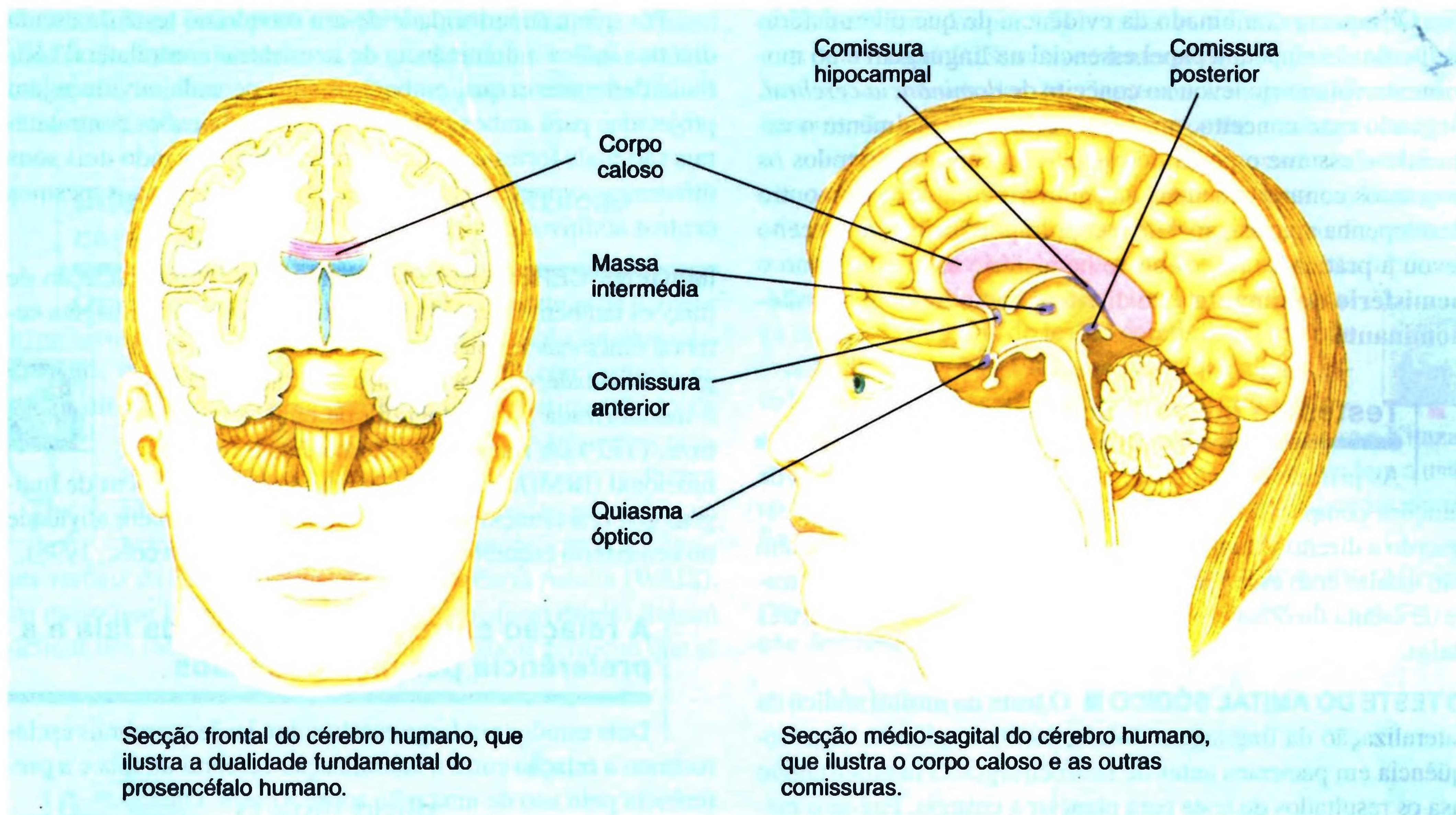


Figura 16.1 Os hemisférios e as comissuras cerebrais.

Dax morreu no ano seguinte, sem saber que havia antecipado uma das áreas mais importantes da pesquisa neuropsicológica moderna.

■ Afasia, apraxia e lesões no hemisfério esquerdo

Uma das razões pelas quais o artigo de Dax teve pouco impacto foi que a maioria dos seus contemporâneos acreditava que o cérebro agia como um todo. Sob esse aspecto, as funções específicas não podiam ser atribuídas a determinadas partes dele. Essa visão começou a mudar 25 anos depois, quando Paul Broca relatou exames *post mortem* de dois pacientes afásicos. A **afasia** é um déficit na capacidade de produzir ou compreender a linguagem em razão de lesões cerebrais.

Os dois pacientes de Broca apresentavam lesão no hemisfério esquerdo que envolvia uma área do córtex frontal logo à frente da área do rosto do córtex motor primário. Broca, no começo, não compreendeu que havia uma relação entre a afasia e o lado da lesão cerebral. Ele não conhecia o artigo de Dax. Contudo, em 1864, Broca realizou exames *post mortem* em sete outros pacientes afásicos e ficou surpreso com o fato de que, como os dois primeiros, todos eles tinham lesões no *córtex pré-frontal inferior* do hemisfério esquerdo – então já ficara conhecido como **área de Broca** (ver Figura 16.2).

No começo do século XX, foi descoberto outro exemplo de *lateralização cerebral de funções*. Hugo-Karl Liepmann desco-

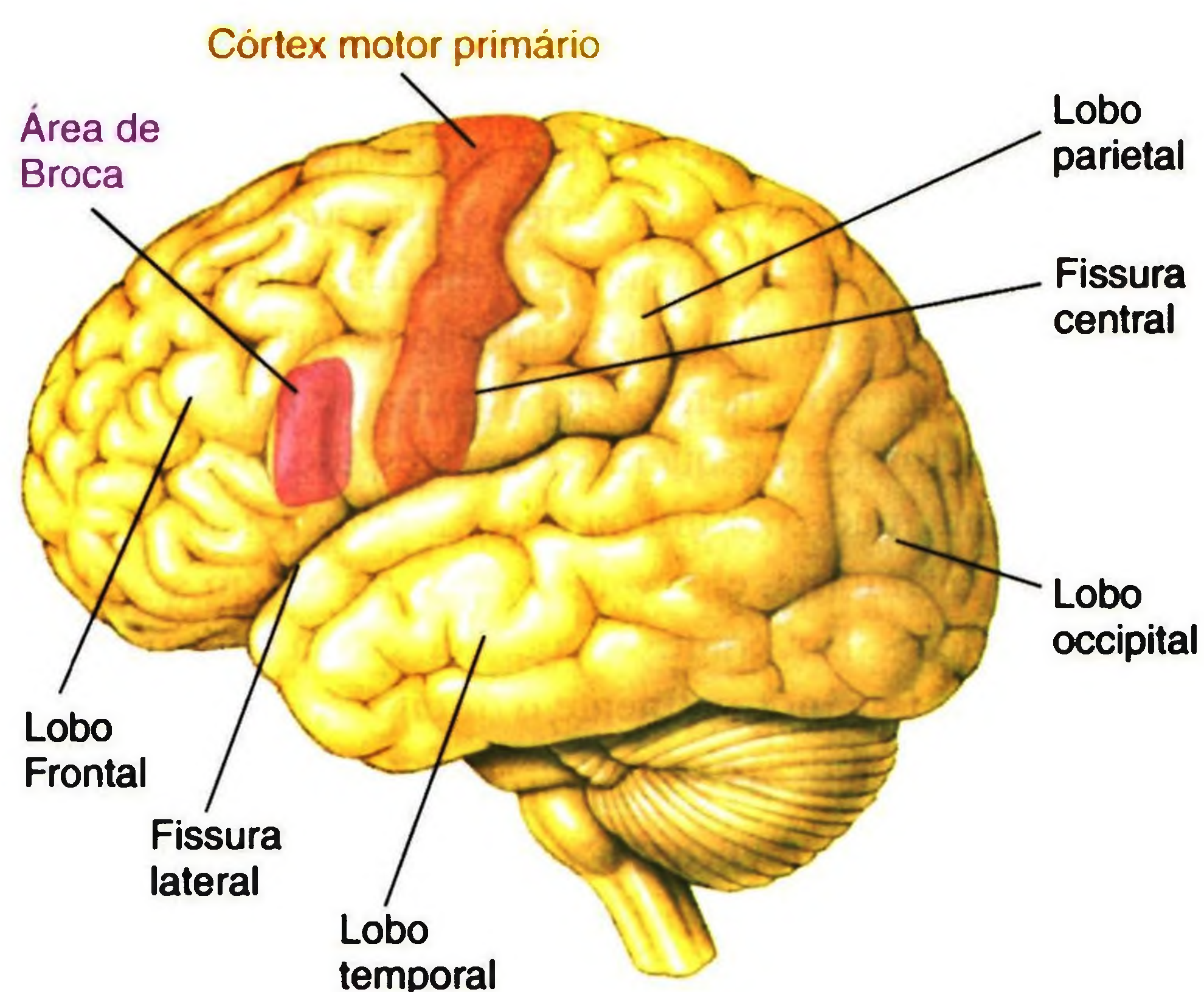


Figura 16.2 A localização da área de Broca: no córtex pré-frontal inferior esquerdo, anterior à área do rosto do córtex motor primário esquerdo.

briu que a **apraxia**, como a afasia, está sempre associada a lesões no hemisfério esquerdo, apesar de seus sintomas serem *bilaterais* (envolvem os dois lados do corpo). Os pacientes apráxicos têm dificuldade para realizar movimentos quando solicitados a fazê-lo fora de contexto, mesmo que não tenham dificuldade para realizar os mesmos movimentos quando não estão pensando em fazê-los.



O impacto combinado da evidência de que o hemisfério esquerdo desempenha papel essencial na linguagem e no movimento voluntário levou ao conceito de *dominância cerebral*. Segundo esse conceito, um hemisfério – normalmente o esquerdo – assume o papel dominante no controle de todos os processos comportamentais e cognitivos complexos e o outro desempenha apenas papel de menor importância. Tal conceito levou à prática de referir-se ao hemisfério esquerdo como o **hemisfério dominante** e ao direito como o **hemisfério não-dominante**.

■ Testes de lateralização cerebral

As primeiras pesquisas sobre a lateralização cerebral de funções comparavam os efeitos de lesões nos hemisférios esquerdo e direito. Atualmente, contudo, outras técnicas também são usadas com esse propósito. O teste do amital sódico, o teste de escuta dicótica e as imagens cerebrais funcionais são três delas.

O TESTE DO AMITAL SÓDICO ■ O teste do amital sódico da lateralização da linguagem (Wada, 1949) é aplicado com frequência em pacientes antes de neurocirurgia. O neurocirurgião usa os resultados do teste para planejar a cirurgia. Faz-se o máximo para evitar lesionar áreas do córtex provavelmente envolvidas na linguagem. O teste do amital sódico envolve a injeção de pequena quantidade de amital sódico na artéria carótida em um dos lados do pescoço. A injeção anestesia o hemisfério localizado naquele lado por alguns minutos, permitindo que as capacidades do outro hemisfério sejam avaliadas. Durante o teste, o paciente é solicitado a recitar séries conhecidas (o alfabeto, os dias da semana, os meses do ano) e identificar imagens de objetos comuns. Então, administra-se injeção no outro lado e repete-se o teste. Quando o hemisfério dominante para a fala, normalmente o hemisfério esquerdo, é anestesiado, o paciente fica completamente mudo por um ou dois minutos. Quando a capacidade de falar retorna, ele comete erros na ordem serial e no nome dos objetos. Em contraste, quando o hemisfério não-dominante para a fala, normalmente o direito, é anestesiado, não costuma ocorrer mudez, e os erros são poucos.

O TESTE DE ESCUTA DICÓTICA ■ Ao contrário do teste do amital sódico, o teste de escuta dicótica não é invasivo. Assim, ele pode ser administrado em indivíduos saudáveis. No teste de escuta dicótica padrão (Kimura, 1961), três pares de números falados são apresentados por meio de fones de ouvido, sendo cada número do par apresentado simultaneamente em cada ouvido. Por exemplo, um sujeito pode ouvir a sequência 3, 9, 2 em um ouvido e, ao mesmo tempo, 1, 6, 4 no outro. O sujeito deve, então, relatar todos os números. Kimura verificou que a maioria das pessoas relata um pouco mais dos números apresentados ao ouvido direito do que ao esquerdo, o que indica a dominância do hemisfério esquerdo para a linguagem. Em contraste, Kimura verificou que todos os pacientes que haviam sido identificados pelo teste do amital sódico como portadores de dominância no hemisfério direito para a linguagem tiveram desempenho melhor com o ouvido esquerdo do que com o direito.

Por que a superioridade de um ouvido no teste de escuta dicótica indica a dominância do hemisfério contralateral? Kimura demonstrou que, embora os sons de cada ouvido sejam projetados para ambos os hemisférios, as conexões contralaterais são mais fortes e assumem precedência quando dois sons diferentes competem simultaneamente por acesso aos mesmos centros auditivos corticais.

IMAGENS CEREBRAIS FUNCIONAIS ■ A lateralização de funções também foi estudada a partir de técnicas de imagem cerebral funcional. Enquanto o indivíduo participa de alguma atividade, como a leitura, a atividade do cérebro é monitorizada por tomografia de emissão de pósitrons (TEP) ou imagem por ressonância magnética funcional (IRMf). Em testes de linguagem, as técnicas de imagens cerebrais funcionais normalmente revelam maior atividade no hemisfério esquerdo do que no direito (Belin e cols., 1998).



■ A relação entre a lateralidade da fala e a preferência por uma das mãos

Dois estudos em larga escala sobre lesões cerebrais esclareceram a relação entre a lateralização cerebral da fala e a preferência pelo uso de uma mão sobre a outra. Um deles envolveu militares que sofreram lesões cerebrais na Segunda Guerra Mundial (Russell e Espir, 1961). O outro se concentrou em pacientes neurológicos submetidos a excisões unilaterais para o tratamento de transtornos neurológicos (Penfield e Roberts, 1959). Em ambos os estudos, aproximadamente 60% dos **destros** com lesões no hemisfério esquerdo e 2% com lesões no hemisfério direito foram diagnosticados como afásicos. Números comparáveis para **canhotos** foram de 30 e 25%, respectivamente. Esses resultados indicam que o hemisfério esquerdo é dominante para capacidades relacionadas com a linguagem em quase todos os destros e na maioria dos canhotos. Eles também indicam que os canhotos são mais variáveis do que os destros em relação à lateralização da linguagem.

Os resultados do teste do amital sódico confirmaram a relação entre a preferência por uma das mãos e a lateralização da linguagem observada em estudos anteriores de lesões. Por exemplo, Milner (1974) verificou que quase todos os pacientes destros que não apresentava lesões precoces no hemisfério esquerdo tinham dominância do hemisfério esquerdo para a fala (92%), que a maioria dos pacientes canhotos e ambidestros que não apresentava lesões precoces no hemisfério esquerdo tinham dominância do hemisfério esquerdo para a fala (69%), e que lesões precoces no hemisfério esquerdo diminuam a sua dominância para a fala em pacientes canhotos e ambidestros (30%).

Para interpretar os dados de Milner, é importante lembrar que os testes de amital sódico são administrados apenas em pessoas que apresentam disfunções cerebrais, que as lesões cerebrais precoces podem mudar a lateralização da fala para o outro hemisfério (ver Maratsos e Matheny, 1994; Stiles, 1998) e que, muito mais pessoas apresentam dominância no hemisfério esquerdo. Consi-



deradas juntas, esses pontos sugerem que os achados de Milner provavelmente subestimam a proporção de indivíduos canhotos com dominância no hemisfério esquerdo entre os indivíduos saudáveis da população.

■ Diferenças sexuais na lateralização cerebral

O interesse na possibilidade de que os cérebros de homens e mulheres diferissem em seu grau de lateralização foi estimulado pelos estudos de McGlone (1977, 1980) com vítimas de AVCs unilaterais. McGlone verificou que as vítimas de AVCs



unilaterais do sexo masculino tinham três vezes mais probabilidade de sofrer de afasia do que as mulheres. Ela verificou que os homens vitimados por AVCs no hemisfério esquerdo apresentavam déficits nos subtestes verbais da Escala Wechsler de Inteligência Adulta (WAIS), ao passo que homens com AVCs no hemisfério direito tinham déficits nos subtestes de desempenho. Também verificou que as

mulheres vitimadas por AVCs unilaterais apresentavam os mesmos déficits no WAIS, independentemente do lado afetado. Com base nesses três achados, McGlone concluiu que os cérebros dos homens são mais lateralizados do que os das mulheres.

A hipótese de McGlone da diferença sexual em lateralização cerebral é amplamente aceita. Ela serve para explicar quase todas as diferenças comportamentais imagináveis entre os sexos. Porém, nem todos os estudos confirmam sua hipótese. Alguns pesquisadores não encontraram uma diferença sexual nos efeitos de lesões cerebrais unilaterais (ver Inglis e Lawson, 1982), ao passo que alguns estudos com imagem cerebral funcional confirmam essa diferença (Jaeger e cols., 1998; Kansaku, Yamaura e Kitazawa, 2000). As mulheres, mais do que os homens, tendem a usar os dois hemisférios na realização de tarefas relacionadas com a linguagem.



Por enquanto, você aprendeu a respeito de quatro métodos para estudar a lateralização cerebral de funções. A próxima seção descreve um quinto método.

16.2 O split brain

No começo da década de 1950, o **corpo caloso** – a maior comissura cerebral – constituía um paradoxo de grandes proporções. Seu tamanho, um número estimado de 200 milhões de axônios e sua posição central entre os dois hemisférios cerebrais, implicavam que ele desempenhava função extremamente importante. Ainda assim, a pesquisa das décadas de 1930 e 1940 parecia sugerir que ele não fazia coisa alguma. O corpo caloso foi cortado em macacos e em várias outras espécies de animais de laboratório, mas os animais não pareciam diferentes depois da cirurgia. De maneira semelhante, os pacientes humanos que nasciam sem corpo caloso pareciam perfeitamente normais. No começo da década de 1950, Roger Sperry e colaboradores ficaram intrigados com esse paradoxo.

■ O experimento de Myers e Sperry

A solução para o enigma do corpo caloso foi apresentada em 1953 por um experimento realizado com gatos por Myers e Sperry. O experimento mostrou dois fatos surpreendentes. Em primeiro lugar, uma das funções do corpo caloso é transferir informações aprendidas de um hemisfério para o outro.



Em segundo, quando o corpo caloso é cortado, cada hemisfério pode funcionar de forma independente. Cada gato *split brain* parecia ter dois cérebros. Se você considera provocativa a idéia de um gato com dois cérebros, certamente ficará perplexo com outras observações semelhantes sobre seres humanos *split brain*. Porém, estou avançando muito. Primeiro, vamos considerar as pesquisas com gatos.

Em seu experimento, Myers e Sperry treinaram gatos numa tarefa de discriminação visual simples. Em cada teste, eram apresentados dois painéis a cada gato, um com um círculo e outro com um quadrado. As posições relativas do círculo e do quadrado (esquerda e direita) variavam aleatoriamente em cada teste. Os gatos deveriam aprender qual símbolo teriam que pressionar para ganharem recompensa em comida. Myers e Sperry suspeitaram que a chave para a pesquisa sobre *split brains* era desenvolver procedimentos para ensinar e testar um hemisfério de cada vez. A Figura 16.3 ilustra o método para isolar a aprendizagem da discriminação visual em um hemisfério dos gatos. Existem duas vias pelas quais as informações visuais podem cruzar de um olho para o hemisfério contralateral: por meio do corpo caloso ou do quiasma óptico. Assim, em seu grupo experimental, Myers e Sperry *transeccionaram* (cortaram completamente) o quiasma óptico e o corpo caloso de cada gato e colocaram uma venda em um dos olhos, que restringia todas as informações visuais que chegavam ao hemisfério ipsilateral ao olho coberto.

Os resultados do experimento de Myers e Sperry são ilustrados na Figura 16.4. Na primeira fase do estudo, todos os gatos aprenderam a tarefa com uma venda sobre um olho. Os gatos do grupo experimental (aqueles com o quiasma óptico e o corpo caloso seccionados) aprenderam a discriminação simples tão rapidamente quanto os gatos-controle, sem lesão, ou os gatos-controle que tinham apenas o corpo caloso ou o quiasma óptico seccionado, apesar do fato de que cortar o quiasma óptico produzia **escotoma** – área de cegueira –, envolvendo toda a metade medial de cada retina. Esse resultado sugeriu que um he-

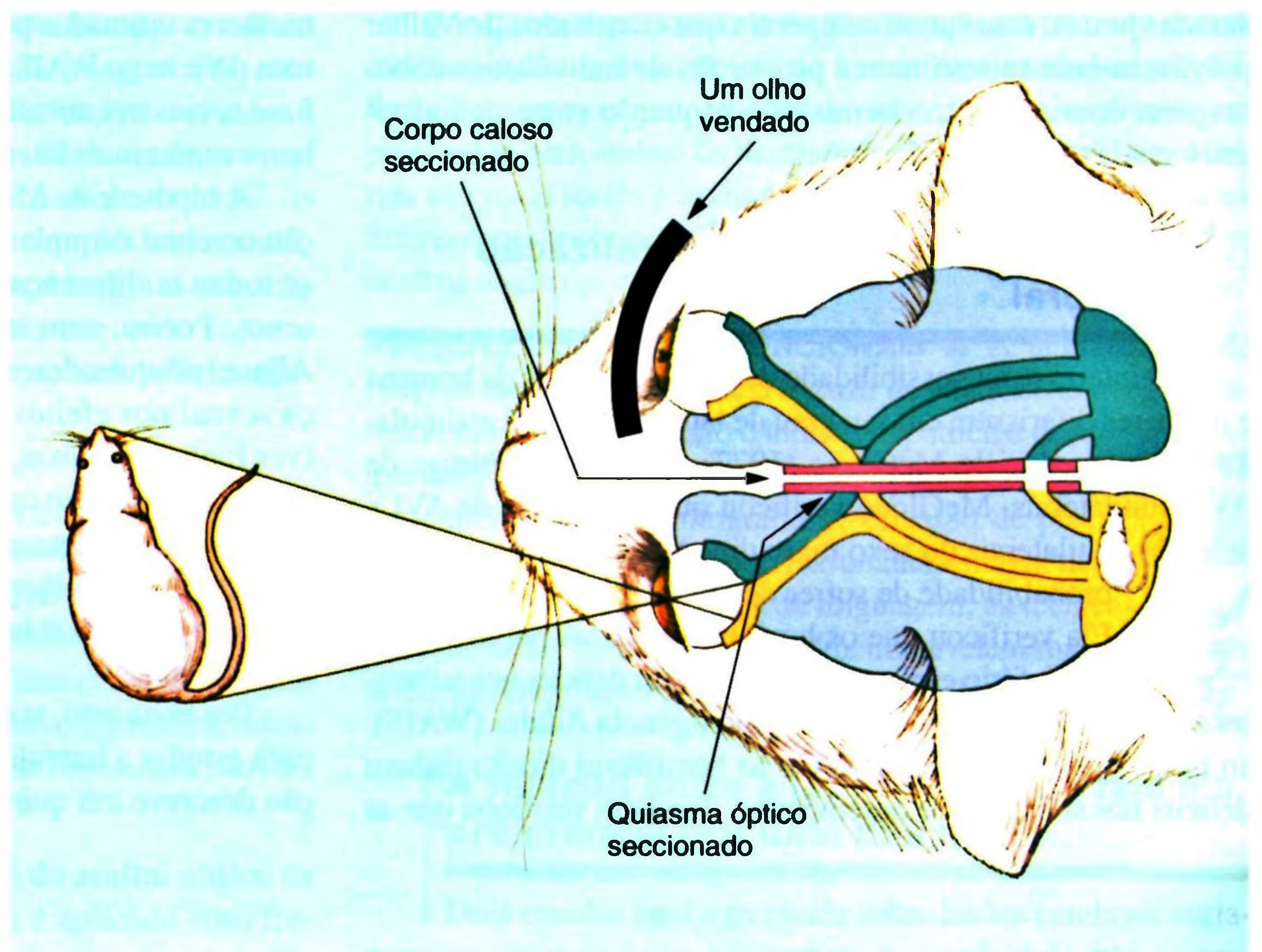


Figura 16.3 Restrição das informações visuais a apenas um hemisfério em gatos. Para restringir informações visuais a um hemisfério, Myers e Sperry (1) cortaram o corpo caloso, (2) cortaram o quiasma óptico, e (3) vendaram um olho. Isso restringiu as informações visuais ao hemisfério ipsilateral ao olho descoberto.

misfério funcionando sozinho pode aprender tarefas simples com a mesma velocidade que os dois hemisférios funcionando juntos.

Mais surpreendentes foram os resultados da segunda fase do experimento de Myers e Sperry quando a venda foi transferida para o outro olho de cada gato. A transferência da venda não teve nenhum efeito sobre o desempenho dos gatos-controlados intactos ou dos gatos-controlados que tinham o quiasma óptico ou o corpo caloso seccionados, continuando a cumprir a tarefa com quase 100% de precisão. Em contraste, a transferência da venda teve um efeito devastador sobre o desempenho dos gatos experimentais. De fato, ela vendou o hemisfério que havia aprendido originalmente a tarefa e testou o conhecimento do outro hemisfério, que havia sido vendado durante o treinamento inicial. Quando a venda foi transferida, o desempenho dos gatos experimentais caiu imediatamente ao nível basal (ou seja, 50% correto); então, os gatos reaprenderam a tarefa como se nunca a tivessem visto antes. Myers e Sperry concluíram que o cérebro dos gatos tem a capacidade de agir como dois cérebros separados e que a função do corpo caloso é intercambiar informações entre eles.

As instigantes conclusões de Myers e Sperry sobre a dualidade fundamental do cérebro e a função de transferência de informações do corpo caloso foram confirmadas em várias espécies por meio de inúmeros procedimentos de teste. Por exemplo, macacos *split brain* não conseguem realizar tarefas que exijam discriminações táteis finas (liso versus áspero) com uma das mãos se as tiverem aprendido com a outra – desde que não possam enxergar as mãos, o que permitiria a entrada das informações para os dois hemisférios. Não ocorre transferência de informações táteis e motoras finas em macacos *split brain* porque todas as fibras

somatossensoriais e motoras envolvidas em discriminações sensoriais e motoras finas são contralaterais.

■ **Comissurotomia em humanos epiléticos**

Na primeira metade do século XX, quando a função normal do corpo caloso ainda era um mistério, sabia-se que as descargas epiléticas se espalhavam com frequência de um hemisfério para o outro através do corpo caloso. Esse fato e o fato de que foi provado em inúmeros estudos que cortar o corpo caloso não tem nenhum efeito óbvio sobre o desempenho fora das condições restritas do laboratório de Sperry levou dois neurocirurgiões, Vogel e Bogen, a iniciarem um programa de *comissurotomia* para o tratamento de casos graves e intratáveis de epilepsia.

O fundamento por trás da comissurotomia terapêutica – que normalmente envolve seccionar o corpo caloso e deixar as pequenas comissuras intactas – era que a intensidade das convulsões do paciente poderiam ser reduzidas se as descargas fossem limitadas ao seu hemisfério de origem. Os benefícios terapêuticos da comissurotomia mostraram-se ainda maiores do que se previa: apesar de a comissurotomia ser realizada apenas nos casos mais graves, muitos pacientes comissurotomizados não apresentam outras convulsões impotentes.

A avaliação do *status* neuropsicológico de pacientes *split brain* foi colocada nas mãos capazes de Sperry e de seu colega Gazzaniga. Eles começaram desenvolvendo uma bateria de testes apoiada na mesma estratégia metodológica que havia se mostrado tão informativa em seus estudos com animais de laboratório: apresentar informações a um dos hemisférios, impedindo-os de chegar ao outro.



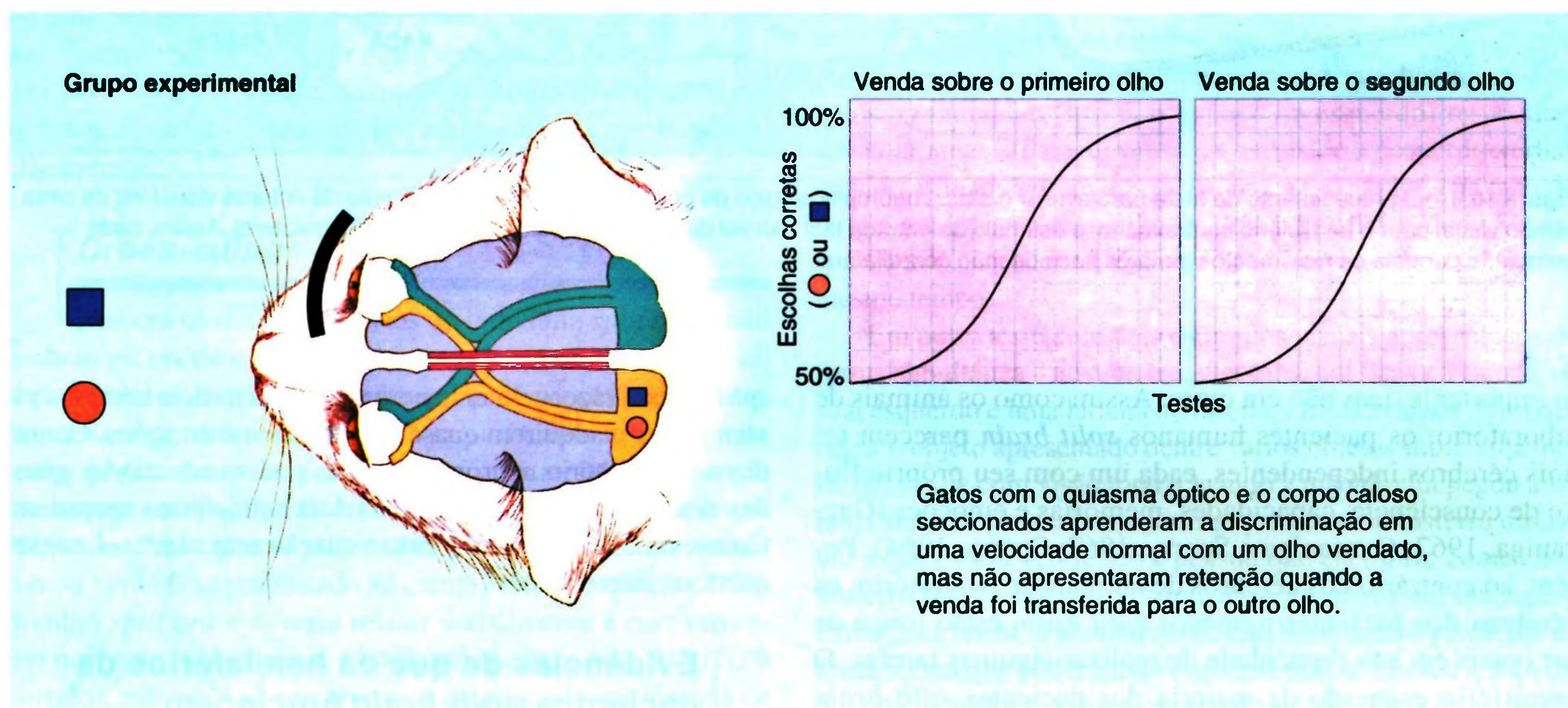
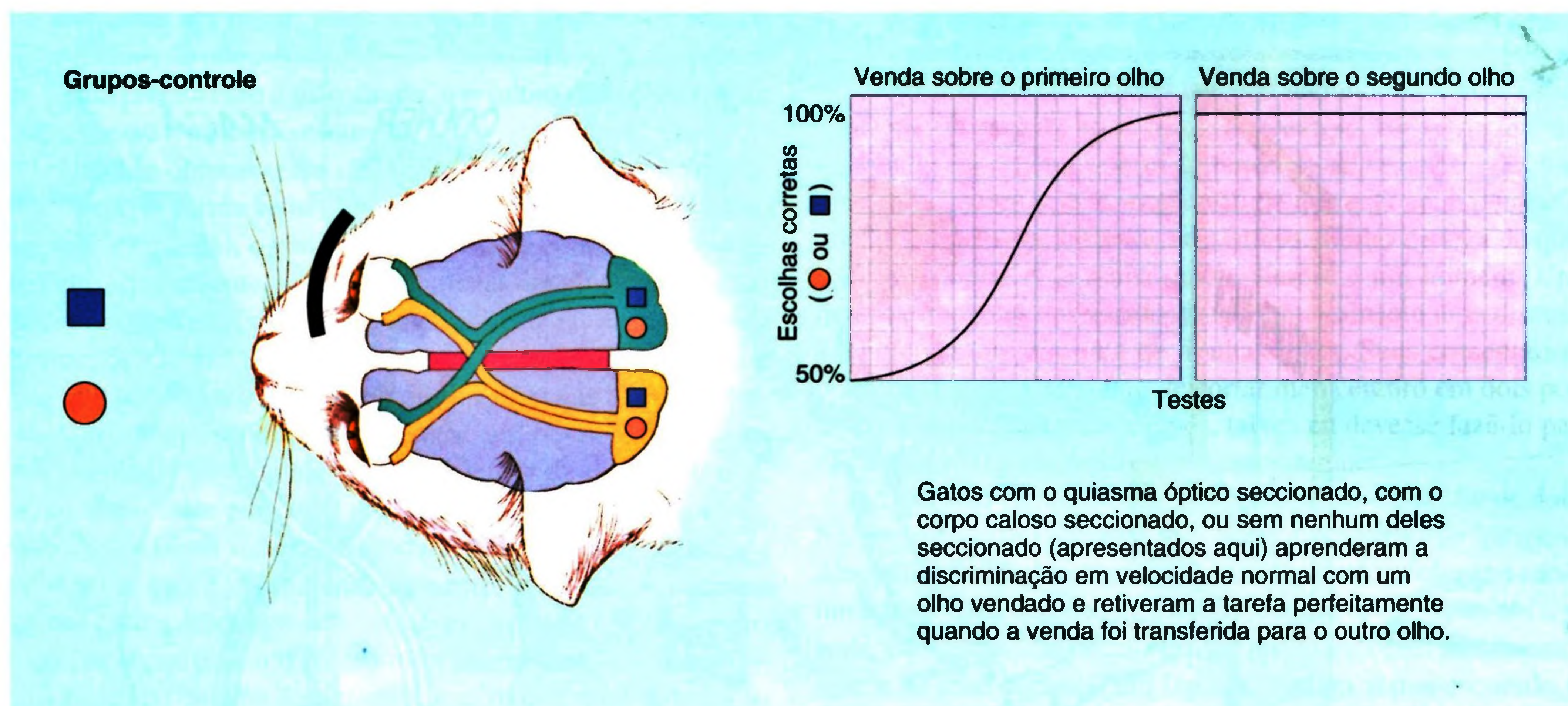


Figura 16.4 Ilustração esquemática do experimento de Myers e Sperry (1953) sobre o *split brain*. Havia quatro grupos: (1) o grupo experimental-chave com o quiasma óptico e o corpo caloso seccionados, (2) grupo-controle com apenas o quiasma óptico seccionado, (3) um grupo-controle com apenas o corpo caloso seccionado, e (4) um grupo-controle sem nenhuma lesão. O desempenho dos três grupos-controle não apresentou diferença e, portanto, eles são apresentados juntos aqui.



Eles não poderiam usar o mesmo procedimento de discriminação visual aplicado nos estudos de animais de laboratório *split brain* (isto é, cortar o quiasma óptico e vendar um olho) porque cortar o quiasma óptico produz escotoma. Em vez disso, eles empregaram o procedimento ilustrado na Figura 16.5. Cada paciente deveria fixar o olhar no centro de uma tela. Então, estímulos visuais eram projetados no lado direito ou esquerdo da tela por 0,1 segundo. O tempo de exposição de 0,1 segundo era suficientemente longo para que os indivíduos percebessem os estímulos, mas curto a ponto de impedir os efeitos do movimento ocular.

Dessa forma, todos os estímulos apresentados no campo visual esquerdo eram transmitidos para o córtex visual direito, e todos os estímulos apresentados no campo visual direito eram transmitidos para o córtex visual esquerdo.

As duas mãos realizavam tarefas táteis e motoras finas ocultas sob um anteparo. Esse procedimento serviu para que o hemisfério que não estava trabalhando, ou seja, o hemisfério ipsilateral, não pudesse monitorizar a atividade por meio do sistema visual.

Os resultados dos testes em pacientes *split brain* confirmaram a pesquisa com animais de laboratório em um aspec-

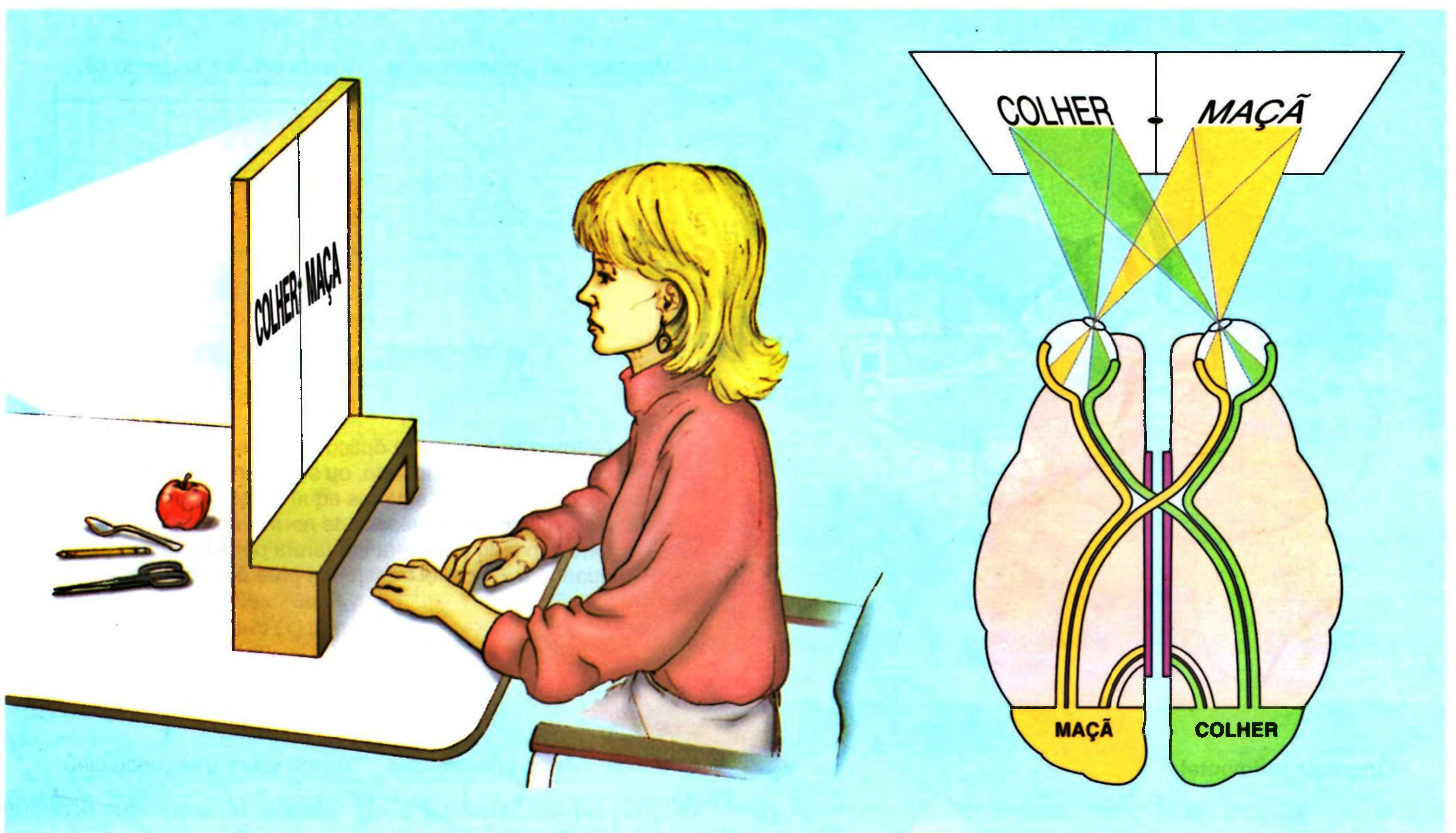


Figura 16.5 O procedimento de teste para avaliar o *status* neuropsicológico de pacientes *split brain*. O estímulo de entrada visual vai de cada campo visual para o hemisfério contralateral; o estímulo de entrada tátil fino vai de cada mão para o hemisfério contralateral. Assim, cada hemisfério controla os movimentos motores finos da mão contralateral.

to importante, mas não em outro. Assim como os animais de laboratório, os pacientes humanos *split brain* parecem ter dois cérebros independentes, cada um com seu próprio fluxo de consciência, capacidades, memórias e emoções (Gazzaniga, 1967; Gazzaniga e Sperry, 1967; Sperry, 1964). Porém, ao contrário dos cérebros de animais de laboratório, os cérebros dos pacientes humanos *split brain* estão longe de ser iguais em sua capacidade de realizar algumas tarefas. O hemisfério esquerdo da maioria dos pacientes *split brain* possui a capacidade da fala, ao passo que o hemisfério direito não possui.

Antes que eu relate alguns dos resultados fundamentais dos testes com humanos *split brain*, vou lhe dar um conselho. Alguns estudantes ficaram confusos com os resultados desses testes porque sua tendência de pensar sobre o cérebro humano como um órgão unitário está bastante arraigada. Se você ficar confuso, pense no paciente *split brain* como dois sujeitos separados: a Sra. ou Sr. Hemisfério Direito, que compreende algumas instruções simples mas não consegue falar, que recebe informações sensoriais do campo visual esquerdo e da mão esquerda e que controla as respostas motoras finas da mão esquerda. E a Sra. ou Sr. Hemisfério Esquerdo, verbalmente apto, que recebe informações sensoriais do campo visual direito e da mão direita e que controla as respostas motoras finas da mão direita. Na vida cotidiana, o comportamento de indivíduos

split brain é razoavelmente normal, pois seus dois cérebros vivem juntos e adquirem quase as mesmas informações. Contudo, no laboratório neuropsicológico, podem ser criadas grandes discrepâncias naquilo que os dois hemisférios aprendem. Como você irá descobrir, essa situação tem algumas consequências interessantes.

■ Evidências de que os hemisférios de pacientes *split brain* funcionam independentemente

Se a imagem de uma maçã piscasse no campo visual direito de um paciente *split brain*, o hemisfério esquerdo poderia fazer duas coisas para indicar que havia recebido e armazenado a informação. Como ele é o hemisfério que fala, o hemisfério esquerdo poderia simplesmente contar ao experimentador que viu a imagem de uma maçã. Ou o paciente poderia colocar a mão direita por baixo do anteparo, tocar nos objetos de teste e escolher a maçã. De maneira semelhante, se a maçã fosse apresentada ao hemisfério esquerdo sendo colocada na mão direita do paciente, o hemisfério esquerdo poderia indicar ao experimentador que era uma maçã dizendo isso ou largando a maçã e pegando outra maçã entre os objetos de teste ocultos atrás do anteparo. Contudo, se o hemisfério direito, que não fala, devesse indicar a identidade de um objeto que havia sido apresentado anteriormente ao hemisfé-

rio esquerdo, ele não conseguiria fazê-lo. Embora os objetos apresentados ao hemisfério esquerdo pudessem ser identificados de forma precisa com a mão direita, o resultado não é melhor do que ao acaso com a mão esquerda.

Quando objetos-teste são apresentados ao hemisfério direito, seja de forma visual (no campo visual esquerdo) ou tátil (na mão esquerda), o padrão de respostas é completamente diferente. Um paciente solicitado a nomear um objeto apresentado no campo visual esquerdo provavelmente alegaria que nada havia aparecido na tela (lembre-se que é o hemisfério esquerdo que está falando e o hemisfério direito foi o que viu o estímulo). Um paciente solicitado a nomear um objeto colocado na mão esquerda geralmente tem consciência de que há algo lá, presumivelmente por causa das informações táteis brutas conduzidas por fibras somatossensoriais ipsilaterais, mas é incapaz de dizer o que é. Surpreendentemente, enquanto o paciente afirma (isto é, enquanto o hemisfério esquerdo afirma) ser incapaz de identificar um objeto-teste apresentado no campo visual esquerdo ou na mão esquerda, esta (isto é, o hemisfério direito) consegue identificar o objeto correto. Imagine a confusão do indivíduo quando, teste após teste, a mão esquerda consegue sentir um objeto e pegar outro semelhante de uma coleção de itens atrás do anteparo, enquanto o hemisfério esquerdo está veementemente afirmando que não conhece a identidade do objeto-teste.

■ **Cross-cuing**

Embora os dois hemisférios do indivíduo *split brain* não tenham meios de comunicação neural direta, eles, às vezes, comunicam-se indiretamente por meio do processo *cross-cuing*. Exemplo de *cross-cuing* ocorreu durante uma série de testes projetados para determinar se o hemisfério esquerdo conseguiria responder a cores apresentadas no campo visual esquerdo. Para testar essa possibilidade, um estímulo vermelho ou verde foi apresentado ao campo visual esquerdo. O indivíduo *split brain* deveria relatar verbalmente a cor: vermelho ou verde. No começo, o paciente acertava ao acaso (50% correto), mas após algum tempo, o desempenho melhorava de forma sensível, sugerindo que a informação da cor estava sendo transferida de alguma forma por caminhos neurais do hemisfério direito para o esquerdo. Todavia, não era isso o que ocorria:

Logo compreendemos a estratégia do paciente. Se uma luz vermelha piscasse e ele acertasse ao acaso, ele manteria aquela resposta. Se a luz piscada fosse vermelha, e ele tivesse dito verde, franziria a testa, sacudiria a cabeça e diria: “Oh, não, eu quis dizer vermelha”. Acontece que o hemisfério direito via a luz vermelha e ouvia o hemisfério esquerdo dizendo “verde”. Sabendo que a resposta estava errada, o hemisfério direito franzia a testa e sacudia a cabeça, o que avisava o hemisfério esquerdo do erro e que ele deveria se corrigir! ... A compreensão de que o paciente neurológico tem várias estratégias a seu comando enfatiza a dificuldade para obter uma descrição neurológica clara de um ser humano com lesão cerebral (Gazzaniga, 1967, p. 27).

■ **Aprendendo duas coisas de uma só vez**

Na maioria das classes em que leciono, há algum estudante que se encaixa no seguinte estereótipo. Ele se senta – ou melhor, se esparrama – perto do fundo da sala e, apesar de suas boas notas, tenta criar a impressão de que está acima de tudo aquilo fazendo comentários sarcásticos. Tenho certeza de que você o reconhece. E mais: quase sempre é um homem. Um desses estudantes desencadeou involuntariamente uma discussão interessante em uma de minhas aulas. Seus comentários eram algo assim: “se o fato de cortar meu cérebro em dois pode criar dois cérebros separados, talvez eu devesse fazê-lo para estudar para dois exames ao mesmo tempo”.

A questão levantada por seu comentário é boa. Se os dois hemisférios de um paciente *split brain* são capazes de independência total, eles deveriam conseguir fazer duas coisas ao mesmo tempo. Será que podem? De fato, sim. Por exemplo, em um teste, dois estímulos visuais diferentes apareceram simultaneamente na tela, digamos um lápis no campo visual esquerdo e uma laranja no direito. O indivíduo deveria colocar as mãos em dois sacos ao mesmo tempo e pegar o objeto que havia sido visto na tela. Após pegar os objetos, mas antes de retirá-los, o indivíduo deveria dizer ao experimentador o que havia em suas mãos. O indivíduo (isto é, o hemisfério esquerdo) respondeu: “duas laranjas”. Para surpresa do hemisfério esquerdo verbal, quando as mãos saíram dos sacos, havia uma laranja na mão direita e um lápis na esquerda. Os dois hemisférios do indivíduo *split brain* aprenderam duas coisas diferentes exatamente ao mesmo tempo.

Em outro teste com dois estímulos visuais apresentados de forma simultânea – novamente, digamos, um lápis no campo visual esquerdo e uma laranja no direito – os indivíduos deveriam pegar o objeto apresentado dentre vários objetos sobre uma mesa, dessa vez com visão total. Quando a mão direita pegou a laranja sob direção do hemisfério esquerdo, o hemisfério direito viu o que estava ocorrendo e pensou que ela estava cometendo um erro (lembre-se que o hemisfério esquerdo viu um lápis). Em alguns testes, o hemisfério direito lidou com o problema da única forma que pôde: a mão esquerda saltou, afastou a mão direita da laranja e a redirecionou para o lápis. Essa resposta é o **fenômeno da mão que ajuda**.

Outro exemplo de aprendizagem simultânea nos dois hemisférios envolve o fenômeno do **completamento visual**. Como você deve lembrar do Capítulo 7, indivíduos com escotomas, muitas vezes, não têm consciência deles porque seus cérebros têm a capacidade de completá-los com informações das áreas adjacentes ao campo visual. De certa forma, cada hemisfério de um paciente *split brain* é um indivíduo com um escotoma que cobre todo o campo visual ipsilateral.

A capacidade de cada hemisfério de um indivíduo *split brain* de realizar completamento simultânea e independentemente foi demonstrada em estudos com o **teste das figuras quiméricas** – assim intitulado por causa da *quimera*, um monstro mítico com partes combinadas de diferentes animais. Levy, Trevarthen e Sperry (1972) apresentaram *flashes* de fotografias compostas de duas metades de rostos de pessoas diferentes no

centro de uma tela posicionada à frente de seus indivíduos *split brain*. Estes últimos então descrevem o que vêem ou indicam o que observam apontando uma série de fotografias de rostos intactos. Surpreendentemente, cada indivíduo (isto é, cada hemisfério esquerdo) relatava ver um rosto completo, com simetria bilateral, mesmo em resposta a perguntas como: “você notou alguma coisa peculiar no que acaba de ver?”. Quando os indivíduos relatavam o que haviam visto, eles normalmente descreviam a versão completa da metade apresentada no campo visual direito (isto é, o hemisfério esquerdo).

■ A lente Z

Quando ficou solidamente estabelecido que os dois hemisférios de cada paciente *split brain* podem funcionar de forma independente, ficou claro que o estudo desses pacientes proporcionava uma oportunidade única para comparar as capacidades dos hemisférios esquerdo e direito. Contudo, os primeiros estudos da lateralização de funções em pacientes *split brain* limitavam-se ao fato de que os estímulos visuais que requisitassem mais de 0,1 segundo para serem percebidos não podiam ser estudados pelo método convencional de restringir o estímulo de entrada visual a um dos hemisférios. Essa barreira metodológica foi eliminada por Zaidel em 1975. Ele desenvolveu uma lente, a **lente Z**. Ela limita o estímulo de entrada visual para um hemisfério de pacientes *split brain* enquanto eles examinam materiais visuais complexos, como as páginas de um livro. Conforme ilustra a Figura 16.6, a lente Z é de contato, opaca em um dos lados (esquerdo ou direito). Como ela se move com o olho, permite que o estímulo de entrada visual entre para apenas um dos hemisférios, independentemente do movimento ocular. Zaidel usou a lente Z para comparar a capacidade dos hemisférios esquerdo e direito de pacientes *split brain* de realizar vários testes.

A utilidade da lente Z não se restringe a testes puramente visuais. Por exemplo, aqui está o modo como ela foi usada para comparar a capacidade dos hemisférios esquerdo e direito de compreender a fala. Como cada ouvido projeta-se para ambos hemisférios, não é possível apresentar palavras faladas a apenas um dos hemisférios. Assim, para avaliar a capacidade de um hemisfério de compreender palavras ou sentenças verbalizadas, Zaidel apresentou-as aos dois ouvidos e solicitou que o indivíduo escolhesse a resposta correta ou respondesse corretamente sob a influência do estímulo de entrada visual apenas daquele hemisfério. Por exemplo, para testar a capacidade do hemisfério direito de compreender comandos orais, os indivíduos recebiam uma instrução oral (“coloque o quadrado verde sob o círculo vermelho”), e a capacidade do hemisfério direito de compreender o comando foi testada, permitindo-se que apenas o hemisfério direito observasse as fichas coloridas enquanto a tarefa estava sendo executada.

■ Funcionamento mental dual e conflito em pacientes *split brain*

Na maioria dos pacientes *split brain*, o hemisfério direito não parece ter vontade própria muito forte. Já o esquerdo parece

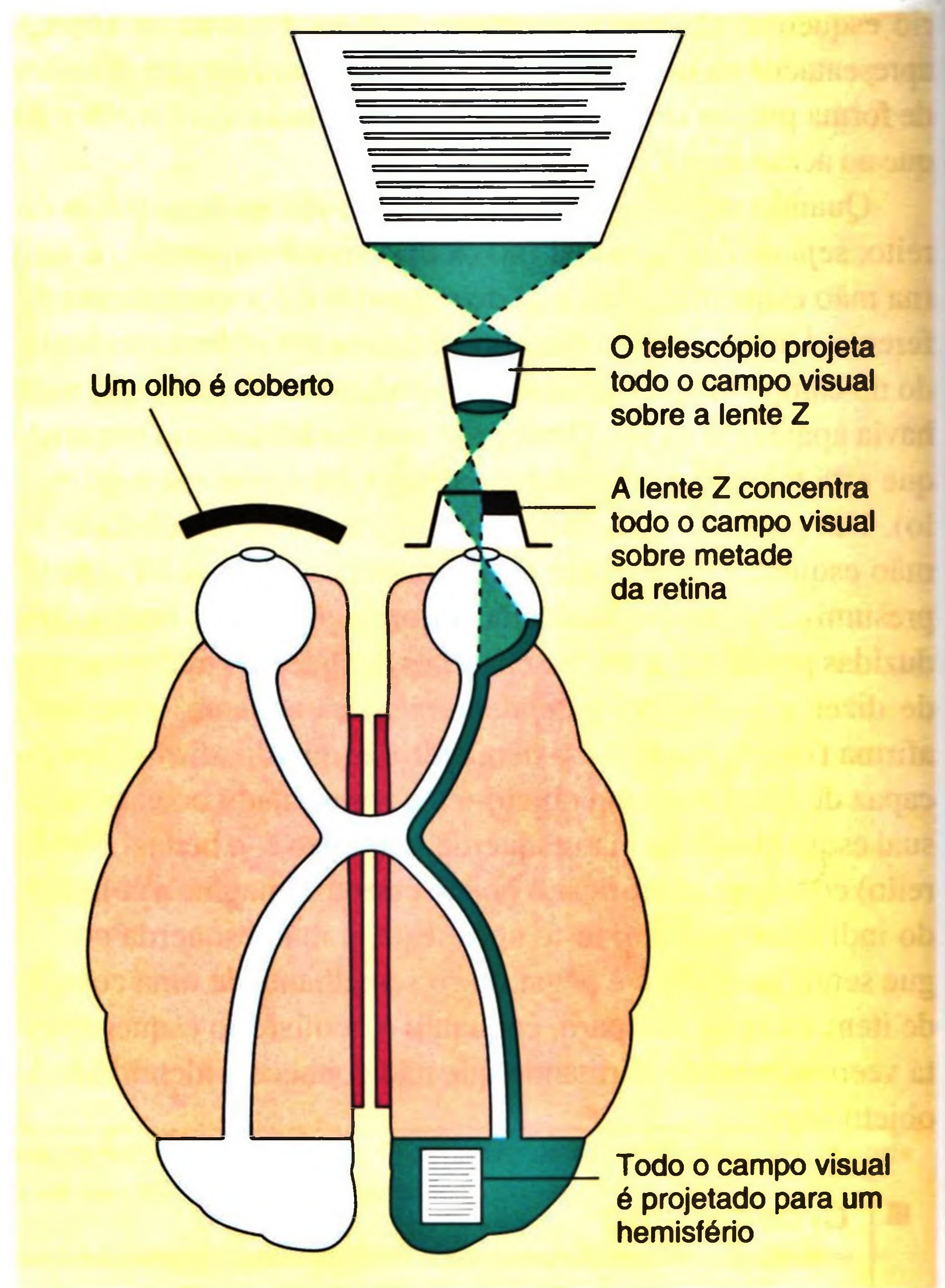


Figura 16.6 A lente Z, desenvolvida por Zaidel para estudar a assimetria funcional em pacientes *split brain*. É uma lente de contato opaca em um lado (esquerdo ou direito), de modo que o estímulo de entrada visual só chega a um dos hemisférios.

controlar a maioria das atividades cotidianas. Entretanto, em outros pacientes, o hemisfério direito assume papel mais ativo no controle do comportamento. Nesses casos, pode haver conflitos sérios entre os hemisférios esquerdo e direito. O paciente 2C (vamos chamá-lo de Peter) era um desses casos (Joseph, 1988).

O caso de Peter, o paciente *split brain* atormentado por conflitos

Aos oito anos, Peter começou a sofrer de convulsões parciais complexas. Medicamentos antiepilépticos foram ineficazes e, aos 20 anos, ele foi submetido a uma comissurotomia, que melhorou muito a sua condição, mas não bloqueou suas convulsões completamente. Um teste de amital sódico realizado antes da cirurgia mostrou que ele tinha dominância do hemisfério esquerdo para a linguagem.

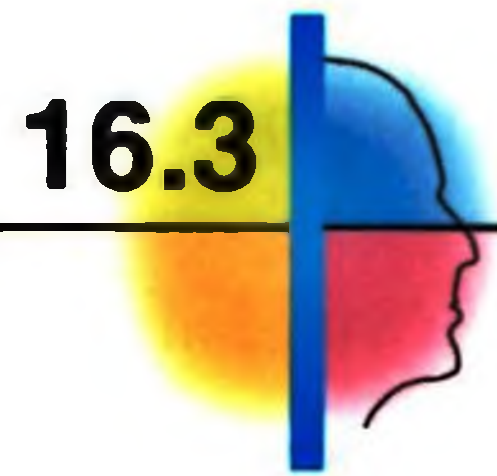


Após a cirurgia, Peter, ao contrário da maioria dos pacientes *split brain*, não conseguia responder ao estímulo de entrada verbal com o lado esquerdo do corpo. Quando solicitado a realizar movimentos com todo o corpo (por exemplo, “fique na posição de boxeador”) ou movimentos com o lado esquerdo do corpo (por exemplo, “toque sua orelha esquerda com a mão esquerda”), ele não conseguia responder de forma correta. Aparentemente, seu hemisfério esquerdo não conseguia controlar o lado esquerdo do corpo por meio das fibras contralaterais. Durante os testes, Peter – ou, de forma mais específica, o hemisfério esquerdo de Peter – muitas vezes dizia que odiava o lado esquerdo do seu corpo.

O comportamento independente, obstinado e, às vezes, malicioso do hemisfério direito de Peter, com frequência, causava-lhe (ao hemisfério esquerdo) considerável frustração. Ele

(seu hemisfério esquerdo) reclamava que a sua mão esquerda desligava programas de televisão quando ele estava gostando, que sua perna esquerda nem sempre caminhava na direção desejada e que o seu braço esquerdo, às vezes, realizava atos vergonhosos e socialmente inaceitáveis (por exemplo, bater em um parente).

No laboratório, ele (seu hemisfério esquerdo), às vezes, ficava bravo com a sua mão esquerda, xingando-a e batendo nela, além de tentar forçá-la, com sua mão direita, a fazer o que ele (seu hemisfério esquerdo) queria. Nesses casos, sua mão esquerda resistia à mão direita e continuava agindo conforme o hemisfério direito desejasse. Nesses exemplos, ficava sempre claro que o hemisfério direito estava se comportando com intenção e compreensão. Já o hemisfério esquerdo não tinha idéia do porquê a desprezada mão esquerda estava agindo daquela forma.



16.3 Diferenças entre os hemisférios esquerdo e direito

Até aqui neste capítulo, você aprendeu sobre cinco métodos para estudar a lateralização cerebral de funções: lesões unilaterais, o teste do amital sódico, o teste da escuta dicótica e estudos com pacientes *split brain*. Esta seção oferece uma visão das principais diferenças funcionais entre os hemisférios cerebrais esquerdo e direito descobertas com esses métodos. Como as habilidades verbais e motoras do hemisfério esquerdo são facilmente visíveis (ver Beeman e Chiarello, 1998; Reuter-Lorenz e Miller, 1998), a maioria das pesquisas recentes sobre a lateralização de funções está concentrada em descobrir as habilidades especiais do hemisfério direito.

Pequenas diferenças versus diferenças hemisféricas do tipo tudo-ou-nada

Antes de apresentar algumas das diferenças entre os hemisférios esquerdo e direito, devo esclarecer uma concepção errônea comum: para muitas funções, não existem diferenças entre os hemisférios e, quando existem diferenças funcionais, elas tendem a ser pequenas tendências em favor de um hemisfério ou do outro, e não diferenças absolutas (ver Brown e Kosslyn, 1993). Desconsiderando esses fatos, a mídia popular inevitavelmente retrata as diferenças entre os hemisférios cerebrais como absolutas. Como resultado, acredita-se amplamente que várias habilidades residem exclusivamente em um hemisfério ou em outro. Por exemplo, acredita-se que o hemisfério esquerdo controle exclusivamente a linguagem e que o direito controle a emoção e a criatividade. O mais perturbador nessa distorção é que ela, às vezes, inspira programas educacionais.

As habilidades relacionadas com a linguagem proporcionam uma ilustração particularmente boa a respeito de a latera-

lização de funções ser estatística, em vez de absoluta. A linguagem é a mais lateralizada de todas as habilidades cognitivas. Ainda assim, mesmo nesse caso mais extremo, a lateralização está longe de ser total. Existe uma atividade substancial relacionada com a linguagem no hemisfério direito. A seguir, apresentamos três ilustrações desse fato: em primeiro lugar, no teste de escuta dicótica, indivíduos com dominância do hemisfério esquerdo para a linguagem tendem a identificar mais dígitos com o ouvido direito do que com o esquerdo, mas essa vantagem do ouvido direito é pequena, de 55 a 45%. Em segundo, na maioria dos pacientes *split brain*, o hemisfério esquerdo é dominante para a linguagem, mas o direito consegue compreender muitas palavras e sentenças simples faladas ou escritas (ver Baynes e Gazzaniga, 1997; Zaidel, 1987). E em terceiro, embora haja variabilidade considerável entre os pacientes *split brain* no desempenho de seu hemisfério direito em testes de compreensão lingüística (Gazzaniga, 1998), as capacidades lingüísticas de seus hemisférios direitos tendem a ser comparadas às de uma criança em idade pré-escolar.

Alguns exemplos de lateralização de funções

A Tabela 16.1 lista algumas das capacidades lateralizadas. Elas aparecem em duas colunas: aquelas mais controladas pelo hemisfério esquerdo e as mais controladas pelo hemisfério direito. O estudo da lateralização de funções acabou com a noção arcaica da dominância do hemisfério esquerdo. O hemisfério direito mostrou-se funcionalmente superior ao esquerdo em vários aspectos. Os três domínios mais bem documentados da superioridade do hemisfério direito são a habilidade espacial, a emoção e a habilidade musical. Além disso, o hemis-



Tabela 16.1 Habilidades que apresentam lateralização cerebral de funções

Dominância do hemisfério esquerdo	FUNÇÃO GERAL	Dominância do hemisfério direito
Palavras Letras	VISÃO	Rostos Padrões geométricos Expressão emocional
Sons da linguagem	AUDIÇÃO	Sons não associados à linguagem Música
Movimentos complexos Movimentos ipsilaterais	TATO	Padrões táteis Braille
Memória verbal Encontrando significado em lembranças	MOVIMENTO	Movimentos em padrões espaciais
Fala Leitura Escrita Aritmética	MEMÓRIA	Memória não-verbal Aspectos perceptivos da lembrança
	LINGUAGEM	Conteúdo emocional
	HABILIDADE ESPACIAL	Rotação mental de formas Geometria Direção Distância

férico direito é superior na realização de algumas tarefas que exigem memória. Antes de discutirmos essas quatro superioridades do hemisfério direito, vamos dar uma olhada em uma superioridade inesperada do hemisfério esquerdo.

A SUPERIORIDADE DO HEMISFÉRIO ESQUERDO NO CONTROLE DO MOVIMENTO IPSILATERAL ■ Interessante e inesperada função lateralizada foi revelada por estudos com imagem cerebral funcional (ver Haaland e Harrington, 1996). Quando movimentos complexos, acionados cognitivamente, são feitos por uma mão, a maior parte da atividade é controlada pelo hemisfério *contralateral*, conforme o esperado. Contudo, certa ativação é observada no hemisfério *ipsilateral*. Esses efeitos ipsilaterais são substancialmente maiores no hemisfério esquerdo do que no direito (Kim e cols., 1993). Condizente com essa observação, há o fato de que as lesões no hemisfério esquerdo têm mais probabilidade de estarem associadas a problemas motores ipsilaterais do que as lesões no hemisfério direito.

A SUPERIORIDADE DO HEMISFÉRIO DIREITO EM HABILIDADE ESPACIAL ■ Em estudo clássico, Levy (1969) colocou um bloco tridimensional de determinado formato na mão esquerda ou direita de seus indivíduos *split brain*. Então, após

o haverem *apalpado* (investigado pelo toque), ela solicitou que apontassem para o estímulo-teste bidimensional que melhor representasse o bloco tridimensional, se este último fosse feito de papelão e aberto. Ela verificou superioridade do hemisfério direito nesse teste. Verificou também que os dois hemisférios pareciam realizar a tarefa de maneiras diferentes. O desempenho da mão esquerda e do hemisfério direito foi rápido e silencioso, ao passo que o da mão direita e do hemisfério esquerdo foi hesitante e, muitas vezes, acompanhado por comentário verbal que os indivíduos não conseguiam inibir. Levy concluiu que o hemisfério direito era superior ao esquerdo em tarefas espaciais. Essa conclusão foi confirmada muitas vezes (Funnell, Corballis e Gazzaniga, 1999; Kaiser e cols., 2000). Ela condiz com o achado de que os transtornos de percepção espacial (negligência contralateral – ver Capítulos 7 e 8) tendem a estar associados a lesões no hemisfério direito.

A SUPERIORIDADE DO HEMISFÉRIO DIREITO NA EXPERIÊNCIA DAS EMOÇÕES ■ Segundo o velho conceito de dominância do hemisfério esquerdo, o direito seria incapaz de expressar emoções. Essa suposição mostrou-se falsa. De fato, análises dos efeitos de lesões cerebrais unilaterais indicam que o hemisfério direito é superior ao esquerdo em perceber ex-

pressões faciais (Bowers e cols., 1985) e em avaliar o humor (Tompkins e Mateer, 1985).

Sperry, Zaidel e Zaidel (1979) usaram a lente Z para avaliar as reações comportamentais dos hemisférios direitos de pacientes *split brain* a várias imagens carregadas de emoção: fotografias de parentes, de animais de laboratório, de si mesmos, e de figuras e símbolos históricos, políticos e religiosos. Suas reações comportamentais foram adequadas, indicando que o hemisfério direito é capaz de expressar emoções. Além disso, houve um achado inesperado: o conteúdo emocional de imagens apresentadas ao hemisfério direito foi refletido na fala dos pacientes, assim como em seu comportamento não-verbal. Isso sugeriu que as informações emocionais, de alguma forma, eram transmitidas do hemisfério direito para o hemisfério esquerdo verbal dos indivíduos *split brain*. A capacidade de as reações emocionais, mas não de informações visuais, serem transmitidas do hemisfério direito para o esquerdo criou uma situação bizarra. O hemisfério esquerdo dos indivíduos, com frequência, reagia com respostas emocionais apropriadas a imagens apresentadas ao hemisfério direito, mesmo que não soubesse quais eram as imagens.

Considere a seguinte interação interessante (parafraseado de Sperry, Zaidel e Zaidel, 1979, p. 161-162). Apresentou-se várias fotos ao hemisfério direito do paciente. Então, perguntou-se se alguma delas lhe era familiar. Ele apontou para a foto de sua tia.

Experimentador: “Essa pessoa é neutra, positiva ou negativa?”

Paciente: Com um sorriso, fez um sinal de positivo e disse: “Essa pessoa é feliz”.

Experimentador: “Você o conhece pessoalmente?”

Paciente: “Oh, não é ele, é ela.”

Experimentador: “Ela é alguma personalidade artística ou uma figura histórica?”

Paciente: “Não, apenas ...”

Experimentador: “Alguém que você conhece pessoalmente?”

Paciente: Ele desenhou alguma coisa com o dedo indicador esquerdo na palma de sua mão direita e disse: “Minha tia, minha tia Edie.”

Experimentador: “Como você sabe?”

Paciente: “Por causa do E na palma da minha mão.”

Pare e reflita sobre as experiências e pensamentos desses dois hemisférios, enquanto cada um deles lutava para cumprir a tarefa.

A SUPERIORIDADE DO HEMISFÉRIO DIREITO EM HABILIDADE MUSICAL ■

Kimura (1964) comparou o desempenho de 20 indivíduos destros na versão padrão de dígitos do teste de escuta dicótica com o seu desempenho em uma versão do teste que envolve a apresentação dicótica de melodias. Na versão de melodias do teste, Kimura tocou simultaneamente duas melodias diferentes – uma para cada ouvido – e pediu que os indivíduos identificassem as duas que acabaram de escutar, entre quatro melodias tocadas subsequentemente para eles nos dois

ouvidos. O ouvido direito (isto é, o hemisfério esquerdo) foi superior na percepção de dígitos, ao passo que o ouvido esquerdo (isto é, o hemisfério direito) foi superior na percepção de melodias. Isso é consistente com a observação de que as lesões no lobo temporal direito têm mais probabilidade de perturbar discriminações musicais do que as lesões no lobo temporal esquerdo.

A DIFERENÇA HEMISFÉRICA EM MEMÓRIA ■ O hemisfério esquerdo e o direito têm a capacidade de lembrar, mas parecem realizar essa tarefa de formas diferentes (ver Gazzaniga, 1998). Embora a diferença hemisférica em estilo de memória tenha sido demonstrada de várias maneiras, ela é particularmente bem ilustrada pelo desempenho de pacientes *split brain* na tarefa seguinte. Nesse teste, os hemisférios esquerdo e direito de pacientes *split brain* são testados separadamente. A tarefa é adivinhar qual, entre duas luzes – a de cima ou a de baixo – acenderá a seguir, com base na memória que o hemisfério tem de testes recentes. A luz de cima surge acesa em 80% das vezes em uma seqüência aleatória, mas os sujeitos não dispõem dessa informação. O fato de que a luz de cima aparece acesa mais do que a de baixo é rapidamente descoberto por sujeitos-controle intactos. Contudo, como eles tentam descobrir a regra inexistente que prevê a seqüência exata, acertam apenas em 68% das tentativas – embora pudessem acertar em 80% delas, se sempre escolhessem a luz de cima.

O hemisfério esquerdo de indivíduos *split brain* apresenta desempenho semelhante ao dos controles intactos: ele tenta encontrar um significado mais profundo em suas memórias. Como resultado, tem desempenho fraco na tarefa. Em contraste, o hemisfério direito, como os ratos, não tenta interpretar suas memórias e aprende facilmente a maximizar suas respostas corretas, selecionando sempre a luz de cima. O hemisfério esquerdo tenta colocar suas experiências em um contexto maior, enquanto o direito apenas presta atenção nos aspectos perceptuais do estímulo (Metcalf, Funnell e Gazzaniga, 1995).

■ O que é lateralizado – grupos amplos de habilidades ou processos cognitivos individuais?

Dê outra olhada na Tabela 16.1, que sintetiza os principais exemplos da lateralização cerebral de funções. Antes que você visse a tabela pela primeira vez, alertei-o para o fato de que os exemplos de lateralização cerebral são normalmente mal-interpretados: eles refletem leves tendências dos hemisférios, e não diferenças do tipo tudo-ou-nada. Agora que você já teve a oportunidade de digerir as informações da Tabela 16.1, tenho um segundo aviso a respeito delas.

Sem dúvida, você já encontrou algumas dessas informações antes: será que existe uma única pessoa culta nesta sociedade que não saiba que o hemisfério esquerdo é o hemisfério da linguagem lógica e o hemisfério direito é o hemisfério espacial emocional? As informações contidas em tabelas como a 16.1 sintetizam os resultados de muitos estudos e, assim, são úteis se



não forem entendidas de forma excessivamente literal. O problema é que elas quase sempre o são. Deixe-me explicar.

As primeiras teorias da lateralidade cerebral tendiam a atribuir grupos complexos de habilidades mentais a um hemisfério ou ao outro. O hemisfério esquerdo era propenso a apresentar desempenho melhor em testes de linguagem e, portanto, presumia-se que ele tivesse dominância para habilidades relacionadas com a linguagem. Já o hemisfério direito parecia ter melhor desempenho em alguns testes espaciais e, portanto, presumia-se que ele tivesse dominância para habilidades espaciais, e assim por diante. Talvez, esse fosse um primeiro passo razoável, mas atualmente a visão geral entre os pesquisadores é de que essa abordagem é simplista, ilógica e inconsistente com as evidências.

O problema é que categorias como linguagem, emoção, habilidade musical e habilidades espaciais são compostas por dúzias de atividades cognitivas individuais diferentes. Por isso, não há razão para supor que todas as atividades associadas a algum rótulo geral (por exemplo, habilidades espaciais) sejam necessariamente lateralizadas no mesmo hemisfério. A inadequação de categorias amplas de lateralização cerebral foi confirmada por evidências recentes. Como é possível afirmar que todas as habilidades relacionadas com a linguagem são lateralizadas no hemisfério esquerdo, quando o hemisfério direito se mostrou superior em perceber a entonação da fala e a identidade do falante (Beeman e Chiarello, 1998)? De fato, surgiram exceções notáveis a todas as categorias amplas de lateralização cerebral.

Como resultado das evidências crescentes da inadequação de categorias amplas de lateralização cerebral, muitos pesquisadores estão adotando uma abordagem diferente. Eles baseiam seus estudos de lateralização cerebral no trabalho de psicólogos cognitivos, que decompuseram tarefas cognitivas complexas – como ler, avaliar o espaço e lembrar – em seus *processos cognitivos constituintes*. Uma vez que a lateralidade dos elementos cognitivos individuais seja determinada, é possível prever a lateralidade de tarefas cognitivas com base nos elementos cognitivos específicos que as compõem. A pesquisa de Chabris e Kosslyn (1998) constitui excelente exemplo dessa nova abordagem:

Considere os problemas de (a) avaliar se um objeto está abaixo ou acima de outro e (b) avaliar se dois objetos estão a mais ou menos de 30 centímetros de distância. Ambas são tarefas espaciais. As primeiras teorias poderiam prever que o hemisfério direito seria superior nas duas. Todavia, ambas exigem uma resposta verbal ..., de modo que, talvez, o hemisfério esquerdo se saísse melhor ... nos dois casos. Porém, se o hemisfério esquerdo fosse melhor, será que por causa do processamento “analítico” necessário para comparar dois elementos? É claro que as conceitualizações grosseiras oferecidas pelas primeiras teorias esclarecem pouco até mesmo em tarefas aparentemente semelhantes como estas.

Chabris e Kosslyn, adotaram uma abordagem diferente ao prever a lateralidade desses dois julgamentos espaciais simples. Eles apoiaram suas pesquisas na teoria cognitiva de Kosslyn (1994). Este último encontrou evidências de que processos separados no sistema visual avaliam diferentes tipos de

relações espaciais entre objetos: há um processo para fazer julgamentos categóricos sobre relações espaciais (esquerda/direita, acima/abaixo) e um para julgamentos precisos das relações espaciais entre os objetos, em termos da distância e ângulo entre eles. Como o processo para *julgamentos espaciais categóricos* no hemisfério esquerdo e o processo para *julgamentos espaciais de coordenadas* (distância e ângulo) no hemisfério direito, Chabris e Kosslyn previram que o hemisfério esquerdo seria superior em julgar se um objeto está acima ou abaixo de outro. No mesmo plano, o hemisfério direito seria melhor para julgar se dois objetos estão a mais ou menos de 30 centímetros de distância. Eles estavam certos.

Assimetrias anatômicas do cérebro

Uma inspeção casual sugere que os hemisférios esquerdo e direito são imagens de espelho um do outro, mas isso não é verdade. Muitas diferenças anatômicas foram documentadas entre eles. A maior parte dos esforços é dispendida em tentativas de documentar assimetrias anatômicas nas áreas do córtex importantes para a linguagem (ver Figura 16.7). Três dessas áreas são o plano temporal, o giro de Heschl e o opérculo frontal. O **plano temporal** é a área do córtex do lobo temporal que fica na região posterior da fissura lateral. Acredita-se que esteja envolvido na compreensão da linguagem e costuma ser chamado de *área de Wernicke*. O **giro de Heschl** localiza-se na fissura lateral, anteriormente ao plano temporal no lobo temporal, onde fica o córtex auditivo primário. O **opérculo frontal** é a área do córtex do lobo frontal localizada logo à frente da área do rosto do córtex motor primário. No hemisfério esquerdo, é onde se localiza a área de Broca.

Como o plano temporal, o giro de Heschl e o opérculo frontal estão todos envolvidos em atividades relacionadas com a linguagem, seria natural esperar-se que eles fossem maiores no hemisfério esquerdo do que no direito na maioria dos indivíduos, mas não o são. O plano temporal tende a ser maior no

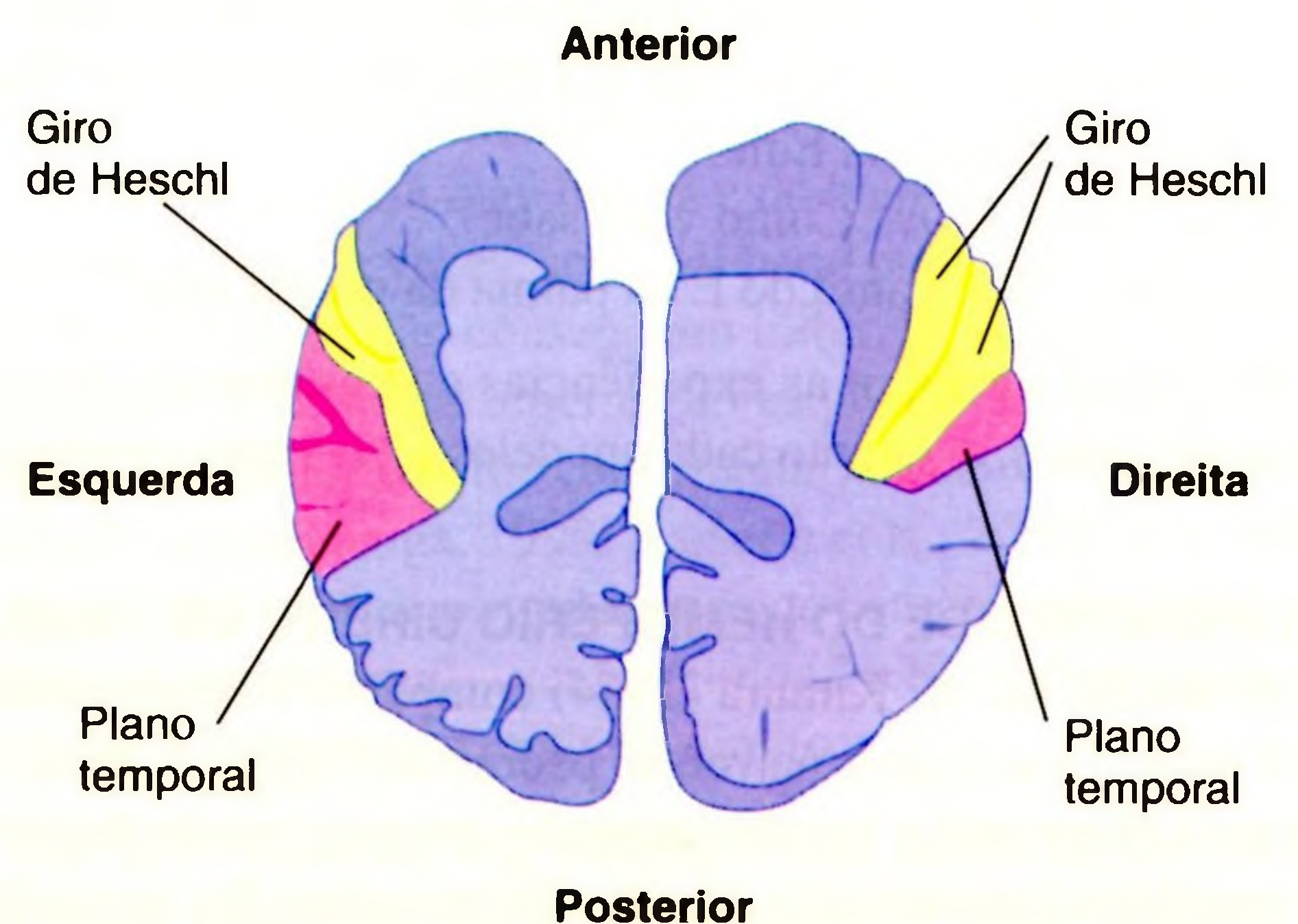


Figura 16.7 Duas áreas da linguagem do córtex cerebral que apresentam assimetria neuroanatômica: o plano temporal (área de Wernicke) e o giro de Heschl (córtex auditivo primário).

esquerdo, mas apenas em 65% dos cérebros humanos (Geschwind e Levitsky, 1968). Em contraste, o córtex do giro de Heschl tende a ser maior no direito, principalmente porque, muitas vezes, existem dois giros de Heschl no hemisfério direito e apenas um no esquerdo. A lateralidade do opérculo frontal é menos clara. A sua área visível na superfície do cérebro tende a ser maior no direito, mas quando se considera o córtex no interior dos sulcos do opérculo frontal, tende a haver um volume maior de córtex no opérculo frontal e no esquerdo (Falzi, Perrone e Vignolo, 1982).

Neste momento, uma palavra de cautela se faz necessária. É tentador concluir que a tendência do plano temporal de ser maior no hemisfério esquerdo o predispõe a ter dominância para a linguagem. De fato, o achado de que o plano temporal esquerdo é maior do que o direito em cérebros fetais (Wada, Clarke e Hamm, 1975) é consistente com essa visão. Contudo, como a maioria dos estudos de assimetria neuroanatômica é conduzida em autópsias, não existem evidências de que pessoas com assimetrias anatômicas bem-desenvolvidas tendam a ter funções de linguagem mais lateralizadas. De fato, há discrepância substancial entre a proporção da população que possui um plano temporal esquerdo maior (por volta de 65%) e a proporção que tem dominância do hemisfério esquerdo para a linguagem (mais de 90%).

Técnicas para visualizar o cérebro humano vivo facilitaram a busca por correlações entre determinadas assimetrias neuroanatômicas e medidas particulares de desempenho. Esses estudos são importantes porque têm o potencial para revelar as vantagens funcionais da lateralização cerebral. Um desses estudos é o de Schlaug e colaboradores (1995). Eles usaram imagem de ressonância magnética estrutural (IRM) para medir a assimetria do plano temporal e a relacionaram com a presença do *ouvido absoluto* (a



capacidade de identificar a frequência de notas musicais individuais). Verificou-se que o plano temporal era mais lateralizado no hemisfério esquerdo em músicos com ouvido absoluto do que em indivíduos que não eram músicos ou em músicos sem ouvido absoluto (ver Figura 16.8).

A maioria dos estudos de assimetrias anatômicas do cérebro mede diferenças na anatomia, comparando os tamanhos de estruturas grosseiras nos hemisférios esquerdo e direito. Recentemente, contudo, os anatomistas começaram a estudar diferenças em estrutura celular entre áreas correspondentes dos dois hemisférios que diferiam em função (ver Gazzaniga, 2000). Estudo foi conduzido por Galuske e colaboradores (2000). Eles compararam a organização dos microcircuitos em parte da área de Wernicke com a sua organização na mesma parte do hemisfério direito. Verificaram que em ambos os hemisférios as áreas são organizadas em colunas regularmente espaçadas de neurônios interconectados e que as colunas são interconectadas por axônios de tamanho médio. As colunas são do mesmo diâmetro em ambos os hemisférios, mas 20% mais separadas no hemisfério esquerdo e interconectadas por axônios mais longos. Presumivelmente, a forma específica em que as colunas se organizam na área de Wernicke é adaptada para o processamento de sinais da linguagem.

■ Teorias sobre a assimetria cerebral

Várias teorias foram propostas para explicar porque a assimetria cerebral evoluiu. Todas elas são baseadas na mesma premissa geral: é vantajoso para áreas do cérebro que realizam funções semelhantes localizarem-se no mesmo hemisfério. Contudo, cada teoria sobre a assimetria cerebral postula uma distinção diferente entre as funções dos hemisférios esquerdo e

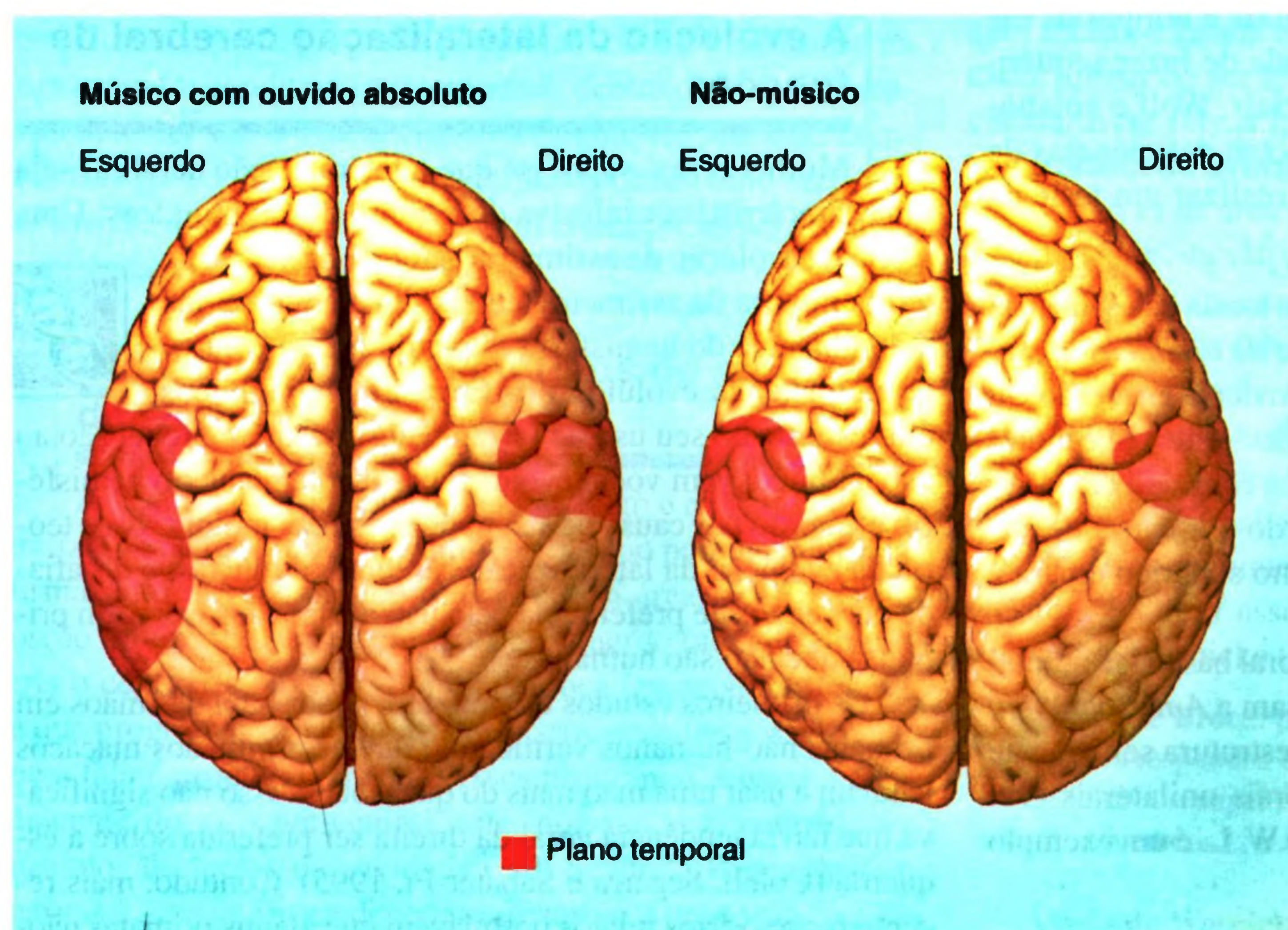


Figura 16.8 A assimetria anatômica detectada por imagem de ressonância magnética no plano temporal de músicos. Na maioria das pessoas, o plano temporal é maior no hemisfério esquerdo do que no direito. Verificou-se que a diferença é maior em músicos com ouvido absoluto do que em músicos sem ouvido absoluto ou sujeitos-controle. (Adaptada de Schlaug e cols., 1995.)

direito. As três teorias seguintes são proeminentes sobre a assimetria cerebral.

A TEORIA ANALÍTICO-SINTÉTICA ■ Uma das teorias da assimetria cerebral é a analítico-sintética. A *teoria analítico-sintética da assimetria cerebral* sustenta a existência de dois modos básicos de pensar: um analítico e outro sintético. Ambos foram segregados no decorrer da evolução nos hemisférios esquerdo e direito, respectivamente. Segundo a teoria,

... o hemisfério esquerdo opera de forma mais lógica e analítica, como um computador, analisando informações de estímulos de forma sequencial e abstraindo os detalhes relevantes, aos quais conecta rótulos verbais. O hemisfério direito é essencialmente sintetizador, mais preocupado com a configuração geral de estímulos. Portanto, organiza e processa informações em termos de *gestalts* ou todos. (Harris, 1978, p. 463)

Embora a teoria analítico-sintética seja a predileta da psicologia popular, sua falta de precisão constitui um problema. Como não é possível especificar o grau em que qualquer tarefa exige processamento analítico ou sintético, é difícil submeter a teoria analítico-sintética a testes empíricos.

A TEORIA MOTORA ■ Uma segunda teoria da assimetria cerebral é a motora (ver Kimura, 1979). Segundo a *teoria motora da assimetria cerebral*, o hemisfério esquerdo é especializado não para o controle da fala em si, mas para o controle de movimentos finos, dos quais a fala é apenas uma categoria. Evidências para essa teoria partem de relatos de que lesões que produzem afasia também produzem outros déficits motores. Por exemplo, Kimura (1987) encontrou correlação entre a perturbação de habilidades lingüísticas por lesões e a perturbação de movimentos orais voluntários não relacionados com a fala pelas mesmas lesões. Kimura e Watson (1989) verificaram que lesões frontais esquerdas produzem déficits na capacidade de produzir sons individuais da fala e movimentos faciais individuais. Já as lesões parietais e temporais esquerdas produziram déficits na capacidade de fazer seqüências de sons da fala e de movimentos faciais. Wolf e colaboradores (1990) verificaram que sujeitos com deficiências de leitura também tinham dificuldade para realizar um teste de bater com os dedos.

A TEORIA LINGÜÍSTICA ■ Uma terceira teoria da assimetria cerebral é a lingüística. A *teoria lingüística da assimetria cerebral* postula que o principal papel do hemisfério esquerdo é a linguagem – ao contrário das teorias analítico-sintética e motora, que consideram a linguagem como uma especialização secundária que reside no hemisfério esquerdo por causa de sua principal especialização para o pensamento sintético e para a atividade motora, respectivamente.

A teoria lingüística da assimetria cerebral baseia-se amplamente no estudo de pessoas surdas que usam a *American Sign Language* (uma linguagem de sinais com estrutura semelhante à língua falada) e sofreram lesões cerebrais unilaterais (ver Hickok, Bellugi e Klima, 2001). O caso de W. L. é um exemplo disso (Corina e cols., 1992).

O caso de W. L., o homem com afasia para a linguagem de sinais

W. L. é um homem destro que nasceu surdo. Ele tem dois irmãos surdos. Todos cresceram usando a linguagem de sinais norte-americana. Até sofrer AVC, ele contava com a linguagem de sinais como sua principal forma de comunicação com sua esposa, seus parentes e amigos.



W. L. tem histórico de doenças cardiovasculares e, sete meses antes, foi internado no hospital com queixas de fraqueza e problemas motores no lado direito. Tomografia computadorizada revelou grande lesão parietal-temporal-frontal. Na época, sua esposa notou que ele estava cometendo erros incomuns ao fazer sinais e estava tendo dificuldade para entender os sinais de outras pessoas.

Felizmente, os neuropsicólogos de W. L. conseguiram obter videoteipe de uma entrevista de duas horas com ele, gravada 10 meses antes do AVC. A fita serviu como valiosa fonte de medidas de desempenho de antes do AVC. Testes neuropsicológicos formais realizados após o AVC confirmaram que ele havia sofrido perda específica na capacidade de usar e compreender a linguagem de sinais. O fato de produzir e entender gestos complexos de pantomima sugeria que a sua afasia para a linguagem de sinais não resultava de déficits sensoriais ou motores. Os resultados dos testes cognitivos, inclusive, sugeriam que isso não resultava de déficits cognitivos gerais.

O caso de W. L. é particularmente importante porque ilustra uma dissociação notável entre dois tipos de gestos comunicativos: lingüísticos (sinais) e não-lingüísticos (pantomima). Na medida em que lesões no hemisfério esquerdo podem atrapalhar o uso da língua de sinais, mas não de sinais de pantomima, a especialização fundamental do hemisfério esquerdo passa a ser mais fortemente ainda a linguagem.

■ A evolução da lateralização cerebral de funções

Muitas vezes, supõe-se que a lateralização cerebral seja uma característica exclusiva do cérebro dos hominídeos. Uma teoria da evolução da assimetria cerebral baseia-se na teoria motora da assimetria cerebral: acredita-se que a dominância do hemisfério esquerdo para o controle motor tenha evoluído nos primeiros hominídeos em resposta ao seu uso de ferramentas. Assim, a propensão ao uso da linguagem vocal evoluiu subseqüentemente no hemisfério esquerdo por causa de sua maior destreza motora. Essa teoria da evolução da lateralização cerebral de funções é desafiada por relatos de preferência pelo uso de uma das mãos em primatas que não são humanos.



Os primeiros estudos da preferência por uma das mãos em primatas não-humanos verificaram que determinados macacos tendiam a usar uma mão mais do que a outra. Isso não significava que havia tendência geral da direita ser preferida sobre a esquerda (Colell, Segarra e Sabater-Pi, 1995). Contudo, mais recentemente, vários relatos postulavam que alguns primatas não-

humanos apresentavam preferência pela mão direita para determinadas atividades (ver Hopkins, 1996). Por exemplo, Hopkins (1995) verificou que chimpanzés tendiam a usar mais a mão direita para extrair pasta de amendoim de um tubo transparente. Westergaard e Suomi (1996), aplicando o mesmo teste, encontraram preferência pela mão direita em macacos rhesus. Essas demonstrações de preferência em primatas não-humanos exclui a possibilidade de que o uso de ferramentas pelos primeiros homínidos tenha sido o principal fator na evolução da lateralização cerebral de funções.

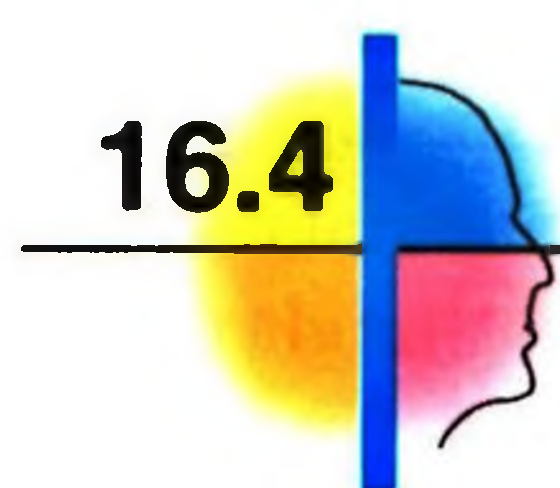
A preferência por uma das mãos não é a única evidência da lateralização cerebral de funções em primatas não-humanos. Em determinadas espécies, verificou-se que o hemisfério esquerdo era dominante para a produção (ver Owren, 1990) e para a discriminação (Heffner e Heffner, 1984) de vocalizações de

comunicação. Também, que a área cortical homóloga à área de Wernicke era maior no hemisfério esquerdo (Gannon e cols., 1998). Além disso, em algumas espécies de primatas não-humanos, o hemisfério direito mostrou-se superior na discriminação de identidade e de expressão facial (Vermeire, Hamilston e Erdmann, 1998). Todos esses achados indicam que a evolução da lateralidade cerebral precedeu a evolução dos humanos.

De maneira interessante, o circuito motor que controla o canto em canários machos é mais desenvolvido no lado esquerdo de seus cérebros (ver Mooney, 1999). Como os pássaros não fazem parte da linhagem evolutiva dos humanos – eles evoluíram dos répteis em um ramo separado – este achado indica que a lateralidade cerebral evoluiu antes da ramificação ou que as vantagens da lateralidade cerebral levaram à sua evolução independente em mais de uma espécie.

16.4

A localização cortical da linguagem: o modelo de Wernicke-Geschwind



Até aqui, este capítulo concentrou-se na assimetria funcional do cérebro, com ênfase na lateralização de funções relacionadas com a linguagem. Neste ponto, ele muda de foco. Passamos da lateralização da linguagem para a sua localização. Em contraste com a lateralização da linguagem, que se refere ao controle relativo de funções relacionadas com a linguagem pelos hemisférios esquerdo e direito, a *localização da linguagem* refere-se à localização, dentro dos hemisférios, dos circuitos que participam de atividades relacionadas com a linguagem.

Como a maioria das introduções à localização da linguagem, a discussão seguinte começa com o *modelo de Wernicke-Geschwind*, a teoria predominante da localização da linguagem. Como a maior parte das pesquisas sobre a localização da linguagem foi conduzida e interpretada dentro do contexto deste modelo, ler sobre a localização da linguagem sem uma compreensão básica do modelo de Wernicke-Geschwind seria como assistir a um jogo de xadrez sem conhecer as regras, uma experiência nada satisfatória.

Os antecedentes históricos do modelo de Wernicke-Geschwind

A história da localização da linguagem e a história da lateralização de funções começaram no mesmo ponto: a partir da afirmação de Broca de que uma pequena área localizada na porção inferior do córtex pré-frontal esquerdo (área de Broca) seria o centro da produção da fala. Broca levantou a hipótese de que programas de articulação são armazenados nessa área e que a fala é produzida quando esses programas ativam a área adjacente do giro pré-central, que, por sua vez, controla os músculos da face e da cavidade oral. Segundo Broca, lesões restritas à área de Broca deveriam perturbar a produção da fala sem produzir déficits na compreensão da linguagem.

O próximo evento importante no estudo da localização cerebral da linguagem ocorreu em 1874. Quando Carl Wernicke concluiu, com base em 10 casos clínicos, que existe uma área da linguagem no lobo temporal esquerdo, atrás do córtex auditivo primário (isto é, no plano temporal esquerdo). Essa segunda área da linguagem, que Wernicke afirmava ser a área cortical da compreensão da linguagem, passou a ser conhecida como **área de Wernicke**.



Ele sugeriu que lesões seletivas na área de Broca produzem síndrome de afasia, cujos sintomas são primariamente **expressivos** – caracterizados por compreensão normal da linguagem escrita e falada e por uma fala que mantém o seu significado, apesar de ser lenta, trabalhosa, interrompida e mal-articulada. Essa forma hipotética de afasia tornou-se conhecida como **afasia de Broca**. Em contraste, Wernicke sugeriu que lesões seletivas na área de Wernicke produzem síndrome de afasia cujos déficits são primariamente **receptivos** – caracterizados por má compreensão da linguagem escrita e falada e por uma fala que não tem sentido, mas ainda mantém a estrutura superficial, o ritmo e a entonação normal. Essa forma hipotética de afasia tornou-se conhecida como **afasia de Wernicke**. A fala de aparência normal, mas sem sentido, da afasia de Wernicke tornou-se conhecida como **salada de palavras**.

Os casos seguintes são exemplos dos tipos de fala que se presume estarem associados a lesões seletivas nas áreas de Broca e de Wernicke (Geschwind, 1979, p. 183):

Afasia de Broca: paciente questionado sobre uma consulta no dentista respondeu de forma pausada e indistinta: “Sim ... Segunda-feira ... o papai e o Dick ... Quarta-feira nove horas ... dez horas ... médicos ... e ... dentes.”

Afasia de Wernicke: paciente que deveria descrever uma imagem com dois garotos roubando biscoitos relatou com facilidade:

“A mãe saiu aqui trabalhando seu trabalho para ficar melhor, mas quando ela está olhando os garotos olhando para o outro lado. Ela está trabalhando outra hora.”

Wernicke raciocinou que as lesões na via que liga as áreas de Broca e de Wernicke – o **fascículo arqueado** – produziriam um terceiro tipo de afasia, a **afasia de condução**. Ele afirmava que a compreensão e a fala espontânea estariam intactas em pacientes com lesões no fascículo arqueado, mas que eles teriam dificuldade para repetir palavras ouvidas há pouco.

O **giro angular** esquerdo – área do córtex parietal e temporal esquerdo imediatamente posterior à área de Wernicke – é outra área cortical já implicada na linguagem. Seu papel na linguagem foi reconhecido em 1892 por Dejerine, com base no exame *post mortem* de um paciente especial, que sofria de **alexia** (incapacidade de ler) e **agrafia** (incapacidade de escrever). O que tornou esse caso tão especial foi o fato de a alexia e a agrafia serem excepcionalmente puras: embora o paciente não pudesse ler ou escrever, ele não tinha dificuldade para falar ou compreender a fala. O exame *post mortem* feito por Dejerine revelou lesões nas vias que conectam o córtex visual com o giro angular esquerdo. Ele concluiu que o giro angular esquerdo é responsável por compreender o estímulo de entrada visual relacionado com a linguagem, recebido diretamente do córtex visual esquerdo adjacente e indiretamente do córtex visual direito através do corpo caloso.

Na época de Broca, de Wernicke e de Dejerine, havia muitos especialistas influentes (Freud, Head e Marie) que se opuseram a suas tentativas de localizar várias habilidades lingüísticas em áreas neocorticais específicas. De fato, os defensores da abordagem holística das funções cerebrais gradualmente ganharam supremacia. O interesse na localização cerebral da linguagem caiu em declínio. Entretanto, em meados da década de 1960, Norman Geschwind (1970) reativou as velhas idéias lo-

calizacionistas de Broca, Wernicke e Dejerine. Ele acrescentou alguns dados novos e uma interpretação criteriosa, transformando essa mistura em uma teoria poderosa: o modelo de Wernicke-Geschwind.

■ O modelo de Wernicke-Geschwind

A seguir, apresentamos os sete componentes do **modelo de Wernicke-Geschwind**: o córtex visual primário, o giro angular, o córtex auditivo primário, a área de Wernicke, o fascículo arqueado, a área de Broca e o córtex motor primário – todos no hemisfério esquerdo. Eles são mostrados na Figura 16.9.

Os dois exemplos seguintes ilustram como o modelo de Wernicke-Geschwind funciona (ver Figura 16.10). Em primeiro lugar, quando você está conversando, os sinais auditivos desencadeados pela fala da outra pessoa são recebidos por seu córtex auditivo primário e conduzidos para a área de Wernicke, onde são compreendidos. Se uma resposta é necessária, a área de Wernicke gera a representação neural do pensamento subjacente à resposta. Então, ela é transmitida para a área de Broca pelo fascículo arqueado esquerdo. Na área de Broca, esse sinal ativa o programa de articulação adequado, que ativa os neurônios adequados de seu córtex motor primário e, finalmente, os seus músculos de articulação. Em segundo, quando você está lendo em voz alta, o sinal recebido pelo seu córtex visual primário é transmitido para o seu giro angular esquerdo. Este último traduz a forma visual da palavra ao seu código auditivo e a transmite para a área de Wernicke, para que seja compreendida. Então, a área de Wernicke desencadeia as respostas apropriadas em seu fascículo arqueado, na área de Broca e no córtex motor, respectivamente, para produzir os sons da fala.



Revendo os Conceitos Aprendidos

Antes de passarmos para a avaliação do modelo de Wernicke-Geschwind, faça uma recapitulação para confirmar se compreendeu os seus fundamentos. As respostas corretas são fornecidas na parte inferior da página. Revise o material relacionado com os seus erros e omissões antes de continuar.

Segundo o modelo de Wernicke-Geschwind, as sete áreas seguintes do córtex cerebral esquerdo influenciam nas atividades relacionadas com a linguagem:

1. O giro _____ traduz a forma visual de uma palavra lida para o seu código auditivo.
2. O córtex _____ controla os músculos de articulação.
3. O córtex _____ percebe a palavra escrita.
4. A área _____ é o centro da compreensão da linguagem.
5. O córtex _____ percebe a palavra falada.
6. A área _____ contém os programas de articulação.
7. O _____ esquerdo conduz sinais da área de Wernicke para a área de Broca.

Respostas: (1) angular, (2) motor primário, (3) visual primário, (4) de Wernicke, (5) auditivo primário, (6) de Broca, (7) fascículo arqueado

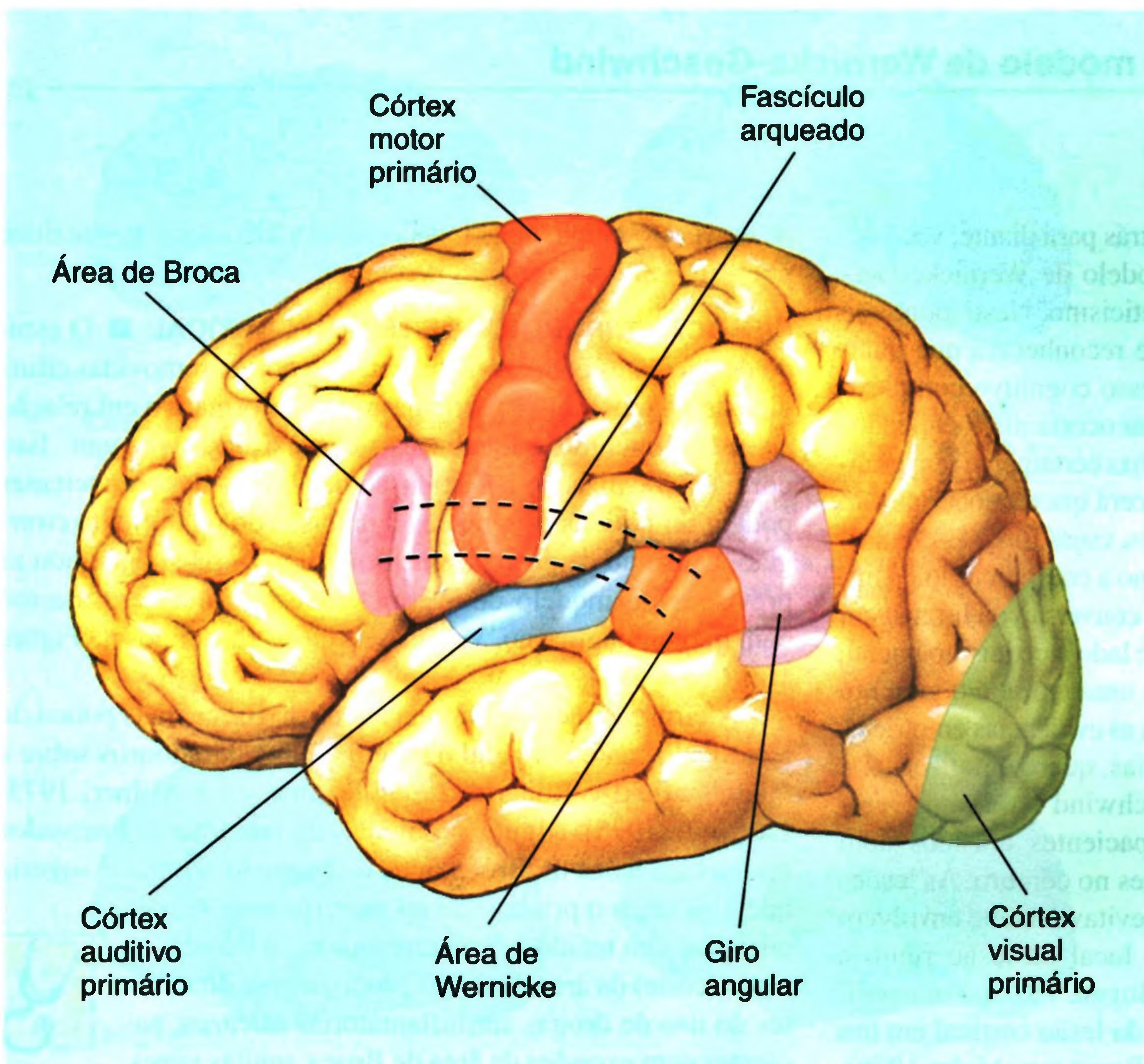


Figura 16.9 Os sete componentes do modelo de Wernicke-Geschwind.

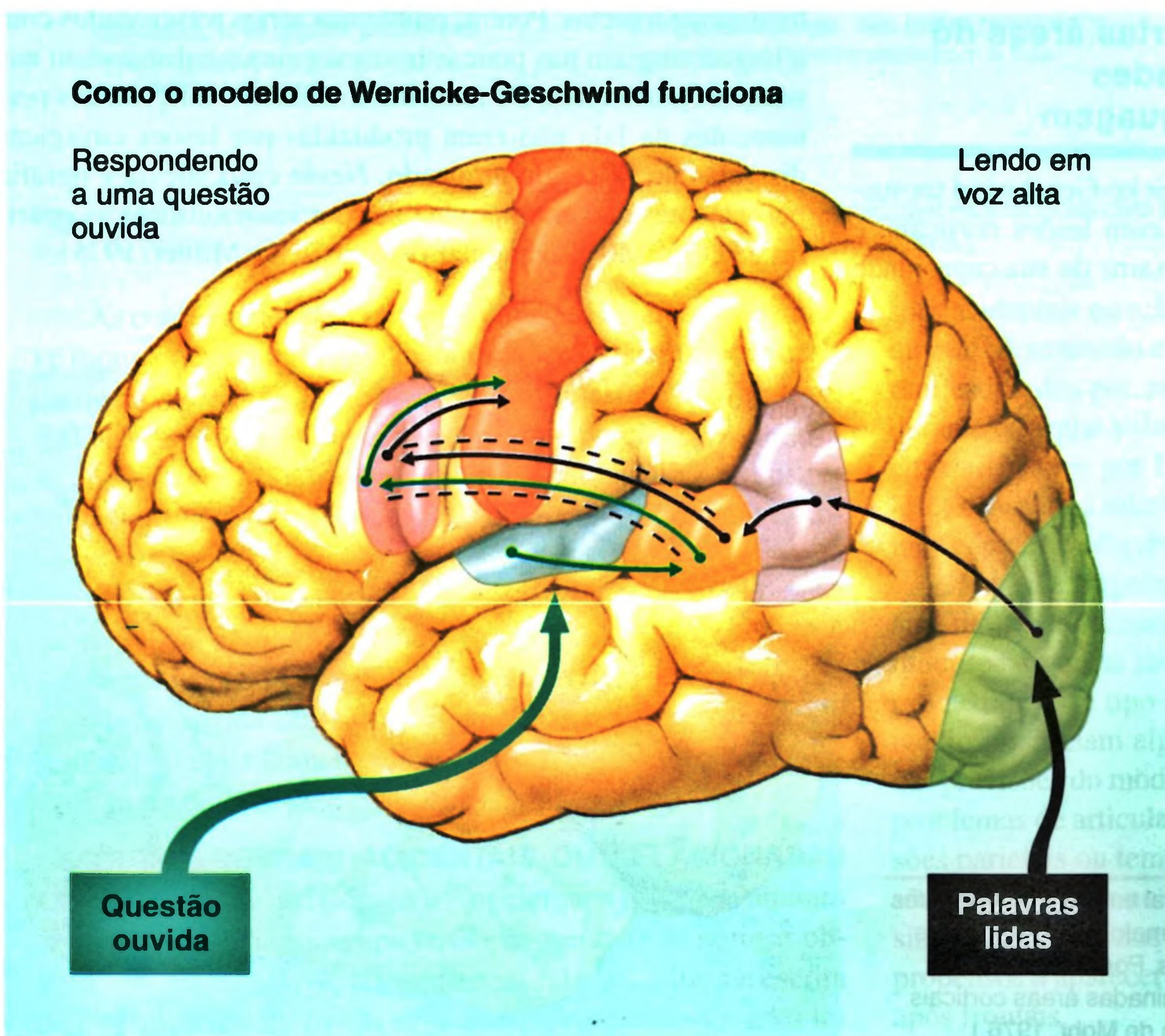


Figura 16.10 Como o modelo de Wernicke-Geschwind funciona na resposta a uma questão ouvida e na leitura em voz alta.

16.5

Avaliação do modelo de Wernicke-Geschwind



A menos que esteja lendo este texto de trás para diante, você deve ter lido a descrição anterior do modelo de Wernicke-Geschwind com certo grau de ceticismo. Neste ponto do texto, você quase certamente reconhecerá que qualquer modelo de algum processo cognitivo complexo que envolva alguns centros neocorticais localizados unidos de forma serial por algumas flechas certamente terá grandes limitações. Com isso, você reconhecerá que o neocórtex não é dividido em compartimentos estanques, cujas funções cognitivas ajam conforme conceitos vagos como a compreensão da linguagem, programas motores da fala e a conversão da linguagem escrita em linguagem auditiva. Pondo de lado o ceticismo inicial, o teste fundamental para a validade de uma teoria é o grau em que suas previsões são consistentes com as evidências empíricas.

Antes de examinarmos as evidências, quero enfatizar uma questão. O modelo de Wernicke-Geschwind baseava-se, inicialmente, em estudos de caso de pacientes afásicos com AVCs, tumores e ferimentos penetrantes no cérebro. As lesões nesses casos costumam ser difusas e inevitavelmente envolvem fibras subcorticais que atravessam o local da lesão rumo a outras áreas do cérebro (ver Bogen e Bogen, 1976). Por exemplo, a Figura 16.11, ilustra a extensão da lesão cortical em um dos dois casos originais estudados por Broca (ver Mohr, 1976).

■ Efeitos de lesões em várias áreas do córtex sobre as habilidades relacionadas com a linguagem

Em virtude de o modelo de Wernicke-Geschwind ter surgido a partir do estudo de pacientes com lesões corticais, é apropriado começar a avaliá-lo pelo exame de sua capacidade

de prever os déficits relacionados com a linguagem produzidos por lesões em várias partes do córtex.

REMOÇÃO CIRÚRGICA DE TECIDO CORTICAL ■ O estudo de pacientes com áreas discretas do córtex removidas cirurgicamente mostrou-se particularmente informativo em relação ao entendimento da localização cortical da linguagem. Isso porque a localização e a extensão das lesões desses pacientes podem ser obtidas com razoável precisão do relatório do cirurgião. O estudo de pacientes neurocirúrgicos não confirmou as previsões do modelo de Wernicke-Geschwind, nem mesmo com muita imaginação. Veja os seis casos resumidos na Figura 16.12.

A cirurgia que destrói toda a área de Broca, mas pouco do tecido adjacente em geral não tem efeitos duradouros sobre a fala (Penfield e Roberts, 1959; Rasmussen e Milner, 1975; Zangwill, 1975). Alguns problemas de fala foram observados após as excisões de Broca, mas o seu curso temporal sugeria que elas eram o produto de *edemas* (inchaços) pós-cirúrgicos no tecido neural circundante e não da *excisão* (corte) da área de Broca propriamente dita. Antes do uso de drogas antiinflamatórias eficazes, pacientes com excisões da área de Broca, muitas vezes, recuperavam a consciência com suas habilidades lingüísticas totalmente intactas. Porém, problemas sérios relacionados com a língua surgiam nas poucas horas seguintes e diminuía nas semanas posteriores. De maneira semelhante, dificuldades permanentes na fala não eram produzidas por lesões cirúrgicas discretas no fascículo arqueado. Nesse caso, alexia e agrafia permanentes não eram produzidas por lesões cirúrgicas restritas ao córtex do giro angular (Rasmussen e Milner, 1975).

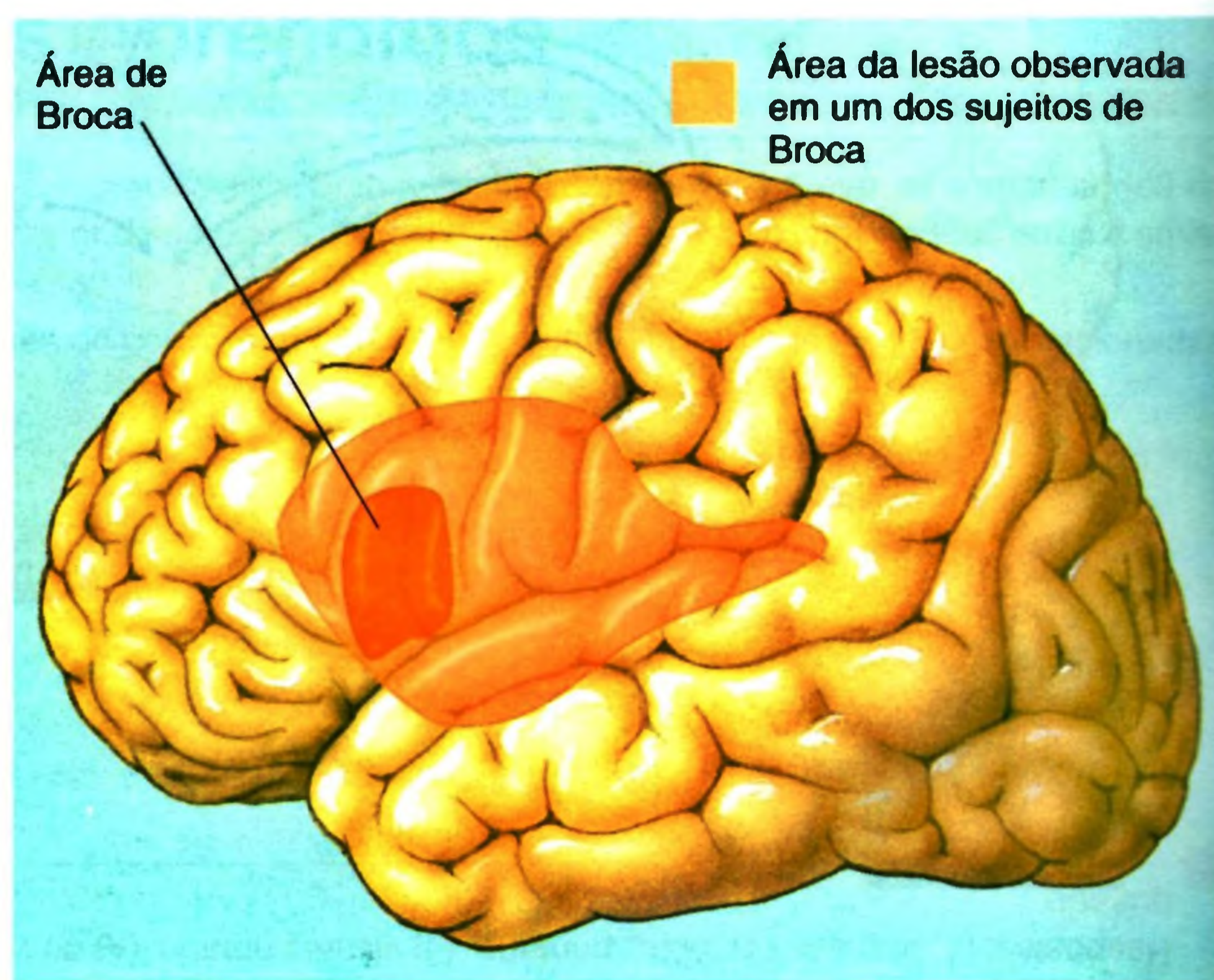


Figura 16.11 A extensão da lesão cerebral em um dos pacientes originais de Broca. Como esse paciente, a maioria dos pacientes afásicos apresenta lesões cerebrais difusas. Portanto, é difícil determinar a localização precisa de determinadas áreas corticais da linguagem com o seu estudo. (Adaptada de Mohr, 1976.)

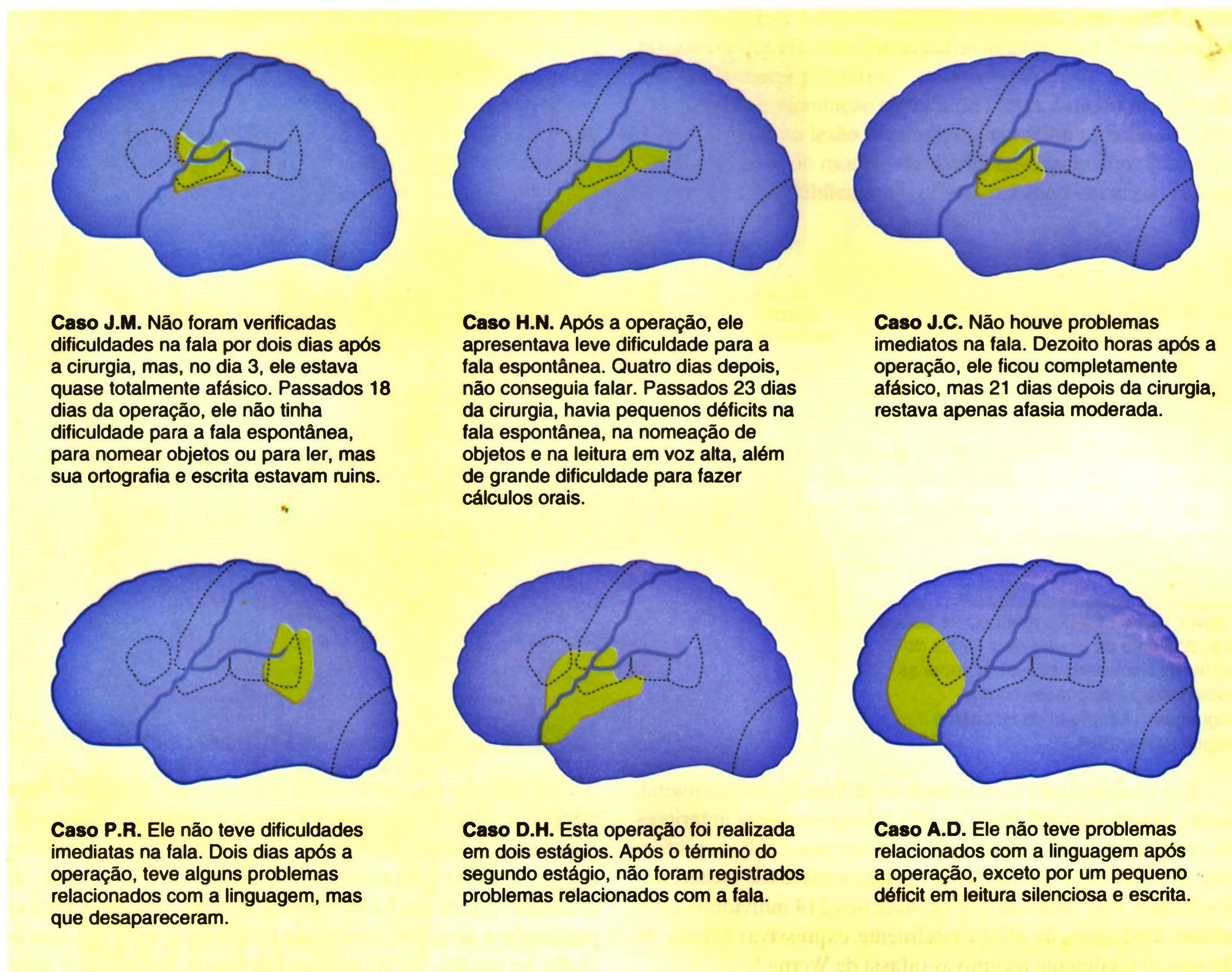


Figura 16.12 A inexistência de uma perturbação permanente em habilidades relacionadas com a linguagem após a excisão cirúrgica das áreas de Wernicke-Geschwind clássicas. (Adaptada de Penfield e Roberts, 1959.)

As conseqüências da remoção cirúrgica da área de Wernicke foram documentadas em menor número. Os cirurgiões hesitam em removê-la, frente às lúgubres previsões de Wernicke. Entretanto, em determinados casos, uma porção considerável da área de Wernicke foi removida sem déficits duradouros relacionados com a linguagem (Ojemann, 1979; Penfield e Roberts, 1959).

Os defensores do modelo de Wernicke-Geschwind argumentam que, apesar da precisão da excisão cirúrgica, evidências negativas obtidas com o estudo dos efeitos de cirurgias cerebrais devem ser desconsideradas. Segundo eles, a patologia cerebral que justificou a cirurgia pode ter reorganizado o controle da linguagem pelo cérebro.

LESÕES CEREBRAIS ACIDENTAIS OU RELACIONADAS COM DOENÇAS ■ Hécaen e Angelergues (1964) avaliaram articulação, fluência, compreensão, capacidade de nomear objetos, capacidade de repetir sentenças faladas, leitura e escrita de 214 pacientes destros com pequenas, médias ou grandes le-

sões acidentais ou relacionadas com doenças no hemisfério esquerdo. A extensão e a localização da lesão em cada caso foram estimadas por exames *post mortem* ou inspeções visuais durante cirurgias subseqüentes. A Figura 16.13 resume os déficits verificados por Hécaen e Angelergues em pacientes com lesões cerebrais relativamente localizadas em uma de cinco regiões do córtex cerebral esquerdo.

Hécaen e Angelergues verificaram que lesões pequenas na área de Broca raramente produziam déficits de linguagem duradouros e que as restritas à área de Wernicke, às vezes, não produziam esse tipo de déficits. Lesões de tamanho médio produziam alguns déficits, mas, ao contrário das previsões do modelo de Wernicke-Geschwind, os problemas de articulação eram tão prováveis após lesões parietais ou temporais de tamanho médio quanto após lesões comparáveis no entorno da área de Broca. Todos os outros sintomas produzidos por lesões de tamanho médio foram mais propensos a aparecer após lesões parietais ou temporais do que após frontais.





Figura 16.13 Efeitos relativos de lesões em cada uma de cinco áreas gerais do córtex do hemisfério esquerdo sobre as habilidades relacionadas com a linguagem. (Adaptada de Hécaen e Angelergues, 1964.)

Em concordância com o modelo de Wernicke-Geschwind, lesões grandes (envolvendo os três lobos) nas áreas anteriores do cérebro estavam mais frequentemente associadas a problemas de articulação do que lesões grandes nas áreas posteriores do cérebro. Vale observar que nenhum dos 214 indivíduos apresentou síndromes de afasia totalmente expressivas (afasia de Broca) ou totalmente receptivas (afasia de Wernicke).

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA ESTRUTURAL DE PACIENTES AFÁSICOS

Desde o desenvolvimento da tomografia computadorizada (TC) e da imagem por ressonância magnética (IRM) estrutural, é possível visualizar lesões cerebrais em pacientes afásicos vivos (ver Damasio, 1989). Nos primeiros estudos com tomografia computadorizada realizados por Mazzocchi e Vignolo (1979) e por Naeser e colaboradores (1981), nenhum dos pacientes afásicos apresentava lesão cortical restrita às áreas de Broca ou de Wernicke. Por outro lado, todos tinham lesões extensas na substância branca subcortical. Consistente com o modelo de Wernicke-Geschwind, lesões anteriores extensas no hemisfério esquerdo eram mais propensas a produzirem déficits na expressão da linguagem do que lesões extensas posteriores. Estas últimas tinham mais probabilidade de produzir déficits na compreensão da linguagem do que as anteriores. Além disso, em ambos os estudos, a **afasia global** – perturbação grave de todas as habilidades relacionadas à linguagem – estava associada a lesões muito extensas no hemisfério esquerdo, que envolviam o córtex posterior e o anterior, além de porções expressivas da substância branca subcortical.

Os achados do estudo de Damasio (1989) com IRM estrutural eram semelhantes aos dos estudos com tomografia computadorizada mencionados anteriormente, com um acréscimo importante. Damasio encontrou alguns pacientes afásicos cuja lesão era restrita aos lobos frontais mediais (à área motora suplementar e ao córtex cingulado anterior). A área não está incluída no modelo de Wernicke-Geschwind. De maneira semelhante, vários estudos com TC e IRM encontraram casos de afasia resultantes de lesões em estruturas subcorticais (ver Alexander, 1989) – por exemplo, na substância branca subcortical, nos núcleos da base esquerdos, ou no tálamo esquerdo (Naeser e cols., 1982).

■ Estimulação elétrica do córtex e localização da linguagem

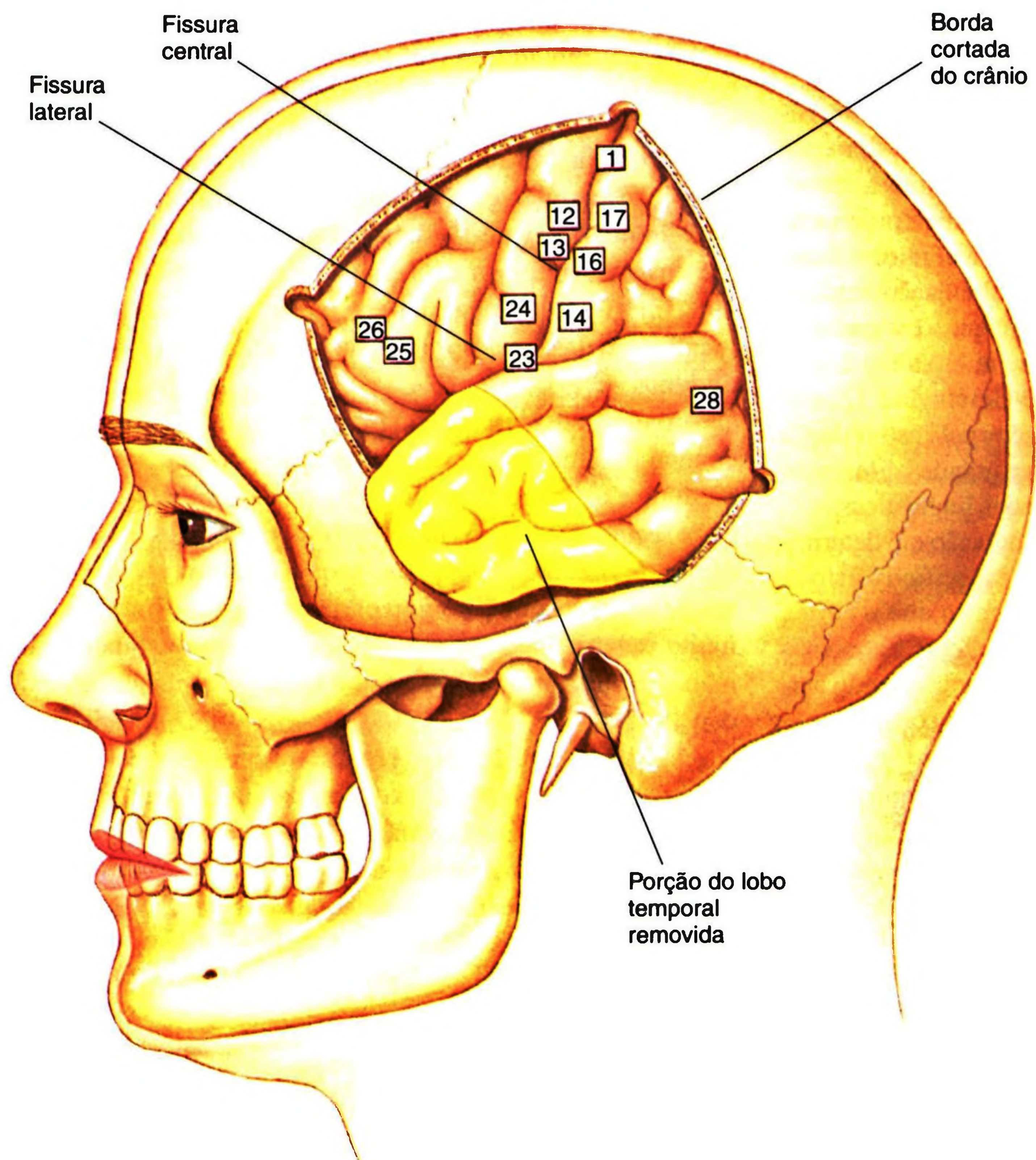
Os primeiros estudos em grande escala da estimulação cerebral de seres humanos foram conduzidos por Penfield e colaboradores na década de 1940, no Instituto Neurológico de Montreal (ver Feindel, 1986). Um dos propósitos dos estudos era mapear as áreas da linguagem do cérebro de cada paciente, de modo que o tecido envolvido na linguagem pudesse ser evitado durante a cirurgia. O mapeamento era feito avaliando-se as respostas de pacientes conscientes sob anestesia local à estimulação aplicada em vários pontos da superfície cortical. A descrição dos efeitos de cada estimulação era ditada para um estenógrafo – isso foi feito antes de existirem gravadores – e um minúsculo cartão numerado era colocado no ponto de estimulação para depois ser fotografado.

A Figura 16.14 ilustra as respostas à estimulação de paciente epilético, destro, com 37 anos. Ele havia começado a ter convulsões por volta de três meses após levar um golpe na cabeça. Na época da operação, em 1948, ele já apresentava convulsões há seis anos, apesar dos esforços para controlá-las com medicamentos. Ao considerar as suas respostas, lembre-se que o córtex imediata-



mente posterior à fissura central é o córtex somatossensorial primário e que o córtex imediatamente anterior à fissura central é o córtex motor primário.

Como a estimulação elétrica do córtex é muito mais localizada do que uma lesão cerebral, ela constitui método útil para testar previsões do modelo de Wernicke-Geschwind. Penfield e Roberts (1959) publicaram o primeiro estudo em grande escala



- | | |
|--|---|
| <p>1 Formigamento no polegar direito e leve movimento</p> <p>12 Tremor lateral no maxilar</p> <p>13 Desvio do maxilar para a direita</p> <p>14 Sensação no maxilar e no lábio inferior</p> <p>16 Formigamento no lado direito da língua</p> <p>17 Sensação no lábio superior direito</p> <p>23 A estimulação, aplicada enquanto o indivíduo estivesse falando, bloqueava a fala. Após o fim da estimulação, ele dizia que não havia conseguido falar apesar de ter tentado.</p> <p>24 O paciente tentava falar, sua boca se mexia, mas não fazia nenhum som.</p> | <p>25 O paciente teve dificuldade inicial, mas enfim nomeou a imagem de uma borboleta.</p> <p>26 O paciente disse: "Oh, eu sei o que é isso" em resposta à imagem de um pé. "É o que se põe nos sapatos". Após o fim da estimulação, ele disse: "Pé".</p> <p>28 O paciente foi incapaz de nomear imagens quando o eletrodo foi colocado aqui. O EEG revelou atividade convulsivante no lobo temporal. Quando as descargas convulsivantes pararam, o paciente falou imediatamente. "Agora eu consigo falar", disse ele, e identificou corretamente a imagem de uma borboleta.</p> |
|--|---|

Figura 16.14 As respostas do hemisfério esquerdo de paciente epilético de 37 anos à estimulação elétrica. Cartões numerados foram colocados no cérebro durante a cirurgia para marcar os locais em que a estimulação cerebral foi aplicada. (Adaptada de Penfield e Roberts, 1959.)

dos efeitos da estimulação cortical sobre a fala. Eles verificaram que os locais em que a estimulação bloqueava ou perturbava a fala em pacientes neurocirúrgicos conscientes estavam espalhados em grande parte do córtex frontal, temporal e parietal, em vez de estarem restritos às áreas de Wernicke-Geschwind (ver Figura 16.15). Eles também não verificaram nenhuma tendência de que algumas formas de problemas de fala fossem produzidas em determinadas áreas do córtex: os locais em que a estimulação causou problemas de pronúncia, confusão ao contar, incapacidade de nomear objetos ou nomeá-los de forma incorreta estavam muito entremeados. A estimulação do hemisfério direito quase nunca causou problemas na fala.

Em uma série mais recente de estudos de estimulação cortical, Ojemann e colaboradores (ver Ojemann, 1983) avaliaram a capacidade de nomear objetos, de ler sentenças simples, a memória verbal de curta duração, a capacidade de imitar movimentos do rosto e da boca, além da capacidade de reconhecer **fonemas** – sons individuais da fala – durante a estimulação cortical. Eles verificaram (1) que as áreas do córtex em que a estimulação poderia perturbar a linguagem estendiam-se muito além dos limites das áreas da linguagem de Wernicke-Geschwind, (2) que todos os testes de linguagem eram perturbados pela estimulação em locais bastante dispersos e (3) que houve grandes diferenças entre os sujeitos na organização de habilidades lingüísticas.

Como os efeitos perturbadores da estimulação em determinado local eram freqüentemente bastante específicos (isto é, perturbando apenas um teste), Ojemann sugeriu que o córtex da linguagem é organizado como um mosaico, com as colunas discretas de tecido que realizam determinada função sendo amplamente distribuídas nas áreas da linguagem do córtex.

■ O status atual do modelo de Wernicke-Geschwind

Evidências empíricas sustentam o modelo de Wernicke-Geschwind em dois aspectos gerais. Primeiramente, as evidên-

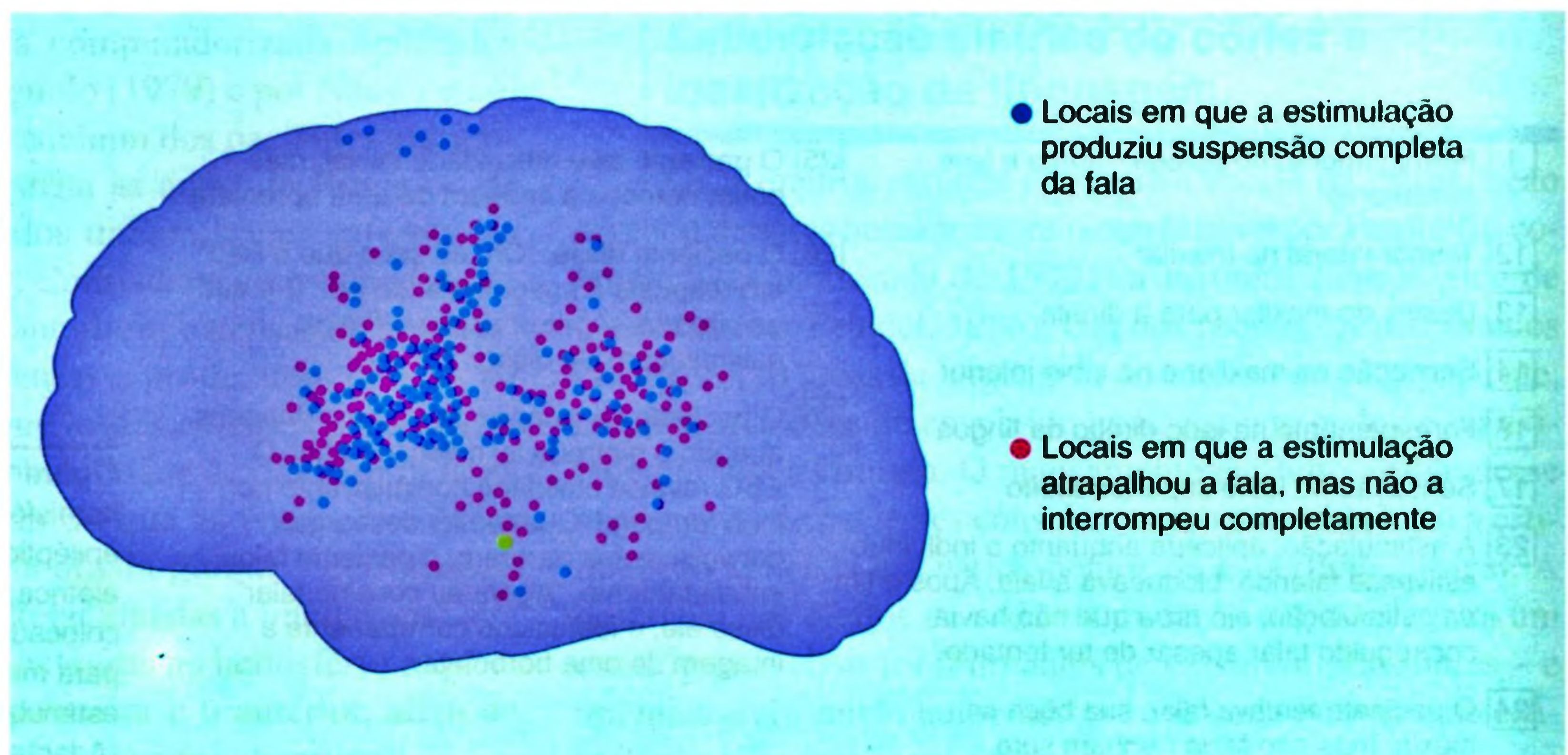
cias confirmam que as áreas de Broca e de Wernicke desempenham papéis importantes na linguagem. Muitos afásicos possuem lesões corticais difusas que envolvem uma dessas áreas ou ambas. Em segundo lugar, há uma tendência de afasias associadas a lesões anteriores envolverem déficits mais expressivos e as associadas a lesões posteriores envolverem déficits mais receptivos.

Contudo, as evidências não sustentam as previsões específicas do modelo de Wernicke-Geschwind. Em primeiro lugar, lesões restritas aos limites das áreas corticais de Wernicke-Geschwind, muitas vezes, têm poucos efeitos duradouros sobre o uso da linguagem. Em segundo, lesões cerebrais que não incluem nenhuma das áreas de Wernicke-Geschwind podem produzir afasia. Em terceiro, as afasias de Broca e de Wernicke raramente se manifestam nas formas puras que o modelo de Wernicke-Geschwind prevê. A afasia quase sempre envolve sintomas expressivos e receptivos (ver Benson, 1985). Em quarto lugar, parece haver grandes diferenças na localização das áreas corticais da linguagem em diferentes indivíduos.

Apesar desses problemas, o modelo de Wernicke-Geschwind foi uma teoria extremamente importante. Ele conduziu o estudo e o diagnóstico clínico da afasia por mais de um quarto de século. De fato, os neuropsicólogos clínicos ainda usam a *afasia de Broca* e a *afasia de Wernicke* como categorias diagnósticas, mas com a compreensão de que as síndromes são muito menos seletivas, e as lesões que as precipitam, muito mais difusas e variáveis do que o modelo implicava (Alexander, 1997).

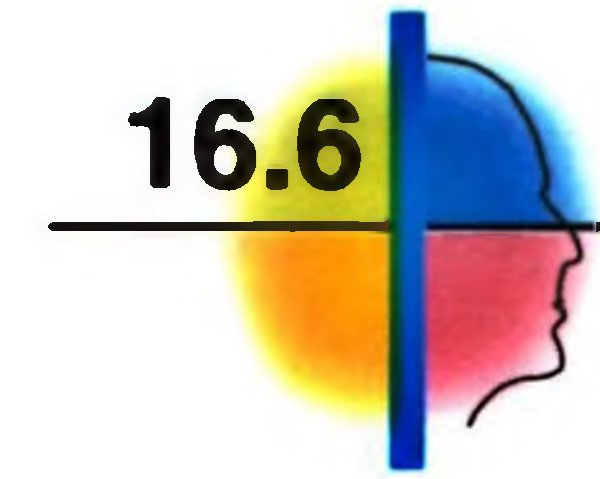
Devido à falta de apoio empírico para suas principais previsões, o modelo de Wernicke-Geschwind foi amplamente superado por nova abordagem ao estudo dos mecanismos cerebrais da linguagem e suas disfunções. As duas últimas seções deste capítulo concentram-se na *abordagem da neurociência cognitiva*.

Figura 16.15 A ampla distribuição dos locais no hemisfério esquerdo onde a estimulação cortical bloqueava ou perturbava a fala. (Adaptada de Penfield e Roberts, 1959.)

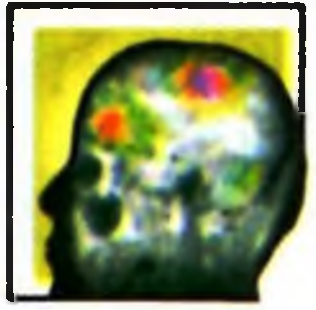


16.6

A abordagem da neurociência cognitiva à linguagem



Atualmente, a abordagem da neurociência cognitiva domina as pesquisas sobre a linguagem e seus transtornos. O que é essa abordagem e como ela difere da abordagem tradicional (de Wernicke-Geschwind)? A seguir, apresentamos três idéias relacionadas que definem a abordagem da neurociência cognitiva à linguagem. Embora essas idéias originalmente fossem premissas ou pressupostos que direcionavam a pesquisa da neurociência cognitiva sobre a linguagem, cada uma delas está atualmente apoiada em uma quantidade substancial de evidências (ver Patterson e Ralph, 1999; Safran, 1997).



Premissa 1: Comportamentos relacionados com a linguagem são mediados pela atividade naquelas áreas específicas do cérebro envolvidas nos processos cognitivos necessários para os comportamentos. O modelo de Wernicke-Geschwind teorizava que determinadas áreas do cérebro envolvidas na linguagem dedicavam-se a uma atividade específica e completa como a fala, a compreensão ou a leitura. Porém, a pesquisa da neurociência cognitiva verificou que cada uma dessas atividades pode ser decomposta em *processos cognitivos constituintes*, organizados em diferentes partes do cérebro (Neville e Bavelier, 1998). Dessa forma, esses processos cognitivos constituintes, e não as atividades gerais de Wernicke-Geschwind, parecem ser o nível adequado de análise. Os neurocientistas cognitivos normalmente dividem os processos cognitivos envolvidos na linguagem em três categorias de atividade: **análise fonológica** (do som da linguagem), **análise gramatical** (da estrutura da linguagem) e **análise semântica** (do significado da linguagem).

Premissa 2: As áreas do cérebro envolvidas na linguagem não se dedicam unicamente a este propósito (Nobre e Plunkett, 1997). No modelo de Wernicke-Geschwind, considerava-se que grandes áreas do córtex cerebral esquerdo dedicavam-se unicamente à linguagem, ao passo que a abordagem da neurociência cognitiva supõe que muitos dos processos cognitivos constituintes envolvidos na linguagem também participem de outros comportamentos (ver Bischoff-Grethe e cols., 2000). Por exemplo, algumas das áreas do cérebro que participam da memória de curta duração e do reconhecimento de padrões visuais também estão claramente envolvidas na leitura.

Premissa 3: Como muitas das áreas do cérebro que realizam determinadas funções na linguagem também fazem parte de outros sistemas funcionais, essas áreas provavelmente são pequenas, amplamente distribuídas

e especializadas (Neville e Bavelier, 1998). Em contraste, no modelo de Wernicke-Geschwind, presume-se que as áreas da linguagem sejam grandes, circunscritas e homogêneas.

Além dessas três premissas, a abordagem da neurociência cognitiva à linguagem distingue-se da abordagem tradicional por sua metodologia. O modelo de Wernicke-Geschwind fundamentava-se muito na análise de pacientes com lesões cerebrais. Os pesquisadores que aplicam a abordagem da neurociência cognitiva também têm a sua disposição uma variedade crescente de técnicas – mais notavelmente, a imagem cerebral funcional – para estudar a localização da linguagem em indivíduos saudáveis.

Imagem cerebral funcional e linguagem

As técnicas de imagem cerebral funcional revolucionaram o estudo da localização da linguagem. Na última década, foram feitos inúmeros estudos com TEP e IRMf de indivíduos realizando várias atividades relacionadas à linguagem. Selecionei dois para descrever a você. Como você verá, eu os selecionei porque são de alta qualidade, apresentam achados interessantes e seguem duas abordagens. O primeiro é o estudo com IRMf da leitura silenciosa, realizado por Bavelier e colaboradores (1997). O segundo é o estudo com TEP da nomeação de objetos, realizado por Damasio e colaboradores (1996).

O ESTUDO DA LEITURA COM IRMf DE BAVELIER ■ Bavelier e colaboradores usaram IRMf para medir a atividade cerebral de indivíduos saudáveis enquanto liam silenciosamente. O principal propósito do pesquisador não era decompor a leitura em seus elementos ou processos cognitivos constituintes, mas ter uma idéia da extensão do envolvimento cortical na leitura.

A metodologia de Bavelier e colaboradores foi notável em dois aspectos. Primeiramente, eles utilizaram um aparelho de IRMf particularmente sensível, que permitiu identificar áreas de atividade com mais precisão do que na maioria dos estudos anteriores e sem ter de calcular a média dos escores de vários indivíduos (ver Capítulo 5). Em segundo lugar, registraram a atividade durante a leitura de sentenças – em vez das atividades simples, controláveis e artificiais que costumam ser usadas em estudos da leitura com imagem cerebral funcional (por exemplo, ouvir palavras individuais).

Os sujeitos do estudo de Bavelier e colaboradores observavam sentenças apresentadas em uma tela. Interpostos entre períodos de leitura silenciosa, havia períodos-controle, durante os quais os indivíduos observavam seqüências de consoantes. As diferenças na atividade durante a leitura e os períodos-controle serviram de base para calcular as áreas de atividade cortical as-



sociadas à leitura. Devido ao poder computacional necessário para as análises detalhadas, apenas foram monitorizadas as superfícies corticais laterais.

Vamos iniciar considerando os achados observados em indivíduos de testes individuais, antes que fossem calculadas médias. Três questões importantes surgiram dessa análise. Em primeiro lugar, elas eram irregulares, ou seja, eram pequenas, separadas por áreas de inatividade. Em segundo, as manchas de atividade variavam, ou seja, as áreas de atividade diferiam de um indivíduo para outro, e de teste para teste no mesmo indivíduo. Em terceiro, embora alguma atividade tenha sido observada nas áreas clássicas de Wernicke-Geschwind, ela era disseminada nas superfícies laterais do cérebro. A atividade irregular e disseminada no córtex esquerdo é condizente com as premissas básicas da abordagem da neurociência cognitiva e com pesquisas anteriores – em particular, com estudos da linguagem por estimulação cerebral.

A Figura 16.16 ilustra a média de aumentos relacionados com a leitura em atividade em todos os testes e sujeitos do estudo de Bavelier e colaboradores – da maneira como é normalmente relatada. A média cria a impressão falsa de que extensas áreas homogêneas de tecido estavam ativas durante a leitura, ao passo que as manchas de atividade induzidas em qualquer teste compreendiam apenas entre 5 e 10% das áreas ilustradas. Ainda assim, duas questões ficam claras: em primeiro lugar, embora houvesse atividade significativa no hemisfério direito, havia muito mais atividade no hemisfério esquerdo; em segundo, a atividade estendeu-se muito além das áreas que o modelo de Wernicke-Geschwind previa que estariam envolvidas na leitura silenciosa (não foram previstas atividades na área de Broca e no córtex motor).

O ESTUDO DA NOMEAÇÃO DE OBJETOS COM TEP DE DAMASIO ■ Em contraste com o propósito do estudo de Bavelier e colaboradores, que era avaliar a extensão da ativi-

dade associada à leitura silenciosa, o objetivo de Damasio e colaboradores (1996) era examinar, seletivamente, a atividade do lobo temporal envolvida em nomear objetos de determinadas categorias.

Damasio e colaboradores registraram com TEP a atividade nos lobos temporais esquerdos de indivíduos saudáveis, enquanto estes nomeavam imagens apresentadas em uma tela. As imagens eram de três tipos: rostos famosos, animais e ferramentas. Para ser obtida uma medida específica da atividade do lobo temporal envolvida na nomeação, eles subtraíram da atividade registrada durante esta tarefa a atividade registrada enquanto os indivíduos julgavam a orientação das imagens. Os pesquisadores concentraram-se nos lobos temporais esquerdos para permitir uma análise de TEP mais refinada.

O ato de nomear objetos ativava o lobo temporal esquerdo fora da área clássica de Wernicke. De forma notável, a área exata ativada pela nomeação dependia da categoria: rostos famosos, animais e ferramentas ativavam áreas diferentes. De modo geral, as áreas para a nomeação de rostos famosos, de animais e de ferramentas são dispostas da porção anterior para a posterior ao longo das porções médias do lobo temporal esquerdo.

Damasio e colaboradores não foram os únicos a relatar atividade relacionada com a nomeação de categorias específicas nos lobos temporais esquerdos (ver Nobre e Plunkett, 1997). Martin e colaboradores (1996) relataram achado semelhante. Além disso, a existência de áreas lexicais específicas para algumas categorias no lobo temporal esquerdo foi evidenciada pela análise de pacientes afásicos com lesões naquela área. Alguns pacientes têm dificuldade para nomear objetos específicos de determinadas categorias (ver Kurbat e Farah, 1998); déficits específicos na nomeação de rostos famosos, animais e ferramentas correspondem às três áreas do lobo temporal esquerdo identificadas pelo estudo com TEP (Damasio e cols., 1996).

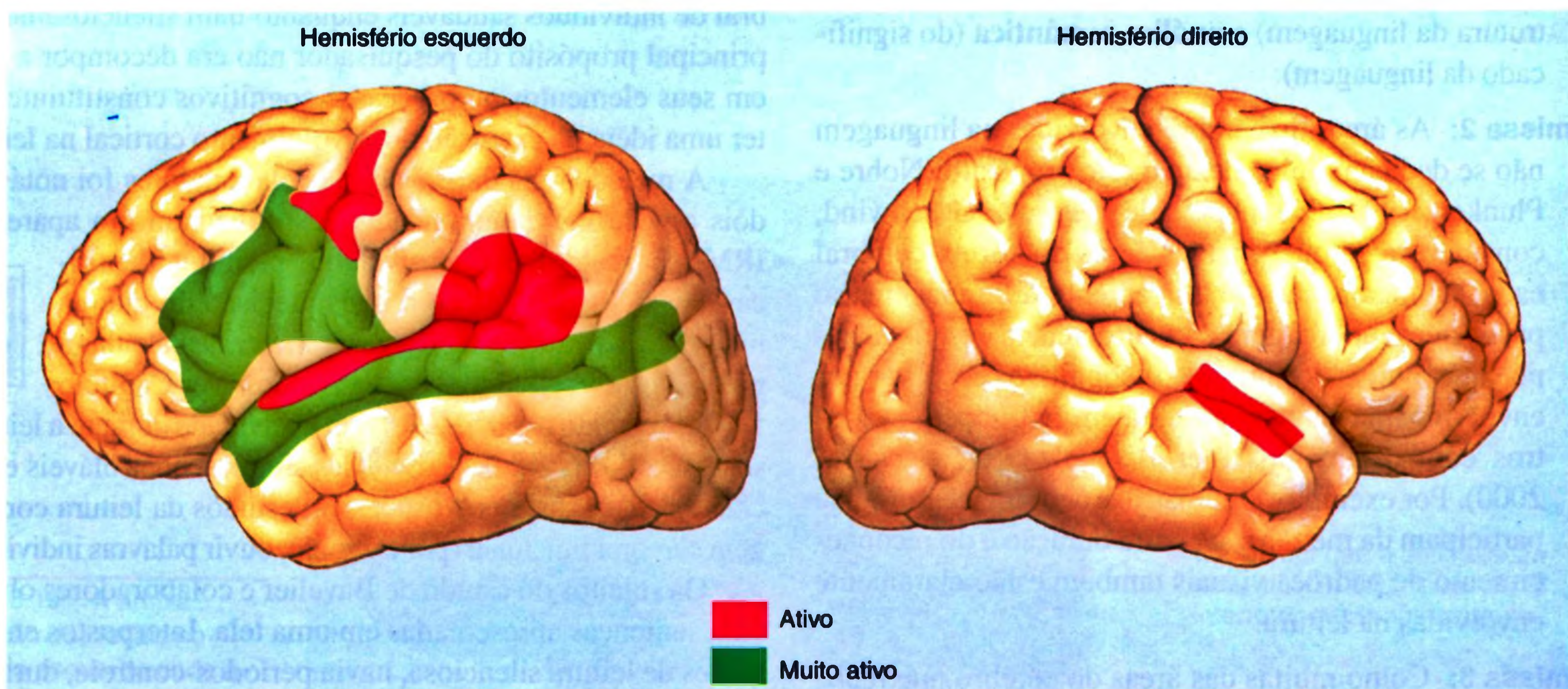
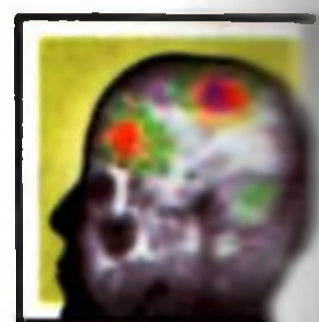


Figura 16.16 Áreas em que foram observados aumentos de atividade associados à leitura no estudo com IRMf realizado por Bavelier e colaboradores (1997). Estes mapas foram derivados calculando-se a média dos escores de todos os sujeitos que apresentaram aumentos pontuais em atividade em 5 a 10% das áreas indicadas em qualquer teste específico.

16.7

A abordagem da neurociência cognitiva e a dislexia

Esta seção final do capítulo continua a examinar a abordagem da neurociência cognitiva apresentada na seção anterior. Ela está concentrada na dislexia, um dos principais objetos da pesquisa da neurociência cognitiva.

A **dislexia** é uma dificuldade patológica em leitura, que não resulta de déficits visuais, motores ou intelectuais gerais. Existem dois tipos fundamentalmente diferentes de dislexia: as *dislexias do desenvolvimento*, que se tornam aparentes quando a criança está aprendendo a ler, e as *dislexias adquiridas*, causadas por lesões cerebrais em indivíduos que já sabiam ler. A dislexia do desenvolvimento é um problema comum. Aproximadamente 15% dos homens e 5% das mulheres de língua inglesa não aprendem a ler, apesar de terem habilidades visuais, motoras e intelectuais normais (Shaywitz, 1996).

Embora as causas de dislexia adquirida normalmente sejam evidentes, as causas da dislexia do desenvolvimento não o são. O problema para descobrir as causas da dislexia do desenvolvimento não estão relacionadas ao fato de não terem sido descobertas anormalidades nos cérebros de indivíduos que sofrem do transtorno. Foram descritas muitas diferenças entre os cérebros de leitores normais e disléxicos (ver Farmer e Klein, 1995). Por exemplo, os disléxicos normalmente não apresentam a assimetria normalmente verificada no plano temporal, na qual o esquerdo é maior do que o direito.

Embora muitas anormalidades estruturais foram identificadas nos cérebros de pacientes que sofrem de transtornos evolutivos, três problemas impediram a descoberta da base neural da dislexia do desenvolvimento. Primeiramente, embora muitas anormalidades foram relatadas nos cérebros de disléxicos do desenvolvimento, nenhuma delas parece desempenhar papel essencial no transtorno. Em segundo lugar, há vários tipos de dislexia do desenvolvimento que, provavelmente, têm causas diferentes. Em terceiro, é difícil excluir a possibilidade de que certas “anormalidades” cerebrais observadas em disléxicos do desenvolvimento sejam o resultado, em vez da causa do transtorno. Talvez a falta de experiência com a leitura faça com que os cérebros dos disléxicos se desenvolva de maneira diferente do que o de leitores normais.

Existe um componente genético na dislexia do desenvolvimento. Ela apresenta estimativa de herdabilidade de aproximadamente 0,5. Sugeriu-se que o transtorno possa ser causado pela exposição precoce de indivíduos geneticamente suscetíveis a um vírus ou toxina, mas não há evidências fortes para essa idéia.

Dislexia do desenvolvimento: diversidade cultural e unidade biológica

Embora esteja bem estabelecido que a dislexia do desenvolvimento seja influenciada por fatores genéticos e esteja as-

sociada a anormalidades no funcionamento cerebral, muitos consideram que ela seja um transtorno psicológico, e não neural. Por quê? Porque a dislexia do desenvolvimento é influenciada pela cultura.

Por muitos anos, aqueles cujo pensamento foi moldado pela dicotomia fisiologia-ou-psicologia (ver Capítulo 2) supuseram que, como a dislexia do desenvolvimento é influenciada pela cultura, ela não poderia ser um transtorno cerebral. Paulesu e colaboradores (2001) recentemente usaram a abordagem da neurociência cognitiva para sepultar definitivamente essa forma errônea de pensar sobre a dislexia.

O trabalho de Paulesu e colaboradores baseia-se no notável achado de que duas vezes mais pessoas que falam inglês do que pessoas que falam italiano são diagnosticados como disléxicos. Este fato tem a ver com a complexidade das respectivas línguas. O inglês consiste de 40 fonemas (sons individuais da fala), que podem ser pronunciados de 1.120 diferentes maneiras. Em comparação, o italiano é composto de 25 fonemas, que podem ser pronunciados de 33 maneiras diferentes. Como resultado, as crianças que falam italiano aprendem a ler muito mais rapidamente do que as que falam inglês e têm menos probabilidade de desenvolver transtornos de leitura.

Paulesu e colaboradores (2000) começaram comparando a atividade TEP nos cérebros de adultos normais que falam inglês e italiano. Esses pesquisadores levantaram a hipótese de que, como as demandas cognitivas para ler em voz alta são diferentes para pessoas que falam inglês e italiano, elas devem usar diferentes partes de seus cérebros enquanto lêem. Foi exatamente isso que os pesquisadores verificaram. Embora as mesmas áreas gerais estivessem ativas durante a leitura nos dois grupos, os leitores italianos apresentaram mais atividade no lobo temporal superior, enquanto os leitores de inglês apresentaram maior atividade nos lobos frontal e temporal inferior.

Depois disso, Paulesu e colaboradores (2000) voltaram sua atenção para a dislexia do desenvolvimento. Eles registraram *scans* de TEP dos cérebros de estudantes universitários normais e disléxicos britânicos, franceses e italianos enquanto os liam palavras individuais em sua própria língua – foram usados estudantes universitários para excluir a falta de acesso à educação como possível fator de interferência. Apesar de os disléxicos italianos apresentarem menos problemas de leitura graves, todos os três grupos de disléxicos apresentaram o mesmo padrão de atividade TEP anormal enquanto liam: atividade relacionada com a leitura menor que a normal na região posterior do lobo temporal, perto do limite com o lobo occipital. Assim, embora a dislexia possa manifestar-se de forma diferente em pessoas que falam línguas diferentes, a patologia neural subjacente a ela parece ser a mesma.



■ A análise da neurociência cognitiva da leitura em voz alta na dislexia profunda e superficial

Os psicólogos cognitivos há muito reconhecem que a leitura em voz alta pode ser realizada de duas formas completamente diferentes. Uma delas é o **procedimento lexical**. Ele se baseia em determinadas informações armazenadas, adquiridas sobre as palavras escritas: o leitor simplesmente olha a palavra, a reconhece e pronuncia. A outra forma de leitura é o **procedimento fonético**: o leitor olha a palavra, reconhece as letras, pronuncia-as separadamente e diz a palavra. O procedimento lexical domina a leitura de palavras familiares, e o fonético domina a leitura de palavras desconhecidas.

Essa análise cognitiva simples da leitura em voz alta mostrou-se útil para o entendimento dos sintomas de dois tipos diferentes de dislexia que resultam de lesões cerebrais. Essas duas classes diferentes de dislexia adquirida são a *dislexia profunda* e a *dislexia superficial*. Síndromes semelhantes são observadas na dislexia do desenvolvimento, mas tendem a ser menos graves.

No caso da **dislexia superficial**, os pacientes perderam a capacidade de pronunciar palavras com base em sua memória específica das palavras (isto é, perderam o *procedimento lexical*), mas podem aplicar regras de pronúncia em sua leitura (isto é, ainda podem usar o *procedimento fonético*). Assim, eles retêm sua capacidade de pronunciar palavras e não-palavras cuja pronúncia seja consistente com regras comuns, mas têm grande dificuldade para pronunciar palavras que não seguem regras comuns de pronúncia.

Em casos de **dislexia profunda**, os pacientes perderam a capacidade de aplicar regras de pronúncia em sua leitura (isto é, perderam o *procedimento fonético*), mas ainda conseguem pronunciar palavras familiares concretas com base em suas memórias específicas delas (isto é, ainda podem usar o *procedimento lexical*).

Assim, eles são completamente incapazes de pronunciar não-palavras e têm dificuldade para pronunciar palavras incomuns e palavras com significado abstrato. Ao tentar pronunciar palavras, os pacientes com dislexia profunda tentam reagir a elas por meio de várias estratégias lexicais, como responder à aparência geral da palavra, ao seu significado, ou a derivações dela.

Eu costumava ter dificuldade para entender essas duas síndromes. Agora lembro de cada uma pensando que os disléxicos superficiais têm dificuldade para reagir à forma geral da palavra, que metaforicamente é mais superficial (menos profunda) do que um problema em aplicar regras de pronúncia, experimentado por disléxicos profundos.

Em que locais do cérebro os procedimentos léxicos e fonéticos são realizados? Grande parte das pesquisas que tentam

responder a essa questão concentra-se no estudo da dislexia profunda. Os disléxicos profundos frequentemente têm extensas lesões nas áreas da linguagem do hemisfério esquerdo, sugerindo que o procedimento fonético perturbado é amplamente distribuído nas áreas frontal e temporal do hemisfério esquerdo. Mas qual parte do cérebro mantém o procedimento lexical em disléxicos profundos? Há duas teorias. Ambas têm recebido bastante apoio.

Uma delas diz que as habilidades lexicais remanescentes dos disléxicos profundos são mediadas pela atividade em partes remanescentes das áreas da linguagem do hemisfério esquerdo. Evidências para essa teoria partem da observação dessa atividade durante a leitura (Laine e cols., 2000; Price e cols., 1998). A outra teoria diz que as habilidades lexicais sobreviventes dos disléxicos profundos são mediadas pela atividade no hemisfério direito. Evidências para essa visão partem do seguinte estudo de caso notável de Patterson, Vargha-Khadem e Polkey (1989).



O caso de N. I., a mulher que lia com o hemisfério direito

Antes do começo de sua doença, N. I. era uma garota saudável. Aos 13 anos, ela começou a experimentar períodos de afasia. Várias semanas depois, sofreu uma convulsão generalizada. Depois disso, teve muitas convulsões e as suas habilidades lingüísticas e motoras deterioraram bastante. As tomografias computadorizadas indicaram lesões cerebrais isquêmicas no hemisfério esquerdo.

Dois anos depois do começo de sua doença, N. I. estava apresentando convulsões e cegueira contínuas em seu campo visual direito, e não havia percepção ou movimento significativo em seus membros direitos. Na tentativa de aliviar esses sintomas, foi realizada uma **hemisferectomia** esquerda total, ou seja, o seu hemisfério esquerdo foi totalmente removido. Suas convulsões foram totalmente eliminadas por essa cirurgia.

O desempenho de N. I. na leitura é fraco, mas ela apresenta um padrão de habilidades mantidas notavelmente semelhante ao apresentado por disléxicos profundos ou pacientes *split brain* que lêem com seus hemisférios direitos. Por exemplo, ela reconhece letras, mas é totalmente incapaz de traduzi-las em sons. Consegue ler palavras conhecidas, mas não consegue pronunciar palavras simples concretas que não façam sentido (por exemplo, *neg*). Além disso, seus erros de leitura indicam que ela está lendo baseada no significado e na aparência das palavras, em vez de transformar as letras em sons (por exemplo, ao ver a palavra *frutas*, ela respondeu: “suco ... maçã e pêras e ... frutas”). Em outras palavras, ela sofre de um caso grave de dislexia profunda.

O caso de N. I. completa o ciclo: o capítulo começou com a discussão da linguagem e da lateralização de funções. O caso de N. I. conclui com o mesmo tema.

Temas



Ao posicionar os ícones dos temas no capítulo, aprendi uma coisa. Aprendi porque este é um dos meus capítulos preferidos. Este capítulo tem mais ícones de temas do que qualquer outro – contribui mais para desenvolver os temas do livro. De fato, vários trechos dele são diretamente relevantes para mais de um dos temas, o que dificultou a colocação dos ícones.

O tema das implicações clínicas é o mais prevalente, pois grande parte do que sabemos sobre a lateralização de funções e a localização da linguagem no cérebro advém do estudo de pacientes neuropsicológicos. Atualmente, contudo, a abordagem da neurociência cognitiva está desempenhando papel proeminente no estudo da localização da linguagem, que é a razão por que o tema da neurociência cognitiva também prevaleceu, em especial na segunda metade do capítulo.

Como a lateralização de funções e a localização da linguagem, muitas vezes, são tratadas pela mídia popular, elas estão in-

Revisitados

tegradas à cultura popular. Por isso, muitas idéias amplamente aceitas sobre essas questões são simplistas demais. Neste capítulo, os ícones de reflexão sobre a biopsicologia marcam aspectos da lateralidade e da linguagem particularmente importantes.

A análise evolucionista não teve um grande destaque no estudo da localização da linguagem, principalmente porque os seres humanos são a única espécie com uma linguagem bem desenvolvida. Todavia, ela desempenhou papel fundamental na tentativa de entender por que a lateralização cerebral de funções evoluiu em primeiro lugar. A principal descoberta na compreensão do fenômeno *split brain* veio da pesquisa comparativa.

NO CD

Procurando mais informações sobre os tópicos deste capítulo? Para leituras recomendadas adicionais, veja *Hard Copy* do Capítulo 16.



On-line



- http://www.maclester.edu/~psych/whathap/UBNRP/Split_Brain/Split_Brain_Consciousness.html Esta visão detalhada do procedimento *split brain* inclui revisão do trabalho pioneiro de Sperry, Gazzaniga e outros.
- <http://faculty.washington.edu/chudler/lang.html> Um resumo útil do modelo de Wernicke-Geschwind e trabalhos recentes de

Ojemann e outros com imagens cerebrais relacionadas com a linguagem podem ser encontrados aqui.

- <http://www.sfn.org/briefings/dyslexia.html> *The Society for Neuroscience* apresenta uma breve revisão de pesquisas recentes sobre a base neural da dislexia.

Pense a respeito

1. Projete um experimento para mostrar que é possível a um estudante *split brain* estudar para um exame de inglês e para um exame de geometria ao mesmo tempo, usando uma lente Z.
2. A decisão de realizar comissurotomias em pacientes epilépticos mostrou ser boa. A decisão de realizar lobotomias

pré-frontais em pacientes mentais (ver Capítulo 1) mostrou ser má. Será que foi apenas sorte na aposta? Discuta.

3. Projete um estudo com IRMf para identificar as áreas do cérebro envolvidas na compreensão da fala.
4. Por que você acha que a lateralização cerebral de funções evoluiu?

NO CD

Estudando para um exame? Experimente os *Practice Tests* do Capítulo 16.



Palavras-chave

Afasia (p. 423)
 Afasia de Broca (p. 437)
 Afasia de condução (p. 438)
 Afasia de Wernicke (p. 437)
 Afasia global (p. 442)
 Agrafia (p. 438)
 Alexia (p. 438)
 Análise fonológica (p. 445)
 Análise gramatical (p. 445)
 Análise semântica (p. 445)
 Apraxia (p. 423)
 Área de Broca (p. 423)
 Área de Wernicke (p. 437)
 Canhotos (p. 424)
 Comissuras cerebrais (p. 422)
 Comissurotomia (p. 422)
 Completamento visual (p. 429)
 Corpo caloso (p. 425)
Cross-cuing (p. 429)
 Destros (p. 424)
 Dislexia (p. 447)
 Dislexia profunda (p. 448)
 Dislexia superficial (p. 448)
 Escotoma (p. 425)
 Expressivo (p. 437)
 Fascículo arqueado (p. 438)
 Fenômeno da mão que ajuda (p. 429)

Fonemas (p. 444)
 Giro angular (p. 438)
 Giro de Heschl (p. 434)
 Hemisferectomia (p. 448)
 Hemisfério dominante (p. 424)
 Hemisfério não-dominante (p. 424)
 Lateralização de funções (p. 422)
 Lente Z (p. 430)
 Modelo de Wernicke-Geschwind (p. 438)
 Opérculo frontal (p. 434)
 Pacientes *split brain* (p. 422)
 Plano temporal (p. 434)
 Procedimento fonético (p. 448)

Procedimento lexical (p. 448)
 Receptivo (p. 437)
 Salada de palavras (p. 437)
 Teste das figuras quiméricas (p. 429)
 Teste de escuta dicótica (p. 424)
 Teste do amital sódico (p. 424)

NO CD

Precisa de ajuda para estudar os termos fundamentais deste capítulo? Veja os *flash cards* eletrônicos para o Capítulo 16.



17

Capítulo



A biopsicologia da emoção, do estresse e da saúde

Medo, o lado obscuro da emoção

- 17.1 Introdução à biopsicologia da emoção
- 17.2 Medo, defesa e agressão
- 17.3 Estresse e saúde
- 17.4 O condicionamento do medo
- 17.5 Mecanismos cerebrais da emoção humana

Este capítulo diz respeito à biopsicologia da emoção, do estresse e da saúde. Ele começa com uma introdução geral à biopsicologia da emoção e concentra-se gradualmente no lado obscuro do espectro emocional: o medo. A pesquisa biopsicológica sobre as emoções tem-se concentrado no medo, não porque os biopsicólogos sejam uma turma assustadora, mas porque ele tem três qualidades importantes: é a emoção mais fácil de ser

inferida a partir do comportamento, desempenha importante função adaptativa em motivar a fuga de situações ameaçadoras e o estresse associado ao medo crônico aumenta a nossa suscetibilidade à ampla variedade de doenças, incluindo doenças físicas, como úlceras e infecções, sobre os quais você aprenderá neste capítulo, além de inúmeros transtornos psicológicos, sobre os quais você aprenderá no próximo capítulo.

17.1

Introdução à biopsicologia da emoção

Esta seção proporciona uma introdução geral à biopsicologia da emoção, revisando várias das descobertas iniciais que se tornaram clássicas, o papel do sistema nervoso autônomo na experiência emocional e a expressão facial da emoção.

Os marcos iniciais da investigação biopsicológica

Esta subseção descreve, em seqüência cronológica, seis marcos iniciais estabelecidos na biopsicologia da emoção. Ela começa com o caso de Phineas Gage, de 1848.

O caso de arrasar a mente de Phineas Gage

Em 1848, Phineas Gage, um operário de 25 anos que trabalhava na construção da ferrovia *Rutland and Burlington*, foi vítima de um trágico acidente. Para assentar os novos trilhos, o terreno deveria ser nivelado, e Gage estava encarregado das explosões. Sua tarefa envolvia fazer furos na rocha, derramar pólvora em cada furo, cobri-lo com areia e so-



car o material com um grande socador de ferro antes de detoná-lo com um estopim. Naquele dia trágico, a pólvora explodiu enquanto Gage estava socando, lançando o socador, uma barra de ferro de 90 centímetros de comprimento e três de espessura, através de seu rosto, crânio e cérebro, saindo pelo outro lado.

Surpreendentemente, Gage sobreviveu ao acidente, mas sobreviveu a ele como um homem diferente. Antes do acidente, Gage era uma pessoa responsável, inteligente e bem-adaptada do ponto de vista social. Além disso, era muito querido por seus amigos e colegas de trabalho. Após se recuperar, ele parecia física e intelectualmente tão capaz quanto antes, mas sua personalidade e sua vida emocional haviam mudado. Antes um homem religioso, respeitoso e confiável, Gage tornou-se irreverente e impulsivo. Em particular, sua impiedade ofendia a muitos. Ele se tornou tão inconstante e imprevisível que logo perdeu o emprego e nunca mais conseguiu ter uma posição de responsabilidade.

Gage tornou-se um itinerante, percorrendo o país por uma dúzia de anos até morrer em São Francisco. Seu bizarro acidente e sua recuperação aparentemente bem-sucedida estiveram nas manchetes por todo o mundo, mas sua morte passou despercebida e amplamente ignorada.

Gage foi enterrado juntamente com o socador de ferro que o havia vitimado. Cinco anos depois, o neurologista John Harlow recebeu permissão de sua família para exumar o corpo e o socador de ferro para estudá-los. Desde então, o crânio de Gage e o socador de ferro estão à mostra no Warren Anatomical Medical Museum da Universidade de Harvard.

Em 1994, Damasio e colaboradores utilizaram o poder da reconstrução computadorizada no caso clássico de Gage. Eles começaram tirando um raio X do crânio e medindo-o com precisão, prestando atenção particular à posição dos furos de entrada e saída. A partir dessas medidas, eles reconstruíram o acidente e determinaram a provável região da lesão cerebral de Gage (ver Figura 17.1). Parece que a lesão no seu cérebro afetou os *lobos pré-frontais mediais*, que atualmente sabemos estar envolvidos no planejamento e nas emoções.

A TEORIA DE DARWIN DA EVOLUÇÃO DA EMOÇÃO ■ O primeiro evento importante no estudo da biopsicologia da emoção foi a publicação, em 1872, do livro de Darwin intitulado *A Expressão das Emoções no Homem e nos Animais*. Nele, Darwin afirma, com base em evidências de casos informais, que determinadas respostas emocionais, como as expressões faciais humanas, tendem a acompanhar os mesmos estados emocionais em todos os membros de uma espécie.

Darwin acreditava que as expressões de emoções, assim como outros comportamentos, são produtos da evolução. Assim, ele tentou entendê-los comparando-os em diferentes espécies. A partir dessas comparações interespecíficas, Darwin desenvolveu uma teoria da evolução da expressão emocional composta de três

idéias principais: (1) expressões de emoções que evoluem de comportamentos que indicam o que é provável que o animal faça a seguir; (2) se os sinais proporcionados por esses compor-

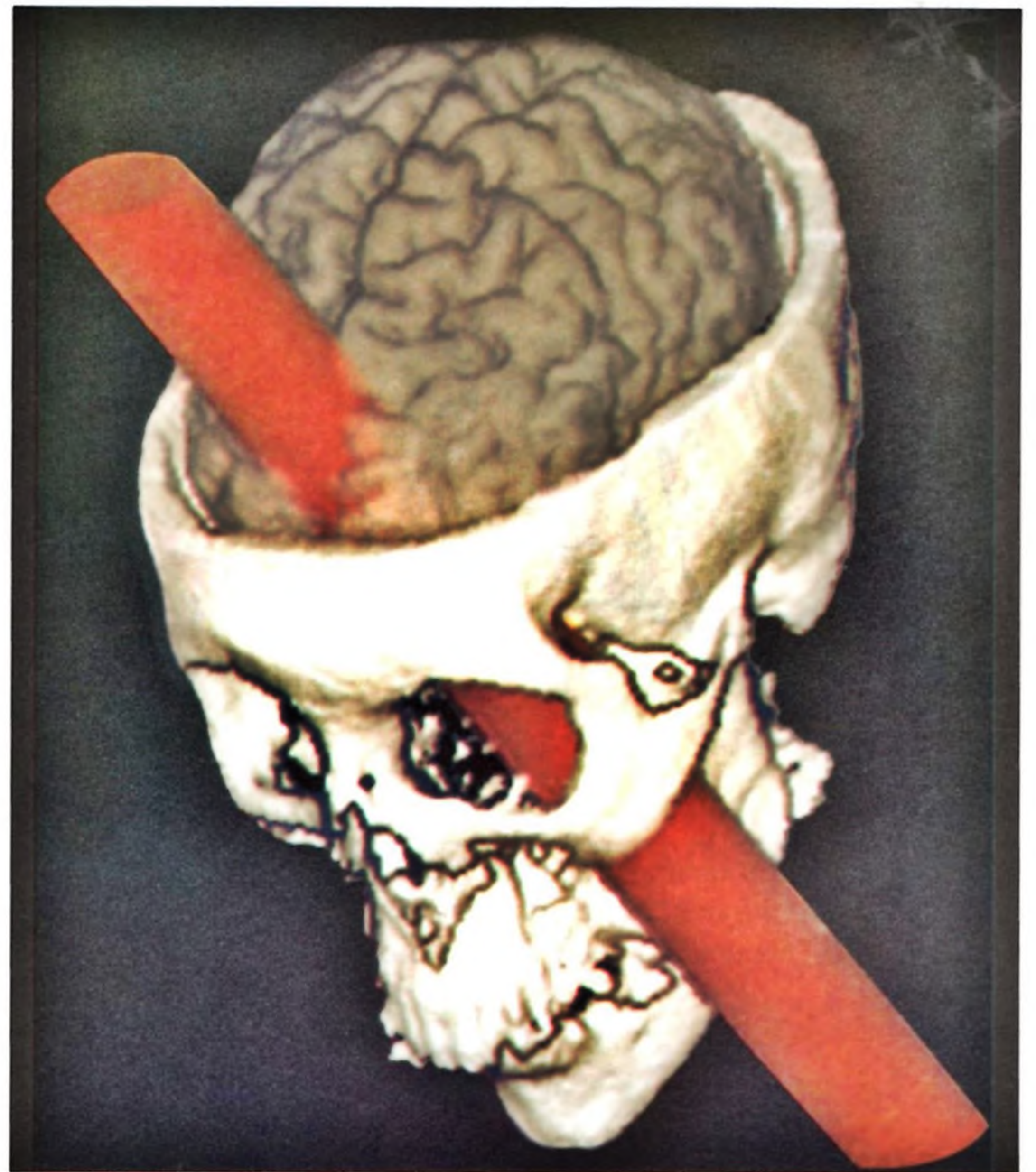


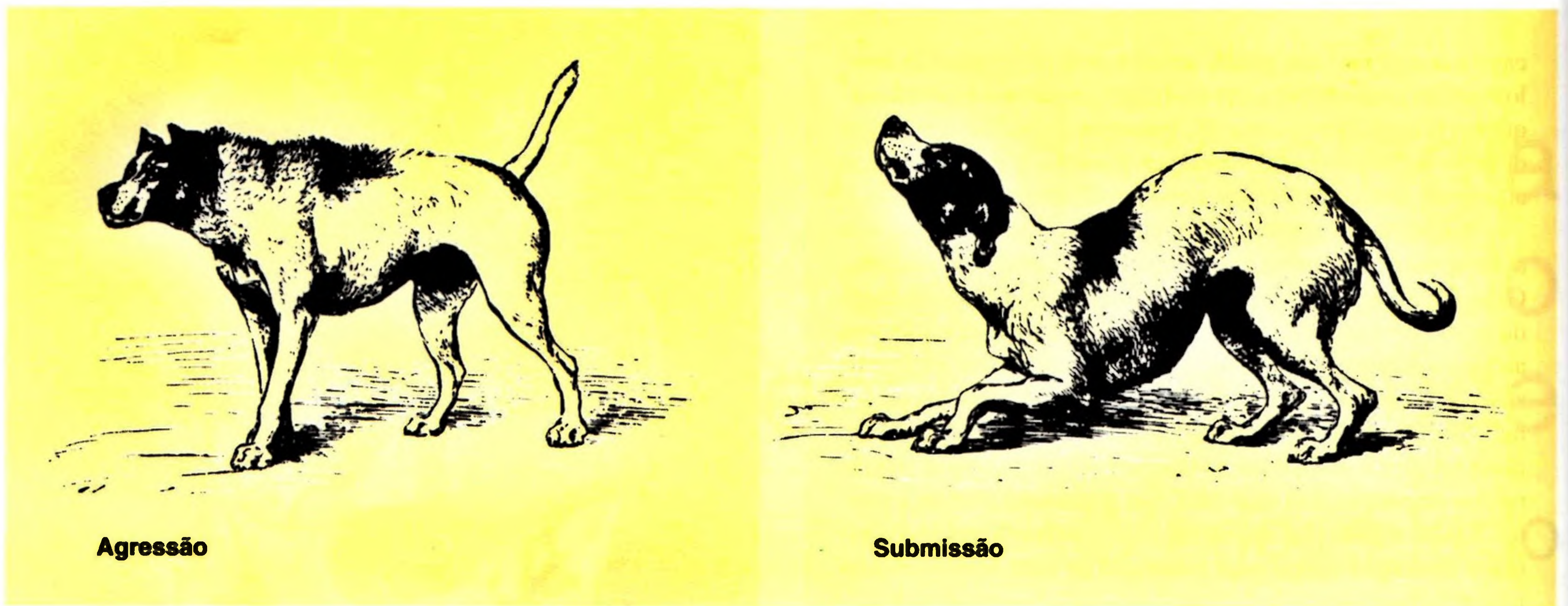
Figura 17.1 Uma reconstrução da lesão cerebral de Phineas Gage. A lesão está concentrada nos lobos pré-frontais mediais. (Adaptada de Damasio e cols., 1994.)

tamentos beneficiam o animal que os apresenta, eles irão evoluir de formas que aumentem sua função comunicativa; com isso, a função original pode ser perdida e (3) mensagens opostas, muitas vezes, são indicadas por posturas e movimentos opostos (o princípio da *antítese*).

Considere como a teoria de Darwin explica a evolução de *demonstrações de ameaça*. Originalmente, enfrentar o inimigo, erguer-se e expor as próprias armas eram os componentes dos primeiros estágios de combate. Porém, à medida que os inimigos começaram a reconhecer tais comportamentos como sinais de agressão iminente, uma vantagem para a sobrevivência para os atacantes que conseguissem comunicar a sua agressão de forma mais eficaz e intimidar suas vítimas sem lutar de verdade. Como resultado, evoluíram as demonstrações de ameaça elaboradas, e o combate real sofreu um declínio.

Para serem mais eficazes, os sinais de agressão e submissão devem ser reconhecidos de forma clara. Dessa forma, eles tenderam a evoluir em direções opostas. Por exemplo, as gaivotas indicam agressão apontando os seus bicos umas para as outras e submissão apontando o bico na direção oposta. Os primatas indicam agressão olhando nos olhos e a submissão desviando o olhar. A Figura 17.2 reproduz xilogravuras que Darwin utilizou em seu livro de 1872 para ilustrar esse princípio da antítese em cães.

AS TEORIAS DE JAMES-LANGE E CANNON-BARD ■ A primeira teoria fisiológica da emoção foi proposta de forma independente por James e Lange em 1884. Segundo a **teoria de**



Agressão

Submissão

Figura 17.2 Duas xilogravuras tiradas do livro de Darwin de 1872, intitulado *A Expressão das Emoções no Homem e no Animais*, que ele usava para ilustrar o princípio da antítese. A postura agressiva dos cães mostra orelhas viradas para a frente, costas arqueadas, pêlos eretos e rabo para cima. Na postura submissa, as orelhas, costas, pêlos e o rabo ficam todos para baixo.

James-Lange, os estímulos sensoriais que induzem emoções são recebidos e interpretados pelo córtex. Este último desencadeia mudanças nos órgãos viscerais por meio do sistema nervoso autônomo e nos músculos esqueléticos por intermédio do sistema nervoso somático. Então, as respostas autônomas e somáticas desencadeiam a experiência da emoção no cérebro. De fato, a teoria de James-Lange reverteu a forma usual de pensar sobre a relação casual entre a experiência da emoção e sua expressão. James e Lange argumentavam que a atividade autônoma e o comportamento desencadeado pelo evento emocional (batimentos cardíacos rápidos e fuga) produzem o sentimento da emoção, e não o contrário.

No começo do século XX, Cannon propôs uma alternativa para a teoria de James-Lange da emoção. Ela foi subsequentemente expandida e promovida por Bard. Segundo a **teoria de Cannon-Bard**, os estímulos emocionais exercem dois efeitos excitatórios independentes: excitam o sentimento de emoção no cérebro e a expressão das emoções nos sistemas nervosos autônomo e somático. Dessa forma, a teoria de Cannon-Bard, em oposição à de James-Lange, vê a experiência emocional e a expressão das emoções como processos paralelos sem relação causal direta.

As teorias de James-Lange e de Cannon-Bard fazem previsões diferentes sobre o papel do *feedback* da atividade dos sistemas nervosos somático e autônomo na experiência emocional. Segundo a teoria de James-Lange, a experiência emocional depende inteiramente do *feedback* da atividade dos sistemas nervosos somático e autônomo. Já conforme a teoria de Cannon-Bard, a experiência emocional apresenta total independência de tal *feedback*. As duas posições extremas mostraram estar incorretas. Por um lado, parece que o *feedback* autônomo e somático não é necessário para a experiência das emoções: pacientes humanos cujos *feedbacks* autônomo e somático foram

eliminados por fratura no pescoço são capazes de experimentar várias experiências emocionais (Lowe e Carroll, 1985). Por outro lado, houve inúmeros relatos – alguns dos quais você encontra em seguida – de que as respostas autônomas e somáticas a estímulos emocionais influenciam a experiência emocional.

O fracasso em encontrar evidências absolutas para as teorias de James-Lange e de Cannon-Bard levou à formatação de uma terceira teoria. Segundo ela, cada um dos três fatores principais em uma resposta emocional – a percepção do estímulo que induz a emoção, as respostas autônomas e somáticas ao estímulo e a experiência da emoção – influenciam os outros dois (ver Figura 17.3).

RAIVA FALSA ■ No final da década de 1920, Bard (1929) descobriu que gatos **descorticados** – córtex removido – respondem agressivamente à menor provocação: após um toque leve, eles arqueiam as costas, levantam os pêlos, rosnam, grunhem e expõem os dentes.



As respostas agressivas de animais descorticados são anormais em dois aspectos: elas são inadequadamente intensas e não são dirigidas para alvos específicos. Bard chamou as respostas agressivas exageradas e mal direcionadas de animais descorticados de **raiva falsa**.

A raiva falsa pode ser produzida em gatos cujos hemisférios cerebrais foram removidos até o hipotálamo, mas sem incluí-lo. Porém, ela não pode ser evocada se o hipotálamo também for removido. Com base nessa observação, Bard concluiu que o hipotálamo é essencial para a expressão de respostas agressivas e que a função do córtex é inibir e direcionar tais respostas.

O SISTEMA LÍMBICO E AS EMOÇÕES ■ Em 1937, Papez postulou que a expressão emocional é controlada por várias estruturas neurais interconectadas, que chamou de sistema

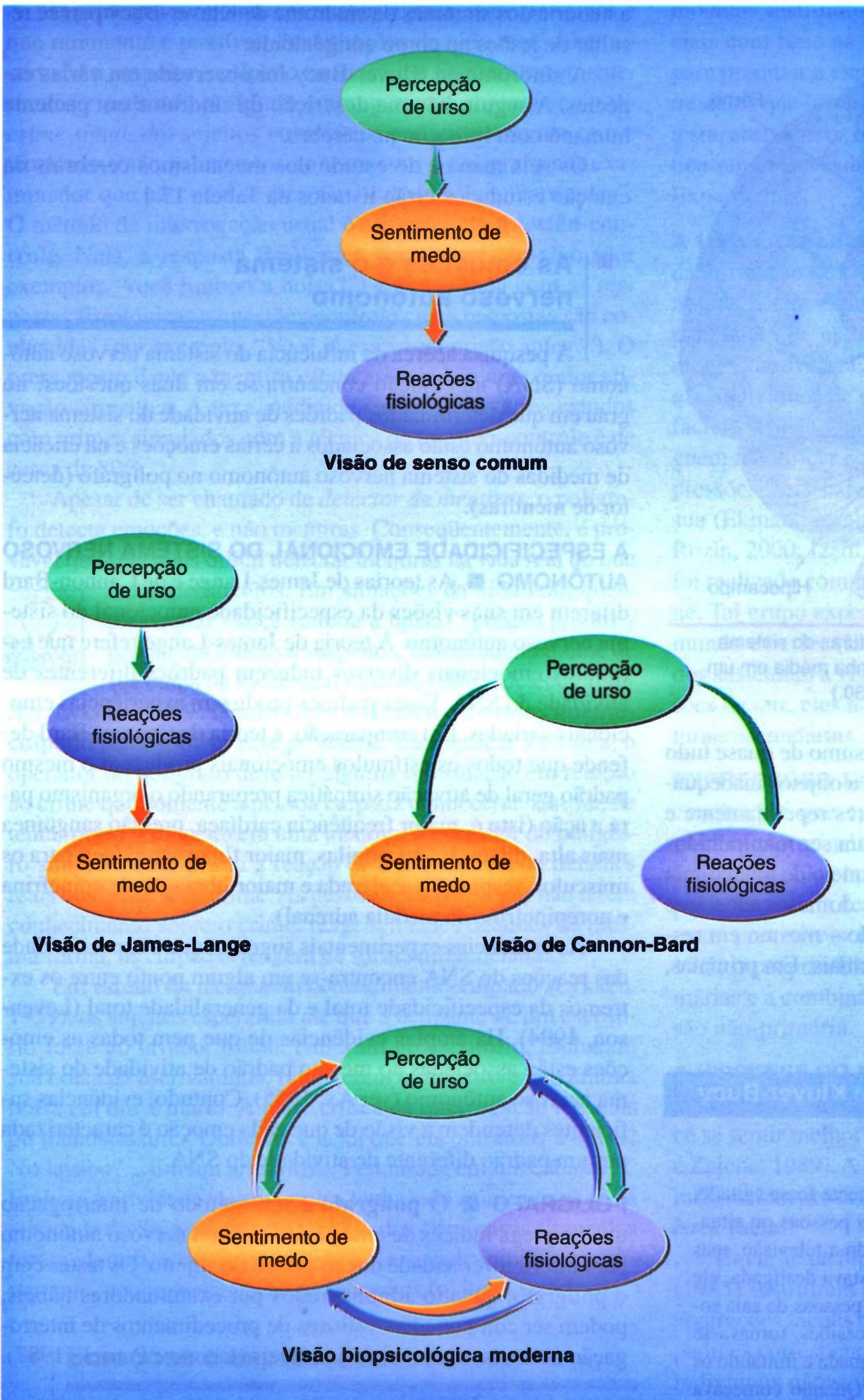


Figura 17.3 Quatro maneiras de pensar sobre as relações entre a percepção de estímulos que induzem emoções, as respostas autônomas e somáticas aos estímulos e a experiência emocional.

límbico. O **sistema límbico** é uma coleção de núcleos e tratos que tangencia o tálamo (*límbico* significa “borda”). A Figura 17.4 ilustra algumas de suas estruturas fundamentais: o corpo amigdalóide, o corpo mamilar, o hipocampo, o fórnix, o córtex cingulado, o septo, o bulbo olfativo e o hipotálamo (ver Macchi, 1989). Papez propôs que os estados emocionais são expressados pela ação das outras estruturas límbicas sobre o

hipotálamo e que são vivenciados por meio da ação das estruturas límbicas sobre o córtex.

SÍNDROME DE KLUVER-BUCY ■ Em 1939, Kluver e Bucy observaram uma *síndrome* (padrão de comportamento) surpreendente em macacos cujos lobos temporais anteriores foram removidos. Essa síndrome, que normalmente se chama de **síndrome de Kluver-Bucy**,



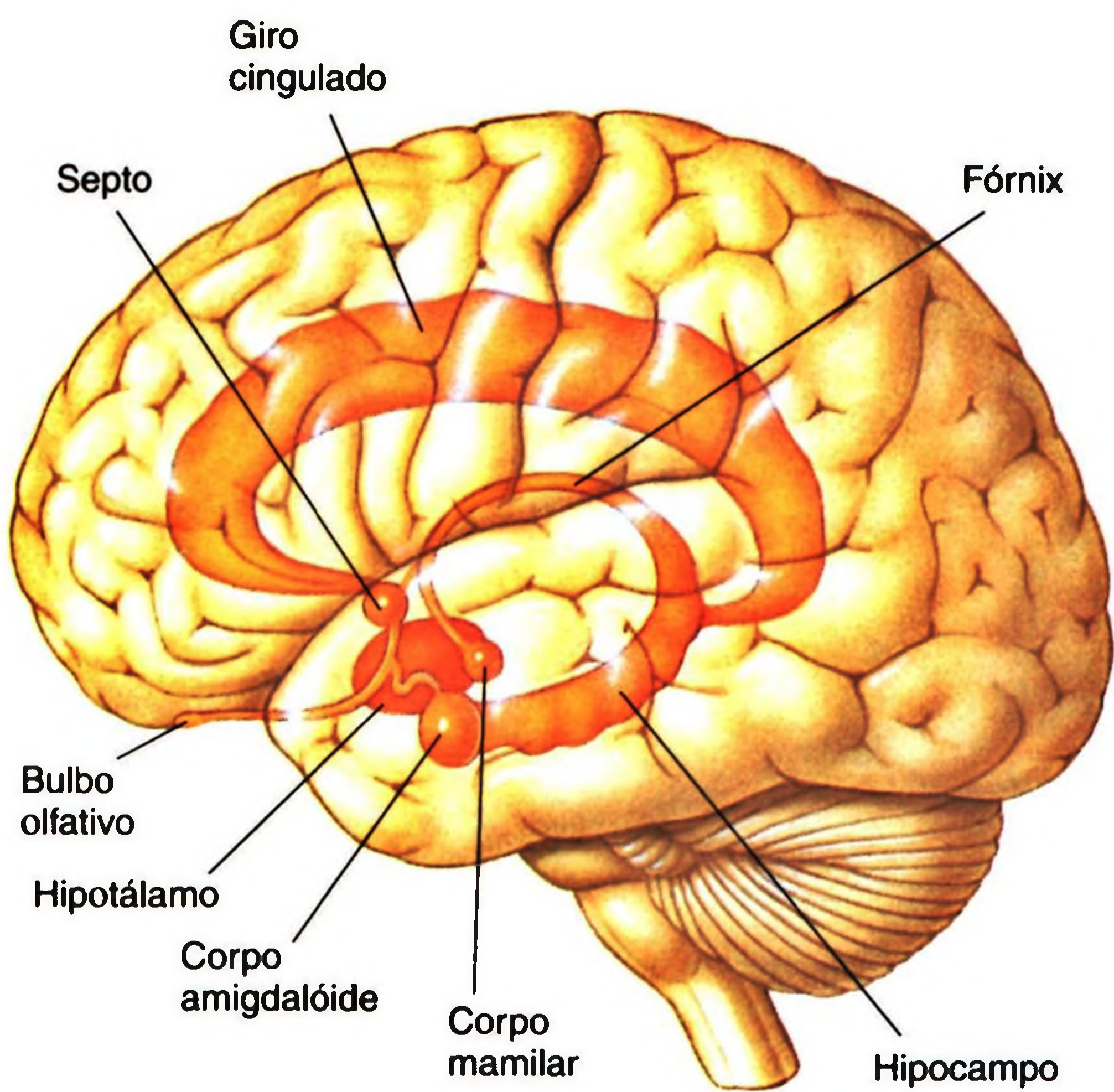


Figura 17.4 A localização das principais estruturas do sistema límbico. Em geral, elas são dispostas perto da linha média em um anel em torno do tálamo. (Ver também Figura 3.30.)

inclui os seguintes comportamentos: o consumo de quase tudo comestível, maior atividade sexual dirigida a objetos inadequados, tendência a examinar objetos familiares repetidamente e ausência de medo. Macacos que não podiam ser manipulados antes da cirurgia foram transformados, por meio de lobectomia temporal anterior bilateral, em indivíduos domesticados, que não apresentavam nenhuma forma de medo – mesmo em resposta a cobras, que apavoram macacos normais. Em primatas,

Um caso humano da síndrome de Kluver-Bucy

Ele parecia não ter afeto e, embora originalmente fosse agitado, ficou bastante plácido. Parecia indiferente a pessoas ou situações. Passava a maior parte do tempo fitando a televisão, mas nunca aprendeu a ligá-la. Quando estava desligada, ele tendia a olhar os reflexos das outras pessoas da sala sobre a tela de vidro. Em algumas ocasiões, tornava-se brincalhão, sorrindo de forma inadequada e imitando os gestos e ações das outras pessoas. Quando começava uma série de imitações, continuava copiando os movimentos por longos períodos de tempo... Ele fazia explorações orais de todos os objetos a seu alcance, parecendo incapaz de obter informações apenas por meios visuais ou táteis. Todos os objetos que conseguia levantar eram colocados em sua boca ou mastigados...

Embora vigorosamente heterossexual antes de sua doença, foi visto no hospital investindo contra outros pacientes masculinos... Nunca investiu contra mulheres e, de fato, a aparente reversão de sua polaridade sexual levou sua noiva a romper o relacionamento. (Marlowe, Mancall e Thomas, 1985, p. 55-56)

a maioria dos sintomas da síndrome de Kluver-Bucy parece resultar de lesões no corpo amigdalóide.

A síndrome de Kluver-Bucy foi observada em várias espécies. A seguir, há uma descrição da síndrome em paciente humano com infecção no cérebro.

Os seis marcos do estudo dos mecanismos cerebrais da emoção estudados estão listados na Tabela 17.1.

As emoções e o sistema nervoso autônomo

A pesquisa acerca da influência do sistema nervoso autônomo (SNA) na emoção concentra-se em duas questões: no grau em que determinados padrões de atividade do sistema nervoso autônomo estão associados a certas emoções e na eficácia de medidas do sistema nervoso autônomo no polígrafo (detecor de mentiras).

A ESPECIFICIDADE EMOCIONAL DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

As teorias de James-Lange e de Cannon-Bard diferem em suas visões da especificidade emocional do sistema nervoso autônomo. A teoria de James-Lange refere que estímulos emocionais diversos induzem padrões diferentes de atividade do SNA. Esses padrões produzem experiências emocionais variadas. Em comparação, a teoria de Cannon-Bard defende que todos os estímulos emocionais produzem o mesmo padrão geral de ativação simpática preparando o organismo para a ação (isto é, maior frequência cardíaca, pressão sanguínea mais alta, dilatação das pupilas, maior fluxo sanguíneo para os músculos, respiração acelerada e maior liberação de epinefrina e norepinefrina da medula adrenal).

As evidências experimentais sugerem que a especificidade das reações do SNA encontra-se em algum ponto entre os extremos da especificidade total e da generalidade total (Levenson, 1994). Há amplas evidências de que nem todas as emoções estão associadas ao mesmo padrão de atividade do sistema nervoso autônomo (ver Ax, 1955). Contudo, evidências suficientes defendem a visão de que cada emoção é caracterizada por um padrão diferente de atividade do SNA.

POLÍGRAFO ■ O polígrafo é um método de interrogação que emprega índices de emoção do sistema nervoso autônomo para inferir a veracidade das respostas do sujeito. Os testes com o polígrafo, quando administrados por examinadores hábeis, podem ser componentes valiosos de procedimentos de interrogação normais, mas não são infalíveis (Iacono e Patrick, 1987).

Tabela 17.1 A investigação biopsicológica da emoção: seis marcos iniciais

EVENTO	DATA
Caso de Phineas Gage	1848
Teoria de Darwin da evolução das emoções	1872
Teorias de James-Lange e Cannon-Bard	Cerca de 1900
Descoberta da raiva falsa	1929
Teoria do sistema límbico da emoção	1937
Descoberta da síndrome de Kluver-Bucy	1939

O principal problema em avaliar a eficácia do polígrafo é que raramente é possível, em situações da vida real, saber ao certo se o suspeito é culpado ou inocente. Conseqüentemente, muitos estudos do polígrafo empregaram o *procedimento do crime simulado*: sujeitos voluntários participam de um crime simulado e são submetidos ao teste com o polígrafo por examinador que não sabe se eles são “culpados” ou “inocentes”. O método de interrogação usual é a **técnica da questão-controle**. Nela, a resposta fisiológica para a questão-alvo (por exemplo, “Você roubou a bolsa?”) é comparada com as respostas fisiológicas a questões-controle cujas respostas são conhecidas (por exemplo, “Você já esteve na prisão antes?”). O pressuposto é que a mentira estará associada a uma maior ativação simpática. A taxa média de sucesso em vários estudos com crimes simulados com a técnica da questão-controle é de cerca de 80%.

Apesar de ser chamado de *detector de mentiras*, o polígrafo detecta emoções, e não mentiras. Conseqüentemente, é provável que seja mais difícil detectar mentiras na vida real do que em experimentos. Em situações da vida real, questões como “Você roubou a bolsa?” podem produzir reação em todos os suspeitos, independentemente de sua culpa ou inocência, tornando difícil detectar fraudes.



Lykken (1959) desenvolveu a **técnica do conhecimento-culpado** para resolver esse problema. Para aplicar a técnica, o operador do polígrafo deve ter alguma informação em relação ao crime que somente a pessoa culpada conheceria. Em vez de tentar pegar o suspeito em uma mentira, o operador do polígrafo simplesmente avalia a reação dele a uma lista de detalhes reais ou forjados do crime. As pessoas inocentes, por não terem conhecimento sobre o crime, reagem a esses detalhes da mesma forma; as culpadas reagem de forma diferenciada.

Em estudo da técnica do conhecimento-culpado (Lykken, 1959), os sujeitos esperaram até que a ocupante de um escritório fosse ao lavabo. Então, entraram no escritório, roubaram sua bolsa da escrivaninha, removeram o dinheiro e deixaram a bolsa em um armário. A parte crítica da interrogação foi mais ou menos assim: “Onde você acha que encontramos a bolsa? No lavabo?... Em um armário?... Pendurada em um cabide?...” Embora a atividade eletrodérmica tenha sido a única medida da atividade do SNA nesse estudo, 88% dos criminosos simulados foram identificados corretamente e, de maneira ainda mais importante, nenhuma das pessoas inocentes foi julgada culpada.

■ Emoções e expressão facial

Ekman e colaboradores foram proeminentes no estudo da expressão facial (ver Ekman, 1992, 1993). Eles começaram na década de 1960, analisando centenas de filmes e fotografias de pessoas sob várias emoções reais. A partir delas, compilaram um atlas das expressões faciais, que são, em geral, associadas a diferentes emoções (Ekman e Friesen, 1975). As expressões faciais no atlas de Ekman e Friesen não são fotografias de pessoas experimentando emoções genuínas, mas fotografias de

modelos instruídos para contrair determinados músculos faciais com base na análise de Ekman e Friesen. Por exemplo, para produzir a expressão facial de surpresa, foi solicitado aos modelos que levantassem as sobrancelhas de modo a enrugar a testa, abrissem os olhos para revelar o branco acima da íris, esticassem os músculos ao redor da boca e abaixassem o maxilar. Experimente.

A UNIVERSALIDADE DA EXPRESSÃO FACIAL ■ Apesar da afirmação de Darwin de que pessoas em todas as partes do mundo fazem expressões faciais semelhantes, acredita-se amplamente que essas expressões sejam aprendidas e culturalmente variáveis. Então, vários estudos empíricos mostraram que indivíduos de diferentes culturas, de fato, têm expressões faciais semelhantes em situações similares e que elas conseguem identificar corretamente o significado emocional das expressões faciais apresentadas por pessoas de culturas que não a sua (Ekman, Sorenson e Friesen, 1969; Hejmadi, Davidson e Rozin, 2000; Izard, 1971). O mais convincente desses estudos foi realizado com membros de uma tribo isolada da Nova Guiné. Tal grupo experimentara pouco ou nenhum contato com o mundo exterior (Ekman e Friesen, 1971). Embora esses achados sustentem a visão de Darwin da universalidade das expressões faciais, eles não negam a possibilidade de diferenças culturais secundárias.

EXPRESSÕES FACIAIS PRIMÁRIAS ■ Ekman e Friesen concluíram que as expressões faciais das seis emoções seguintes são primárias: surpresa, raiva, tristeza, nojo, medo e felicidade. Eles também concluíram que todas as outras expressões faciais de emoções genuínas são compostas por misturas previsíveis das seis expressões primárias. Na Figura 17.5, o próprio Ekman ilustra as seis expressões faciais primárias e a combinação de duas delas para formar uma expressão não-primária.

A HIPÓTESE DO FEEDBACK FACIAL ■ Existe alguma verdade na velha idéia de que adotar uma cara feliz pode fazer você se sentir melhor? A pesquisa sugere que sim (ver Adelman e Zajonc, 1989). A hipótese de que as nossas expressões faciais influenciem nossa experiência emocional é a **hipótese do feedback facial**.

Em teste da hipótese do *feedback* facial, Rutledge e Hupka (1985) instruíram sujeitos adotarem um ou outro padrão de contrações faciais enquanto assistiam a uma série de *slides*. Os padrões correspondem a rostos de raiva e felicidade, embora os indivíduos não soubessem disso. Eles relataram que os *slides* os fizeram ficar mais felizes e com menos raiva quando estavam fazendo caras felizes; menos felizes e com mais raiva quando estavam fazendo cara de raiva (ver Figura 17.6). Por que você não experimenta? Abaixo e junte as suas sobrancelhas, levante suas pálpebras superiores e afine e pressione os lábios. Agora, segure essa expressão por alguns segundos. Se ela fizer você sentir um pouco de raiva, você terá experimentado o efeito do *feedback* facial.

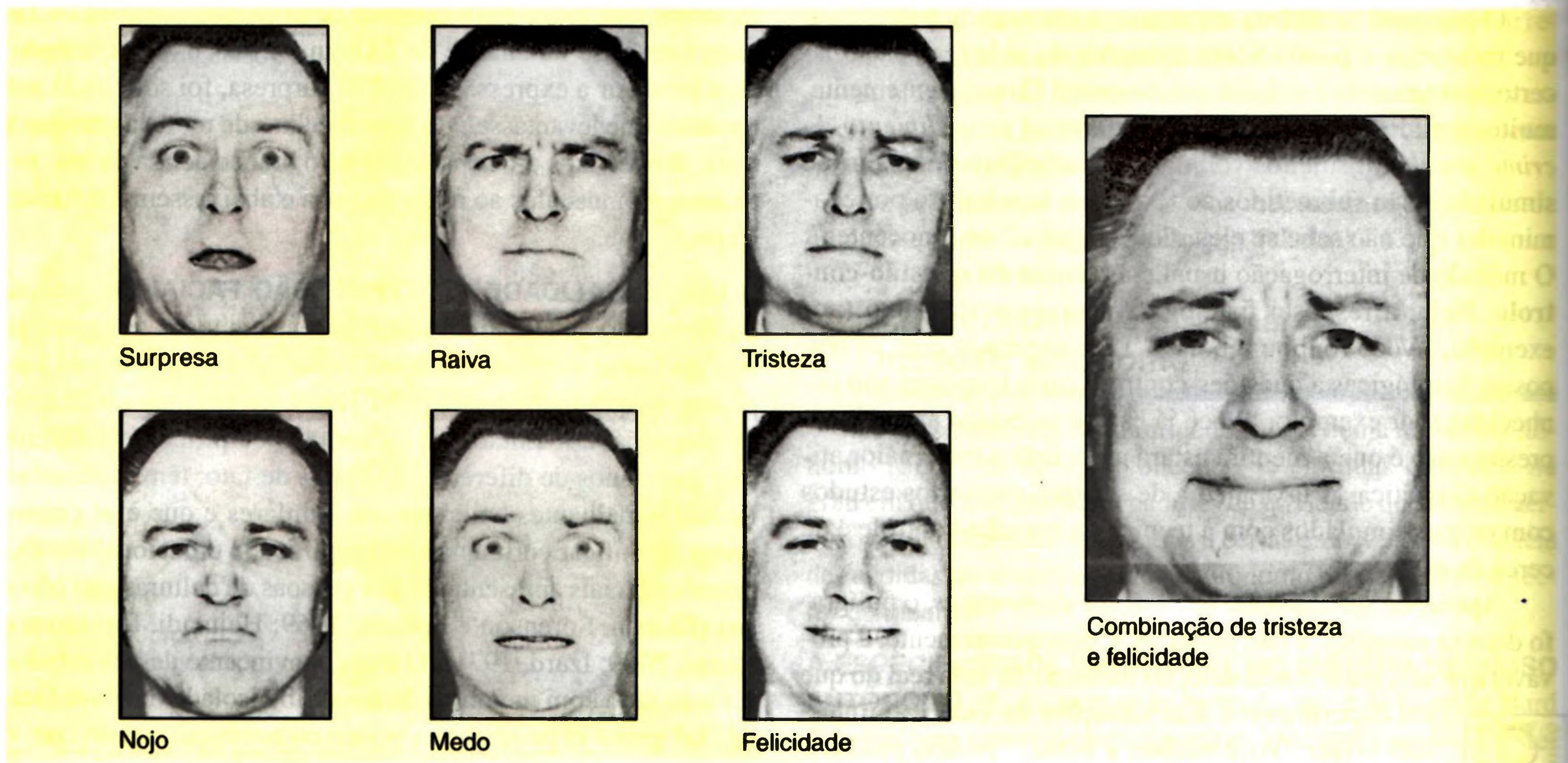


Figura 17.5 Exemplos das seis expressões faciais que Ekman e Friesen (1975) consideravam como primárias: surpresa, raiva, tristeza, nojo, medo e felicidade. Todas as outras expressões faciais emocionais foram consideradas combinações dessas seis. Por exemplo, apresentamos aqui uma expressão que você talvez faça ao visitar um amigo doente, combinação de tristeza na porção superior do rosto e de felicidade na porção inferior.

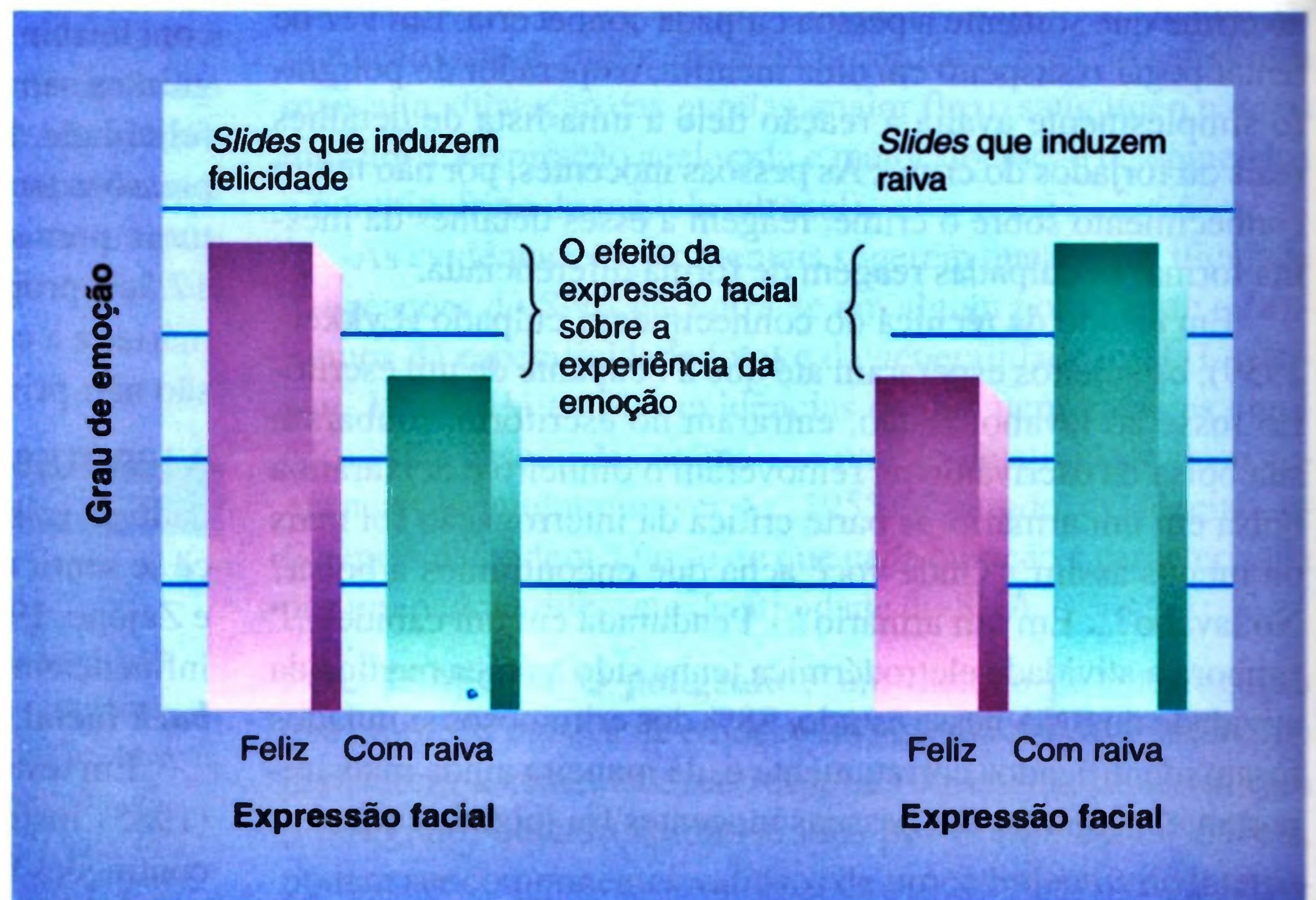


Figura 17.6 Os efeitos de expressões faciais sobre a sensação das emoções. Os sujeitos relataram sentir-se mais felizes e com menos raiva quando assistiram a *slides* enquanto faziam uma expressão feliz; menos felizes e com mais raiva quando assistiram a *slides* enquanto faziam expressão de raiva. (Adaptada de Rutledge e Hupka, 1985.)

O CONTROLE VOLUNTÁRIO DA EXPRESSÃO FACIAL ■

Como podemos exercer controle voluntário sobre os nossos músculos faciais, é possível inibir expressões faciais verdadeiras e substituí-las por falsas. Há muitas razões para escolher expressão facial falsa. Algumas delas são positivas (adotar um sorriso falso para confortar um amigo preocupado) e algumas são negativas (fazer um sorriso falso para disfarçar uma mentira). Nos dois casos é difícil enganar um especialista.

Existem duas formas de distinguir as expressões verdadeiras das falsas (Ekman, 1985). Em primeiro lugar, as *microexpressões* (expressões faciais breves) da emoção real frequentemente transparecem através da falsa. Essas microexpressões duram apenas 0,05 segundo, mas com prática, elas podem ser detectadas sem a ajuda de uma câmara lenta. Em segundo lugar, existem diferenças sutis entre expressões faciais genuínas e falsas que podem ser detectadas por observadores habilidosos.

A diferença mais estudada entre a expressão facial genuína e a falsa foi primeiramente descrita pelo anatomista francês Duchenne em 1862. Duchenne dizia que o sorriso de prazer poderia ser distinguido de sorrisos produzidos deliberadamente, considerando-se os dois músculos faciais contraídos durante sorrisos genuínos: o orbicular do olho, que envolve o olho e puxa a pele das bochechas e da testa em direção ao globo ocular, e o zigomático maior, que puxa os cantos dos lábios para cima (ver Figura 17.7). Segundo Duchenne, o zigomático maior pode ser controlado voluntariamente, ao passo que o orbicular do olho é contraído normalmente apenas pelo prazer genuíno. Assim, a inércia do orbicular do olho ao sorrir desmascara um falso amigo – fato que você deveria lembrar. Ekman nomeou o sorriso genuíno de **sorriso de Duchenne** (ver Ekman e Davidson, 1993).

Nem todas as emoções são acompanhadas por mudanças na expressão facial – como qualquer bom jogador de pôquer diria. Contudo, a *eletromiografia facial (EMG)* pode detectar mudanças no estímulo de entrada motor dos músculos faciais que sejam pequenas demais para produzir mudanças observáveis em contração muscular (ver Tassinari e Cacioppo, 1992). Por exemplo, Cacioppo e colaboradores (1986) registraram a atividade de EMG de vários músculos faciais enquanto os sujeitos assistiam a *slides*. Embora as expressões faciais fossem evocadas raramente, a atividade de EMG estava relacionada com o quanto os sujeitos relataram ter gostado de cada *slide*. Por exemplo, os músculos do sorriso – o orbicular do olho e o zigomático maior – tendiam a ser mais ativos ao assistir a *slides* julgados prazerosos.

Estudo recente de Dimberg, Thunberg e Elmehed (2000) avaliou o efeito da observação de expressões faciais nos músculos faciais do observador. Esses pesquisadores verificaram que as pessoas tendem a imitar as expressões faciais que vêem nos outros, mesmo sem consciência do que estão assistindo. Os pesquisadores apresentaram um rosto de raiva ou felicidade

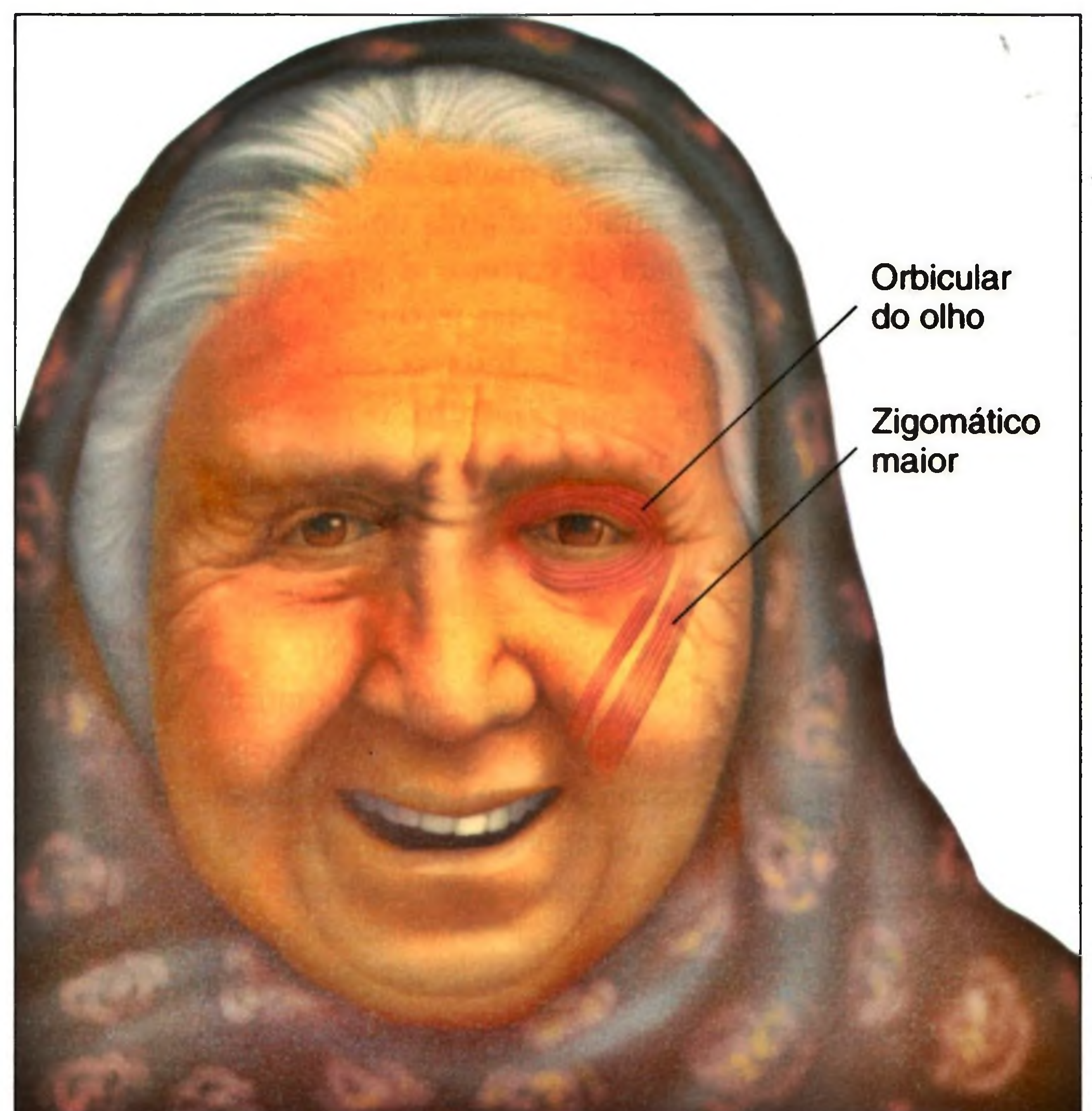


Figura 17.7 O orbicular do olho e o zigomático maior, dois músculos que se contraem durante sorrisos genuínos (de Duchenne). Como é difícil para a maioria das pessoas contrair a porção lateral do orbicular do olho voluntariamente, os sorrisos falsos normalmente não apresentam esse componente.

por 30 milissegundos e imediatamente substituíram a expressão-alvo por uma neutra. Nenhum dos indivíduos relatou consciência da expressão-alvo apresentada brevemente, tendo apenas consciência da expressão neutra. Ainda assim, o EMG facial revelou que aqueles que haviam visto um rosto feliz como expressão-alvo fizeram rostos felizes sutis, ao passo que os que assistiram a um rosto de raiva fizeram rostos de raiva sutis.

17.2

Medo, defesa e agressão

A pesquisa biopsicológica sobre a emoção concentra-se principalmente nos comportamentos de medo e de defesa. Uma razão para esse foco – mais claro à medida que o capítulo avança – é o importante papel que os efeitos estressantes do medo crônico desempenham no desenvolvimento de doenças (ver Adamec, 1997). O **medo** é a reação emocional à ameaça, a força motivadora dos comportamentos defensivos. Os **comportamentos defensivos** são aqueles cuja principal função é proteger o organismo de ameaças ou perigos. Em contraste, os **comportamentos agressivos** têm como principal função ameaçar ou causar danos.

Tipos de comportamentos agressivos e defensivos

Progresso considerável na compreensão de comportamentos agressivos e defensivos adveio da pesquisa de Blanchard e Blanchard (ver 1989, 1990) sobre o *modelo do intruso na colônia de agressão e defesa* em ratos. Blanchard e Blanchard obtiveram descrições ricas de comportamentos agressivos e defensivos intra-específicos de ratos estudando as interações entre o **macho alfa** – o dominante – de colônia estabelecida com ambos os sexos e um pequeno macho intruso:



O alfa aborda o estranho e cheira sua área perianal... Se o intruso é um macho adulto, a farejada do alfa leva a uma piloereção (ereção involuntária dos pêlos)...

Logo após a piloereção, o macho alfa normalmente morde o intruso, que foge. O alfa corre atrás dele, e após uma ou duas mordidas, o intruso pára de correr e se vira para enfrentar o atacante. Ele se ergue sobre as patas traseiras, usando os membros dianteiros para afastar o alfa... Todavia, em vez de erguer-se à altura do nariz do "boxeador" intruso, o rato atacante se move abruptamente para uma orientação lateral, com o eixo longo do seu corpo perpendicular à frente do rato defensor... Ele se move de lado na direção do intruso, agarrando-se nele e tirando o seu equilíbrio. Se o rato defensor se firmar solidamente contra esse movimento de "ataque lateral", o alfa pode dar um bote para frente e ao redor do corpo do defensor para morder as suas costas. Em resposta a esse bote, o defensor geralmente gira sobre as patas traseiras, na mesma direção em que o atacante está se movendo, continuando sua orientação frontal rumo ao atacante. Se o rato defensor se mover com velocidade suficiente, não haverá mordida.

Contudo, após alguns momentos de ataque lateral, especialmente se o atacante conseguir morder o intruso, o rato estranho pode rolar lentamente da posição de boxeador e deitar sobre as costas. O atacante então adota uma posição sobre o animal deitado, cravando as patas dianteiras nos lados do intruso. Se o atacante conseguir virar o outro animal, ou expor parte de suas costas,... morderá. Em resposta a esses esforços, o defensor normalmente se move na direção da cabeça do atacante, rolando levemente sobre as costas para manter a orientação de seu ventre para o alfa, e continuando a empurrá-lo com as patas dianteiras e traseiras. Embora as quatro patas e o abdômen do rato defensor sejam expostas, o atacante não as morde. Essa seqüência de mordidas, lutas, perseguições, boxe, ataques laterais, deitar sobre as costas e pisotear se repete... até que o rato estranho seja removido. (Blanchard e Blanchard, 1984, p. 8-9)¹

Outro exemplo excelente de como se pode obter revelações com a medida cuidadosa de comportamentos defensivos e agressivos é o estudo de Pellis e colaboradores (1988). Eles começaram filmando interações entre gatos e camundongos, verificando que diferentes gatos reagiam a camundongos de maneiras diferentes: alguns deles eram matadores eficazes, alguns reagiam de forma defensiva e outros pareciam brincar com os camundongos. Análise cuidadosa das seqüências de "brincadeiras" levou a conclusões importantes. Ao contrário da crença comum, os gatos não brincam com a sua presa. Os gatos que pareciam estar brincando simplesmente estavam vacilando entre atacar e defender-se. A segunda conclusão foi que é possível entender as interações de cada gato com os camundongos localizando as interações em uma escala linear, com agressividade total em um extremo, defesa total no outro e várias proporções intermediárias dos dois.

Pellis e colaboradores testaram suas conclusões reduzindo a defesa dos gatos com uma droga antiansiedade. Conforme previsto, a droga moveu cada gato ao longo da escala em direção a matar de forma mais eficaz. Os gatos que evitavam ratos antes da injeção brincaram com eles depois dela. Os que brincavam com eles antes da injeção, passaram a matá-los. Já aqueles que os matavam passaram a matá-los mais rapidamente após a injeção. Na próxima vez em que você brincar com um gato, aproveite a oportunidade para analisar o seu comportamento à luz das observações de Pellis.

Os comportamentos defensivos e agressivos dos ratos foram divididos em categorias com base em três critérios: (1) sua *topografia* (forma), (2) a situação que os causou e (3) sua função aparente. Várias dessas categorias são descritas na Tabela 17.2.

A análise de comportamentos agressivos e defensivos levou ao desenvolvimento do **conceito de local-alvo** – idéia de que os comportamentos agressivos e defensivos de um animal muitas vezes são preparados para atacar locais específicos do corpo do outro animal enquanto protegem locais específicos do seu. Por exemplo, o comportamento de um rato socialmente agressivo (como o ataque lateral) parece ser projetado para dar mordidas nas costas do rato defensor e proteger o seu próprio rosto, alvo provável de ataque defensivo. Da mesma forma, a maioria das manobras do rato defensor (por exemplo, boxear) parece proteger o local-alvo nas suas costas.

A descoberta de que os comportamentos agressivos e defensivos sob várias formas estereotípicas comuns às espécies foi o primeiro passo necessário na identificação de suas bases neurais. Como as diferentes categorias de comportamentos agressivos e defensivos são mediadas por diferentes circuitos neurais, pouco progresso foi feito na identificação desses circuitos antes que as categorias fossem delineadas (ver Davis, Rainnie e Cassell, 1994; Kalin, 1993). Por exemplo, acreditava-se que o septo lateral inibia toda a agressão, pois lesões nesse local tornavam ratos de laboratório notoriamente difíceis de manipular – o comportamento dos ratos com lesões era geralmente chamado de *agressão septal* ou *raiva septal*. Contudo, agora sabemos que as lesões septais laterais não aumentam a agressão direcionada ao experimentador: os ratos com lesões septais laterais não iniciam mais ataques contra o experimentador se não forem importunados. Eles são mais defensivos, não mais agressivos.

■ Agressão e testosterona

O fato de a agressão social em muitas espécies ser mais freqüente em machos do que em fêmeas normalmente é explicado em referência aos efeitos da testosterona sobre a organização e a ativação. Acredita-se que o breve período de liberação de testosterona ao nascimento em machos genéticos organize seus sistemas nervosos ao longo de linhas masculinas e, assim, crie o potencial para que padrões masculinos de agressão social sejam ativados pelos níveis elevados de testosterona após a puberdade. Esses efeitos de organização e ativação foram demonstrados em mui-



¹ De "Affect and Agression: An Animal Model Applied to Human Behavior", de D. C. Blanchard e R. J. Blanchard, in *Advances in the Study of Aggression*, Vol. 1, 1984, editado por D. C. Blanchard e R. J. Blanchard. San Diego: Academic Press. Copyright 1984, Academic Press. Reimpresso sob permissão.

Tabela 17.2 Categorias de comportamentos agressivos e defensivos em ratos**COMPORTAMENTOS AGRESSIVOS**

Agressão predatória	Perseguir e matar membros de outras espécies com o propósito de comê-los. Ratos matam presas, como camundongos e sapos, mordendo a sua nuca.
Agressão social	O comportamento agressivo não-provocado, dirigido a um co-específico, com o propósito de estabelecer, alterar ou manter hierarquia social. Nos mamíferos, a agressão social ocorre principalmente entre os machos. Em ratos, ela é caracterizada pela piloereção, por ataques laterais e por mordidas nas costas do indivíduo atacado.

COMPORTAMENTOS DEFENSIVOS

Defesa intra-específica	A defesa contra a agressão social. Em ratos, caracteriza-se por imobilidade e fuga e por vários comportamentos, como o de boxear, especificamente projetados para proteger as costas de mordidas.
Ataques defensivos	Ataques lançados por animais quando são encurralados por co-específicos ameaçadores ou membros de outras espécies. Em ratos, incluem botes, gritos e mordidas que normalmente são dirigidos contra o rosto do atacante.
Imobilidade e fuga	Respostas que muitos animais usam para evitar ataques. Por exemplo, se um humano aproximar-se de um rato selvagem, este ficará imóvel até que o humano penetre em sua zona de segurança, quando fugirá.
Comportamentos defensivos maternos	Os comportamentos por meio dos quais as mães protegem seus filhotes. Apesar de sua função defensiva, são semelhantes à agressão social dos machos.
Avaliação de riscos	Comportamentos que os animais realizam para obter informações específicas que os ajudem a defender-se de forma mais eficaz. Por exemplo, ratos que foram perseguidos por um gato até a sua toca não aparecem até passar um tempo considerável na entrada, examinando o ambiente ao redor.
Soterramento defensivo	Ratos e outros roedores jogam areia e poeira com suas patas dianteiras para soterrar objetos perigosos do seu ambiente, afastar predadores e construir barreiras nas tocas.

tas espécies de mamíferos não-primatas. Por exemplo, a castração neonatal de camundongos machos elimina a capacidade de injeções de testosterona induzirem a agressão social na idade adulta; a castração adulta elimina a agressão social em machos que não receberam injeções de reposição de testosterona.

Em comparação com as pesquisas realizadas em não-primatas, as tentativas de demonstrar os efeitos organizacionais e ativadores da testosterona sobre o comportamento agressivo de seres humanos têm tido resultados controversos. Em machos humanos, o comportamento agressivo não aumenta na puberdade, quando os níveis de testosterona aumentam, não é eliminado por castração e não é aumentado por injeções de testosterona que elevam os seus níveis sanguíneos a níveis altos, porém normais (ver Albert, Walsh e Jonik, 1993). Contudo, alguns estudos verificaram que criminosos e atletas violentos do sexo masculino tendem a apresentar níveis de testosterona um pouco mais elevados do que o normal (ver Bernhardt, 1997). Essa correlação fraca pode indicar que encon-

tros agressivos aumentem a testosterona, em vez do contrário (ver Archer, 1991).

O fato de que a agressão humana não está fortemente relacionada com os níveis de testosterona pode significar que a sua regulação hormonal e neural difere de mamíferos não-primatas. Contudo, Albert, Walsh e Jonik (1993) acreditam que a evidência favorece outra conclusão. Eles afirmam que a confusão surgiu porque os pesquisadores que estudam a agressão humana, muitas vezes, não avaliam a diferença entre a agressão defensiva e a agressão social. A maioria das explosões agressivas verificadas em humanos é formada por reações exageradas a ameaças reais ou percebidas e, assim, seria vista de forma mais adequada como ataque defensivo do que agressão social. Conseqüentemente, a ausência de correlações positivas entre o comportamento agressivo humano e os níveis de testosterona condiz com a ausência de correlações positivas entre os ataques defensivos e os níveis de testosterona em outras espécies.

**17.3****Estresse e saúde**

Quando o corpo é exposto a perigo ou ameaça, o resultado é um conjunto de mudanças fisiológicas que costuma ser chamado de *resposta de estresse* – ou simplesmente **estresse**. Todos os *estressores*, sejam eles psicológicos (por exemplo, o desânimo pe-

la perda do emprego) ou físico (a exposição prolongada ao frio), produzem um padrão básico semelhante de mudanças fisiológicas. Contudo, é o *estresse psicológico crônico* (medo crônico) o com mais frequência implicado em problemas de saúde.

■ A resposta de estresse

Hans Selye foi o primeiro a descrever a resposta de estresse, na década de 1950, e logo reconheceu a sua natureza dual. A curto prazo, ela produz mudanças adaptativas que ajudam o animal a responder ao estressor (a mobilização de recursos energéticos, a inibição de inflamação e a resistência a infecções). A longo prazo, contudo, ela produz mudanças maladaptativas (o aumento das glândulas adrenais).

Selye atribuiu a resposta de estresse à ativação do *sistema córtex supra-renal-aden-hipófise*. Ele concluiu que os estressores que agem sobre os circuitos neurais (ver Herman e Cullinan, 1997) estimulam a liberação do **hormônio adrenocorticotrópico (ACTH)** da hipófise anterior. O ACTH, por sua vez, desencadeia a liberação de **glicocorticóides** do **córtex supra-renal**. Ambos produzem muitos dos efeitos da resposta de estresse. O nível de glicocorticóides circulantes é a medida fisiológica do estresse empregada com mais frequência.

Com sua ênfase no papel do sistema córtex supra-renal-aden-hipófise sobre o estresse, Selye ignorou as contribuições do sistema nervoso simpático. Os estressores também ativam o sistema nervoso simpático, aumentando a quantidade de epinefrina e norepinefrina liberadas pela **medula supra-renal**. A maioria das teorias modernas do estresse (ver Stanford e Salmon, 1993) reconhece as influências importantes dos dois sistemas (ver Figura 17.8).

A intensidade da resposta de estresse não depende apenas do estressor e do indivíduo, mas também das estratégias que o indivíduo adota para enfrentá-lo (McEwen, 1994). Por exemplo, em estudo entre mulheres esperando por cirurgia para possível câncer de mama, os níveis de estresse foram mais baixos naquelas que se convenceram a pensar sobre o problema de determinadas maneiras. As que se convenceram de que poderiam não ter câncer ou de que seria contraproducente preocupar-se com ele experimentaram menos estresse (Katz e cols., 1970).

Do ponto de vista da ciência psicológica, a principal contribuição da resposta de estresse de Selye foi propiciar um mecanismo pelo qual os fatores psicológicos podem influenciar o estresse físico. Todos os tipos de estressores psicológicos comuns (como perder o emprego, preparar-se para um

exame, terminar um relacionamento) estão associados a níveis circulantes elevados de glicocorticóides, de epinefrina e de norepinefrina, os quais, por sua vez, estão implicados em muitos transtornos físicos

(Salovey e cols., 2000). Por exemplo, o medo ou o estresse antes de uma cirurgia foram associados à recuperação pós-cirúrgica mais lenta, incluindo atrasos na cura de ferimentos (Kiecolt-Glaser e cols., 1998).

A relação entre o medo crônico, o estresse e a saúde deficiente é facilmente visível em animais submetidos a estresse por subordinação. Praticamente, todos os mamíferos – particularmente os machos – experimentam ameaças de *co-específicos* (membros da mesma espécie) em certos pontos de suas vidas. Quando uma ameaça co-específica torna-se permanente na vida cotidiana, o resultado é o **estresse por subordina-**

ção. Ele é estudado com mais facilidade em espécies sociais que formam *hierarquias de dominação* (lei do galinheiro) estáveis. O que você acha que acontece com roedores machos subordinados atacados continuamente por machos mais dominantes? Vários estudos (ver Blanchard e cols., 1993; Delville, Melloni e Ferris, 1998) relataram que animais expostos ao estresse por subordinação têm mais propensão a atacar jovens, de ter testículos de tamanho reduzido, de ter vidas mais curtas e de ter níveis mais baixos de testosterona e mais altos de corticosterona (um glicocorticóide).



■ Estresse e úlceras gástricas

O estresse há muito foi implicado no desenvolvimento de úlceras gástricas. As **úlceras gástricas** são lesões dolorosas no revestimento do estômago e do duodeno que, em casos extremos, podem ser fatais. Somente nos Estados Unidos cerca de 500 mil novos casos são registrados a cada ano (ver Livingston e Guth, 1992). As úlceras gástricas, em geral, atingem pessoas que vivem em condições estressantes. Os estressores (como o con-

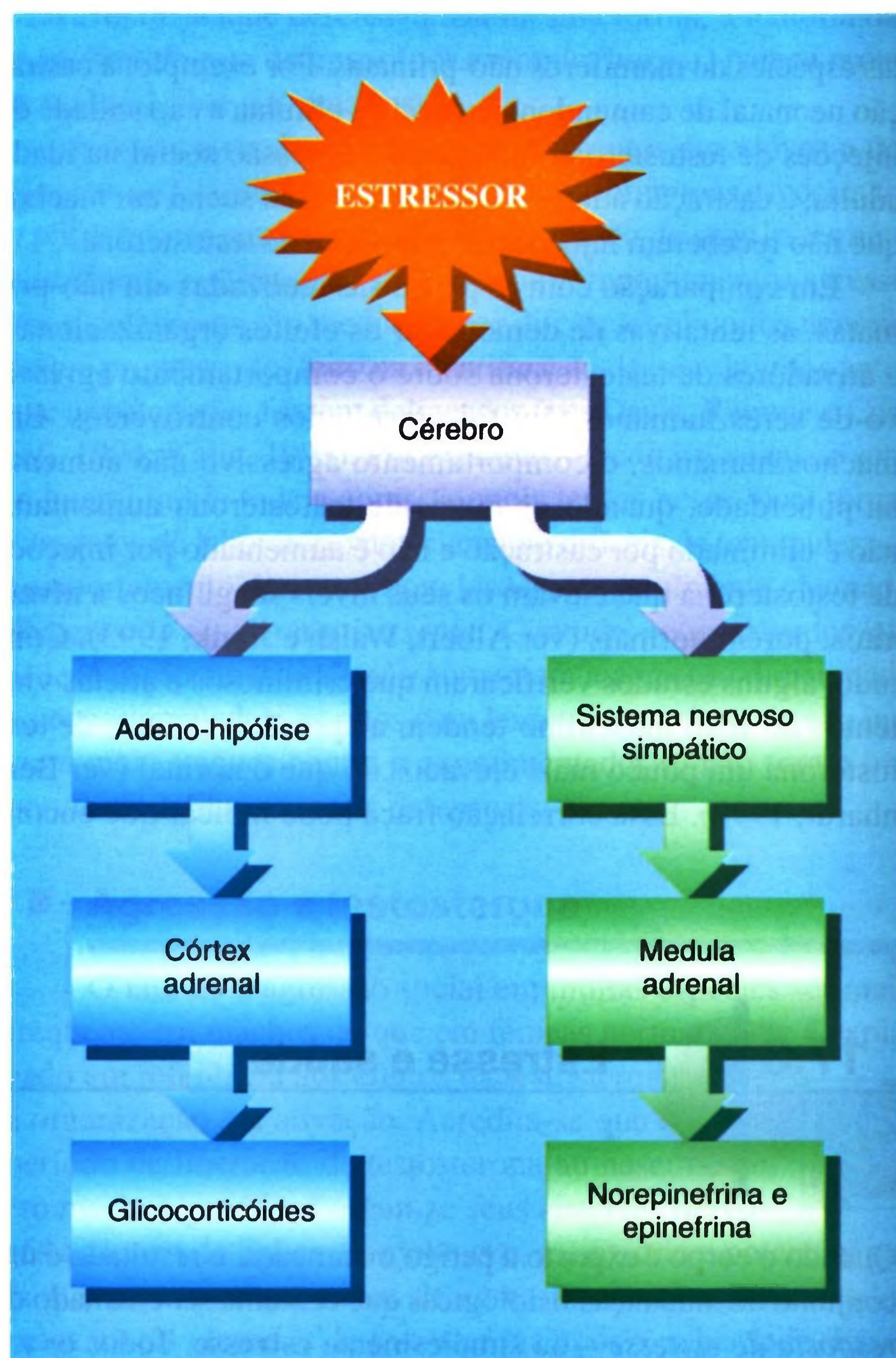


Figura 17.8 A visão de dois sistemas da resposta de estresse.



finamento em tubo de restrição por algumas horas) pode produzi-las em animais de laboratório.

Durante décadas, as úlceras gástricas foram consideradas o protótipo das *doenças psicossomáticas* (doenças físicas com evidências incontestáveis de causa psicológica). Contudo, essa visão parece ter mudado com o relato de que as úlceras gástricas seriam causadas por bactérias. De fato, afirmou-se que as bactérias causadoras de úlceras (*Helicobacter pylori*) são responsáveis por todos os casos de úlcera gástrica, exceto os causados por agentes antiinflamatórios não-esteróides, como a aspirina (Blaser, 1996). Isso parece excluir o estresse como fator causal desse tipo de úlceras, mas avaliação minuciosa das evidências sugere o contrário (Overmier e Murrison, 1997).

Os fatos não negam que a bactéria *H. pylori* provoca lesões na parede do estômago ou que o tratamento antibiótico de úlceras gástricas ajuda muitas de suas vítimas. Contudo, eles sugerem que apenas a infecção por *H. pylori* é insuficiente para produzir a doença na maioria das pessoas. Embora seja verdade que a maioria dos pacientes com úlceras gástricas apresente sinais de infecções por *H. pylori*, 75% dos sujeitos-controle também apresentam. Além disso, embora seja verdade que os antibióticos melhorem a condição de muitos pacientes com úlceras gástricas, os tratamentos psicológicos também ajudam – sem reduzir os sinais da infecção por *H. pylori*. Aparentemente, há outro fator que aumenta a suscetibilidade da parede do estômago a lesões por *H. pylori*, provavelmente seja o estresse.

■ **Psiconeuroimunologia: o estresse, o sistema imunológico e o cérebro**

Um marco importante no estudo do estresse e da saúde adveio da descoberta de que o estresse pode reduzir a resistência a infecções. Esse achado teve grande impacto sobre o



campo da psicologia, pois mostrou que o estresse desempenha papel em doenças infecciosas que, até então, eram consideradas “estritamente físicas”.

Dessa forma, abriu-se vasta área da medicina ao estímulo de entrada psicológico (ver Cohen, 1996; Cohen e Herbert, 1996). As implicações teóricas e clínicas do achado de que o estresse aumenta a suscetibilidade a infecções foram tão grandes que a descoberta contribuiu, no começo da década de 1980, para o surgimento de novo campo de pesquisas biopsicológicas. Esse campo é a **psiconeuroimunologia** – estudo de interações entre fatores psicológicos, o sistema nervoso e o sistema imunológico (ver Maier, Watkins e Fleshner, 1994). A pesquisa psiconeuroimunológica concentra-se em três questões importantes, discutidas mais adiante nesta seção. Em primeiro lugar, apresentaremos introdução ao sistema imunológico.

O SISTEMA IMUNOLÓGICO ■ Microrganismos de todos os tipos deleitam-se no clima quente, úmido e nutritivo do seu corpo (ver Ploegh, 1998). O seu **sistema imunológico** impede que o corpo seja dominado por esses invasores. Antes que

ele possa tomar qualquer atitude contra o microrganismo invasor, o sistema imunológico deve ter algum modo de distinguir células estranhas das células do corpo. É por isso que os **antígenos** – moléculas protéicas na superfície de cada célula a identificam como nativa ou estranha – desempenham papel importante em certas reações imunológicas (ver Beck e Habicht, 1996; Nossal, 1993).



As barreiras do sistema imunológico às infecções são de dois tipos. Em primeiro lugar, estão as barreiras não-específicas, que agem de forma rápida e geral contra a maioria dos invasores. Essas barreiras incluem membranas mucosas. Elas destroem muitos microrganismos estranhos e a **fagocitose** – o processo no qual microrganismos estranhos e resíduos são consumidos e destruídos por *fagócitos* (células corporais especializadas que consomem microrganismos estranhos e resíduos) – ver Figura 17.9. Em segundo, existem barreiras específicas, que agem de maneira específica contra certas formas de invasores, divididas em dois tipos – mediadas por células e por anticorpos – cada um defendido por um tipo diferente de linfócitos. Os **linfócitos** são glóbulos brancos especializados produzidos na medula óssea e armazenados no sistema linfático. A **imunidade mediada por células** é dirigida pelas **células T** (linfócitos T), e a **imunidade mediada por anticorpos** é dirigida pelas **células B** (linfócitos B).

A reação imunológica mediada pelas células começa quando um **macrófago** – tipo de fagócito grande – ingere algum microrganismo estranho. O macrófago, então, apresenta os antígenos do microrganismo na superfície de sua membrana celular (ver Figura 17.10). Isso atrai células T. Cada célula T tem dois tipos de receptores em sua superfície, um para moléculas encontradas na superfície de macrófagos e em outros corpos celulares, e uma para determinado antígeno estranho. Existem milhões de receptores diferentes para antígenos estranhos nas células T, mas apenas um em cada célula T e apenas algumas células T para cada tipo de receptor. Após o microrganismo ter sido ingerido e seus antígenos apresentados, uma célula T com um receptor para o antígeno estranho se liga à superfície do macrófago infectado. Inicia-se, então, uma série de reações (Grakoui e cols., 1999; Malissen, 1999). Entre essas reações, está a multiplicação da célula T que se liga ao macrófago, criando mais células T com receptores específicos necessários para destruir todos os invasores que contiverem os antígenos-alvo e as células corporais infectadas pelos invasores.

A reação imunológica mediada por anticorpos começa quando uma célula B liga-se a um antígeno estranho, para o qual contém o receptor apropriado. Isso faz com que a célula B se multiplique e sintetize uma forma letal de suas moléculas receptoras. Essas moléculas receptoras letais, os **anticorpos**, são liberadas no fluido intracelular, onde se ligam aos antígenos estranhos e destroem ou desativam os microrganismos que os contiverem. Células B com memória para o antígeno específico também são produzidas durante o processo. Essas células têm vida longa e imunidade mediada por anti-

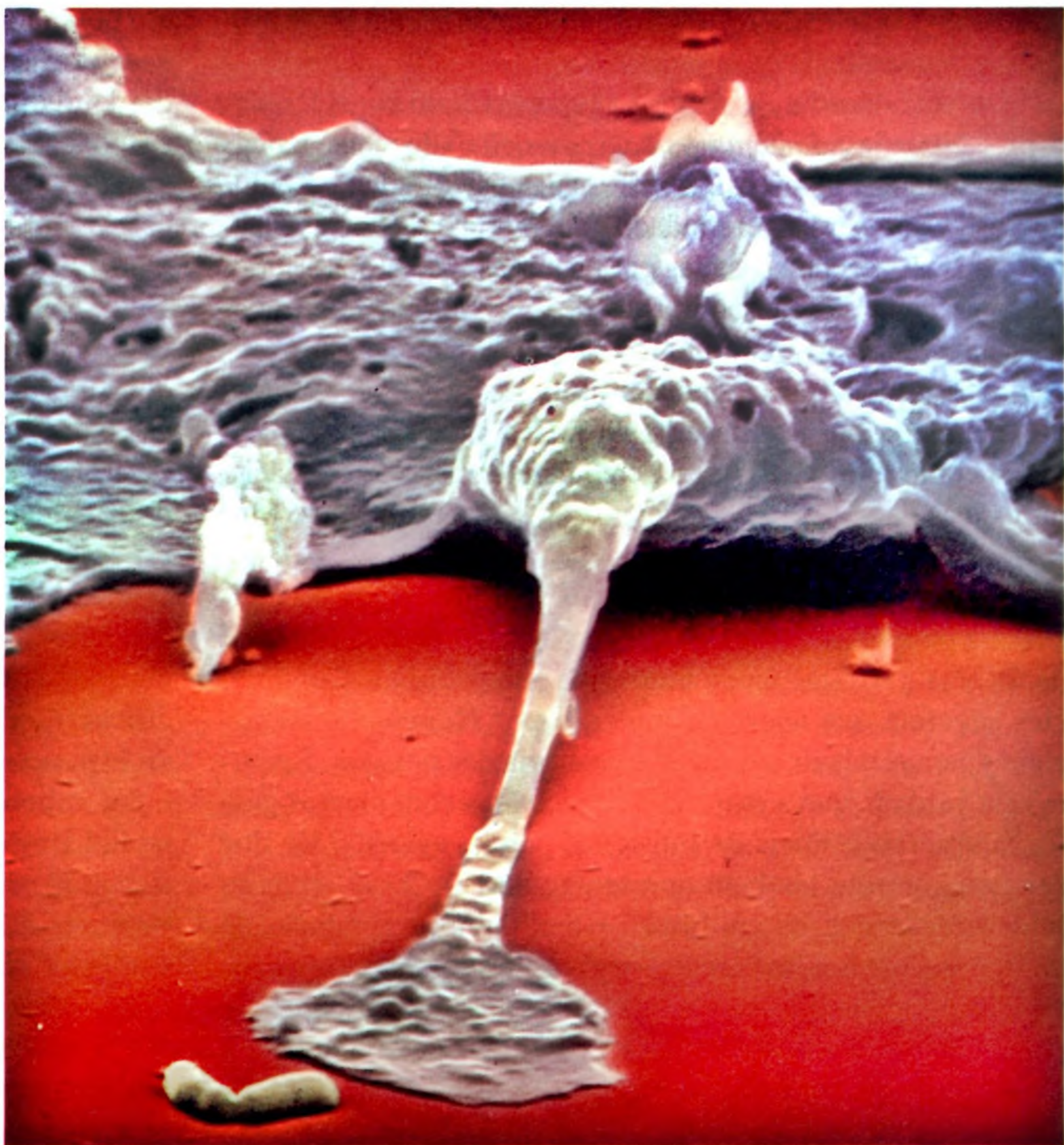


Figura 17.9 Fagocitose: um macrófago caça e destrói uma bactéria.

corpos acelerada, se houver infecção subsequente pelo mesmo organismo (ver Ahmed e Gray, 1996).

As imunidades mediadas por células e por anticorpos estão ilustradas na Figura 17.10. Ambos os processos levam vários dias na primeira vez em que determinado antígeno estranho é reconhecido, mas respostas a invasões subsequentes de microrganismos com o mesmo antígeno são muito mais rápidas, graças às células T e B que possuem memória para eles. É por isso que a *inoculação* (injeção de pequenas amostras de microrganismo infeccioso em indivíduos saudáveis) muitas vezes funciona como medida preventiva eficaz contra os efeitos de infecções subsequentes (vacina).

Agora que já apresentamos o sistema imunológico a você, é chegada a hora de examinarmos a pesquisa neuroimunológica. Ela se concentra nas três questões seguintes.

COMO O ESTRESSE AUMENTA A SUSCETIBILIDADE A INFECÇÕES? ■

Muitos estudos documentaram os efeitos adversos do estresse sobre vários aspectos do funcionamento imunológico em seres humanos e em animais de laboratório (ver Kiecolt-Glaser e Glaser, 2001). Em cobaias, verificou-se que estressores, como choques elétricos, a derrota social, a superlotação, o odor de co-específicos estressados, barulhos altos e a separação materna deprimem a função imunológica. Em seres humanos, a lista inclui exames finais, a privação do sono, o divórcio, a perda de

entes queridos e o cuidado de parente com doença de Alzheimer. Contudo, provar que os efeitos do estresse sobre a função imunológica são suficientemente grandes para aumentar a taxa de gravidade de doenças infecciosas é muito mais difícil do que talvez você pense (ver Ader, 2001).

Vários estudos detectaram *correlações positivas* entre o estresse e a saúde deficiente em seres humanos. Por exemplo, estudantes relataram em uma pesquisa mais infecções respiratórias durante seu período de exames finais (Glaser e cols., 1987). Todavia, a interpretação causal dessas correlações nunca é direta: os sujeitos podem relatar mais doenças em épocas de estresse porque esperam ficar mais doentes, porque sua experiência com doenças em épocas de estresse é mais desagradável, ou porque o estresse causa em seu comportamento mudanças que aumentam a suscetibilidade a infecções (mudanças na dieta, uso de drogas ou padrões de sono). Em contraste, o efeito causal do estresse sobre a suscetibilidade a doenças infecciosas foi demonstrado em muitos experimentos controlados com animais de laboratório. Juntas, essas duas linhas de evidência – estudos correlacionais humanos e os experimentos de laboratório controlados – deixam poucas dúvidas de que o estresse aumenta a suscetibilidade a, pelo menos, algumas doenças infecciosas.

Os mecanismos pelos quais o estresse aumenta a suscetibilidade a infecções são difíceis de especificar. A razão é a exis-



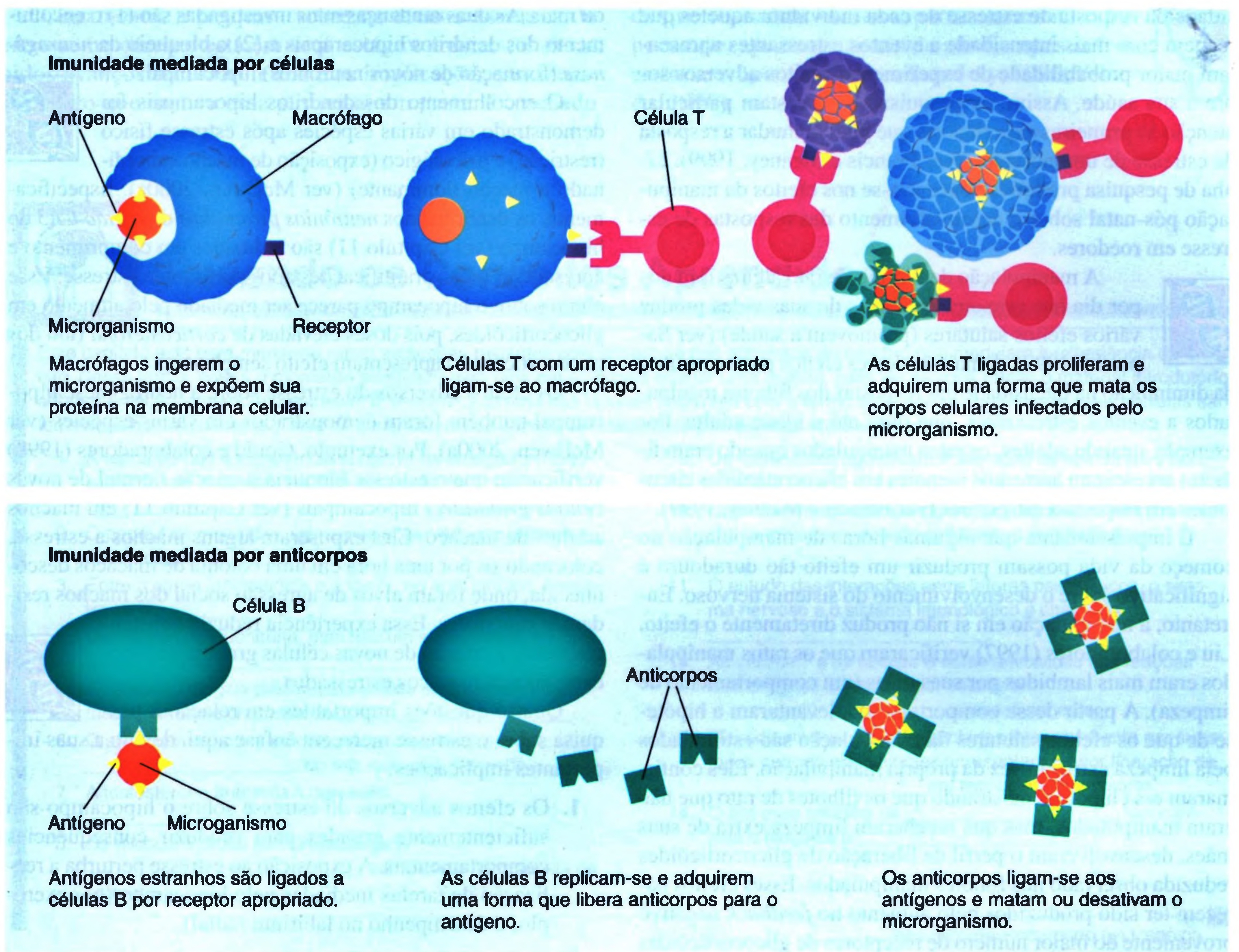


Figura 17.10 Barreiras específicas a infecções: imunidade mediada por células e imunidade mediada por anticorpos. Na imunidade mediada por células, microrganismos ou corpos celulares invasores são mortos por células T. Na mediada por anticorpos, microrganismos são mortos por anticorpos produzidos pelas células B.

tência de muitas possibilidades. Ele produz mudanças generalizadas no corpo, por meio de seus efeitos sobre os sistemas córtex supra-renal-adeno-hipófise e simpático da medula adrenal. Há incontáveis mecanismos pelos quais esses efeitos podem influenciar o funcionamento imunológico. Por exemplo, as células T e B possuem receptores para glicocorticóides. Além disso, muitos dos neuropeptídeos liberados pelos neurônios também são liberados por células do sistema imunológico. Da mesma forma, descobriu-se que as *citocinas*, um grupo de substâncias indicadoras, que originalmente se pensava serem produzidas somente por células do sistema imunológico, são produzidas no sistema nervoso (Salzet, Vieau e Day, 2000).

Embora a maioria das pesquisas psiconeuroimunológicas esteja concentrada no papel que fatores psicológicos, como o estresse, podem desempenhar na suscetibilidade a infecções, é

importante reconhecer que isso é apenas parte da história. A outra parte é o efeito que as infecções podem exercer sobre os processos psicológicos. Maier e Watkins (2000) sugeriram que grande parte da variabilidade aparentemente espontânea no comportamento, no humor e na eficiência cognitiva das pessoas pode ter suas raízes em variações na atividade do sistema imunológico – as pessoas estão continuamente encontrando proteínas estranhas e produzindo respostas imunológicas a elas sem se darem conta disso. Reconhece-se amplamente que os hormônios são importantes reguladores do cérebro e do comportamento. Evidências preliminares sugerem que as citocinas e outros sinais químicos do sistema imunológico desempenham papel semelhante.

COMO O CUIDADO MATERNO PODE INFLUENCIAR A RESPOSTA DE ESTRESSE? ■ Para compreender a influência do estresse sobre a saúde, é importante considerar a inten-



sidade da resposta de estresse de cada indivíduo: aqueles que reagem com mais intensidade a eventos estressantes apresentam maior probabilidade de experimentar efeitos adversos sobre a sua saúde. Assim, os pesquisadores prestam particular atenção às primeiras experiências que podem mudar a resposta de estresse de um indivíduo (ver Francis e Meaney, 1999). Linha de pesquisa produtiva concentra-se nos efeitos da manipulação pós-natal sobre o desenvolvimento das respostas de estresse em roedores.



A manipulação de filhotes de rato alguns minutos por dia nas primeiras semanas de suas vidas produz vários efeitos salutaros (promovem a saúde) (ver Sapolsky, 1997). A maioria desses efeitos parece resultar da diminuição na intensidade das respostas dos filhotes manipulados a eventos estressantes, que dura até a idade adulta. Por exemplo, quando adultos, os ratos manipulados quando eram filhotes apresentam aumentos menores em glicocorticóides circulantes em resposta a estressores (ver Francis e Meaney, 1999).

É impressionante que algumas horas de manipulação no começo da vida possam produzir um efeito tão duradouro e significativo sobre o desenvolvimento do sistema nervoso. Entretanto, a manipulação em si não produz diretamente o efeito. Liu e colaboradores (1997) verificaram que os ratos manipulados eram mais lambidos por suas mães (um comportamento de limpeza). A partir desse comportamento, levantaram a hipótese de que os efeitos salutaros da manipulação são estimulados pela limpeza extra em vez da própria manipulação. Eles confirmaram essa hipótese mostrando que os filhotes de rato que não eram manipulados, mas que receberam limpeza extra de suas mães, desenvolveram o perfil de liberação de glicocorticóides reduzida observado nos filhotes manipulados. Esses efeitos parecem ter sido produzidos pelo aumento no *feedback* negativo proveniente do maior número de receptores de glicocorticóides no hipocampo.



Em combinação com o achado de que as mães de ratos que são mais reativas ao estresse proporcionam menos cuidado materno a seus filhotes, a descoberta de que variações normais no cuidado materno podem ter efeitos duradouros sobre as respostas de estresse dos filhotes tem implicações teóricas extremamente importantes (Meaney, 2001). Ela proporciona um mecanismo não-genético pelo qual as tendências comportamentais podem ser transmitidas de geração para geração.

QUE EFEITOS ADVERSOS O ESTRESSE TEM SOBRE O HIPOCAMPO? ■

Muitos dos efeitos do estresse sobre o comportamento e a saúde são mediados pelos efeitos de glicocorticóides sobre o cérebro. O achado de que o hipocampo tem uma população particularmente densa de receptores de glicocorticóides concentrou a atenção sobre os efeitos do estresse nessa estrutura cerebral (ver McEwen, 2000b). De forma notável, verificou-se que o estresse tem efeitos adversos sobre a anatomia hipocampal de animais de laboratório (ver Kim e Yoon, 1998; McEwen, 2000a). Período de estresse de apenas algumas horas pode induzir mudanças estruturais no hipocampo adulto, as quais podem durar um mês

ou mais. As duas mudanças mais investigadas são (1) o encolhimento dos dendritos hipocampais e (2) o bloqueio da *neurogênese* (formação de novos neurônios) hipocampal.

O encolhimento dos dendritos hipocampais foi demonstrado em várias espécies após estresse físico (restrição) e psicológico (exposição de macho subordinado a macho dominante) (ver McEwen, 2000a). Especificamente, os dendritos dos *neurônios piramidais* da *região CA3* do hipocampo (ver Capítulo 11) são reduzidos em comprimento e apresentam menos ramificações após período de estresse. Esse efeito sobre o hipocampo parece ser mediado pelo aumento em glicocorticóides, pois doses elevadas de *corticosterona* (um dos glicocorticóides) apresentam efeito semelhante.

Os efeitos adversos do estresse sobre a neurogênese hipocampal também foram demonstrados em várias espécies (ver McEwen, 2000a). Por exemplo, Gould e colaboradores (1998) verificaram que o estresse bloqueia a criação normal de novas *células granulares* hipocampais (ver Capítulo 11) em machos adultos de macaco. Eles expuseram alguns machos a estresse, colocando-os por uma hora em uma colônia de macacos desconhecida, onde foram alvos de agressão social dos machos residentes superiores. Essa experiência reduziu substancialmente a criação de novas células granulares hipocampais nos macacos estressados.

Quatro questões importantes em relação à pesquisa sobre o estresse merecem ênfase aqui, devido a suas importantes implicações:

1. Os efeitos adversos do estresse sobre o hipocampo são suficientemente grandes para produzir conseqüências comportamentais. A exposição ao estresse perturba a realização de tarefas mediadas pelo hipocampo (por exemplo, o desempenho no labirinto radial).
2. O achado de que mais limpeza materna produz reduções duradouras em reatividade ao estresse levanta a possibilidade de que o cuidado materno possa proporcionar proteção contra lesões hipocampais. De fato, os ratos manipulados enquanto filhotes e subseqüentemente lambidos intensamente por suas mães sofreram menos perda de células do hipocampo e menos déficits de memória na idade avançada (Meaney e cols., 1988).
3. Comparações dos efeitos adversos que vários tipos de estressores têm sobre o hipocampo indicam que os estressores naturais (ameaças de co-específicos dominantes ou predadores) produzem mais patologias do que estressores aplicados pelo experimentador (restrição física).
4. Parece haver grande diferença de gênero no impacto negativo do estresse sobre o hipocampo. A maioria dos estudos do estresse sobre o hipocampo foi conduzida com machos. Os poucos estudos com fêmeas não encontraram tais efeitos (Galea e cols., 1997; Falconer e Galea, 2000). A razão pode ser o fato de que já se verificou que o *estradiol* promove a neurogênese (Ormerod e Galea, 2001; Tanapat e cols., 1999) e a recuperação de lesões cerebrais (Garcia-Segura, Azcoitia e DonCarlos, 2001).



Claramente, a pesquisa sobre os efeitos adversos do estresse no cérebro está em seus estágios iniciais, mas rápidos avanços têm sido feitos e as implicações são imensas. Algo que motiva essa pesquisa, em parte, é o achado

de que o cérebro humano, particularmente o hipocampo, apresenta sinais de atrofia após sofrer estresse crônico grave (ver Sapolsky, 1996; Yehuda, 1997).



Revendo os Conceitos Aprendidos

Este capítulo está para mudar de rumo: as seções restantes concentram-se nas estruturas do cérebro que medeiam a experiência da emoção. Dessa forma, este é o momento adequado para uma pausa e para efetuar uma revisão, para ver se você reteve o material introdutório sobre a emoção, o medo e o estresse. Preencha cada uma das lacunas seguintes com o termo mais apropriado. As respostas corretas são fornecidas ao final do teste. Antes de continuar, revise o material relacionado com os seus erros e omissões.

1. A teoria de que a experiência subjetiva da emoção é desencadeada por respostas do SNA é a teoria de _____.
2. O padrão de respostas agressivas observado em animais decorticados é _____.
3. Entre o corpo amigdalóide e o fórnix, no anel límbico, encontra-se o _____.
4. Um sorriso de Duchenne, mas não um sorriso falso, envolve a contração do _____.
5. A agressão dirigida pelo macho alfa de uma colônia a um macho intruso é chamada de _____.
6. O alvo usual de ataques defensivos de ratos é o _____ do rato que está atacando.
7. A testosterona aumenta a agressão _____.
8. Os glicocorticóides são liberados pelo _____ como parte da resposta de estresse.
9. Os estressores aumentam a liberação de epinefrina e norepinefrina pela _____.
10. Quando ameaças de co-específicos tornam-se uma característica duradoura da vida cotidiana, o resultado é _____.
11. O estudo das interações entre fatores psicológicos, o sistema nervoso e o sistema imunológico é chamado _____.
12. As células T e as células B estão envolvidas nas reações imunológicas mediadas por células e _____, respectivamente.
13. Quando adultos, os ratos lambidos intensivamente por suas mães quando eram filhotes apresentam menor liberação de _____ em resposta a estressores.
14. O estresse encolhe os _____ hipocampus e bloqueia a _____.

Respostas: (1) James-Lange, (2) raiva falsa, (3) hipocampo, (4) orbital do olho, (5) social, (6) social, (7) social, (8) córtex adrenal, (9) medula supra-renal, (10) estresse por subordinação, (11) psiconeuroimunologia, (12) mediadas por anticorpos, (13) glicocorticóides, (14) dendritos, neurogênese.

17.4

O condicionamento do medo

Na década passada, a maioria das pesquisas sobre os mecanismos neurais da emoção se concentrou no condicionamento do medo, principalmente em ratos. O **condicionamento do medo** é o estabelecimento do medo em resposta a estímulo anteriormente neutro (*estímulo condicionado*), apresentando-o várias vezes antes de estímulo adverso (*estímulo não-condicionado*). O condicionamento do medo é o método preferido para estudar o medo, pois a fonte de medo sempre é ambígua (estímulo não-condicionado) em experimentos de condicionamento do medo. Também, porque o desenvolvimento das respostas de medo pode ser investigado de forma sistemática (ver Maren, 2001).

No experimento de condicionamento do medo usual, o sujeito, em geral, um rato, ouve um som (estímulo condicionado) e recebe um choque elétrico moderado nas patas (estímulo não-condicionado). Após o som e o choque combinados algumas vezes, o rato responde ao som com vários comportamentos defensivos (congelando e aumentando a suscetibilidade a sustos) e com respostas do sistema nervoso simpático (maiores frequência cardíaca e pressão sanguínea). LeDoux e colaboradores mapearam o mecanismo neural que medeia essa forma de condicionamento auditivo do medo (ver LeDoux, 2000a, 2000b).

■ O corpo amigdalóide e o condicionamento do medo

LeDoux e colaboradores começaram sua busca pelos mecanismos neurais do condicionamento auditivo do medo criando lesões nas vias auditivas de ratos. Eles verificaram que lesões bilaterais no *núcleo geniculado medial* (o núcleo de transmissão auditiva do tálamo) bloqueavam o condicionamento do medo de um som, mas lesões bilaterais no córtex auditivo não o faziam. Assim, para que o condicionamento auditivo do medo ocorra, é necessário que os sinais produzidos pelo som cheguem no núcleo geniculado medial, mas não ao córtex auditivo. Indica também que uma via do núcleo geniculado medial a alguma estrutura além do córtex auditivo desempenha papel fundamental no condicionamento do medo. Essa via é a via do núcleo geniculado medial para o corpo amigdalóide. Lesões no corpo amigdalóide, assim como no núcleo geniculado medial, bloqueavam o condicionamento do medo. O corpo amigdalóide recebe estímulos de entrada de todos os sistemas sensoriais. Acredita-se que o corpo amigdalóide seja a estrutura em que o significado emocional dos sinais sensoriais é aprendido e retido.

Várias vias conduzem sinais do corpo amigdalóide para as estruturas do tronco encefálico que controlam as várias respostas emocionais. Por exemplo, a via para a substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo produz respostas defensivas apropriadas (ver Bandler e Shipley, 1994), ao passo que outra via para o hipotálamo lateral produz respostas simpáticas apropriadas.

O fato de que lesões no córtex auditivo não perturbam o condicionamento do medo a sons simples não significa que o

córtex auditivo não esteja envolvido no condicionamento auditivo do medo. Existem duas vias do núcleo geniculado medial para o corpo amigdalóide: a via direta, sobre a qual você já aprendeu, e uma via indireta, que se projeta através do córtex auditivo (Romanski e LeDoux, 1992). As duas vias são capazes de mediar o condicionamento do medo de sons simples. Se apenas uma delas for destruída, o condicionamento continua normalmente. Contudo, apenas a via cortical medeia o condicionamento do medo de sons complexos (Jarrell e cols., 1987).

A Figura 17.11 ilustra o circuito do cérebro que se acredita mediar o condicionamento do medo a estímulos condicionados auditivos (ver LeDoux, 1994). Sinais sonoros do núcleo geniculado medial do tálamo chegam ao corpo amigdalóide diretamente ou por meio do córtex auditivo. O corpo amigdalóide avalia o significado emocional do som com base em experiências prévias com ele e ativa os circuitos apropriados de resposta – por exemplo, circuitos comportamentais no hipotálamo lateral e circuitos simpáticos na substância cinzenta periaquedutal.

■ Anatomia do corpo amigdalóide: um comentário geral

A discussão anterior provavelmente deixou você com a impressão de que o corpo amigdalóide é uma estrutura cerebral única, mas não é. Ele é um grupo de muitos núcleos, frequentemente chamado de *complexo do corpo amigdalóide*. É composto de uma dúzia de regiões importantes, divididas em sub-regiões. Cada uma dessas sub-regiões é estruturalmente distinta e tem conexões diferentes. Algo que torna as coisas ainda mais confusas é o fato de que a anatomia do corpo amigdalóide é tão

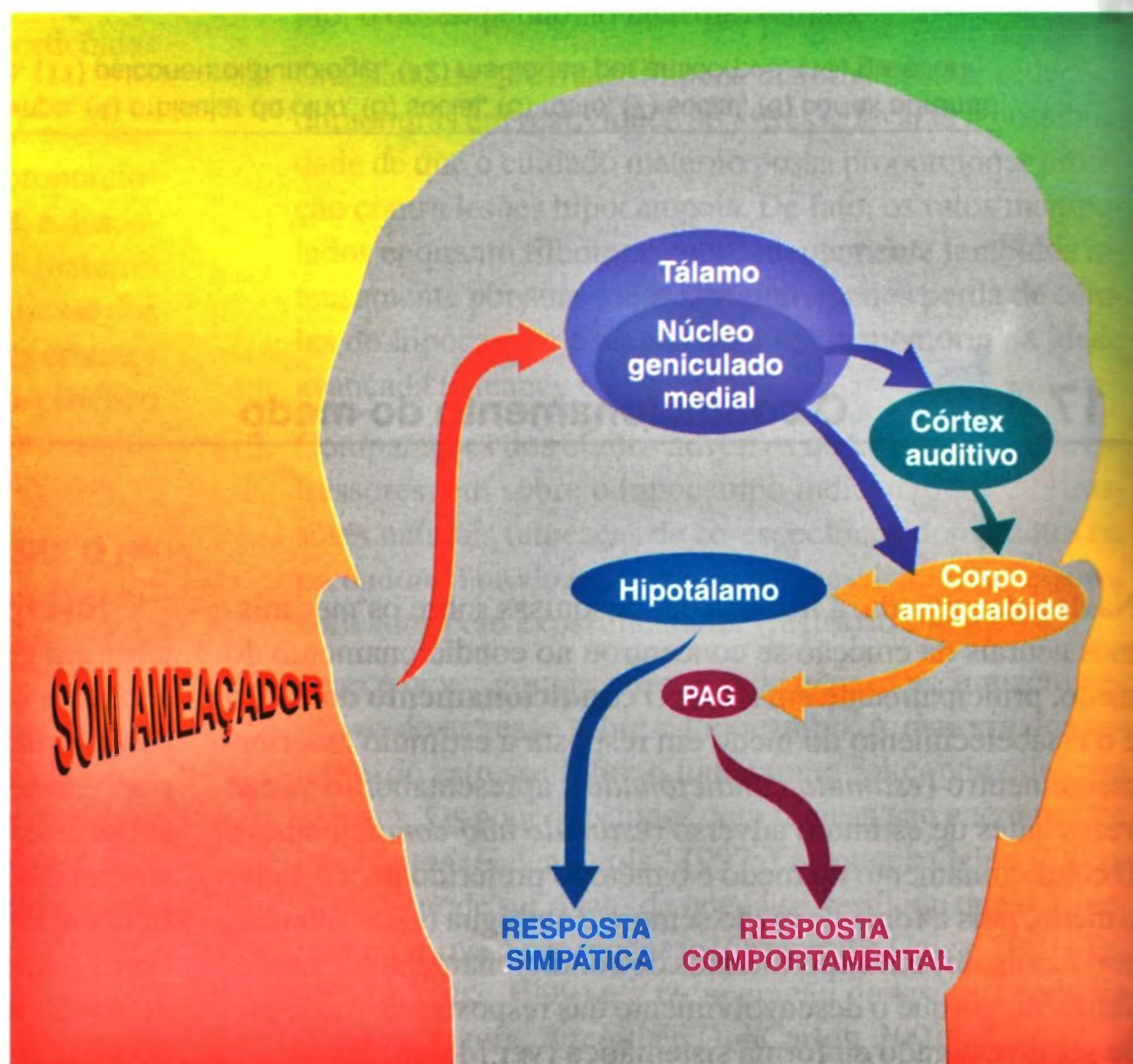


Figura 17.11 As estruturas que se acredita mediar as respostas simpáticas e comportamentais condicionadas para determinado estímulo condicional auditivo.

complexa que não há um consenso geral sobre como dividi-lo em seus componentes ou como chamá-los (ver LeDoux, 2000b).

Não se preocupe! Não levantei essa questão aqui porque espero que você domine as complexidades da anatomia do corpo amigdalóide. Simplesmente quero que você consiga contextualizar o que aprendeu sobre ela e avaliar a pesquisa atual sobre o condicionamento do medo. Por enquanto, todas as evidências sugerem que o corpo amigdalóide desempenha papel crítico no condicionamento do medo. Assim, os pesquisadores atualmente estão seguindo o estímulo de entrada das vias sensoriais para o corpo amigdalóide e estudando como, pelo condicionamento, esse estímulo de entrada ativa circuitos dentro da mesma que disparam vias para estruturas localizadas fora dela e acabam produzindo a resposta de medo (ver LeDoux, 2000a, 2000b).



■ O condicionamento contextual do medo e o hipocampo

Os ambientes, ou *contextos*, em que são encontrados os estímulos que induzem o medo podem evocá-lo. Por exemplo, se você encontrasse repetidamente um urso em certa trilha na floresta, a própria trilha evocaria medo em você. O processo pelo qual contextos benignos passam a evocar o medo por meio de sua associação a estímulos que induzem medo é o **condicionamento contextual do medo**.

O condicionamento contextual do medo foi produzido em laboratório de duas maneiras. Em primeiro lugar, foi induzido pelo procedimento convencional de condicionamento do medo que acabamos de discutir. Por exemplo, se um rato recebe choque nos pés repetidamente após estímulo condicionado, como um som, o rato ficará com medo do contexto condicionado (a câmara de teste) assim como do som. Em segundo, o condicionamento contextual do medo foi produzido apresentando-se estímulos adversos em determinado contexto na ausência de qualquer outro estímulo condicionado. Por exemplo, se um rato recebe choques nos pés em uma câmara de teste diferente, ele ficará com medo daquela câmara.



Em virtude de o hipocampo desempenhar papel fundamental na memória para a localização espacial, é razoável esperar que ele esteja envolvido no condicionamento contextual do medo. Isso parece ocorrer (ver LeDoux, 2000a). Dois tipos de estudos de lesões envolveram o hipocampo no condicionamento contextual do medo. Em primeiro lugar, lesões hipocâmpais bilaterais adquiridas *antes* do condicionamento bloqueiam o desenvolvimento de resposta de medo a contexto sem bloquear o desenvolvimento de resposta de medo a estímulo condicionado explícito (por exemplo, som). Em segundo lugar, lesões hipocâmpais bilaterais adquiridas pouco *após* o condicionamento bloqueiam a retenção da resposta de medo ao contexto sem perturbar a retenção da resposta de medo ao estímulo condicionado explícito.

17.5 Mecanismos cerebrais da emoção humana



Até aqui neste capítulo você foi apresentado a várias linhas proeminentes de pesquisa biopsicológica sobre a emoção. Essas linhas proporcionaram a você uma visão dos mecanismos neurais da emoção, freqüentemente em espécies não-humanas. Esta seção, a última do capítulo, concentra-se apenas nos mecanismos cerebrais da emoção em seres humanos.

A maioria dos estudos recentes dos mecanismos cerebrais da emoção em humanos é de dois tipos: estudos neuropsicológicos de mudanças emocionais em pacientes com lesões cerebrais (ver Kolb e Taylor, 2000) e estudos de imagem cerebral funcional de indivíduos saudáveis (ver Dolen e Morris, 2000; Whalen, 1998). O ponto forte dessa pesquisa contemporânea é que ela, em geral, confirma e estende a pesquisa conduzida em espécies não-humanas. De maneira específica, estudos recentes sobre os mecanismos cerebrais da emoção confirmaram repetidamente o envolvimento do corpo amigdalóide e do córtex pré-frontal – embora não tenham sido tão bondosos com a teoria límbica (ver LeDoux, 2000b; Calder, Lawrence e Young, 2001).

O estudo dos mecanismos cerebrais da emoção humana está em seus estágios iniciais. Conseqüentemente, a maior par-

te do progresso envolve a descoberta das complexidades do problema, mais do que em proporcionar respostas simples. Nas subseções seguintes, são descritos três desses avanços. Observe que, em cada caso, o corpo amigdalóide e o córtex pré-frontal foram implicados.

■ Estruturas específicas do cérebro desempenham papéis específicos na emoção

As primeiras teorias dos mecanismos neurais da emoção (a teoria do sistema límbico) tinham por base a premissa de que a atividade de um único circuito neural medeia toda a experiência emocional. Os resultados de duas linhas de pesquisa recentes desafiaram essa premissa (ver Calder, Lawrence e Young, 2001). Em primeiro lugar, verificou-se que determinadas estruturas do cérebro estão envolvidas apenas em algumas emoções humanas. Por exemplo, o corpo amigdalóide parece estar particularmente envolvida no medo. Em segundo, determinada estrutura cerebral envolvida em uma única emoção não está necessariamente envolvida em todos os seus aspectos. Por exem-

plo, o comportamento social eficaz depende da capacidade de perceber (receber) sinais sociais emocionais e da capacidade de produzi-los (enviá-los). O corpo amigdalóide humano parece estar mais envolvido na percepção do medo social do que em sua produção. Considere o caso seguinte (Anderson & Phelps, 2000).

O caso de S.P., a mulher que não conseguia perceber o medo

Aos 48 anos, S.P. teve o seu corpo amigdalóide direito e os tecidos adjacentes removidos para o tratamento de epilepsia. Como seu corpo amigdalóide esquerdo havia sofrido lesão, ela, de fato, tinha uma lesão amigdalóide bilateral.

Após a cirurgia, S.P. apresentava um Q.I. acima da média e as suas capacidades perceptuais estavam normais, de modo geral. Teve relevância particular o fato de ela não ter dificuldade para identificar rostos ou informações sobre eles (por exemplo, informações sobre a idade ou o gênero). Contudo, S.P. tinha um déficit pós-cirúrgico grave para reconhecer expressões faciais de medo e déficits menos marcantes no reconhecimento de expressões faciais de nojo, tristeza ou felicidade.

Em contraste, S.P. não tinha dificuldade para especificar qual emoção estaria ligada a determinadas sentenças. Além disso, ela não tinha dificuldade para expressar várias emoções com expressões faciais quando lhe era solicitado.

Este caso é consistente com relatos anteriores de que o corpo amigdalóide humano está especificamente envolvido em perceber expressões faciais de emoção, particularmente de medo (Brooks e cols., 1998; Calder e cols., 1996). Como S.P. tinha lesões em estruturas além do corpo amigdalóide, não era possível determinar o nível em que os outros danos teriam contribuído para a perturbação em sua percepção de expressões faciais além do medo.

O caso de S.P. assemelha-se a relatos da doença de Urbach-Wiethe (ver Aggleton e Young, 2000). A **doença de Urbach-Wiethe** é um transtorno genético que frequentemente resulta em *calcificação* (endurecimento por conversão em carbonato de cálcio, o principal componente dos ossos) do corpo amigdalóide e das estruturas adjacentes dos lobos temporais, mediais e anteriores nos dois hemisférios. Verificou-se que uma paciente com a doença de Urbach-Wiethe com lesão do corpo amigdalóide bilateral havia perdido a capacidade de reconhecer expressões faciais de medo (Adolphs e cols., 1994). De fato, ela não conseguia descrever situações que provocassem medo ou fazer expressões de medo, embora não tivesse dificuldade em testes envolvendo outras emoções.

Evidências do envolvimento de determinadas estruturas cerebrais em algumas emoções também vêm de pesquisas sobre o córtex pré-frontal. Por exemplo, Northoff e colaboradores (2000) verificaram que as porções mediais e laterais do córtex pré-frontal respondiam de maneira diversa a imagens visando produzir emoções diferentes. A IRM funcional indicou que as emoções negativas produzem forte ativação pré-frontal medial, enquanto as positivas produzem forte ativação pré-frontal lateral.



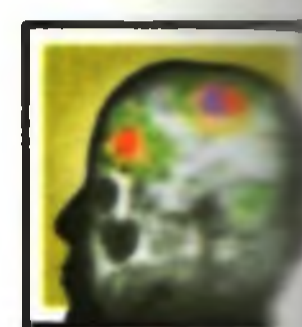
O hemisfério direito está mais envolvido do que o esquerdo na emoção humana

A investigação de lesões cerebrais neuropsicológicas assim como as imagens cerebrais funcionais do cérebro inteiro proporciona um meio para estudar a lateralização cerebral da emoção humana. Esses dois tipos de pesquisas frequentemente encontram como tendência geral que estruturas localizadas no hemisfério direito exerçam maior influência na emoção do que as estruturas do hemisfério esquerdo. Contudo, o fato de haver ou não dominância do hemisfério direito depende das estruturas consideradas e do aspecto da emoção estudado. Analise as seguintes linhas de pesquisa.

Muitos relatos sustentam que o hemisfério direito é dominante para a percepção da emoção – de expressões faciais e **prosódia** (o tom emocional da voz). Contudo, isso não significa que o hemisfério esquerdo não exerça influência ou que todas as estruturas do hemisfério direito desempenhem papel maior do que suas correspondentes no hemisfério esquerdo. Kolb e Taylor (1988) verificaram que a percepção de emoções em expressões faciais foi perturbada por lesões temporais direitas, mas não por lesões temporais esquerdas, ao passo que lesões frontais direitas e esquerdas produziram problemas equivalentes (ver Figura 17.12).

Os resultados de um estudo com TEP da percepção do medo a partir da prosódia chegaram a uma conclusão semelhante (Morris, Scott e Dolan, 1999). O corpo amigdalóide direito e o córtex pré-frontal direito responderam mais com medo a uma fala do que os seus correlatos do hemisfério esquerdo, mas o lobo temporal direito respondeu menos do que o lobo temporal esquerdo.

O estudo da lateralização na produção da expressão emocional conta uma história também complexa: o fato de existir ou não dominância do hemisfério direito depende, em parte, do hemisfério considerado. Por exemplo, embora haja dominância geral do hemisfério direito para a produção da expressão emocional, verificou-se que as lesões frontais direitas e frontais esquerdas



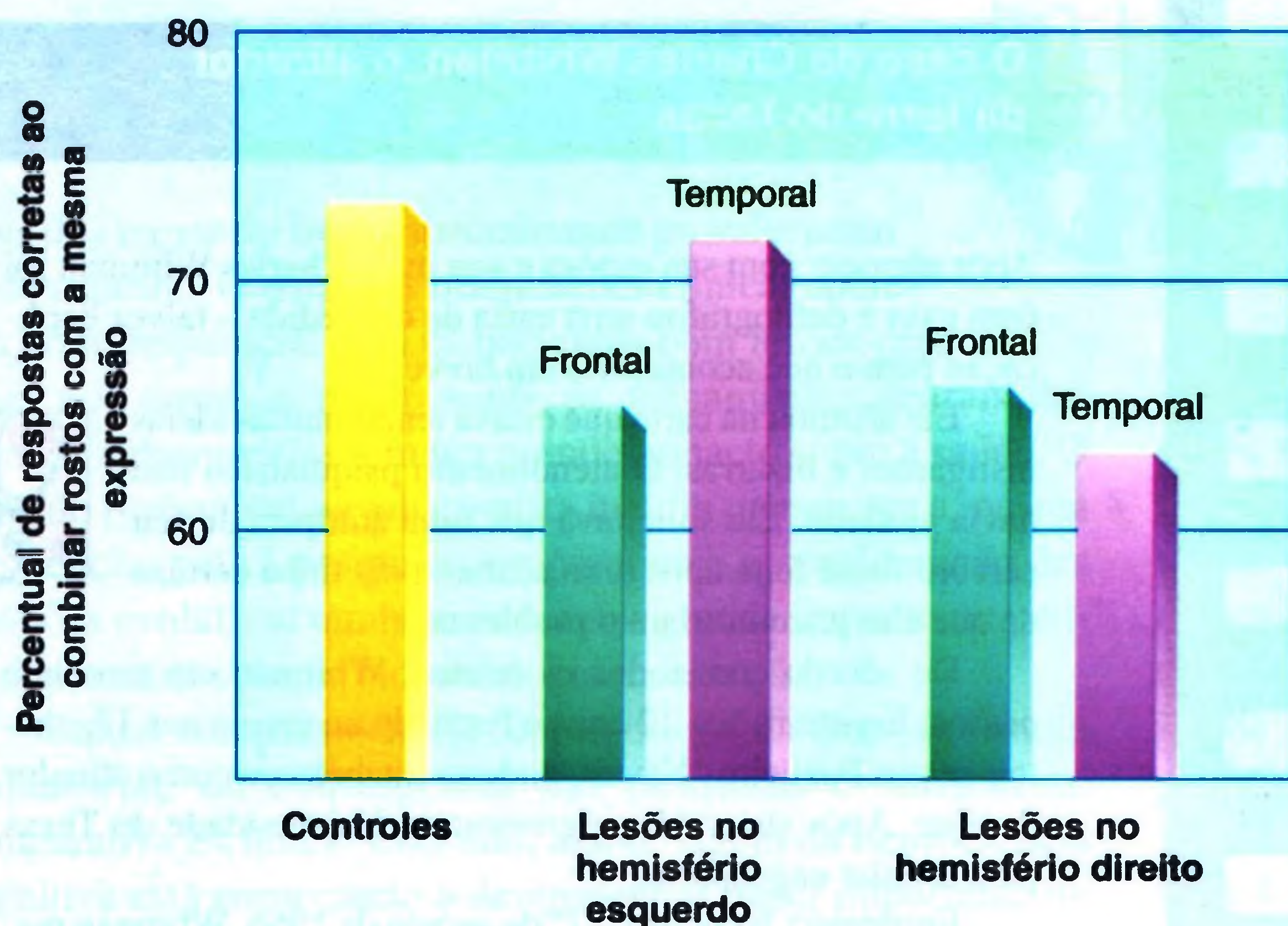


Figura 17.12 A capacidade de sujeitos-controle e de pacientes com lesões corticais de combinar fotografias de rostos com base em expressões. (Adaptada de Kolb e Taylor, 1988.)

exercem efeito perturbador equivalente nessa expressão (Kolb e Taylor, 2000).

A dominância geral do hemisfério direito para a produção de expressões faciais emocionais foi sugerida por estudo cuidadoso das próprias expressões emocionais. As expressões faciais parecem desenvolver-se antes e ser de maior intensidade no lado esquerdo da face, controlado pelo hemisfério direito. A mesma assimetria de expressões emocionais foi documentada em macacos (Hauser, 1993) – ver Figura 17.13.



■ Diferenças individuais nos mecanismos neurais da emoção

Ao contrário das partes do cérebro que desempenham importantes papéis sensoriais e motores, as partes que influenciam a emoção parecem variar substancialmente de pessoa para pessoa. Isso, é claro, complica muito a busca pelos mecanismos neurais da emoção. Vamos considerar duas linhas de pesquisa e um estudo de caso que ilustraram as diferenças individuais na organização dos mecanismos neurais da emoção.

Primeiramente, Adolphs e colaboradores (1999) testaram a capacidade de nove pacientes neuropsicológicos com lesões bilaterais do corpo amigdalóide de identificar expressões faciais de emoção corretamente. Assim como outros já haviam relatado, esses pesquisadores verificaram que o grupo de pacientes como um todo teve dificuldade para identificar expressões faciais de medo. Contudo, houve diferenças substanciais entre os indivíduos: alguns também tiveram dificuldade para identificar outras emoções negativas, mas



dois não apresentaram nenhum tipo de déficit na identificação de expressões faciais. Surpreendentemente, IRM estruturais revelaram que esses dois indivíduos tinham lesões do corpo amigdalóide bilaterais totais. Testes subseqüentes desses dois sujeitos mostraram que, além de não apresentarem déficits na identificação de expressões faciais de emoções, eles não tinham déficits para julgar a similaridade de pares de expressões emocionais (Hamann e Adolphs, 1999).

Segundo, Canli e colaboradores (2001) usaram IRM funcionais para comparar as reações de mulheres saudáveis com escores altos em escalas de personalidade de *extroversão* com as de mulheres com escores elevados em *neurose*. Essas escalas foram selecionadas por sua relação com a emoção – pessoas com resultados altos na escala de extroversão apresentam tendência para reações emocionais positivas. Já as com resultados altos na escala da neurose apresentam reações emocionais negativas. Verificou-se que a reatividade de várias partes do cérebro a imagens agradáveis estava correlacionada com o grau de extroversão. A reatividade a imagens negativas apresentou correlação com o grau de neurose. O achado de que os cérebros de pessoas com diferentes personalidades reagem diferentemente a estímulos emocionais sugere que os esforços para identificar reações cerebrais a estímulos emocionais devem considerar as diferenças entre os sujeitos.



O seguinte estudo de caso conclui o capítulo, enfatizando a idéia de que os mecanismos cerebrais da emoção diferem de pessoa para pessoa. Felizmente, as reações de Charles Whitman à sua lesão cerebral são atípicas.

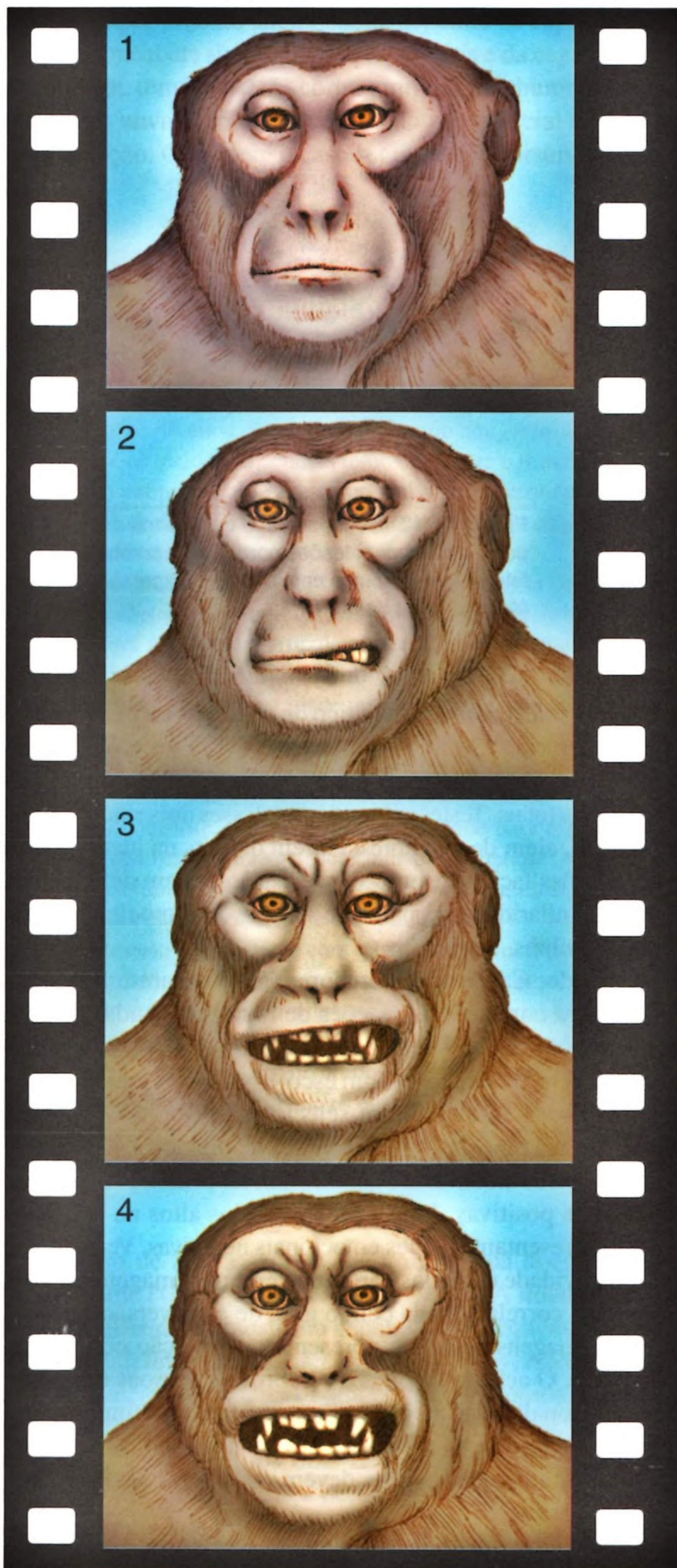


Figura 17.13 Ilustração quadro a quadro da expressão de medo em macaco do rhesus (redesenhada, sob permissão, de Hauser, 1993). Observe que a expressão começa no lado esquerdo, onde tem maior intensidade, sugerindo, assim, dominância do hemisfério direito para expressões faciais.

O caso de Charles Whitman, o atirador da torre do Texas

Após almoçar com sua esposa e sua mãe, Charles Whitman foi para casa e datilografou uma carta de despedida – talvez explicação para o que aconteceria em breve.

Ele afirmou na carta que estava tendo muitas idéias instigantes e bizarras. O atendimento psiquiátrico não havia ajudado. Ele solicitava que uma autópsia de seu cérebro fosse feita após tudo acabar, pois tinha certeza de que eles encontrariam o problema.



De acordo com todos os relatos, Whitman era uma boa pessoa. Escoteiro aos 12 anos e formado na escola aos 17, alistou-se nos Fuzileiros Navais, onde se estabeleceu como atirador de elite. Após sua saída, ingressou na Universidade do Texas para estudar engenharia.

Entretanto, na noite de 1º de agosto de 1966, Whitman matou a esposa e a mãe. Ele declarava amor pelas duas, mas não queria que elas tivessem de enfrentar as conseqüências do que estava por vir.

Na manhã seguinte, por volta das 11h30min, Whitman foi até a torre da Universidade do Texas, carregando seis armas, munição, várias facas, comida e água. Ele bateu na recepcionista até matá-la e baleou mais quatro pessoas a caminho do terraço de observação. Após chegar lá, abriu fogo contra as pessoas que cruzavam o *campus* e as ruas próximas. Ele foi fulminante, matando pessoas a até 300 metros de distância – que julgavam estar fora do alcance.

Às 13h24min, a polícia conseguiu abrir caminho até a plataforma e baleou Whitman, matando-o. No total, 17 pessoas, incluindo Whitman, estavam mortas e outras 31 haviam sido feridas (Helmer, 1986).

Foi realizada a autópsia. Whitman estava certo: eles encontraram um tumor do tamanho de uma amêndoa em seu corpo amigdalóide direito.

Temas



Dois dos temas do livro especialmente prevaleceram neste capítulo. O tema das implicações clínicas apareceu com frequência, pois os pacientes com lesões cerebrais nos ensinam muito sobre os mecanismos neurais da emoção e porque elas têm um grande impacto sobre a saúde. O tema do pensamento evolucionista incidiu quase com a mesma frequência, pois a pesquisa comparativa e a consideração das pressões evolutivas também causaram grande impacto no pensamento atual sobre a biopsicologia da emoção.

A atual compreensão da biopsicologia da emoção resulta amplamente da convergência das pesquisas evolucionista, comparativa e clínica. Contudo, a abordagem da neurociência cognitiva está começando a desempenhar papel importante no

Revisitados

estudo dos mecanismos neurais da emoção. Assim, o tema da neurociência cognitiva surgiu várias vezes no final do capítulo.

O tema da reflexão sobre a biopsicologia apareceu cinco vezes, quando o texto enfatizou a importância de refletir-se de forma clara sobre o uso da poligrafia na detecção de mentiras, sobre a interpretação crítica de relatos de correlações entre o estresse e a saúde deficiente, sobre a possibilidade da suscetibilidade ao estresse ser passada de geração para geração por meio do cuidado materno e sobre a estrutura complexa do corpo amigdalóide.

NO CD



Procurando informações sobre os tópicos deste capítulo? Para leituras recomendadas adicionais, ver *Hard Copy* do Capítulo 17.

On-line



- http://www.epub.org.br/cm/n05/mente/limbic_i.htm Do site Cérebro e Mente, esta página é uma revisão do sistema límbico e sua influência na emoção.
- <http://helping.apa.org/daily/neurala.html> *Psychology in Daily Life* apresenta interessante artigo sobre os efeitos de exercícios sobre a atividade noradrenérgica central e a capacidade de lidar com o estresse.
- http://www.dana.org/books/radiotv/eyb_0399.cfm Aqui está transcrição de um programa de rádio patrocinado pela Dana

Alliance e concentrado nos efeitos do estresse sobre a saúde; muitos pesquisadores importantes na área participaram dele.

- http://www.dana.org/books/radiotv/gm_0300.cfm Esta segunda transcrição de programa de rádio concentra-se nas emoções e no cérebro.
- <http://www.cns.nyu.edu/home/ledoux/> Esta página do laboratório do Dr. Joseph LeDoux descreve o seu trabalho sobre as bases neurais da emoção e inclui *links* para *sites* relacionados.

Pense a respeito

1. Com prática, você pode se tornar um especialista na produção e no reconhecimento de expressões faciais. Como você poderia ganhar dinheiro com essas habilidades?
2. O conceito de local-alvo tem alguma relevância para a agressão humana, a defesa e a luta de brincadeira?
3. Os genes não são a única forma pela qual as tendências comportamentais podem ser transmitidas de geração pa-

ra geração. Discuta, com referência ao cuidado materno e a suscetibilidade ao estresse.

4. O corpo amigdalóide não é uma estrutura única. Discuta.
5. Evidências sugerem que a emoção é um fenômeno do hemisfério direito. Discuta.
6. As pesquisas sobre a emoção concentram-se no medo. Por quê?

NO CD



Estudando para um exame? Experimente os *Practice Tests* do Capítulo 17.

Palavras-chave

Anticorpos (p. 461)	Estresse (p. 459)
Antígenos (p. 461)	Estresse por subordinação (p. 460)
Células B (p. 461)	Fagocitose (p. 461)
Células T (p. 461)	Glicocorticóides (p. 460)
Comportamentos agressivos (p. 457)	Hipótese do <i>feedback</i> facial (p. 455)
Comportamentos defensivos (p. 457)	Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) (p. 460)
Conceito de local-alvo (p. 458)	Imunidade mediada por anticorpos (p. 461)
Condicionamento contextual do medo (p. 467)	Imunidade mediada por células (p. 461)
Condicionamento do medo (p. 465)	Linfócitos (p. 461)
Córtex supra-renal (p. 460)	Macho alfa (p. 457)
Descorticado (p. 452)	
Doença de Urbach-Wiethe (p. 468)	

Macrófago (p. 461)
Medo (p. 457)
Medula supra-renal (p. 460)
Polígrafo (p. 454)
Prosódia (p. 468)
Psiconeuroimunologia (p. 461)
Raiva falsa (p. 452)
Síndrome de Kluver-Bucy (p. 453)
Sistema imunológico (p. 461)
Sistema límbico (p. 453)
Sorriso de Duchenne (p. 457)
Técnica da questão-controle (p. 455)

Técnica do conhecimento-culpado (p. 455)
Teoria de Cannon-Bard (p. 452)
Teoria de James-Lange (p. 451)
Úlceras gástricas (p. 460)

NO CD



Precisa de ajuda para estudar os termos fundamentais deste capítulo? Veja os lembretes eletrônicos para o Capítulo 17.

18

Capítulo



A biopsicologia dos transtornos psiquiátricos

O cérebro perturbado

- 18.1** Esquizofrenia
- 18.2** Transtornos afetivos: depressão e mania
- 18.3** Transtornos de ansiedade
- 18.4** O transtorno de Tourette
- 18.5** Testes clínicos: o desenvolvimento de novos psicofármacos

Este capítulo diz respeito à biopsicologia dos *transtornos psiquiátricos*. Antes de começarmos, vamos considerar as respostas para duas questões fundamentais: o que são transtornos psiquiátricos? Como eles diferem dos transtornos neuropsicológicos que você estudou no Capítulo 10?

Definir os transtornos psiquiátricos é algo bastante direto: um **transtorno psiquiátrico** (ou transtorno psicológico) é um transtorno do funcionamento psicológico suficientemente grave para exigir tratamento por psiquiatra ou psicólogo clínico. É mais difícil explicar a maneira como os transtornos psiquiátricos diferem dos transtornos neuropsicológicos porque não existem diferenças realmente evidentes entre os dois tipos de transtornos.

A convenção que divide os transtornos psicológicos em dois tipos fundamentalmente diferentes – psiquiátricos ou neuropsicológicos – é produto da arcaica dicotomia mente-cérebro (psicologia-biologia), discutida no Capítulo 2. Os transtornos neuropsicológicos são aqueles que se supunham ser produtos de cérebros disfuncionais, ao passo que os transtornos psiquiátricos são os que se supunham ser produtos de mentes disfuncionais na ausência de patologias cerebrais. Como você verá neste capítulo, atualmente existe uma abundância de evidências de



que os transtornos psiquiátricos são transtornos de cérebros disfuncionais e, assim, a principal razão para distinguir os transtornos psiquiátricos dos neuropsicológicos não existe mais (ver Hyman, 2000).

Ainda assim, as categorias convencionais de transtornos neuropsicológicos e psiquiátricos persistem; há a tendência de estabelecer certas diferenças entre eles. Por exemplo, os transtornos psiquiátricos tendem a ser mais influenciados por fatores relacionados com as experiências (como o estresse), talvez sendo o produto de formas mais sutis de patologias cerebrais; em geral, são menos compreendidos.

Este capítulo começa com a discussão da pesquisa biopsicológica sobre quatro transtornos psiquiátricos: a esquizofrenia, os transtornos afetivos (emocionais), os transtornos da ansiedade e o transtorno de Tourette. Em cada caso, você aprenderá como os avanços na compreensão dos mecanismos neurais do transtorno acompanharam o desenvolvimento de psicofármacos. Em cada um dos quatro casos, o marco inicial foi a descoberta fortuita de uma droga eficaz. Então, o estudo dos mecanismos de ação da droga levou a teorias sobre os mecanismos neurais do transtorno e ao desenvolvimento de drogas ainda mais eficazes. O capítulo termina com a discussão dos passos necessários para estabelecer a eficácia de novos *psicofármacos*.

18.1

Esquizofrenia

O termo *esquizofrenia* significa a separação de funções psíquicas. Foi cunhado no começo do século XX para descrever o que se pensava, na época, ser o principal sintoma do transtorno: a ruptura da integração entre emoção, pensamento e ação.

A esquizofrenia é a doença mais comumente associada ao conceito de loucura. Ela atinge cerca de 1% dos indivíduos de todas as raças e grupos culturais, normalmente começando na adolescência ou no início da idade adulta. Ela ocorre em muitas formas, mas o caso de Lena apresenta a você algumas de suas características mais comuns (Meyer e Salmon, 1988).

O caso de Lena, a esquizofrênica catatônica

A mãe de Lena foi hospitalizada com esquizofrenia quando ela tinha dois anos e morreu no hospital sob circunstâncias peculiares, uma suspeita de suicídio. Quando era criança, Lena apresentava períodos de hiperatividade e, quando adolescente, era considerada estranha pelos outros. Embora gostasse de suas aulas e tirasse boas notas, ela raramente estabelecia relacionamentos com seus colegas.

Lena raramente namorava, mas casou-se apenas alguns meses depois de ter conhecido o seu marido. Ele era um homem calmo que tentava evitar a agitação ou o estresse a qualquer custo e que havia se sentido atraído por Lena por ela ser calma e reservada.

Logo após o casamento, seu marido notou que ela estava ficando cada vez mais reservada. Ficava sentada por horas sem mover um músculo sequer e tinha longas discussões com pessoas inexistentes.

Aproximadamente dois anos depois de ter notado o seu comportamento esquisito pela primeira vez, seu marido a encontrou sentada no chão em uma posição estranha, olhando para o espaço. Ela estava totalmente impassível. Quando ele tentou movê-la, Lena apresentou *flexibilidade maleável* – ou seja, ela reagiu como um manequim, sem resistir a ser movida, mas mantendo sua nova posição até que fosse movida outra vez. Naquele momento, ele a levou para o hospital, onde seu transtorno foi diagnosticado imediatamente como *esquizofrenia do tipo catatônico* (caracterizada por longos períodos de imobilidade e flexibilidade maleável).

No hospital, Lena apresentou um padrão de fala observado em muitos esquizofrênicos: *ecolalia* (padrão de fala caracterizado pela repetição de parte ou de tudo o que foi ouvido).

Médico: Como está se sentindo hoje?

Lena: Estou me sentindo hoje, sentindo hoje.

Médico: Você ainda está ouvindo vozes?

Lena: Ainda estou ouvindo vozes, vozes?

O que é esquizofrenia?

A principal dificuldade no estudo e no tratamento da esquizofrenia é defini-la de forma precisa (Peralta e Cuesta, 2000). Seus sintomas são complexos e diversos, sobrepondo-se muito aos de outros transtornos psiquiátricos. Frequentemente, mudam durante a evolução do transtorno (ver Andreasen, 1994; Heinrichs, 1993). Como resultado, houve muitas tentativas de decompor a esquizofrenia em vários transtornos, mas nenhuma delas mostrou-se bem-sucedida.

Os seguintes são sintomas comuns da esquizofrenia, mas nenhum deles aparece em todos os casos. De fato, a recorrência de apenas um desses sintomas por oito meses é motivo para o diagnóstico:

Ilusões bizarras. Ilusões de ser controlado (por exemplo: “Os marcianos estão fazendo com que eu tenha pensamentos maus”), ilusões de perseguição (por exemplo: “Minha mãe está tentando me envenenar”), ilusões de grandeza (por exemplo: “Michael Jordan admira os meus tênis”).

Afeto inadequado. A incapacidade de reagir com um nível adequado de emotividade a eventos positivos ou negativos (Keltner, Kring e Bonanno, 1999; Kring, 1999).



Alucinações. Vozes imaginárias dizendo à pessoa o que fazer ou fazendo comentários negativos sobre o seu comportamento.

Pensamento incoerente. Pensamento ilógico, associações peculiares entre idéias ou crença em forças sobrenaturais.

Comportamento estranho. Longos períodos sem movimento (*catatonia*), falta de higiene pessoal, falar em rimas, evitar interações sociais, ecolalia.

■ Fatores causais na esquizofrenia

Na primeira metade do século XX, o manto de misticismo começou a ser removido da doença mental por uma série de estudos que estabeleceram a base genética da esquizofrenia. Primeiramente, descobriu-se que, embora apenas 1% da população desenvolva a doença, a probabilidade dela ocorrer em um parente biológico próximo (isto é, pai, mãe, filhos, irmãos) de um esquizofrênico é de aproximadamente 10%, mesmo que ele tenha sido adotado logo após o nascimento por uma família saudável (Kendler e Gruenberg, 1984; Rosenthal e cols., 1980). Então, descobriu-se que as taxas de concordância para a esquizofrenia são mais altas em gêmeos idênticos (45%) do que em gêmeos fraternos (10%) – ver Holzman e Matthyse (1990) e Kallman (1946). Finalmente, estudos de adoção mostraram que o risco de esquizofrenia é aumentado pela presença do transtorno nos pais biológicos, mas não por sua presença nos pais adotivos (Gottesman e Shields, 1982).

O fato de a taxa de concordância para a esquizofrenia em gêmeos idênticos ser substancialmente menor do que 100% sugere que diferenças ambientais contribuem de forma significativa para diferenças entre as pessoas no desenvolvimento da esquizofrenia. A visão atual é de que algumas pessoas herdam um potencial para a doença, que pode ou não ser ativado pelas experiências. Essa visão é sustentada pelos resultados de estudo com grande número de filhos gêmeos idênticos discordantes para a esquizofrenia (isto é, um tinha o transtorno e o outro não). A incidência do transtorno foi tão alta nos filhos de gêmeos não-esquizofrênicos quanto nos de gêmeos esquizofrênicos (Gottesman e Bertelsen, 1989).

Está claro que a esquizofrenia tem causas múltiplas. Algumas regiões em vários cromossomos diferentes foram implicadas na vulnerabilidade à esquizofrenia (Brzustowicz e cols., 2000; Cowan e cols., 2000; Pulver, 2000). Além disso, vários fatores das primeiras experiências de vida foram implicada no seu desenvolvimento – infecções, reações auto-imunes, toxinas, ferimentos traumáticos e estresse. Acredita-se que esses fatores da experiência exerçam seus efeitos sobre o desenvolvimento da esquizofrenia afetando o rumo do neurodesenvolvimento. É comum a exposição a estressores pouco antes de episódio esquizofrênico. Com isso, vários pesquisadores já encontraram correlações entre a intensidade dos estressores e a gravidade dos sintomas esquizofrênicos subsequentes (ver Kring, 2001; Norman e Malla, 1993).

■ A descoberta das primeiras drogas antiesquizofrênicas

O primeiro grande marco no estudo da bioquímica da esquizofrenia foi a descoberta acidental, no começo da década de 1950, da primeira droga antiesquizofrênica, a **clorpromazina**. Ela foi desenvolvida por uma companhia farmacêutica francesa como um anti-histamínico. Então, em 1950, um cirurgião francês notou que a clorpromazina, se administrada antes de cirurgias para combater edemas pós-cirúrgicos tinha efeitos calmantes sobre alguns pacientes. Então, sugeriu que ela poderia produzir efeito calmante em pacientes psicóticos difíceis de lidar. Sua sugestão mostrou-se incorreta, mas a pesquisa que ela desencadeou levou à descoberta de que a clorpromazina alivia os sintomas da esquizofrenia: os esquizofrênicos agitados acalmavam-se tomando clorpromazina e os que eram embotados do ponto de vista emocional eram ativados pela droga. Não fique com a idéia de que a clorpromazina cura a esquizofrenia, pois isso não é o que ocorre, mas, em muitos casos, ela reduz a gravidade dos sintomas o suficiente para que doentes hospitalizados recebam alta.



Logo após a ação antiesquizofrênica da clorpromazina ser documentada pela primeira vez, um psiquiatra norte-americano interessou-se por relatos de que a planta *Rawolfia*, sp era usada há tempos na Índia para o tratamento de doenças mentais. Ele deu **reserpina** – o ingrediente ativo da planta – para seus pacientes e confirmou sua ação antiesquizofrênica. A reserpina não é mais usada no tratamento da esquizofrenia, pois produz redução perigosa na pressão sanguínea nas doses necessárias para o tratamento.

Embora as estruturas químicas da clorpromazina e da reserpina sejam diferentes, seus efeitos antiesquizofrênicos são semelhantes em dois aspectos importantes. Em primeiro lugar, o efeito das duas drogas manifesta-se somente após o paciente ter sido medicado por duas ou três semanas. Em segundo, o começo do efeito da medicação normalmente é associado a efeitos motores semelhantes aos sintomas da doença de Parkinson: tremores de repouso, rigidez muscular e redução geral no movimento voluntário. Essas similaridades sugeriram aos pesquisadores que a clorpromazina e a reserpina agiam por meio do mesmo mecanismo, o qual estaria relacionado com a doença de Parkinson.

■ A teoria dopaminérgica da esquizofrenia

Paradoxalmente, o grande marco seguinte no estudo da esquizofrenia veio de pesquisas sobre a doença de Parkinson. Em 1960, foi relatado que a dopamina do *estriado* (o caudado e o putame) de pessoas que haviam morrido da doença de Parkinson estava muito reduzida (Ehringer e Hornykiewicz, 1960). Tal achado sugeria que a perturbação na transmissão dopaminérgica poderia produzir a doença de Parkinson e, devido à relação entre ela e os efeitos antiesquizofrênicos da clorpromazina e da



reserpina, também sugeria que os efeitos da droga antiesquizofrênica poderiam ser produzidos dessa forma. Assim, nascia a *teoria dopaminérgica da esquizofrenia* – teoria de que a esquizofrenia é causada por excesso de dopamina e, portanto, as drogas para tratá-la exercem seus efeitos diminuindo os níveis de dopamina.

Dois fatos bem estabelecidos apoiavam a teoria dopaminérgica da esquizofrenia. Em primeiro lugar, descobriu-se que a droga antiesquizofrênica reserpina exauria a dopamina e outras monoaminas do cérebro, decompondo as suas vesículas sinápticas. Em segundo lugar, descobriu-se que drogas como a anfetamina e a cocaína, que podem desencadear episódios esquizofrênicos em sujeitos normais, aumentavam os níveis extracelulares de dopamina e outras monoaminas cerebrais.

Um importante passo na evolução da teoria dopaminérgica da esquizofrenia foi dado em 1963, quando Carlsson e Lindqvist avaliaram os efeitos da clorpromazina sobre os níveis extracelulares de dopamina e de seus *metabólitos* (moléculas que formadas quando outra molécula é decomposta). Embora esperassem que a clorpromazina, como a reserpina, reduzisse a dopamina cerebral, isso não ocorreu. Os níveis extracelulares de dopamina não foram alterados pela clorpromazina, e os níveis extracelulares de seus metabólitos aumentaram. Os pesquisadores concluíram que a clorpromazina e a reserpina antagonizavam a transmissão dopaminérgica, mas faziam-no de maneiras diferentes – a reserpina, exaurindo a do-

pamina do cérebro, e a clorpromazina, ligando-se aos receptores de dopamina. Carlsson e Lindqvist demonstraram que a clorpromazina é um **antagonista** dopaminérgico – ou seja, que ela se liga aos receptores de dopamina sem ativá-los e que, dessa forma, impede que ela os ative (ver Figura 18.1). Os pesquisadores também postularam que a falta de atividade nos receptores dopaminérgicos pós-sinápticos enviaria um *feedback* para as células pré-sinápticas, o que aumentaria a liberação de dopamina, que era decomposta nas sinapses. Isso explicaria por que a atividade dopaminérgica era reduzida enquanto os níveis extracelulares de dopamina permaneciam aproximadamente os mesmos, mas os níveis extracelulares de seus metabólitos aumentavam. Os achados de Carlsson e Lindqvist levaram a uma importante revisão da teoria dopaminérgica da esquizofrenia: em vez de níveis altos de dopamina, supôs-se que o fator principal na esquizofrenia seriam os níveis elevados de atividade dos receptores dopaminérgicos.

Em meados da década de 1970, Snyder e colaboradores (Creese, Burt e Snyder, 1976) avaliaram o grau em que as várias drogas antiesquizofrênicas desenvolvidas naquela época ligavam-se aos receptores de dopamina. Primeiramente, eles acrescentaram dopamina marcada com radioatividade a amostras de membrana neural rica em receptores dopaminérgicos obtida de estriados de bezerros. Então, removeram as moléculas de dopamina livres das amostras e mediram a quantidade de radioatividade que permanecia nelas, para obter a medida do

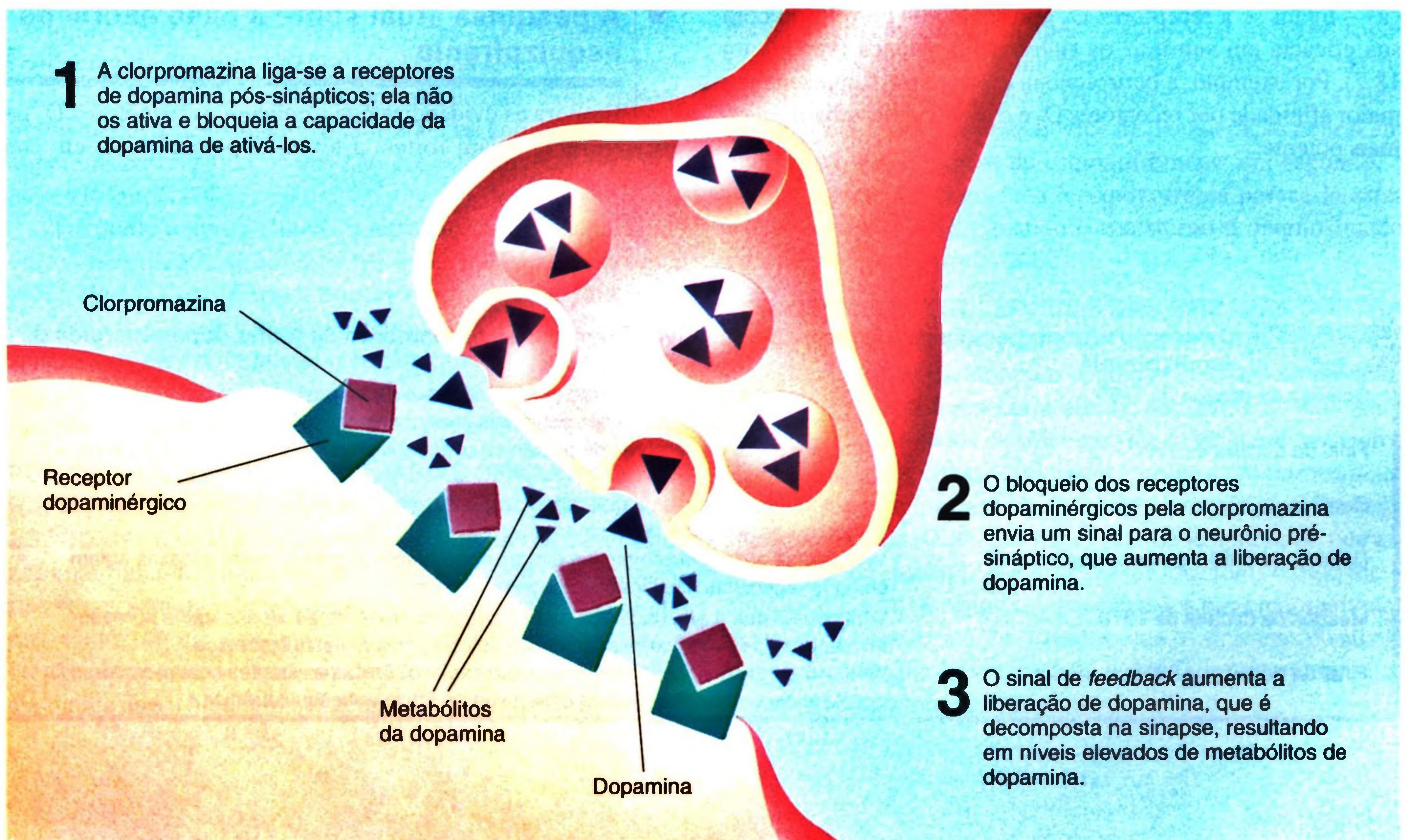


Figura 18.1 A clorpromazina, um antagonista dopaminérgico.

número de receptores de dopamina. A seguir, em outras amostras, eles avaliaram a capacidade de cada droga bloquear a ligação radioativa à amostra, pressupondo que as drogas com alta afinidade a receptores dopaminérgicos deixariam menos sítios disponíveis para a dopamina. De modo geral, eles verificaram que a clorpromazina e outras drogas antiesquifrênicas eficazes tinham alta afinidade por receptores de dopamina, ao passo que as drogas ineficazes apresentavam afinidade reduzida. No entanto, havia várias exceções, entre elas, o haloperidol. Embora o **haloperidol** fosse uma das drogas antiesquifrênicas mais potentes da época, ele tinha afinidade relativamente baixa por receptores de dopamina.

A solução para o enigma do haloperidol apareceu com a descoberta de que a dopamina se liga a mais de um subtipo de receptor – foram identificados cinco (Hartmann e Civelli, 1997). Verificou-se que a clorpromazina e as outras drogas antiesquifrênicas do mesmo grupo (as **fenotiazinas**) se ligam de forma eficaz aos receptores D_1 e D_2 , ao passo que o haloperidol e outras drogas antiesquifrênicas de seu grupo (as **butirofenonas**) se ligam de forma eficaz aos receptores D_2 , mas não aos receptores D_1 .

Essa descoberta da ligação seletiva das butirofenonas aos receptores D_2 levou a uma importante revisão da teoria dopaminérgica da esquizofrenia. Ela sugeria que o transtorno seria causado pela hiperatividade especificamente de receptores D_2 , e não de receptores dopaminérgicos em geral. Snyder e colaboradores (ver Snyder, 1978), subsequentemente, confirmaram que o grau em que os **neurolépticos** – drogas antiesquifrênicas – ligam-se a receptores D_2 apresenta alta correlação com sua eficácia em suprimir os sintomas da doença (ver Figura 18.2). Por exemplo, a butirofenona *espiroperidol* apresentou a maior afinidade por receptores D_2 e o efeito antiesquifrênico mais potente.

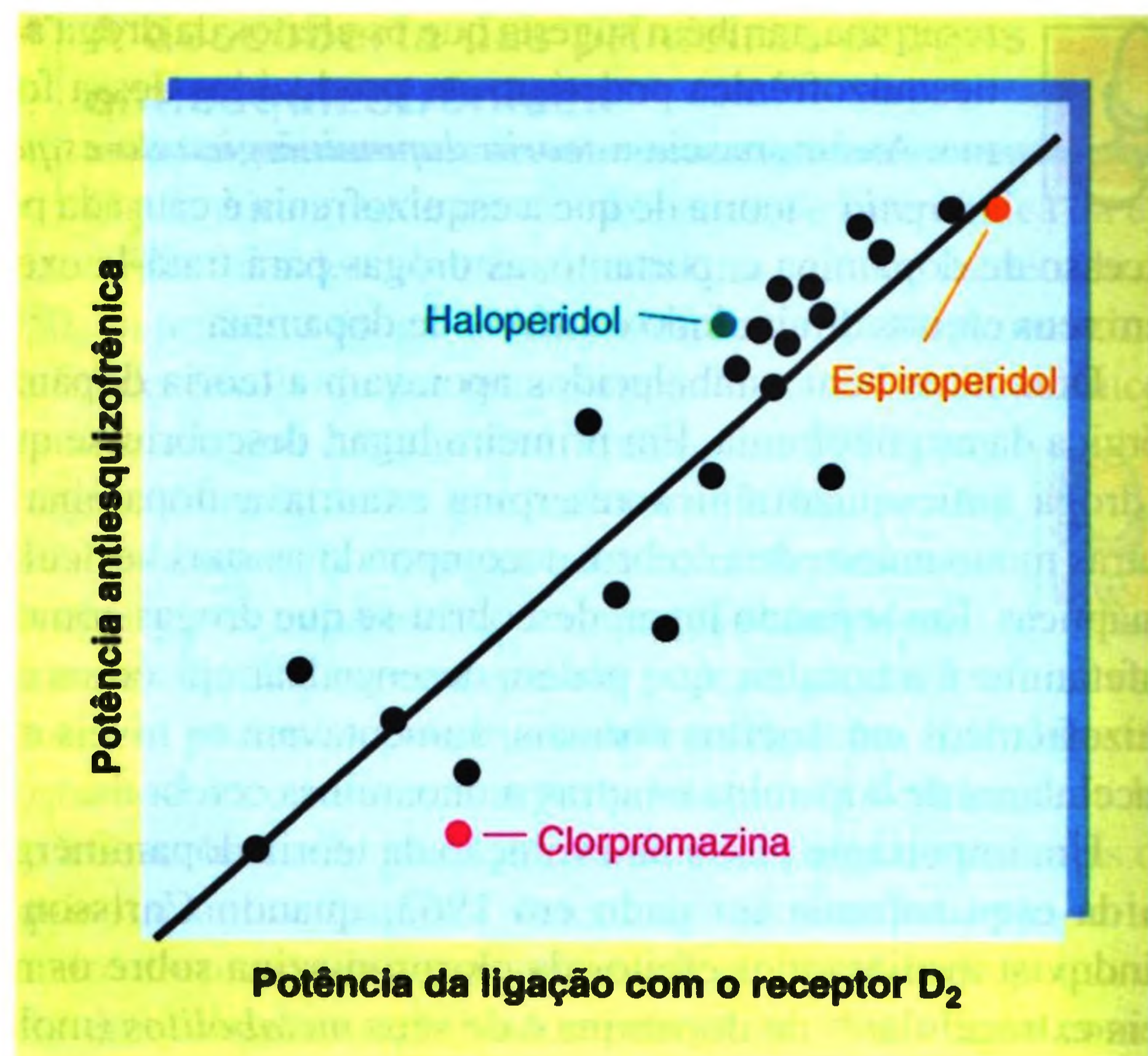


Figura 18.2 A correlação positiva entre a capacidade de vários neurolépticos de ligar-se a receptores D_2 e sua potência clínica. (Adaptada de Snyder, 1978.)

A versão dos receptores D_2 da teoria dopaminérgica é atualmente a mais reconhecida teoria da base neural da esquizofrenia. Os principais eventos em seu desenvolvimento estão resumidos na Tabela 18.1.

■ A pesquisa atual sobre a base neural da esquizofrenia

Embora as evidências que implicam os receptores D_2 na esquizofrenia sejam fortes, a teoria dopaminérgica, em sua

Tabela 18.1 Os eventos fundamentais que levaram ao desenvolvimento e ao refinamento da teoria dopaminérgica da esquizofrenia

Começo da década de 1950	Os efeitos antiesquifrênicos da clorpromazina e da reserpina foram documentados e relacionados com seus efeitos colaterais parkinsonianos.
Final da década de 1950	Verificou-se que os cérebros de pacientes com Parkinson recém-falecidos não tinham dopamina.
Começo da década de 1960	Levantou-se a hipótese de que a esquizofrenia estava associada ao excesso de atividade nas sinapses dopaminérgicas.
Década de 1960 e começo dos anos 1970	Verificou-se que a clorpromazina e outros neurolépticos clinicamente eficazes agiam como antagonistas nas sinapses dopaminérgicas.
Meados da década de 1970	Verificou-se que a afinidade dos neurolépticos por receptores de dopamina apresentava apenas pequena correlação com a sua potência antiesquifrênica.
Final da década de 1970	Verificou-se que a ligação das drogas antiesquifrênicas existentes com receptores D_2 apresentava correlação elevada com a sua potência antiesquifrênica.



forma atual, deixa sem resposta algumas questões importantes. Vamos considerar quatro dessas questões sobre a teoria, que foram o foco de pesquisas recentes.

OS RECEPTORES D₂ SÃO OS ÚNICOS RECEPTORES ENVOLVIDOS NA ESQUIZOFRENIA? ■ O desenvolvimento de *drogas neurolépticas atípicas* (drogas antiesquizofrênicas que não são primariamente bloqueadores de receptores D₂) desafiou a visão de que os receptores D₂ são os únicos receptores envolvidos na esquizofrenia. Por exemplo, a **clozapina** é eficaz no tratamento da doença. Ainda assim, ao contrário dos *neurolépticos típicos*, ela não apresenta alta afinidade por receptores D₂ ou produz efeitos colaterais parkinsonianos (ver Meltzer e cols., 1990). A eficácia da clozapina e de outros neurolépticos atípicos, portanto, sugere que os receptores D₂ não são os únicos envolvidos na esquizofrenia. A clozapina, por exemplo, tem afinidade por receptores D₁, por receptores D₄ e por vários receptores de serotonina, além de receptores D₂.

A eficácia dos neurolépticos atípicos parecia constituir um desafio sério para a teoria dopaminérgica da esquizofrenia, mas mostrou ser menos problemática do que o previsto. Existem duas razões principais para isso. Em primeiro lugar, verificou-se que todos os neurolépticos atípicos ligam-se a receptores D₂ – embora, por definição, esse não seja seu principal sítio de ligação (ver Lewis e Lieberman, 2000; Seeman e Kapur, 2000). Em segundo, outras linhas de pesquisa, além dos estudos de ligação com receptores, proporcionaram evidências independentes para a teoria dopaminérgica. Por exemplo, Abi-Dargham e colaboradores (2000) usaram procedimento de imagem cerebral para estabelecer que esquizofrênicos recém-diagnosticados, que não haviam sido expostos previamente a neurolépticos, têm mais receptores D₂ e mais dopamina extracelular do que não-esquizofrênicos – ver Seeman e Kapur (2000).

Do ponto de vista clínico, a introdução da clozapina e de outros neurolépticos atípicos foi benéfica (ver Tollefson e cols., 2001). Essas drogas, muitas vezes, servem para tratar pacientes que não respondem a neurolépticos típicos e produzem menos efeitos colaterais ou, pelo menos, efeitos colaterais diferentes. Assim, elas, muitas vezes, são alternativas valiosas aos neurolépticos típicos.

POR QUE SÃO NECESSÁRIAS VÁRIAS SEMANAS DE TERAPIA NEUROLÉPTICA PARA ALIVIAR OS SINTOMAS ESQUIZOFRÊNICOS? ■ A teoria dopaminérgica da esquizofrenia tinha dificuldade para explicar por que são necessárias várias semanas de terapia neuroléptica para aliviar sintomas esquizofrênicos, quando a transmissão dopaminérgica é bloqueada de forma eficaz em algumas horas. Essa discrepância indica que o bloqueio de receptores dopaminérgicos não é

o mecanismo específico pelo qual os sintomas esquizofrênicos são aliviados. Parece que o bloqueio dos receptores dopaminérgicos a desencadeia alguma mudança compensatória lenta no cérebro, que seria o fator-chave no efeito terapêutico. Uma possibilidade é que essa mudança lenta essencial seja o *bloqueio da despolarização das células dopaminérgicas* (Grace e cols., 1997). Os neurolépticos inicialmente aumentam a taxa de disparo dos neurônios dopaminérgicos, mas em dado momento, aproximadamente quando os efeitos terapêuticos se manifestam, há diminuição geral em seus disparos. Essa diminuição consiste no bloqueio da despolarização das células dopaminérgicas.

QUE PARTES DO CÉREBRO ESTÃO ENVOLVIDAS NA ESQUIZOFRENIA? ■ Estudos com imagem cerebral de pacientes esquizofrênicos, em geral, revelam anormalidades variadas, incluindo o tamanho anormalmente pequeno do córtex cerebral e ventrículos cerebrais com um tamanho anormalmente grande (ver Frith e Dolan, 1998). Contudo, embora o dano cerebral seja disseminado, ele não é distribuído regularmente. Por exemplo, danos corticais são mais comuns nos córtices pré-frontal, cíngulo e temporal medial. Surpreendente, contudo, há pouca evidência de danos estruturais em circuitos dopaminérgicos (ver Egan e Weinberger, 1997; Nopoulos e cols., 2001).

Uma questão importante sobre a patologia cerebral dos esquizofrênicos é se ela é evolutiva: será que os cérebros desses pacientes se desenvolvem de forma anormal, ou será que eles se desenvolvem de forma normal, sofrendo algum tipo de dano posteriormente? Dois tipos de evidências indiretas sugerem que a esquizofrenia é um transtorno evolutivo (ver Harrison, 1997; Raedler, Knable e Weinberger, 1998): em primeiro lugar, não existem sinais óbvios de degeneração neural em andamento nos cérebros de esquizofrênicos; em segundo, a patologia cerebral associada à esquizofrenia parece já estar bastante desenvolvida quando o transtorno é diagnosticado (ver Lewis e Lieberman, 2000).

POR QUE OS NEUROLÉPTICOS SÃO EFICAZES CONTRA APENAS ALGUNS SINTOMAS ESQUIZOFRÊNICOS? ■ Os neurolépticos não melhoram a condição de todos os esquizofrênicos. Quando apresentam efeitos terapêuticos, não agem igualmente sobre todos os sintomas. De modo geral, os neurolépticos são mais eficazes no tratamento de *sintomas esquizofrênicos positivos* (como incoerência, alucinações e ilusões), supostamente causados por maior atividade neural, do que no tratamento de *sintomas esquizofrênicos negativos* (como afeto embotado e a fala), supostamente causados por menor atividade neural. Dessa forma, foi sugerido que os sintomas positivos são produzidos por hiperatividade pobre D₂ e que os sintomas negativos por patologias estruturais.

18.2

Transtornos afetivos: depressão e mania

Todos nós vivenciamos a depressão. A depressão é uma reação normal a perdas dolorosas, como a de um ente querido, a perda da auto-estima, a perda de posses pessoais ou a perda da saúde. Entretanto, existem pessoas cuja tendência para a depressão é desproporcional. Essas pessoas mergulham repetidamente nas profundezas do desespero, com frequência sem razão aparente; sua depressão pode ser tão extrema que é quase impossível cumprir com as demandas essenciais de suas vidas cotidianas – manter emprego, contatos sociais ou nível aceitável de higiene pessoal. Essas são as pessoas que se diz estarem sofrendo de **depressão** clínica. O caso de P.S. apresenta algumas das principais características da depressão clínica (Spitzer e cols., 1983).

O caso de P.S., a viúva chorosa

P.S. era um viúva de 57 anos e mãe de quatro filhos. Ela geralmente era alegre e simpática, além de conhecida por seu cuidado metódico com a casa e os filhos. Ela se orgulhava muito de ter criado seus filhos sozinha após a morte do marido, 14 anos antes.

Sem razão aparente, sua vida começou a mudar. De repente, ela parecia mais fatigada, menos alegre e mais desanimada com o trabalho doméstico. Nas semanas seguintes, ela parou de ir à igreja e cancelou todos os seus compromissos sociais, incluindo o jantar familiar semanal, que rotineiramente fazia. Começou a passar todo o tempo dormindo ou balançando-se para a frente e para trás e chorando em sua cadeira preferida. Não comia, não tomava banho ou mudava de roupa, e sua casa estava rapidamente se transformando em um depósito de lixo. Uma vez, acordou às três horas da madrugada e não conseguiu mais dormir.

As coisas estavam tão ruins que os dois filhos que ainda moravam com ela chamaram o irmão mais velho para ajudar. Ele veio da cidade onde morava. O que encontrou lembrou-o de um episódio de 10 anos antes, quando sua mãe havia tentado cometer suicídio cortando os pulsos.

No hospital, P.S. respondeu a poucas perguntas. Ela chorou durante a entrevista de admissão e ficou sentada, balançando-se na cadeira, apertando as mãos e virando a cabeça para o teto. Ao solicitarem que ela explicasse o que a incomodava, ela apenas disse que não, sacudindo a cabeça.

Ela foi colocada em um regime de medicamentos antidepressivos. Algumas semanas depois, foi liberada, sentindo-se bastante melhor.



■ Categorias de transtornos afetivos

A depressão não é o único *transtorno afetivo*. O outro é a **mania**, que, em muitos aspectos, é o oposto da depressão. A mania é um transtorno afetivo caracterizado por confiança exagerada, impulsividade, distração e muita energia.

Durante períodos de mania moderada (hipomania), as pessoas são falantes, energéticas, impulsivas, otimistas e muito confiantes. Nesse estado, elas podem ser muito eficazes em alguns trabalhos e podem ser bastante divertidas. Porém, quando a mania se torna extrema, ela vira problema clínico grave. O maníaco frequentemente acorda em estado de entusiasmo desenfreado, com palavreado incessante que salta ininterruptamente de um tópico para outro. Nenhuma tarefa é difícil demais. Nenhum objetivo é inatingível. Essa confiança e grandiosidade, juntamente com a alta energia, distração e impulsividade instantânea, resultam em uma série contínua de desastres. A mania frequentemente deixa uma trilha de projetos inacabados, contas por pagar e relacionamentos rompidos.



**NO CD**

O módulo *Recognizing Mood Disorders (Affective Disorders)* inclui visão geral dos transtornos afetivos e um clipe de áudio de 45 segundos com paciente descrevendo o transtorno.

Muitos pacientes depressivos experimentam períodos de mania. Eles sofrem do **transtorno afetivo bipolar**. Os depressivos que não experimentam períodos de mania sofrem do **transtorno afetivo unipolar**.

A depressão frequentemente é dividida em duas categorias. A depressão desencadeada por experiência negativa (como a morte de um amigo, a perda do emprego) é a **depressão reativa**. A depressão sem causa aparente é a **depressão endógena**.

A incidência elevada de transtornos afetivos nas sociedades ocidentais industrializadas foi bastante documentada. Cerca de 6% das pessoas sofrem do transtorno afetivo unipolar em algum ponto de suas vidas; aproximadamente, 1% sofre do transtorno afetivo bipolar. O transtorno afetivo unipolar tende a ser duas vezes mais comum em mulheres do que em homens, mas não há diferença de sexo na incidência do transtorno afetivo bipolar. Cerca de 10% das pessoas que sofrem de transtornos afetivos cometem suicídio (ver Culberston, 1997; Weissman e Olfson, 1995).

Embora haja menos informações sobre a incidência de transtornos afetivos nas sociedades não-industrializadas, existem indicações de que a cultura pode desempenhar papel importante nos transtornos – ou, pelo menos, na tendência de buscar tratamento para eles. Por exemplo, no Chile e na China, muitas vezes mais mulheres do que homens procuram tratamento para a depressão (ver Kleinman e Cohen, 1997).

■ Fatores causais nos transtornos afetivos

Fatores genéticos contribuem para diferenças entre as pessoas no desenvolvimento de transtornos afetivos (ver MacKinnon, Jamison e DePaulo, 1997). Estudos de transtornos afetivos com gêmeos sugerem uma taxa de concordância de cerca de 60% para gêmeos idênticos e de 15% para gêmeos fraternos, independentemente de crescerem juntos ou separados. Embora haja muitas exceções, existe uma tendência de gêmeos afetados sofrerem do mesmo tipo de transtorno, unipolar ou bipolar. As taxas de concordância para transtornos bipolares tendem a ser mais altas do que as para transtornos unipolares.

A maioria das pesquisas sobre o papel causal da experiência nos transtornos afetivos concentra-se no papel do estresse na etiologia da depressão. Vários estudos mostraram que experiências estressantes podem desencadear ataques de depressão em indivíduos depressivos. Por exemplo, Brown (1993) verificou que mais de 84% de uma grande amostra de pacientes que procuravam tratamento para a depressão experimentaram estresse intenso no ano anterior, em comparação com 32% de um grupo de sujeitos-controle. Contudo, é mais difícil confirmar a hipótese de que a exposição precoce ao estresse aumente a probabilidade de desenvolver depressão na idade adulta (Kessler, 1997).

■ A descoberta de drogas antidepressivas

Quatro classes de drogas foram desenvolvidas para o tratamento de transtornos afetivos: inibidores de monoaminaoxidase, antidepressivos tricíclicos, lítio e inibidores seletivos de recaptção de monoaminas.



INIBIDORES DE MONOAMINAOXIDASE ■ A **iproniazida**, a primeira droga antidepressiva, foi desenvolvida originalmente para o tratamento da tuberculose, para o qual mostrou ser um grande fracasso. Contudo, o interesse no potencial antidepressivo da droga foi despertado pela observação de que ela deixava os pacientes com tuberculose menos deprimidos com a sua doença. Como resultado, a iproniazida foi testada em um grupo misto de pacientes psiquiátricos. Com essa experiência, verificou-se que era eficaz contra a depressão. Ela começou a ser vendida como droga antidepressiva em 1957.

A iproniazida é um agonista de monoaminas. Ela aumenta os seus níveis (como a norepinefrina e a serotonina) inibindo a atividade da *monoaminaoxidase (MAO)*, a enzima que decompõe as monoaminas neurotransmissoras no citoplasma do neurônio. Os **inibidores de monoaminaoxidase** causam vários efeitos colaterais, sendo o mais perigoso conhecido como **efeito queijo**. Alimentos como o queijo, vinhos e picles contêm amina *tiramina*, que eleva muito a pressão sanguínea. Normalmente, esses alimentos produzem pouco efeito sobre a pressão sanguínea, pois a tiramina é metabolizada rapidamente no fígado pela monoaminaoxidase. Contudo, pessoas que tomam inibidores de monoaminaoxidase e consomem alimentos ricos em tiramina correm o risco de ter AVCs causados por aumentos na pressão sanguínea.

ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ■ Os **antidepressivos tricíclicos** são assim chamados por sua ação antidepressiva e porque sua estrutura química inclui uma cadeia de três anéis. Acreditava-se que a **imipramina**, o primeiro antidepressivo tricíclico, fosse uma droga antiesquizofrênica. Porém, quando os seus efeitos em uma amostra mista de pacientes psiquiátricos foram avaliados, o efeito antidepressivo ficou imediatamente claro. Os medicamentos tricíclicos bloqueiam a recaptção de serotonina e norepinefrina, aumentando os seus níveis no cérebro. Eles são uma alternativa mais segura aos inibidores de monoaminaoxidase.

LÍTIO ■ A descoberta da capacidade do **lítio** – um íon metálico simples – de bloquear a mania é mais um marco farmacológico importante acidental. John Cade, um psiquiatra australiano, misturou a urina de pacientes maníacos com lítio para formar um sal solúvel. Então, injetou em um grupo de porquinhos-da-índia para ver se ela induziria a mania. Como controle, ele injetou lítio em outro grupo. Em vez de induzir a mania, a solução de urina parecia acalmar os animais de laboratório e, como as injeções de lítio-controle tiveram o mesmo efeito, Cade concluiu que o lítio, e não o ácido úrico, era o agente calmante. Em retrospectiva, a conclusão de Cade foi incrivelmente tola. Sabemos agora que, nas doses que ele usou, os sais de

lítio produzem náusea extrema. Ao olho destreinado de Cade, a inatividade de seus sujeitos pode ter parecido com calma, mas os sujeitos não estavam calmos, eles estavam doentes. De qualquer forma, animado com o que considerava ser o sucesso de seus experimentos, em 1954 Cade experimentou lítio em um grupo de 10 pacientes maníacos. Ele se mostrou notavelmente eficaz.

Houve pouca reação imediata ao relato de Cade. Poucos cientistas se impressionaram com as credenciais científicas de Cade. Poucas companhias farmacêuticas se interessaram em gastar milhões de dólares para avaliar o potencial terapêutico de um íon metálico que não poderia ser protegido por patente. Assim, o potencial terapêutico do lítio não foi totalmente apreciado até o final da década de 1960, quando descobriu-se que o íon – além de agir contra a mania – reduzia a depressão de alguns pacientes bipolares. Como consequência, por um tempo, o lítio foi o tratamento de escolha para o transtorno afetivo bipolar.

Atualmente, o lítio ainda é bastante usado no tratamento da mania, mas foi substituído no tratamento do transtorno afetivo bipolar por novas drogas que apresentam eficácia mais consistente contra a depressão. Acredita-se que os efeitos terapêuticos do lítio sejam mediados por seus efeitos agonísticos sobre o funcionamento da serotonina.

INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE MONOAMINAS ■ No final da década de 1980, uma nova classe de drogas – os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs) – foi introduzida para o tratamento da depressão. Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina exercem efeitos antagônicos sobre a transmissão de serotonina, bloqueando a sua recaptção nas sinapses – ver Figura 18.3.

A *fluoxetina*, comercializada com o nome de **Prozac**, foi o primeiro inibidor seletivo da recaptção de serotonina. A estrutura do Prozac é uma pequena variação da estrutura da imipramina e de outros antidepressivos tricíclicos. De fato, o Prozac não é mais eficaz do que a imipramina no tratamento da depressão. Entretanto, ele foi imediatamente adotado pela comunidade psiquiátrica e já foi prescrito em milhões de casos.

A notável popularidade do Prozac pode ser atribuída a duas coisas. Em primeiro lugar, ele causa poucos efeitos colaterais. Em segundo, devido à eficácia contra ampla variedade de transtornos psicológicos além da depressão. Como o Prozac é tão eficaz contra transtornos considerados exclusivos do campo da psicoterapia (como falta de auto-estima, medo de fracassar, sensibilidade excessiva a críticas e incapacidade de experimentar prazer), ele tem grande impacto sobre os campos da psiquiatria e da psicologia clínica.

O sucesso do Prozac resultou na introdução de novos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (como Paxil, Zoloft, Luvox, Remeron) e de uma classe semelhante de drogas, os inibidores seletivos da recaptção de norepinefrina (ISRNs). Estes últimos mostraram-se tão eficazes quanto os

inibidores seletivos da recaptção de serotonina no tratamento da depressão.

■ Os mecanismos neurais da depressão

A busca pelos mecanismos neurais dos transtornos afetivos concentra-se na depressão. Contudo, o fato de que a depressão e a mania frequentemente ocorrem nos mesmos pacientes – ou seja, nos que têm o transtorno afetivo bipolar – e o fato de que algumas drogas agem contra ambos os transtornos sugerem que os mecanismos dos dois estão estreitamente relacionados.



TEORIA MONOAMINÉRGICA DA DEPRESSÃO ■ A teoria mais aceita sobre a depressão é a *teoria monoaminérgica*. Tal postulado sustenta que a depressão está associada à baixa atividade nas sinapses serotoninérgicas e noradrenérgicas, apoiando-se no fato de que os inibidores de monoaminaoxidase, os antidepressivos tricíclicos, os inibidores seletivos da recaptção de serotonina e os inibidores seletivos da recaptção de norepinefrina são todos agonistas da serotonina, da norepinefrina ou de ambas.

A teoria monoaminérgica da depressão foi apoiada pelos resultados de alguns estudos com autópsias (ver Nemeroff, 1998). Verificou-se que a densidade de determinados subtipos de receptores de norepinefrina e serotonina estava aumentada em indivíduos depressivos que não receberam tratamento farmacológico. Isso implica em déficit na liberação de monoaminas: quando uma quantidade insuficiente de determinado neurotransmissor é liberada em uma sinapse, normalmente há aumentos compensatórios no número de receptores para ele. Esse processo de proliferação compensatória de receptores é a *up-regulation*.

A teoria monoaminérgica da depressão tem dificuldade para explicar dois fatos importantes (Wong e Licinio, 2001): o fato de que os níveis extracelulares de monoaminas estão elevados em poucas horas depois do começo da terapia com antidepressivos, ao passo que os antidepressivos precisam ser tomados por três semanas ou mais antes de serem observados efeitos terapêuticos, além do fato de os agonistas serotoninérgicos e adrenérgicos apresentarem efeitos terapêuticos equivalentes. Para explicar essas observações, a atual hipótese de trabalho é que, após período de exposição crônica, os agonistas de serotonina e de norepinefrina influenciam a expressão do mesmo conjunto de genes (Wong e Licinio, 2001).

O MODELO DA DIÁTESE-ESTRESSE DA DEPRESSÃO ■ Teoria proeminente da depressão é o *modelo da diátese-estresse*. Segundo essa teoria (ver Nemeroff, 1998), algumas pessoas herdaram uma **diátese** (susceptibilidade genética) incapaz de iniciar o transtorno por si só. A idéia central do modelo da diátese-estresse é que se indivíduos suscetíveis forem expostos ao estresse no começo de suas vidas, seus sistemas tornam-se permanentemente sensibilizados. Com isso, eles reagem de forma excessiva a estressores moderados pelo resto de suas vidas.

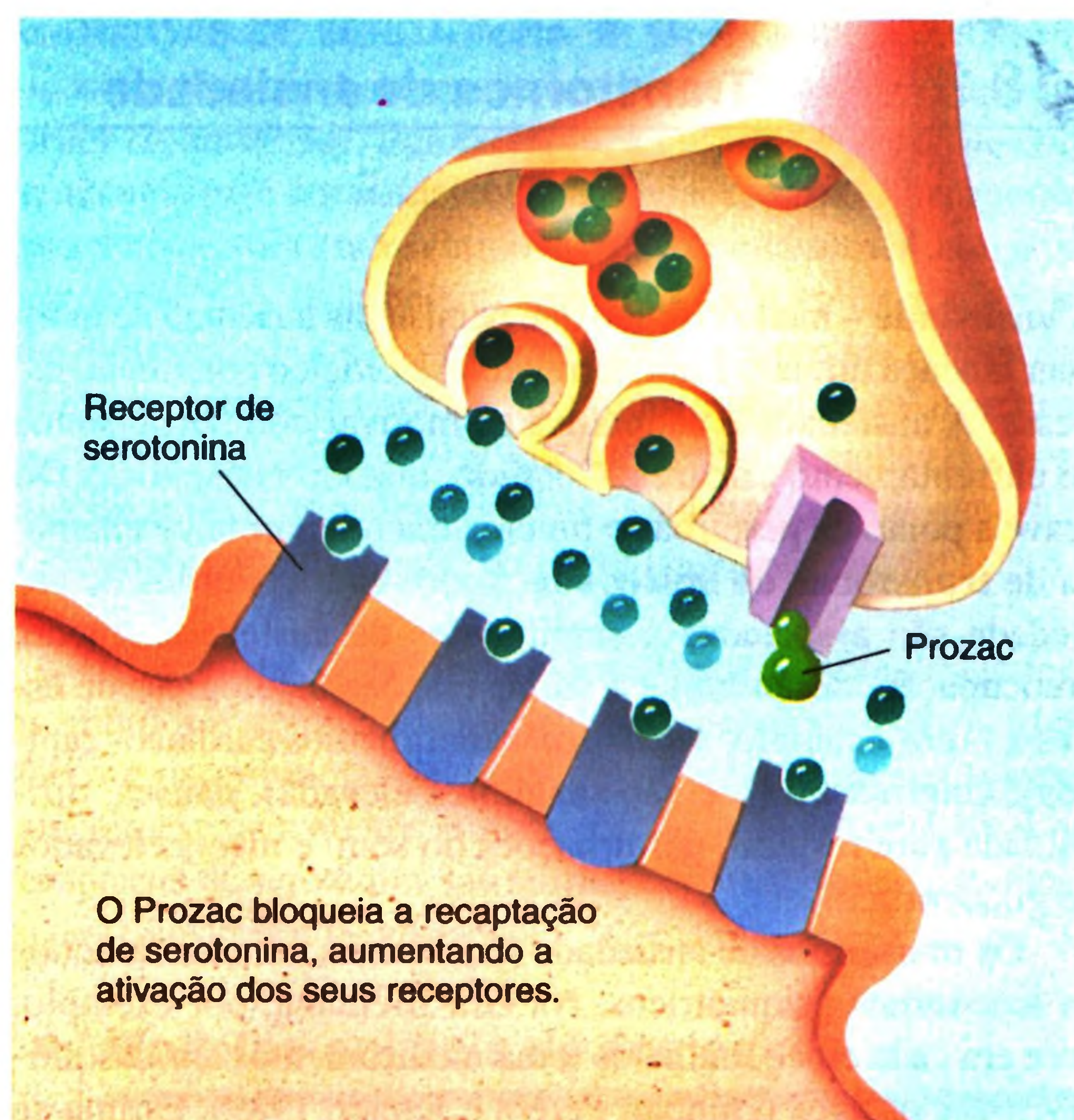
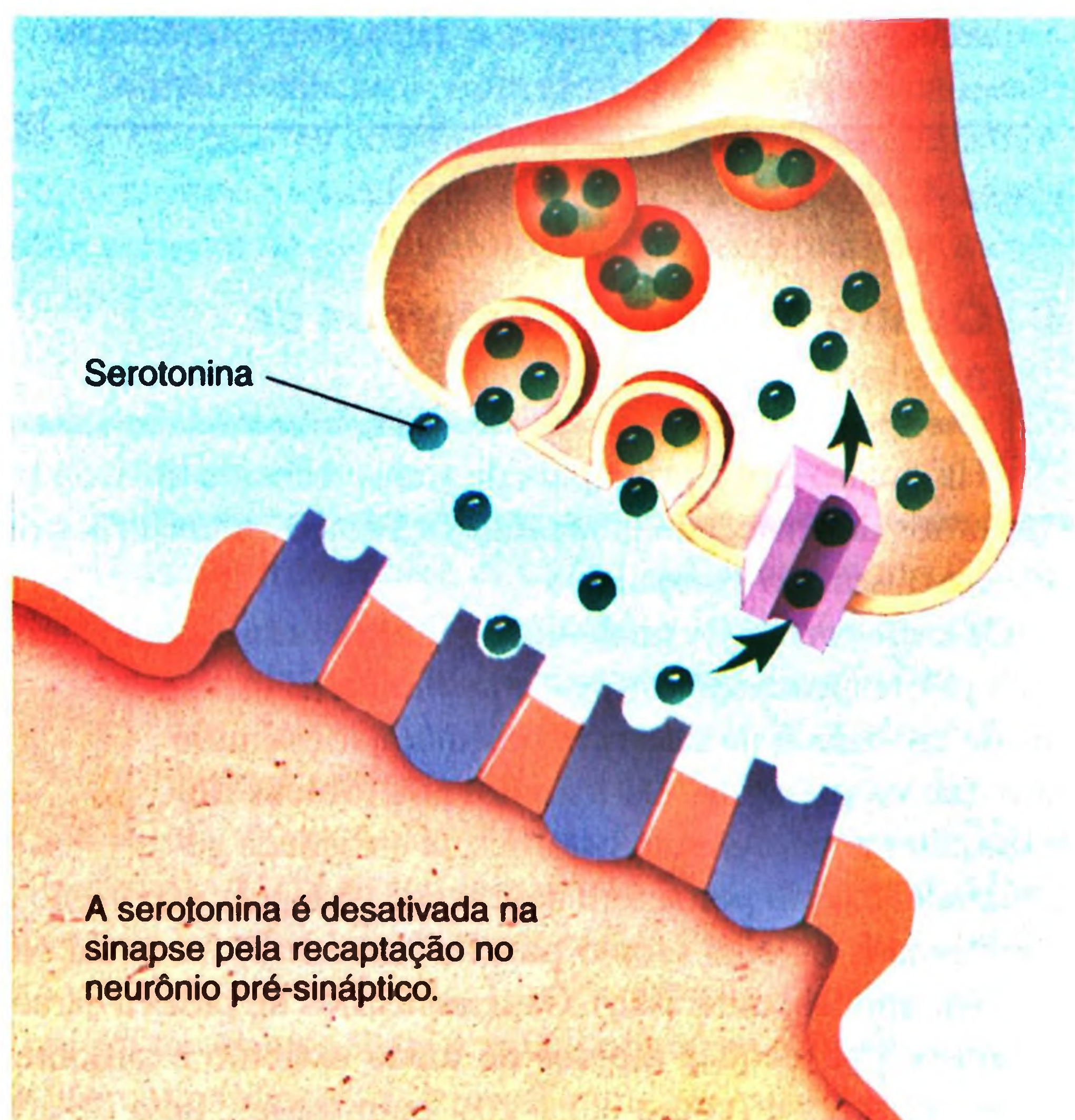


Figura 18.3 O bloqueio da recaptação de serotonina por fluoxetina (Prozac).

A principal base para essa teoria advém de evidências de que o sistema endócrino de pessoas depressivas reage de forma anormal ao estresse (ver Brown, Rush e McEwen, 1999; Holsboer, 2000; Young e cols., 2000). Os indivíduos depressivos sintetizam mais *hormônio liberador de corticotropina*, liberam mais *hormônio adrenocorticotrópico* da adeno-hipófise e liberam mais *glicocorticóides* do córtex supra-renal. Além disso, injeções de *dexametasona*, um glicocorticóide sintético, não reduzem a liberação de glicocorticóides por *feedback* negativo em muitos pacientes depressivos, como em sujeitos normais.

Uma hipótese relacionou o hipocampo com o modelo da diátese-estresse (ver Jacobs, van Praag e Gage, 2000). Você pode lembrar de capítulos anteriores que o hipocampo é uma das poucas áreas do cérebro de mamíferos onde neurônios novos são criados até a idade adulta. A exposição ao estresse bloqueia essa *neurogênese* no hipocampo. Portanto, foi sugerido que o bloqueio da neurogênese hipocampal desencadeia a depressão.

■ O efeito antidepressivo da privação de sono

Eu seria negligente se não mostrasse um dos achados mais enigmáticos sobre o tratamento da depressão: mais de 50% dos pacientes depressivos apresentam melhoras expressivas após uma noite de privação do sono (Demet e cols., 1999). A ação antidepressiva da privação do sono não pode ser explica-

da pelas atuais teorias de depressão. Ademais, o achado tem pouca relevância terapêutica, já que a depressão retorna após os pacientes voltarem ao seu padrão normal de sono. Todavia, o estudo de como a privação do sono reduz a depressão pode levar à melhor compreensão do seu mecanismo neural e ao desenvolvimento de novas drogas antidepressivas.



■ Imagem cerebral funcional e transtornos afetivos

Ao contrário dos esquizofrênicos, os pacientes que sofrem de transtornos afetivos não apresentam danos cerebrais claros. Portanto, métodos de visualização cerebral funcionais, em vez de estruturais, são geralmente usados para visualizar diferenças nos cérebros de pacientes vivos que sofrem de transtornos afetivos (Davidson e cols., 1999).

Não é de surpreender, então, que estudos que usam alterações em IRMf e TEP tenham implicado na depressão nas estruturas cerebrais envolvidas na emoção – ver Capítulo 17. Por exemplo, durante ataques de depressão, observou-se uma redução na atividade do corpo amigdalóide (Drevets e cols., 1992) e em partes dos lobos pré-frontais (Drevets e cols., 1997). Contudo, os estudos de transtornos afetivos com imagem cerebral funcional tem um ponto fraco. Não há como saber se as mudanças observadas são a causa ou o efeito dos transtornos.



18.3

Transtornos de ansiedade

A **ansiedade** – medo crônico que persiste na ausência de qualquer ameaça direta – é um correlato psicológico comum do estresse. A ansiedade é adaptativa se motivar comportamentos de enfrentamento eficazes. Contudo, quando ela se torna tão grave a ponto de perturbar o funcionamento normal, é chamada de **transtorno de ansiedade**. Todos os transtornos de ansiedade são associados a sentimentos de ansiedade (medo, preocupação, desânimo) e a várias reações fisiológicas de estresse – por exemplo, *taquicardia* (batimentos cardíacos rápidos), *hipertensão* (pressão sanguínea elevada), náusea, dificuldade para respirar, perturbações do sono e níveis elevados de glicocorticóides.

Os transtornos de ansiedade são os mais comuns de todos os transtornos psiquiátricos. Na Grã-Bretanha, por exemplo, uma em cada cinco mulheres toma medicamentos antiansiolíticos todos os anos (Dunbar, Perera e Jenner, 1989). Estima-se que 25% das pessoas sofram de algum transtorno de ansiedade em algum ponto de suas vidas.

O caso de M.R., mulher com medo de sair de casa, serve para apresentar a ansiedade.

O caso de M.R., a mulher com medo de sair

M.R. era uma mulher de 35 anos que desenvolveu medo patológico de sair de casa. Seu problema começou repentinamente.



Após uma briga com o marido, ela saiu para colocar uma carta no correio e espiaçar, mas antes que pudesse realizar sua tarefa, sentiu-se tomada por tontura e medo. Ela voltou correndo para casa e raras vezes saiu depois disso, nos dois anos seguintes. Então, ela começou a melhorar gradualmente.

Sua recuperação foi interrompida de forma abrupta pela morte de sua irmã e por outra briga com o marido. Após a briga, ela tentou fazer compras, entrou em pânico e precisou que um estranho a acompanhasse até a sua casa. Após esse episódio, ela não conseguiu mais sair de casa sozinha sem ter um ataque de ansiedade. Logo após sair de casa sozinha, ela ficava tonta, começava a suar e seu coração começava a bater forte. Naquele ponto, corria para casa para evitar um ataque de pânico completo.

Embora M.R. conseguisse sair se fosse acompanhada pelo marido ou por um de seus filhos, ela se sentia ansiosa todo o tempo. Mesmo com um acompanhante, ela ficava horrorizada com multidões – lojas, restaurantes e cinemas lotados estavam fora de questão.

■ Quatro tipos de transtornos de ansiedade

Há quatro tipos principais de transtornos de ansiedade: transtornos de ansiedade generalizada, fóbicos, transtornos de pânico e obsessivo-compulsivos.

Os **transtornos de ansiedade generalizada** são caracterizados por respostas de estresse e sentimentos extremos de ansiedade na ausência de qualquer estímulo claro que os precipite. Os **transtornos fóbicos ansiosos** assemelham-se a transtornos de ansiedade generalizada, exceto por serem desencadeados pela exposição a determinados objetos (como pássaros, aranhas) ou situações (como multidões, escuridão). Os **transtornos de pânico** caracterizam-se por ataques rápidos de medo extremo e sintomas graves de estresse (como engasgos, palpitações, falta de ar). Com frequência, eles são componentes de transtornos de ansiedade generalizada e fóbicos, mas também ocorrem como transtornos isolados. Os **transtornos obsessivo-compulsivos** caracterizam-se por pensamentos incontroláveis e de recorrência frequente, que causam ansiedade (obsessões) e por impulsos



(compulsões). Responder a eles – por exemplo, lavando as mãos compulsivamente – é uma forma de dissipar a ansiedade.

M.R., a mulher com medo de sair, sofria de um transtorno fóbico ansioso particularmente comum: agorafobia. A **agorafobia** consiste no medo patológico de locais públicos e espaços abertos.

■ A etiologia dos transtornos de ansiedade

Como os transtornos de ansiedade, muitas vezes, são desencadeados por eventos estressantes identificáveis e como a ansiedade, muitas vezes, concentra-se em determinados objetos ou situações, o papel da experiência em moldar o transtorno frequentemente fica bastante claro (ver Anagnostaras, Craske e Fanselow, 1999).



Por exemplo, além de ter agorafobia, M.R. era obcecada pela sua saúde – particularmente por pressão sanguínea alta, embora a sua estivesse dentro dos limites normais. O fato de seu avô e seu pai terem sofrido de pressão sanguínea elevada e morrido de ataques cardíacos claramente moldava esse componente de seu transtorno.

Como outros transtornos psiquiátricos, os transtornos de ansiedade envolvem componente genético significativo. As taxas de concordância para vários transtornos de ansiedade são substancialmente mais altas para gêmeos idênticos do que para gêmeos fraternos. Ainda assim, embora os gêmeos idênticos tenham a mesma suscetibilidade genética aos transtornos da ansiedade, o momento e o foco de seus ataques costumam refletir suas experiências individuais.

■ O tratamento farmacológico para os transtornos de ansiedade

Duas classes de drogas são eficazes contra os transtornos de ansiedade: os benzodiazepínicos e os agonistas de serotonina.



BENZODIAZEPÍNICOS ■ Os benzodiazepínicos como o *clordiazepóxido* (Librium) e o *diazepam* (Valium) são amplamente prescritos para o tratamento dos transtornos de ansiedade. Eles também são prescritos como hipnóticos (drogas que induzem o sono), anticonvulsivantes e relaxantes musculares. De fato, os benzodiazepínicos são as drogas psicoativas mais prescritas. Cerca de 10% dos adultos norte-americanos os tomam atualmente. Eles causam vários efeitos colaterais: sedação, ataxia (perturbação na atividade motora), tremores, náuseas, dependência e reação de abstinência que inclui ansiedade de rebote.

Acredita-se que os efeitos comportamentais dos benzodiazepínicos sejam mediados por sua ação agonística sobre os receptores de GABA_A. Os benzodiazepínicos se ligam ao receptor de GABA_A em um sítio diferente daquele ao qual se ligam as moléculas de GABA. Com isso, aumentam a ligação dessas com o receptor (ver Figura 4.18). Os receptores de GABA_A distribuem-se amplamente pelo cérebro.

AGONISTAS DE SEROTONINA ■ Os agonistas serotoninérgicos também são bastante utilizados no tratamento de transtornos de ansiedade. Por exemplo, a *bupirona*, prescrita com frequência para o tratamento da ansiedade, tem efeitos agonistas seletivos sobre um subtipo do receptor de serotonina, o receptor 5-HT_{1A}. A principal vantagem da bupirona sobre os benzodiazepínicos é sua especificidade: ela produz efeitos *ansiolíticos* (antiansiedade) sem produzir ataxia, relaxamento muscular e sedação, os efeitos colaterais mais comuns dos benzodiazepínicos. Presumivelmente, a seletividade de seus efeitos comportamentais pode ser atribuída ao seu padrão seletivo de ligação.

Os agonistas de serotonina para tratar a depressão (como os inibidores de monoaminaoxidase, os antidepressivos tricíclicos e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina) também exercem efeitos ansiolíticos. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina são normalmente usados no tratamento dos transtornos de ansiedade.

■ Modelos animais de ansiedade

Os modelos animais desempenharam papel importante no estudo da ansiedade e na avaliação do potencial ansiolítico de novas drogas (ver Green, 1991; Treit, 1985). Esses modelos envolvem comportamentos animais defensivos, com o pressuposto implícito de que os comportamentos defensivos são motivados pelo medo e que o medo e a ansiedade são estados semelhantes. Três comportamentos animais que modelam a ansiedade são o desempenho no labirinto elevado, o soterramento defensivo e a avaliação de riscos.



No *teste do labirinto elevado*, ratos são colocados em um labirinto de quatro braços na forma de sinal de adição a 50 cm do chão. Dois dos braços possuem laterais e dois deles não; a medida da ansiedade é a proporção de tempo que os ratos permanecem nos braços protegidos, em vez de aventurarem-se nos braços expostos (ver Pellow e cols., 1985).

No *teste do soterramento defensivo* (ver Figura 5.25), ratos recebem choques de um fio enrolado em um pino de madeira, montado na parede de uma câmara de teste familiar. A medida da ansiedade é a quantidade de tempo que os ratos passam jogando serragem do chão sobre a fonte do choque com movimentos da cabeça e das patas dianteiras (ver Treit e cols., 1993).

No *teste de avaliação de riscos*, após uma única exposição breve a um gato na superfície de um sistema de tocas de laboratório, os ratos fogem para as tocas e congelam. Então, eles assumem vários comportamentos de avaliação de riscos (examinar a superfície da boca da toca ou explorar a superfície com uma postura espichada e cautelosa) antes que seu comportamento retorne ao normal (ver Blanchard, Blanchard e Rodgers, 1991; Blanchard e cols., 1990). A medida de ansiedade é a quantidade de tempo que os ratos passam em congelamento e em avaliação de riscos.

Os testes de ansiedade do labirinto elevado, do soterramento defensivo e da avaliação de riscos foram validados por

demonstrações de que os benzodiazepínicos reduzem os vários índices de ansiedade usados nos testes, ao passo que as drogas não-ansiolíticas não o fazem. Todavia existe um problema potencial nessa linha de evidências, que se origina do fato de que muitos casos de ansiedade não respondem bem à terapia com benzodiazepínicos. Assim, os modelos animais de ansiedade existentes podem ser modelos de ansiedade sensível a benzodiazepínicos, e não de ansiedade em geral e, assim, podem não ser sensíveis a drogas ansiolíticas que ajam por meio de um mecanismo diferente (como um não-GABAérgico). Por exemplo, o ansiolítico atípico *bupirona* não tem um efeito ansiolítico confiável no teste do labirinto elevado.

■ As bases neurais dos transtornos de ansiedade

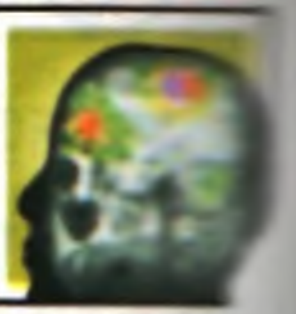
Assim como as teorias atuais das bases neurais da esquizofrenia e da depressão, as atuais teorias dos transtornos de ansiedade baseiam-se muito na análise dos efeitos terapêuticos das drogas. O fato de muitas drogas ansiolíticas serem agonistas dos receptores de GABA_A (por exemplo, os benzodiazepínicos) ou dos receptores de serotonina (por exemplo, a *bupirona* e o Prozac) concen-



trou a atenção no possível papel de déficits da transmissão GABAérgica e serotoninérgica nos transtornos de ansiedade.

As especulações sobre as estruturas cerebrais envolvidas em transtornos de ansiedade concentram-se no corpo amigdalóide, devido ao papel central que ele desempenha no medo e no comportamento defensivo (ver LeDoux, 1995). Os seguintes achados apóiam o envolvimento do corpo amigdalóide nos transtornos de ansiedade: ele tem uma concentração elevada de receptores de GABA_A, a infusão local de benzodiazepínicos produz efeitos ansiolíticos em animais de laboratório. Isso significa que injeções locais de antagonistas de GABA podem bloquear os efeitos ansiolíticos de injeções sistêmicas (na circulação geral) de benzodiazepínicos (ver Davis, Rainnie e Cassell, 1994).

Estudos com imagem cerebral de pacientes que sofrem de ansiedade não revelaram patologias estruturais claras no corpo amigdalóide ou em alguma outra estrutura cerebral. Em contraste, muitas mudanças funcionais foram relatadas. Por enquanto, nenhuma foi replicada de forma consistente. Problema provável pode relacionar-se ao fato de que categorias diagnósticas mais grosseiras inevitavelmente obscurecem as imagens cerebrais obtidas por observações médias de vários sujeitos (Reiman e cols., 2000).



18.4 O transtorno de Tourette

O transtorno de Tourette é o último dos transtornos psiquiátricos a ser discutido neste capítulo. Ele difere dos três primeiros (esquizofrenia, transtornos afetivos e de ansiedade) no que diz respeito à especificidade de seus efeitos, tão interessantes quanto específicos. O caso de R.G. apresenta a você a síndrome de Tourette (ver Spitzer e cols., 1983).

O caso de R.G. – o cachorro louco



Quando R.G. tinha 15 anos, ele desenvolveu *tiques* (movimentos involuntários de contração). Na primeira semana, seus tiques tinham a forma de piscadas involuntárias, mas, depois disso, começaram a envolver outras partes do corpo, principalmente os braços e as pernas.

R.G. e sua família eram religiosos e, portanto, foi muito perturbador quando seus tiques se tornaram verbais. Ele começou a repetir palavras involuntariamente. Eis um sintoma comum do transtorno de Tourette e de vários outros transtornos psiquiátricos e neurológicos (Van Lancker e Cummings, 1999). R.G. também começou a latir como um cachorro. Finalmente, desenvolveu ecolalia: quando sua mãe dizia: “o jantar está servido”, ele repetia: “está servido, servido”.

Antes de seus sintomas começarem, ele era um aluno nota A, aparentemente feliz e com uma personalidade expansiva e envolvente. Quando seus sintomas se desenvolveram, seus colegas passaram a caçar dele, imitá-lo e ridicularizá-lo. Ele respondia ficando ansioso, deprimido e reservado. Suas notas desabaram.

Quando seus pais o levaram a um psiquiatra, o seu problema foi diagnosticado com facilidade – os sintomas do transtorno de Tourette são inconfundíveis. A medicação eliminou 99% dos sintomas e, quando seu distúrbio lhe foi explicado e ele compreendeu que não estava louco, R.G. retornou ao seu modo social de ser.

■ O que é transtorno de Tourette?

O transtorno de Tourette é um transtorno de **tiques** (movimentos ou vocalizações involuntários, repetitivos e estereotipados) (Jankovic, 2001; Lecjman e cols., 2001). Em geral, ele começa na infância com tiques motores simples, como piscar os olhos ou sacudir a cabeça, mas os sintomas progridem com o tempo, tornando-se mais complexos e graves. Os tiques motores complexos comuns incluem sons desarticulados (como latir, tossir, grunhir), *coprolalia* (proferir obscenidades), *ecolalia* (repetir as palavras de outrem) e *palilalia* (repetir as próprias palavras).



O transtorno de Tourette ocorre em aproximadamente 0,7% das crianças e é três vezes mais freqüente em homens do que em mulheres. Há um componente genético importante: as taxas de concordância são de 55% para gêmeos idênticos e de 8% para gêmeos fraternos (ver Pauls, 2001).

A maioria dos pacientes com transtorno de Tourette também apresenta sinais de *transtorno de hiperatividade e déficit de atenção*, transtorno obsessivo-compulsivo ou ambos (Shepard e cols., 1999). Por exemplo, R.G. era obcecado com números ímpares e se negava a sentar em assentos de número par.

Embora os tiques do transtorno de Tourette sejam involuntários, eles podem ser suprimidos por períodos breves com grande esforço e concentração do paciente. Contudo, se forem suprimidos, acumulam-se desconforto e tensão no corpo, que acabam sendo liberados na forma de tiques particularmente freqüentes e intensos. Imagine como seria difícil levar a vida se você freqüentemente agarrasse os seus órgãos genitais e latisse como um cachorro. Não importaria o quão inteligente, capaz e bom você fosse por dentro, poucas pessoas estariam dispostas a conviver com você ou a empregá-lo (ver Kushner, 1999).

■ Dificuldades do estudo da neuropatologia do transtorno de Tourette

Pouco se sabe sobre os mecanismos neurais do transtorno de Tourette, em parte, em virtude de vários impedimentos importantes que tornam o seu estudo difícil (ver Swerdlow e Young, 2001), como os três seguintes: em primeiro lugar, não existem modelos animais do transtorno; como resultado, experimentos controlados são difíceis e é impossível realizar estudos que envolvam a manipulação direta do cérebro. Em segundo, nenhum gene específico foi implicado no desenvolvimento do transtorno e, assim, uma fonte particularmente importante de pistas sobre a sua base neuroquímica falta. Em terceiro lugar, devido aos movimentos involuntários característicos, é difícil obter imagens cerebrais, que ficam restritas aos breves períodos em que os pacientes conseguem controlar os seus tiques.

■ Os mecanismos cerebrais do transtorno de Tourette

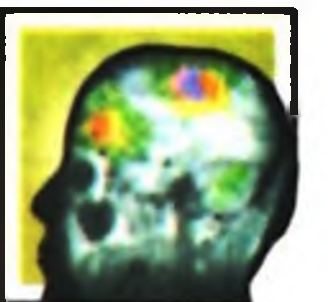
Poucas informações podem ser obtidas sobre o transtorno de Tourette a partir das investigações neuropatológicas *post mortem* publicadas. Essa literatura descreve apenas sete casos. Todos eles são complicados por ambigüidades de diagnóstico e pela coexistência de outros transtornos, como a epilepsia (ver Swerdlow e Young, 2001).

A escassez de estudos *post mortem* dos cérebros de pacientes do transtorno de Tourette não ocorre por acaso. Geralmente esses pacientes recebem a maior parte dos cuidados médicos na infância, quando de-



envolvem os primeiros sinais do transtorno e os sintomas são mais graves. Assim, quando morrem, não costumam estar mais em contato com os especialistas que os trataram quando eram crianças. Seus cérebros raramente são examinados em busca de ligações com o transtorno. Conseqüentemente, os poucos cérebros submetidos a estudos *post mortem* são os de pacientes atípicos, que receberam atendimento neurológico antes de morrer.

Muitas anormalidades foram relatadas em imagens cerebrais funcionais de pacientes com transtorno de Tourette que suprimem seus tiques de forma ativa. Contudo, a maioria das anormalidades não foi replicada – com duas exceções (Peterson, 2001). Em primeiro lugar, as anormalidades são quase sempre observadas nos núcleos da base. Em segundo, elas também são observadas no córtex, particularmente nas áreas do córtex límbico e de associação. Talvez você lembre que os núcleos da base fazem parte de um importante circuito de *feedback*: eles recebem estímulos de saída de muitas áreas do córtex; grande parte do seu estímulo de entrada vai para o tálamo, que projeta de volta para muitas áreas do córtex. Os resultados de estudos com imagens cerebrais funcionais sugerem que a neuropatologia do transtorno de Tourette se encontra nesse circuito.



■ O tratamento do transtorno de Tourette

Embora os tiques sejam a característica definidora, o tratamento em geral começa concentrando-se em outros aspectos do transtorno. Primeiramente, o paciente, seus familiares, amigos e professores são informados em relação à natureza da doença. Em segundo lugar, o tratamento concentra-se em problemas emocionais secundários (como a ansiedade e a depressão). Após esses dois passos, a atenção volta-se para o tratamentos dos sintomas.

Os tiques do transtorno de Tourette são tratados com *neurolépticos* (os bloqueadores de receptores D₂ usados no tratamento da esquizofrenia). Embora existam poucos estudos controlados da eficácia de vários medicamentos, os médicos relatam que os neurolépticos típicos, muitas vezes, são eficazes. A eficácia dos neurolépticos atípicos no tratamento do transtorno de Tourette ainda não foi estabelecida (ver Lang, 2001).

O sucesso dos bloqueadores de receptores D₂ no tratamento do transtorno de Tourette é consistente com a hipótese de que o distúrbio está relacionado com anormalidades no circuito de *feedback* que envolve os núcleos da base, o tálamo e o córtex. Em particular, a eficácia dessas drogas implica o *estriado*, alvo de muitas das projeções dopaminérgicas para os núcleos da base. A hipótese atual é de que o transtorno de Tourette seja neuroevolutivo e resulte da inervação dopaminérgica excessiva do estriado e do córtex límbico associado (ver Jankovic, 2001).



O caso de P.H., o neurocientista portador do transtorno de Tourette

O transtorno de Tourette foi um problema para P.H. por mais de três décadas (Hollenbeck, 2001). Aproveitando sua posição como membro do corpo docente da faculdade de medicina, ele dava regularmente uma série de palestras sobre o assunto. Além dos estudantes, muitos outros pacientes e suas famílias eram atraídos por suas palestras.

Os encontros com pacientes do transtorno de sua própria geração ensinaram uma verdadeira lição a P.H. Ele ficara chocado

ao saber que a maioria deles não era casca-grossa como ele. Aproximadamente, a metade deles ainda estava em tratamento para problemas psicológicos da infância.

Na maioria, a dor e a ansiedade profundamente enraizadas desses pacientes não resultavam dos tiques em si, mas de serem ridicularizados e atormentados por outras pessoas e pelos conselhos de pessoas “ignorantes”, mas bem-intencionadas. A disfunção pode estar nos núcleos da base, mas, na realidade, este é mais um transtorno do observador do que do paciente.

Não existe caráter, por mais generoso e bondoso que seja, que não possa ser destruído pela ridicularização, por mais pobre e tola que seja.

Mark Twain

18.5 Testes clínicos: o desenvolvimento de novos psicofármacos

Quase diariamente os noticiários relatam descobertas excitantes que parecem apontar para novas drogas ou tratamentos terapêuticos eficazes. Porém, com muita frequência, a promessa não se materializa. Por exemplo, quase 50 anos após a revolução da biologia molecular ter começado, ainda não há nenhuma forma de terapia genética em uso. A razão para isso é que a jornada de uma droga ou de outro tratamento médico da pesquisa básica promissora, até sua utilização, é dolorosamente complexa, longa e cara.

Não se tem uma visão real das dificuldades para desenvolver psicofármacos lendo as seções anteriores deste capítulo porque, até aqui, ele se concentrou nas primeiras descobertas de drogas e seu papel no desenvolvimento de teorias dos transtornos psiquiátricos. Como você já viu, nos primeiros anos o desenvolvimento de psicofármacos era um processo de tentativa e erro. Novas drogas eram testadas em populações de pacientes e rapidamente comercializadas para um público crédulo, muitas vezes antes que se descobrisse sua ineficácia para o propósito original.

As coisas mudaram. Os testes com drogas experimentais em seres humanos e sua subsequente liberação para venda são estritamente fiscalizados por agências governamentais.

O processo de adquirir permissão do governo para comercializar um novo psicofármaco começa com a síntese de uma droga, passa pelo desenvolvimento de procedimentos para sintetizá-la de maneira econômica e pela coleta de evidências de sujeitos não-humanos, mostrando que a droga provavelmente é segura para o consumo humano e tem benefícios terapêuticos potenciais. Esses passos iniciais levam muito tempo – pelo menos cinco anos – e somente se as evidências forem suficientemente promissoras, é concedida permissão para que comecem os testes clínicos. Os testes clínicos são estudos conduzidos em seres humanos para avaliar a eficácia terapêutica de uma droga ou de outro tratamento que ainda não foi testado. Todo esse processo está resumido na Tabela 18.2.

Esta seção final do capítulo está concentrada no processo de condução de testes clínicos. Mas antes que comecemos, quero enfatizar o papel crítico desempenhado pela pesquisa em sujeitos não-humanos no desenvolvimento de drogas terapêuticas eficazes para pacientes humanos. Sem uma base sólida de pesquisa comparativa, é extremamente difícil obter permissão governamental para começar os testes clínicos.



Testes clínicos: as três fases

Uma vez obtida a aprovação das agências governamentais adequadas, os testes clínicos de uma nova droga com potencial terapêutico podem começar. Eles são conduzidos em três fases distintas: (1) a triagem de segurança, (2) o estabelecimento do protocolo de teste e (3) os testes finais (ver Zivin, 2000).

TRIAGEM DE SEGURANÇA ■ O propósito da primeira fase de um teste clínico é determinar se a droga é segura para uso humano. Em caso afirmativo, determina-se quanto da droga pode ser tolerado. A administração para seres humanos pela primeira vez sempre é um processo arriscado, pois não há como saber com certeza como eles irão responder a ela. Os sujeitos na fase 1 normalmente são voluntários saudáveis remunerados. Os testes clínicos da fase 1 sempre começam com pequenas injeções, aumentadas gradualmente à medida que os testes avançam. As reações dos sujeitos são meticulosamente monitorizadas e, uma vez que reações adversas fortes sejam observadas, a fase 1 é encerrada. Em geral, necessita-se de um ano e meio e 10 milhões de dólares para completar a fase 1.

ESTABELECIAMENTO DO PROTOCOLO DE TESTE ■ O propósito da segunda fase do teste clínico é estabelecer o protocolo – as condições sob as quais os testes finais podem proporcionar resultado claro. Por exemplo, na fase 2, os pesquisa-

Tabela 18.2 Fases do desenvolvimento de uma droga

TEMPO		PESQUISA BÁSICA	
Pelo menos 5 anos	Descoberta da droga, desenvolvimento de métodos eficientes de síntese e testes com modelos animais		
Em torno de 1 ano	Solicitação para começar testes clínicos e revisão da pesquisa básica pela agência governamental		
		TESTES CLÍNICOS HUMANOS	CUSTO
Em torno de 1,5 ano	Fase 1 Triagem de segurança e descoberta da dose máxima segura		Cerca de 10 milhões de dólares
Em torno de 2 anos	Fase 2 Estabelecimento das doses mais eficazes e do tempo de tratamento		Cerca de 20 milhões de dólares
Em torno de 3,5 anos	Fase 3 Demonstrações claras de que a droga é terapêutica		Cerca de 45 milhões de dólares
Em torno de 1,5 ano	Solicitação para começar a comercialização e revisões de testes clínicos pela agência governamental		
VENDA AO PÚBLICO			
Contínuo	Recuperação dos custos de desenvolvimento e monitorização contínua da segurança da droga		

Fonte: adaptada de Zivin (2000).

dores esperam descobrir quais doses têm mais probabilidade de eficácia do ponto de vista terapêutico, com que frequência elas devem ser administradas, por quanto tempo elas devem ser administradas para terem efeito terapêutico, que benefícios provavelmente ocorrem e quais pacientes poderão ser beneficiados. Os testes da fase 2 são conduzidos em pacientes que sofrem do transtorno-alvo e incluem *grupos-controle com placebo* (grupos de sujeitos que recebem uma substância-controle em vez da droga) e seus delineamentos são *duplo-cegos* – ou seja, eles são conduzidos de forma que nem os pacientes e nem o médico que interage com eles saibam qual tratamento (droga ou placebo) cada paciente está recebendo. Normalmente, são necessários dois anos e 20 milhões de dólares para completar a fase 2.

OS TESTES FINAIS ■ A fase 3 de um teste clínico é um estudo duplo-cego controlado por placebos em grande número – muitos milhares – de pacientes que sofrem do transtorno-alvo. O delineamento dos testes da fase 3 se baseia nos resultados da fase 2, de modo que é provável que os testes finais demonstrem os efeitos terapêuticos positivos, se eles existirem. O primeiro teste da fase final frequentemente não é conclusivo, mas se for promissor, um segundo teste apoiado em um protocolo redelineado pode ser conduzido. Na maioria dos casos são necessários dois testes bem-sucedidos independentes para convencer as agências fiscalizadoras governamentais. Em um teste bem-sucedido, os efeitos benéficos são substancialmente maiores do que os efeitos

colaterais adversos. A duração típica da fase final de teste é de cerca de três anos e meio e o custo é de 45 milhões de dólares.

■ Aspectos controversos dos testes clínicos

O processo de testes clínicos não está livre de controvérsias, como fica claro nos principais focos de críticas e debate apresentados a seguir (Zivin, 2000).

EXIGÊNCIAS DE CONTROLES DUPLO-CEGOS COM PLACEBO ■ Na maioria dos testes clínicos, os pacientes são divididos de forma aleatória em grupos que recebem a droga ou placebos e que não sabem ao certo qual tratamento estão recebendo (ver Woods e cols., 2001). Assim, alguns pacientes, cuja única esperança de recuperação pode ser o tratamento experimental mais recente, irão, sem saber, receber o placebo. As empresas farmacêuticas e as agências governamentais reconhecem que isso é verdade, mas argumentam que não há como se ter evidências convincentes de que o tratamento experimental é eficaz até que um teste duplo-cego controlado com placebo seja concluído. Como os transtornos psiquiátricos, muitas vezes, melhoram após o paciente tomar um placebo, um procedimento duplo-cego controlado com placebo é essencial na avaliação de qualquer psicofármaco.



A NECESSIDADE DE PLACEBOS ATIVOS ■ O teste duplo-cego controlado com placebos parece perfeito para os testes clínicos, mas não é (ver Salamone, 2000). Em doses terapêuticas, muitas drogas têm efeitos colaterais óbvios para as pessoas que as tomam; assim, os sujeitos de estudos que recebem a droga conseguem ter certeza de que não estão no grupo-placebo. Esse



conhecimento pode contribuir muito para os efeitos positivos, independentemente de qualquer efeito terapêutico real. Dessa forma, atualmente se reconhece que um placebo ativo é melhor do que um placebo inerte para ser usado como droga-controle. Os **placebos ativos** são drogas-controle que não têm efeito terapêutico, mas produzem efeitos colaterais semelhantes aos produzidos pela droga sob avaliação.

DURAÇÃO DE TEMPO NECESSÁRIA ■ Os pacientes que buscam desesperadamente novos tratamentos ficam frustrados com a quantidade de tempo necessária para os testes clínicos. Assim, os pesquisadores, as empresas farmacêuticas e as agências



governamentais lutam para acelerar o processo de avaliação, mas sem sacrificar a qualidade dos procedimentos para proteger os pacientes de tratamentos ineficazes.

ASPECTOS FINANCEIROS ■ As empresas farmacêuticas pagam os cientistas, médicos, técnicos, assistentes e pacientes envolvidos em testes de drogas. Considerando os milhões que elas gastam e o fato de que apenas 20% das drogas candidatas que entram na fase 1 de teste obtêm aprovação final (Zivin, 2000), não é de surpreender que as empresas fiquem ansiosas



para recuperar seus custos. Em vista dessa pressão, muitos questionam a imparcialidade dos que conduzem os testes. Os próprios cientistas, com frequência, reclamam que as empresas farmacêuticas os fazem assinar acordos que os proíbem de publicar ou discutir os achados negativos sem o consentimento da empresa patrocinadora.

■ A eficácia dos testes clínicos

Apesar da controvérsia que cerca o processo dos testes clínicos, não existe dúvida de que ele funcione.

Uma história longa e desanimadora fala de charlatões que fazem promessas infundadas e tiram vantagem das pessoas no momento em que elas são menos capazes de cuidar de si mesmas. O processo dos testes clínicos é o método mais objetivo já criado para avaliar a eficácia de um tratamento. Ele é caro, lento e necessita de aperfeiçoamentos e de supervisão constantes, mas é confiável. (Zivin, 2000, p. 75)

Certamente, o processo de testes clínicos está longe de ser perfeito. Por exemplo, dúvidas quanto à ética de estudos duplo-cegos controlados com placebo e aleatórios, muitas vezes, são justificadas. Ainda assim, a grande maioria dos que trabalham na área médica e de pesquisa aceita que esses estudos sejam o teste crítico essencial de qualquer terapia nova. Isso é particularmente verdadeiro para psicofármacos, pois os transtornos psiquiátri-

cos, muitas vezes, respondem a tratamentos com placebos. Também, porque a avaliação de sua gravidade é subjetiva e pode ser bastante influenciada pelas expectativas do terapeuta.

Todos concordam que os testes clínicos são caros e demorados demais, mas um especialista responde a essa preocupação da seguinte forma: os testes clínicos podem ser confiáveis, rápidos ou baratos, mas, em determinado teste, somente um dos três é possível (Zivin, 2000). Pense a respeito.

É importante compreender que cada teste clínico é cuidadosamente monitorizado enquanto está sendo conduzido. Sempre que os resultados permitem, o protocolo de pesquisa é alterado para reduzir os custos e o tempo necessário para liberar um tratamento eficaz para os pacientes que necessitam – particularmente para os sujeitos-placebo que participaram dos testes clínicos.

CONCLUSÃO ■ O capítulo e, na verdade, o livro, terminam com o caso de S.B. Ele sofre de transtorno afetivo bipolar. O caso de S.B. é apropriado aqui porque ele se beneficiou muito com o processo de teste clínico e porque seu caso demonstra o valor de uma educação biopsicológica que enfatize o pensamento claro e a importância de assumir a responsabilidade pela própria saúde. Veja bem, S.B. adotou um rumo semelhante ao que você está adotando atualmente. Por isso, as coisas que ele aprendeu na disciplina o ajudaram a conduzir o seu próprio tratamento para um resultado positivo.

O caso de S.B., o estudante de biopsicologia que assumiu o controle

Conheci S.B. quando ele era um aluno do terceiro ano da graduação. Naquele ano, ele estava em minha turma de biopsicologia e ofereceu-se como voluntário para trabalhar em meu laboratório. S.B. é uma pessoa calma, agradável e tímida, que tem um modo desprezioso de ser, mas é bondoso, culto e inteligente, com interesses amplos. Por exemplo, fiquei surpreso ao saber que ele era um artista talentoso e interessava-se por ilustrações médicas, de modo que conversamos muito sobre as ilustrações deste livro.

Fiquei feliz ao descobrir que suas notas confirmavam a impressão positiva que tive dele. Ele tinha as notas mais altas do programa. Além disso, logo ficou claro que ele tinha um “tino” verdadeiro para a pesquisa, e eu o convidei para ser meu orientando na pós-graduação. Ele aceitou e tem sido excepcional. Como você pode ver, tenho muito orgulho dele.

S.B. irá descrever o seu caso para você, em suas próprias palavras. Eu mesmo queria falar sobre ele, para que você tivesse uma visão clara de sua situação. Como você vai descobrir, a visão de S.B. de si mesmo, obscurecida por uma nuvem negra de depressão, muitas vezes tem pouca relação com a realidade.

Quando era aluno da graduação, eu sofria de depressão. Embora a minha medicação melhorasse as coisas um pouco, eu ainda me sentia estúpido, detestado e perseguido. Havia alguns pontos posi-

tivos em meus anos da graduação. O Dr. Pinel era muito bom para mim, e eu gostava de seu curso. Ele sempre enfatizava que a parte mais importante de sua disciplina era aprender a ser um pensador independente, e eu ficava impressionado com o modo como ele conseguiu diagnosticar o seu próprio tumor cerebral. Na época, eu não compreendia o quanto essas aulas seriam importantes.

Alguns meses após começar a pós-graduação, minha depressão tornou-se tão grave que eu não conseguia funcionar. Minha psiquiatra me aconselhou a tirar uma licença. Aceitei o seu conselho. Retornei alguns meses depois, cheio de antipsicóticos e antidepressivos, quase incapaz de “segurar a barra”.

Você pode ver como fiquei feliz dois anos depois, quando comecei a sair dela. Ocorreu-me que eu me sentia melhor do que jamais havia sentido. Minha produtividade e minha criatividade aumentaram. Eu lia, escrevia e desenhava e novas idéias para experimentos inundavam a minha cabeça. As coisas iam tão bem que notei que estava dormindo duas ou três horas por noite. O meu cérebro estava tão energizado que os meus amigos, às vezes, imploravam para que eu falasse mais devagar para que eles conseguissem acompanhar o que eu estava dizendo.

Porém, minha euforia logo chegou a um final repentino. Eu ainda estava energético e criativo, mas o conteúdo das minhas idéias havia mudado. Minha consciência estava novamente dominada por sentimentos de inferioridade, estupidez e perseguição. A idéia do suicídio era uma companhia constante.

Como último recurso, liguei para a minha psiquiatra e ela, quando me viu, internou-me imediatamente. Meu diagnóstico foi de transtorno afetivo bipolar, com um *episódio misto*. Como ela

explicou, os episódios mistos são estados de transição entre a mania e a depressão e são associados a altas taxas de suicídio.

Bastante sedado, dormi pela maior parte da semana. Quando acordei de meu estupor, dois psiquiatras residentes informaram-me de que eu tomaria um estabilizador de humor e que provavelmente deveria tomá-lo pelo resto da minha vida. Duas coisas me deixaram desconfortável. Em primeiro lugar, muitos pacientes na ala estavam tomando essa droga e pareciam zumbis bêbados. Em segundo, muitos médicos pareciam saber menos sobre a droga e os seus mecanismos do que eu mesmo sabia. Portanto, solicitei que eles me dessem acesso à biblioteca do hospital para que eu aprendesse sobre o meu transtorno e a droga. De fato, eu estava “dando uma de Pinel”.

Fiquei impressionado com o que descobri. A droga favorita dos residentes havia mostrado vários meses antes não ser mais eficaz do que um placebo ativo para o tratamento do transtorno afetivo bipolar. Além disso, uma nova droga que recentemente havia terminado os testes clínicos estava se mostrando bastante eficaz e com poucos efeitos colaterais.

Quando confrontei meus psiquiatras com as evidências, eles ficaram chocados e concordaram em receitar a droga nova. Atualmente, sinto-me bem e estou adorando a pós-graduação. Ainda acho difícil acreditar que tive coragem suficiente para questionar meus médicos e receitar para mim mesmo. Nunca imaginei que as lições aprendidas com este livro teriam um impacto tão positivo na minha vida. Fico feliz em contar a minha história e espero que você se beneficie com ela.

Temas



Todo este capítulo se concentrou em transtornos psiquiátricos. Portanto, não é de surpreender que o tema das implicações clínicas tenha predominado. Entretanto, os outros três temas do livro também receberam uma cobertura substancial.

O tema da reflexão sobre a biopsicologia surgiu durante as discussões das diferenças entre os transtornos psiquiátricos e neuropsicológicos e sobre as razões pelas quais estudos *post mortem* de pacientes típicos do transtorno de Tourette são raros. O tema da reflexão sobre a biopsicologia também surgiu várias vezes durante a descrição de testes clínicos.

O tema da neurociência cognitiva surgiu na discussão de estudos de imagens cerebrais funcionais de transtornos afeti-

Revisitados

vos, transtornos de ansiedade e do transtorno de Tourette. Estudos de imagem cerebral funcional foram importantes no estudo desses transtornos específicos, pois não foram identificados correlatos estruturais.

O tema da perspectiva evolucionista surgiu duas vezes: na seção sobre os modelos animais de transtornos da ansiedade e na discussão do importante papel desempenhado pela pesquisa com sujeitos não-humanos para obter autorização oficial para iniciar testes clínicos humanos.

NO CD



Procurando mais informações sobre os tópicos deste capítulo? Para leituras adicionais recomendadas, veja *Hard Copy* do Capítulo 18.

On-line



- <http://lexington-on-line.com/naf.html> A página da National Anxiety Foundation proporciona uma visão geral de transtornos relacionados com a ansiedade e inclui *links* para *sites* relacionados.
- <http://www.mhsource.com/narsad/> Esta é a página da National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression, que

inclui descrições precisas e fáceis de ler desses importantes transtornos psiquiátricos.

- <http://www.sciam.com/1998/0698issue/0698nemeroff.html> Neste artigo da *Scientific American*, o Dr. Charles Nemeroff discute a neurobiologia da depressão.

Pense a respeito

1. Os erros, muitas vezes, desempenham papel importante no progresso científico. Discuta isso em relação ao desenvolvimento de drogas para o tratamento de transtornos psiquiátricos.
2. O mecanismo pelo qual um transtorno é aliviado não é necessariamente oposto ao mecanismo que o causa. Discuta isso em relação às evidências em favor das atuais teorias da esquizofrenia, da depressão e da ansiedade.
3. Discuta o modelo da diátese-estresse dos transtornos psicológicos. Projete um experimento para testar o modelo.
4. Julgue as pessoas pelo que elas fazem, e não pelo que elas dizem. Discuta esta recomendação em relação ao transtorno de Tourette.
5. O transtorno de Tourette é um transtorno do observador. Explique e discuta.
6. Os testes clínicos não são mais do que burocracia governamental excessiva. A prescrição de drogas deve ser deixada inteiramente a critério dos médicos. Discuta.

NO CD

Estudando para um exame? Experimente os *Practice Tests* do Capítulo 18.



Palavras-chave

- | | | | |
|--------------------------------------|--|---|--|
| Agorafobia (p. 483) | Efeito queijo (p. 479) | Reserpina (p. 474) | Transtornos obsessivo-compulsivos (p. 482) |
| Ansiedade (p. 482) | Fenotiazinas (p. 476) | Testes clínicos (p. 486) | <i>Up-regulation</i> (p. 480) |
| Antagonista (p. 475) | Haloperidol (p. 476) | Tiques (p. 484) | |
| Antidepressivos tricíclicos (p. 479) | Imipramina (p. 479) | Transtorno afetivo bipolar (p. 479) | |
| Benzodiazepínicos (p. 483) | Inibidores de monoaminoxidase (IMAOs) (p. 479) | Transtorno afetivo unipolar (p. 479) | |
| Butirofenonas (p. 476) | Iproniazida (p. 479) | Transtorno de ansiedade (p. 482) | |
| Clorpromazina (p. 474) | Lítio (p. 479) | Transtorno de ansiedade generalizada (p. 482) | |
| Clozapina (p. 477) | Mania (p. 478) | Transtorno de pânico (p. 482) | |
| Depressão (p. 478) | Neurolépticos (p. 476) | Transtorno psiquiátrico (p. 472) | |
| Depressão endógena (p. 479) | Placebos ativos (p. 488) | Transtornos fóbicos ansiosos (p. 482) | |
| Depressão reativa (p. 479) | Prozac (p. 480) | | |
| Diátese (p. 480) | | | |

NO CD

Precisa de ajuda para estudar as palavras-chave deste capítulo? Veja os lembretes eletrônicos do Capítulo 18.





Epílogo

Sinto-me aliviado por estar terminando a edição que comecei há quase dois anos. Anima-me também a perspectiva de conseguir falar para tantos estudantes como você por intermédio desta edição e de seu CD. Você também deve se sentir aliviado por estar terminando o livro. Ainda assim, espero que sinta um pouco de pena pelo nosso tempo juntos estar acabando.

Como bons amigos, compartilhamos bons e maus momentos. Compartilhamos a alegria e admiração de Rhonda, a caixa habilidosa; o time de basquete dos Nads; pessoas que raramente dormem; o pressuposto de que as mulheres são mulheres e os homens são homens; os pacientes *split brain*; e os transplantes cerebrais. Porém, também fomos tocados por muitas tragédias pessoais: por exemplo, as vítimas da doença de Alzheimer e o envenenamento por MPTP; o fuzileiro naval perdido; H.M., o homem que confundiu a esposa com um chapéu; o professor P., o biopsicólogo que experimentou a cirurgia cerebral pelo outro lado da faca; e seu aluno de pós-graduação, S.B., que conduziu o seu próprio tratamento. Agradeço por permitir que eu compartilhasse *Biopsicologia* com você. Espero que tenha sido uma experiência enriquecedora.

Nossas experiências mútuas transcenderam o espaço e o tempo. Neste exato momento, estou sentando à frente de minha escrivaninha olhando o jardim e o Oceano Pacífico, enquanto os tentilhões comemoram o final desta edição e a primeira onda de flores da primavera com o seu canto. São 10 horas da manhã de sábado, 13 de abril de 2002. Onde e quando está você?



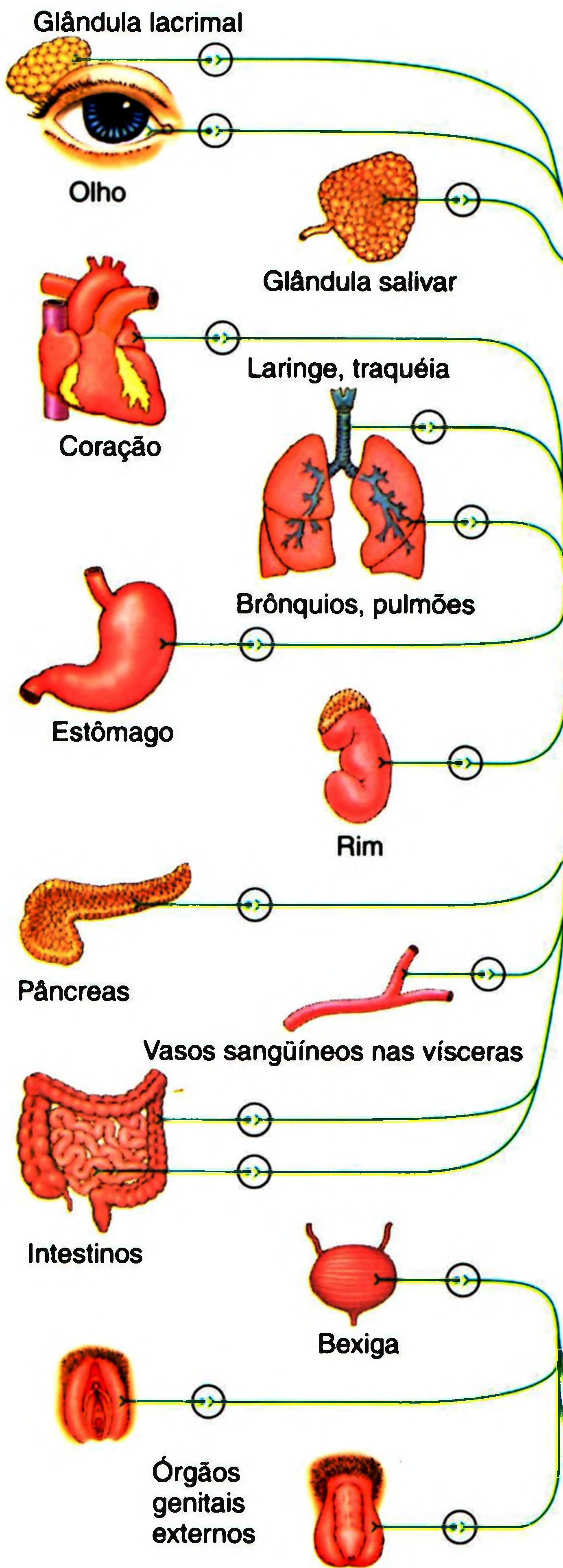
Apêndices

Apêndice I	O sistema nervoso autônomo
Apêndice II	Funções dos neurônios simpáticos e parassimpáticos
Apêndice III	Os nervos cranianos
Apêndice IV	Funções dos nervos cranianos
Apêndice V	Núcleos do tálamo
Apêndice VI	Núcleos do hipotálamo
Apêndice VII	Alguns dos peptídeos encontrados nos neurônios de mamíferos
Apêndice VIII	Fases do ciclo menstrual humano

Apêndice I

O sistema nervoso autônomo

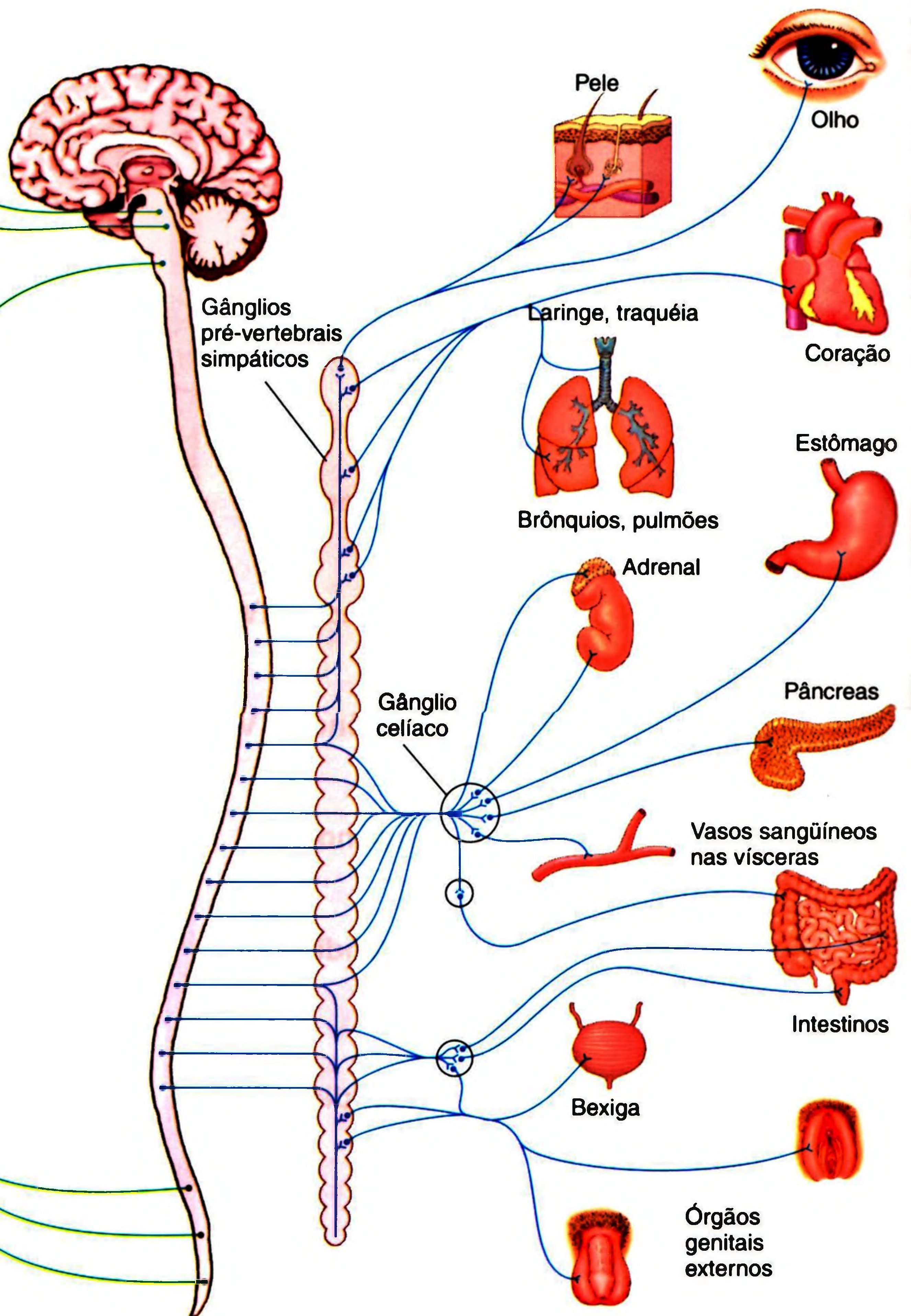
Vias parassimpáticas



Nervos parassimpáticos

- Nervos pré-ganglionares
- Nervos pós-ganglionares

Vias simpáticas



Nervos simpáticos

- Nervos pré-ganglionares
- Nervos pós-ganglionares

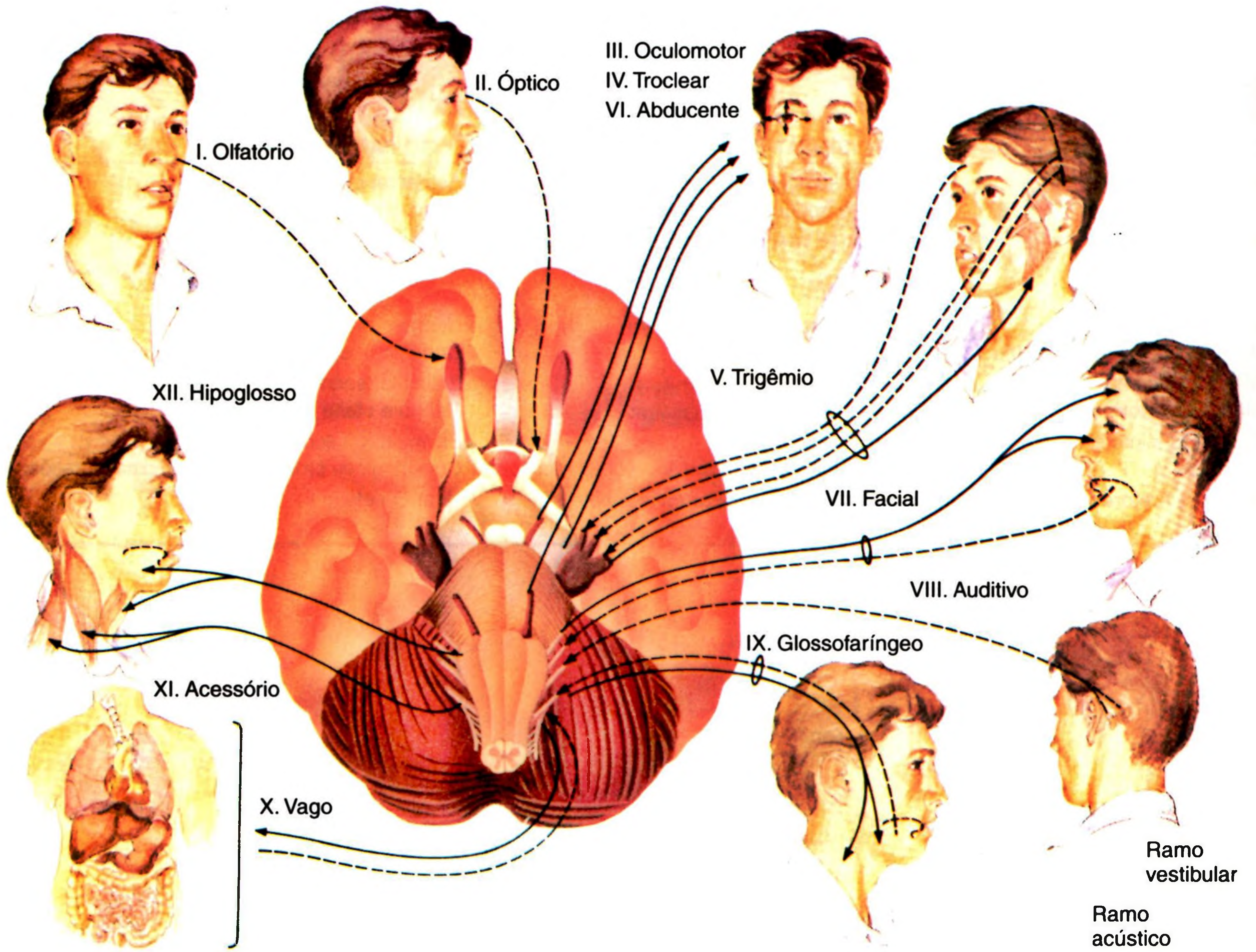
Apêndice II

Funções dos neurônios simpáticos e parassimpáticos

ÓRGÃO	EFEITO SIMPÁTICO	EFEITO PARASSIMPÁTICO
Glândula salivar	Reduzir a secreção	Aumentar a secreção
Coração	Aumentar a frequência cardíaca	Reduzir a frequência cardíaca
Vasos sanguíneos	Constringir os vasos sanguíneos na maioria dos órgãos	Dilatar os vasos sanguíneos em alguns órgãos
Pênis	Ejaculação	Ereção
Músculos radiais da íris	Dilatar a pupila	Nenhum efeito
Músculos do esfíncter da íris	Nenhum efeito	Constringir as pupilas
Glândula lacrimal	Nenhum efeito	Estimular secreção
Glândula sudorípara	Estimular a secreção	Nenhum efeito
Estômago e intestino	Nenhum efeito	Estimular a secreção
Pulmões	Dilatar os bronquíolos; inibir secreções mucosas	Constringir os bronquíolos; estimular secreções mucosas
Músculos eretores dos pêlos	Deixar os pêlos eretos e arrepiar a pele	Nenhum efeito

Apêndice III

Os nervos cranianos



Apêndice IV

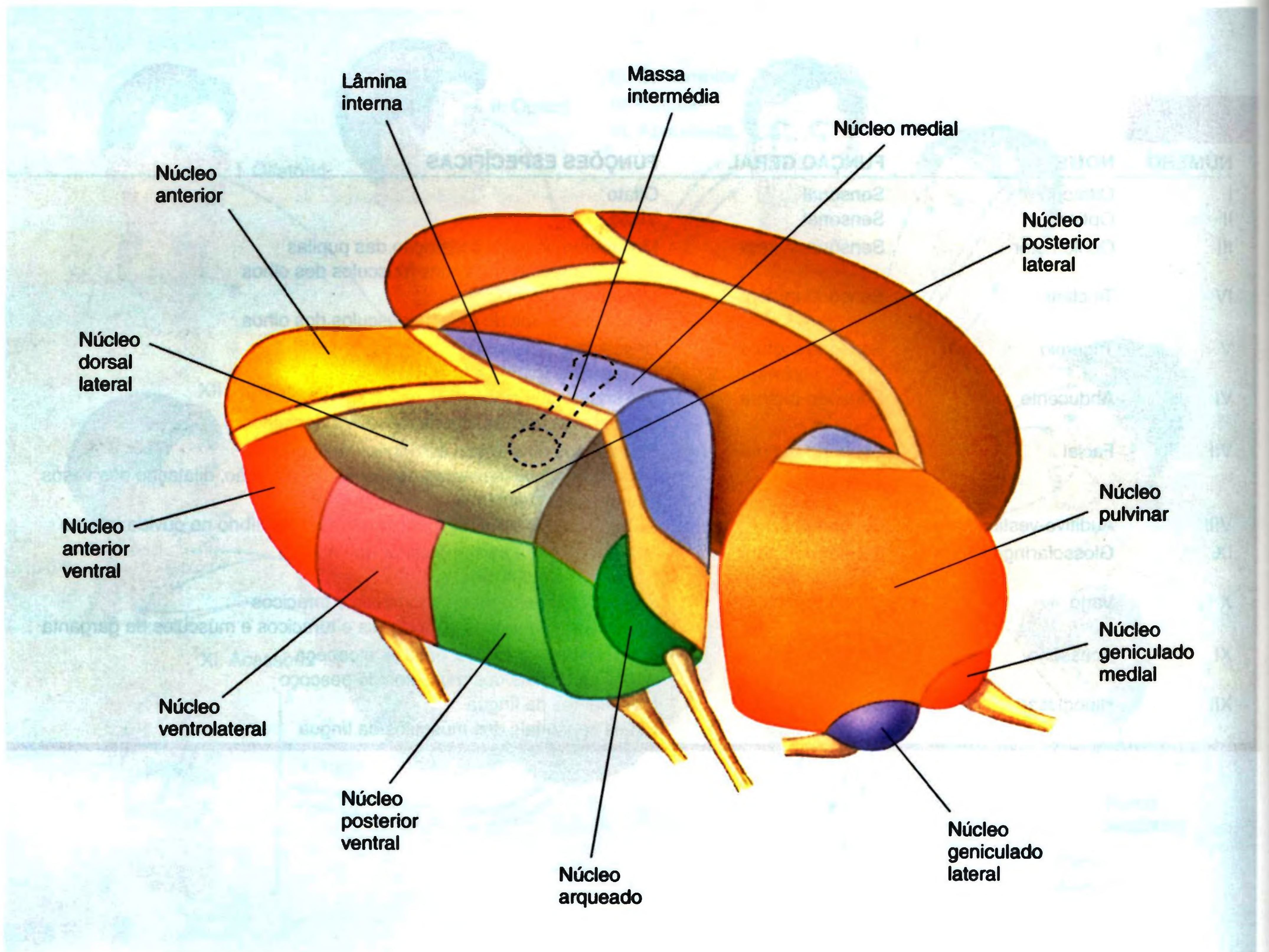
Funções dos nervos cranianos

NÚMERO	NOME	FUNÇÃO GERAL	FUNÇÕES ESPECÍFICAS
I	Olfatório	Sensorial	Olfato
II	Óptico	Sensorial	Visão
III	Oculomotor	Sensório-motora	Movimento ocular e constrição das pupilas Sinais sensoriais de alguns músculos dos olhos
IV	Troclear	Sensório-motora	Movimento ocular Sinais sensoriais de alguns músculos dos olhos
V	Trigêmio	Sensório-motora	Sensações faciais Mastigação
VI	Abducente	Sensório-motora	Movimento dos olhos Sinais sensoriais de alguns músculos dos olhos
VII	Facial	Sensório-motora	Paladar nos dois terços anteriores da língua Expressão facial, secreção de lágrimas, salivação, dilatação dos vasos sanguíneos cranianos
VIII	Auditivo-vestibular	Sensorial	Audição; sinais sensoriais dos órgãos do equilíbrio no ouvido interno
IX	Glossofaríngeo	Sensório-motora	Paladar da terça parte posterior da língua Salivação, Deglutição
X	Vago	Sensório-motora	Sensações dos órgãos abdominais e torácicos Controle sobre órgãos abdominais e torácicos e músculos da garganta
XI	Acessório	Sensório-motora	Movimento do pescoço, ombros e cabeça Sinais sensoriais dos músculos do pescoço
XII	Hipoglosso	Sensório-motora	Movimentos da língua Sinais sensoriais dos músculos da língua



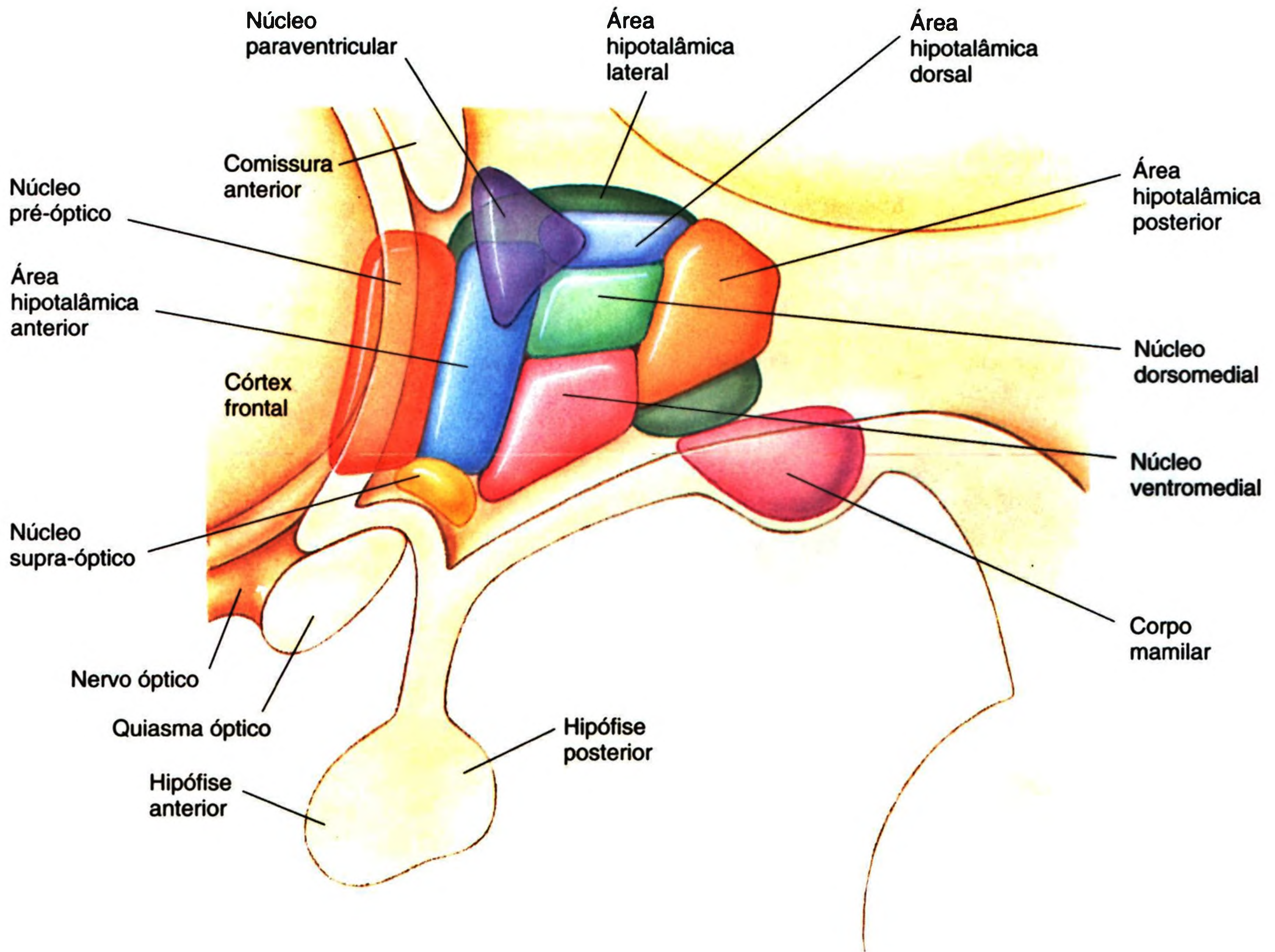
Apêndice V

Núcleos do tálamo



Apêndice VI

Núcleos do hipotálamo



Apêndice VII

Alguns dos peptídeos encontrados nos neurônios de mamíferos

Principais neuropeptídeos

Peptídeos da hipófise

Corticotropina
Hormônio do crescimento
Lipotropina
Hormônio α -melanócito
estimulante
Ocitocina
Prolactina
Vasopressina

Peptídeos dos intestinos

Colecistoquinina
Gastrina
Motilina
Polipeptídeo pancreático
Secretina
Substância P
Polipeptídeo intestinal
vasoativo

Peptídeos variados

Angiotensina
Bombesina
Bradiquinina
Carnosina
Glucagon
Insulina
Neuropeptídeo Y
Neurotensina
Proctolina

Peptídeos hipotalâmicos

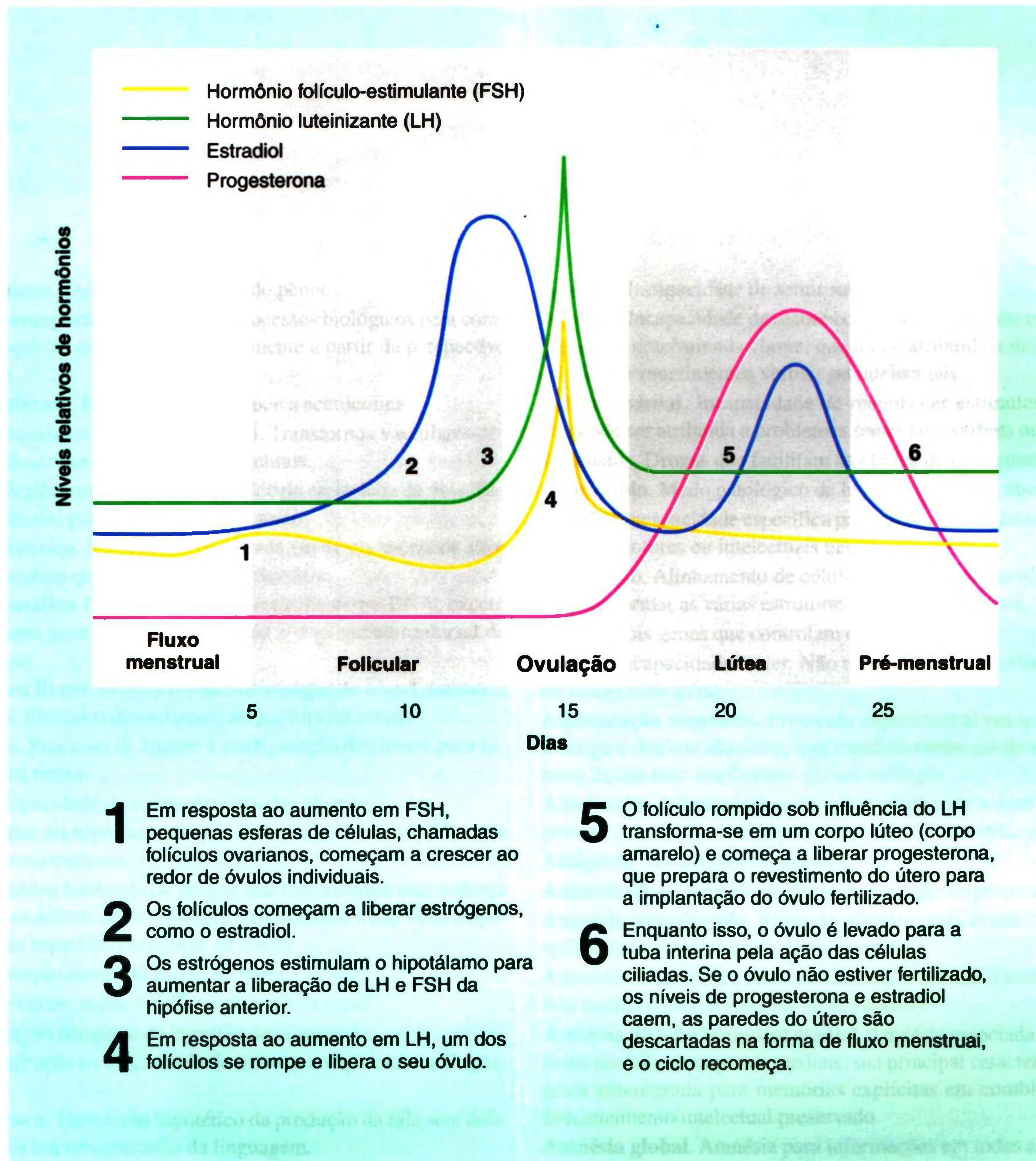
Hormônio liberador de hormônio
luteinizante
Somatostatina
Hormônio liberador de tirotrópina

Endorfinas

Dinorfina
 β -endorfina
Encefalina Met
Encefalina Leu

Apêndice VIII

Fases do ciclo menstrual humano





Glossário

Ablação peniana. Destruição accidental do pênis.

Abordagem comparativa. Estudo de processos biológicos pela comparação de espécies diferentes – normalmente a partir da perspectiva evolucionista.

Acetilcolinesterase. Enzima que decompõe a acetilcolina.

Acidentes vasculares cerebrais (AVCs). Transtornos vasculares-cerebrais repentinos que causam lesões cerebrais.

Ácido desoxirribonucléico (DNA). Molécula espiralada de dois filamentos de material genético; um cromossomo.

Ácido fenilpirúvico. Substância encontrada em níveis anormais altos na urina de pessoas que sofrem de fenilcetonúria.

Ácido ribonucléico (RNA). Molécula semelhante ao DNA, exceto por possuir uma base nucleotídica uracila e uma estrutura dorsal de fosfato e ribose.

Ácidos graxos livres. Principal fonte de energia do corpo durante a fase de jejum; liberados dos estoques de gordura do corpo.

Acomodação. Processo de ajustar a configuração das lentes para focar imagens na retina.

Acuidade. Capacidade de ver os detalhes dos objetos.

Adeno-hipófise ou hipófise anterior. Parte da glândula hipófise que libera hormônios trópicos.

Adictos. Usuários habituais de drogas que continuam a usar a droga apesar dos seus efeitos adversos sobre a sua saúde e a sua vida, e apesar de esforços repetidos para parar de usá-la.

Adipsia. Cessação completa do ato de beber.

Adrenal. Ver córtex supra-renal e medula supra-renal.

Afagia. Cessação completa da ingestão de alimentos.

Afasia. Perturbação na capacidade de usar ou compreender a linguagem.

Afasia de Broca. Transtorno hipotético da produção da fala sem déficits associados em compreensão da linguagem.

Afasia de condução. Afasia que se acredita resultar de lesões na via neural entre as áreas de Broca e de Wernicke.

Afasia de Wernicke. Transtorno hipotético da compreensão da linguagem sem déficits associados na produção da fala.

Afasia global. Eliminação quase total de todas as capacidades relacionadas com a linguagem.

Ageusia. Incapacidade de sentir sabores.

Agnosia. Incapacidade de reconhecer conscientemente estímulos sensoriais de determinada classe, que não é atribuída a déficit sensorial ou a comprometimentos verbais ou intelectuais.

Agnosia visual. Incapacidade de reconhecer estímulos visuais que não pode ser atribuída a problemas sensoriais, verbais ou intelectuais.

Agonistas. Drogas que facilitam os efeitos de um neurotransmissor.

Agorafobia. Medo patológico de lugares públicos e abertos.

Agrafia. Incapacidade específica para escrever. Não resulta de déficits visuais, motores ou intelectuais gerais.

Agregação. Alinhamento de células durante o desenvolvimento neural para formar as várias estruturas do sistema nervoso.

Alelos. Dois genes que controlam o mesmo traço.

Alexia. Incapacidade de ler. Não resulta de déficits visuais, motores ou intelectuais gerais.

Alimentação simulada. Protocolo experimental em que um animal mastiga e deglute alimento, que imediatamente sai de seu corpo por meio de um tubo implantado em seu esôfago.

Alucinações hipnagógicas. Estados vívidos de sonho que algumas pessoas ocasionalmente experimentam enquanto estão adormecendo.

Amígdala. Ver corpo amigdalóide.

Aminoácidos. Os produtos da decomposição de proteínas.

Amnésia anterógrada. Perda de memória para eventos que ocorrem após o dano cerebral que induziu amnésia.

Amnésia diencefálica medial. Amnésia associada a lesões no diencéfalo medial (como a amnésia de Korsakoff).

Amnésia do lobo temporal medial. Amnésia associada a lesões bilaterais nos lobos temporais mediais; sua principal característica é a amnésia anterógrada para memórias explícitas em combinação com o funcionamento intelectual preservado.

Amnésia global. Amnésia para informações em todas as modalidades sensoriais.

Amnésia pós-traumática. Amnésia produzida por uma lesão externa na cabeça (golpe na cabeça que não penetre no crânio).

Amnésia retrógrada. Perda de memória para informações aprendidas antes de uma lesão cerebral que induz amnésia.

Analgésicos. Drogas que reduzem a dor.

Análise de Fourier. Procedimento matemático para decompor uma forma de onda complexa (como um sinal de EEG) em ondas senoidais componentes de frequências variadas.

Análise fonológica. Análise de linguagem relacionada com os sons.

Análise gramatical. Análise de uma linguagem em termos das regras de estrutura de suas sentenças.

Análise semântica. Análise de uma linguagem relacionada com o significado.

Análogo. Que possui estrutura semelhante por causa de evolução convergente (por exemplo, a asa de uma ave e a asa de uma abelha são análogas).

Andrógenos. Classe de hormônios esteróides que inclui a testosterona.

Androstenediona. Andrógeno adrenal que desencadeia o crescimento de pêlos pubianos e axilares em mulheres.

Aneurisma. Dilatação patológica, semelhante a um balão, que se forma na parede de um vaso sanguíneo em um ponto onde a elasticidade da parede do vaso está deficiente.

Anfetamina. Droga estimulante cujos efeitos são semelhantes aos da cocaína.

Anfíbios. Espécies que passam sua fase larval na água e sua fase adulta na terra.

Angiografia cerebral. Técnica de raio X de contraste para visualizar o sistema circulatório cerebral por meio da infusão de contrastes radiopacos em uma artéria cerebral.

Anorexia nervosa. Transtorno alimentar caracterizado por medo patológico da obesidade, resultando em perda de peso que ameaça a saúde.

Anosmia. Incapacidade de sentir cheiro.

Anosognosia. Incapacidade comum em pacientes neurológicos de reconhecer os próprios sintomas.

Ansiedade. Medo que persiste na ausência de ameaça direta.

Antagonistas. Drogas que inibem os efeitos de um neurotransmissor.

Anterior. Extremidade próxima à cabeça de um vertebrado.

Anticorpos. Proteínas que se ligam especificamente a antígenos na superfície de microrganismos invasores e, assim, promovem a destruição dos microrganismos.

Antidepressivos tricíclicos. Drogas com ação antidepressiva e estrutura de três anéis.

Antígeno H-Y. Hormônio protéico que estimula as células da porção medular das gônadas primordiais a proliferar e se transformar em testículos.

Antígenos. Proteínas localizadas na superfície de células que as identificam como pertencentes ao organismo ou estranhas.

Apnéia do sono. Condição em que o sono é perturbado repetidamente por interrupções momentâneas na respiração.

Apoptose. Morte celular induzida ativamente por programas genéticos; morte celular programada.

Apraxia. Transtorno em que os pacientes têm grande dificuldade para realizar movimentos fora do contexto quando lhes é solicitado, mas conseguem realizá-los espontaneamente em situações naturais.

Aprendizagem. Capacidade do cérebro de mudar em resposta a sua experiência.

Aptidão. Capacidade de um organismo sobreviver e contribuir com seus genes para a próxima geração.

Aqueduto cerebral. Estreito canal que liga o terceiro e o quarto ventrículos.

Área de Wernicke. Área do córtex temporal esquerdo que Wernicke supôs ser o centro da compreensão da linguagem.

Área motora do cíngulo. Duas áreas do córtex motor secundário localizadas no córtex do giro do cíngulo de cada hemisfério.

Área motora suplementar. Área do córtex motor secundário contida na fissura longitudinal.

Área pré-óptica medial. Área do hipotálamo que inclui os núcleos sexualmente dimórficos e que desempenha papel fundamental no controle do comportamento sexual masculino.

Área tegmentar ventral. Núcleo do mesencefálico do sistema mesotelencefálico dopaminérgico importante fonte da via mesocorticolímbica.

Aromatização. Processo químico pelo qual a testosterona é convertida em estradiol.

Arteriosclerose. Condição em que os vasos sanguíneos são bloqueados pelo acúmulo de depósitos de gordura em suas paredes.

Aspiração. Técnica de lesão em que o tecido é retirado por aspiração por meio da ponta de uma pipeta de vidro.

Assomatognosia. Deficiência no reconhecimento de partes do próprio corpo produzida por lesões cerebrais.

Astereognosia. Dificuldade em reconhecer objetos pelo toque não atribuída a déficit sensorial simples ou a diminuição na capacidade intelectual geral.

Astrócitos. Grandes células gliais em forma de estrelas, que proporcionam a matriz de apoio para os neurônios do sistema nervoso central e que supostamente influem na transferência de moléculas do sangue para os neurônios do SNC.

Ataxia. Perda da coordenação motora.

Atenção seletiva. Capacidade de concentrar-se em um pequeno subconjunto de vários estímulos recebidos ao mesmo tempo.

Atlas estereotáxico. Mapa tridimensional do cérebro para determinar coordenadas para a cirurgia estereotáxica.

Atropina. Bloqueador de receptores nas sinapses colinérgicas muscarínicas.

Aumento de contraste. Aumento da percepção de contornos.

Auras epilépticas. Sintomas psicológicos que precedem o começo de uma convulsão.

Autismo. Transtorno do desenvolvimento neurológico caracterizado por (1) capacidade reduzida de interpretar as emoções e intenções de outras pessoas, (2) capacidade reduzida de interações sociais e comunicação, e (3) preocupação com um único assunto ou atividade.

Auto-estimulação intracraniana. Execução repetida de uma resposta que produz estimulação elétrica em determinados locais do cérebro.

Auto-radiografia. Técnica de fotografar cortes cerebrais expostos a substâncias marcadas com radioatividade, de modo que as regiões de alta absorção fiquem visíveis nesses cortes.

Auto-receptores. Receptores frequentemente localizados na membrana pré-sináptica que são sensíveis ao próprio neurotransmissor do neurônio.

Aversão condicionada a sabores. Aversão desenvolvida por animais ao sabor de alimentos cujo consumo foi seguido de um mal-estar.

Barreira hematoencefálica. Mecanismo que impede algumas substâncias tóxicas do sangue de penetrarem no tecido nervoso cerebral.

Bases nucleotídicas. Classe de substâncias químicas que inclui adenina, timina, guanina e citosina – constituintes do código genético.

Bastonetes. Receptores visuais que medeiam a visão acromática de baixa acuidade sob condições de pouca iluminação.

Benzodiazepínicos. Classe de agonistas GABAérgicos com propriedades ansiolíticas, sedativas e anticonvulsivantes; drogas como clordiazepóxido (Psicosedin) e diazepam (Valium).

Binocular. Que envolve os dois olhos.

Biopsicologia. Estudo científico da biologia do comportamento.

Bissexual. Sexualmente atraído por membros de ambos os sexos.

Blobs. Colunas de células de duas cores, semelhantes a pinos, são ricas em citocromo oxidase.

Bloqueadores de receptores. Drogas antagonistas que se ligam a receptores pós-sinápticos sem ativá-los e bloqueiam o acesso do neurotransmissor usual.

Bloqueio criogênico. Eliminação temporária da atividade neural em uma área do cérebro pelo resfriamento da área por meio de criossonda.

Bombas de sódio-potássio. Mecanismos de transporte ativo que bombeiam íons Na^+ para fora e íons K^+ para dentro.

Botões gustatórios. Grupos de receptores do paladar.

Bregma. Ponto na superfície do crânio que normalmente serve como ponto de referência em cirurgias estereotáxicas em ratos.

Brotamento colateral. Crescimento de ramificações axônicas de neurônios maduros, normalmente para sítios pós-sinápticos abandonados por neurônios adjacentes que se degeneraram.

Bulbos olfatórios. Primeiros nervos cranianos, que vão principalmente para o corpo amigdalóide e o córtex piriforme.

Bulimia nervosa. Transtorno alimentar caracterizado por ciclos recorrentes de jejuar, comer demais e induzir vômito sem perda de peso importante.

Butirofenonas. Classe de drogas antipsicóticas que se ligam primariamente a receptores D_2 .

Caixa de Mumby. Aparato usado em uma versão para ratos do teste de amostragem não-coincidente com retardo.

Camada de células piramidais. Principal camada de corpos celulares do hipocampo.

Camadas magnocelulares. Camadas dos núcleos geniculados laterais compostas por neurônios grandes; as duas camadas inferiores (também chamadas *camadas M*).

Camadas parvocelulares. Camadas dos núcleos geniculados laterais compostas de neurônios pequenos; as quatro camadas superiores (também chamadas de *camadas P*).

Campo ocular frontal. Pequena área do córtex pré-frontal que influencia o controle dos movimentos oculares.

Campo receptivo. Área (por exemplo, da retina) dentro da qual é possível para o estímulo apropriado influenciar o disparo do neurônio.

Camundongos ob/ob. Camundongos homozigotos para o gene ob mutante; sua gordura corporal não produz leptina e eles se tornam muito obesos.

Camundongos transgênicos. Camundongos nos quais foi introduzido material genético de outra espécie.

Canais iônicos. Poros nas membranas através dos quais passam íons específicos.

Canais iônicos ativados por voltagem. Canais iônicos que abrem e fecham em resposta a mudanças no potencial de membrana

Canais semicirculares. Órgãos receptivos do sistema vestibular.

Canal central. Pequena passagem cheia de fluido cerebrospinal que corre ao longo da coluna vertebral.

Canhotos. Pessoas com preferência pelo uso da mão esquerda.

Cannabis sativa. Nome científico da planta do cânhamo, fonte da maconha.

Cânone de Morgan. Regra segundo a qual a interpretação mais simples possível para um resultado comportamental deve ter precedência.

Cânula. Tubo fino, como uma agulha hipodérmica, implantado no corpo com o propósito de introduzir ou extrair substâncias.

Características ligadas ao sexo. Características influenciadas por genes dos cromossomos sexuais.

Características sexuais secundárias. Características estruturais, além dos órgãos reprodutivos, que distinguem homens de mulheres.

Carrossel. Aparato usado para estudar os efeitos da privação do sono em ratos de laboratório.

Cataplexia. Transtorno caracterizado por perdas repentinas de tônus muscular durante o estado de vigília, frequentes em casos de narcolepsia.

Cegueira de mudança. Dificuldade para perceber mudanças importantes em partes de uma imagem visual, nas quais não se prestou atenção quando as mudanças são introduzidas durante breves interrupções na apresentação da imagem.

Células amácrinas. Uma camada de neurônios da retina cuja função é a comunicação lateral.

Células bipolares. Células localizadas na camada intermédia da retina.

Células ciliadas. Receptores do sistema auditivo.

Células complexas. Neurônios do córtex visual que respondem de forma ótima a estímulos com contornos retilíneos em determinada orientação em qualquer parte do seu campo receptivo.

Células de Betz. Grandes neurônios piramidais do córtex motor primário que fazem sinapse diretamente com neurônios motores espinais, principalmente na medula espinal inferior.

Células de centro. Células que respondem a estímulos luminosos focados no centro de seus campos receptivos com disparos “ligados” e a estímulos luminosos na periferia de seus campos com disparos “desligados”.

Células de centro off. Neurônios que respondem a estímulos luminosos focados no centro de seus campos receptivos com disparos “desligados” e a estímulos luminosos focados na periferia de seus campos com disparos “ligados”.

Células de duas cores oponentes. Neurônios que respondem a diferenças nos comprimentos de onda de luz que estimulam áreas adjacentes do seu campo receptivo.

Células de lugar. Neurônios que desenvolvem campos de lugar – ou seja, que disparam rapidamente quando o sujeito está em determinado local em ambiente de teste familiar.

Células de Schwann. Células-satélite que compõem o extrato mielínico de axônios do SNP e promovem a sua regeneração.

Células estreladas. Pequenos interneurônios corticais em forma de estrela com axônio curtos.

Células ganglionares da retina. Neurônios da retina cujos axônios deixam o globo ocular e formam o nervo óptico.

Células gliais. Células de apoio do sistema nervoso central.

Células gliais radiais. Células gliais do tubo neural apenas durante o período de migração neural; formam matriz ao longo da qual neurônios em desenvolvimento migram.

Células horizontais. Camada de neurônios da retina cuja função é a comunicação lateral.

Células piramidais. Grandes neurônios multipolares corticais com corpo celular em forma de pirâmide, um dendrito apical e um axônio longo.

Células simples. Neurônios do córtex visual que respondem de forma máxima a estímulos de contornos retilíneos em determinada posição e orientação.

Células T. Linfócitos T; linfócitos que se ligam a microrganismos e células que os contêm e, assim, os destroem.

Células-satélite. Células de apoio do sistema nervoso periférico.

Células-tronco. Células em desenvolvimento com potencial de se transformar em vários tipos de células maduras; as células-tronco do sistema nervoso em desenvolvimento podem transformar-se em vários tipos de neurônios ou células gliais.

Cerebelo. Estrutura metencefálica que faz a retenção do condicionamento pavloviano de piscar os olhos.

Cetonas. Produtos da decomposição de gorduras que podem ser usados como fonte de energia para o cérebro quando a glicose está reduzida.

Choque eletroconvulsivante (CEC). Corrente intensa, breve e difusa que induz convulsões, administrada no cérebro por meio de eletrodos grandes conectados ao couro cabeludo.

Ciclo estral. Ciclo de receptividade e não-receptividade sexual apresentado por muitas fêmeas de mamíferos.

Ciclo menstrual. Ciclo feminino regulado por hormônios, caracterizado por crescimento dos folículos, liberação de óvulos, crescimento do revestimento uterino e menstruação.

Ciclos de sono monofásicos. Ciclos de sono que envolvem regularmente apenas um período de sono por dia, normalmente à noite.

Ciclos de sono polifásicos. Ciclos de sono que regularmente envolvem mais de um período de sono por dia.

5-hidroxitriptofano (5-HTP). Precursor da serotonina.

Cirrose. Fibrose, geralmente do fígado.

Citocromo oxidase. Enzima presente em concentrações particularmente altas nas mitocôndrias de células de duas cores oponentes do córtex visual.

Clínico. Relacionado a doença ou tratamento.

Clorpromazina. A primeira droga antipsicótica.

Clozapina. Droga antipsicótica que não produz muitos dos efeitos colaterais dos neurolépticos convencionais e que não tem alta afinidade por receptores D₂.

Cocaína. Potente agonista catecolaminérgico e estimulante que tem alto potencial para gerar dependências.

Cóclea. Estrutura longa em forma de caracol da orelha interna que contém o órgão de Corti e seus receptores auditivos.

Co-contração. A contração simultânea de músculos antagonistas.

Codeína. Ingrediente psicoativo fraco do ópio.

Códon. Grupo de três nucleotídeos consecutivos em um filamento de DNA ou RNA mensageiro; cada códon especifica o aminoácido que deve ser adicionado a uma cadeia de aminoácidos durante a síntese de proteínas.

Coespecíficos. Membros da mesma espécie.

Coexistência. Presença de mais de um neurotransmissor no mesmo neurônio.

Cognição. Processos intelectuais superiores, como o pensamento, a memória, a atenção e o processamento perceptual complexo.

Colecistoquinina (CCK). Peptídeo liberado pelo trato gastrointestinal e que supostamente funciona como sinal de saciedade.

Colículos inferiores. Estruturas do teto que recebem estímulo de entrada auditivo das olivas superiores.

Colunas dorsais. Tratos somatossensoriais que ascendem na porção dorsal da substância branca da medula espinal.

Comissuras cerebrais. Tratos que ligam os hemisférios esquerdo e direito do cérebro.

Comissurotomia. Corte das comissuras cerebrais.

Completamento. Uso automático de informações obtidas de receptores em torno de um ponto cego, ou escotoma, pelo sistema visual, para criar uma percepção da porção da imagem retinal que falta.

Completamento visual. Completamento ou preenchimento de um escotoma pelo cérebro.

Complexo de Golgi. Estruturas encontradas nos corpos celulares e nos botões dos neurônios que envolvem os neurotransmissores e outras moléculas em vesículas.

Comportamentos agressivos. Comportamentos cuja função primária é ameaçar ou ferir outros organismos.

Comportamentos comuns a uma espécie. Comportamentos apresentados da mesma maneira por praticamente todos os membros de uma espécie.

Comportamentos defensivos. Comportamentos cuja função primária é a proteção contra ameaças ou perigos.

Comportamentos instintivos. Comportamentos que ocorrem em todos os membros de uma espécie, mesmo quando parece não ter havido oportunidade para que eles tenham sido aprendidos.

Comportamentos proceptivos. Comportamentos que servem para atrair as investidas sexuais do outro sexo.

Conceito do local-alvo. Idéia de que muitas das seqüências de ataque e defesa específicas de determinada espécie podem ser reduzidas ao fato de que os animais estão tentando atacar um local específico do corpo do outro animal, proteger um local específico do próprio corpo, ou ambos.

Concussão. Perturbação da consciência após golpe na cabeça sem sangramento cerebral ou lesões estruturais claras.

Condicionamento de medo contextual. Processo pelo qual contextos (situações) benignos passam a induzir o medo por meio de sua associação com estímulos que induzem o medo.

Condicionamento do medo. Estabelecimento do medo de um estímulo condicionado, previamente neutro, através do seu pareamento com um estímulo incondicionado aversivo.

Condução antidrômica. Condução axonal oposta à direção normal, condução de impulsos a partir do terminal axônico para o corpo celular.

Condução ortodrômica. Condução axonal na direção normal; condução do corpo celular em direção aos botões terminais.

Condução saltatória. Condução de um potencial de ação de nó para nó ao longo de um axônio mielinizado.

Cone axonal. Estrutura cônica localizada na junção entre o axônio e o corpo celular, onde os potenciais de ação são gerados.

Cone de crescimento. Estrutura amebóide na ponta de cada axônio ou dendrito em crescimento que guia o seu crescimento para o alvo adequado.

Cones. Receptores visuais que medeiam a visão colorida de alta acuidade sob condições de boa iluminação.

Cones pioneiros do crescimento. Primeiros cones do crescimento a viajarem ao longo de determinada via no sistema nervoso em desenvolvimento.

Congênito. Presente no momento do nascimento.

Consolidação da memória. Transferência de memórias de curta duração para o armazenamento de longa duração.

Constância de cor. Tendência de um objeto parecer da mesma cor mesmo quando os comprimentos de onda que ele reflete variam.

Contornos subjetivos. Contornos visuais percebidos que não existem.

Contração dinâmica. Contração de um músculo que faz com que ele se encurte.

Contração isométrica. Contração de um músculo que aumenta a força de tração, mas não o encurta.

Contralateral. Que se projeta de um lado do corpo para o outro.

Contusões. Ferimentos internos na cabeça que envolvem lesões no sistema circulatório cerebral e produzem sangramento.

Convoluções. Dobras na superfície dos hemisférios cerebrais.

Convulsão grande mal. Convulsão cujos sintomas são perda de consciência, perda de equilíbrio e violenta convulsão tônico-clônica.

Convulsões. Ataques que envolvem o sistema motor.

Convulsões generalizadas. Convulsões que envolvem todo o cérebro.

Convulsões parciais. Convulsões que não envolvem todo o cérebro.

Convulsões parciais complexas. Convulsões caracterizadas por vários fenômenos psicológicos complexos e que supostamente resultam de descargas no lobo temporal.

Convulsões parciais simples. Convulsões parciais em que os sintomas são principalmente sensoriais ou motores, ou ambos.

Convulsões pequeno mal*. Uma convulsão generalizada que se caracteriza por perturbação na consciência e por descarga de picos e ondas por segundo no EEG.

Cópula. Relação sexual.

Corante de Golgi. Corante neural que escurece completamente alguns neurônios em cada corte de tecido, revelando as suas silhuetas.

Corante de Nissl. Corante neuronal que tem afinidade por estruturas de corpos celulares neurais.

Corantes de mielina. Corantes que coram seletivamente os extratos mielínicos de axônios mielinizados.

Cordados. Animais com espinha nervosa dorsal.

Cores acromáticas. Preto, branco e cinza.

Cores complementares. Pares de cores que produzem branco ou cinza quando combinados em medidas iguais; todas as cores possuem uma cor complementar.

Cores cromáticas. Os matizes – cores como azul, verde e amarelo.

Cornos dorsais. Os dois ramos dorsais da substância cinzenta espinal.

Cornos ventrais. Dois braços ventrais da substância cinzenta espinal.

Corpo amigdalóide. Estrutura do lobo temporal medial envolvida na memória do significado emocional das experiências.

Corpo caloso. Maior comissura cerebral.

Corpúsculos de Pacini. Maiores e mais profundos receptores cutâneos, sensíveis a deslocamentos repentinos da pele.

Córtex cerebral. Camada de tecido neural que cobre os hemisférios cerebrais de humanos e de outros mamíferos.

Córtex cingulado anterior. Córtex do giro do cíngulo anterior, envolvido na reação emocional à estimulação dolorosa.

Córtex de associação. Áreas do córtex que recebem estímulos de entrada de mais de um sistema sensorial.

Córtex de associação pré-frontal dorsolateral. Área do córtex de associação pré-frontal que influencia na avaliação de estímulos externos e na iniciação de respostas motoras voluntárias complexas.

Córtex ínfero-temporal. Córtex do lobo temporal inferior, uma área do córtex visual secundário envolvida no reconhecimento de objetos.

Córtex motor primário. Córtex do giro pré-frontal, que é o principal ponto de partida para sinais motores que descem do córtex cerebral para níveis inferiores do sistema sensorio-motor.

Córtex motor secundário. Áreas do córtex cerebral que recebem grande parte de seu estímulo de entrada do córtex de associação e enviam grande parte de seus estímulos de saída para o córtex motor primário.

Córtex orbitofrontal. Córtex dos lobos frontais inferiores, que recebe estímulo de entrada olfatório do tálamo.

Córtex parietal posterior. Área do córtex de associação que recebe estímulos de entrada dos sistemas visual, auditivo e somatossensorial e está envolvida na percepção da localização espacial e na condução do comportamento voluntário.

Córtex piriforme. Área do córtex temporal medial que recebe estímulo de entrada olfatório direto.

Córtex pré-estriado. Área do córtex visual secundário exatamente anterior ao córtex visual primário.

Córtex pré-motor. Área do córtex motor secundário entre a área motora suplementar e a fissura lateral.

Córtex rinal. Área do córtex temporal medial adjacente ao corpo amigdalóide e ao hipocampo.

Córtex sensorial primário. Área do córtex sensorial que recebe a maioria de seu estímulo de entrada diretamente dos núcleos talâmicos de transmissão de um sistema sensorial.

Córtex sensorial secundário. Áreas do córtex secundário que recebem a maior parte do seu estímulo de entrada do córtex sensorial primário de um sistema ou de outras áreas do córtex secundário do mesmo sistema.

Córtex supra-renal. Camada externa das glândulas supra-renais, que libera glicocorticóides em resposta a estressores e a hormônios gonadais em pequenas quantidades.

Córtex visual primário. Área do córtex que recebe estímulo de entrada direto dos núcleos geniculados laterais (também chamado *córtex estriado*).

Crack. Forma básica de cocaína que é potente, barata e que pode ser fumada.

Crista neural. Estrutura formada por células que se rompem do sulco neural durante a formação do tubo neural; transforma-se no sistema nervoso periférico.

Cromossomos. Estruturas genéticas semelhantes a filamentos localizadas no núcleo da células; cada cromossomo é uma molécula de DNA.

Cromossomos sexuais. Par de cromossomos que determina o sexo de um indivíduo: XX para mulher e XY para homem.

Cross-cuing. Comunicação não-neural entre hemisférios separados por comissurotomia.

Crossing over. Troca de pedaços entre pares de cromossomos durante os primeiros estágios da meiose.

Curare. Bloqueador das sinapses colinérgicas nicotínicas que produz paralisia bloqueando a transmissão nas junções neuromusculares.

Curva de sensibilidade espectral escotóptica. Gráfico da sensibilidade da visão mediada por bastonetes em relação a diferentes comprimentos de onda de luz.

Curva de sensibilidade espectral fotóptica. Gráfico da sensibilidade da visão mediada pelos cones a diferentes comprimentos de onda de luz.

Decorticado. Sem córtex.

Decussar. Cruzar para o lado oposto do cérebro.

* N. de R. T. Também chamadas *crises de ausência*.

Degeneração anterógrada. Degeneração do segmento distal de um axônio cortado.

Degeneração retrógrada. Degeneração do segmento proximal de um axônio cortado.

Degeneração transneuronal. Degeneração de um neurônio causada por lesões em outro neurônio ao qual está ligado por sinapses.

Degradação enzimática. Decomposição de substâncias por enzimas – um dos dois mecanismos para desativar neurotransmissores liberados.

Delineamento inter-sujeitos. Modelo experimental em que um grupo diferente de sujeitos é testado em cada condição.

Delirium tremens (DTs). Fase da síndrome de abstinência do álcool caracterizada por alucinações, ilusões e comportamento extremamente agitado.

Demência. Deterioração intelectual geral.

Densidade nutricional. Calorias por unidade de volume de alimento.

Dependência Física. Estado em que a descontinuação do uso de drogas induz sintomas de abstinência.

Dependência psicológica. O ato de usar drogas de forma compulsiva na ausência de dependência física.

Dependentes desintoxicados. Dependentes que não têm nenhuma quantidade da droga no seu corpo e que não experimentam mais os sintomas da abstinência.

Deprenil. Inibidor de monoaminaoxidase que retarda o desenvolvimento da doença de Parkinson.

Depressão. Reação normal a uma perda; quando a depressão é excessiva, perturbadora e recorrente, ela é classificada como um transtorno psiquiátrico.

Depressão endógena. Depressão que parece não ser desencadeada por experiência negativa.

Depressão reativa. Depressão precipitada por experiência negativa.

Depressor. Droga que diminuiu a atividade neural e o comportamento.

Dermátomo. Área do corpo inervada pelas raízes dorsais esquerda e direita de um segmento da medula espinal.

Descarga com três ondas e picos por segundo. O EEG característico de uma convulsão pequeno mal.

Desfeminiza. Suprime ou perturba características femininas.

Desmasculiniza. Suprime ou perturba características masculinas.

Despolarizar. Diminuir o potencial de membrana.

Dessincronização interna. Ciclagem, em diferentes ritmos, dos ciclos circadianos livres de dois processos diferentes.

Destros. Pessoas com maior habilidade na mão direita.

Detector de mentira. Técnica de detecção de mentiras em que o polígrafo registra respostas do sistema nervoso autônomo para uma lista de informações-controle e informações relacionadas com o crime conhecidas apenas pelo criminoso e pelos examinadores.

Diálise cerebral. Método para registrar mudanças na química cerebral em animais, durante o seu comportamento; tubo com uma seção semipermeável curta é implantado no cérebro, e substâncias neuroquímicas extracelulares são continuamente retiradas para análise através da seção semipermeável.

Diátese. Suscetibilidade herdada, como no modelo da diátese-estresse da depressão.

Dieta “cafeteria”. Dieta oferecida a animais de laboratório, composta de ampla variedade de alimentos palatáveis.

Digestão. Processo pelo qual o alimento é decomposto e absorvido por meio do revestimento do trato gastrointestinal.

Diidrotestosterona. Andrógeno que não pode ser aromatizado em estrógeno.

Discinesia tardia. Transtorno motor que resulta do uso crônico de algumas drogas antipsicóticas.

Dislexia. Dificuldade patológica específica em leitura, que não resulta de déficits visuais, motores e intelectuais gerais.

Dislexia profunda. Transtorno de leitura em que o processo fonético é perturbado, enquanto o léxico não é.

Dislexia superficial. Transtorno da leitura em que o procedimento lexical é perturbado, mas o fonético não.

Disparidade binocular. Diferença na posição da imagem retiniana do mesmo objeto nas duas retinas.

Diurético. Droga que aumenta a produção de urina.

Doença de Alzheimer. Principal causa de demência na idade avançada, caracterizada por emaranhados neurofibrilares, placas amilóides e perda de neurônios.

Doença de Buerger. Doença produzida pela nicotina em que o fluxo sanguíneo para as pernas é restringido, resultando em gangrena e amputação.

Doença de Huntington. Transtorno terminal progressivo da função motora e intelectual produzido na idade adulta por um gene dominante.

Doença de Parkinson. Transtorno do movimento associado à degeneração de neurônios dopaminérgicos na via nigrostriatal.

Doença de Urbach-Wiethe. Transtorno genético que freqüentemente resulta na calcificação do corpo amigdalóide e das estruturas cerebrais circundantes.

2-desoxiglicose (2-DG). Substância semelhante à glicose absorvida por neurônios ativos e acumula-se neles porque, ao contrário da glicose, não pode ser usada como fonte de energia.

Dorsal. Em direção à superfície das costas de um vertebrado ou em direção ao topo da cabeça.

Drogas antidepressivas tricíclicas. Classe de drogas normalmente receitadas para o tratamento da depressão; suprimem o sono REM seletivamente.

Drogas anti-hipnóticas. Drogas que reduzem o sono.

Drogas hipnóticas. Drogas que promovem o sono.

Drogas psicoativas. Drogas que influenciam a experiência subjetiva e o comportamento agindo sobre o sistema nervoso.

Dualismo cartesiano. Posição filosófica de Descartes, que argumentava que o universo é composto de dois elementos: a matéria física e a mente humana.

Duodeno. Porção superior do intestino, através da qual a glicose e os aminoácidos são absorvidos para a corrente sanguínea.

Dura-máter. Meninge rígida mais externa.

EEG dessincronizado. EEG de baixa amplitude e alta freqüência.

Efeito aperitivo. Aumento na fome produzido pelo consumo de pequenas quantidades de alimentos palatáveis.

Efeito Coolidge. Efeito de um macho que se torna incapaz de copular com uma parceira sexual mas que muitas vezes recomeça a copular com uma parceira nova.

Efeito Purkinje. Sob luz intensa, comprimentos de onda vermelhos e amarelos parecem mais brilhantes do que comprimentos de onda azuis ou verdes de mesma intensidade; sob pouca luz, os comprimentos verdes e azuis parecem ter mais brilho do que os vermelhos e amarelos de mesma intensidade.

Efeito queijo. Aumentos na pressão sanguínea que ocorrem quando indivíduos que estão tomando inibidores da MAO (monoaminaoxidase) consomem alimentos ricos em tiramina, como o queijo.

Efeitos condicionados de abstinência. Efeitos de abstinência produzidos pelo ambiente em que foi consumida a droga ou por outras pistas associadas à droga.

Ejaculação. Ejeção de esperma.

Eletrcardiograma (ECG). Registro da atividade elétrica do coração.

Eletoencefalografia. Procedimento para registrar a atividade elétrica bruta do cérebro por meio de eletrodos em forma de discos que, nos seres humanos, geralmente são colados com fita na superfície do couro cabeludo.

Eletoencefalograma (EEG). Medida da atividade elétrica do cérebro, normalmente registrada por meio de eletrodos no couro cabeludo.

Eletrmiografia. Procedimento para registrar as descargas elétricas brutas dos músculos.

Eletrmiograma (EMG). Medida da atividade elétrica dos músculos.

Eletr oculografia. Procedimento para registrar movimentos oculares por meio de eletrodos colocados ao redor dos olhos.

Eletr oculograma (EOG). Medida do movimento ocular.

Embolia. Bloqueio do fluxo sanguíneo em um vaso menor por um coágulo formado em um vaso maior e conduzido pela corrente sanguínea para o vaso menor.

Encefalite. Inflamação associada a infecções cerebrais.

Encéfalo. Porção do cérebro localizada sobre o tronco encefálico; em geral, atua em processos adaptativos complexos (como a aprendizagem, a percepção e a motivação).

Encefalomielite auto-imune experimental. Modelo de esclerose múltipla que pode ser induzido em animais de laboratório injetando-lhes mielina e um preparado que estimula o sistema imunológico do seu corpo.

Endorfinas. Analgésicos opiáceos endógenos (produzidos internamente).

Engrama. Mudança fisiológica no cérebro induzida pela aprendizagem e armazena a memória da experiência.

Enzimas. Substâncias que estimulam ou inibem reações químicas sem participar diretamente delas.

Epidemiologia. Estudo de fatores que influenciam a distribuição de uma doença na população geral.

Epilepsia. Transtorno neurológico caracterizado por ataques que se repetem espontaneamente.

Epileptogênese. Desenvolvimento da epilepsia.

Equivalência motora. Capacidade do sistema sensório-motor de realizar o mesmo movimento básico de diferentes maneiras, que envolvam músculos diferentes.

Escala de Inteligência de Weschler para Adultos (WAIS). Teste de inteligência geral bastante utilizado.

Esclerose múltipla. Doença progressiva da mielina do SNC.

Escotoma. Área de cegueira produzida por lesões ou perturbações de parte do sistema visual.

Escroto. Saco que contém os testículos masculinos.

Espaço subaracnóide. Espaço abaixo da membrana aracnóide; contém muitos vasos sanguíneos grandes e fluido cerebrospinal.

Espécie. Grupo de organismos isolado do ponto de vista reprodutivo de outros organismos; os membros de uma espécie não podem gerar prole fértil quando acasalam com membros de outra espécie.

Espectro de absorção. Gráfico da capacidade de uma substância de absorver luz em diferentes comprimentos de onda.

Espinhas dendríticas. Pequenos botões localizados nos dendritos, que são o local de muitas sinapses dendríticas; sua função parece ser

a de restringir determinados efeitos sinápticos no neurônio pós-sináptico nos arredores da sinapse.

Estágio 1 emergente de EEG. Todos os períodos do estágio 1 de EEG do sono, exceto o estágio 1 inicial; está associado ao sono REM.

Estágio 1 inicial do EEG. Período do estágio 1 do EEG que ocorre no começo do sono; não está associado ao sono REM.

Estereognosia. Processo de identificar objetos pelo toque.

Esteróides anabolizantes. Drogas esteróides semelhantes à testosterona e com intenso efeito anabolizante (de produzir o crescimento).

Estimativa de herdabilidade. Estimativa numérica da proporção da variabilidade que ocorreu em determinado traço em um estudo e que resultou da variação genética entre os sujeitos do estudo.

Estimulantes. Drogas que produzem aumentos gerais nas atividades neural e comportamental.

Estradiol. Estrógeno mais comum.

Estresse. Resposta fisiológica a ameaças físicas ou psicológicas.

Estresse por subordinação. Estresse experimentado por animais, normalmente machos, atacados de forma contínua por coespecíficos hierarquicamente superiores.

Estriado. Estrutura dos núcleos da base que é o terminal da via nigrostriatal dopaminérgica e é danificada em pacientes da doença de Parkinson; parece desempenhar papel na memória de relações consistentes entre estímulos e respostas em testes com tentativas múltiplas.

Estro. Porção do ciclo estral caracterizada pela fertilidade e pela receptividade sexual (*estro* é um substantivo e *estral* é um adjetivo).

Estrógenos. Classe de hormônios esteróides que inclui o estradiol.

Estudos de caso. Estudos que se focam em um único caso ou sujeito.

Estudos semi-experimentais. Estudos de sujeitos expostos às condições de interesse no mundo real; esses estudos têm a aparência de experimentos, mas não são experimentos reais porque variáveis de confusão potenciais não são controladas.

Etologia. Estudo do comportamento de animais a partir da perspectiva evolucionista.

Evolução convergente. Evolução de soluções semelhantes para as mesmas demandas ambientais em espécies que não são relacionadas evolutiva.

Evoluir. Passar por mudanças organizadas graduais.

Exocitose. Processo de liberação de um neurotransmissor.

Expressão gênica. Produção da proteína codificada por determinado gene.

Expressivo. Relacionado com a geração da linguagem; ou seja, relacionado com a escrita ou a fala.

Extensores. Músculos que agem para flexionar ou estender uma articulação.

Fadiga de vôo. Efeitos adversos sobre o funcionamento do corpo de *zeitgebers* acelerados durante vôos para o leste ou desacelerados durante vôos para o oeste.

Fagocitose. Consumo de tecido morto e de microrganismos invasores por células especializadas do corpo (fagócitos).

Farra de cocaína. Abuso do uso de cocaína.

Fasciculação. Tendência de os axônios em crescimento seguirem as vias de axônios que os precedem.

Fascículo arqueado*. A principal via neural entre a área de Broca e a área de Wernicke.

* N. de R.T. Fascículo longitudinal superior, segundo a Terminologia Anatómica Internacional.

Fase cefálica. Fase metabólica durante a qual o corpo se prepara para o alimento que está para ser absorvido.

Fase de absorção. Fase metabólica durante a qual o corpo está operando com a energia de uma refeição recém-consumida e está armazenando o excesso na forma de gordura, de glicogênio e de proteínas.

Fase de jejum. Fase metabólica que começa quando a energia da refeição anterior não é mais suficiente para cumprir com as necessidades imediatas do corpo e durante a qual é extraída energia dos estoques de gordura e glicogênio.

Fase dinâmica. Primeira fase da síndrome do hipotálamo ventromedial, caracterizada por comer de forma excessiva e adquirir peso.

Fase estática. Segunda fase da síndrome do hipotálamo ventromedial, durante a qual um animal muito obeso regula o seu peso corporal.

Fase sensorial. Primeira de duas fases de desenvolvimento do canto de pássaros, durante a qual os pássaros jovens não cantam mas formam memórias dos cantos adultos que ouvem.

Fase sensorio-motora. Segunda de duas fases de desenvolvimento do canto de pássaros, durante a qual pássaros jovens avançam de subcântos para cantos adultos.

Fator de crescimento nervoso (NGF). Neurotropina que atrai os axônios em crescimento do sistema nervoso simpático e promove a sua sobrevivência.

Fatores inibitórios. Hormônios hipotalâmicos que supostamente regulam os hormônios da adeno-hipófise, inibindo a sua liberação.

Fatores liberadores. Hormônios liberados hipotalâmicos supostos (hipotéticos) que ainda não foram isolados.

Feedback sensorial. Sinais sensoriais produzidos por uma resposta e freqüentemente para guiar a continuação da resposta.

Feminilizar. Aumenta ou produz características femininas.

Fenilcetonúria. Transtorno neurológico cujos sintomas são vômitos, convulsões, hiperatividade, hiperirritabilidade, retardo mental e níveis elevados de ácido fenilpirúvico na urina.

Fenômeno coquetel. Capacidade do indivíduo de monitorizar de forma inconsciente os conteúdos de uma conversa enquanto conscientemente concentra-se em outra.

Fenômeno da mão que ajuda. Redirecionamento da mão de um paciente *split brain* pela outra mão.

Fenômeno do abrasamento (*kindling*). Desenvolvimento progressivo e intensificação de convulsões evocadas por uma série de estimulações periódicas de baixa intensidade – normalmente por estimulações elétricas diárias do corpo amigdalóide.

Fenotiazinas. Classe de drogas antipsicóticas que se ligam de forma eficaz a receptores D₁ e D₂.

Fenótipo. Traços observáveis de um organismo.

Feromônios. Odores liberados por um animal e que produzem determinados padrões de comportamento em seus co-específicos.

Fetoproteína alfa. Proteína presente no sangue de ratos perinatais que desativa o estradiol circulante ligando-se a ele.

Filogenia. Desenvolvimento evolutivo de espécies.

Flexores. Músculos que agem para dobrar ou flexionar uma articulação.

Fluido cerebrospinal. Fluido incolor que preenche o espaço subaracnóide, o canal central e os ventrículos cerebrais.

Fluxo dorsal. Grupo de vias visuais que se estende para fora do córtex visual primário, para o córtex pré-estriado dorsal e para o córtex parietal posterior; segundo uma teoria, sua função é controlar o comportamento orientado visualmente.

Fluxo ventral. Grupo de vias visuais que flui do córtex visual primário para o córtex pré-estriado ventral e para o córtex ínfero-temporal; conforme uma teoria, sua função é a percepção visual consciente.

Fonemas. Sons individuais da fala.

Formação reticular. Rede complexa de núcleos localizada no centro do tronco encefálico, que contém, entre outras coisas, programas motores para movimentos comuns a espécies complexas, como caminhar e nadar.

Fóvea. Indentação central da retina, especializada para a visão de alta acuidade.

Fusos musculares. Receptores entremeados no tecido muscular e sensíveis a mudanças no comprimento dos músculos.

Gametas. Óvulos e espermatozóides.

Gânglios. Grupos de corpos celulares neuronais no sistema nervoso periférico.

Gêmeos fraternos. Gêmeos que se desenvolvem a partir de zigotos diferentes e, assim, não são mais semelhantes do que qualquer par de irmãos; gêmeos dizigotos.

Gêmeos idênticos. Gêmeos que se desenvolvem a partir do mesmo zigoto e, assim, são geneticamente idênticos; gêmeos monozigotos.

Gene. Unidade de herança; por exemplo, a seção de um cromossomo que controla a síntese de uma proteína.

Generalização. Grau em que os resultados de um estudo podem ser aplicados a outros indivíduos ou situações.

Genes estruturais. Genes que contêm as informações necessárias para a síntese de determinada proteína.

Genes operadores. Segmentos curtos de DNA que determinam se o RNA mensageiro será ou não transcrito dos genes estruturais associados.

Genótipo. Traços que um organismo pode transmitir para a sua prole por meio de seu material genético.

Giro angular. Giro do córtex posterior no limite entre os lobos parietal e temporal, que, no hemisfério esquerdo, acredita-se estar relacionado com a leitura.

Giro de Heschl. Giro do lobo temporal onde está localizado o córtex auditivo primário.

Glândula pineal. Glândula endócrina que é a única fonte de melatonina do corpo humano.

Glândulas endócrinas. Glândulas sem ductos que liberam hormônios na circulação geral do corpo.

Glândulas exócrinas. Glândulas que secretam substâncias em ductos que os transportam para a superfície do corpo.

Glicocorticóides. Hormônios esteróides liberados do córtex supra-renal em resposta a estressores.

Gliconeogênese. Processo pelo qual a glicose é sintetizada a partir dos produtos da decomposição de proteínas do corpo.

Glicose. Açúcar simples, produto da decomposição de amidos e açúcares complexos; é a fonte primária de energia diretamente utilizável pelo corpo.

Glucagon. Hormônio pancreático que promove a liberação de ácidos graxos livres do tecido adiposo e o seu uso como o principal combustível do corpo.

Glutamato. Neurotransmissor excitatório mais comum no cérebro, cuja liberação excessiva causa grande parte da lesão cerebral que resulta de isquemias cerebrais.

Gônadas. Testículos e ovários.

Gonadectomia. Remoção cirúrgica das gônadas (testículos ou ovários); castração.

Gonadotropina. Hormônio da adeno-hipófise que estimula a liberação de hormônios das gônadas.

Grade de onda senoidal. Várias faixas claras e escuras alternadas e paralelas variando-se a luz ao longo da grade em determinado padrão de onda senoidal.

Haloperidol. Droga butirofenônica antipsicótica.

Harrison Narcotics Act. Lei, aprovada em 1914, que tornou ilegal vender ou usar ópio, morfina ou cocaína nos Estados Unidos.

Hematoma. Machucado roxo.

Hemianópsico. Indivíduo que possui um escotoma que cobre metade do campo de visão.

Hemirretina nasal. Metade de cada retina em proximidade com o nariz.

Hemirretina temporal. Metade de cada retina próxima das têmporas.

Hemisferectomia. Remoção de um hemisfério cerebral.

Hemisfério dominante. O termo usado no passado para referir-se ao hemisfério esquerdo, baseado no pressuposto incorreto de que ele é dominante em todas as atividades complexas.

Hemisfério não-dominante. Termo usado no passado para referir-se ao hemisfério direito, baseado no pressuposto incorreto de que o hemisfério esquerdo é dominante em todas as atividades complexas.

Hemorragia cerebral. Sangramento no cérebro.

Heroína. Poderoso opiáceo semi-sintético.

Heterossexual. Sexualmente atraído por membros do outro sexo.

Heterozigoto. Que possui dois genes diferentes para determinado traço.

Hibridização *in situ*. Técnica para localizar determinadas proteínas no cérebro através da exposição de cortes do cérebro a moléculas marcadas que se ligam ao RNAm que direciona a síntese da proteína-alvo.

Hiperfagia. Comer de forma excessiva.

Hiperplasia supra-renal congênita. Deficiência congênita na liberação de cortisol do córtex supra-renal, que leva à liberação excessiva de andrógenos supra-renais.

Hiperpolarizar. Aumentar o potencial de membrana.

Hipersonia. Transtorno caracterizado por sono ou sonolência excessiva.

Hipertensão. Pressão sanguínea cronicamente elevada.

Hipocampo. Estrutura dos lobos temporais mediais que influencia na memória da localização espacial.

Hipófise anterior. Ver adeno-hipófise.

Hipófise posterior. Ver neuro-hipófise.

Hipotálamo lateral. Área do hipotálamo que já foi considerada o centro da fome.

Hipotálamo ventromedial (VMH). Área do hipotálamo que já foi considerada o centro da saciedade.

Hipótese da quimioafinidade. Hipótese de que axônios em crescimento são atraídos a seus alvos adequados por diferentes substâncias químicas liberadas pelos pontos-alvo.

Hipótese do agrupamento de respostas. Idéia de que a prática combina os programas sensório-motores centrais que controlam respostas individuais em programas que controlam seqüências de respostas (grupos de comportamento).

Hipótese do *feedback* facial. Hipótese de que nossas expressões faciais podem influenciar a maneira como nos sentimos.

Hipótese do gradiente topográfico. Hipótese segundo a qual o crescimento axonal é guiado pela posição relativa dos corpos celulares em

gradientes transversais, em vez da codificação pontual de conexões neurais.

Hipótese do projeto. Hipótese de que os axônios em crescimento atingem seus alvos corretos seguindo trilhas químicas ou mecânicas através do sistema nervoso em desenvolvimento.

Hipoxia. Redução no suprimento de oxigênio para os tecidos – por exemplo, o cérebro.

Homeostase. Estabilidade do meio interno de um organismo.

Hominídeos. Família de primatas que inclui o *Homo sapiens* (seres humanos), o *Homo erectus* e o *Australopithecus*.

Homólogos. Que possuem estrutura semelhante devido a um ancestral evolutivo comum (por exemplo, o braço humano e a asa de um pássaro são homólogos).

Homossexual. Atraído sexualmente por membros do mesmo sexo.

Homozigoto. Que possui genes idênticos para determinado traço.

Homúnculo motor. Mapa somatotópico do córtex motor primário humano.

Homúnculo somatossensorial. Mapa somatotópico que constitui o córtex somatossensorial primário.

Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH). Hormônio da adeno-hipófise que desencadeia a liberação de glicocorticóides do córtex supra-renal.

Hormônio de crescimento. Hormônio da adeno-hipófise que age diretamente nos tecidos muscular e ósseo para produzir o salto de crescimento da puberdade.

Hormônio folículo-estimulante (FSH). Hormônio gonadotrópico que estimula o desenvolvimento de folículos ovarianos.

Hormônio liberador de gonadotropinas. Hormônio hipotalâmico que controla a liberação de dois hormônios gonadotrópicos pela adeno-hipófise.

Hormônio liberador de tirotropina. Hormônio hipotalâmico que estimula a liberação de tirotropina pela adeno-hipófise.

Hormônio luteinizante (LH). Hormônio gonadotrópico que faz com que o óvulo em desenvolvimento seja liberado de seu folículo.

Hormônios. Substâncias químicas liberadas pelo sistema endócrino na circulação geral.

Hormônios derivados de aminoácidos. Hormônios que são simples modificações de aminoácidos individuais.

Hormônios esteróides. Hormônios sintetizados a partir do colesterol.

Hormônios liberadores. Hormônios hipotalâmicos que estimulam a liberação de hormônios da adeno-hipófise.

Hormônios peptídicos. Hormônios que são cadeias curtas de aminoácidos.

Hormônios protéicos. Hormônios formados por longas cadeias de aminoácidos.

Iatrogênico. Criado por médicos.

Imagem estabilizada da retina. Imagem da retina que não muda ao longo da retina quando o olho se movimenta.

Imagem por ressonância magnética (IRM ou MRI). Procedimento em que imagens de alta resolução das estruturas do cérebro vivo são construídas a partir da medição de ondas que átomos de hidrogênio emitem quando são ativados por ondas de rádio em um campo magnético.

Imipramina. Primeira droga antidepressiva tricíclica.

Impotente. Incapaz de atingir uma ereção peniana.

Imunidade celular. Reação imunológica pela qual as células T destroem microrganismos invasores.

Imunidade mediada por anticorpos. Reação imunológica pela qual as células B destroem microrganismos invasores.

Imunocitoquímica. Procedimento para localizar determinadas proteínas no cérebro, marcando seus anticorpos com um corante ou elemento radioativo e expondo cortes do tecido cerebral aos anticorpos marcados.

Indução. Processo de causar mudança duradoura no sistema nervoso.

Inervação recíproca. Princípio dos circuitos da medula espinal que faz com que um músculo relaxe automaticamente quando um músculo antagônico relaxa.

Inferência científica. Processo lógico pelo qual eventos observáveis inferem as propriedades de eventos que não podem ser observados.

Inibição colateral recorrente. Inibição de um neurônio produzida por sua própria atividade através de um ramo colateral de seu axônio e de um interneurônio inibitório.

Inibição lateral. Inibição de neurônios ou receptores adjacentes.

Inibição pós-sináptica. Forma de inibição que reduz a responsividade de um neurônio a todos estímulos de entrada sinápticos excitatórios.

Inibição pré-sináptica. Forma de inibição que reduz seletivamente a responsividade de um neurônio a determinados estímulo de entrada sinápticos; é mediada por sinapses axonais excitatórias.

Inibidores de monoaminaoxidase (IMAOs). Drogas que aumentam o nível de neurotransmissores monoaminérgicos inibindo a ação da monoaminaoxidase.

Injeções de reposição. Injeções de um hormônio cuja liberação natural foi impedida pela remoção da glândula que normalmente o libera.

Insônia. Transtornos no começo e na manutenção do sono.

Instrumento estereotáxico. Aparelho para realizar cirurgias estereotáxicas, composto de duas partes: um suporte de cabeça e um suporte de eletrodo.

Insulina. Hormônio pancreático que facilita a entrada de glicose nas células e a conversão de combustíveis transportados pelo sangue em formas que possam ser armazenadas.

Integração. Adição ou combinação de vários sinais individuais em um sinal geral.

Interneurônios. Neurônios cujos processos são contidos dentro de uma única estrutura cerebral; neurônios com axônios curtos ou sem axônios.

Íons. Partículas com cargas positiva ou negativa.

Iproniazida. Primeira droga antidepressiva; inibidor de monoaminaoxidase (iMAO).

Ipsilateral. Mesmo lado do corpo.

IRM funcional (IRMf). Técnica de imagem por ressonância magnética para medir a atividade cerebral.

IRM funcional. Ver MRI funcional.

Irregularidades. Características mal-adaptativas que evoluem porque estão relacionadas com mudanças evolutivas adaptativas.

Isquemia cerebral. Interrupção do suprimento sanguíneo para o cérebro; é causa comum de amnésia do lobo temporal medial.

Janela oval. Membrana coclear que transfere vibrações dos ossículos para o fluido da cóclea.

Junções neuromusculares. Sinapses de um neurônio motor sobre um músculo.

Labirinto aquático de Morris. Piscina de água leitosa com uma plataforma-alvo invisível logo abaixo da superfície para estudar a capacidade de ratos de aprender localizações espaciais.

Labirinto em cruz elevado. Teste da defesa ou ansiedade em ratos. Avalia a sua tendência de evitarem os dois braços abertos de um labirinto em forma de cruz, montado a uma certa distância acima do solo.

Labirinto radial. Labirinto com vários braços radiais a partir de uma câmara de partida central; normalmente estuda a aprendizagem espacial em ratos.

Lateral. Afastado da linha média do corpo e em direção às suas superfícies laterais.

Lateralização de funções. Representação desigual de determinada função psicológica nos dois hemisférios do cérebro.

L-Dopa. Precursor químico da dopamina, para o tratamento da doença de Parkinson.

Lemnisco medial. Via somatossensorial entre os núcleos da coluna dorsal e o núcleo posterior ventral do tálamo.

Lente Z. Lente de contato opaca de um lado (esquerdo ou direito) e, assim, permite que o estímulo de entrada visual entre apenas em um hemisfério de um sujeito *split brain*, independentemente do movimento ocular.

Leptina. Proteína normalmente sintetizada em células adiposas; considera-se que ela age como um sinal de *feedback* negativo de gordura, reduzindo o consumo desta.

Lesões de contragolpe. Contusões no lado do cérebro oposto ao lado que levou um golpe.

Leucótomo. Qualquer um dos vários aparelhos cirúrgicos para realizar lobotomias – *leucotomia* é outra palavra para lobotomia.

Liberação pulsátil de hormônios. Padrão típico de liberação de hormônios, em grandes pulsos ou picos várias vezes por dia.

Ligação. Tendência de traços codificados no mesmo cromossomo de serem herdados juntos.

Ligante. Molécula que se liga a outra molécula; os neurotransmissores são ligantes de seus receptores.

Limiar de excitação. Nível de despolarização no cone axonal necessário para gerar um potencial de ação, normalmente em torno de -65 mV.

Linfócitos. Glóbulos brancos especializados que desempenham importantes funções nas reações imunológicas do corpo.

Linfócitos B. Linfócitos que produzem anticorpos contra os antígenos que encontram.

Linhagens puras. Linhagens reprodutivas em que membros inter cruzados sempre produzem prole com o mesmo traço, geração após geração.

Lipídeos. Gorduras.

Lipogênese. Produção de gordura corporal.

Lipólise. Quebra de gordura corporal.

Lítio. Íon metálico para o tratamento de transtornos afetivos bipolares.

Lobectomia. Operação em que um lobo, ou a maior parte dele, é removida do cérebro.

Lobectomia temporal medial bilateral. Remoção das porções mediais dos dois lobos temporais, incluindo o hipocampo, o corpo amigdalóide e o córtex adjacente.

Lobos pré-frontais. Áreas extensas, à esquerda e à direita da porção frontal do cérebro.

Lobotomia. Operação em que um lobo, ou a maior parte dele, é separado do resto do cérebro por um grande corte, mas não é removido.

Lobotomia pré-frontal. Procedimento cirúrgico em que as conexões entre os lobos pré-frontais e o restante do cérebro são cortadas como tratamento para doenças mentais.

Lobotomia transorbital. Lobotomia pré-frontal realizada com um instrumento cortante inserido através da órbita.

Lordose. Postura de receptividade sexual das fêmeas de roedores, com as costas arqueadas, rabo para o lado e que facilita a penetração.

Macho alfa. Macho dominante de uma colônia.

Macrófagos. Grande fagócito que desempenha papel na imunidade mediada por células.

Magnetoencefalografia (MEG). Técnica para registrar mudanças produzidas em campos magnéticos ao redor da cabeça por mudanças em padrões subjacentes de atividade neural.

Mamíferos. Espécies cujos filhotes alimentam-se de leite proveniente de glândulas mamárias.

Mania. Transtorno afetivo em que os pacientes são impulsivos, confiantes demais, bastante energéticos e distraídos.

Mapas genéticos. Mapas que indicam as posições relativas de genes ao longo de um cromossomo.

Masculinizar. Aumentar ou produzir características masculinas.

Média de sinais. Método para aumentar a taxa de sinal-ruído, reduzindo o ruído de fundo.

Medial. Em direção à linha média do corpo.

Medo. Emoção normalmente produzida pela pressão ou pela expectativa de estímulos ameaçadores.

Medula supra-renal. O núcleo das glândulas supra-renais, que libera epinefrina e norepinefrina em resposta a estressores.

Meiose. Processo de divisão celular que produz células (por exemplo óvulos e espermatozoides) com a metade dos cromossomos da célula-mãe.

Melatonina. Hormônio sintetizado a partir da serotonina na glândula pineal.

Membrana aracnóide-máter. Meninge localizada entre a dura-máter e a pia-máter que tem a aparência de uma teia-de-aranha na forma de gaze.

Membrana basilar. Membrana do órgão de Corti, na qual estão contidos os receptores das células ciliadas.

Membrana tectorial. Membrana coclear disposta sobre as células ciliadas.

Membrana timpânica. Tímpano do ouvido.

Membro fantasma. A percepção vívida de que um membro amputado ainda existe.

Memória. Capacidade do cérebro de armazenar e acessar os efeitos aprendidos de suas experiências.

Memória de referência. Memória para os princípios gerais e habilidades necessárias para realizar uma tarefa.

Memória operacional. Memória temporária necessária para a realização bem-sucedida de uma tarefa em que se está trabalhando atualmente.

Memórias episódicas. Memórias explícitas dos eventos e experiências particulares da vida de um indivíduo.

Memórias explícitas. Memórias conscientes.

Memórias implícitas. Memórias expressas por uma melhora no desempenho sem lembrança ou reconhecimento consciente.

Memórias semânticas. Memórias explícitas de fatos e conhecimentos gerais.

Meninges. Três membranas protetoras que cobrem o cérebro e a medula espinal.

Meningiomas. Tumores que crescem entre as meninges.

Meningite. Inflamação das meninges, geralmente causada por infecção bacteriana.

Mesoderme. Camada intermediária das três camadas do embrião em desenvolvimento.

Metabolismo da droga. Conversão de uma droga de sua forma ativa para uma forma inativa.

Microeletrodos. Eletrodos extremamente finos para registros intracelulares.

Microespectrofotometria. Técnica que é usada para medir o espectro de absorção do fotorpigmento contido em um único cone.

Microscopia eletrônica. Técnica para estudar os detalhes da estrutura celular.

Microssonos. Breves períodos de sono em sujeitos privados do sono enquanto eles permanecem sentados ou de pé.

Migração. Movimento de células de seu local de origem na zona ventricular do tubo neural para seu local final no sistema nervoso maduro.

Mioclonia noturna. Contrações periódicas das pernas que perturbam o sono.

Mitocôndrias. Estruturas que geram energia e contêm DNA, encontradas no citoplasma de cada célula.

Mitose. Processo de divisão celular que produz células com o mesmo número de cromossomos que a célula-mãe.

Modelo colônia e intruso. Paradigma para o estudo do comportamento agressivo e defensivo em ratos machos; um pequeno rato macho intruso é colocado em uma colônia estabelecida para estudar as respostas agressivas do macho alfa da colônia e as respostas defensivas do intruso.

Modelo de antes e depois. Modelo experimental para demonstrar a tolerância contingente às drogas; o grupo experimental recebe a droga antes de cada teste de uma série de testes comportamentais e o grupo-controle recebe a droga após cada teste.

Modelo de Wernicke-Geschwind. Influente modelo cortical de localização da linguagem.

Modelo do barril furado. Modelo de *settling point* da regulação da gordura corporal.

Modelo intra-sujeitos. Modelo experimental em que os mesmos sujeitos são testados sob cada condição.

Moléculas de adesão celular (CAMs). Moléculas localizadas na superfície das células, que têm a capacidade de reconhecer moléculas específicas na superfície de outras células e ligar-se a elas.

Monocular. Que envolve apenas um dos olhos.

Monogamia. Padrão de acasalamento em que um macho se liga a apenas uma fêmea.

Morfina. Principal ingrediente psicoativo do ópio.

MPTP. Neurotoxina que produz um transtorno em primatas, o qual se assemelha à doença de Parkinson.

Mucosa olfatória. Membrana mucosa que reveste as vias nasais superiores e contém células receptoras olfatórias.

Músculo esquelético (músculo extrafusil). Músculo estriado preso ao esqueleto e normalmente sob controle voluntário.

Músculo intrafusil. Músculo filamentososo que ajusta a tensão em um feixe muscular.

Músculos antagônicos. Pares de músculos que agem em oposição.

Músculos ciliares. Os músculos dos olhos que controlam o formato das lentes.

Músculos sinérgicos. Pares de músculos que produzem movimento na mesma direção.

Mutações. Alterações acidentais nos genes que surgem durante a duplicação dos cromossomos.

Narcolepsia. Transtorno de hipersonia caracterizado por breves ataques de sono durante o dia.

Narcótico. Denominação legal de algumas drogas, principalmente os opiáceos.

NEAT. Termogênese por atividade sem exercício, gerada por atividades como remexer-se e para a manutenção da postura.

Necrose. Morte celular passiva, caracterizada por inflamação.

Negligência contralateral. Perturbação da capacidade do paciente de responder a estímulos visuais, auditivos e somatossensoriais no lado do corpo oposto a um local de lesão cerebral, normalmente o lado esquerdo do corpo após lesão no lobo parietal direito.

Nervo auditivo. Ramo do oitavo nervo craniano que conduz sinais auditivos das células ciliadas da membrana basilar.

Nervos. Feixes de axônios do sistema nervoso periférico.

Nervos aferentes. Nervos que transportam sinais sensoriais para o sistema nervoso central; nervos sensoriais.

Nervos cranianos. Os 12 pares de nervos que se estendem do cérebro (por exemplo, os nervos ópticos, os nervos olfatórios e os nervos vagos).

Nervos eferentes. Nervos que transmitem sinais motores do sistema nervoso central para os músculos esqueléticos ou órgãos internos.

Nervos parassimpáticos. Nervos motores do sistema nervoso autônomo que se projetam do cérebro (como componentes dos nervos cranianos) ou da região sacral da medula espinal.

Nervos simpáticos. Nervos motores do sistema nervoso autônomo que se projetam do SNC nas áreas lombares e torácicas da medula espinal.

Neuroanatomia. Estudo da estrutura do sistema nervoso.

Neurociência. Estudo científico do sistema nervoso.

Neurociência cognitiva. Divisão da biopsicologia que utiliza técnicas de imagem cerebral funcionais para estudar a cognição humana.

Neuroendocrinologia. Estudo das interações entre os sistemas nervoso e endócrino.

Neurofarmacologia. Estudo dos efeitos de drogas sobre a atividade neuronal.

Neurofisiologia. Estudo das funções e atividades do sistema nervoso.

Neuro-hipófise. Parte da glândula hipófise que contém os terminais de neurônios hipotalâmicos.

Neurolépticos. Drogas que aliviam os sintomas da esquizofrenia.

Neurônio bipolar. Neurônio com dois prolongamentos partindo de seu corpo celular.

Neurônio motor intrafusil. Neurônio motor que inerva um músculo intrafusil.

Neurônio multipolar. Neurônio com mais de dois prolongamentos partindo de seu corpo celular.

Neurônio unipolar. Neurônio com um processo que parte de seu corpo celular.

Neurônios. Células do sistema nervoso especializadas para receber e transmitir sinais eletroquímicos.

Neurônios de fusos aferentes. Neurônios que conduzem sinais de fusos musculares para a medula espinal por meio da raiz dorsal.

Neuropatologia. Estudo dos transtornos do sistema nervoso.

Neuropsicologia. Divisão da biopsicologia que estuda os efeitos psicológicos de lesões cerebrais em pacientes humanos.

Neuroquímica. Estudo das bases químicas da atividade neural.

Neurotoxinas. Venenos neuronais.

Neurotropinas. Substâncias químicas fornecidas aos neurônios em desenvolvimento por seus alvos e que promovem a sua sobrevivência.

Nicotina. Principal ingrediente psicoativo do tabaco.

Nível de condutividade da pele. Nível estável de condutividade da pele associado a determinada situação.

Nódulos de Ranvier. Espaços na mielina axonal.

Núcleo magnocelular. Núcleo da formação reticular caudal que promove o relaxamento dos músculos profundos durante o sono REM e durante ataques catapléticos.

Núcleo posterior ventral. Núcleo de transmissão talâmico dos sistemas somatossensorial e gustatório.

Núcleo sexualmente dimórfico. Núcleo da área pré-óptica medial de ratos maior em machos do que em fêmeas.

Núcleo solitário. Núcleo de transmissão bulbar do sistema gustatório.

Núcleo ventromedial. Núcleo hipotalâmico envolvido no comportamento sexual feminino.

Núcleo vestibular. Núcleo do tronco encefálico que recebe informações sobre o equilíbrio dos canais semicirculares.

Núcleos. Estruturas das células que contêm o DNA; além disso, os grupos de corpos celulares neuronais no sistema nervoso central.

Núcleos da rafe. Grupo de núcleos que produzem serotonina, dispostos em uma faixa estreita ao longo da linha média da formação reticular caudal.

Núcleos dorsais mediais. Núcleos talâmicos de transmissão do sistema olfatório.

Núcleos geniculados laterais. Estruturas talâmicas em seis camadas que recebem estímulo de entrada das retinas e transmitem os seus estímulos de saída para o córtex visual primário.

Núcleos geniculados mediais. Núcleos talâmicos auditivos que recebem estímulos de entrada dos colículos inferiores e projetam-se para o córtex auditivo primário.

Núcleos mediais dorsais. Par de núcleos diencefálicos mediais encontrados no tálamo, cujas lesões parecem ser responsáveis por muitos dos déficits de memória associados à síndrome de Korsakoff.

Núcleos paraventriculares. Núcleos hipotalâmicos que influenciam na alimentação e sintetizam hormônios liberados pela neurohipófise.

Núcleos supra-ópticos. Um dos dois pares de núcleos hipotalâmicos em que os hormônios da neuro-hipófise são sintetizados.

Núcleos supraquiasmáticos. Núcleos do hipotálamo que controlam os ciclos circadianos de várias funções corporais.

Nucleus acumbens. Núcleo do estriado ventral e importante terminal do caminho da via dopaminérgica mesocorticolímbica.

Ocitocina. Um dos dois principais hormônios da neuro-hipófise, que, em mulheres, estimula contrações do útero durante o trabalho de parto e a ejeção de leite na amamentação.

Oligodendrócitos. Células gliais que mielinizam os axônios do sistema nervoso central; também conhecidos como oligodendróglia.

Olivas superiores. Núcleos bulbares que atuam na localização de sons.

Omatídeos. Receptores visuais do caranguejo ferradura.

Onda P300. Onda de EEG positiva que normalmente ocorre por volta de 300 milissegundos após estímulo momentâneo dotado de significado considerável para o sujeito.

Ondas alfa. Ondas de EEG de 8 a 12 por segundo regulares de alta amplitude e que, em geral, ocorrem durante o estado de vigília relaxada e pouco antes de adormecer.

Ondas delta. As maiores e mais lentas ondas de EEG.

Ontogenia. O desenvolvimento dos indivíduos no decorrer de sua vida.

Operações convergentes. Uso de várias abordagens de pesquisa para resolver um único problema.

Opérculo frontal. Designação neuroanatômica para a área do córtex pré-frontal que, no hemisfério esquerdo, corresponde aproximadamente à área de Broca.

Opiáceos. Morfina, codeína, heroína e outras substâncias químicas com estruturas ou efeitos semelhantes.

Ópio. Seiva que exsuda da semente da papoula.

Orexina. Neuropeptídeo implicado na narcolepsia em cachorros e em camundongos *knockout*.

Organização colunar. Organização funcional do neocórtex em colunas verticais; as células em cada coluna formam um minicircuito que realiza uma única função.

Organização hierárquica. Organização em uma série de níveis que podem ser classificados em relação uns aos outros; por exemplo, o córtex primário, o córtex secundário e o córtex de associação realizam análises progressivamente mais detalhadas.

Órgão de Corti. Órgão receptor auditivo, que compreende a membrana da base, as células ciliadas e a membrana tectorial.

Órgãos genitais. Órgãos reprodutivos externos.

Órgãos tendíneos de Golgi. Receptores que ficam entremeados em tendões e sensíveis à quantidade de tensão nos músculos aos quais os tendões estão ligados.

Orquiectomia. Remoção dos testículos.

Ossículos. Três pequenos ossos do ouvido médio: a bigorna, o martelo e o estribo.

Ovariectomia. Remoção dos ovários.

Ovários. Gônadas femininas.

Óxido nítrico. Um neurotransmissor gás-solúvel que parece servir como um mensageiro retrógrado na produção de alterações que mantêm a potenciação de longa duração nos neurônios pré-sinápticos.

Pacientes *split brain*. Pacientes submetidos a secção do corpo caloso.

Paraclorofenilalanina (PCPA). Uma substância química que bloqueia a síntese de serotonina e produz insônia em gatos.

Paradigma comportamental. Conjunto de procedimentos desenvolvido para a investigação de determinado fenômeno comportamental.

Paradigma da auto-estimulação. Paradigma em que animais pressionam uma alavanca para administrar estimulações elétricas de reforço em seus próprios cérebros.

Paradigma da preferência condicionada de lugar. Teste que avalia a preferência de um animal por ambientes onde ele já experimentou efeitos de uma droga.

Paradigma de auto-administração de drogas. Teste do potencial adictivo de drogas, no qual animais podem injetar drogas em si mesmos pressionando uma alavanca.

Paradigma do condicionamento operante. Paradigma em que a taxa de determinada resposta voluntária é aumentada por reforço ou diminuída por punição.

Paradigma do condicionamento pavloviano. Paradigma no qual o experimentador combina um estímulo inicialmente neutro (estímulo condicionado) com um estímulo (estímulo não-condicionado) que evoca uma resposta reflexiva (resposta não-condicionada); após vários pareamentos, o estímulo neutro produz uma resposta (resposta condicionada).

Paralisia do sono. Transtorno do sono caracterizado por ataque de paralisia quando a pessoa está adormecendo.

Parese geral. Insanidade e deterioração intelectual resultantes de infecções sifilíticas.

Pedúnculo hipofisário. Estrutura que conecta o hipotálamo e a hipófise.

Penetração. Inserção do pênis na vagina.

Peptídeos. Cadeias curtas de aminoácidos, alguns dos quais funcionam como neurotransmissores.

Percepção. Processo superior de integrar, reconhecer e interpretar padrões complexos de sensações.

Período em livre-curso. Duração de um ciclo de algum ritmo livre.

Período refratário absoluto. Breve período (normalmente de 1 a 2 milissegundos) após o início de um potencial de ação, durante o qual é impossível produzir outro potencial de ação no mesmo neurônio.

Período refratário relativo. Período após o período refratário absoluto, durante o qual uma quantidade de estimulação maior do que a normal é necessária para fazer um neurônio disparar.

Período sensível. Período durante o desenvolvimento de determinado traço, normalmente no começo da vida, em que uma experiência é propensa a mudar o curso do seu desenvolvimento.

Pernas inquietas. Tensão ou desconforto nas pernas que impede que as pessoas adormeçam.

Perseveração. Tendência de continuar a produzir uma resposta que era correta mas que atualmente é incorreta.

Perspectiva evolucionista. Abordagem centrada nas pressões ambientais que provavelmente levaram à evolução das características (por exemplo, do cérebro e do comportamento) das espécies atuais.

Pesquisa aplicada. Pesquisa que tem como objetivo trazer algum benefício direto para a humanidade.

Pesquisa etológica. Metodologia utilizada pela etologia para o estudo do comportamento animal.

Pesquisa pura. Pesquisa motivada principalmente pela curiosidade do pesquisador e feita unicamente com o propósito de adquirir conhecimento.

Pia-máter. Delicada meninge mais interna.

Placa motora terminal. Área receptiva de uma fibra muscular em uma junção neuromuscular.

Placa neural. Pequena mancha de tecido ectodérmico sobre a superfície dorsal do embrião de vertebrado, do qual se desenvolvem o sulco neural, o tubo neural e, finalmente, o sistema nervoso maduro.

Placebos ativos. Substâncias que não têm efeito terapêutico, mas que produzem efeitos colaterais semelhantes aos produzidos pela droga que está sendo avaliada.

Plano temporal. Área do lobo temporal que, no hemisfério esquerdo, corresponde aproximadamente à área de Wernicke.

Pletismografia. Medição de mudanças no volume de sangue em uma parte do corpo.

Plexo coriáideo. Rede de capilares que se projetam para dentro dos ventrículos e produzem fluido cerebrospinal continuamente.

Poliandria. Padrão de acasalamento em que uma fêmea acasala com mais de um macho.

Poliginia. Padrão de acasalamento em que um macho acasala com mais de uma fêmea; a forma mais prevalente de acasalamento em mamíferos.

Poligrafia. Método de interrogação em que índices de emoção do sistema nervoso autônomo servem para inferir a veracidade das respostas.

Ponto cego. Área da retina onde os axônios das células ganglionares da retina se unem, penetram na camada receptora e deixam o olho, formando o nervo óptico.

Pool motor. Todos os neurônios motores que inervam as fibras de determinado músculo.

Posterior. Em direção à extremidade da cauda dos vertebrados ou em direção à parte de trás da cabeça.

Potenciação de longa duração (LTP). Facilitação duradoura da transmissão sináptica após a ativação de uma sinapse pela estimulação de alta intensidade e alta frequência dos neurônios pré-sinápticos.

Potenciais de campo afastado. Sinais de EEG registrados de forma atenuada no couro cabeludo porque originam-se longe dali – por exemplo, no tronco encefálico.

Potenciais pós-sinápticos excitatórios (EPSPs). Despolarizações pós-sinápticas graduais, que aumentam a probabilidade de que um potencial de ação seja gerado.

Potenciais pós-sinápticos inibitórios (IPSPs). Hiperpolarizações pós-sinápticas graduais, que diminuem a probabilidade de que um potencial de ação seja gerado.

Potenciais relacionados com eventos. Ondas de EEG que regularmente acompanham alguns eventos psicológicos.

Potencial de ação (PA). Disparo de um neurônio; grande mudança momentânea no potencial de membrana de cerca de -70 mV para cerca de $+50$ mV.

Potencial de membrana. Diferença na carga elétrica entre o interior e o exterior de uma célula.

Potencial de repouso. Potencial de membrana estável de um neurônio em repouso, normalmente por volta de -70 mV.

Potencial sensorial evocado. Mudança na atividade elétrica do cérebro produzida pela apresentação momentânea de um estímulo sensorial.

Pré-adaptação. Característica que evoluiu porque realizava uma função mas foi cooptada para realizar outra.

Preparação cérebro isolado. Preparação experimental em que o prosencéfalo é desconectado do resto do cérebro por uma transecção mediocolicular.

Preparação *encéphale isolé*. Preparação experimental em que o cérebro é separado do resto do sistema nervoso por uma transecção do tronco encefálico caudal.

Pressuposto do *set point*. Pressuposto de que a fome normalmente é desencadeada pelo declínio nas reservas de energia do corpo abaixo de seu *set point*.

Primates. Uma das 14 diferentes ordens de mamíferos; existem cinco famílias de primatas: prossímios, macacos do Novo Mundo, macacos do Velho Mundo, grandes macacos e homínídeos.

Primed. Induzido para retomar a auto-estimulação por algumas estimulações “grátis”.

Procedimento fonético. Procedimento para ler em voz alta que envolve a aplicação de regras de pronúncia de uma língua.

Procedimento lexical. Procedimento para ler em voz alta que se baseia em informações armazenadas adquiridas sobre a pronúncia de certas palavras.

Processamento em paralelo. Análise simultânea de um sinal de maneiras diferentes pelas múltiplas vias paralelas de uma rede neural.

Processos cognitivos constituintes. Processos cognitivos simples que se combinam para produzir processos cognitivos complexos.

Progesterona. Progestina que prepara o útero e os seios para a gravidez.

Progestinas. Classe de hormônios gonadais que inclui a progesterona.

Programas sensório-motores centrais. Padrões de atividade programados no sistema sensório-motor.

Projeto genoma humano. Esforço internacional para construir um mapa detalhado dos cromossomos humanos.

Proliferação neuronal. Rápido aumento no número de neurônios após a formação do tubo neural.

Prosódia. Entonação de voz emocional.

Prosopagnosia. Agnosia visual para rostos.

Proteínas. Longas cadeias de aminoácidos.

Proteínas que se ligam ao DNA. Proteínas que se ligam a moléculas de DNA e, assim, induzem ou bloqueiam a expressão gênica.

Prozac. Nome comercial da fluoxetina, o inibidor da recaptação seletiva de serotonina amplamente prescrito e eficaz contra a depressão e vários transtornos de ansiedade.

Psicofarmacologia. Divisão da biopsicologia que estuda os efeitos de drogas sobre o cérebro e o comportamento.

Psicofisiologia. Divisão da biopsicologia que estuda a relação entre a atividade fisiológica e os processos psicológicos em seres humanos por meio de métodos não-invasivos.

Psicologia comparativa. Divisão da biopsicologia que estuda a evolução, a genética e a capacidade de adaptação do comportamento, frequentemente usando a perspectiva evolucionista.

Psicologia fisiológica. Divisão da biopsicologia que estuda os mecanismos neurais do comportamento por meio da manipulação direta dos cérebros de sujeitos animais não-humanos em experimentos controlados.

Psiconeuroimunologia. Estudo das interações entre fatores psicológicos, sistema nervoso e sistema imunológico.

Psicose cocaínica. Comportamento psicótico que pode ser observado durante o uso continuado de cocaína, semelhante, em muitos aspectos, ao comportamento esquizofrênico.

Psicose tóxica. Perturbação psiquiátrica causada pela exposição a substâncias químicas tóxicas.

Questão inato-ou-adquirido. Debate sobre as contribuições relativas do que é *inato* (genes) e *adquirido* (experiências) para as capacidades comportamentais dos indivíduos.

Quociente de lordose. Proporção de montas que eliciam lordose.

Raiva falsa. Respostas agressivas exageradas e mal-direcionadas de animais descorticados.

Recaptação. O mais comum dentre dois mecanismos para desativar um neurotransmissor liberado.

Receptivo. Relacionado com a compreensão da linguagem.

Receptores. Células especializadas para receber sinais químicos, mecânicos ou radiantes do ambiente; além disso, proteínas que têm sítios de ligação para determinados neurotransmissores.

Receptores ionotrópicos. Receptores associados a canais iônicos ativados por ligantes.

Receptores metabotrópicos. Receptores associados a proteínas-sinalizadoras e a proteínas G.

Receptores NMDA (N-metil-D-aspartato). Receptores de glutamato que desempenham papéis fundamentais no desenvolvimento de lesões cerebrais induzidas por AVCs e na potenciação de longa duração nas sinapses glutamatérgicas.

Reflexo de estiramento. Reação reflexiva contrária a uma força externa não-antecipada de estiramento sobre um músculo.

Reflexo de retirada. Retirada reflexiva de um membro quando entra em contato com estímulo doloroso.

Reflexo do tendão patelar. Reflexo de estiramento produzido quando se bate no tendão patelar.

Regeneração neuronal. Novo crescimento de neurônios danificados.

Região do prosencéfalo basal. Área colinérgica do prosencéfalo, logo à frente e acima do hipotálamo.

Relógio circadiano. Mecanismo temporal interno capaz de manter ciclos diários de mudanças fisiológicas, mesmo quando não há pistas temporais do ambiente.

Repetição de dígitos (*span*). Sequência mais longa de dígitos aleatórios que pode ser repetida corretamente em 50% das vezes – a maioria das pessoas tem um *span* de dígitos de 7.

Replicação. Processo pelo qual a molécula de DNA se duplica.

Reserpina. Primeiro antagonista monoaminérgico a ser usado no tratamento da esquizofrenia; é o ingrediente ativo da planta equinácea.

Resolução espacial. Capacidade de uma técnica de registro de detectar diferenças em localização espacial (por exemplo, identificar determinado local do cérebro).

Resolução temporal. Capacidade de uma técnica de registro de detectar diferenças ao longo do tempo (por exemplo, identificar quando um evento ocorreu).

Resposta de condutividade da pele. Mudança temporária na condutividade da pele associada à experiência breve.

Respostas compensatórias condicionadas. Respostas fisiológicas opostas aos efeitos de uma droga eliciada por estímulos normais associados aos efeitos da droga.

Respostas do tipo tudo-ou-nada. Respostas que não são graduais. Ocorrem totalmente ou não ocorrem.

Respostas graduais. Respostas cuja intensidade indica a magnitude dos estímulos que os induzem.

Retinotópico. Organizado, como o córtex visual primário, conforme um mapa da retina.

Ribossoma. Estrutura localizada no citoplasma da célula que lê o código genético a partir de filamentos de RNA mensageiro.

Ritmos circadianos. Ciclos diurnos (diários) de funções corporais.

Ritmos em livre-curso. Ritmos circadianos que não dependem de pistas ambientais para mantê-los em um ciclo regular.

RM funcional (IRMf). Técnica de imagem por ressonância magnética para medir a atividade cerebral.

RM funcional. Ver MRI funcional.

RNA mensageiro. Filamentos de RNA transcritos a partir do DNA e que direcionam a síntese de proteínas.

RNA transportador. Moléculas de RNA que transportam aminoácidos até ribossomas durante a síntese de proteínas; cada tipo de aminoácido é transportado por um tipo diferente de molécula de RNA.

Rodopsina. Fotopigmento dos bastonetes.

Sabor. Impressão combinada de paladar e olfato.

Sacádicos. Movimentos rápidos dos olhos entre as fixações.

Saciedade. Estado motivacional que encerra uma refeição.

Saciedade sensorio-específica. Fato de que o consumo de determinado alimento produz mais saciedade por alimentos do mesmo sabor do que por outros.

Salada de palavras. Fala que tem o som e a vazão geral da fala fluída, mas é totalmente incompreensível.

Savants. Indivíduos intelectualmente deficientes que, entretanto, apresentam capacidades cognitivas e artísticas impressionantes e singulares; as habilidades do *savant* são, às vezes, associadas ao transtorno autista.

Secção transversal. Secção cortada em ângulo reto com qualquer estrutura longa e estreita.

Secções frontais. Quaisquer cortes de tecido cerebral feitos em plano paralelo ao rosto; também recebem a denominação de *secções coronais*.

Secções horizontais. Cortes de tecido cerebral ao paralelo do cérebro.

Secções sagitais. Quaisquer cortes de tecido cerebral cortados em um plano paralelo ao lado do cérebro.

Segmento distal. Segmento de um axônio seccionado entre o corte e os terminais axônicos.

Segmento proximal. Segmento de um axônio cortado, entre o corte e o corpo celular.

Segregação funcional. Organização em áreas diferentes, cada uma das quais realiza uma função diferente; por exemplo, em sistemas sensoriais, diferentes áreas do córtex secundário e de associação analisam diferentes aspectos do mesmo estímulo sensorial.

Segundo mensageiro. Substância química sintetizada em um neurônio em resposta à ligação de um neurotransmissor com um receptor metabotrópico em sua membrana celular.

Seleção natural. Idéia de que traços herdáveis associados a taxas altas de sobrevivência e de reprodução são transmitidos preferencialmente para as gerações futuras.

Sensação. Processo simples de detectar a presença de estímulos.

Sensibilidade. Na visão, capacidade de detectar a presença de objetos pouco iluminados.

Sensibilização. Aumento na sensibilidade ao efeito de uma droga, como resultado da exposição a ela.

Set point. Valor de um parâmetro fisiológico constantemente mantido por mecanismos fisiológicos ou comportamentais; por exemplo, considera-se que os recursos energéticos do corpo sejam mantidos em um nível ótimo constante por mudanças compensatórias na fome.

Settling point. Ponto em que vários fatores que influenciam o nível de alguma função regulada atingem um equilíbrio.

Simultanagnosia. Transtorno caracterizado pela incapacidade de prestar atenção a mais de uma coisa ao mesmo tempo.

Sinapses diretas. Sinapses nas quais o local de liberação de neurotransmissor e os sítios receptores da membrana pós-sináptica estão próximos.

Sinapses não-diretas. Sinapses em que o local de liberação do neurotransmissor e o local-alvo não estão próximos.

Sinaptogênese. Formação de novas sinapses.

Síndrome adrenogenital. Transtorno do desenvolvimento sexual no qual níveis elevados de andrógenos adrenais, resultantes de hiperplasia adrenal congênita, masculinizam o corpo de fêmeas genéticas.

Síndrome amotivacional. Falta crônica de motivação produzida pelo uso de drogas.

Síndrome da insensibilidade androgênica. Transtorno do desenvolvimento no qual uma mutação genética altera os receptores de andrógenos e faz com que machos genéticos desenvolvam características sexuais femininas.

Síndrome de abstinência. Doença causada pela eliminação no corpo de uma droga da qual a pessoa é fisicamente dependente.

Síndrome de demência pugilística. Perturbações psicológicas que resultam de concussões repetidas.

Síndrome de Down. Transtorno associado à presença de um cromossomo 21 extra, resultando em características corporais típicas e em deficiência mental.

Síndrome de Kluver-Bucy. Síndrome de mudanças comportamentais (por exemplo, falta de medo e hipersexualidade) que é induzida em primatas por lesões bilaterais nos lobos anteriores temporais.

Síndrome de Korsakoff. Transtorno neuropsicológico comum em alcoolistas cujo principal sintoma é perda grave de memória.

Síndrome de Williams. Transtorno do desenvolvimento nervoso caracterizado por retardo mental severo, acompanhado pela manutenção da linguagem e por aptidões sociais.

Síndrome do alcoolismo fetal. Síndrome produzida pela exposição pré-natal ao álcool caracterizada por deficiência mental, baixo peso natal e várias outras anormalidades físicas.

Síndrome do fumante. Dor no peito, respiração difícil, chiado, tosse e maior suscetibilidade a infecções do trato respiratório observados em fumantes de tabaco.

Sistema ântero-lateral. Divisão do sistema somatossensorial que ascende na porção ântero-lateral da substância branca espinal e que transporta sinais relacionados à dor e temperatura.

Sistema ativador reticular. Sistema de excitação hipotético na formação reticular.

Sistema do lemnisco medial e da coluna dorsal. A divisão do sistema somatossensorial que ascende na porção dorsal da substância branca espinal e transmite sinais relacionados com o tato e a propriocepção.

Sistema dopaminérgico mesotelencefálico. Projeções ascendentes de neurônios liberadores de dopamina da substância negra e da área tegumentar ventral do mesencéfalo para várias regiões do telencéfalo.

Sistema imunológico. Sistema que protege o corpo contra microrganismos infecciosos.

Sistema límbico. Conjunto de núcleos e tratos interconectados que circundam o tálamo e que se acredita desempenham uma função na emoção.

Sistema mülleriano. Precusores embrionários dos ductos reprodutivos femininos.

Sistema nervoso autônomo (SNA). Parte do sistema nervoso periférico responsável pela regulação do ambiente interno do corpo.

Sistema nervoso central (SNC). Porção do sistema nervoso localizada dentro do crânio e da coluna vertebral.

Sistema nervoso periférico (SNP). Porção do sistema nervoso fora do crânio e da coluna vertebral.

Sistema nervoso somático (SNS). Parte do sistema nervoso periférico que interage com o meio externo.

Sistema portal hipotálamo-hipofisário. Rede vascular que transporta hormônios do hipotálamo para a adeno-hipófise.

Sistema vestibular. Sistema sensorial que detecta mudanças na direção e na intensidade de movimentos da cabeça e que contribui para a manutenção do equilíbrio através de seu estímulo de saída para o sistema motor.

Sistema wolffiano. Precusores embrionários dos ductos reprodutivos masculinos.

Sistemas de feedback negativo. Sistemas em que o *feedback* de mudanças em uma direção evoca efeitos compensatórios na direção oposta.

Sistemas sensoriais exteroceptivos. Os cinco sistemas sensoriais que interpretam estímulos de fora do corpo: visão, audição, tato, olfato e paladar.

Somação espacial. Integração de sinais em diferentes pontos do neurônio.

Somação temporal. Integração de sinais neurais em tempos diferentes no mesmo neurônio.

Somatotópico. Organizado, como o córtex somatossensorial primário, de acordo com um mapa da superfície do corpo.

Sonambulismo. Caminhar dormindo.

Sonhos lúcidos. Sonhos em que a pessoa está consciente de que está sonhando e pode influenciar o curso do sonho.

Sono de ondas lentas. Estágios 3 e 4 do sono, caracterizados pelas maiores e mais lentas ondas de EEG.

Sono REM. Estágio do sono caracterizado por movimentos rápidos dos olhos, por perda de tônus muscular e pelo estágio 1 emergente de EEG.

Sorriso de Duchenne. Sorriso genuíno, que inclui a contração dos músculos orbiculares dos olhos.

Soterramento defensivo condicionado. O soterramento de uma fonte de estimulação aversiva pelos roedores.

Subcampo CA1. Região do hipocampo que, em geral, é danificada por isquemia cerebral.

Substância cinzenta periaquedutal (PAG). Substância cinzenta ao redor do aqueduto cerebral, que contém receptores opióides e ativa um circuito descendente de analgesia.

Substância inibidora mülleriana. Hormônio testicular que faz com que os precusores dos ductos reprodutivos femininos degenerem e os testículos desçam.

Substância negra. Núcleo mesencefálico do sistema mesotelencefálico dopaminérgico que é uma importante fonte da via nigrostriatal; degenera-se em casos da doença de Parkinson.

Subtipos de receptores. Diferentes classes de receptores aos quais o mesmo neurotransmissor pode se ligar.

Superior. Em direção ao topo da cabeça ou ao cérebro de primatas.

Taxa metabólica basal. Taxa em que indivíduos em repouso utilizam energia para manter os seus processos corporais.

Técnica da questão-controle. Técnica de detecção de mentiras em que o polígrafo compara as respostas a questões-alvo com as respostas a questões-controle.

Técnica da subtração de imagens combinadas. Uso de TEP e de IRMf para localizar processos cognitivos constituintes no cérebro produzindo uma imagem da diferença na atividade cerebral associada a duas tarefas cognitivas que diferem em termos de um único processo cognitivo constituinte.

Técnicas de knockout gênico. Procedimentos para criar organismos nos quais falta determinado gene.

Técnicas de raio X de contraste. Técnicas de raio X que envolvem a administração de substância radiopaca em determinada estrutura para torná-la visível em uma fotografia de raio X.

Técnicas de substituição de genes. Procedimentos para criar organismos em que determinado gene foi excluído e substituído por outro.

Teoria "onde" versus "o quê". Teoria segundo a qual o fluxo dorsal medeia a percepção de onde as coisas estão, e o fluxo ventral medeia a percepção do que elas são.

Teoria da ativação-síntese. Teoria cujo conteúdo do sonho reflete a tendência inerente do córtex cerebral de sentido e dar forma a sinais aleatórios que recebe do tronco encefálico no sono REM.

Teoria da dependência física da adicção. A teoria de que o principal fator que motiva os drogaditos a continuarem se drogando é a prevenção ou a interrupção dos sintomas da abstinência.

Teoria da duplicidade. Teoria de que os cones e bastonetes medeiam a visão fotópica e escotópica, respectivamente.

Teoria da frequência espacial. Teoria segundo a qual o córtex visual codifica padrões visuais em termos de suas grades de ondas senoidais componentes.

Teoria da sensibilização por incentivos. Teoria de que a dependência se desenvolve quando o uso de drogas sensibiliza os circuitos neurais que medeiam o “desejo” pela droga – não necessariamente o “gosto” por ela.

Teoria de Cannon-Bard. Teoria segundo a qual a experiência emocional e a expressão emocional são processos paralelos que não têm relação causal direta.

Teoria de James-Lange. Teoria segundo a qual a experiência emocional resulta da percepção, pelo cérebro, do padrão de respostas eliciadas por estímulos emocionais do sistema nervoso autônomo e somático.

Teoria do “controle do comportamento” versus teoria da “percepção consciente”. Teoria segundo a qual o fluxo dorsal medeia o controle do comportamento por meio do estímulo de entrada visual, e o fluxo ventral medeia a visão consciente.

Teoria do controle do portão. Teoria segundo a qual sinais neurais que descem do cérebro podem ativar circuitos de fechamento neural na medula espinal para bloquear sinais dolorosos que chegam.

Teoria do incentivo positivo. Teoria segundo a qual comportamentos (como o de comer e beber) são motivados pela antecipação de seus efeitos prazerosos.

Teoria do incentivo positivo da adicção. A teoria segundo a qual o principal fator na maioria dos casos de adicção é um desejo pelos efeitos da droga em produzir prazer.

Teoria do mapa cognitivo. Teoria segundo a qual a principal função do hipocampo é armazenar memórias de localização espacial.

Teoria do processo oponente. Teoria segundo a qual um receptor ou neurônio sinaliza uma cor quando responde de uma forma (aumentando sua taxa de disparo) e sinaliza sua cor complementar quando responde da forma oposta (diminuindo a sua taxa de disparo).

Teoria do retinex. Teoria de Land segundo a qual a cor de uma superfície é determinada por sua reflectância; o sistema visual calcula a reflectância das superfícies em uma cena, comparando a capacidade de superfícies adjacentes de refletir comprimentos de onda curtos, médios e longos.

Teoria dos componentes. Teoria segundo a qual a quantidade relativa de atividade produzida por uma luz em três classes diferentes de cones determina a cor que eles percebem (também chamada *teoria tricromática*).

Teoria glicostática. Teoria segundo a qual a alimentação é controlada por desvios de um *set point* hipotético de glicose no sangue.

Teoria lipostática. Teoria segundo a qual a alimentação é controlada por desvios em torno de um *set point* hipotético de gordura corporal.

Teorias circadianas do sono. Teorias baseadas na premissa de que o sono é controlado por um mecanismo interno de tempo e não uma reação aos efeitos adversos do estado de vigília.

Teorias de recuperação do sono. Teorias baseadas na premissa de que estar acordado perturba a homeostase do corpo sendo, que a função do sono é restaurá-la.

Terminais nervosos livres. Receptores cutâneos compostos por terminais nervosos sem estruturas especializadas; detectam a dor cutânea e mudanças na temperatura da pele.

Termogênese induzida pela dieta. Aumentos da temperatura corporal para restabelecer a homeostase associados ao aumento da gordura corporal.

Teste da escuta dicótica. Teste da lateralização da linguagem, no qual duas séries de três dígitos falados são apresentadas de forma simultânea a cada ouvido, e o sujeito deve relatar todos os dígitos ouvidos.

Teste das fichas. Teste preliminar de déficits de linguagem que envolve seguir instruções verbais para tocar ou mover fichas de diferentes formatos, tamanhos e cores.

Teste das figuras quiméricas. Teste de completamento visual em sujeitos que sofreram secção do corpo caloso. Utiliza imagens compostas pelas metades esquerda e direita de dois rostos diferentes.

Teste das imagens incompletas. Teste de memória que envolve aumento na capacidade de identificar figuras fragmentadas observadas anteriormente.

Teste de amostragem não-coincidente com retardo. Teste em que se apresenta um objeto-amostra desconhecido ao sujeito e, após um atraso, apresenta-se uma opção entre o objeto-amostra e um objeto desconhecido, onde a opção correta é o objeto desconhecido.

Teste de perimetria. Procedimento para mapear escotomas.

Teste do amital sódico. Teste que envolve a anestesia de um hemisfério primeiramente e do outro depois, para determinar qual hemisfério desempenha o papel dominante na linguagem.

Teste do campo aberto. Método para registrar e medir a atividade de um animal em uma câmara grande e desprovida de distrações.

Teste do labirinto aquático de Morris. Teste de memória espacial em que ratos devem aprender a nadar diretamente para uma plataforma escondida logo abaixo da superfície de uma piscina circular com água turva.

Teste do labirinto radial. Teste bastante utilizado da habilidade espacial de ratos em que os mesmos braços são iscados a cada prova, e os ratos devem aprender a visitar apenas os braços com iscas somente uma vez em cada prova.

Testes clínicos. Estudos conduzidos com seres humanos para avaliar a eficácia terapêutica de determinada droga ou de outro tratamento que ainda não havia sido testado.

Testes de repetição com priming. Testes de memória implícita; em um exemplo, uma lista de palavras é apresentada, então fragmentos das palavras originais são apresentados, os quais o sujeito deve completar.

Testículos. Gônadas masculinas.

Testosterona. Andrógeno mais comum.

Teto. Divisão do mesencéfalo que compreende os colículos superiores e inferiores e recebe informações auditivas e visuais sobre a localização espacial.

Teto óptico. Principal destino de neurônios visuais em vertebrados inferiores.

THC. Delta-9-tetrahydrocannabinol, o principal ingrediente da maconha.

Tigmotáxico. Que tende a permanecer perto das paredes de um espaço aberto.

Tiques. Vocalizações ou movimentos involuntários, repetitivos e estereotipados; a característica definidora do transtorno de Tourette.

Tirotropina. Hormônio da adeno-hipófise que estimula a liberação de hormônios pela glândula tireóide.

Tolerância a drogas. Estado de menor suscetibilidade a uma droga que se desenvolve como resultado da exposição a ela.

Tolerância condicionada a drogas. Efeitos de tolerância expressados de forma máxima apenas quando a droga é administrada em situações em que já foi administrada anteriormente.

Tolerância contingente a drogas. Tolerância a uma droga desenvolvida como reação à experiência dos efeitos da droga, e não a simples exposição à droga.

Tolerância cruzada. Tolerância desenvolvida aos efeitos de uma droga como resultado de exposição a outra.

Tolerância funcional. Tolerância que resulta da redução na reatividade do sistema nervoso (ou outros sítios de ação) a uma droga.

Tolerância metabólica. Tolerância que resulta de uma redução na quantidade de droga que chega a seu sítio de ação.

Tomografia computadorizada (TC). Procedimento de raio X computadorizado que pode visualizar o cérebro e outras estruturas internas do corpo vivo.

Tomografia por emissão de pósitrons (TEP ou PET). Técnica para visualizar a atividade do cérebro medindo-se a acumulação de 2-desoxiglicose (2-DG) radioativa ou água radioativa nas diversas regiões do cérebro.

Tonotópico. Organizado, como o córtex auditivo primário, de acordo com a frequência do som.

Totipotente. Capaz de se transformar em qualquer tipo de célula madura do corpo.

Traço dominante. Traço de um par dicotômico que se expressa nos fenótipos de indivíduos heterozigotos.

Traço recessivo. Traço de um par dicotômico que não é expressado no fenótipo de indivíduos heterozigotos.

Traços dicotômicos. Traços que ocorrem de uma forma ou de outra, nunca em combinação.

Transdução. Conversão de uma forma de energia em outra.

Transgênico. Que contém os genes de outra espécie, implantados para propósitos de pesquisa.

Transportadores de dopamina. Moléculas na membrana pré-sináptica de neurônios dopaminérgicos que captam moléculas de dopamina na fenda sináptica e devolvem-nas para o interior do neurônio.

Transtorno afetivo bipolar. Transtorno de humor em que o paciente experimenta períodos de mania e períodos de depressão.

Transtorno afetivo unipolar. Transtorno depressivo em que o paciente não experimenta períodos de mania.

Transtorno de ansiedade. Ansiedade tão extrema e tão perturbadora que prejudica o funcionamento normal.

Transtorno de pânico. Transtorno da ansiedade caracterizado por ataques extremos de medo, repentinos e recorrentes; freqüentemente, associados a engasgos, palpitações cardíacas e falta de ar.

Transtorno obsessivo-compulsivo. Transtorno de ansiedade caracterizado por pensamentos e impulsos incontroláveis e recorrentes.

Transtorno psiquiátrico. Transtorno do funcionamento psicológico suficientemente severo para exigir tratamento por psiquiatra ou por psicólogo clínico.

Transtornos de ansiedade generalizada. Transtornos de ansiedade que não são precipitados por nenhum evento claro.

Transtornos fóbicos ansiosos. Transtornos da ansiedade caracterizados por medos extremos e irracionais a determinados objetos ou situações.

Trato córtico-rubrospinal dorsolateral. Trato motor descendente que faz sinapse no núcleo rubro do mesencéfalo, cruza para o lado oposto do cérebro, e desce na substância branca espinal dorsolateral.

Trato corticospinal dorsolateral. Trato motor que deixa o córtex motor primário, desce até as pirâmides medulares, cruza para o lado oposto do cérebro e desce na substância branca espinal dorsolateral.

Trato corticospinal ventromedial. Via motora ventromedial direta, que mede ipsilateralmente do córtex motor primário diretamente para as áreas ventromediais da substância branca espinal.

Trato córtico-tronco encefálico-espinal ventromedial. Via motora ventromedial indireta, que desce bilateralmente do córtex motor primário para várias estruturas motoras interconectadas do tronco encefálico e depois desce nas porções ventromediais da medula espinal.

Tratos. Feixes de axônios do sistema nervoso central.

Trombose. Bloqueio do fluxo sanguíneo por um coágulo (um trombo) no local de sua formação.

Tronco encefálico. Parte do cérebro sobre a qual estão localizados os hemisférios cerebrais; em geral, regula atividades reflexas críticas para a sobrevivência (por exemplo, a frequência cardíaca e a respiração).

Tubo neural. Tubo formado no embrião de vertebrado quando as bordas do sulco neural se fundem; transforma-se no sistema nervoso central.

Tumor (neoplasia). Massa de células que cresce de maneira independente do resto do corpo.

Tumores benignos. Tumores removíveis por cirurgia com pouco risco de posterior crescimento no corpo.

Tumores encapsulados. Tumores que crescem dentro de sua própria membrana.

Tumores infiltrantes. Tumores que crescem de forma difusa no tecido circundante.

Tumores malignos. Tumores que podem continuar a crescer no corpo mesmo após tentativas de remoção cirúrgica.

Tumores metastáticos. Tumores que se originam em um órgão e se espalham para outros.

Úlceras gástricas. Lesões no revestimento do estômago, conseqüência comum do estresse.

Unidades motoras. Um único neurônio motor e todas as fibras musculares que ele inerva.

Up-regulation. Aumento nos receptores de um neurotransmissor em resposta a uma menor liberação dele.

Valor de incentivo positivo. O prazer antecipado envolvido na realização de determinado comportamento, como comer determinado alimento ou beber uma bebida.

Variável de confusão. Diferença involuntária entre as condições de um experimento que pode afetar a variável dependente.

Variável dependente. Variável medida pelo experimentador para avaliar o efeito da variável independente.

Variável independente. Diferença entre condições experimentais preparada pelo pesquisador.

Vasopressina. Um dos dois principais hormônios da neuro-hipófise, que facilita a reabsorção de água pelos rins; também chamado de hormônio antidiurético.

Ventral. Em direção à superfície do peito de um vertebrado, ou em direção à parte de baixo da cabeça.

Ventrículos cerebrais. As quatro câmaras internas do cérebro, cheias de fluido cerebrospinal: os dois ventrículos laterais, o terceiro e o quarto ventrículos.

Vertebrados. Cordados com ossos espinais.

Vesículas sinápticas. Pequenas membranas esféricas que armazenam moléculas de neurotransmissores e liberam-nas na fenda sináptica.

Via nigrostriatal. A via ao longo da qual axônios da substância negra se projetam para o estriado.

Via retina-geniculado-estriado. Principal via visual da retina para o córtex estriado (córtex visual primário) por meio dos núcleos geniculados laterais do tálamo.

Vias corticofugais. Vias descendentes nos sistemas sensoriais que conduzem sinais das estruturas corticais para as subcorticais.

Visão cega. Capacidade de alguns pacientes cegos em consequência de lesão cortical de enxergar de forma inconsciente alguns aspectos de seus ambientes visuais.

Visão escotópica. Visão mediada por bastonetes, que predomina em condições de pouca luminosidade.

Visão fotópica. Visão mediada pelos cones, que predomina quando a iluminação é boa.

Wisconsin Card Sorting Test. Teste neuropsicológico que avalia as capacidades de um paciente lembrar que regras de comportamento aprendidas anteriormente não são mais eficazes e de aprender a responder a regras novas.

Zeitgebers. Pistas ambientais, como o ciclo claro-escuro, que arrastam ritmos circadianos.

Zeitgeist. Clima intelectual geral de uma cultura.

Zigoto. Célula formada pela fusão de um espermatozóide e de um óvulo.

Zona ventricular. Região adjacente ao ventrículo no tubo neural em desenvolvimento; zona da proliferação neural.

JOHN P. J. PINEL

BIOPSIKOLOGIA

Escrita de forma amigável e envolvente, esta 5ª edição de *Biopsicologia* apresenta os fundamentos do estudo da biologia do comportamento de forma didática e ricamente ilustrada.

Quatro temas inter-relacionados contêm os avanços mais recentes no campo de mudanças rápidas da biopsicologia: *aplicações clínicas, neurociência cognitiva, evolução e reflexão crítica*. Esses tópicos são discutidos de forma contextualizada, tornando o entendimento fácil e a leitura interessante ao aluno.

Destaques da edição:

- Foco no comportamento e no método científico
- Ricamente ilustrada
- Abordagem integradora
- Ênfase na relevância pessoal e social
- CD-ROM (em língua inglesa), com animações e demonstrações, clipes de vídeo, testes para praticar, pranchas eletrônicas e leituras



Visite nosso Web site:
www.artmed.com.br

ISBN 85-363-0338-7



9 788536 303383