

**Renata Maria Toscano Barreto Lyra Nogueira**

**“Percepção Visual de Contraste em  
Portadores de Esquizofrenia e Parentes Não  
Acometidos”**

**São Paulo  
2010**

**Renata Maria Toscano Barreto Lyra Nogueira**

**“Percepção Visual de Contraste em Portadores de Esquizofrenia e Parentes Não Acometidos”**

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Neurociências e Comportamento

Área de Concentração: Neurociências e Comportamento

**Orientador:** Luiz Roberto G. de Britto

**São Paulo  
2010**

# “Percepção Visual de Contraste em Portadores de Esquizofrenia e Parentes Não Acometidos”

**Renata Maria Toscano Barreto Lyra Nogueira**

**Banca Examinadora:**

---

**(Nome e Assinatura)**

---

**(Nome e Assinatura)**

---

**(Nome e Assinatura)**

---

**(Nome e Assinatura)**

---

**(Nome e Assinatura)**

**Tese defendida e aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_**

**Ao meu filho Daniel que tornou esta etapa da  
minha vida ainda mais emocionante.  
Aos meus pais: Pedro e Vanilda  
que sempre estiveram ao meu lado.  
Com todo o meu amor...**

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luiz Roberto Giorgetti de Britto, pela oportunidade, orientação e confiança dispensada na execução deste trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Natanael Antonio dos Santos, por sua dedicação e paciência dispensada em tantos anos de orientação. Sua influência foi fundamental no meu interesse pelas Neurociências. A humildade de alguém tão brilhante é a mais valiosa lição que levo deste orientador.

À Prof<sup>a</sup>.Dr<sup>a</sup>. Maria Lúcia de Bustamante Simas, pela amizade, incentivo e confiança, desde meu primeiro ano de faculdade até hoje.

Ao Prof. Dr. Marcus Vinícius C. Baldo, ao Prof. Luiz Eduardo Ribeiro do Valle e ao Prof. Dr. Peter Maurice Erna Claessens pelas sugestões na execução deste trabalho.

Aos amigos do Laboratório Neurobiologia celular: Adilson, Ana, Alexandre, Erica, Maru, Mauro, Rosana, Rhowena, Vivian, Gabriela, amigos de tantas risadas, almoços, lanchinhos e sem esquecer os concorridos churrascos na laje!

Aos amigos do LPNeC-UFPB pelo companheirismo e apoio na realização deste trabalho. Em especial a aluna IC Olívia Dayse que esteve presente em todas as etapas: boas e não tão boas assim.

A doutoranda Carol Alencar por sua parceria, cumplicidade, amizade e conhecimento estatístico. Sua ajuda foi indispensável...

A doutoranda Aline Lacerda por sua amizade e sempre pronta ajuda.

A Raquel, Fernanda e Suzana pelas inesquecíveis risadas, festas e visitas a Bela Paulista. Foram minha família em São Paulo.

Ao pós-doutorando Alan por seu exemplo de garra, felicidade e amizade verdadeira.

As minhas irmãs: Patricia e Elissandra por sempre me amarem e apoiarem incondicionalmente. Sem vocês tudo seria mais difícil...

Aos meus cunhados: Pedro e Pierre que fizeram um eco ao amor das minhas irmãs.

Aos meus sobrinhos: Felipe, Eduardo, Igor e a Liz que fazem a mim e ao Daniel muito felizes.

Ao meu marido que compreendeu minhas necessidades e me ajudou de todas as formas.

Aos pacientes que participaram deste trabalho com tanta presteza. Em especial o Otoniel que nos deixou tão cedo.

Aos profissionais dos CAPS Valentina Figueiredo em João Pessoa pelo interesse no desenvolvimento deste trabalho. Em particular, a Eulália, obrigada pelo apoio e colaboração.

À Secretaria de Saúde da cidade de João Pessoa - PB pela solicitude e valorização da construção do conhecimento.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (**CNPq**), pelo apoio financeiro.



**SUMÁRIO**

	<b>Índice de Tabelas e Figuras</b>	<b>11</b>
	<b>Abreviaturas</b>	<b>13</b>
	<b>Lista de Anexos</b>	<b>15</b>
	<b>Resumo</b>	<b>16</b>
	<b>Abstract</b>	<b>17</b>
	<b>Apresentação</b>	<b>18</b>
<b>I.</b>	<b>Esquizofrenia</b>	<b>20</b>
<b>I.2</b>	<b>Características Clínicas e Critérios Diagnósticos</b>	<b>24</b>
<b>I.3</b>	<b>Epidemiologia</b>	<b>30</b>
<b>I.4</b>	<b>Etiologia da Esquizofrenia</b>	<b>32</b>
<b>I.4.1</b>	<b>Teoria Genética</b>	<b>33</b>
<b>I.4.2</b>	<b>Teoria Neurodesenvolvimental</b>	<b>35</b>
<b>I.4.3</b>	<b>Teoria dos Neurotransmissores</b>	<b>39</b>
	<b>Teoria Dopaminérgica</b>	<b>39</b>
	<b>Teoria Glutamatérgica</b>	<b>44</b>
	<b>Interação entre os Sistemas Dopaminérgico e Glutamatérgico</b>	<b>46</b>
	<b>Teoria Serotoninérgica</b>	<b>47</b>
<b>II.1</b>	<b>Percepção Visual e Psicofísica: Limiar de Contraste</b>	<b>51</b>
<b>II.2</b>	<b>Função de Sensibilidade ao Contraste: Fundamentos Teóricos</b>	<b>57</b>
<b>II.3</b>	<b>Sensibilidade ao Contraste e Esquizofrenia</b>	<b>62</b>
<b>II.4</b>	<b>O presente Estudo</b>	<b>69</b>

<b>II.5</b>	<b>Objetivos Específicos</b>	<b>70</b>
<b>III.1</b>	<b>Metodologia</b>	<b>72</b>
<b>III.1.1</b>	<b>Participantes</b>	<b>72</b>
<b>III.1.2</b>	<b>Equipamentos e Estímulos</b>	<b>75</b>
<b>III.1.3</b>	<b>Procedimento</b>	<b>77</b>
<b>IV</b>	<b>Resultados</b>	<b>81</b>
<b>V</b>	<b>Discussão</b>	<b>95</b>
<b>VI</b>	<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>113</b>
	<b>Anexo I</b>	<b>129</b>
	<b>Anexo II</b>	<b>136</b>
	<b>Anexo III</b>	<b>138</b>
	<b>Anexo IV</b>	<b>140</b>

## **INDICE DE TABELAS E FIGURAS**

	PAG
Tabela 1 Diretrizes diagnósticas segundo o DSM IV e CID-10.	29
Tabela 2 Experimento utilizando o método da escolha forçada 2ACF para determinar o limiar de contraste.	57
Tabela 3 Resumo dos dados dos estudos de sensibilidade ao contraste e esquizofrenia.	68
Tabela 4 Dados demográficos dos participantes.	75
Tabela 5 Esquema de medicação dos participantes com esquizofrenia (C/E).	75
Figura 1 Quadros do pintor Louis Wain.	26
Figura 2 Risco de desenvolver esquizofrenia considerando o grau de parentesco com o indivíduo acometido.	34
Figura 3 Representação esquemática do modelo neurodesenvolvimental.	36
Figura 4 Representação esquemática da via dopaminérgica.	41
Figura 5 Diagrama da via dopaminérgica mesocortical.	42
Figura 6 A via dopaminérgica nigroestriatal e a via dopaminérgica tuberoinfundibular.	44
Figura 7 Esquema de afinidade dos receptores com alguns antipsicóticos.	49
Figura 8 Limiar sensorial.	52
Figura 9 Exemplos de estímulos elementares.	54
Figura 10 Ilustra um estímulo de grade com modulação senoidal.	55

Figura 11	Exemplos de Estímulos de grade senoidal vertical.	76
Figura 12	Representação de sessão experimental.	79
Figura 13	FSC dos três grupos na condição de luminância média fotópica para as frequências espaciais de 0,25; 2,0; 4,0 e 8,0 cpg.	82
Figura 14	FSC dos três grupos na condição de luminância média escotópica para as frequências espaciais de 0,25; 2,0 e 4,0 cpg.	84
Figura 15	Limiar de contraste em função dos grupos nas condições de luminância fotópica e escotópica para as frequências espaciais de 0,25; 2,0 e 4,0 cpg.	86
Figura 16	Limiar de contraste para todos os grupos em função das condições de luminância fotópica e escotópica para as frequências espaciais de 0,25; 2,0 e 4,0 cpg.	87
Figura 17	FSC dos três grupos na condição de luminância média fotópica para as frequências espaciais angulares de 3,0; 24; 48 e 96 ciclos/360°.	89
Figura 18	FSC dos três grupos na condição de luminância média escotópica para as frequências espaciais angulares de 3,0; 24; 48 e 96.	91
Figura 19	Limiar de contraste para o grupo com esquizofrenia, grupo controle e familiares em condições de luminância fotópica e escotópica para as frequências angulares de 3,0; 24; 48 e 96 ciclos/360°.	92
Figura 20	Limiar de contraste para todos os grupos em função das condições de luminância fotópica e escotópica para as frequências espaciais angulares de 3,0; 24; 48 e 96 ciclos por 360°.	94

## **ABREVIATURAS**

FSC: Função de Sensibilidade ao Contraste

PSE: Present State Examination

WHO: *The World Health Organization*

DSM: Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais

CID: Classificação Internacional de Doenças

DA: Dopamina

D: Receptores Dopaminérgicos

5-HT: Serotonina

LTP: Potenciação de Longo Prazo

NMDA: *N-methyl-D-aspartato*

PCP: Cloridrato de Feniciclodina

GABA: Ácido Gama-Aminobutírico

NE: Norepinefrina

LSD: Ácido D-Lisérgico

GLU: Glutamato

CAPS: Centro de Atenção Psicossocial

2ACF: Método Psicofísico da Escolha Forçada com Duas Alternativas de Escolha

NGL: Núcleo Genuculado Lateral

1/FSC: Curva de Limiar de Contraste

SC: Sensibilidade ao Contraste

V1: Área Visual Primária ou Córtex Estriado

V4: Área Visual V4

IT: Córtex Inferotemporal

SVH: Sistema Visual Humano

## ***Lista de Anexo***

**Anexo I – Modelo das Entrevistas Realizadas com o Grupo Controle, Familiares e Portadores de Esquizofrenia.**

**Anexo II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.**

**Anexo III – Termo de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde- UFPB.**

**Anexo IV – Valores de Sensibilidade ao Contraste Utilizados para Elaboração dos Gráficos**

## **Resumo**

A esquizofrenia é um distúrbio mental debilitante que afeta aproximadamente 1% da população mundial, caracterizado por sintomas produtivos como delírios e alucinações e sintomas negativos como apatia e decréscimo das emoções. O objetivo deste trabalho foi caracterizar a resposta do sistema visual humano de voluntários isentos de transtornos neuropsiquiátricos, portadores de esquizofrenia medicados e parentes não acometidos, utilizando a curva de sensibilidade ao contraste (FSC) escotópica e fotópica para estímulos de frequências espaciais com grades senoidais verticais e com grade senoidais angulares. As medidas de limiares ou sensibilidades ao contraste para grades senoidais verticais com frequências espaciais de 0,25; 2; 4 e 8 ciclos por grau de ângulo visual (cpg) e para grades senoidais angulares definidos com frequências espaciais de 3,0; 24; 48 e 96 ciclos/360° foram medidas com o método psicofísico da escolha forçada entre duas alternativas temporais. Os resultados mostram que os portadores de esquizofrenia apresentam prejuízo para os estímulos espaciais de grade senoidal vertical e angular em todas as frequências testadas e nas duas condições de luminância enquanto que os parentes não psicóticos apresentaram a sensibilidade ao contraste preservada para os dois estímulos nas duas condições de luminância. Estes dados sugerem prejuízos no processamento visual de contraste associados à esquizofrenia, sugerindo que esse transtorno altera as áreas visuais corticais de forma difusa.



## ***Abstract***

Schizophrenia is a mental debilitating disorder that affects 1% of the world population. It is characterized by positive symptoms such as delirium and hallucinations and negative symptoms such as apathy and emotion decrease. The objective of this work was to characterize the response of the human visual system to vertical and angular sine-wave gratings in healthy adults (20-45 years of age), schizophrenia patients whom were receiving antipsychotic medications and unaffected relatives of schizophrenia patients. We measured the contrast sensitivity functions for vertical sine-wave gratings of 0.25, 1, 2 and 8 cycles per degree (cpd) of visual angle and angular sine-wave gratings of 3, 24, 48 and 96 cycle/360° Contrast threshold was measured using a temporal two-alternative forced choice (2-AFC) procedure with mean scotopic luminance of 0.06 cd/m<sup>2</sup> and mean photopic luminance of 42 cd/m<sup>2</sup>. The results showed a decrease in sensitivity of schizophrenia patients to all the stimuli of vertical and angular sine-wave grating at all spatial frequencies and to the two luminance conditions, while the non-psychotic relatives showed preserved contrast sensitivity for the two stimuli in both luminance conditions. These data suggest that losses in the visual processing of contrast associated with schizophrenia, suggesting that this disorder alters the cortical visual areas in a diffuse way.

## **Apresentação**

O presente trabalho mediu a Função de Sensibilidade ao Contraste (FSC), um tipo de limiar sensorial visual, de voluntários isentos e portadores de transtorno neuropsiquiátrico (i.e., esquizofrenia) e de parentes não acometidos de portadores esquizofrenia. Esta pesquisa partiu de estudos empíricos que relatam que pacientes com esquizofrenia apresentam vários prejuízos no processamento da informação, não apenas nos níveis cognitivos, mas também nos níveis perceptuais (Butler et al., 2005; O'Donnell et al., 2006). Ela apóia-se ainda no fato que transtornos neuropsiquiátricos, como a esquizofrenia, estão no centro dos principais problemas mundiais de saúde mental (Pomplili, et al, 2009). Além disto, a comunidade científica encontra dificuldades em operacionalizar objetivamente estes transtornos (isto é, estabelecer exatamente as suas causas, desenvolver técnicas capazes de detectá-los ou diagnosticá-los precocemente, acompanhar a evolução e os efeitos no organismo e no comportamento de forma objetiva). Tais dificuldades surgem da própria natureza e complexidade dos transtornos neuropsiquiátricos que possuem causas multifatoriais.

O presente trabalho foi dividido em seis Capítulos. Os Capítulos I e II possuem caráter introdutório e abordam aspectos teóricos envolvidos com o objeto da pesquisa. Os demais, Capítulos III, IV e V tratam da Metodologia, Resultados, Discussão, respectivamente. Finalmente, a Secção IV apresenta as referências bibliográficas. Neste contexto, o Capítulo I abordará a definição de esquizofrenia, características clínicas e critérios diagnósticos, epidemiologia e teorias etiológicas do transtorno. A Secção II trata sobre a percepção visual e a

psicofísica, a percepção visual, os estudos relacionados à esquizofrenia e introduz os objetivos do presente estudo. O Capítulo III apresenta a metodologia do trabalho com especificação dos participantes, estímulos e procedimento adotado para investigar alterações no processamento visual na esquizofrenia. A Secção IV contém os resultados para a Função de Sensibilidade fotópica e escotópica para os estímulos de grade senoidal vertical e angular. A Secção V apresenta uma discussão dos dados, possíveis contribuições e as considerações finais. Por último, o Capítulo VI apresenta as Referências Bibliográficas seguida dos Anexos.

## CAPÍTULO I

### I.1 Esquizofrenia

A esquizofrenia é um transtorno psicótico de caráter crônico, degenerativo e incapacitante, acomete jovens adultos e pode ser considerada uma das mais importantes desordens mentais (Häfner & Heiden, 1997). De todas as psicoses, a esquizofrenia tem o mais severo impacto na qualidade de vida e capacidade laboral dos pacientes. O transtorno esquizofrênico está presente em todas as culturas e classes sociais sem distinção de religião, raça ou cor e há evidências de que este seja um grave problema de saúde pública (The World Health Organization, 2008). Este transtorno, em particular, desperta grande interesse acadêmico por seu caráter heterogêneo e politético.

O termo esquizofrenia foi introduzido na linguagem médica a cerca de cem anos pelo psiquiatra suíço Bleuler (Elkis, 2000); desde então, este conceito tem sofrido muitas transformações. Esse capítulo apresentará uma breve cronologia dos fatos que influíram decisivamente para o desenvolvimento desse conceito.

A esquizofrenia foi caracterizada inicialmente pelo psiquiatra alemão Emil Kraepelin em 1893 como *Dementia Praecox* (Kulhara & Chandiramani, 1990). Kraepelin observou pacientes jovens que, após um período psicótico, sofriam um “enfraquecimento psíquico”, mas não necessariamente tornavam-se dementes. Isso provavelmente explica que, apesar do nome da doença, observava-se uma evolução favorável cerca de um quarto dos casos (Elkis, Friedman, Thompson, Maes & Meltzer, 1995). Kraepelin considerava que, como

em toda medicina, nenhum conjunto dos sintomas poderia caracterizar qualquer patologia mental, dada sua grande mutabilidade. O curso e o desfecho da doença seriam as vias régias para tal fim. No entanto, na 8ª e última edição do seu tratado mudou de posição, não em relação aos sintomas isoladamente, mas na definição de duas grandes síndromes que caracterizariam a demência precoce. Kraepelin atuou como sistematizador da nosografia psiquiátrica. Descreveu sintomas e elaborou um critério sintomatológico para o transtorno sem, contudo, definir qualquer um deles como central para o diagnóstico (Elkis, 2000). Fundamentava a sintomatologia em um quadro endógeno cujo critério evolutivo caracterizava-se pela evolução degenerativa cumulando com a invalidez.

Em 1911, Eugen Bleuler propõe uma reorganização da *Dementia Praecox* sob o nome de esquizofrenia. Propôs um aperfeiçoamento de duas variáveis: (i) a dilatação na idade de início do quadro, uma vez que o transtorno poderia aparecer tardiamente e, sobretudo, (ii) uma ênfase não no processo evolutivo (eventualmente demencial), mas na valorização de alguns sintomas que seriam denominados fundamentais para o diagnóstico (Razzouk & Shirakawa, 2001).

Os critérios bleurianos baseiam-se nas seguintes características: sintomatologia (fundamental e acessória), intensidade e evolução. O reconhecimento dos sintomas fundamentais expressava a especificidade da esquizofrenia, isto é, sintomas que definiam a doença e que permaneciam ao longo do tempo (Razzouk & Shirakawa, 2001). Os critérios de Bleuler adicionam uma mudança importante à medida que admitem que nem todos os critérios precisam estar presentes para se configurar o diagnóstico de

esquizofrenia. Este foi um passo importante porque favoreceu o diagnóstico mesmo sem a presença dos sintomas psicóticos descritos por Kraepelin. Com isso fica evidente que os critérios utilizados por Bleuler são mais amplos. Além disto, admite a recuperação parcial, valoriza os sintomas negativos e a desorganização do pensamento (Elkis, 2000).

Para Bleuler, a esquizofrenia possuía sintomas particulares que permaneciam ao longo do tempo, marcando a especificidade deste transtorno. Outra contribuição importante para o conceito de esquizofrenia atual foi a divisão deste transtorno em subtipos: hebefrênico, catatônico, paranóide e o tipo simples. Com isso enfatiza a esquizofrenia como um modelo heterogêneo e de etiologia multifatorial.

Semelhantes ou diversos, os dois conceitos levaram a uma situação paradoxal: Kraepelin descreveu uma entidade clínica sem definir qualquer sintoma patognomônico e Bleuler, ao contrário, preocupou-se em definir tais sintomas, porém não falava em uma entidade clínica única, mas em um “grupo das esquizofrenias”. No entanto, as décadas seguintes também foram marcadas pela necessidade clínica de identificar sintomas característicos da esquizofrenia.

Em 1948, Schneider propõe os “Sintomas de Primeira Ordem” (SPO) em uma resposta crítica ao critério sintomatológico de Bleuler (Mari, Filho, Bordin, & Filho, 2002). Nessa classificação, encontravam-se os sintomas que afetavam o pensamento, a percepção, o afeto e volição, tais como: sonorização do pensamento, escutar vozes que argumentam ou comentam os atos do portador, vivência de influência corporal, roubo ou influência extrínseca no

pensamento, manipulação externa dos sentimentos, pulsões e vontade e percepção delirante.

Os SPO exerceram grande influência sobre a psiquiatria britânica (Elkis, 2000). Em particular, na elaboração do diagnóstico de esquizofrenia pelo “*Present State Examination*” (PSE). Segundo Hoenig (1995), o PSE foi a base para o exame de pacientes com esquizofrenia em um trabalho transcultural patrocinado pela Organização Mundial da Saúde (The World Health Organization, WHO), cujo objetivo era verificar invariantes da esquizofrenia.

O conceito de esquizofrenia sofreu influência da Associação de Psiquiatria Americana com a aproximação dos transtornos de personalidade por meio do conceito de esquizofrenia “pseudoneurótica (Elkis, 2002). Isto levou muitos pacientes que não tinham a patologia a serem diagnosticados como esquizofrênico. Nesse contexto, foi elaborada a segunda edição do “*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*” (DSM-II). A classificação de transtornos mentais apresentada em 1968 define a esquizofrenia de forma ampla, com uma descrição de sintomas pouco elaborada, sendo considerado psicótico todo paciente que era “incapaz de atender às demandas da vida diária” (Kaplan & Sadock, 1999).

Em resposta a estes acontecimentos, a partir da década de 70, os critérios diagnósticos passaram a ser elaborados e baseados em pesquisas clínicas e epidemiológicas, propiciando uma comparação objetiva dos sintomas observados com os sintomas diagnósticos existentes (Razzouk & Shirakawa, 2001). Baseado nesse princípio, em 1972 urgiu o primeiro critério diagnóstico operacionalizado pela Escola de St. Louis e organizado por Feighner e colaboradores (Shirakawa et al., 2001). Os sintomas contidos neste critério

baseavam-se em nosografias sugeridas por Schneider (delírios e alucinações), Bleuler (falta de organização lógica) e Langfeldt (ajustamento pré-morbido, história familiar de esquizofrenia sem alcoolismo) (Mari et al., 2002).

Os conceitos de Kraepelin, Bleuler e Schneider formaram a base para a compreensão da esquizofrenia e fazem parte do cabedal conceitual daqueles que trabalham com psiquiatria e estão presentes nos critérios diagnósticos que operacionalizam o conceito de esquizofrenia (Elkis, 2000).

Na atualidade, os critérios diagnósticos tornaram-se mais sofisticados, mais objetivos e buscam uma terminologia mais uniforme, compartilhada pelo consenso daqueles que trabalham com esses conceitos. Nesse contexto, dois sistemas operacionais são mais utilizados: a Classificação Internacional de Doenças- CID-10(The World Health, 1992) e o *Diagnostic and Statistical Manual* em sua 4ª edição, DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994), que serão abordados na secção seguinte no contexto das características clínicas e critérios diagnósticos da esquizofrenia.

## **I.2 Características Clínicas e Critérios Diagnósticos**

A esquizofrenia é uma perturbação psiquiátrica caracterizada pela presença de comportamento psicótico (isto é, com dissociação entre pensamento e realidade) ou amplamente desorganizado, além de marcada disfunção social, por pelo menos 6 meses (American Psychiatric Association, 1994). Desde que não haja associação com transtornos do humor, uso de drogas ou condição médica geral que possa manifestar sintomas semelhantes.



A manifestação do transtorno psicótico esquizofrênico ocorre de maneira peculiar em cada paciente. No entanto, a presença de um conjunto de sintomas é, normalmente, utilizada no diagnóstico deste transtorno.

A esquizofrenia é uma patologia que afeta a percepção, o pensamento inferencial, a linguagem, o afeto, a fluência e a produtividade do pensamento e do discurso, a volição, o impulso e a atenção (American Psychiatric Association, 1994). As funções mais básicas são acometidas, principalmente aquelas que permitem um senso de individualidade e autonomia. Caracteristicamente, a esquizofrenia apresenta difícil regressão, sendo mais habitual manifestar-se na forma crônica - cerca de 95% dos pacientes (Hawton, Sutton, Haw, Sinclair & Deeks, 2005). Destes, aproximadamente 15% tornam-se capazes de manter uma rotina próxima da normalidade, incluindo vida familiar, interações sociais e atividade laboral remunerada (McGrath, Saha, Chant & Welham, 2008). A Figura 1 ilustra o caráter deteriorativo deste transtorno através dos quadros do pintor Louis Wain acometido pela esquizofrenia.



Figura 1. Quadros do pintor Louis Wain ilustra a deterioração de sua saúde mental na progressiva desintegração de seus retratos de gatos. O pintor começou a manifestar sintomas psicóticos aos 57 anos.

Os sinais e sintomas característicos da esquizofrenia podem ser agrupados em dois grandes grupos: sintomas positivos e negativos. Os sintomas positivos estão relacionados a um acréscimo ou distorção das funções normais. Nesta perspectiva, classificam-se como sintomas positivos (i) as alucinações (percepção de algo inexistente como real) que podem ocorrer em qualquer modalidade sensorial (auditivas, visuais, olfativas, gustativas e táteis); (ii) perturbações da forma e do curso do pensamento (como incoerência, tangencialidade, desagregação e falta de lógica); (iii) comportamento desorganizado, bizarro ou inadequado; (iv) agitação psicomotora; (v) negligência dos cuidados pessoais e (vi) os delírios (interpretação errônea da realidade) dos mais variados temas- persecutórios, referenciais, somáticos, religiosos ou grandiosos. Os delírios persecutórios são

os mais freqüentes. Neles, o indivíduo acredita que certos gestos, comentários, passagens de livros, letras de música, figuras ou outros fatores ambientais são direcionados pra si, DSM-IV, (American Psychiatric Association, 1994).

Por sua vez, os sintomas negativos são aqueles que incluem limitações da intensidade e amplitude (i) da expressão afetiva (embotamento afetivo); (ii) da fluência e produtividade do pensamento (alogia); (iii) na volição; (iv) isolacionismo; (v) anedonia e (vi) prejuízo atencional (Kapczinski, Quevedo & Izquierdo, 2000). Sintomas negativos são de difícil avaliação porque ocorrem em uma linha contínua com a normalidade, são inespecíficos e podem decorrer de uma variedade de outros fatores (por exemplo, efeitos colaterais de medicamentos, transtorno do humor, subestimação ambiental ou desmoralização) (American Psychiatric Association, 1994).

A esquizofrenia geralmente manifesta-se primeiramente na adolescência ou no início da idade adulta (Kaplan & Sadock, 1999), sendo rara antes da adolescência. Nos casos de início precoce, as características clínicas costumam ser menos elaboradas do que as observadas em adultos (Weiner, 1998). Além disto, nas crianças, as alucinações visuais são mais comuns enquanto que, nos adultos, as alucinações auditivas são as mais freqüentes (Murray, Jones, Susser, van Os & Cannon, 2003). Nos casos de início tardio (por exemplo, após os 45 anos), a apresentação clínica costuma caracterizar-se por delírios e alucinações paranóides. Entre os casos com idade de início mais avançada (com mais de 60 anos), prejuízos sensoriais, como perda auditiva, ocorrem com mais freqüência do que na população em geral (American Psychiatric Association, 1994).

É importante ressaltar que, tanto do ponto de vista clínico como acadêmico, a idéia atualmente aceita é que a esquizofrenia é uma patologia extremamente heterogênea. Sendo, inclusive, considerado prudente designar a esquizofrenia como uma síndrome clínica caracterizada por grande variabilidade sintomatológica e dificuldade em estabelecer um fenótipo característico (Razzouk & Shirakawa, 2001).

Apesar destas características, o modo mais utilizado para a caracterização da esquizofrenia tem sido o estabelecimento de critérios diagnósticos. Como já mencionado anteriormente, diversos critérios diagnósticos foram criados principalmente ao longo do século XX (Kaplan & Sadock, 1999; Razzouk & Shirakawa, 2001; Elkis, 2002). Atualmente, os critérios mais aceitos são a Classificação Internacional de Doenças (CID-10) e o “*Diagnostic and Statistical Manual*” em sua 4ª edição (DSM-IV). Tais critérios permitem o diagnóstico não só de esquizofrenia, mas também de outros transtornos psicóticos potencialmente relacionados. A Tabela 1 mostra as diretrizes diagnósticas de acordo com estes dois sistemas de classificação.

O DSM-IV é um aperfeiçoamento do DSM-III e foi desenvolvido a partir do consenso de regras e algoritmos por parte de psiquiatras selecionados pela Associação Americana de Psiquiatria (Kaplan & Sadock, 1999). Este é um instrumento que apresenta boa confiabilidade mesmo categorizando os transtornos utilizando critérios politéticos (Razzouk & Shirakawa, 2001), ou seja, dois indivíduos podem pertencer à mesma categoria diagnóstica sem preencher, necessariamente, os mesmos critérios. O conceito de esquizofrenia do DSM é um dos mais restritos e reflete a heterogeneidade deste transtorno psicótico quando propõe sua divisão em nove categorias baseadas em

nuances sintomatológicas. São estas as categorias: esquizofrenia, esquizofreniforme, esquizoafetivo, transtorno delirante, transtorno psicótico breve, transtorno psicótico compartilhado, transtorno psicótico devido à condição médica geral, transtorno psicótico induzido por substância e transtorno psicótico não-específico (American Psychiatric Association, 1994).

<b>DSM-IV</b>	<b>CID-10</b>
<p>a. Sintomas Característicos: ao menos 2 dos descritos a seguir cada um presente durante um espaço de tempo significante por um período de 1 mês:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Delírios;</li> <li>2) Alucinações;</li> <li>3) Fala desorganizada;</li> <li>4) Comportamento desorganizado ou catatônico;</li> <li>5) Sintomas negativos.</li> </ol> <p>b. Disfunção social e ocupacional;</p> <p>c. Quebra ou interpolação no conteúdo do pensamento, resultando em uma fala incoerente, irrelevante ou repleta de neologismos;</p> <p>d. Catatonia, negativismo ou estupor;</p> <p>e. Mudança significativa e consistente na qualidade geral de alguns aspectos importantes da personalidade;</p> <p>f. Exclusão de transtornos afetivos e de humor;</p> <p>g. Exclusão da condição de efeito de drogas;</p> <p>h. Exclusão de relação com desordens de desenvolvimento, p.ex., autismo</p>	<p>a. Sintomas Característicos: ao menos 1 sintoma do item 1 ou dois sintomas do item 2 presentes a maior parte do tempo, ao menos por 1 mês:</p> <p>Item 1:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Delírios de controle, influência, etc</li> <li>2) Vozes alucinatórias,</li> <li>3) Desorganização da fala,</li> <li>4) Comportamento catatônico,</li> <li>5) Sintomas negativos.</li> </ol> <p>Item 2:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Alucinação persistente em qualquer modalidade;</li> <li>2) Neologismo, quebra ou interpolação do curso do pensamento. Incoerência ou fala irrelevante;</li> <li>3) Comportamento catatônico, excitação, postura inadequada ou flexibilidade cérea, negativismo, mutismo ou estupor;</li> <li>4) Sintomas negativos;</li> </ol> <p>b. Transtorno esquizoafetivo e transtorno de humor com características psicóticas;</p> <p>c. Não deve ser atribuída a doença cerebral orgânica ou a álcool e droga.</p>

Tabela 1. Apresenta critérios diagnósticos conforme DSM-IV, coluna da esquerda, e a CID-10, coluna da direita.

A CID-10, desenvolvida pela Organização Mundial de Saúde (The World Health Organization, 1992), possui um sistema diagnostico mais simples e com critérios mais amplos. O conceito de esquizofrenia da CID privilegia a presença dos Sintomas de Primeira Ordem de Schneider (Elkis, 2002) e considera como

tempo sintomatológico de diagnóstico o período de um mês, considerando a ausência de uso de drogas e álcool (The World Health Organization, 1992). Essa classificação adotada pela CID-10 sofre algumas críticas no sentido de que contribui para um conceito do transtorno esquizofrênico amplo e difuso (Razzouk & Shirakawa, 2001). No entanto, esse é o manual adotado na prática clínica na grande maioria dos ambulatórios médicos no Brasil (Araripe, Bressan & Busatto, 2007). Nessa classificação, o transtorno psicótico também se divide em nove categorias: esquizofrenia, transtorno esquizotípico, transtorno delirante persistente, transtorno psicótico agudo e transitório, transtorno delirante induzido, transtorno esquizotímico e outros transtornos psicóticos não-orgânicos (The World Health Organization, 1992).

Embora os critérios diagnósticos tenham se aprimorado na sua objetivação e validade, o conceito de esquizofrenia ainda permanece pouco definido, explicitando a dificuldade com seus marcadores e variabilidade sintomatológica.

### **I.3 Epidemiologia**

A psicose esquizofrênica é uma forma severa de doença mental que afeta cerca de 7% da população na faixa etária de 15-35 anos (McGrath, Saha, Chant & Welham, 2008). Estima-se que aproximadamente 24 milhões de pessoas sejam portadoras desse transtorno em todo o mundo (Mari et al., 2002; Mari & Leitão, 2000). Num estudo em 14 países, sobre incapacidade associada com condições físicas e mentais, a psicose esquizofrênica ativa foi colocada em terceiro lugar entre as condições mais incapacitantes, superando

a paraplegia e a cegueira (The World Health Organization, 2008). Segundo a WHO, 30% dos indivíduos com esquizofrenia tentam o suicídio em dado momento durante o curso de sua doença e aproximadamente 10% dos pacientes morrem em virtude deste ato (Pompili et al., 2009). Em todo o mundo, a doença esquizofrênica reduz o período de vida da pessoa afetada numa média de 10 anos (Hawton, Sutton, Haw, Sinclair & Deeks, 2005).

A alta incidência deste transtorno tem sido registrada com maior frequência em alguns grupos sociais, especialmente minorias étnicas e imigrantes (Murray, Jones, Susser, van Os & Cannon, 2003). Este fator social também é relevante no que diz respeito ao tratamento, cerca de 90% dos portadores de esquizofrenia não tratados estão nos países em desenvolvimento e dentre aqueles que recebem cuidados médicos mais de 50% não têm um tratamento adequado (Packs, 2009). Estes dados sobre o tamanho atual desta população e a distribuição de idade da população de risco ainda aguarda uma discussão convincente (Aziz et al., 2009).

As diferentes estimativas de incidência da esquizofrenia sugerem a ocorrência de aproximadamente quatro casos novos por ano para uma população de 10.000 habitantes (Goldner, Hsu & Waraich, 2002). A incidência real deve estar entre 1 e 7 casos novos para 10.000 habitantes por ano, dependendo do critério diagnóstico adotado na estimativa (McGrath, Saha, Chant & Welham, 2008). No entanto, mudanças na prática diagnóstica, padrões de cuidado ou definições mais rigorosas de novos casos podem induzir a uma aumento do registro destas ocorrências (Murray, Jones, Susser, van Os & Cannon, 2003). Nos últimos anos, a variedade de registros oriundos

de vários países tem sugerido uma tendência ao declínio no número de pessoas que buscam o tratamento da esquizofrenia (Falkai et al., 2006).

Particularmente no Brasil, os dados epidemiológicos são compatíveis com as estimativas observadas em outros países e não há consistência de possíveis diferenças na prevalência da esquizofrenia entre sexos, independentemente da metodologia empregada nos diferentes levantamentos epidemiológicos (Mari & Leitão, 2000). O começo da doença é mais precoce no homem do que na mulher. Entretanto, na presença de história familiar positiva para distúrbios psicóticos, a idade de início é mais precoce para mulheres do que para homens (McGrath et al., 2008; Sajatovic, Jenkins, Strauss, Butt & Carpenter, 2005).

Casos novos são raros antes da puberdade e depois dos 50 anos, e as mulheres apresentam um curso mais brando da esquizofrenia e, portanto, um melhor prognóstico e uma melhor possibilidade de adaptação social (Sajatovic, Jenkins, Strauss, Butt & Carpenter, 2005; Mari & Leitão, 2000)

Com efeito, a epidemiologia da esquizofrenia é caracterizada por uma proeminente variabilidade e gradientes que podem ser influenciadas por fatores particulares no que diz respeito ao diagnóstico, tratamento e registro de novos casos (Elkis, 2000).

#### **I.4 Etiologia da Esquizofrenia**

A síndrome esquizofrênica é uma doença cuja riqueza psicopatológica e características clínicas desperta grande interesse na compreensão dos processos neurofisiológicos e da fisiopatologia deste transtorno. Ao longo das



décadas diversos estudos foram realizados visando identificar as causas da esquizofrenia. No entanto, as dificuldades metodológicas inerentes aos estudos neuropatológicos e os achados inconsistentes geraram uma ampla gama de hipóteses e teorias sobre a etiopatogenia da esquizofrenia. Dentre estas, podem ser citadas a hipótese genética da esquizofrenia a qual se baseia em vários estudos que demonstram que familiares de esquizofrênicos apresentam um risco significativamente maior para desenvolver a doença e transtornos relacionados. Outras hipóteses existentes são a do neurodesenvolvimento e as hipóteses dos neurotransmissores (dopamina, serotonina e glutamato).

#### **1.4.1 Teoria Genética**

Segundo a hipótese genética da etiologia esquizofrênica, o risco de desenvolver este transtorno está diretamente associado ao grau de parentesco biológico de um indivíduo afetado (Gottesman 1991), isto é, parentes em primeiro grau de um indivíduo afetado apresentam um risco maior de manifestação da doença do que os parentes em segundo grau (Figura 2). Estudos epidemiológicos indicam que gêmeo monozigoto de um indivíduo com esquizofrenia apresenta um risco maior do que um gêmeo dizigótico (Cardno, & Gottesman, 2000). Além disso, quando os filhos biológicos de indivíduos com esquizofrenia são adotados, a incidência de expressão da doença é muito superior aquela observada na população geral, ou seja, o risco de desenvolver esquizofrenia permanece elevado, semelhante ao esperado para parentes de primeiro grau que convivem com os pacientes (Ingraham & Kety, 2000).

A responsabilidade genética para a esquizofrenia parece ser transmitida em um padrão poligênico não-Mendeliano, ou seja, não segue um simples padrão recessivo ou dominante associado a um único gene (Meltzer & Fatemi, 2000)). Normalmente, doenças poligênicas estão associadas a relações familiares, portanto, é importante definir o grau de relação genética entre os indivíduos estudados em relação a um probando afetado. Os parentes de primeiro grau compartilham metade do material genético com o probando, enquanto os parentes de segundo grau compartilham um quarto e os de terceiro, um oitavo (Gelehrter, Collins & Ginsburg, 1998; Strachan & Read, 1997). Quando se considera a existência de uma base genética multifatorial para uma doença, é fundamental lembrar que (i) não é a doença que é geneticamente determinada, mas sim a suscetibilidade para a doença.

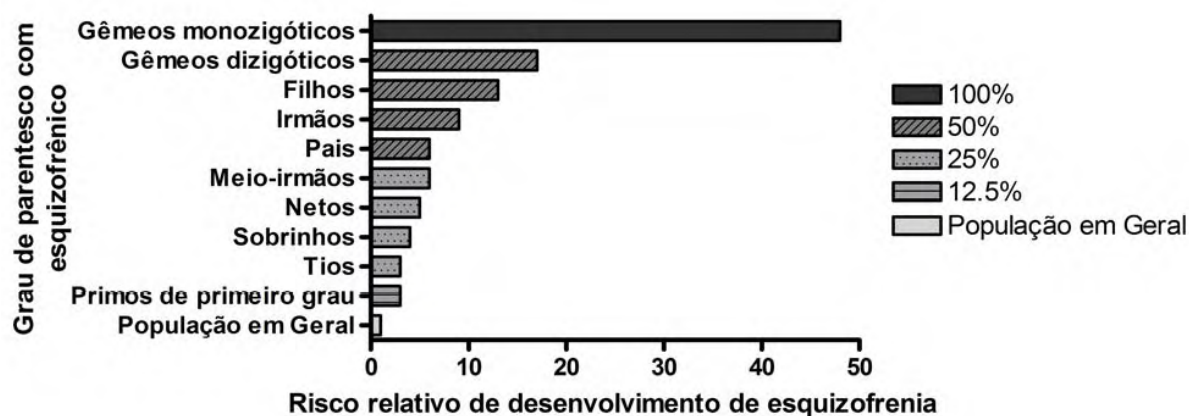


Figura 2. Risco de desenvolver esquizofrenia considerando o grau de parentesco com o indivíduo acometido, conforme Purim 2006, adaptado de Gottesman (1991). A legenda se refere ao grau de compartilhamento genético.

No caso da esquizofrenia, os genes não codificam os sintomas, mas sim proteínas envolvidas nos mecanismos e no funcionamento do sistema nervoso central (Frangou & Murray, 1996); (ii) diferentes fenômenos genéticos podem

aumentar a suscetibilidade para a mesma doença, ou seja, os determinantes genéticos das doenças multifatoriais podem ser heterogêneos (Gelehrter, Collins & Ginsburg, 1998). Um grande número de locos demonstra associação com esquizofrenia, incluindo 22q11-13, 6p, 13q e 1q21-22 (Pulver 2000, Brzustowicz et al., 2000). Nota-se que vários destes loci contêm genes com funções neurobiológicas bem delineadas. No entanto, estas correlações gene/patologia ainda não foram convertidas em resultados consistentes. Esse fenômeno pode revelar a complexidade genética da esquizofrenia, indicando o envolvimento de diferentes alterações moleculares.

#### **1.4.2 Teoria Neurodesenvolvimental**

A etiologia da esquizofrenia envolve claramente fatores genéticos, cerca de 60% de todas as pessoas com esquizofrenia têm ao menos um parente em primeiro ou segundo-grau com o transtorno (Gottesman & Erlenmeyer-Kimling 2001). Por outro lado, o grau de concordância para esquizofrenia entre gêmeos monozigóticos só se aproxima de 50% (Gottesman 1991). Observações desta ordem sugerem que a predisposição genética para a esquizofrenia é complexa e a herança sozinha não pode explicar este transtorno. Neste sentido, a teoria neurodesenvolvimental da esquizofrenia também inclui o papel dos fatores ambientais. Vários autores consideram a esquizofrenia uma desordem neurodesenvolvimental que se manifesta nos estágios iniciais do desenvolvimento ou durante os anos iniciais da infância; no entanto, a adolescência e o início da fase adulta também são consideradas (Fatemi, & Folsom, 2009).

Uma variação genética ou um fator ambiental podem levar a uma cadeia de eventos, em que ocorrendo numa fase sensível; por sua vez, podem determinar um desenvolvimento cerebral alterado, eliciando uma estrutura mais vulnerável ao surgimento e perpetuação da psicose e/ou de outros sintomas que compõem a esquizofrenia (Tsuang et al., 2001).

Segundo o modelo neurodesenvolvimental, a esquizofrenia constitui uma patologia da plasticidade e conexão sináptica a qual resulta de uma desconexão (ou conexão disfuncional) entre vários circuitos cerebrais. A Figura 3 mostra uma representação esquemática do modelo neurodesenvolvimental.

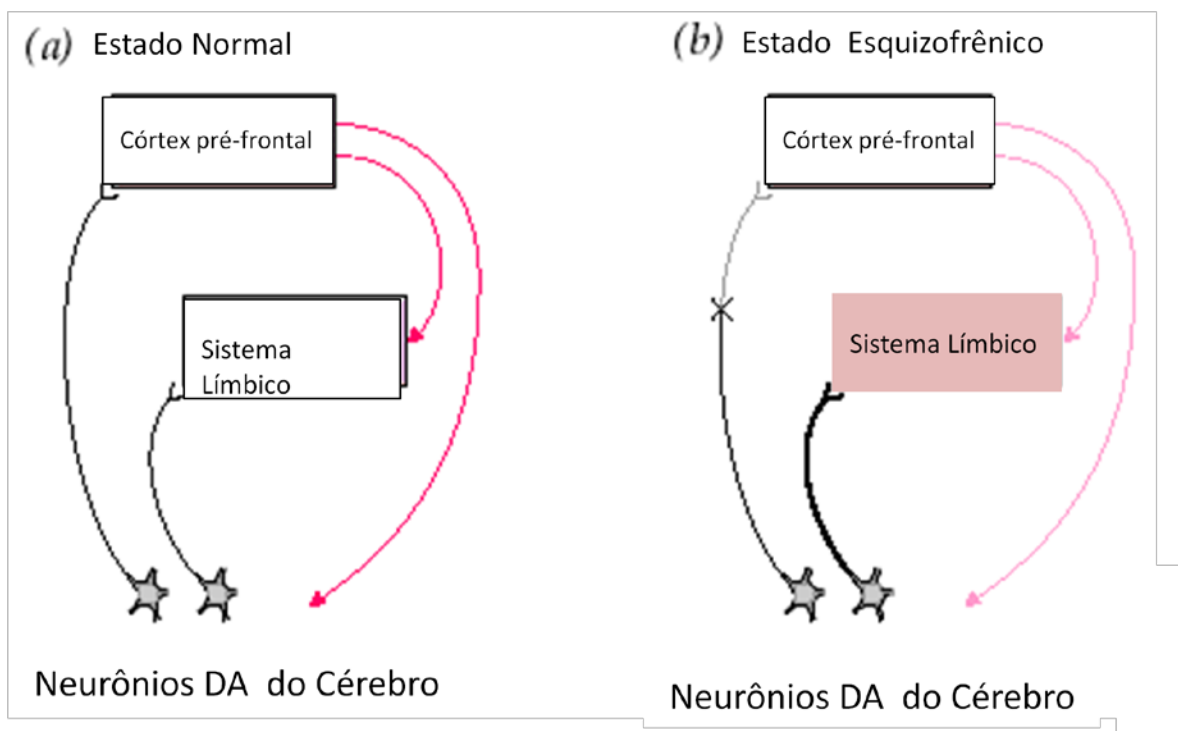


Figura 3. Representação esquemática do modelo neurodesenvolvimental: (a) Estado normal no qual a via mesocortical e cortex pré-frontal fornecem um *feedback* para as áreas límbicas e neurônios mesocorticais.(b) Alteração inicial na esquizofrenia (x) reduz as funções mesocorticais causando sintomas negativos e subseqüentemente remove o controle inibitório das estruturas límbicas produzindo os sintomas positivos associados com o excesso de atividade dopaminérgica subcortical. Adaptado de Feldman e Quenzer (1984).

Essas anomalias seriam conseqüência de alterações em genes que regulam direta ou indiretamente a função sináptica, bem como genes que controlam o crescimento e viabilidade das células gliais e neuronais (fatores neurotróficos). Por exemplo, o estudo de Hakak *et al.* (2001) refere uma diminuição da expressão de vários genes relacionados com as células gliais e mielinização, na esquizofrenia. Atualmente sabe-se que as células gliais desempenham no SNC, um papel bastante relevante, maior do que o simples papel de suporte que lhe era atribuído, influenciando a atividade neuronal e a própria transmissão sináptica (Araque et al., 1999).

Na verdade, o modelo neurodesenvolvimental sugere que, assim como todo o genoma precisar ser pesquisado para identificar os genes que transmitem a susceptibilidade à esquizofrenia, o ambiente ao qual o indivíduo se insere deve ser analisado para localizar fatores de risco ambientais (Tsuang et al., 2001). Conseqüentemente, a maioria dos modelos etiológicos da esquizofrenia propõe modelos aditivo e / ou efeitos interativos entre múltiplos genes de suscetibilidade e fatores ambientais. Muitos dos eventos ambientais que têm sido associados com um aumento do risco de esquizofrenia ocorrem durante o período pré-natal ou perinatal de vida. Ou seja, muito antes do início considerado típico: no final da adolescência ou início da idade adulta quando surgem os sintomas psicóticos necessários para o diagnóstico da esquizofrenia (Lewis & Levitt, 2002). Esse atraso entre os eventos ambientais com possível significado etiológico e o aparecimento da doença clínica tem desempenhado um papel importante na idéia de que a esquizofrenia pode ser um transtorno do desenvolvimento neural. A idéia de uma etiologia desenvolvimental também tem sido reforçada por dados negativos.

Especificamente relacionada a um estudo pós-morte que não conseguiu encontrar evidências de gliose nos cérebros de indivíduos com esquizofrenia (Roberts & Harrison, 2000). Esta aparente ausência de gliose foi interpretado de forma a excluir processos neurodegenerativos como gerador na esquizofrenia.

A noção de que esquizofrenia é uma desordem neurodesenvolvimental também tem encontrado subsidio em resultados que indicam anormalidades na estrutura cerebral destes pacientes consistentes com origem gestacional (Thome, Foley & Riederer, 1998; Cannon, 2000). Estudos têm demonstrado uma diminuição no volume total do tecido cerebral nos portadores de esquizofrenia, assim como um aumento no líquido cerebrospinal (Schulz & Andreasen, 1999). O aumento dos ventrículos cerebrais foi consistentemente replicado em estudos de neuroimagem por tomografia computadorizada. Foi relatado que parentes próximos de esquizofrênicos têm ventrículos cerebrais significativamente maiores do que controles correlatos (Harrison, 1999). Gêmeos monozigóticos discordantes para esquizofrenia (critérios clínicos) foram significativamente concordantes no que se refere a aumento ventricular (Cardno, & Gottesman, 2000). Foi demonstrado, ainda, que as anormalidades cerebrais já estavam presentes no início da doença, sem evidências de progressão em estudos de seguimento. A união desses achados com a ausência de gliose no cérebro de esquizofrênicos sugere uma origem neurodesenvolvimental das anormalidades cerebrais (Frangou & Murray, 1996). Seguindo a teoria etiológica neurodesenvolvimental existe uma variedade de observações, incluindo eventos ambientais e anormalidades

comportamentais, cujas ocorrências podem ser identificadas antes do surgimento dos fatores clínicos da esquizofrenia (Lewis & Levitt, 2002).

### **1.4.3 Teoria dos Neurotransmissores**

#### ***Teoria Dopaminérgica***

A teoria dopaminérgica é um modelo neuroquímico para explicar a neurogenese da esquizofrenia. Esta teoria surgiu por volta dos anos 60 e desenvolveu-se primariamente em resposta a evidências de que drogas que aumentavam a função dopaminérgica (p.ex., cocaína, anfetamina) podiam induzir um estado semelhante à psicose em indivíduos não esquizofrênicos (Krystal et al., 1999), além de exacerbar os sintomas psicóticos nos pacientes esquizofrênicos com doses que não produziam psicose nos controles (Bradford, 2009). O advento das drogas antipsicóticas (McGuire, Howes, Stone & Fusar-Poli, 2008) e a descoberta de que essas drogas aumentavam o metabolismo da dopamina (DA) quando administrada em animais forneceram evidências adicionais (Moreira & Guimarães, 2007). Posteriormente, demonstrou-se que a reserpina, que é eficaz no tratamento de psicoses, bloqueava a recaptação de dopamina e de outras monoaminas, levando à sua dissipação (Reynolds, 2004). No entanto, foi na década de 70 que a hipótese da dopamina foi finalmente definida. Diversos estudos indicavam que a efetividade clínica das drogas antipsicóticas estava diretamente relacionada à sua afinidade com os receptores dopaminérgicos (receptores D) (Reynolds, 2004; Moreira & Guimarães, 2007); ou seja, quanto maior a afinidade da droga com receptores D mais eficaz ela se mostravam em dirimir os sintomas da

esquizofrenia. Para esta finalidade terapêutica foram clonados em humanos ao menos cinco tipos principais de receptores de dopamina: D1, D2, D3, D4 e D5 (Kandel, Schwartz & Jessell, 2003). Os receptores D1 e D5 são expressos, principalmente, em neurônios do córtex cerebral e hipocampo e possuem baixa afinidade com a maioria dos antipsicóticos. Já os receptores D2, D3 e D4 são expressos em altos níveis nos neurônios do núcleo caudado, do putâmen, no núcleo *accumbens*, amígdala, no hipocampo e partes do córtex cerebral, sendo que nestas três últimas estruturas apenas os receptores D2 estão presentes. Este receptor tem alta afinidade com os antipsicóticos típicos enquanto que as drogas atípicas são mais efetivas aos receptores D3 e, especialmente, D4 (Stone, 2007).

Os corpos dos neurônios que sintetizam dopamina estão localizados, primordialmente, em três regiões no cérebro: (i) no núcleo do estriado ventral; (ii) no lobo pré-frontal do córtex cerebral e (iii) no estriado dorsal (sistema extrapiramidal). Tendo em vista que os neurônios dopaminérgicos não estão distribuídos aleatoriamente no encéfalo, a teoria da dopamina considera que as vias dopaminérgicas corticais - mesolímbica, mesocortical, nigroestriatal e tuberoinfundibular- estariam implicadas na mediação dos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. A via dopaminérgica mesolímbica projeta os corpos celulares da área tegmental ventral do mesencéfalo para os axônios terminais do sistema límbico, como o *nucleus accumbens*, e córtex pré-frontal (Figura 4).



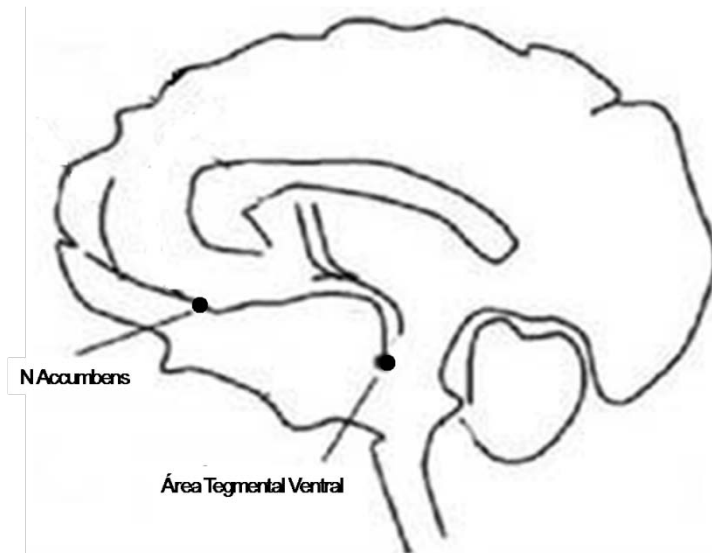


Figura 4. Representação esquemática da via dopaminérgica mesolímbica que parece estar hiperativa na esquizofrenia e mediar os sintomas positivos da esquizofrenia. Adaptado de Moreira e Guimarães (2007).

O *nucleus accumbens* recebe e integra aferências provenientes do sistema límbico (p.ex., amígdala, hipocampo). Estas projeções são particularmente importantes porque uma modulação hiperativa destas aferências poderia influenciar as eferências do mesmo para suas regiões alvo (p.ex., o hipotálamo, área cingulada e lobos frontais) e contribuir para os surgimentos dos sintomas positivos da esquizofrenia (Stahl, 2006).

O sistema mesocortical (Figura 5) origina-se na área tegmental ventral e se projeta principalmente para o córtex pré-frontal. Esta via dopaminérgica está envolvida na atenção, organização temporal do comportamento, motivação e comportamento social (Kandel, Schwartz & Jessell, 2003). Alguns pesquisadores defendem que os sintomas negativos e, possivelmente, determinados sintomas cognitivos da esquizofrenia poder ser ocasionados por redução dopaminérgica nas áreas de projeção mesocorticais, como o córtex pré-frontal dorsolateral (Sthal, 2006).

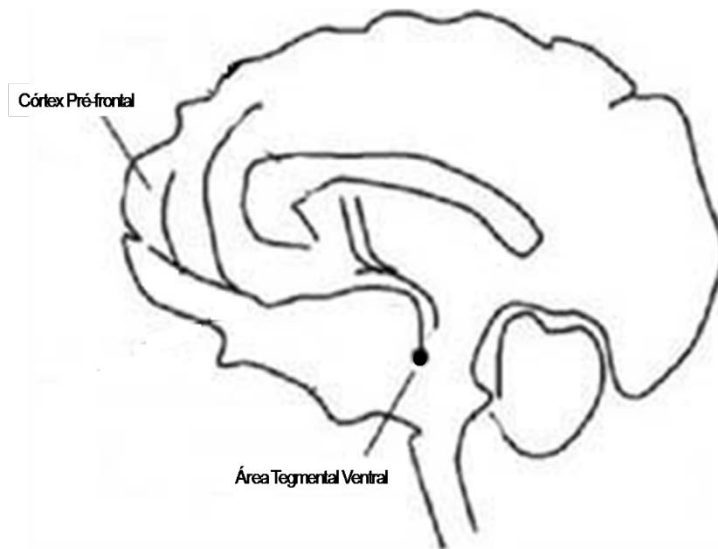


Figura 5. Diagrama da via dopaminérgica mesocortical. Esta via parece mediar os sintomas negativos e cognitivos na psicose. Adaptado de Moreira e Guimarães (2007).

Vale ressaltar que a transmissão dopaminérgica no córtex pré-frontal é principalmente medida pelos receptores D1 e disfunções nestes receptores têm sido relacionadas com prejuízos cognitivos e os sintomas negativos na esquizofrenia (Callicott et al., 2003). Os sintomas negativos se assemelham com as deficiências observadas após desconexão cirúrgica dos lobos frontais; ou seja, os pacientes apresentam-se pouco motivados, planejamento empobrecido e com o afeto embotado (McKim, 2007).

Neste sentido, o comportamento deficitário sugerido pelos sintomas negativos indica uma hipoatividade ou mesmo o não funcionamento dos sistemas dopaminérgicos neuronais (Hietala, Syvalahti & Vilkmán, 1999). Outra alternativa para compreender este estado deficitário seria um prejuízo primário ou secundário relacionado à inibição da serotonina (5HT) sobre a via mesocortical. Se a serotonina estiver hiperativa, isso pode causar deficiência relativa de DA por inibição de sua liberação (Stone, Morrison & Pilowsky, 2007). A serotonina inibe a liberação de DA tanto atuando nos corpos celulares

quanto nos axônios dopaminérgicos terminais. Os neurônios serotoninérgicos que partem do tronco cerebral inervam os corpos celulares dopaminérgicos na substância negra (McKim, 2007). Além disto, projetam-se para os gânglios da base, onde os axônios terminais serotoninérgicos estão muito próximos dos axônios terminais dopaminérgicos. Nesta região, a serotonina interage com os receptores (5HT<sub>2A</sub>) pós-sinápticos do neurônio dopaminérgico e isso inibe a liberação da DA. Esse controle parece ser mais poderoso na via dopaminérgica nigroestriatal (Figura 6). Esta via se projeta a partir dos corpos celulares da substância negra do mesencéfalo por meio de axônios que terminam nos gânglios da base ou *striatum* (McKim, 2007). A via nigroestriatal é parte do sistema nervoso extrapiramidal e atua no controle dos movimentos. Neste sentido, a deficiência de dopamina nesta via causa transtornos de movimento como rigidez, acinesia, bradicinesia, acatisia, distonia e outros. Já os neurônios que se projetam do hipotálamo para a glândula pituitária anterior são conhecidos como a via tuberoinfundibular (Figura 6) e atuam fundamentalmente inibindo a liberação de prolactina.

A teoria da dopamina é criticada na medida em que não descreve as origens etiológicas das disfunções dopaminérgicas (Bressan & Pilowsky, 2003). Por outro lado, alguns pesquisadores têm sugerido que as anormalidades nos neurônios dopaminérgicos são uma consequência de alterações nas vias neuronais que influenciam o fluxo de DA (Laruelle, Abi-Dargham, Gil, Kegeles & Innis, 1999). Neste sentido, surgiu o interesse pelos sistemas que modulam ou regulam o tônus dopaminérgico, tais como os sistemas glutamatérgico e serotoninérgico (Adler, Malhotra, Elman, Carson, Pickar & Breier, 1999; Moghaddam, 2002).

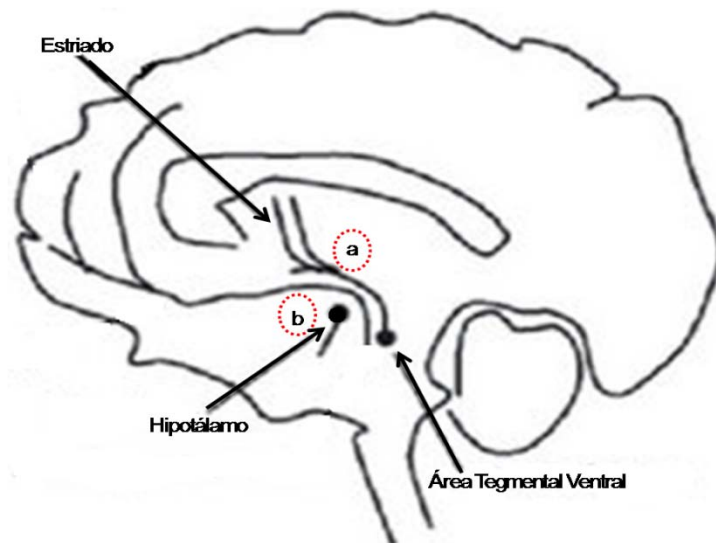


Figura 6. A via dopaminérgica nigroestriatal, (a) é parte do sistema nervoso extrapiramidal e desempenha papel fundamental na regulação dos movimentos e (b) a via dopaminérgica tuberoinfundibular regula a secreção de prolactina na circulação sanguínea. Adaptado de Moreira e Guimarães (2007).

### **Teoria Glutamatérgica**

O sistema glutamatérgico (GLU) é considerado o maior sistema excitatório do SNC humano. Ele se distribui, principalmente, nas estruturas do SNC e está envolvido em funções cognitivas fundamentais como memória e aprendizado, dentre outras. Os receptores de glutamato podem ser divididos em duas grandes categorias: receptores NMDA (AMPA, cainato e NMDA) que são ionotrópicos e os não-NMDA que são metabotrópicos (Kandel, Schwartz & Jessell, 2003). Os receptores glutamatérgicos do tipo NMDA são neuroreceptores sofisticados, essenciais para a plasticidade neuronal, incluindo os mecanismos de “potenciação de longo prazo” (LTP), sinaptogenesis e excitotoxicidade (Bressan & Pilowsky, 2003). Alguns pesquisadores têm sugerido que os receptores glutamatérgicos tipo *N-methyl-D-aspartato* (NMDA) podem estar envolvidos na fisiopatologia da esquizofrenia e podem ser alvo

para tratamentos psicofarmacológicos. Alterações do sistema glutamatérgico são associadas não apenas na esquizofrenia, mas também em doenças neurológicas como epilepsia, isquemias, doença de Alzheimer e doença de Huntington (Fan, Cowan, Zhang, Hayden & Raymond, 2009) e transtornos psiquiátricos como dependência de substâncias, transtornos obsessivo-compulsivo e afetivo bipolar (Pregelj, 2009), entre outros (McKim, 2007).

A relação entre esquizofrenia e glutamato adveio, principalmente, dos efeitos psicotogênicos observados após administração do cloridrato de fenclidina (PCP). A PCP é uma substância utilizada, inicialmente, como anestésico e que teve o uso clínico abolido após relatos associando o medicamento a sintomas psicóticos, uso abusivo (*angel dust*) e à neurotoxicidade. Os usuários de PCP desenvolveram um quadro de psicose induzida, que se assemelha a esquizofrenia (Coyle, 2006). Apenas 30 anos mais tarde foi estabelecido que o quadro psicótico induzido pela PCP se dava pelo bloqueio dos receptores NMDA, sítio de ligação desta droga (McKim, 2007). Os antagonistas dos receptores NMDA produzem efeitos mais semelhantes aos sintomas da esquizofrenia do que os agonistas dopaminérgicos que geralmente eliciam efeitos comportamentais semelhantes, apenas, a síndrome positiva e aspectos desorganizados da patologia. Neste sentido, a fenclidina induz grande parte dos sintomas observados na esquizofrenia; por exemplo, os sintomas positivos e negativos bem como prejuízo na aprendizagem e memória.

A partir destas evidências, alguns pesquisadores propuseram que a hipofunção dos receptores NMDA estaria envolvida na complexa fisiopatologia da esquizofrenia (Newcomer et al. 1999; Bressan & Pilowsky, 2003). O abuso

de PCP em humanos tem sido associado com a diminuição da ativação de várias áreas corticais incluindo córtex frontal (Hertzman, 1990) e a administração repetida da PCP em primatas não humanos tem mostrado prejuízos cognitivos similares aos observados na esquizofrenia e que foram reduzidos com a administração de clozapina, um antipsicótico atípico (Jentsch et al., 1997)

Alguns autores sugerem que a indução de sintomas psicóticos via antagonismo de receptores NMDA, na verdade, produz um aumento da liberação de glutamato na fenda sináptica, e a consequente superestimulação de receptores glutamatérgicos não-NMDA é que induziria a psicose (Moghaddam & Adams, 1998). Essa hipótese é reforçada pelo fato de que substâncias antagonistas da liberação de glutamato, como, por exemplo, mGluRs agonistas (subtipos II/III) reverterem os efeitos da PCP em ratos (Moghaddam & Adams, 1998).

### ***Interações entre os sistemas dopaminérgico e glutamatérgico***

No núcleo caudado e no putâmen, comumente referido como o striatum (Rosenzweig, 1999), os receptores NMDA exercem dois efeitos diferentes: nos terminais pré-sináptico DA, os receptores NMDA estimulam a liberação de DA, ao passo que, nos neurônios GABAérgicos (GABA), estimulam a liberação de GABA, que, por sua vez, inibem a liberação de DA (Javitt et al., 2000). Deste modo, projeções glutamatérgicas corticoestriatal parecem regular a atividade DA estriatal, via interações diretas e indiretas com terminais DA. Este processo modulatório fica mais evidente com manipulações que aumentam o glutamato no estriado - através da estimulação do córtex pré-frontal ou hipocampo ou,

ainda, com aplicação de agonistas glutamatérgicos no estriado ou *accumbens* - e que podem resultar em um aumento estriatal da liberação de dopamina (Thompson, Pogue-Geile & Grace, 2004).

Alguns estudos que tentam relacionar exposição ao stress e a psicose têm indicado que a exposição ao stress aumenta a atividade dopaminérgica em várias regiões cerebrais (Thompson, Pogue-Geile & Grace, 2004; Shen, Chen & Liao, 2010); em especial, no sistema dopaminérgico mesocortical. Esses resultados têm sido utilizados para sugerir que a ativação da transmissão dopaminérgica pelo stress tem papel fundamental no desencadeamento de episódios psicóticos (Zakzanis & Hansen, 1998). Estudos com roedores sugerem que a atividade dopaminérgica desencadeada por stress é regulada por projeções glutamatérgicas provenientes do córtex pré-frontal (Moghaddam, 2002). Alterações do córtex pré-frontal são descritas com frequência na esquizofrenia (Weinberger et al., 2001; Dorph, Petersen, Pierri, Wu, Sampson & Lewis, 2007).

No entanto, é importante considerar que embora a atividade glutamatérgica cortical exerça papel regulatório importante no funcionamento dopaminérgico cortical (West & Grace 2001), a DA também pode modular a transmissão glutamatérgica no nível do núcleo accumbens (West & Grace 2002).

### ***Teoria Serotoninérgica***

A norepinefrina (NE) foi o primeiro neurotransmissor relacionado com a patofisiologia da esquizofrenia. Em 1952, Osmond e Smythies propuseram que a NE podia ser transformada para a forma de mescalina - funcionando como

um alucinógeno no corpo. Em seguida, baseado no antagonismo do LSD (*ácido D-lisérgico*) nos receptores de serotonina (5-HT) e na similaridade da sua estrutura química, foi proposto que o efeito alucinógeno desta droga podia resultar de um antagonismo do 5-HT no sistema nervoso central (Blelch, Brown, Kahn, & Praag, 1988). O LSD causa efeitos como despersonalização e alucinações visuais, experiências semelhantes a alguns sintomas da esquizofrenia (Sthal, 2006). Devido a estes efeitos e tendo em vista seu antagonismo nos receptores serotoninérgicos, foi proposto que uma deficiência nos níveis de 5-HT poderia ser a causa da esquizofrenia (Macher & Crocq, 2000). No entanto, a hipótese serotoninérgica foi rapidamente modificada considerando achados que identificavam que o LSD poderia antagonizar apenas certas ações do 5-HT (Blelch, Brown, Kahn, & Praag, 1988). Foi então considerada a possibilidade de que um excesso de serotonina no sistema nervoso poderia causar a esquizofrenia (Araripe, 2007). A hipótese serotoninérgica surgiu para incluir a idéia de que alucinógenos como a indoleamina podem agir como psicógenos desde que a maquinaria enzimática para sua formação foi identificada no organismo (Freedman, 2003). Apesar dos esforços, as evidências de psicógenos endógenos envolvidos na patofisiologia da esquizofrenia não foram bem aceitas. No entanto, estas evidências serviram para direcionar a atenção para os mecanismos neurais básicos subjacentes à ação de drogas alucinógenas. Inicialmente foi observado que a fenetilamina, um alucinógeno desenvolvido a partir da mescalina, desencadeava efeitos clínicos e de tolerância cruzada quando testada junto com LSD em humanos (Carlson & Carlson, 1990). Estas similaridades sugerem que a indoleamina e a fenetilamina – classes de alucinógenos psicodélicos-



podem possuir mecanismo de ação ou vias finais comuns. Por volta da metade dos anos 80, as pesquisas foram dirigidas para demonstrar que a potência psicotomimética da indoleamina e da fenetilamina correlacionava-se com sua afinidade pelo subconjunto de receptores 5-HT, particularmente os receptores 5-HT<sub>2</sub> (McKim, 2007).

Particularmente este subconjunto de receptores serotoninérgicos desempenha um papel importante na redução dos sintomas psicóticos e de efeitos extrapiramidais ocasionados pelo antagonismo dos antipsicóticos nos receptores D<sub>2</sub> (Stahl, 2006). Um conjunto importante destes medicamentos atua como antagonistas de serotonina e dopamina. A Figura 7 ilustra os receptores onde atuam alguns antipsicóticos e o grau de afinidade com estes fármacos.

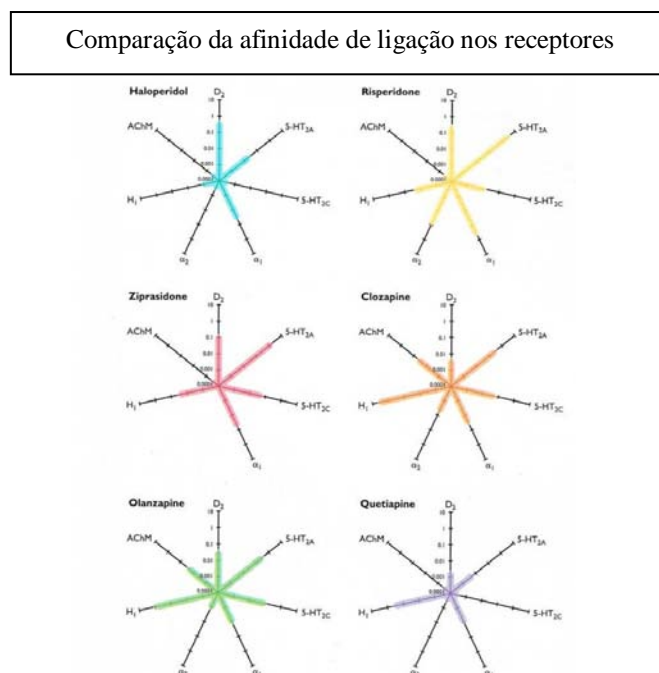


Figura 7. A clozapina tem maior afinidade com os receptores histamínicos, enquanto que a quetiapina liga-se mais fortemente a receptores  $\alpha$ - adrenérgicos e a risperidona interage de fortemente com receptores 5-HT<sub>2</sub>. O haloperidol, único medicamento típico ilustrado na figura, apresenta alta afinidade com receptores D<sub>2</sub>. Modificada de Stefan, Travis e Murray (2006).

Os medicamentos atípicos apresentam uma ação antipsicótica com baixa indução de sintomas extrapiramidais e uma afinidade maior por receptores serotoninérgicos do que por receptores dopaminérgicos. Segundo a teoria serotoninérgica, a afinidade dessas drogas pelos receptores 5-HT seria responsável por uma melhora dos sintomas negativos e teria ações protetoras sobre a indução de sintomas extrapiramidais (Iqbal e van Praag, 1995). Kapur e Seeman (2001) discordam dessa observação em relação à ação dos atípicos, apontando que: (i) antipsicóticos típicos, como a loxapina e a clorpromazina, mostram grau comparáveis aos atípicos de ocupação 5-HT<sub>2A</sub> e (ii) os medicamentos atípicos só se tornam efetivos quando a ocupação de D<sub>2</sub> excede 65%, limiar que não difere do necessário para a ação do haloperidol. Dessa forma, a teoria serotoninérgica como modelo explicativo da esquizofrenia não tem sido bem aceita na literatura, mas vem exercendo grande influência no estudo e na pesquisa de novos antipsicóticos (Meltze, Li, Kaneda & Ichikawa, 2003)

## CAPÍTULO II

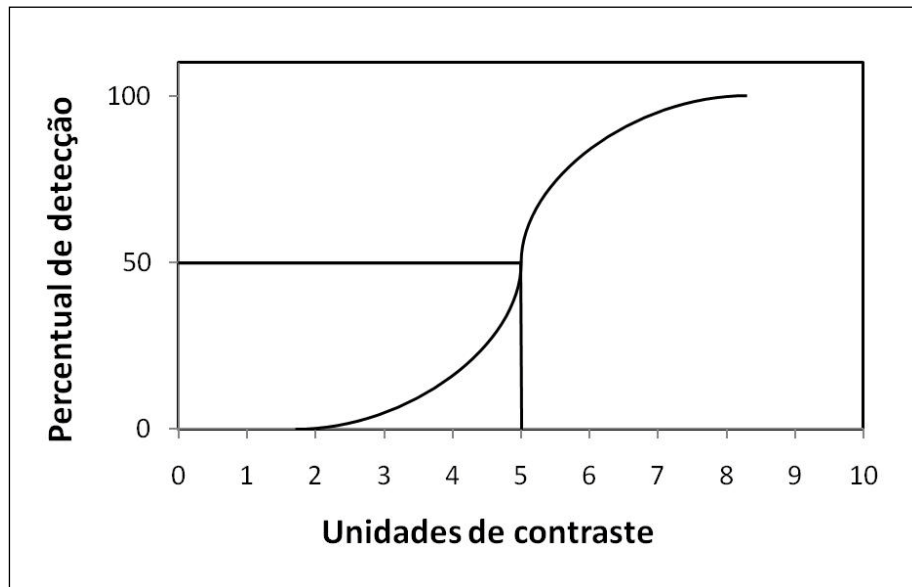
### II.1 Percepção Visual e Psicofísica: Limiar de Contraste

A psicofísica tem por princípio a busca de relações quantitativas entre a estimulação física e a experiência sensorial. E um dos desafios está relacionado à determinação do limiar absoluto ou limiar sensorial, que corresponde à quantidade mínima de energia que um estímulo deve ter para ser percebido. No caso da percepção visual de contraste acromático, o limiar absoluto corresponde à quantidade mínima de contraste que o sistema visual precisa para detectar um estímulo qualquer na forma de um padrão onda ou grade senoidal.

Os limiares são geralmente estabelecidos a partir de estímulos com intensidades diferentes apresentados aleatoriamente. O que se convencionou como limiar é uma faixa de amplitudes de intensidades do estímulo que o organismo consegue detectar em 50% das vezes. Desta forma, os procedimentos utilizados para se medir o limiar permitem descrever a porcentagem de vezes que o organismo detecta o estímulo em função de sua própria amplitude. Esta representação ou relação empírica entre a frequência que o organismo relata a detecção do estímulo em função da amplitude do mesmo é denominada função psicométrica (Figura 8).

O conceito de limiar absoluto segue um modelo de detecção de estímulos com características probabilísticas. Pois, conforme se aumenta a intensidade física do estímulo, maior probabilidade de ser percebido e vice-versa. Conseqüentemente, a curva de detecção de estímulos encontrada para os

sistemas sensoriais tem um formato mais suave, semelhante a um “S” (Figura 8).



**Figura 8.** O limiar sensorial corresponde à intensidade em que o estímulo passa a ser detectado em 50 % das vezes (5 unidades de contraste). Estímulos com intensidade superior ao limiar apresentam uma alta probabilidade de serem detectados. Estímulos inferiores ao limiar apresentam uma baixa probabilidade de detecção.

A medida de limiar sensorial é uma ferramenta muito utilizada para descrever o comportamento de um sistema sensorial, contribuindo para diagnosticar as alterações decorrentes de anormalidades no processamento de informação e localizar prejuízos em vias ou áreas do sistema nervoso. Uma das principais prerrogativas na utilização do limiar é a idéia que a elevação da intensidade necessária para se detectar um estímulo pode ser decorrente de alterações em áreas específicas do sistema nervoso relacionadas a estados fisiológico, psicológico e/ou psicopatológico do organismo (Kandel et al., 2003).

Nesse contexto e em termos gerais, os métodos psicofísicos que antes procuravam avaliar a relação causal entre os fenômenos físicos e uma resposta sensorial desencadeadas pelos mesmos, passou a estudar ao longo

das décadas a maneira como os mecanismos neurofisiológicos proporcionam uma redução ou um aumento em uma resposta a partir de uma determinada intensidade física de estímulo. Isto é possível manipulando o estado fisiológico, psicológico e/ou psicopatológico do organismo e mantendo-se constante as outras variáveis. Assim, um seguimento da psicofísica se preocupou em medir a menor quantidade de intensidade de um estímulo que desencadeia uma resposta no organismo e, naturalmente, descrever e/ou inferir os processos neurosensitivos subjacentes por traz do limiar sensório. A premissa fundamental, é que a intensidade do estímulo é fundamental para o disparo celular, codificação e transmissão da informação sensorial (Kandel et al., 2003). Esse é um dos contextos que os métodos psicofísicos e a medida de limiar sensório podem ser utilizados na avaliação comportamental e neuropsicológica.

Existem vários métodos psicofísicos que podem ser utilizados para medir o limiar absoluto, que vão desde os métodos psicofísicos estabelecidos pelo físico e filósofo alemão Gustav Fechner (1801-1887), como o Método do Ajuste, o Método dos Estímulos Constantes e o Método dos Limites, até ao método da escolha forçada (Wetherill & Levitt, 1965). Aqui faremos uma breve descrição apenas do método psicofísico da escolha forçada com duas alternativas de escolha (2ACF) adaptado de Wetherill e Levitt, por ter sido o método utilizado neste trabalho.

Os experimentos que procuram medir o limiar de contraste com o método psicofísico da escolha forçada 2ACF, geralmente, utilizam pares de estímulos circulares, compostos por um estímulo em tom de cinza homogêneo com a

luminância média e um estímulo com listras claro-escuras moduladas por uma onda senoidal (Figura 9).

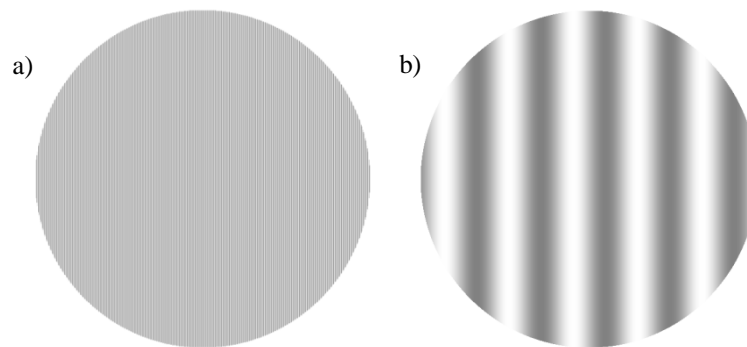
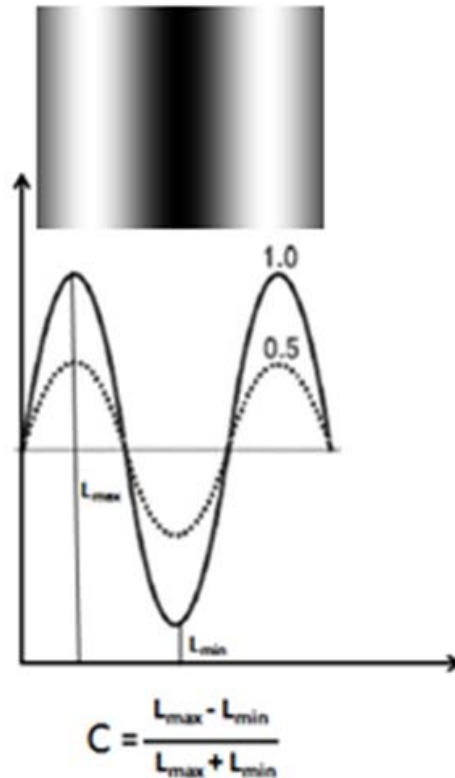


Figura 9. Exemplos de estímulos elementares, em (a) um padrão em tom de cinza com luminância média e (b) estímulo modulado por uma onda senoidal.

Durante o procedimento, o observador compara os dois estímulos apresentados de forma simultânea (lado a lado no espaço) ou no mesmo local em tempos diferentes (apresentação sucessiva simples) e a tarefa é escolher se a grade, padrão que contém as listras, estava presente no lado esquerdo ou direito ou no primeiro ou segundo momento. Enquanto a intensidade de contraste da grade senoidal, definida pelo pico e depressão da onda, varia em torno da luminância média e de acordo com a sensibilidade do participante, o contraste do estímulo neutro se mantém constante, ou seja, é a própria luminância média da tela. Dessa forma, a intensidade de contraste da grade vai diminuindo, aproximando-se cada vez mais da luminância média, até convergir para o limiar de contraste, que é a menor diferença entre a amplitude e a depressão da onda, que permite detectar a grade senoidal. A Figura 10 ilustra como o contraste da grade varia em torno da luminância média que é descrita pela  $L_{\max} + L_{\min} / 2$  (ver linha horizontal paralela ao eixo da abscissa).



**Figura 10.** Ilustra um estímulo de grade com modulação senoidal de luminância no espaço, variando entre níveis altos ( $L_{max}$ ) que configuram as barras claras e níveis baixos ( $L_{min}$ ) que configuram as barras escuras. No gráfico, são apresentados dois níveis de modulação de contraste entre as barras: 1 e 0,5. Considerando-se a equação de Michelson, nota-se que quando  $L_{min} = 0$ , o nível de contraste calculado é  $C = 1$ .

O método psicofísico da escolha forçada (2ACF) é um dos métodos mais utilizados, dentre os paradigmas bem estabelecidos. Talvez isso se deva ao fato do mesmo controlar uma das maiores desvantagens das tarefas de detecção com métodos psicofísicos que são os vieses de julgamento do observador; ou seja, os critérios que utilizam para determinar se um estímulo está presente ou ausente (Schwartz, 2004). Determinados voluntários possuem um critério rígido, respondem que percebem o estímulo somente quando têm certeza absoluta de que ele está presente. Outros possuem um critério

relaxado e respondem que perceberam o estímulo mesmo sem muita certeza. No contexto de experimentos que buscam determinar a percepção de contraste, os que possuem um critério rígido tendem a apresentar valores mais altos de limiar e, portanto, uma baixa sensibilidade ao contraste. Já os que possuem um critério relaxado apresentam valores mais baixos de limiar e, portanto, uma alta sensibilidade ao contraste. Além disso, é possível que o observador altere o seu critério entre rígido e relaxado em uma mesma sessão experimental, muitas vezes em função do tipo de estímulo apresentado e do tipo de método utilizado.

O método psicofísico 2ACF minimiza os efeitos de critério de escolha de resposta dos participantes porque o participante tem de escolher entre dois estímulos, aquele que contém o estímulo padrão (ou frequência de teste) e um outro que é apenas um estímulo de fundo (Schwartz, 2004). Além disso, o critério de um número de acertos consecutivos (p.ex., dois, três ou quatro acertos) e de um erro para aumentar o contraste em uma mesma unidade exclui quase que total e automaticamente a resposta ao acaso, uma vez que é muito difícil para o participante acertar, por exemplo, três vezes consecutivas sem realmente perceber o estímulo. Além disso, o método psicofísico da escolha forçada, dependendo do critério utilizado (número de acertos e erros) para diminuir ou aumentar a intensidade do estímulo, permite calcular de forma criteriosa o ponto da curva psicométrica (figura 8) que será estabelecida como limiar. A Tabela 2 mostra a probabilidade de acertos utilizados para se determinar o limiar de acordo com os critérios de acertos e erros.

Na Tabela 2, pode-se observar que o critério “um erro para aumentar” e “um acerto para diminuir a intensidade do estímulo” garante que o participante



detectou corretamente o estímulo em 50 % das apresentações. Já nos experimentos em que se utiliza o critério de “um erro para aumentar” e “dois acertos para diminuir a intensidade do estímulo”, pode-se garantir que o participante detectou corretamente o estímulo em 71 % das apresentações e assim a probabilidade muda em função dos critérios.

Critérios para determinar o Limiar de Contraste		
Número de acertos	Número de erros	Probabilidade do estímulo ter sido detectado corretamente
1	1	0,50
2	1	0,71
3	1	0,79
5	2	0,74

**Tabela 2.** Exemplo de experimento utilizando o método da escolha forçada 2ACF para determinar o limiar de contraste. O critério, número de acertos e erros fixados para variar a intensidade do estímulo, determina a probabilidade ou a percentagem de respostas corretas na medição do limiar.

Em termos gerais, o método da escolha forçada é um dos paradigmas mais eficiente na avaliação da sensibilidade do sistema visual humano (SVH). Outras informações sobre o método psicofísico da escolha forçada 2ACF serão apresentadas na seção de Método.

## II.2 Função de Sensibilidade ao Contraste: Fundamentos Teóricos

O emprego da função de sensibilidade ao contraste (FSC) para medir a resposta do sistema visual surgiu a partir dos estudos de Schade (1948) e Selwyn (1948), que propuseram inicialmente a aplicação de grades senoidais verticais para analisar as propriedades do sistema visual humano. A utilização dessa perspectiva teórica ganhou força a partir dos trabalhos de Kuffler (1953) e Hubel e Wiesel (1962; 1968). Kuffler investigou padrões de descargas e a

organização funcional da retina de mamíferos, registrando o disparo de células ganglionares com resposta do tipo “on-off” e “off-on”. Já Hubel e Wiesel descreveram respostas de campos receptivos de células ganglionares da retina, células do núcleo geniculado lateral (NGL) e do córtex estriado com regiões excitatórias (on) e inibitórias (off). A configuração dos campos receptivos na retina e no NGL era circulares com centro negativo ou positivo em oposição à periferia, diferente do campo receptivo das células do córtex estriado que era alongado. Hubel e Wiesel demonstraram ainda que as células do córtex visual de gato e macaco tinham preferência por orientação espacial (Hubel & Wiesel, 1959; 1962; 1965; 1968).

A existência no córtex de mamíferos de células que extrai informações de características simples, e até mesmo de características mais complexas (Hubel & Wiesel, 1959; 1962; 1965; 1968) impulsionou as pesquisas na área de percepção visual de contraste. E em 1968, Campbell e Robson propuseram o modelo de canais múltiplos que tenta explicar os processos subjacentes ao processamento visual de objeto. O modelo de canais múltiplos defende que o sistema visual responde ou processa simultâneo e seletivamente bandas estreitas de frequências espaciais (Campbell & Robson, 1968; Blakemore & Campbell, 1969; Sachs, Nachmias & Robson, 1971). Assim, a abordagem de canais múltiplos pressupõe que a forma dos objetos é decomposta (ou analisada) pela retina em componentes elementares formados por ondas senoidais simples ou frequências espaciais, uma espécie de análise de Fourier. E em seguida, estas informações são conduzidas através de vias visuais sensoriais que passam pelo núcleo geniculado lateral e se projetam no córtex visual, onde ocorre o processo de recomposição ou síntese e, naturalmente, a

detecção e/ou reconhecimento do objeto (De Valois & De Valois, 1988; O'Donnell et al., 2002).

A análise de Fourier, também chamada de análise do sistema linear, se refere a um teorema matemático através do qual é possível analisar ou decompor um estímulo visual complexo em frequências espaciais ou variações de ondas senoidais e/ou cossenoidais simples. A análise de Fourier é um modelo que pode ser utilizada na descrição da transmissão da informação espacial através do sistema visual (Blakemore & Campbell, 1969). A importância desse modelo, que se fundamenta na análise de Fourier, reside no fato de que as respostas para estímulos visuais complexos podem ser previstas a partir de respostas para estímulos com frequências espaciais elementares pelo uso da série de Fourier. É dentro desse contexto que a análise de Fourier pode ser utilizada para descrever a resposta do sistema visual humano ou descrever como a informação espacial de certos objetos é processada pelo sistema visual (Blakemore & Campbell, 1969). E uma das descrições da resposta do sistema visual é obtida pela FSC que representa, segundo o modelo de canais múltiplos, o envelope da sensibilidade para a série total de canais (ou vias), cada um sensível a uma região do espectro visível (De Valois & De Valois, 1988; Graham & Nachmias, 1971; Sachs et al., 1971; Sekuler, 1974). Em outras palavras, a FSC permite medir a resposta ou a quantidade mínima de contraste que o sistema visual precisa para detectar individualmente cada faixa ou banda de frequência espacial. Os termos canais ou filtros em percepção visual de contraste se referem às possíveis populações neuronais envolvidas no processamento seletivo de bandas de frequências espaciais.

Pesquisas realizadas nas últimas décadas com métodos psicofísicos em humanos e com técnicas neurofisiológicas em macaco e gato favorecem suportes para a hipótese de que o processamento visual de objetos seja composto por mecanismos ou canais múltiplos sintonizados para bandas estreitas de frequências espaciais (Amidor, 1997; Desimone, 1991; Gallant et al., 1996; Manahilov & Simpson, 2001; Merigan, 1996; Mortensen & Meinhardt, 2001; Santos et al., 2005; Santos et al., 2006; Santos et al., 2003, 2004, 2007; Van Essen et al., 1992; Verrall & Kakarala, 1998; Zana & Cavalcanti, 2005; Zana & César, 2006; Wilkinson et al., 2000; Wilson & Wilkinson, 1998; Young, 1992).

Inclusive, estudos psicofísicos e neurofisiológicos relatam que existem relações entre algumas áreas visuais e a natureza do estímulo; isto é, neurônios do córtex visual primário (V1) têm preferências por frequências espaciais definidas por grades senoidais verticais (De Valois & De Valois, 1988; Manahilov & Simpson, 2001; Wilkinson et al., 2000; Wilson & Wilkinson, 1998), enquanto neurônios de áreas visuais extraestriadas (p.ex., V4 e córtex inferotemporal, IT) têm preferências por frequências espaciais definidas por grades senoidais polares (Wilson & Wilkinson, 1998; Bruce et al., 1981; Desimone, 1991; Desimone & Schein, 1987, Gallant et al., 1996; Wilkinson et al., 2000).

Dentro desta perspectiva, pode-se destacar: (1) os estudos de Gallant et al. (1996) que utilizaram grades senoidais e quadradas polares para testar a sensibilidade de células na área visual V4 de macacos; (2) os experimentos neurofisiológicos em primatas (Desimone, 1991; Heywood et al., 1992; Merigan, 1996; Van Essen et al., 1992; Young, 1992) que relatam que o

processamento da informação que ocorre em vias intermediárias (p.ex., V4) e áreas mais avançadas (p.ex., IT) do sistema visual é modelado por filtros espaciais globais e por grades senoidais polares; (3) o estudo de Wilkinson et al. (2000) que utilizaram a técnica de imagem de ressonância magnética funcional em humanos para demonstrar que estímulos com grades senoidais polares são processados por áreas extraestriadas (p.ex., V4 e IT) e (4) os experimentos de Zana e César (2006) que utilizaram modelos computacionais para testar a função de grades senoidais polares no processamento e reconhecimento de faces em humano. Todas estas propostas teóricas fundamentam o modelo de canais múltiplos e a aplicação da FSC para investigar o processamento visual de objetos.

A FSC tem se mostrado uma medida clássica que permite descrever os mecanismos sensoriais básicos relacionados ao processamento visual de objetos em níveis diferentes de contrastes, fornecendo uma das descrições mais completas do sistema visual (Adams & Courage, 2002). A FSC é definida como a recíproca do limiar de contraste ( $1/FSC$ ). Limiar de contraste pode ser definido como a quantidade mínima de contraste necessária para detectar um objeto qualquer (p.ex., uma grade) de uma determinada frequência espacial. Frequência espacial é o número de ciclos (listras claras e escuras) por unidade de espaço, que em percepção visual da forma foi convencionalmente denominado de ciclo por grau de ângulo visual (cpg). O contraste pode ser definido pela relação entre a diferença da luminância máxima e luminância mínima dividida pela soma das duas (Figura 10).

A FSC é uma ferramenta importante porque a sua forma muda em função das condições de luminância, do nível de desenvolvimento e de alterações

patológicas neuropsicológicas, o que permite fortes inferências sobre mecanismos fisiológicos básicos, como por exemplo, o funcionamento das vias visuais parvo e magnocelular (Slaghuis & Thompson, 2003; Suttle & Tumer, 2004; Elliott & Situ, 1998; Benedek et al., 2003; Akutsu & Legge, 1995). Pois, a via magnocelular opera melhor em níveis baixos de contraste e processa informações globais (isto é, as freqüências espaciais baixas) dos objetos e a via parvocelular opera melhor em níveis médios e altos de contraste e processa informações sobre detalhes finos (isto é, freqüências espaciais médias e altas) dos objetos (Bedwell et al., 2003; Butler et al., 2001; Kéri et al., 2000). Neste contexto, a FSC é um instrumento importante na análise clínica (diagnosticar alterações) e teórica de estruturas da visão (Adams & Courage, 2002; Montés-Micó & Ferrer-Blasco, 2001).

Ela tem sido utilizada para (i) estudar alterações relacionadas ao processo de envelhecimento humano (Owsley et al., 1983; Santos et al., 2003, 2004); (ii) caracterizar mecanismos putativos sintonizados para freqüências espaciais (De Valois & De Valois, 1988; Santos & Simas, 2002, Santos et al., 2003) e (iii) avaliar prejuízo na percepção visual da forma provocado por doenças como esquizofrenia (Slaghuis & Thompson, 2003), síndrome de Down (Suttle & Tumer, 2004), esclerose múltipla (Regan et al., 1977), ambliopia (Polat et al., 1997), catarata (Elliott & Situ, 1998) e doenças de Alzheimer e de Parkinson (Akutsu & Legge, 1995; Bour & Apkarian, 1996; Elliott & Situ, 1998; Polat et al., 1997; Ross et al., 1984; Vleugels et al., 1998), intoxicação por mercúrio (Ventura et al., 2005), desnutrição (Santos & Alencar, 2009), dentre outras.

### **II.3 Sensibilidade ao Contraste e Esquizofrenia**

A FSC começou a ser utilizada para avaliar as funções sensoriais básicas da visão de portadores de esquizofrenia a partir da década de 80-90 (Schwartz et al., 1987; Slaghuis, 1998). Desde então, pesquisas psicofísicas e eletrofisiológicas com pacientes psicóticos tentam utilizar a FSC para descrever alterações em atributos da percepção visual relacionadas a esse transtorno. Inclusive, os estudos têm utilizados tanto a sensibilidade ao contraste (SC) visual para estímulos temporais (ou dinâmicos) quanto para estímulos estáticos (ou ambos) para mapear alterações perceptuais associadas a esquizofrenia.

Dentre os estudos com SC temporal, destacam-se os dos grupos de Chen e O'Donnell que relacionam alterações na sensibilidade ao uso de medicação antipsicótica (Chen et al., 2003; O'Donnell et al. 2006). No estudo de Chen e colaboradores, a SC temporal foi avaliada em pacientes que faziam uso de medicamentos atípicos e pacientes que usavam medicamentos típicos. Os resultados indicaram que pacientes que receberam antipsicóticos atípicos apresentaram detecção de contraste semelhante ao grupo controle. Enquanto que os pacientes que faziam uso de medicamentos típicos apresentaram um aumento do limiar de contraste. O estudo de O'Donnell e colaboradores avaliou a sensibilidade ao contraste temporal nos pacientes com esquizofrenia medicados e não medicados. Neste estudo, a modulação temporal foi gerada pelo "*drifting*" do estímulo em várias velocidades e incluía também a condição estática. Os resultados apresentaram uma redução geral na sensibilidade dos dois grupos. No entanto, o prejuízo foi mais pronunciado quando foi apresentado os estímulos em movimento para os pacientes não medicados.

Dentre os trabalhos envolvendo portadores de esquizofrenia e sensibilidade ao contraste espacial estática, merece um destaque o estudo de

Slaghuis (1998). Pois, esse foi um dos primeiro a medir a SC visual para estímulos estático e temporal. Em sua pesquisa, Slaghuis utilizou uma amostra de esquizofrênicos medicados distribuídos pela prevalência da sintomatologia positiva ou negativa. Os resultados dos experimentos com SC estática mostraram que o grupo com sintomas positivos apresentou resultado semelhante ao grupo controle. No entanto, os pacientes com sintomatologia negativa apresentaram uma redução mais acentuada e em todas as frequências testadas. Os resultados para SC temporal indicaram uma redução na sensibilidade ao contraste apenas nas frequências temporais médias e altas associada aos pacientes com sintomas positivos e prejuízo em todas as frequências testadas no grupo com sintomas negativos. A redução na sensibilidade de ambos os grupos sugere uma perda geral da sensibilidade nos pacientes com sintomas negativos e uma redução na sensibilidade da via parvocelular nos pacientes com sintomas positivos (Slaghuis, 1998).

Outros estudos foram desenvolvidos procurando identificar alterações na SC de portadores de esquizofrenia relacionadas às vias magno e parvocelulares (Kéri, Antal, Szekeres, Benedek & Janka, 2002; Kiss, Janka, Benedek & Kéri, 2006; Guthrie, McDowell & Hammond Jr, 2006; Butler, Silverstein, & Dakine, 2008). No estudo de Kéri e colaboradores, a SC para frequências espaciais foram medidas na condição estática (0 Hz) e dinâmica (8 Hz). Em ambas as condições, os pacientes apresentaram redução na sensibilidade, sendo que na condição estática foi encontrado prejuízo na sensibilidade das frequências espaciais médias e altas. Já na condição dinâmica, os dados indicaram prejuízo na sensibilidade das frequências espaciais baixas, o que não foi observado na condição estática. Os achados de



que os pacientes com esquizofrenia mostraram redução na SC para frequência espacial de grade senoidal modulada temporalmente, sugerem disfunções nos canais magnocelular (Kéri, Antal, Szekeres, Benedek & Janka, 2002).

Uma série de estudos desenvolvida por Slaghuis e colaboradores também encontraram evidência de alterações na SC relacionadas a via magnocelular e, em particular nos participantes com sintomatologia negativa. (Slaghuis & Bishop, 2001; Slaghuis & Thompson, 2003; Slaghuis, 2004). Nestes trabalhos, os portadores de esquizofrenia foram divididos em grupos com sintomas positivos e negativos. Embora estes estudos tenham utilizado metodologias diferentes para investigar a SC os resultados encontrados forma semelhantes. Ou seja, esses trabalhos propuseram que uma desordem dos canais magnocelulares nos pacientes com sintomas negativos enquanto que os pacientes com sintomas positivos não diferiram estatisticamente do grupo controle.

Já Kiss et al. (2002) mediram a SC de pacientes não medicados a pelo menos três semanas antes dos testes, pouco sintomáticos e segregados quanto à prevalência de sintomatologia. Os resultados revelaram um prejuízo seletivo no processamento de frequências espaciais baixas ou via magnocelular nos pacientes esquizofrênicos.

Apesar de vários estudos indicarem alterações no canal magnocelular associado à esquizofrenia, não existe na literatura um consenso quanto à faixa de sensibilidade afetada por esta patologia (O'Donnell et al., 2006; Skottun & Skoyles, 2007; 2008). É tanto que Skottun e Skoyles apresentaram uma releitura dos estudos relevantes na avaliação da SC e esquizofrenia. Segundo esses autores os resultados evidenciam, apenas, pequenas alterações na via

magnocelular. Inclusive, existe trabalho que defende que a alteração na via magnocelular não é uma característica da esquizofrenia (Revheim et al., 2006). Por exemplo, essa pesquisa avaliou a SC de pacientes esquizofrênicos com e sem prejuízos de leitura. Os resultados só demonstraram alterações na SC de grades senoidais com freqüências baixas apenas no grupo com prejuízo na leitura.

Em termos gerais, os trabalhos que procuraram relacionar alterações na SC relacionadas à esquizofrenia não relatam resultados uniformes quanto à faixa de sensibilidade alterada pela esquizofrenia. Entretanto, esses estudos nem sempre utilizam as mesmas condições e método, o que pode de certa forma contribuir a heterogeneidade dos resultados. Observa-se ainda que a maioria dos estudos utilizam grade senoidal vertical em condição de luminância fotópica (a partir de 18 cd/m<sup>2</sup>).

Utilizar estímulos diferentes com freqüências espaciais definidas em coordenadas cartesianas (grade senoidal vertical) e em coordenadas polares (grade senoidal angular) pode ser importante para caracterizar a resposta do sistema visual de pacientes com esquizofrenia. Principalmente, considerando que grades senoidais verticais são processadas nos estágios iniciais da visão, isto é, em neurônios do córtex visual primário, V1 (De Valois & De Valois, 1988; Manahilov, Simpson, 2001; Wilkinson et al., 2000; Wilson & Wilkinson, 1998) e de que grades senoidais angulares em coordenadas polares são processadas nas áreas visuais extra-estriadas como V2, V4 e no córtex ínfero-temporal, IT (Wilson & Wilkinson, 1998; Bruce et al., 1981; Desimone, 1991; Desimone; Schein, 1987, Gallant et al., 1996; Wilkinson et al., 2000). É importante destacar que não foi encontrado na literatura estudos utilizando estímulos

desta natureza para investigar alterações associadas a esquizofrenia. Além disto, também não foi localizado na literatura estudos investigando a sensibilidade ao contraste na condição de luminância escotópica ou comparando níveis de luminância baixos e altos. A única exceção foi o estudo realizado por Guthrie, McDowell e Hammond (2006), que avaliou a SC escotópica com estímulos apresentados na periferia do campo visual (10° de excentricidade). Os resultados não indicaram alterações entre os grupos com e sem esquizofrenia. Neste sentido, o presente estudo utilizou estímulos de grade senoidal vertical e estímulos de grade senoidal angular em duas condições de luminância: fotópica e escotópica com objetivo de investigar de forma a contribuir nesse aspecto com o estudo da sensibilidade ao contraste e esquizofrenia.

A tabela 3 apresenta um resumo dos dados dos estudos citados nesta revisão.

Tabela 3. Resumo dos estudos citados na revisão: Esquizofrenia e Sensibilidade ao Contraste						
Autores	Amostra	Sintomas	Medicamentos	Metodologia	Função	Resultados
Schwartz et al., 1987	Esquizo	Não separado	Não especificados	Método da Escada	SC temporal	Prejudicada em todas as frequências.
Slaghuis, 1998	Esquizo	Positivo e negativo	Típico	Método da escolha forçada para duas alternativas temporais (2-AFC) e método da escada	SC estática e temporal	<u>Positivo</u> Alteração, apenas, nas frequências média e altas na SC dinâmica; <u>Negativo</u> Alterado para todas as frequências nas duas condições.
Kéri, Antal, Szekeres, Benedek & Janka, 2002	Esquizo	Não separado	Típicos + benzodiazepínicos +anticolinérgicos	Método da escolha forçada	SC estática e temporal	<u>SC estática</u> Prejuízo nas frequências médias e altas <u>SC temporal</u> Prejuízo em todas as frequências
Kiss et al. 2002	Esquizo	Em remissão	Não medicados	Método do ajuste	SC estático	Prejuízo na frequência especial baixa
Chen et al., 2003	Esquizo, Fam	Não separado	Típicos, atípicos e não medicados	Método da escolha forçada	SC temporal	<u>Típico</u> -prejudicada <u>N medicado</u> -prejudicada <u>Atípico</u> -preservada
Slaghuis, 2004	Esquizo	Positivo e negativo	Não especificado	Método da escolha forçada para duas alternativas temporais (2-AFC) e método da escada	SC estática e temporal	<u>Sintomas negativos</u> prejuízo na SC estática e temporal; <u>Sintomas positivos</u> preservada para ambos.
Revheim et al., 2006	Esquizo	Sintomas Mistos	Não especificado	Método com reversão de resposta	SC estática	Prejuízo restrito a frequência espacial baixa.
O'Donnell et al. 2006	Esquizo	Não separado	Típicos, atípicos e não medicados	Método da escada	SC para grade senoidal vertical estática e em movimento	Prejuízo na SC para os dois estímulos. Prejuízo na SC independente do medicamento

## II.4 O presente estudo

Os objetivos deste trabalho foram caracterizar a resposta do sistema visual humano de voluntários isentos de transtornos neuropsiquiátricos, portadores de esquizofrenia medicados e parentes não acometidos, utilizando a curva de sensibilidade ao contraste (FSC) escotópica e fotópica para estímulos dois estímulos, grades senoidais verticais e grades senoidais angulares.

Esta proposta de estudar a FSC visual em participantes com transtorno neuropsiquiátrico e parentes não acometidos de portadores de esquizofrenia pode ser justificada por vários aspectos:

- 1) A esquizofrenia é um transtorno universal cuja etiologia é multifatorial e cujas causas exatas são desconhecidas, podendo envolver fatores genéticos (ou biológicos), bioquímicos, comportamentais, cognitivos e psicossociais;
- 2) Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2001), os transtornos psiquiátricos e neurológicos figuram entre os problemas mais sérios que concorrem para o aumento da morbidade mundial;
- 3) A esquizofrenia possui caráter degenerativo, cujo contexto clínico expressa uma heterogeneidade que contribui para um diagnóstico falho ou inexistente (Mari et al., 2002). Neste sentido, trabalhos desta natureza podem auxiliar na avaliação diferencial destes pacientes, produzindo modelo comportamental que possa ser utilizado como parâmetro e acompanhamento da evolução desse transtorno;
- 4) A descrição de alterações na percepção visual tem sido relatada, em larga proporção, em portadores de transtornos neuropsiquiátricos, no entanto

não foram encontrados relatos de estudos investigando percepção de contraste com estímulos espaciais em parentes não acometidos (Bedwell et al., 2004; Brenner et al., 2002; Hill et al., 2004).

- 5) Já a esquizofrenia acomete uma em cada cem pessoas na população mundial (Shirakawa et al., 2001), seu caráter incapacitante e evolutivo causa, a nível familiar e individual, um efeito devastador com grandes reflexos na capacidade laboral e no ajustamento social;
- 6) Neste contexto, pesquisas planejadas em percepção visual podem esclarecer o funcionamento de mecanismos sensoriais básicos associados aos sintomas desta patologia, aprofundando, neste aspecto, os conhecimentos sobre alguns transtornos neuropsiquiátricos e podendo revelar novos aspectos teóricos.

## **II.5 Objetivos Específicos**

Neste sentido, este trabalho tem como objetivos específicos:

- 1) utilizar a sensibilidade ao contraste para caracterizar a resposta do sistema visual de participantes com e sem esquizofrenia;
- 2) acompanhar e descrever a resposta de mecanismos neurofisiológicos básicos associados a esta patologia em condições diferentes de luminância;
- 3) especificar e identificar possíveis alterações nas vias parvo e magnocelular relacionadas à esquizofrenia;
- 4) medir a sensibilidade ao contraste para estímulos visuais diferentes e especificar quais estímulos o sistema visual é mais sensível e quais

estímulos melhor caracterizam possíveis alterações visuais associadas à sintomatologia deste transtorno;

- 5) avaliar a FSC de parentes não acometidos por esquizofrenia;
- 6) estabelecer parâmetros para novos estudos e tentar desenvolver uma metodologia capaz de detectar estes transtornos em seu estado inicial e acompanhar a evolução dos mesmos.

## CAPÍTULO III

### III.1 Metodologia

#### III.1.1 Participantes:

Participaram dos testes 24 adultos de ambos os sexos na faixa etária de 20-45 anos. Todos os voluntários não tinham história de patologia ocular ou neurológica e apresentavam acuidade visual normal ou corrigida (6:6 ou 20:20), testada com a cartela de optotipos “E” de Rasquin. A distribuição dos voluntários, em cada condição experimental, foi organizada da seguinte forma:

(i) 24 voluntários mediram a FSC fotópica para grade senoidal vertical (10 sem patologias, 09 com esquizofrenia e 05 parentes de portadores esquizofrenia);

(ii) 23 voluntários mediram a FSC fotópica para grade senoidal angular (9 sem patologias, 09 com esquizofrenia e 05 parentes de portadores esquizofrenia);

(iii) 15 voluntários mediram a FSC escotópica para grade senoidal vertical (05 sem patologias, 08 com esquizofrenia e 04 parentes de portadores esquizofrenia);

(iv) 16 voluntários mediram a FSC escotópica para grade senoidal angular (06 sem patologias, 06 com esquizofrenia e 04 parentes de portadores esquizofrenia).

Os voluntários com esquizofrenia e os parentes dos pacientes foram encaminhados pelo psiquiatra do Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) Caminhar, localizado no bairro de Valentina de Figueiredo, região



metropolitana da cidade de João Pessoa-PB. Os voluntários que aceitaram participar da pesquisa responderam a uma entrevista (Anexo I) e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo II), tomando ciência de todos os procedimentos adotados. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da UFPB (Anexo III).

Os participantes com transtorno esquizofrênico foram entrevistados e avaliados pela Escala de Síndromes Positivas e Negativas (PANSS) para avaliar a prevalência da sintomatologia esquizofrênica.

### **Critérios de Inclusão e Exclusão - Grupo Controle**

Foram incluídos na amostra todos os voluntários com (i) idade entre 21 e 45 anos com acuidade visual normal ou corrigida; (ii) que aceitaram participar do estudo e (iii) que estavam livres de doenças ou transtornos que afetem a visão e o sistema nervoso central.

Foram excluídos os voluntários com (i) diagnóstico psiquiátrico passado ou presente determinado através de entrevista diagnóstica do CID-10, admitindo-se exceção de um único episódio de depressão maior ou desordem de ansiedade (ocorrido a mais de dez anos); (ii) uso corrente de medicação psicoativa; (iii) histórico passado ou presente de desordem ou insulto neurológico; (iv) uso de drogas psicotrópicas e (v) relação biológica (por mais que distante) com portador de provável psicose.

### **Critérios de Inclusão e Exclusão - Grupo com Esquizofrenia**

Foram incluídos voluntários com (i) sintomatologia mista (positiva e negativa) avaliados individualmente pela aplicação da Escala de Avaliação de

Sintomas Positivo e Negativo- PANSS (Key, 1987); (ii) diagnóstico de esquizofrenia segundo o CID-10 e (iii) uso estável da medicação.

Foram excluídos voluntários com (i) diagnóstico de outra doença neuropsiquiátrica associada; (ii) alterações neurológicas e (iii) uso de drogas psicotrópicas.

### **Critérios de Inclusão e Exclusão - Grupo de Parentes**

Foram incluídos na amostra todos os voluntários com (i) idade entre 21 e 45 anos com acuidade visual normal ou corrigida; (ii) que aceitaram participar do estudo voluntariamente e (iii) que estavam livres de doenças ou transtornos que afetem a visão e o sistema nervoso central.

Foram excluídos voluntários com (i) histórico de transtorno de humor nos últimos cinco anos; (ii) desordem psicótica determinada através de entrevista diagnóstica do CID-10; (iii) uso corrente de medicação psicoativa; (iv) uso de drogas psicotrópicas e (v) histórico passado ou presente de desordem ou insulto neurológico.

A Tabela 3 apresenta os dados demográficos de todos os participantes. Já a Tabela 4 mostra o esquema de medicação dos participantes com esquizofrenia.

Tabela 4, Dados demográficos dos participantes sem esquizofrenia (S/E), com esquizofrenia (C/E) e grupo de parentes não acometidos. O traço indica que os dados não foram coletados. MD= média e DP= desvio padrão.

GRUPO	N	SEXO		IDADE		TEMPO DE MORBIDADE		PARENTESCO
		M	F	MD	DP	MD	DP	
S/E	10	06	04	32,2	8,6	--	--	--
Parentes	05	01	04	25,4	10,4			Sobrinho(a) (n=05) Irmã (n=02)
C/E	09	06	03	33,7	7	12	9,2	--

Tabela 5. Esquema de medicação dos participantes com esquizofrenia (C/E)

GRUPO	SEXO	MEDICAMENTO
C/E	MASCULINO	HALDOL AMPLICTIL
C/E	MASCULINO	HALDOL NEOZINE
C/E	MASCULINO	HALDOL AMPLICTIL
C/E	FEMININO	HALDOL NEOZINE
C/E	MASCULINO	HALDOL NEOZINE
C/E	FEMININO	LEVOZINE HALDOL
C/E	MASCULINO	HALDOL NEOZINE
C/E	FEMININO	HALDOL NEOZINE
C/E	MASCULINO	HALDOL AMPLICTIL

### III.1.2 Equipamento e Estímulos

Na mensuração da sensibilidade ao contraste, foram utilizados estímulos de grade senoidal vertical com frequências espaciais de 0,25; 2,0; 4,0 e 8,0

ciclos por grau de ângulo visual (cpg) e de grade senoidal angular com frequências espaciais de 3,0; 24; 48 e 96 ciclos/360° (figura 11).

Os estímulos circulares com diâmetro de 7,2 graus de ângulo visual foram gerados em tons de cinza no centro da tela de um monitor CRT digital LG cromático, com resolução de 1024 x 768 e taxa de atualização de 70Hz. O sinal de vídeo foi controlado por um microcomputador através de uma placa de vídeo com entrada VGA e DVI e um Bits++ (Cambridge Research Systems, Rochester, Kent, England, 2002). A luminância de voltagem do monitor foi ampliada de 8 bits para 14 bits com um *hardware* Bits++, permitindo gerar estímulos visuais com alta resolução. Os estímulos foram calibrados para serem visualizados a uma distância de 150 cm da tela. A ordem de apresentação dos estímulos era aleatória.

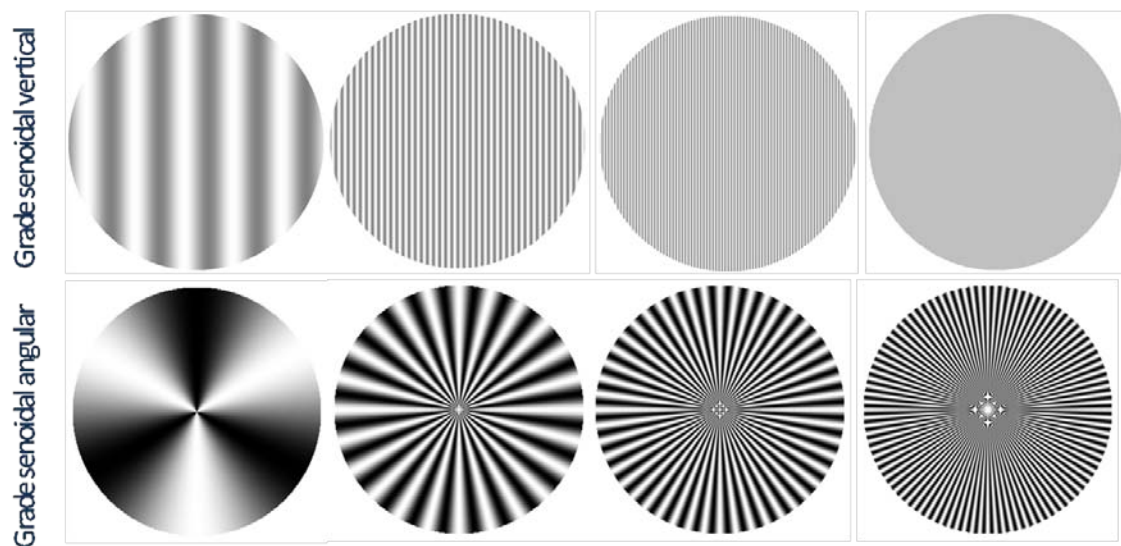


Figura 11. Exemplos de Estímulos de grade senoidal vertical (acima, da esquerda para a direita, 0,25 ; 2,0; 4,0 e 8,0 cpg ) e grade senoidal angular (a baixo, da esquerda para direita, 3,0 ; 24; 48 e 96 ciclos /360 °). Estímulos originalmente calibrados para serem vistos a 150 cm de distância.

A luminância e a correção gama do monitor foi efetuado com um programa LightScan e um Fotômetro OptiCAL (Cambridge Research Systems,

Rochester, Kent, England, 2002), usando uma amostra de 48 valores de luminância na faixa de 0 a 255 níveis de luminância ( $\gamma = 1,8$ ). O *Software* utilizado para gerar, rodar os experimentos e registrar as respostas ou limiares de contraste foi desenvolvido em linguagem C++ pelo LPNeC-UFPB. A luminância média da tela para a condição fotópica foi de  $42,2 \text{ cd/m}^2$  e para a condição escotópica foi de  $0,06 \text{ cd/m}^2$  e a luminância do estímulo era semelhante a luminância mais baixa.

A sala com dimensões de 2,5 X 2,0 metros foi iluminada com uma lâmpada fluorescente Philips de 20W e as paredes eram cinza para aumentar o controle das condições experimentais. Uma cadeira e uma mesa fixa equipada com um apoio de queixo e testa foram utilizados para controlar a distância de 150cm (Figura 12)

### **III.1.3 Procedimento**

As estimativas foram realizadas através do método psicofísico da escolha forçada entre duas alternativas temporais - 2AF (Santos, Oliveira, Nogueira & Simas, 2006, Santos, Simas & Nogueira, 2007; Wetherill & Levitt, 1965). Este método se baseia no cálculo da probabilidade de acertos consecutivos por parte do voluntário. Por exemplo, nos experimentos em que se utiliza o critério de “um erro para aumentar” e “três acertos para diminuir a intensidade do estímulo” pode-se garantir que o participante detectou corretamente o estímulo em 79 % das apresentações (Simas & Dodwell, 1990; Santos, Oliveira, Nogueira & Simas, 2006). Ou seja, em cerca de 100 apresentações de escolhas entre os dois estímulos, o estímulo de teste

(frequência de grade senoidal ou angular) é percebido em 79% das apresentações.

No procedimento com o método da escolha forçada 2ACF empregado neste estudo, os estímulos foram apresentados na tela de monitores de vídeos CRTs, a ordem de apresentação dos estímulos era aleatória e controlada por um programa desenvolvido em linguagem C++. De maneira que para medir o limiar para cada frequência espacial o par de estímulos era apresentado de forma sucessiva e o voluntário escolhe dentre eles qual contém a frequência espacial (estímulos visuais de grades senoidais verticais ou angulares). O estímulo neutro foi sempre um padrão homogêneo com luminância média (40,1 cd/m<sup>2</sup>). O critério adotado para variar o contraste da grade com uma determinada frequência espacial foi o de três acertos consecutivos para decrescer uma unidade e um erro para crescer a mesma unidade (20%). A unidade de contraste e o critério adotado para diminuir ou aumentar a intensidade de contraste da grade senoidal variam muito entre os estudos. No caso do critério, grande parte dos experimentos emprega um procedimento no qual a intensidade de estímulo é aumentada após um erro de julgamento, ao passo em que é diminuída somente após 2, 3 ou 4 acertos consecutivos do observador (García-Perez, 1998). Essa assimetria entre os critérios para aumentar e diminuir a intensidade de contraste contribui para uma maior precisão na medida do limiar sensorial (Tabela 2).

O contraste foi medido utilizando a fórmula de Michelson:

$$C = \frac{L_{\max} - L_{\min}}{L_{\max} + L_{\min}}$$

onde:  $C$  = contraste;  $L_{max}$  = luminância máxima e  $L_{min}$  = luminância mínima. O denominador representa o dobro da luminância média (Michelson, 1891).

A cada sessão experimental foi apresentada uma seqüência de estímulos que se inicia com um sinal sonoro seguido imediatamente pela apresentação do primeiro estímulo por 2 s, seguido de um intervalo entre estímulos de 1 s, seguido pela apresentação do segundo estímulo por 2 s e da resposta do voluntário. A Figura 12 ilustra o procedimento de apresentação dos estímulos.

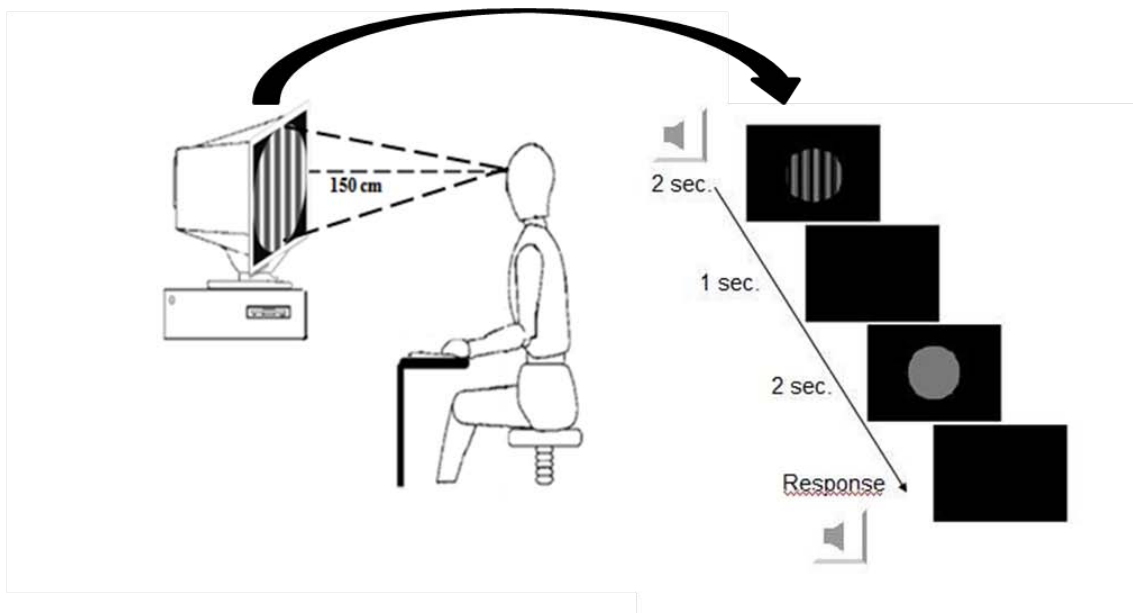


Figura 12. Representação de sessão experimental. Adaptado de Santos, Alencar e Nunes, (2009).

A apresentação da ordem dos estímulos foi aleatória. Se a resposta do voluntário for correta, segue-se outro sinal sonoro e um intervalo de 3 s para a seqüência se repetir. O sinal sonoro que indica o início da apresentação do par de estímulos e a escolha correta do participante foi diferente. A sessão experimental tinha duração diferenciada dependendo dos erros e acertos do

voluntário até proporcionar um total de 10 reversões (cinco máximos e cinco mínimos) conforme requerido para o final automático da mesma.

Cada uma das frequências espaciais (grade senoidal vertical ou grade senoidal angular) utilizadas para mensurar a FSC foi estimada pelo menos duas vezes (duas sessões experimentais), em dias diferentes, por cada um dos participantes e para cada uma das condições de luminância (fotópica e escotópica). Todas as estimativas foram medidas à distância de 150 cm, com visão binocular.

Os participantes foram orientados a pressionar o botão número 1 (um) do lado esquerdo do *mouse* quando o estímulo de teste (frequência espacial ou angular) era apresentado primeiro e o botão número 2 (dois) do lado direito quando era apresentado em segundo lugar, isto é, após o estímulo neutro.

Os valores de limiar de contraste dos voluntários foram agrupados em planilhas, de acordo com a condição, grupo controle, grupo de parentes não acometidos e grupo com esquizofrenia. A análise estatística dos dados e a elaboração dos gráficos foram realizadas com os softwares STATISTICA, da Stat Soft e com o Origin, da OriginLab, respectivamente.



## CAPÍTULO IV

### IV. Resultados

A sensibilidade ao contraste visual fotópica ( $42,2 \text{ cd/m}^2$ ) e escotópica ( $0,06 \text{ cd/m}^2$ ) de voluntários sem patologia (GC), com esquizofrenia (GEII) e parentes de psicóticos (GEI) foi medida e comparada. A sensibilidade ao contraste é definida como o inverso do limiar de contraste, um tipo de limiar sensório visual.

#### IV.1 Grade Senoidal Vertical: Condições Fotópica e Escotópica

A Figura 13 mostra a FSC (curva de sensibilidade ao contraste) fotópica para os três grupos e para grade senoidal vertical com as frequências espaciais de 0,25; 2,0; 4,0 e 8,0 cpg. Os valores de sensibilidade ao contraste foram obtidos a partir da média geral de cada grupo e apresentados em função das frequências senoidais. Como a FSC foi definida pelo inverso do limiar,  $1/\text{FSC}$ , conceitualmente, isto quer dizer que quanto menor o limiar de contraste maior a sensibilidade e quanto menor a sensibilidade maior o limiar do sistema visual humano. Neste sentido, um valor menor de limiar está relacionado a uma maior sensibilidade. As barras verticais em cada uma das curvas de sensibilidade indicam os erros padrões das médias com um intervalo de 95% de confiança.

Observa-se na Figura 13 que as curvas de FSC fotópica de todos os participantes apresentam perfis gerais semelhantes e com sensibilidade máxima, aproximadamente, no centro da curva (frequência intermediária de 2,0 cpg), e com reduções na sensibilidade nas extremidades das curvas

(frequências baixa de 0,25 cpq e alta de 8,0 cpq), sendo que a menor sensibilidade ocorreu na faixa de frequência de 8,0 cpq. Entretanto, observa-se que os portadores de esquizofrenia precisaram da ordem de 1,6; 4,1; 5,5 e 4,2 mais contraste para processar as frequências de 0,25; 2,0; 4,0 e 8,0 cpq, respectivamente, quando comparado aos familiares não psicóticos. Com relação ao grupo controle, os pacientes precisaram da ordem de 1,6; 4,1; 5,1 e 5,8 mais contraste para perceber as frequências de 0,25; 2,0; 4,0 e 8,0 cpq, respectivamente. Os resultados também demonstraram que os parentes não acometidos apresentaram valores de sensibilidade ao contraste semelhante ao grupo controle.

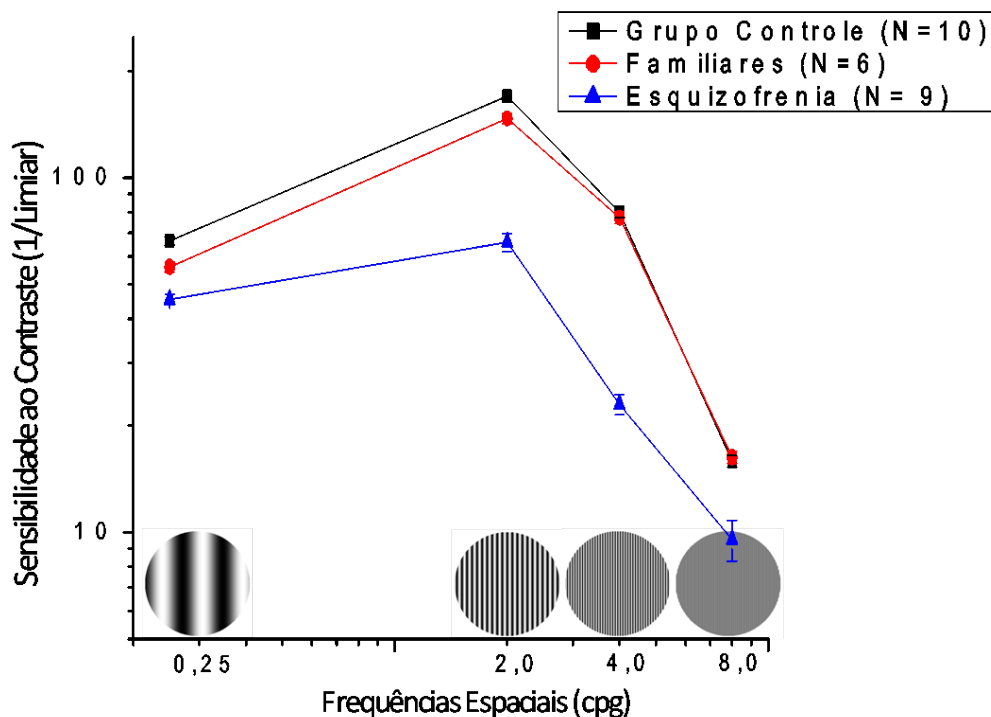


Figura 13. FSC dos três grupos (controle, parente e esquizofrenia) na condição de luminância média fotópica ( $42,2 \text{ cd/m}^2$ ) para grade senoidal vertical com as frequências espaciais de 0,25; 2,0; 4,0 e 8,0 cpq.

As análises de variância com a Anova One-Way mostraram diferenças significantes [ $F_{(8, 952)}=43,100, p<0,0000$ ] na comparação entre os valores de

limiar de contraste para os três grupos na condição fotópica. O teste post-hoc Unequal N HSD foi utilizado para uma comparação mais detalhada entre os grupos, considerando as mesmas frequências. As análises mostraram diferenças significantes apenas entre os portadores de esquizofrenia e o grupo controle e entre os portadores de esquizofrenia e os familiares não acometidos para todas as frequências ( $p < 0,001$ ). As análises não indicaram diferenças significantes entre o grupo controle e os familiares em nenhuma das grades senoidais verticais nas frequências testadas: 0,25; 2,0; 4,0 e 8,0 cpg ( $p > 0,05$ ).

A Figura 14 mostra a FSC escotópica para grade senoidal vertical com frequências espaciais de 0,25; 2,0 e 4,0 cpg. A frequência de 8,0 cpg não foi incluída, pois em condições escotópicas de luminância esta frequência está acima do limite da acuidade visual humana, não sendo possível sua detecção. Os valores de sensibilidade ao contraste foram obtidos a partir da média geral de cada grupo e apresentados em função das frequências espaciais. As barras verticais em cada uma das curvas de sensibilidade indicam os erros padrões das médias.

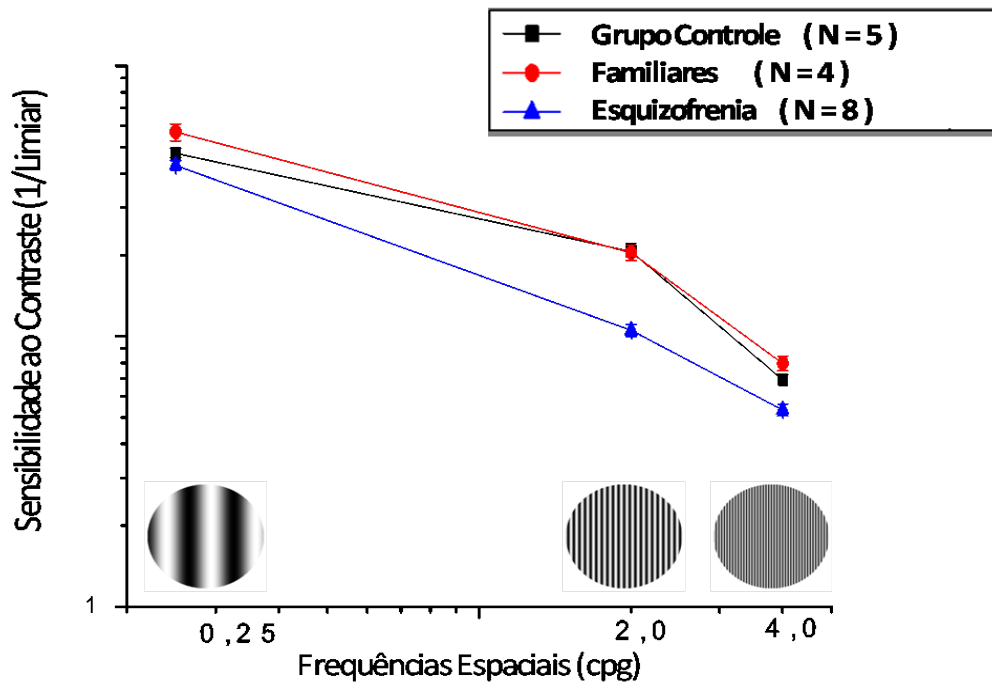


Figura 14. FSC dos três grupos (controle, parente e esquizofrenia) na condição de luminância média escotópica ( $0,06 \text{ cd/m}^2$ ) para as frequências espaciais de 0,25; 2,0 e 4,0 cpg.

As curvas de FSC escotópica de todos os grupos apresentam perfis semelhantes e indicam que a faixa de sensibilidade máxima ao contraste ocorreu na faixa de frequência de 0,25 cpg (i.e., na frequência mais baixa) enquanto que a menor sensibilidade ocorreu na faixa de 4 cpg (i.e., na frequência mais alta). No entanto, os portadores de esquizofrenia precisaram da ordem 1,1; 1,3 e 1,3 mais contraste do que os familiares para processar as frequências espaciais de 0,25; 2,0 e 4,0 cpg, respectivamente. Já quando comparados ao grupo controle, os pacientes precisaram da ordem de 1,3; 2,0 e 1,6 mais contraste para processar as frequências espaciais de 0,25; 2,0 e 4,0 cpg, respectivamente. Por sua vez, os familiares apresentaram valores de contraste semelhante ao grupo controle para perceber as frequências 0,25; 2,0 e 4,0 cpg testas.

A Figura 15 mostra uma comparação de cada grupo nas duas condições de luminância para grade senoidal vertical. O limiar de contraste para cada frequência espacial de 0,25; 2,0 e 4,0 cpg é apresentada em função da luminância fotópica ( $42,2 \text{ cd/m}^2$ ) e escotópica ( $0,06 \text{ cd/m}^2$ ) e dos grupos. As barras verticais em cada uma das curvas de limiar de contraste indicam os erros padrões das médias com um intervalo de 95% de confiança.

Todos os grupos apresentaram menor limiar de contraste para as frequências espaciais de 0,25; 2,0 e 4,0 cpg na condição de luminância fotópica do que na condição escotópica. Ou seja, o sistema visual de todos os grupos apresentou maior sensibilidade para as frequências espaciais na condição de luminância fotópica do que na condição de luminância escotópica.

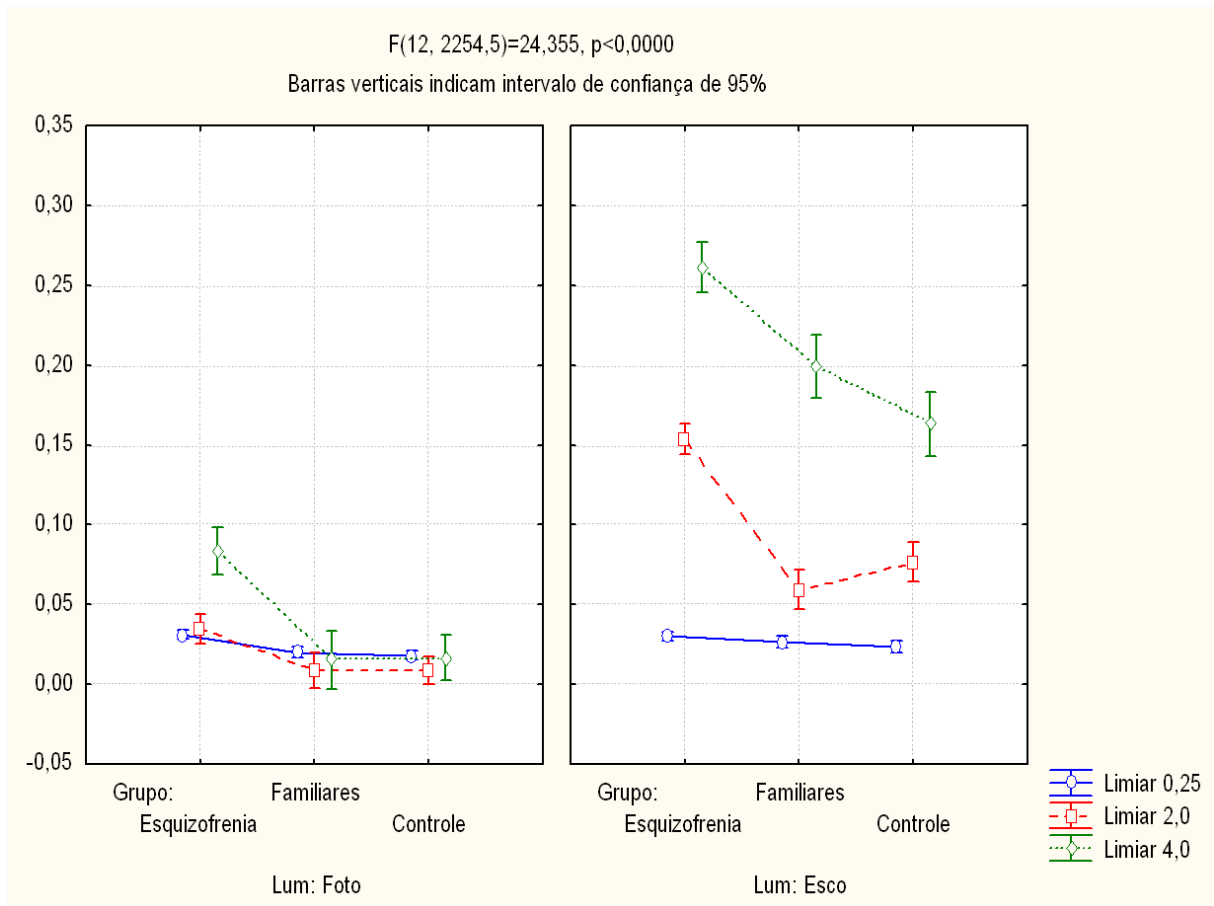


Figura 15. Limiar de contraste para o grupo com esquizofrenia, grupo controle e familiares em condições de luminância fotópica ( $42,2 \text{ cd/m}^2$ ) e escotópica ( $0,06 \text{ cd/m}^2$ ) para grade senoidal vertical nas frequências espaciais de 0,25; 2,0 e 4,0 cp/g.

A ANOVA Nested com um design 2x3 (luminância em dois níveis e frequência espacial em três níveis) revelou diferença significativa entre os três grupos [ $F(12, 2254,5)=24,355, p<0,0000$ ]. O teste post-hoc Unequal N HSD mostrou que, na condição de luminância fotópica ( $42,2 \text{ cd/m}^2$ ), os portadores de esquizofrenia apresentaram diferença significativa para todas as frequências ( $p < 0,001$ ) quando comparados aos familiares não acometidos e ao grupo controle. Já na condição de luminância escotópica, os pacientes mostraram diferença significativa apenas nas frequências espaciais de 2,0 e 4,0 cp/g considerando o grupo controle e os familiares. No entanto, não houve diferença significativa entre o grupo controle e os familiares em nenhuma das frequências

0,25; 2,0; e 4,0 cpq ( $p > 0,05$ ). Quando comparada a condição de luminância fotópica x escotópica dentro de cada grupo: controle (luminância fotópica x escotópica), familiares (luminância fotópica x escotópica) e esquizofrenia (luminância fotópica x escotópica), o teste post-hoc Unequal N HSD mostrou diferença significativa para as frequências 2,0 e 4,0 cpq ( $p < 0,05$ ). No entanto, não foi encontrada diferença significativa entre as condições de luminância para a frequência espacial de 0,25 cpq ( $p > 0,05$ )

Esta diferença na sensibilidade associada à condição de luminância pode ser percebida de forma mais evidente na Figura 16, que mostra uma comparação para cada grupo nas duas condições de luminância.

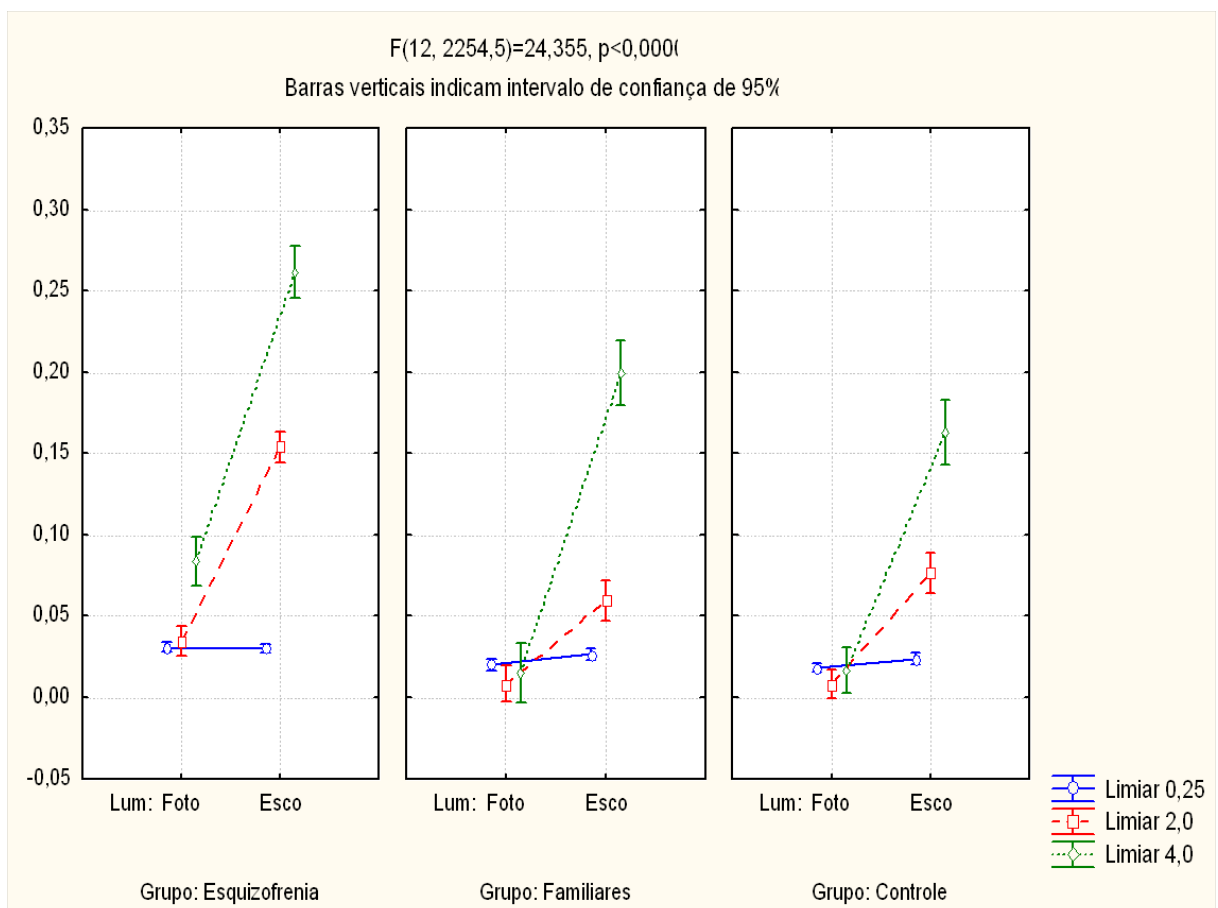


Figura 16. Limiar de contraste dos grupos- com esquizofrenia, controle e familiares- em função das condições de luminância fotópica ( $42,2 \text{ cd/m}^2$ ) e escotópica ( $0,06 \text{ cd/m}^2$ ) para grade senoidal vertical nas frequências espaciais de 0,25; 2,0 e 4,0 cpq.

O limiar de contraste para cada frequência espacial de 0,25; 2,0 e 4,0 é apresentada em função da luminância fotópica ( $42,2 \text{ cd/m}^2$ ) e escotópica ( $0,06 \text{ cd/m}^2$ ) e dos grupos. As barras verticais em cada uma das curvas de limiar de contraste indicam os erros padrões das médias com um intervalo de 95% de confiança.

De modo geral, as Figuras 15 e 16 apresentam um deslocamento na faixa de máxima sensibilidade das frequências médias, na condição fotópica, para as frequências mais baixas na condição escotópica em todos os grupos experimentais.

#### **IV.2 Grade Senoidal Angular: Condições Fotópica e Escotópica**

A Figura 17 mostra a FSC fotópica para os três grupos (esquizofrenia, parentes e controle) para grade senoidal angular. A estimativa da sensibilidade ao contraste está apresentada em função das frequências senoidais angulares de 3,0; 24; 48 e 96 ciclos/360°. Os valores de sensibilidade ao contraste foram obtidos a partir da média geral de cada grupo e apresentados em função das frequências senoidais angulares. As barras verticais em cada uma das curvas de sensibilidade indicam os erros padrões das médias com um intervalo de 95% de confiança.



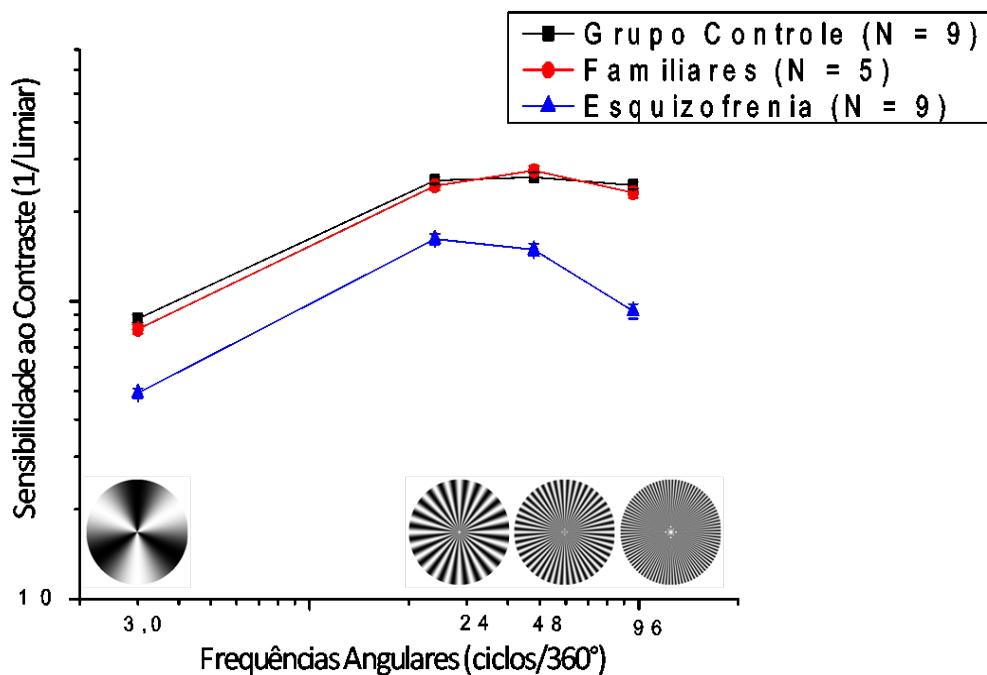


Figura 17. FSC dos três grupos (controle, parente e esquizofrenia) na condição de luminância média fotópica ( $42,2 \text{ cd/m}^2$ ) para as frequências espaciais angulares de 3,0; 24, 48 e 96 ciclos/360°.

Observa-se na Figura 17 que as curvas de FSC fotópica de todos os participantes apresentam perfis gerais semelhantes com sensibilidade máxima, aproximadamente, no centro da curva (frequência intermediária de 24 e 48 ciclos/360°), e com reduções na sensibilidade nas extremidades das curvas (frequências baixa de 3,0 ciclos/360° e alta de 96 ciclos/360°), sendo que a menor sensibilidade ocorreu na faixa de frequência de 3,0 ciclos/360°. Entretanto, os portadores de esquizofrenia precisaram da ordem de 2,0; 2,3; 2,9 e 3,9 mais contraste para processar as frequências de 3,0; 24; 48 e 96 ciclos/360°, respectivamente, quando comparados aos familiares não psicóticos. Com relação ao grupo controle, os pacientes esquizofrênicos precisaram da ordem de 2,0; 2,1; 2,4 e 4,3 mais contraste para perceber as frequências de 3,0; 24; 48 e 96 ciclos/360°, respectivamente. Os resultados demonstram que o grupo controle e o grupo familiar apresentaram valores de limiar de contraste semelhantes.

A Figura 18 mostra a FSC escotópica para grade senoidal angular com frequências espaciais de 3,0; 24; 48 e 96 ciclos/360°. Os valores de sensibilidade ao contraste foram obtidos a partir da média geral de cada grupo e apresentados em função das frequências espaciais angulares. As barras verticais em cada uma das curvas de sensibilidade indicam os erros padrões das médias.

As curvas de FSC escotópica de todos os grupos indicam que a faixa de sensibilidade máxima ao contraste ocorreu na faixa de frequência intermediária (24 ciclos/360°). Por sua vez, a menor sensibilidade ocorreu na faixa de 96 ciclos/360° (frequência mais alta testada) para o grupo de pacientes e na faixa de 3,0 e 96 ciclos/360° (frequências mais baixa e mais alta testadas) para o grupo controle e parentes. No entanto, os portadores de esquizofrenia precisaram da ordem 1,6; 1,6; 1,9 e 2,3 mais contraste do que os familiares para processar as frequências angulares de 3,0; 24; 48 e 96 ciclos/360°, respectivamente. Já quando comparados ao grupo controle, os pacientes precisaram da ordem de 1,6; 1,4; 2,1 e 2,2 mais contraste para processar as frequências espaciais de 3,0; 24; 48 e 96 ciclos/360°, respectivamente. Por sua vez, os familiares apresentaram valores de sensibilidade semelhante ao grupo controle para as frequências espaciais testadas.

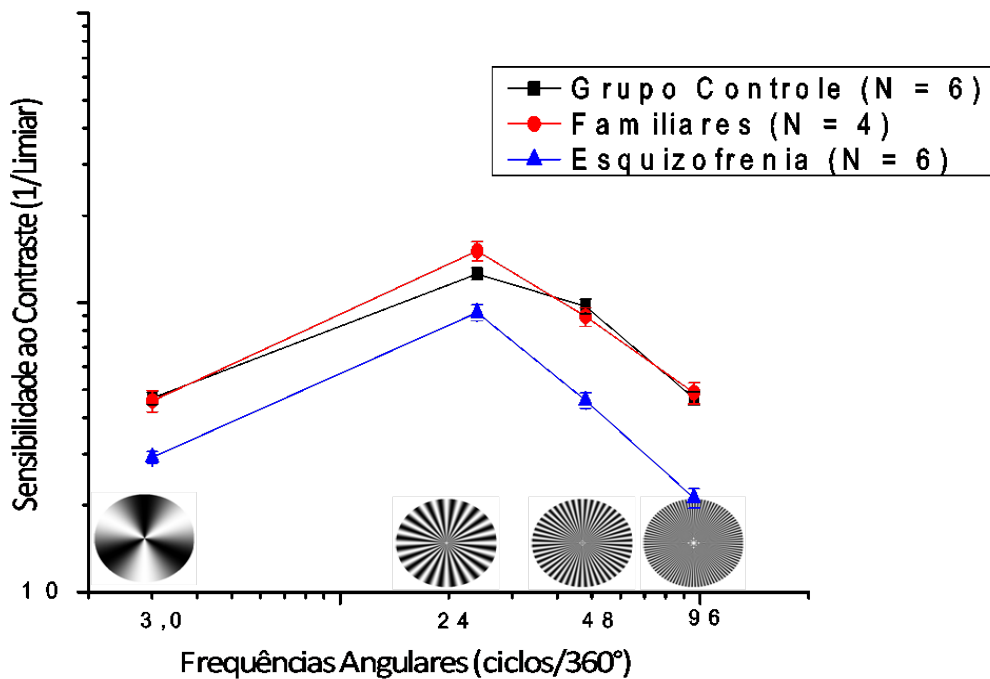


Figura 18. FSC dos três grupos (controle, parente e esquizofrenia) na condição de luminância média escotópica ( $0,06 \text{ cd/m}^2$ ) para grade senoidal angular nas frequências espaciais de 3,0; 24; 48 e 96 ciclos/360°.

A Figura 19 mostra uma comparação entre as duas condições de luminância (escotópica e fotópica) para cada grupo. O limiar de contraste de cada grupo para grade senoidal angular nas frequências de 3,0; 24; 48 e 96 ciclos/360° é apresentado em função da luminância fotópica ( $42,2 \text{ cd/m}^2$ ) e escotópica ( $0,06 \text{ cd/m}^2$ ). As barras verticais em cada uma das curvas de limiar de contraste indicam os erros padrões das médias com um intervalo de 95% de confiança.

Todos os grupos apresentaram limiares de contraste menores para as frequências angulares na condição de luminância fotópica quando comparados a condição escotópica. Ou seja, o sistema visual de todos os grupos apresentou maior sensibilidade para as frequências angulares na condição de luminância fotópica do que na condição de luminância escotópica.

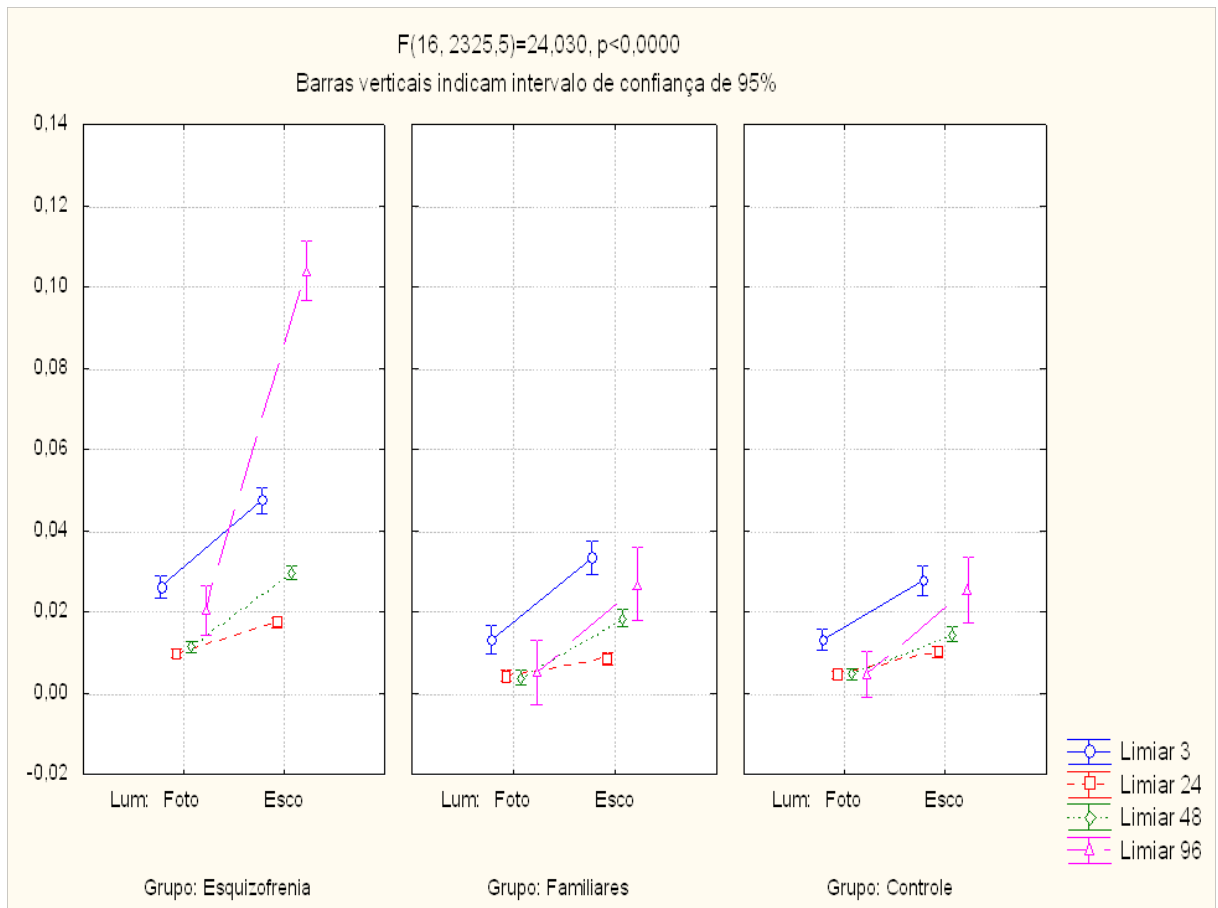


Figura 19. Limiar de contraste para o grupo com esquizofrenia, grupo controle e familiares em condições de luminância fotópica ( $42,2 \text{ cd/m}^2$ ) e escotópica ( $0,06 \text{ cd/m}^2$ ) para as frequências espaciais angulares de 3,0; 24; 48 e 96 ciclos/360°.

A ANOVA Nested com um design 2x3 (luminância em dois níveis e frequência espacial em três níveis) revelou diferença significativa entre os três grupos [ $F(16, 2325,5)=24,030, p=0,0000$ ]. O teste post-hoc Unequal N HSD mostrou, na condição de luminância fotópica, diferenças significativas apenas entre os portadores de esquizofrenia e os familiares não acometidos para as frequências espaciais de 3,0; 24 e 48 ciclos/360° e entre os portadores de esquizofrenia e o grupo controle para todas as frequências ( $p < 0,001$ ). As análises não indicaram diferenças significativas entre o grupo controle e os familiares em nenhuma das frequências testadas: 3,0; 24; 48 e 96 ciclos/360° ( $p > 0,05$ ). Já na condição de luminância escotópica, o teste post-hoc Unequal

N HSD mostrou diferença significativa entre os portadores de esquizofrenia e o grupo controle e entre os portadores de esquizofrenia e os familiares não acometidos para todas as frequências ( $p < 0,001$ ). As análises não indicaram diferenças significantes entre o grupo controle e os familiares em nenhuma das frequências espaciais de grades senoidais angulares testadas ( $p > 0,05$ ). Quando comparada a condição de luminância fotópica x escotópica dentro de cada grupo: controle (luminância fotópica x escotópica), familiares (luminância fotópica x escotópica) e esquizofrenia (luminância fotópica x escotópica) o teste post-hoc Unequal N HSD mostrou diferença significativa em todas as frequências estudadas ( $p < 0,05$ )

Esta diferença na sensibilidade associada à condição de luminância pode ser percebida de forma mais evidente na figura 20 que mostra uma comparação para cada grupo nas duas condições de luminância. O limiar de contraste para cada frequência espacial de 3,0; 24; 48 e 96 ciclos por  $360^\circ$  é apresentada em função da luminância fotópica ( $42,2\text{cd/m}^2$ ) e escotópica ( $0,06\text{cd/m}^2$ ) e dos grupos. As barras verticais em cada uma das curvas de limiar de contraste indicam os erros padrões das médias com um intervalo de 95% de confiança.

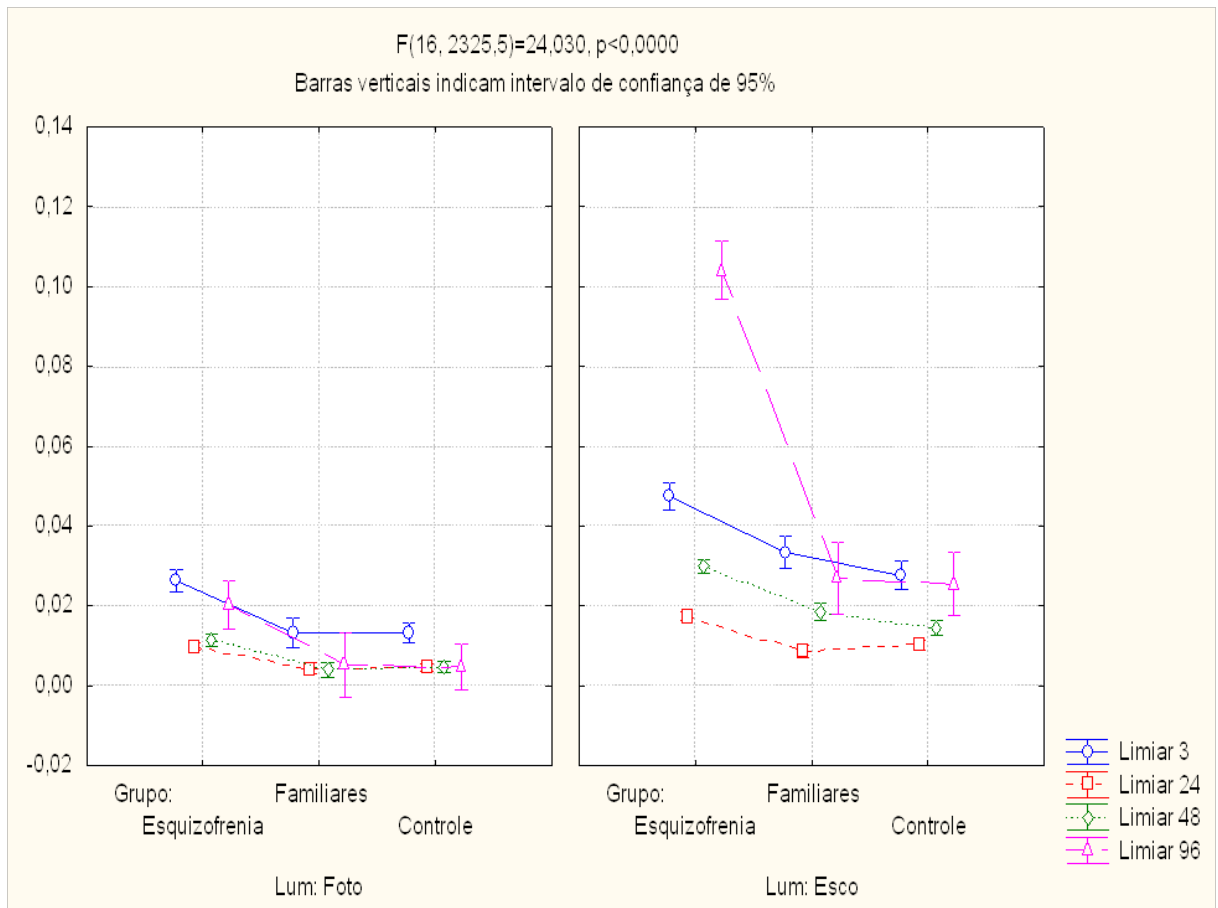


Figura 20. Limiar de contraste dos grupos com esquizofrenia, controle e familiares em função das condições de luminância fotópica (42,2 cd/m<sup>2</sup>) e escotópica (0,06 cd/m<sup>2</sup>) para as frequências espaciais angulares de 3,0; 24; 48 e 96 ciclos por 360° .

De modo geral, as figuras 19 e 20 apresentam um deslocamento na faixa de máxima sensibilidade das frequências médias, na condição fotópica, para as frequências mais baixas na condição escotópica em todos os grupos experimentais.

## CAPÍTULO V

### V. Discussão

A sensibilidade ao contraste é um tipo de limiar sensorio visual utilizado para determinar a menor intensidade de contraste (i.e., menor diferença existente entre a amplitude e o vale de uma onda) que o sistema visual precisa para detectar ou discriminar um padrão na forma de onda com comprimentos ou frequências diferentes distribuído no espaço. Assim, a curva de limiar de contraste ( $1/FSC$ ) ou de sensibilidade ao contraste ( $FSC$ ) descreve o desempenho do sistema visual para vários comprimentos de ondas ou frequências espaciais diferentes (frequências baixas, médias e altas) que compõem o espectro visível pelo olho humano. A idéia fundamental quanto à utilização da  $FSC$  é que a redução ou a elevação da intensidade de contraste necessária para se detectar um estímulo é um sinal de alteração dos mecanismos ou vias sensorias que processam contraste decorrente de insultos ou transtornos internos ou externos. Por isso, a medida de limiar sensorio é uma ferramenta muito utilizada para descrever o comportamento do sistema visual e diagnosticar alterações decorrentes de anormalidades no processamento da informação e na localização de prejuízos em vias ou áreas do sistema nervoso.

O objetivo desse trabalho foi caracterizar a resposta do sistema visual humano de voluntários portadores de transtorno psicótico esquizofrênico medicados e parentes não acometidos, utilizando a curva de sensibilidade ao contraste visual escotópica e fotópica para estímulos de frequências espaciais com grade senoidal vertical e com grade senoidal angular. O propósito da pesquisa era investigar como a esquizofrenia interage com a resposta ( $FSC$ ) do

sistema visual ou os mecanismos sensoriais básicos envolvidos no processamento de padrões visuais, considerando condições, por exemplo, luminância e estímulo diferentes.

### **V.1 Grade Senoidal Vertical: Condições Fotópica e Escotópica**

Os resultados de grade senoidal vertical fotópica indicam que (i) os portadores de esquizofrenia apresentaram uma redução na FSC em todas as frequências espaciais testadas (0,25; 2,0; 4,0 e 8,0 cp/g); (ii) o prejuízo na sensibilidade destes participantes foi mais proeminente nas frequências de 2,0 e 4,0 cp/g e (iii) os parentes não psicóticos não diferiram estatisticamente do grupo controle (Figura 12).

Os resultados de grade senoidal vertical escotópica indicam que (i) os portadores de esquizofrenia apresentaram uma redução na FSC nas frequências espaciais de 2,0 e 4,0 cp/g; (ii) o prejuízo na sensibilidade destes participantes foi mais proeminente na frequência de 2,0 cp/g; e (iii) os parentes não psicóticos não diferiram estatisticamente do grupo controle (Figura 13).

Alterações na FSC para grade senoidal vertical escotópica e fotópica já eram de certa forma esperadas, considerando os estudos que mostram distorções na percepção de movimento (Kéri et al., 2002; Slaghuis & Thompson, 2003), cor (Alain, et al, 2002; Bedwell, et al, 2003), reconhecimento de faces (Schwartz, Marvel, Drapalski, Rose & Deutsch, 2002; Onitsuka et al., 2006) e até mesmo aqueles que relatam alterações na FSC dinâmica e estática em portadores de esquizofrenia medicados (Chen et al., 2003; O'Donnell et al., 2002; 2006; Slaghuis, 1998). Os resultados corroboram também com os estudos que descrevem alterações na sensibilidade ao contraste (SC) visual relacionadas às vias magno e parvocelulares nesse transtorno (Kéri et al.,



2002; Kiss et al., 2006; Gutherie et al., 2006; Butler et al., 2005). Todavia, os resultados com FSC de grade vertical escotópica e fotópica se contrapõem aos trabalhos que não encontram alterações na FSC em pacientes com esquizofrenia (Chen et al., 1999a,b).

Entretanto, os estudos que encontraram alterações na FSC de pacientes esquizofrênicos medicados são heterogêneos, por exemplo, Butler et al. (2005) encontraram diferenças apenas em faixas de frequências baixas; O'Donnell et al. (2002) relataram prejuízos nas faixas de frequências baixas e médias; enquanto, Slaghuis (1998) encontrou diferença em faixas de frequências espaciais médias e altas em pacientes com prevalência da síndrome positiva e em todas as faixas de frequências em pacientes com prevalência da síndrome negativa (Slaghuis, 1998, 2004).

Algumas hipóteses preliminares podem ser levantadas para tentar entender a heterogeneidade entre os dados que procuram relacionar a esquizofrenia a alterações na FSC. Primeira, é possível que parte das divergências encontradas na literatura esteja relacionada a questões como: o tipo de estímulo, a luminância, estado de saúde da amostra e sintomatologia, medicação utilizada e ao próprio método psicofísico utilizado, pois todos esses fatores podem interagir diferentemente com a medida de SC visual e, em parte, justificar a falta de consenso quanto ao efeito da esquizofrenia na FSC.

No geral, não é possível uma comparação direta entre os resultados da presente estudo e outros encontrados na literatura por questões peculiares como as características da amostra e o método utilizado, por exemplo. A homogeneização da mostra entre estudos para possíveis comparações é um problema difícil de ser solucionado devido à própria etiopatogenia da doença;

isto é, esquema medicamentoso, diagnóstico, fatores ambientais, características do paciente, dentre outros.

Por outro lado, embora a maioria dos métodos psicofísicos até então utilizados para mensurar a FSC de adultos tenham sido bem sucedidos, os mesmos poderão não gerar resultados totalmente semelhantes, pois existem, dentre outro aspectos, dificuldades com a variabilidade na estimação da sensibilidade ao contraste (Billock & Harding, 1996). Além do mais, entende-se que qualquer método simples pode ter limitações, até porque o mesmo depende de interações espaço-temporais que são diferentes em cada caso (G. Benedek et al., 2003; Elleberg, Lewis, Liu,., & Maurer, 1999) e até mesmo dos critérios de escolha utilizado por cada voluntário para determinar se um estímulo está presente ou ausente

O método psicofísico da escolha forçada (2ACF), utilizado neste trabalho, minimiza, os efeitos de critério de escolha de resposta dos participantes (Schwartz, 2004). Este é um dos motivos que leva o a ser um dos mais utilizados atualmente na literatura, dentre os paradigmas bem estabelecidos. O voluntário tem de escolher entre dois estímulos, aquele que contém o estímulo padrão (ou frequência de teste) e um outro que é apenas um estímulo de fundo. O método da escolha forçada, dependendo do critério utilizado (número de acertos e erros) para diminuir ou aumentar a intensidade do estímulo, permite calcular de forma criteriosa o ponto da curva psicométrica onde está situado o limiar.

Nesse contexto, os resultados desse estudo com grade senoidal vertical fotópica e escotópica são consistentes com a premissa de que existem alterações na FSC de pacientes esquizofrênicos medicados com

sintomatologia mista e que os prejuízos parecem ser mais acentuados nas frequências de 2 e 4 cpg, considerado faixa de transição entre o funcionamento das vias parvo e magnocelular. Pois, Burbeck e Kelly (1981) relataram que os canais magnocelulares são ativados por frequências espaciais abaixo de 2,0 cpg, enquanto que os canais parvocelulares são ativados por frequências espaciais acima de 4,0 cpg. É possível que a esquizofrenia altere tanto os canais - magnocelulares e parvocelulares – principalmente, na faixa em que a resposta para esses dois sistemas se superpõe. Essa hipótese pode ser reforçada por todos os estudos que relatam alterações nas frequências médias. O que não exclui possibilidade de alterações moderadas em frequências espaciais fora da faixa exclusiva de cada uma dessas vias independentemente (Mitov, Vassilev & Manahilov, 1981). A redução maior na faixa de sensibilidade onde os sistemas P e M são ativados simultaneamente não era necessariamente o esperado.

Outra questão importante que precisa ser discutida é a contribuição da medicação e da própria doença na SC. Será que os resultados atuais podem ser explicados pela ação de medicamentos antipsicóticos? Um artigo de Tebartz van Elst et al. (1997) relata que a administração de medicamento antipsicótico com antagonista da dopamina "leva a uma diminuição global da contraste sensibilidade em pacientes com esquizofrenia".

Em termos da presente proposta, uma redução global de sensibilidade ao contraste nas duas condições de luminância era esperado uma vez que todos os indivíduos estavam sob administração estável de antipsicóticos. Além disso, estudos que foram projetados para examinar o efeito destes fármacos no mascaramento visual retrógrado (*visual backward masking*) têm demonstrado

que a desordem na esquizofrenia não se deve ao efeito de medicamentos antipsicóticos (Butler et al. 2002). Butler e colaboradores mostraram que antipsicóticos não afetaram o desempenho do mascaramento visual retrógrado quando os mesmos pacientes foram testados com e sem medicação.

No entanto, Keri et al. (2002) encontraram uma relação negativa entre a dose diária de medicamentos antipsicóticos e sensibilidade ao contraste, que é consistente com a evidência de que os bloqueadores dopaminérgicos e a dopamina desempenham um papel importante na visão normal e no processamento visual em esquizofrenia (Kéri et al., 2002). Nessa mesma direção, o estudo desenvolvido por Chen et al. (2003) relatou a diminuição da sensibilidade ao contraste de pacientes que utilizavam antipsicóticos de primeira geração, embora não tenha encontrado a mesma redução naqueles que utilizavam medicamentos antipsicóticos de segunda geração.

Pesquisas que analisaram o papel da dopamina e a ação dos medicamentos antipsicóticos dopaminérgicos na visão sugerem que a relação é mais complexa do que simplesmente uma redução global da sensibilidade ao contraste (Harris et al. 1990). Por exemplo o modelo da função dopaminérgica proposto por Bodis - Wollner e Tzelepi (1998). Neste modelo, os autores propõem que os receptores D2 afetam a resposta às frequências médias a altas. Enquanto os receptores D1 afetariam a resposta às frequências espaciais baixas.

Bodis-Wollner e Tzelepi (1998) defendem que a diminuição da dopamina poderia diminuir a inibição da atividade neural em redor das células da retina, resultando em uma redução da sensibilidade ao contraste. E, de fato, os limiares de detecção contraste mostraram-se elevados em doentes de

Parkinson, uma desordem hipodopaminérgica (Bodis-Wollner & Tzelepi, 1998). Por outro lado, um aumento de dopamina endógena poderia atuar aumentando a sensibilidade ao contraste (Chen et al., 2003). Dados sobre a ação psicofarmacológica de drogas antipsicóticas indicam que todas as drogas eficazes bloqueiam os receptores D2, embora eles também possam agir sobre os outros receptores dopaminérgicos e outros não dopaminérgicos (Moreira & Guimarães, 2007).

Esse fato é relevante considerando que (i) a detecção de contraste tem início na retina; (ii) o resultado da estimulação visual nesta estrutura está relacionada, dentre outros aspectos, a liberação de dopamina (Chen et al., 2003); (iii) a liberação dopaminérgica aumenta os efeitos inibitórios das áreas circunvizinhas do campo receptivo das células ganglionares. Assim, pode ser pertinente considerar que a utilização de antipsicóticos - que reconhecidamente atuam sobre os receptores dopaminérgicos - podem alterar de forma seletiva o limiar de ativação das vias magnocelulares e parvocelulares.

No entanto, não é prudente associar prejuízos na sensibilidade ao contraste como consequência única do uso de medicamentos antipsicóticos. Outros fatores, como variações anatômicas, podem está associados a prejuízos cognitivos e sensoriais em pacientes esquizofrênicos (Bedwell et al., 2004; Braus et al., 2002). Esses estudos utilizam técnicas de neuroimagem funcional (PET e fMRI) para descrever alterações na ativação do córtex visual na esquizofrenia. Estudos também têm relatado uma redução do volume da massa cinzenta no giro temporal inferior (Onitsuka et al, 2003) e no giro fusiforme (Onitsuka et al, 2004). Estas duas estruturas são componentes importantes da via visual ventral envolvidas no processamento de face, forma e

cor (O'Donnell et al 2006). Além disso, familiares saudáveis de portadores de esquizofrenia apresentaram disfunções semelhantes aos pacientes (Bedwell et al., 2003; Kéri & Benedek, 2007).

Por outro lado é necessário considerar a possibilidade que as disfunções nas vias parvocelulares e magnocelulares possam ocorrer no curso da doença (Kéri, 2008). Recentemente, Kéri e Benedek (2007) relataram que voluntários no estágio inicial da doença (prodromal) apresentavam um aumento da sensibilidade durante os testes para avaliar a via magnocelular e uma sensibilidade relativamente normal para a via parvocelular. Essa disfunção nas vias visuais talvez seja responsável pela experiência de intensidade anormal dos estímulos ambientais.

Já em relação resultados de parentes não acometidos, estudos comparando pacientes com esquizofrenia, parentes não acometidos e participantes saudáveis têm enfatizado aspectos neuropsicológicos (Zanelli et al., 2009; Rybakowski & Borkowska, 2002; Staal, Hijman, Hulshoff & Kahn, 2000) e cognitivos (Bedwell, Esposito & Miller, 2004; Chen, Chang, Liu, Hwang & Hwu, 2000). Isto é, a literatura indica alterações significativas em algumas funções cognitivas e neuropsicológicas nos parentes não psicóticos. Por exemplo, Staal et al. (2000) realizaram um estudo comparando atributos da cognição humana como: abstração, atenção, funções executivas, memória espacial e funcionamento motor em três grupos distintos (grupo controle, pacientes psicóticos e irmãos não psicóticos de pacientes com esquizofrenia). Os autores encontram alterações apenas nas funções executivas e no funcionamento motor. Em uma revisão da literatura, Sitskoorn et al. (2004) mostraram que os prejuízos cognitivos encontrados em pacientes com

esquizofrenia também são apresentados em parentes não afetados. Segundo os autores, este achado é consistente com a idéia de que certas deficiências cognitivas em familiares são causadas pela predisposição genética à esquizofrenia. Essas deficiências podem ser endofenótipos putativos para a esquizofrenia embora não sejam definitivos quanto a existência de co-herança dessas características dentro das famílias (Sitskoorn et al 2004). Já Karch et al. (2009) avaliaram a memória de trabalho, utilizando ressonância magnética funcional (fMRI), em voluntários saudáveis, pacientes com esquizofrenia e parentes não afetados. Os resultados indicaram que os parentes não afetados obtiveram um desempenho intermediário entre os pacientes e os voluntários saudáveis sugerindo uma disfunção cerebral discreta.

Os estudos que investigam a etiologia genética da esquizofrênica defendem que o risco de desenvolver este transtorno está diretamente associado ao grau de parentesco biológico de um indivíduo afetado (Gottesman 1991). Neste sentido, parentes em primeiro grau de um indivíduo afetado apresentam um risco maior de manifestação da doença do que os parentes em segundo grau. Esta carga genética compartilhada entre os parentes e o probando é associada com alterações encontradas nos familiares não afetados (Toulopoulou, Rabe-Hesketh, King, Murray & Morris, 2003).

Embora os dados da literatura apontem algumas alterações cognitivas e neuropsicológicas nos parentes não acometidos de pacientes com esquizofrenia, não foram encontrados, no presente estudo, prejuízos relacionados à detecção de contraste de estímulos de grade senoidal vertical e angular nas frequências espaciais testadas em condições de luminância fotópica e escotópica. Estes dados podem indicar que a sensibilidade ao

contraste não interage com a variabilidade endofenotípica desta doença ou, ainda, que a FSC não é sensível a alterações que acometem esta população. Entretanto, é necessário considerar que a amostra de familiares do presente estudo foi heterogênea, composta por sobrinhos (as) e irmãs, podendo mascarar possíveis alterações associadas com laços genéticos. No entanto, essa característica da amostra não pode ser apontada como única justificativa dos resultados. Outros estudos cuja amostra foi formada por parentes em primeiro e segundo grau do probando encontraram disfunções em tarefas cognitivas nessa população (Karch et al., 2009).

Todavia, a identificação da vulnerabilidade para a esquizofrenia é composta por uma ampla variabilidade fenotípica desta doença e tem sido postulado que disfunções cognitivas e neuropsicológicas possam ser utilizadas como marcadores endofenotípicos da predisposição genética para a esquizofrenia (Rybakowski & Borkowska, 2002). Ou seja, os estudos descrevem algumas alterações cognitivas e neuropsicológicas nos parentes saudáveis de portadores de esquizofrenia que são, normalmente, associadas a indícios de fatores genéticos na etiologia da esquizofrenia. Dentro deste contexto, os resultados do presente estudo sugerem que a sensibilidade ao contraste para estímulos de grade senoidal vertical e angular mostrou-se preservado nesta população. Estes dados podem ser indícios que as alterações na FSC encontradas nos participantes esquizofrênicos podem ser, em parte, atreladas a expressão da doença ou a algum fator associado a ela.

## **V.2 Grade Senoidal Angular: Condições Fotópica e Escotópica**



Os resultados para grade senoidal angular na condição fotópica mostraram que: (i) os portadores de esquizofrenia apresentaram uma redução na FSC para todas as frequências testadas (3,0; 24; 48 e 96 ciclos/360°); (ii) a alteração na FSC destes participantes foi mais acentuada na frequência de 3,0 ciclos/360° e (iii) a FSC dos parentes não psicóticos não diferiram estatisticamente da FSC do grupo controle para as frequências testadas (Figura 16).

Os resultados para grade senoidal angular na condição escotópica indicam que: (i) os portadores de esquizofrenia apresentaram uma redução na FSC para todas as frequências testadas; (ii) o prejuízo na FSC foi mais proeminente na frequência de 96 ciclos/360° e (iii) a FSC dos familiares e o grupo controle não diferiram estatisticamente para as frequências testadas (Figura 17).

Embora não existam estudos relacionando a FSC de grade senoidal angular e a esquizofrenia, alterações no processamento de estímulos de grade senoidal angular eram esperadas, considerando principalmente os resultados que descrevem alterações na percepção e processamento de faces (Addington & Addington, 1998; Onitsuka et al., 2006; Pinkham et al., 2005; Schwartz, Mastropalo, Rosse, Mathis, & Deutsch, 2006; Whittaker, Deakin & Tomenson, 2001). Pois, alguns estudos relatam relações entre as áreas visuais que processam faces e as que processam estímulos do tipo grade senoidal angular (Heywood et al., 1992; Merigan, 1996; van Essen et al., 1992; Wilkinson et al., 2000; Young, 1992).

Estudos neurofisiológicos discutem que a área visual IT (íntero-temporal), possui grupos de neurônios que respondem seletivamente para

estímulos complexos como face (Desimone, 1991; Desimone & Schein, 1987; Gross, Rocha-Miranda & Bender, 1972), assim como para estímulos de grade senoidal angular (Gallant, Brau & van Essen, 1993; Gallant, Connor, Rakshit, Lewis & van Essen, 1996). Uma questão que pode ser levantada é que se a esquizofrenia altera a percepção visual de face, também altere o processamento visual de contraste de padrões senoidais angulares. Neste sentido, os resultados que indicam prejuízo na SC visual de estímulos de grade senoidal angular podem sugerir indícios de alterações no processamento de faces nos portadores de esquizofrenia com bem indicam alguns trabalhos na literatura (Addington & Addington, 1998; Whittaker, Deakin & Tomenson, 2001; Pinkham et al., 2005).

Todavia, a maneira como certas áreas visuais extra-estriadas se organizam para gerar aquilo que chamamos de percepção munida de experiência ainda seja uma incógnita. Ainda assim, é possível, de acordo com o modelo de canais múltiplos, que uma face (um estímulo complexo) possa ser decomposta e analisada a partir de padrões elementares, como um padrão de onda senoidal angular. Neste caso, é preciso que existam no sistema visual humano vias e estruturas responsáveis pelo processo de análise e síntese. De qualquer forma, alguns aspectos levantados aqui são hipóteses que precisam de mais investigação para ser aceitas ou refutadas empiricamente.

Os resultados de grade senoidal angular reforçam os dados de grade senoidal vertical e, naturalmente, a hipótese de alterações na FSC relacionados à esquizofrenia. Inclusive, os pacientes com esquizofrenia apresentaram redução na FSC fotópica e escotópica para todas as frequências testadas. Entretanto, observa-se que o efeito da esquizofrenia na condição

fotópica foi mais acentuado na frequência de 3,0 ciclos/360 (frequência mais baixa), enquanto na condição escotópica, foi mais acentuado na frequência de 96 ciclos/360 (outro extremo da curva). Essas alterações eram de certa forma esperadas considerando que o aumento da luminância desloca a faixa de maior sensibilidade para a direita da curva, frequências mais altas, enquanto a redução da luminância desloca a faixa de máxima sensibilidade para a esquerda, frequências mais baixas.

Além disto, observa-se que, nas duas condições de luminância, os parentes não acometidos não apresentaram diferenças na FSC em relação ao grupo controle em nenhuma das frequências espaciais senoidais angulares testadas, reforçando mais uma vez os dados obtidos com grades senoidais verticais. Esses resultados fortalecem a hipótese que esta população apresenta a SC visual preservada. Entretanto, não foram encontrados estudos na literatura que relacionem esquizofrenia ou parentes saudáveis a alterações na FSC para outros estímulos.

Naturalmente, esses resultados que apontam para alterações na FSC de grade senoidal angular são preliminares e novas pesquisas precisam ser realizadas procurando relacionar os resultados psicofísicos do presente estudo e a marcação de áreas visuais extra-estriadas como V4 e o córtex IT. Essa hipótese surgiu baseada em estudos psicofísicos e neurofisiológicos, de que o processamento de estímulos visuais espaciais de grade senoidal vertical ocorre nos estágios iniciais da visão, isto é, em neurônios do córtex visual primário, V1 (K. L. De Valois & K. K. De Valois, 1988; Manahilov & Simpson, 2001; Wilkinson et al., 2000; Wilson & Wilkinson, 1998; Wilson, Wilkinson, & Asaad, 1997), enquanto estímulos visuais espaciais de grade senoidal angular são

processadas por vias intermediárias (p.ex., V4) e áreas corticais superiores (p.ex., IT) (Heywood, Gadotti, & Cowey, 1992; Merigan, 1996; van Essen, Anderson, & Felleman, 1992; Wilkinson et al., 2000; Young, 1992). Considerando que esses estímulos são processados por áreas visuais diferentes, os resultados do presente estudo sugerem que a esquizofrenia altera o cérebro de forma difusa; isto é, a esquizofrenia altera as áreas visuais primárias e superiores.

Estes resultados envolvendo a FSC de grade senoidal angular em pacientes com esquizofrenia são iniciais e pioneiros na literatura, diferentemente dos resultados com grade senoidal vertical que já são bastante discutidos. Embora faltem parâmetros pré-estabelecidos sobre a FSC de grade senoidal angular em pacientes com esquizofrenia, eles podem ser reveladores.

### **V.3 Considerações Finais**

O intuito principal deste trabalho, ao realizar experimentos psicofísicos de sensibilidade ao contraste com voluntários esquizofrênicos e familiares, foi identificar alterações consistentes no sistema visual de contraste que permitissem avançar no conhecimento da esquizofrenia.

Apesar desta idéia clara e bem definida, na prática a busca de alterações desta natureza, utilizando a FSC para uma doença complexa como a esquizofrenia não é uma tarefa simples, por diversos motivos. A princípio, a maior limitação é a obtenção de uma amostra homogênea para participar dos experimentos.

Idealmente é necessário trabalhar com voluntários que apresentem (i) uma sintomatologia particular, (ii) utilizem medicamentos específicos, e que (iii)

aceitem realizar diversas sessões experimentais durante algumas semanas. Os pacientes na fase produtiva da psicose caracterizam-se dentre outros aspectos, por uma grande ausência da realidade, dificuldade em manter a atenção concentrada e direcioná-la para um estímulo relevante do ambiente. Deste modo, a realização de experimentos psicofísicos torna-se uma tarefa complexa de trazer o voluntário para o ambiente presente. No entanto, outro fator muito limitante diz respeito ao procedimento adotado pelos familiares. Apesar dos movimentos da Luta Manicomial que postula um tratamento dos pacientes nos CAPS. Ou seja, inseridos na comunidade, nesta fase aguda da doença os pacientes normalmente são encaminhados a complexos psiquiátricos para internação neste período.

Na questão dos medicamentos, os pacientes do presente estudo foram selecionados dentre os usuários do CAPS, um serviço de saúde pública. Normalmente são administrados aos pacientes os medicamentos de primeira geração que possuem baixo custo e bom resultado na maioria dos casos. A utilização dos medicamentos mais modernos fica restrita a casos extremos ou ao receituário de clínicas particulares.

Por fim a questão de aceitar realizar os experimentos. Na verdade, a maior dificuldade neste aspecto partiu dos familiares dos pacientes que relutavam em se associar a doença esquizofrenia. Neste sentido, recusavam-se veementemente em se voluntariar a pesquisa embora concordassem prontamente com a adesão dos pacientes.

Para tanto, a amostra do presente estudo foi relativamente pequena o que reflete, em parte, a dificuldade de encontrar pacientes que possam participar de experimentos para avaliar o limiar de sensibilidade ao contraste.

No entanto, essa característica não compromete os resultados encontrados, considerando que estudos clássicos da literatura, com metodologia similar a do presente estudo, utilizaram um número bastante reduzido de participantes (Campbell, & Robson, 1968; Blakemore, & Campbell, 1969). Contornada estas limitações, e finalmente gerar os dados, foi fundamental buscar uma compreensão dos achados.

Os resultados encontrados mostraram que a sensibilidade ao contraste dos pacientes para os dois estímulos- grade senoidal vertical e angular- em todas as frequências testadas e nas duas condições de luminância encontrava-se alterada. Considerando o funcionamento das vias magnocelulares e parvocelulares, os dados sugerem que a esquizofrenia altera de forma difusa o sistema visual e as vias P e M. Em linhas gerais, os resultados apresentados e discutidos aqui mostram evidências de alterações na percepção visual relacionados à esquizofrenia, dentro de um leque de pesquisa e resultados heterogêneos, que em sua maioria indica prejuízos associados a este transtorno (Cimmer et al., 2006; Kéri et al., 2002; Slaghuis, 2004; Slaghuis & Curran, 1999; Slaghuis & Thompson, 2003). No entanto, a etiologia da esquizofrenia é multivariada o que pode levar alguns pesquisadores a sugerirem que o processamento visual não ocorra de forma uniforme na esquizofrenia e difiram em subgrupos baseados em características específicas, como por exemplo, a prevalência de sintomas positivos ou negativos (Slaghuis & Curran, 1999; Slaghuis, 2004), a classe de medicamento utilizado (Chen et al., 2003), dentre outras que podem ser importantes para a definição do transtorno.

Dentro deste contexto, os resultados apresentam algumas limitações: (i) a amostra e o tamanho de cada grupo não são equivalentes; (ii) a amostra de participantes com esquizofrenia apresentava apenas sintomatologia mista (sintomas positivos e sintomas negativos) e (iii) todos os pacientes utilizavam medicamentos típicos (primeira geração). No entanto, os resultados encontrados são relevantes uma vez que sugerem que (1) as alterações na sensibilidade ao contraste podem estar associadas ao transtorno esquizofrênico, já que todos os participantes apresentavam sintomas positivos e negativos de forma equivalente; (2) a esquizofrenia afeta de forma difusa o processamento visual de contraste; (3) os prejuízos na sensibilidade de contraste são mais acentuados na visão escotópica e (4) a detecção de contraste parece permanecer intacta nos familiares saudáveis de pacientes com esquizofrenia.

Por outro lado, os resultados do presente estudo suscitaram outras questões que podem ser desenvolvidas em estudos futuros: (i) investigar se a FSC é modificada pela dosagem de medicamentos antipsicóticos; (ii) verificar se a FSC encontra-se alterada no estágio prodromal da doença; (iii) e no futuro, poder utilizar medidas clássicas como a FSC para diagnosticar precocemente e descrever atributos relevantes e acompanhar a prevalência de um transtorno mental com tamanho impacto social como é o caso da esquizofrenia.

Foi com esse intuito que o presente estudo foi desenvolvido. Diariamente somos questionados pelas famílias de pacientes com esquizofrenia sobre a proximidade que nossa pesquisa está da recuperação ou melhora destes pacientes. Por mais que não seja fácil dizer para estas pessoas, na verdade o nosso trabalho pode contribuir com uma pequena

fração da compreensão dos processos subjacentes da esquizofrenia ou até um melhor tratamento e qualidade de vida para os pacientes se não de imediato, mas quem sabe futuramente.



## VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adams, R. J. & Courage, M. L. (2002). Using a single test to measure human contrast sensitivity from early childhood to maturity. *Vision Research*, 42, 1205-1210.
- Addington, J. & Addington, D. (1998). Facial affect recognition and information processing in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research* 32, 171–181.
- Adler, C.M., Malhotra, A.K., Elman, I., Carson, R.E., Pickar, D. & Breier, A. (1999). Effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine on striatal dopamine release in esquizofrenia. *Schizophrenia Research*. 36:299.
- Akutsu, H., & Legge, G. E. (1995). Discrimination of compound gratings: Spatial-frequency channels or local features? *Vision Research*, 35, 2685-2695.
- Alain, C., Bernstein, L.J., He, Y., Cortese, F. & Zipursky, R.B. (2002). Visual feature conjunction in patients with schizophrenia: an event-related brain potential study. *Schizophrenia Research*, 57(1):69-79
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-IV*. 4th ed. Washington, DC.
- Andreasen N, Flaum M. Characteristics symptoms of schizophrenia. In: TA Widiger AF, Pincus HA, First MB, Ross R, Davis W, editors. *DSM – IV Source Book*. Section III: Schizophrenia and other psychotic disorders. Washington (DC): American Psychiatric Press; 1994. p. 351-79.
- Araripe, A.G.A., Bressan, R.A & Busatto, G.(2007). Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. *Revista de Psiquiatria Clínica* 34( 2): 198-203.
- Aziz, A.A., Salina, A.A., Abdul Kadir, A.B., Badiyah, Y., Cheah, Y.C., Nor Hayati, A., Ruzanna, Z.Z., Sharifah Suziah, S.M., & Chee, K.Y., (2009). The National Mental Health Registry (NMHR). *Psychiatry Research*.30;166(2-3):158-65.

- Bedwell, J.S., Brown, J.M. & Miller, L.S. (2003). The magnocellular visual system and schizophrenia: what can the color red tell us? *Schizophrenia Research*, 63, 273-284.
- Bedwell, J.S., Miller, L.S., McDowell, J.M. & Yanasak, J.E. (2004). Functional magnetic resonance imaging examination of the magnocellular visual pathway in nonpsychotic relatives of persons with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 71,509– 510.
- Benedek, G., Benedek, K., Kéri, S. & Janáky, M. (2003). The scotopic low-frequency spatial contrast sensitivity develops in children between the ages of 5 and 14 years. *Neuroscience Letters*, 345, 161-164.
- Blechl, A., Senna, L.B., Rene, K. & van Praag, H.M.,(1988). The Role of Serotonin in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 14(2): 297-312.
- Billock, V., & Harding, T. (1996). Evidence of spatial and temporal channels in the correlational structure of human spatialtemporal contrast sensitivity. *Journal of Physiology*, 490 (2), 509-517.
- Bodis-Wollner I, Tzelepi A (1998) The push-pull action of dopamine on spatial tuning of the monkey retina: the effects of dopaminergic deficiency and selective D1 and D2 receptor ligands on the pattern electroretinogram. *Vision Research*. 38:1479–1487
- Bour, L. J., & Apkarian, P. (1996). Selective broad-band spatial frequency loss in contrast sensitivity functions. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 37(12), 2475-2484.
- Bradford, A. (2009). The dopamine and glutamate theories of schizophrenia: A short review. *Current Anaesthesia & Critical Care*. 20 : 240–241.
- Braus, D.F., Weber-Fahr, W., Tost, H., Ruf, M. & Henn, F.A. (2002). Sensory information processing in neuroleptic-naive first-episode schizophrenic patients: a functional magnetic resonance imaging study. *Archieve General of Psychiatry*. 59:696–701
- Bressan, R. & Pilowsk, L.S., (2003). Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 25(3):177-83
- Bruce, C. J., Desimone, R., & Gross, C. G. (1981). Visual properties of neurons in a polysensory area in superior temporal sulcus of the macaque. *Journal of Neurophysiology*, 46, 369-384.

- Brzustowicz, L.M., Hodgkinson, K.A., Chow, E.W.C., Honer, W.G. & Basset, A.S. (2000). Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21–q22. *Science* 288:678–82
- Burbeck, C.A. & Kelly, D.H. (1981). Contrast gain measurements and transient/sustained dichotomy. *Journal of the Optical Society of America*. 71,1335-1342.
- Butler, P.D., Schechter, I., Zemon, V., Schwartz, S.G., Greenstein, V.C., Gordon, J., Schroeder, C.E. & Javitt, D.C. (2001). Dysfunction of early-stage visual processing in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158 (7): 1126-1133.
- Butler, P.D., DeSanti, L.A., Maddox, J., Harkavy-Friedman, J.M., Amador, X.F., Goetz, R.R., Javitt, D.C. & Gorman, J.M. (2002). Visual backward masking deficits in schizophrenia: relationship to visual pathway function and symptomatology. *Schizophrenia Research* 59:199–209.
- Butler, P. D., Zemon, V., Schechter, I., Saperstein, A. M., Hoptman, M.J., Lim, K. O., Revheim, N., Silipo, G., & Javitt, D. C. (2005). Early-stage visual processing and cortical amplification deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 62, 495–504.
- Callicott, J.H., Egan, M.F., Mattay, V.S., Bertolino, A., Bone, A.D., Verchinski, B. & Weinberger DR. (2003). Abnormal fMRI response of the dorsolateral prefrontal cortex in cognitively intact siblings of patients with schizophrenia. *American Journal Psychiatry* 160: 709-19.
- Cannon, T.D. (2000). A Prospective Cohort Study of Genetic and Perinatal Influences in the Etiology of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 26(2):351-363.
- Cardno, A.G. & Gottesman, I.I. (2000). Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *American Journal of Medicine Genetic*. 97: 12-7.
- Carlson, M. & Carlson, A. (1990). Schizophrenia: a subcortical neurotransmitter imbalance síndrome? *Schizophrenia. Bulletin*. 16:425-432.
- Chen, W.J., Chang, C., Liu, S.K., Hwang, T.J., & Hwu, H. (2004). Sustained attention deficits in nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: a recurrence risk ratio analysis. *Biological Psychiatry*: 55:995–1000

- Chen, Y., Levy, D.L., Sheremata, S., Nakayama, K., Matthysse, S. & Holzman, P.S. (2003). Effects of typical, atypical and no antipsychotic drugs on visual contrast detection in schizophrenia. *American Journal Psychiatry*, 160, 1795-1801.
- Coyle, J.T. (2006). Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cellular and molecular neurobiology*. 26, 4–6.
- De Valois, R. L., & De Valois, K. K. (1988). *Spatial Vision*. New York: Oxford University Press.
- Desimone, R. (1991). Face-selective cells in the temporal cortex of monkeys. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 3, 1-8.
- Desimone, R., & Schein, S. J. (1987). Visual properties of neurons in area V4 of macaque: sensitivity to stimulus form. *Journal of Neurophysiology*, 57, 835-867.
- DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 4ª edição. Porto Alegre, Artes Médicas, 1995.
- Elkis, H., Friedman, L., Thompson, P., Maes, M. & Meltzer, H. (1995). The concept of schizophrenia and the phenomenological models of Kraepelin, Bleuler and Schneider: A confirmatory factor analysis. *Schizophrenia Research*;15:15.
- Elkis, H.(2000), A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 22(Supl I):23-6
- Elkis, H. (2002) A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. In: J.J. Mari, G.B. Filho, I.A.S. Bordin & E.C.M. Filho. *Atualização em psiquiatria I*(pp.193 -196). São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Elliott, D. B., & Situ, P. (1998). Visual acuity versus letter contrast sensitivity in early cataract. *Vision Research*, 38, 2047-2052.
- Elleberg, D., Lewis, T. L., Liu, C. H. & Maurer, D. (1999). Development of spatial and temporal vision during childhood. *Vision Research*, 39, 2325-2333.
- Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W.F., & Möller, H., (2006) Força-Tarefa da WFSBP para diretrizes para o tratamento biológico da esquizofrenia *Revista de Psiquiatria clínica*, 33: 7-64.
- Fan, J., Cowan, C.M., Zhang, L.Y., Hayden, M.R. & Raymond, L.A., (2009). Interaction of postsynaptic density protein-95 with NMDA receptors

- influences excitotoxicity in the yeast artificial chromosome mouse model of Huntington's disease. *Journal Neuroscience*. 29(35):10928-38.
- Fatemi, S.H. & Folsom, T.D (2009) The Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia, Revisited. *Schizophrenia Bulletin*. 35 (3) 528–548.
- Frangou, S. & Murray, R.M., (1996). Imaging as a Tool in Exploring the Neurodevelopment and Genetics of Schizophrenia. *British Medical Bulletin* 52(3):587-596.
- Freedman, R. (2003). Schizophrenia. *N Engl J Med*. 349: 1738-49
- Gallant, J. L., Brau, J., & van Essen, D. C. (1993). Selectivity for polar hyperbolic, and cartesian gratings in macaque visual cortex. *Science*, 259, 100-103
- Gallant, J. L., Connor, C. E., Rakshit, S., Lewis, J. W., & van Essen, D. C. (1996). Neural responses to polar, hyperbolic, and cartesian gratings in area V4 of the macaque monkey. *Journal of Neurophysiology*, 76, 2718-2739
- Gelehrter, T.D., Collins, F.S. & Ginsburg, D. 1998. *Principles of Medical Genetics*. 2nd ed. Baltimore.
- Gottesman, I. (1991). *Schizophrenia genesis: The origins of madness*. New York: W-H Freeman.
- Goldner E.M., Hsu L. & Waraich, P.(2002). Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. *Canadian Journal Psychiatry*. 47:833–43
- Gottesman, I.I. & Erlenmeyer-Kimling, L. (2001). Family and twin strategies as a head start in defining prodromes and endophenotypes for hypothetical early-interventions in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 51:93–102.
- Gottesman, I.I. (1991). *Schizophrenia genesis: the origins of madness*. New York: WH Freeman Co.
- Graham, N., & Nachmias, J. (1971). Detection of grating patterns containing two spatial frequencies: a comparison of single-channel and multiple channel models. *Vision Research*, 11, 251-259.
- Gross, C. G., Rocha-Miranda, C. E., & Bender, D. B. (1972). Visual properties of neurons in inferotemporal cortex of the macaque. *Journal of Neurophysiology*, 35, 96-111.

- Häfner, H., & Heiden, W., (1997). Epidemiology of Schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry*,42:139–151
- Hakak, Y., Walker, J.R. & Li, C. (2001). Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 98:4746–4751.
- Harrison, P.J. (1999). The neuropathology of schizophrenia. *Brain*. 122, 593-624.
- Harris, J.P., Calvert, J.E., Leendertz, J.A. & Phillipson, O.T. (1990). The influence of dopamine on spatial vision. *Eye* 4:806–812.
- Hawton, K., Sutton, L., Haw, C., Sinclair, J., & Deeks, JJ, (2005). Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. *Brazilian Journal Psychiatry*,187:9-20
- Heywood, C. A., Gadotti, A., & Cowey, A. (1992). Cortical area V4 and its role in the perception of color. *Journal of Neuroscience*, 12, 4056-4065.
- Hietala, J., Syvalahti, E. & Vilkmann H, (1999). Depressive symptoms and presynaptic dopamine function in neuroleptic naive schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 35:41–50.
- Hoening J. Schizophrenia: clinical section. In: Porter GBR, editor. *A history of clinical psychiatry*. London: The Athlone Press; 1995. p. 336-48.
- Hubel, D. H. & Wiesel, T. N. (1959). Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. *Journal of Physiology*, 148, 574-591.
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1962). Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *Journal of Physiology*, 160, 106-154.
- Hubel, D. H. & Wiesel, T. N. (1965). Receptive fields and functional architecture in two nonstriate visual areas (18 and 19) of the cat. *Journal of Neurophysiology*, 28, 229-289.
- Hubel, D. H., & Wiesel, Y. N. (1968). Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *Journal of Physiology*, 195, 215-243.
- Ingraham L.J. & Kety, S.S. (2000). Adoption studies of schizophrenia. *American Journal of Medicine. Genetic* 97:18–22.
- Iqbal, N. & Van Praag, H. (1995). The role of serotonin in schizophrenia. *European Neuro-Psychopharmacology*, suppl: 11-23,.

- Javitt, D.C & Zukin, S.R. (2000). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *American Journal Psychiatry*. 148: 1301-1308.
- John, R.S. (1997). Contrast detection and orientation discrimination thresholds associated with meridional amblyopia. *Vision Research*, 37, 1451-1457.
- Kapczinski, F.M., Quevedo, J. & Izquierdo, I. (2000). *Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos*, 1ª edição. Porto Alegre, Artes Médicas.
- Kaplan HI, Sadock BJ (1999). *Tratado de Psiquiatria*, 6ª edição, volume 1. Porto Alegre, Artes Médicas.
- Kapur, S. & Seeman, P. (2001). Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *American Journal Psychiatry* 158: 360-369..
- Karch, S., Leicht, G., Giegling, I., Lutz, J., Kunz, J., Buselmeier, M., Hey, P., Spörl, A., Jäger, L., Meindl, T., Pogarell, O., Möller, H.J., Hegerl, U., Rujescu, D. & Mulert, C. (2009). Inefficient neural activity in patients with schizophrenia and nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: evidence from a working memory task. *Journal Psychiatry Research*. 43(15): 1185-94.
- Kéri, S. (2008). The magnocellular pathway and schizophrenia. *Vision Research*. 48 1181–1182.
- Kéri, S., & Benedek, G. (2007). Visual contrast sensitivity alterations in inferred magnocellular pathways and anomalous perceptual experiences in people at high-risk for psychosis. *Visual Neuroscience*, 24, 183–189.
- Kéri, S., Antal, A., Szekeres, G., Benedek, G. & Janka, Z. (2002). Spatiotemporal visual processing in schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry Clinical Neuroscience*, 14(2):190-196.
- Kéri, S., Antal, A., Szekeres, G., Benedek, G. & Janka, Z. (2000). Visual information processing in patients with schizophrenia: Evidence for the impairment of central mechanisms. *Neuroscience Letters*, 293: 69-71.
- Krystal, J.H., Karper, L.P., Seibyl, J.P., Freeman, G.K., Delaney, R. & Bremner, J.D. (1999). Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Archives General of Psychiatry*. 51:199-214.

- Kiss, I., Janka, Z., Benedek, G. & Kéri, S. (2006). Spatial Frequency Processing in Schizophrenia: Trait or State Marker? *Journal of Abnormal Psychology*.115(3):636–638.
- Kuffler, S. W. (1953). Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. *Journal of Neurophysiology*, 16, 37-68.
- Laruelle, M., Abi-Dargham, A., Gil, R., Kegeles, L. & Innis, R. (1999). Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biology Psychiatry*.46:56-72.
- Lewis, D.A. & Levitt, P. (2002). Schizophrenia as a Disorder of Neurodevelopment. *Annual Review Neuroscience*. 25:409–32
- Manahilov, V. & Simpson, W.A. (2001). Energy model for contrast detection: spatial-frequency and orientation selectivity in grating summation. *Vision Research*,41(12):1547-60.
- Mari, J.J., Filho, G.B., Bordin, I.A.S. & Filho, E.C.M. (2002). Atualização em psiquiatria I. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Mari, J.J. & Leitão, R.J. (2000). A epidemiologia da esquizofrenia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22(1):15-17.
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J., (2008).Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiology Review*.30:67-76. 2008;
- McGuire, P., Howes, O.D., Stone, J. & Fusar-Poli, P., (2008). Functional neuroimaging in schizophrenia: diagnosis and drug discovery. *Trends Pharmacology Science*.;29:91–98.
- McKim, W.A. (2007). *Drugs and Behavior: an introduction to behavioral pharmacology*. (6<sup>a</sup> ed.). New Jersey: Pearson Education.
- Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27:1159-72.
- Merigan, W. H. (1996). Basic visual capabilities and shape discrimination after lesions of extrastriate area V4 in macaques. *Visual Neuroscience*, 13, 51-60.
- Michelson, A. A. (1891). On the application of interference methods to spectroscopic measurements. I. The London, Edinburgh, and Dublin



Philosophical Magazine and Journal of Science, Fifth Series, 31, 338-346 and Plate VII.

- Meltzer, H.Y., Li, Z., Kaneda, Y. & Ichikawa, J. (2003). Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Program Neuropsychopharmacol Biology Psychiatry*. 27:1159-72.
- Mitov, D., Vassilev, A., & Manahilov, V. (1981). Transient and sustained masking. *Perception and Psychophysics*, 30 (3):205-10.
- Moghaddam, B. (2002). Stress activation of glutamate neurotransmission in the prefrontal cortex: implications for dopamine-associated psychiatric disorders. *Biology Psychiatry*. 51:775-87.
- Moghaddam, B. & Adams, B.W., (1998). Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor agonist in rats. *Science*. 281:1349-52.
- Moghaddam, B., Adams, B., Verma, A. & Daly, D. (1997). Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *Journal Neuroscience*. 17:2921-7.
- Montés-Micó, R., & Ferrer-Blasco, T. (2001). Contrast sensitivity function in children: Normalized notation for the assessment and diagnosis of diseases. *Documenta Ophthalmologica*, 103 (3), 175-186.
- Moreira, F. A. & Guimarães, F. S., (2007). Mecanismos De Ação Dos Antipsicóticos: Hipóteses Dopaminérgicas. *Medicina*, Ribeirão Preto, 40 (1): 63-71.
- Murray, R.M., Jones, P.B., Susser, E., van Os, J, & Cannon, M. (2003). *The Epidemiology of Schizophrenia*. Cambridge University Press. New York
- Newcomer, J.W., Farber, N.B, Jevtovic-Todorovic, V., Selke, G., Melson, A.K. & Hershey, T., (1999). Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis. *Neuropsychopharmacol*. 20:106-18.
- O'Donnell, B. F., Nestor, P. G., Stylianopoulos, K. C., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. (2002). Spatial frequency discrimination in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 111, 620–6245.

- O'Donnell, B. F., Bismark, A., Hetrick, W. P., Bodkins, M., Vohs, J. L., & Shekhar, A. (2006). Early stage vision in schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Schizophrenia Research*, 86, 89–98.
- OMS (2008), World Health Organization - WHO - Genève - Swiss – [who@who.int](mailto:who@who.int) in. PsiqWeb, Internet, disponível em [www.psiqweb.med.br/acad/oms1.html](http://www.psiqweb.med.br/acad/oms1.html)
- OMS (2001), World Health Organization - WHO - Genève - Swiss - [who@who.int](mailto:who@who.int), in. PsiqWeb, Internet, disponível em [www.psiqweb.med.br/acad/oms1.html](http://www.psiqweb.med.br/acad/oms1.html)
- Onitsuka, T., Niznikiewicz, M.A., Spencer, K.M., Frumin, M., Kutoki, N., Lucia, L.C., Shenton, M.E. & McCarley, R.W. (2006). Functional and structural deficits in brain regions subserving face perception in schizophrenia. *American Journal Psychiatry*, 163(3):356-358
- Onitsuka, T., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., Dickey, C.C., Kasai, K., Toner, S.K., Frumin, M., Kikinis., R., Jolesz, F.A. & McCarley, R.W. (2004). Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: an MRI study. *American Journal Psychiatry*. 16:1603-1611.
- Owsley, C., Sekuler, R., & Siemsen, D. (1983). Contrast sensitivity throughout adulthood. *Vision Research*, 23, 689-699.
- Peralta, V. & Cuesta, M.J. (2001);How many and which are the psychopathological dimensions in schizophrenia? Issues influencing their ascertainment. *Schizophrenia Research*. 49:269–285.
- Pinkham, A., Penn, D., Wangelin, B., Perkins, D., Gerig, G., Gu, H., Lieberman, J., 2005. Facial emotion perception and fusiform gyrus volume in first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research* 79,341–343.
- Polat, U., Sagi, D. & Norcia, A.M. (1997). Abnormal long-range spatial interactions in amblyopia. *Vision Research*, 37, 737-744.
- Pompili, M., Lester, D., Grispini, A., Innamorati, M., Calandro, F, Iliceto, P., De Pisa, E., Tatarelli, R., & Girardi, P., (2009). Completed suicide in schizophrenia: evidence from a case-control. *Psychiatry*, 30;167(3):251-7
- Pregelj, P., (2009). Psychosis and depression - a neurobiological view. *Psychiatr Danub*. 21 Suppl 1:102-5.

- Pulver, A.E. (2000). Search for schizophrenia susceptibility genes. *Biology. Psychiatry* 47:221–30.
- Purim, SP. Neurogênese e esquizofrenia: estudo molecular de associação. Tese do Instituto de Química, Depto de Bioquímica Universidade de São Paulo. Disponível em <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/46/46131/tde-12022007-150206>
- Razzouk, D. & Shirakawa, I. (2001) A evolução dos critérios diagnósticos da esquizofrenia. In I. Shirakawa, A.C. Chaves & J.J. Mari. O desafio da esquizofrenia (pp15-23). São Paulo: Lemos Editorial.
- Regan, D., Silver, R., & Murray, T. J. (1977). Visual acuity and contrast sensitivity in multiple sclerosis-hidden visual class. *Brain*, 100, 563-579.
- Revheim, N., Butler, P. D., Schechter, I., Jalbrikowski, M., Silipo, G., & Javitt, D. C. (2006). Reading impairment and visual processing deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 87, 238–245.
- Reynolds, G.P., (2004). Receptor mechanisms in the treatment of schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*; 18: 340-5.
- Roberts, G.W. & Harrison, P.J. (2000). Gliosis and its implications for the disease process. In *The Neuropathology of Schizophrenia: Progress and*
- Ross, J. E., Bron, A. J., & Clarke, D. D. (1984). Contrast sensitivity and visual disability in chronic simple glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 68(11), 821-827.
- Rybakowski, J.K., & Borkowska, A. (2002). Eye movement and neuropsychological studies in first-degree relatives of schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 1;54(1-2):105-10.
- Sachs, M. B., Nachmias, J., & Robson, J. G. (1971). Spatial frequency channels in human vision. *Journal of the Optical Society of America*, 61, 1176-1186.
- Sajatovic, M., Jenkins, J.H., Strauss, M.E., Butt, Z.A. e Carpenter, E. (2005). Gender identity and implications for recovery among men and women with schizophrenia. *Psychiatry Service*, 56(1): 96-98.
- Santos, N. A. & Simas, M. L. B. (2001). Função de sensibilidade ao contraste: Indicador da percepção visual da forma e da resolução espacial. *Psicologia: Reflexão & Crítica*, 14 (3): 589-597.

- Santos, N.A. & Simas, M.L.B. (2002). Percepção e processamento visual em humanos: Filtros de frequências radiais de 1 e 4 cpg. *Psicologia Reflexão e Crítica*, 15 (2), 383-391.
- Santos, N.A., Simas, M.L.B. & Nogueira, R.M.T.L. (2003). Processamento visual da forma em idosos: Curvas de limiar de contraste para frequências angulares e senoidais. *Psicologia Reflexão e Crítica*, 16 (2), 271-277.
- Santos, N.A., Simas, M.L.B. & Nogueira, R.M.T.L. (2004). Comparison of angular frequency contrast sensitivity in young and older adults. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 37: 375-378.
- Santos, N.A., Nogueira, R.M.T.L. & Simas, M.L.B. (2005). Processamento visual da forma: Evidências para canais múltiplos de frequências angulares em humanos. *Psicologia: Reflexão & Crítica*, 18(1): 98-103.
- Santos, N. A., Oliveira, A. B., Nogueira, R. M. T. B. L., & Simas, M. L. B. (2006). Mesopic radial frequency contrast sensitivity function for young and older adults. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 39: 791-794.
- Santos, N. A., Simas, M. L. B., & Nogueira, R. M. T. B. L. (2007). Percepção visual de contraste em humanos: Evidência psicofísica para canais de frequência angular alta. *Psicologia Reflexão e Crítica*, 20 (1), 559-567.
- Schade, O. H. (1948). Electro-optical characteristics of television systems. 1. Characteristics of vision and visual systems. *RCA Review*, 9, 5-37.
- Schulz, S.K. & Andreasen, N.C. (1999). Schizophrenia. *Lancet* 353:1425-30.
- Schwartz, B. D., McGinn, T, & Winstead, O.K. (1987). Disordered spatiotemporal processing in schizophrenics. *Biological Psychiatry*, 22, 688-698.
- Schwartz, B.L., Marvel, C.L., Drapalski, A., Rose, R.B. & Deutsch, S.I. (2002). Configural processing in face recognition in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 7(1):15-39.
- Schwartz, S. H. (2004). *Visual perception: A clinical orientation* (3<sup>a</sup> ed.). New York: McGraw Hill.
- Schwartz, B. L., Mastropalo, J., Rosse, R. B., Mathis, G. & Deutsch, S.I. (2006). Imitation of facial expressions in schizophrenia. *Psychiatry Research* 145:87– 94
- Sekuler, R. (1974). Spatial Vision. *Annual Review of Psychology*, 25, 195-232.

- Selwyn, E. W. H. (1948). The photographic and visual resolving power of lenses. 1. Visual resolving power. *Photographic Journal*, 88B, 6-12.
- Shen, Y.L., Chen, Y.C. & Liao RM. (2010) Dopamine receptor antagonists impair place conditioning after acute stress in rats. *Behav Pharmacol*. 21(1):77-82.
- Sitskoorn, M.M., Aleman, A., Ebisch, S.J.H., Appels, M.C.M. & Kahn, R.S., (2004). Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*. 71, (2-3): 285-295.
- Skottun, B. C. & Skoyles, J.R. (2007). Contrast sensitivity and magnocellular functioning in schizophrenia. *Vision Research* 47: 2923–2933.
- Skottun, B. C. & Skoyles, J.R. (2008). Reply to Kéri, S. The magnocellular system and schizophrenia. *Vision Research* 48:1183–1185
- Slaghuis, W.L. (1998). Contrast sensitivity for stationary and drifting spatial frequency gratings in positive- and negative-symptom schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 107 (1), 49-62.
- Slaghuis, W.L., & Curran, C.E. (1999). Spatial frequency masking in positive- and negative-symptom schizophrenia. *Journal Abnormal Psychology*, 108(1):42-50.
- Slaghuis, W.L. & Thompson, A.K. (2003). The effect of peripheral visual motion on focal contrast sensitivity in positive- and negative-symptom schizophrenia. *Neuropsychologia*, 4, 968-980.
- Slaghuis, W.L. (2004). Spatio-temporal luminance contrast sensitivity and visual backward masking in schizophrenia. *Experimental Brain Research*, 156(2):196-211.
- Stefan, I., Travis, B. & Murray, D. (2006). *An Atlas of Schizophrenia*. New York: Oxford Univ. Press
- Stracha, T. & Read, A.P. (1997). *Human Molecular Genetics*. 2nd ed. New York, Wiley-Liss.
- Staal, W.G., Hijman, R., Hulshoff Pol, H.E. & Kahn, R.S. (2000). Neuropsychological dysfunctions in siblings discordant for schizophrenia. *Psychiatry Research*. 11;95(3):227-35.
- Stahl, S. M. (2006). *Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas (2ª Ed)*. (I. R. Oliveira & P. A. P. Lima Trad.) Rio de Janeiro: Editora Guanabara ( Obra original publicada em 2000)

- Stone, J.M., Morrison, P.D. & Pilowsky, L.S. (2007) Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia: a synthesis and selective review. *J Psychopharmacol*,
- Strachan, T. & Read, A.P. (1997). *Human Molecular Genetics*. 2nd ed. New York, Wiley-Liss.
- Suttle, C. M., & Turner, A. M. (2004). Transient pattern visual evoked potentials in children with Down`s syndrome. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 24, 91-99.
- Thompson, J.L., Pogue-Geile, M.F. & Grace, A.A., (2004). Developmental Pathology, Dopamine, and Stress: A Model for the Age of Onset of Schizophrenia Symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 30(4): 875-900.
- Thome, J., Foley, P. & Riederer, P. (1998). Neurotrophic Factors and the Maldevelopmental Hypothesis of Schizophrenic Psychoses: Review Article. *J Neural Transm* 105(1):85-100.
- Toulopoulou, T., Rabe-Hesketh, S., King, H., Murray, R.M. & Morris, R.G., (2003). Episodic memory in schizophrenic patients and their relatives. *Schizophrenia Research* 63, 261–271
- Tsuang, M.T., Stone, W.S. & Faraone, S.V. (2001). Genes, environment and schizophrenia. *Brazilian Journal Psychiatry*. 40S:18–24
- Vallada, H.F & Samaia, H., (2000). Esquizofrenia: aspectos genéticos e estudos de fatores de risco. *Rev Bras Psiquiatr*. 22(Supl I):2-4SI 2
- Van Essen, D. C., Anderson, C. H., & Felleman, D. J. (1992). Information processing in the primate visual system: an integrated systems perspective. *Science*, 255, 419-423.
- Van Sluyters, R.C., Atkinson, M.S., Held, R.M., Peter Hoffman, K. & Shatz, C.J. (1990). The development of vision and visual perception. Em S. W. Spillmann & J. S. Werner (Orgs.), *The Neurophysiological Foundations*. (pp. 349-379). New York: Academic Press.
- Verrall, S. C., & Kakarala, R. (1998). Disk-harmonic coefficients for invariant pattern recognition. *Journal of the Optical Society of America A*, 15, 389-401.

- Vleugels, L., van Nunen, A., Lafosse, C., Ketelaer, P., & Vandenbussche, E. (1998). Temporal and spatial resolution in foveal vision of multiple sclerosis patients. *Vision Research*, 38, 2987-2997.
- West, A.R. & Grace, A.A. (2002). The regulation of forebrain dopamine transmission: relevance to the pathophysiology and psychopathology of schizophrenia. *Biology Psychiatry*.46:40-55.
- Wetherill, G. B., & Levitt, H. (1965). Sequential estimation of points on a psychometric function. *The British Journal of Mathematical and Statistical Psychology*, 48, 1-10.
- Wilson, H. R., & Wilkinson, F. (1998). Detection of global structure in glass patterns: implications for form vision. *Vision Research*, 38, 2933-2947.
- Wilson, R. W., Wilkinson, F., & Asaad, W. (1997). Concentric orientation summation in human form vision. *Vision Research*, 37, 2325-2330.
- Whittaker, J.F., Deakin, J.F., Tomenson, B., 2001. Face processing in schizophrenia: defining the deficit. *Psychological Medicine* 31, 499–507.
- Wilkinson, F., James, T. W., Wilson, H. R., Gati, J. S., Menon, E. S. & Goodale, M. A. (2000). An fMRI study of the selective activation of human extrastriate form vision areas by radial and concentric gratings. *Current Biology*, 10, 1455-1458.
- Wouter, G., Staal, M.D., Hilleke, E., Hulshoff, P., & Schnack, H.G. (2000) Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and their healthy siblings. *American Journal Psychiatry*, 157:416-421.
- Weiner IB. Early Identification of Schizophrenia. *Adolesc Med* 9(2):391-402, 1998.
- World Health Organization (1992).Classification of Mental and Behavioural Disorder. Clinical descriptions and diagnostic guidelines ICD-10:. Tradução, Ed Artes Médicas Sul Ltda
- Young, M. P. (1992). Objective analysis of topological organization of the primate cortical visual system. *Nature*, 358, 152-155.
- Zana, Y. S., & César, R. M. (2006). Face recognition based on polar frequency features. *ACM Transactions on Applied Perception*, 3 (1), 1-21.
- Zanelli, J., Reichenberg, A., Morgan, K., Fearon, P., Kravariti, E., Dazzan, P., Morgan, C., Zanelli, C., Demjaha, A., Jones, P.B., Doody, G.A., Kapur, S. & Murray, R.M. (2009). Specific and generalized neuropsychological

deficits: a comparison of patients with various first-episode psychosis presentations. *Am J Psychiatry*. 167(1):78-85.

Zakzanis, K.K. & Hansen, K.T., (1998). Dopamine D2 densities and the schizophrenic brain. *Schizophr Res.* ;32:201–206.



# ANEXO I

**-ENTREVISTA GRUPO CONTROLE-**

RESPONSÁVEL: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Sexo

Masculino

Feminino

Idade: \_\_\_\_\_

Grau de escolaridade: \_\_\_\_\_

É portador de algum transtorno psiquiátrico/ transtorno mental (problema nervoso)?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Tem algum parente portador de transtorno neuropsiquiátrico? Qual o grau de parentesco?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Já fez uso de medicamento controlado? Qual? Durante quanto tempo? Quando fez uso? Ainda faz uso?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Presença de desordem neurológica (por exemplo:)

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Há portadores de doenças neuropsiquiátricas na família? Quantos? Grau de parentesco?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Faz uso de bebida alcoólica? Com que frequência?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Faz uso de nicotina? Quantos cigarros/maços por dia?

---

---

---

Faz uso de algum outro tipo de droga psicoativa/ psicotrópico?

---

---

---

**-ENTREVISTA PARENTES NÃO ACOMETIDOS (GRUPO EXPERIMENTAL II)-**

RESPONSÁVEL: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Sexo

Masculino

Feminino

Idade: \_\_\_\_\_

Grau de escolaridade: \_\_\_\_\_

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

É portador de algum transtorno psiquiátrico/ transtorno mental (problema nervoso)?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Já fez uso de medicamento controlado? Qual? Durante quanto tempo? Quando fez uso? Ainda utiliza algum medicamento controlado?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Presença de desordem neurológica (por exemplo:)?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Há outros portadores de doenças neuropsiquiátricas na família? Quantos?

Grau de parentesco?

Faz uso de bebida alcoólica? Com que frequência?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Faz uso de nicotina? Quantos cigarros/maços por dia?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Faz uso de algum outro tipo de droga psicoativa/ psicotrópico?

---

---

---

**-ENTREVISTA PORTADORES DE ESQUIZOFRENIA (GRUPO EXPERIMENTAL II)-**

---

RESPONSÁVEL: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Sexo

Masculino

Feminino

Idade: \_\_\_\_\_

Grau de Escolaridade: \_\_\_\_\_

Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Pontuação da PANSS- \_\_\_\_\_

Médico: \_\_\_\_\_

Hospital: \_\_\_\_\_

Medicamento: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Tempo de morbidade: \_\_\_\_\_

Existem patologias associadas?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Houve internações? Quantas?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Presença de outros portadores de doenças neuropsiquiátricas na família?  
Quantos? Grau de parentesco?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Faz uso de bebida alcoólica? Com que frequência?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Faz uso de nicotina? Quantos cigarros/maços por dia?

---

---

---

Usa o medicamento conforme orientação médica?

---

---

# ANEXO II





**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS, LETRAS E ARTES**  
**MESTRADO EM PSICOLOGIA SOCIAL**  
COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA - CCS

*Título da Pesquisa:* “Percepção Visual de Contraste em Portadores de Esquizofrenia e Parentes Não Acometidos”

*Pesquisadora Responsável:* Renata Maria Toscano Barreto Lyra Nogueira/ *Email:* rmtoscano@usp.br; rm\_toscano@yahoo.com.br

*Telefones:* (83) 8823-5899 (Celular) / 3216-7006 (Mestrado de Psicologia)

Local do Estudo: Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento (LPNeC), Mestrado de Psicologia Social, Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes - Universidade Federal da Paraíba.

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MAIORES DE 21 ANOS**

Prezado(a) Senhor(a),

O nosso laboratório estuda a percepção visual da forma em humanos. A percepção visual da forma investiga como o sistema visual detecta e reconhece objetos ou imagens. Em outras palavras, nós vamos medir a sensibilidade ao contraste de portadores de esquizofrenias e em parentes não acometidos, ou seja, a quantidade mínima necessária de contraste que o sistema visual precisa para detectar ou reconhecer objetos, cenas ou pessoas. Esse conhecimento pode ajudar a entender os efeitos da esquizofrenia na visão. Isto é, os resultados informarão como a percepção visual se relaciona com esse transtorno.

Serão realizados testes visuais, onde os participantes observam duas imagens na tela de um computador e em seguida escolhem uma delas. A pessoa tem que apertar um dos botões do mouse para indicar qual das duas imagens foi à escolhida. Cada teste dura em média de 5 a 10 minutos.

Este tipo de estudo não traz nenhum risco para a saúde dos participantes. Esclarecemos que será garantido o sigilo do nome do participante. O dinheiro gasto com o transporte, para ir à universidade e participar dos testes, será ressarcido em espécie e imediatamente a sua despesa. A participação é voluntária, isto implica que a pessoa não receberá nenhum tipo de pagamento para participar da pesquisa. Se o (a) senhor(a) concordar em colaborar voluntariamente com a pesquisa e se não tiver nenhuma dúvida, gostaríamos que assinasse este termo. Mesmo assinando, o (a) senhor(a) poderá recusar e/ou retirar o consentimento de participar da pesquisa a qualquer momento sem prejuízo para ambas as partes. Desde já agradecemos a sua colaboração.

João Pessoa, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Eu, \_\_\_\_\_, concordo em participar dos testes visuais da presente pesquisa, realizada no Laboratório de Processamento Visual Humano (UFPB).

Assinaturas:

Voluntário: \_\_\_\_\_

Responsável: \_\_\_\_\_

Pesquisador: \_\_\_\_\_

## ANEXO III

## APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

### CERTIDÃO

Certifico que o Comitê de Ética em Pesquisa, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba – CEP/CCS aprovou por unanimidade na 3ª Reunião Ordinária, realizada no dia 30/04/08 o projeto de pesquisa do (a) interessado (a) Renata Maria Toscano Barreto Lyra Nogueira, intitulado: "PERCEPÇÃO VISUAL DE CONTRASTE EM PORTADORES DE ESQUIZOFRENIA E PARENTES EM PRIMEIRO GRAU NÃO ACOMETIDOS". Protocolo nº.0160.

Outrossim, informo que a autorização para posterior publicação fica condicionada à apresentação do resumo do estudo proposto à apresentação do Comitê.



Eliam Marques D. de Souza  
Coordenador - CEP-CCS-UFPB

## ANEXO IV

Valores de Sensibilidade ao Contraste Utilizados na  
Elaboração dos Gráficos

Valores de Sensibilidade ao Contraste para Grade Senoidal  
Linear/Luminância Escotópica

Freq	GC(N=5)	EB	Fam (N=5)	EB	Esquizo(N=8)	EB
0,25	47,6433	1,8458	56,9526	4,0815	42,9146	
	1,6703					
2	20,5943	1,5366	25,4754	1,3701	10,5255	0,541
4	6,9252	0,29	7,9436	0,4934	5,3512	
	0,2574					

Valores de Sensibilidade ao Contraste para Grade Senoidal  
Linear/Luminância Fotópica

Freq	GC(N=10)	EB	Fam (N=6)	EB	Esquizo(N=9)	EB
0,25	66,4577	1,859	56,1706	1,8256	45,486	
	1,4768					
2	170,2293	5,7979	147,2901	4,9539	65,9529	
	3,8248					
4	79,9443	2,7212	77,2994	2,8734	22,976	
	1,4964					
8	15,9035	0,5969	16,3018	0,6447	9,5511	
	1,2664					

Valores de Sensibilidade ao Contraste para Grade Senoidal  
Angular/Luminância Escotópica

Freq	GC(N=5)	EB	Fam (N=4)	EB	Esquizo(N=6)	EB
3	46,8688	2,3917	45,8344	3,8336	29,3008	
	1,3194					
24	125,8843	5,866	150,6899	11,5115	92,5627	
	5,9174					
48	97,1909	5,4621	89,5205	6,606	45,9451	
	2,7518					
96	46,7858	2,4784	48,8135	4,072	21,1709	1,612

Valores de Sensibilidade ao Contraste para Grade Senoidal  
Angular/Luminância Fotópica

Freq	GC(N=10)	EB	Fam (N=5)	EB	Esquizo(N=9)	EB
3	87,4278	2,6608	80,5689	2,8858	49,1197	
	1,8471					
24	254,787	6,9175	244,1473	8,2506	161,7577	6,888
48	261,5381	8,4981	275,1916	9,7744	149,1002	
	7,4174					
96	245,3651	6,8504	231,5141	9,0873	92,7407	
	5,2853					

Legenda:

GC- Grupo Controle

Fam- Familiares  
Esquizo- Esquizofrenia  
EB- Erro Barra  
Freq- Frequência