

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:  
BIOQUÍMICA

O FILTRO SENSORIAL P50 EM TRANSTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS  
E A SUA MODULAÇÃO POR CAFEÍNA

Aluno: Eduardo Sörensen Ghisolfi  
Orientador: Prof. Dr. Diogo Rizzato Lara

Porto Alegre  
2006

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:  
BIOQUÍMICA

O FILTRO SENSORIAL P50 EM TRANSTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS  
E A SUA MODULAÇÃO POR CAFEÍNA

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Biológicas: Bioquímica.

Aluno: Eduardo Sörensen Ghisolfi

Orientador: Prof. Dr. Diogo Rizzato Lara

Porto Alegre

2006

## Um resgate histórico

“... Assim, pode-se supor que o ponto do sistema nervoso central que é fortemente estimulado... atrai para si estímulos mais fracos procedentes do mundo externo para outros pontos do sistema nervoso central, isto é... há um caminho aberto para todos os outros estímulos externos, levando ao ponto central deste reflexo. As condições que propiciam a abertura ou o fechamento constituem o mecanismo interno da eficiência ou ineficiência das propriedades sinalizadoras do objeto externo; elas são a base fisiológica da mais delicada reatividade da substância viva, da mais delicada adaptação do organismo animal. É firme a minha convicção que a pesquisa fisiológica avançará com sucesso ao longo das linhas que esbocei aqui. De fato, apenas uma coisa na vida tem um interesse verdadeiro para nós – nossa experiência psíquica. Mas seu mecanismo foi e permanece ainda coberto de mistério. Todos os recursos humanos – arte, religião, literatura, filosofia e ciência histórica – se combinaram para lançar luz à escuridão. O homem tem à sua disposição ainda outro recurso poderoso – a ciência natural com seus métodos estritamente objetivos...”

Ivan Pavlov, no seu discurso, ao ganhar o Prêmio Nobel, conferido em Estocolmo no dia 12 de dezembro de 1904, intitulado “Os Primeiros Passos Certos no Caminho de uma Nova Investigação”.

- - -

“... Esquizofrenia foi a primeira desordem observada e estudada por mim... Como pode isso ser explicado do ponto de vista fisiológico? É possível fisiologicamente generalizar esses fenômenos e encontrar seu mecanismo comum?... A inibição, que juntamente com a excitação constantemente toma parte em diversas atividades do animal em seu estado de vigília, também protege as células extremamente reativas do organismo, as células do córtex cerebral; ela as protege de trabalhos muito enérgicos sob a ação de estímulos muito fortes, ou mesmo sob a prolongada repetição de estímulos fracos; também assegura o descanso necessário para as células na forma de sono, depois de sua atividade cotidiana normal... Há toda razão para considerar que essas manifestações resultem de um desenvolvimento geral da inibição nos hemisférios cerebrais; em função disso, o subcórtex adjacente é liberado não somente do controle constante, da inibição constante efetuada pelos hemisférios cerebrais no estado de alerta, mas, por causa do mecanismo de indução positiva, é até trazido a um estado de excitação caótica afetando todos os seus centros... Várias causas, tanto hereditárias quanto adquiridas, podem ser responsáveis por essa fraqueza... Mas, é natural, quando tal sistema nervoso encontra dificuldades, com maior freqüência em um período fisiológico e socialmente crítico da vida, ele inevitavelmente se torna exausto depois de excessiva excitação... Conseqüentemente, é necessário tão rápida e oportunamente quanto possível colocar tais doentes mentais na posição de pacientes sofrendo de outras doenças que não ofendem a dignidade humana tão manifestamente.”

Ivan Pavlov, em “Uma Tentativa de Digressão de um Fisiólogo no Campo da Psiquiatria”. (entre 1927 e 1936).

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de começar agradecendo à minha família: à minha mãe Gisela e ao meu pai Reginaldo, pelos exemplos de dedicação, seriedade e sensibilidade, por levarem a família sempre em primeiro plano e, além disso, por terem sido os primeiros cientistas e educadores que conheci; aos meus irmãos, Aldo e Alexandre, e também a sua esposa Adriana, pelo apoio e pela sempre forte presença.

À minha esposa Sheila um agradecimento especial – pela doce existência que dá ainda mais razão à minha, e pela compreensão e carinho ao longo desta caminhada.

Aos amigos, muito próximos, Fabiana e Sérgio, Daniela e Fabrício, e a todos os que estão geográfica ou temporalmente um pouco mais longe, sem nunca ter deixado de estar presente, a minha lembrança especial.

A todos os voluntários (pacientes e não-pacientes) que fizeram parte deste trabalho, o meu agradecimento muitíssimo especial e a minha sincera expectativa de que os resultados obtidos possam ter sido um tijolo a mais na construção de um entendimento que seja capaz de melhorar um pouco a vida deles e a de todos nós.

Quero também deixar registrado o meu apreço e admiração aos alunos de iniciação que têm participado ativa e diretamente em nossos experimentos, ao longo destes últimos anos: Alexandre Prokopiuk, Ivo Strimitzer Jr., Ana Paulo Zanardo, Fernanda de Paula Ramos, Alice Shuch, Fabíola Martins, Gustavo Luersen, Leonardo Silveiro e Jonas Saute.

Minha gratidão especial aos neurofisiologistas João Arthur Ehlers e Jefferson Becker, a Suzi Gutierrez, e a todos do Serviço de Neurologia do HCPA que possibilitaram e deram apoio às investigações realizadas. Meu agradecimento cordialíssimo também a todas as demais pessoas que participaram diretamente dos trabalhos envolvidos: Prof<sup>a</sup>. Laura Jardim, Gustavo Maegawa, Maria Luíza Pereira e Thiago Carvalho (doença de Machado-Joseph); Daniele Fricke e Prof. Carlos Rieder (doença de Parkinson); Regina Margis (transtorno de estresse pós-traumático), Prof<sup>a</sup>. Gisele Gus Manfro, Prof. Aristides Cordioli, Elizeth Heldt e Marcelo Basso de Sousa (transtorno de pânico e transtorno obsessivo-compulsivo).

Também gostaria de agradecer aos colegas e amigos do Departamento de Bioquímica da UFRGS, especialmente ao pessoal dos laboratório 26 e 28. Em nome de todos, e por si próprio, ao Prof. Diogo Souza, por uma humanidade que realmente impressiona, e pela liderança de um grupo muito especial.

Aos colegas de pós-graduação, parceiros de um grande tempo, a minha lembrança especial: Miriam Brunstein, Luíza Bisol, Gustavo Ottoni, Ricardo de Oliveira, Rodrigo Grillo e Vanessa Kazlauckas.

Gostaria muito de agradecer aos colegas professores de Bioquímica, Berenice Rosito, Carla Bonan, Diogo Lara, Maria da Graça Fauth, Maurício Bogo, Renato Dutra Dias e Rosane Silva, e aos demais professores da Faculdade de Biociências da PUC, pelos momentos fantásticos que tenho vivido e pelo tanto que tenho aprendido com todos nestes últimos anos. Ao Prof. Luiz Valmor Portela (Rosca), que fez parte deste grupo, agora na UFRGS, também o meu enorme apreço.

Também aproveito para lembrar de todo o pessoal do atual Laboratório de Pesquisa Bioquímica (que em breve se chamará de Laboratório de Neuroquímica e Psicofarmacologia). A todos, obrigado pelo convívio, e ao Denis, de modo especial, pelo auxílio na preparação das aulas práticas, ao longo do último ano.

Ao professor Renato quero deixar um agradecimento especial, pelo seu exemplo de dedicação ao ensino, pela pessoa amiga que é, pelo exemplo de juventude e energia transbordantes, além da grande memória de trabalho e da experiência ímpar acumuladas ao longo da vida, que muito me auxiliaram na revisão da versão final deste manuscrito – juntamente com o Diogo, o orientador, e com o Prof. Carlos Alberto, o relator desta tese, aos quais deixo também o meu muito obrigado, pelas inestimáveis colaborações. Os erros que ainda persistem se devem, com toda certeza, à distração ou teimosia minhas.

Desde já, deixo o meu agradecimento aos professores que compõem a banca examinadora, pelo seu tempo e dedicação.

Quero agradecer também as oportunidades e as experiências vividas junto ao Departamento de Ciências da Saúde da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, onde lecionei farmacologia, fisiologia e psicologia aplicada de 2002 a 2005. No mesmo sentido, o meu agradecimento ao Departamento de Biofísica da UFRGS, onde estive como professor substituto. A todos, e, de maneira especial, aos professores Ana Lígia, Kátia e Eduardo, que foram meus professores na graduação e com os quais tive o privilégio de conviver mais uma vez nestes últimos dois anos.

Quero lembrar ainda dos grandes mestres e colegas que tive durante toda a graduação na UFRGS, durante a residência médica no Serviço de Psiquiatria do HCPA, e daqueles que estiveram presentes ainda mesmo antes disso (o que perfaz uma lista felizmente tão grande que, infelizmente, se torna impraticável reproduzi-la toda aqui; ainda assim quero que sintam-se todos homenageados).

Por último, mas não menos enfaticamente, quero agradecer ao meu orientador, Diogo Lara.

Em primeiro lugar pela oportunidade, pela confiança e pela amizade, que irrefutável e inegavelmente mudaram – e tem mudado – o meu cotidiano e o meu destino para muito melhor. Mas também pelo brilhantismo e criatividade que têm proporcionado hipóteses e projetos instigantes. Pela competência e dedicação com que sempre se empenha neles. Pelo empreendedorismo capaz de transformar sonhos em realidades. E também pela paciência, por vezes necessária, e pela capacidade de perceber e respeitar as diferenças de estilo e de personalidade, coordenando com habilidade singular um grupo muito especial.

O maior indício disso tudo é que no momento em que se encerra esta etapa, eu não sinto o tão famoso “alívio de terminar a tese” e que, embora ela esteja rigorosamente dentro do prazo, também não tive – preciso confessar – pressa em terminá-la. Sinto sim, o regozijo de estar cumprindo com o que foi planejado, de ver amadurecerem os frutos de um trabalho que deve ser creditado a muitas pessoas e de ver que muito ainda há para ser feito neste campo de pesquisa e noutros que, a partir dele, se insinuam.

Fica aqui expresso meu reconhecimento, a gratidão e o orgulho que tenho de ter sido orientado por ti, Diogo.

## SUMÁRIO

<b>Parte I</b> .....	1
i – RESUMOS.....	1
ii – LISTA DE ABREVIATURAS.....	3
iii – INTRODUÇÃO.....	5
1. O Filtro Sensorial: Conceitos e Histórico.....	5
2. O Filtro Sensorial P50 em Diversas Condições Neuropsiquiátricas.....	8
2.1. Esquizofrenia.....	9
2.2. Transtorno de Personalidade Esquizotípica e Espectro da Esquizofrenia....	10
2.3. Transtornos do Humor (principalmente, Transtorno Afetivo Bipolar).....	11
2.4. Transtorno de Estresse Pós-Traumático.....	12
2.5. Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade.....	12
2.6. Traumatismo Crânio-Encefálico.....	12
2.7. Migrânea (Enxaqueca).....	13
2.8. Demência.....	13
2.9. Epilepsia.....	14
2.10. Doença de Parkinson.....	14
2.11. Transtorno Obsessivo-Compulsivo.....	14
2.12. Transtorno de Pânico.....	15
2.13. Outras Condições.....	15
3. O Uso de Substâncias Psicoativas e o Filtro sensorial P50.....	15
3.1. Álcool.....	16
3.2. Cocaína.....	16

3.3. <i>Cannabis Sativa</i> .....	16
3.4. <i>Ayahuasca</i> .....	17
4. Outros Aspectos de Interesse para o Filtro Sensorial P50.....	17
4.1. Gênero.....	17
4.2. Ontogenia.....	17
4.3. Genética.....	18
4.4. Sono.....	19
5. A Neuromodulação do Filtro Sensorial.....	20
5.1. Dopamina.....	20
5.2. Glutamato.....	21
5.3. Acetilcolina.....	22
5.4. Noradrenalina.....	23
5.5. Serotonina.....	24
5.6. GABA.....	25
5.7. Adenosina.....	26
iv – OBJETIVOS DO TRABALHO.....	26
<b>Parte II</b> .....	28
<b>II.1. Estudo do Filtro Sensorial P50 em Doenças Neurológicas</b>	
Artigo 1 – Doença de Machado-Joseph.....	28
(Artigo: <i>Altered P50 Sensory gating in Machado-Joseph Disease</i> )	
Artigo 2 – Doença de Parkinson.....	28
(Artigo: <i>Impaired P50 Sensory Gating in Parkinson Disease: A replication Study Including Naïve Subjects</i> )	

## **II.2. Estudo do Filtro Sensorial P50 em Transtornos Psiquiátricos**

Artigo 3 – Transtorno de Estresse Pós-Traumático..... 29

(Artigo: *Altered P50 Sensory Gating in Post-traumatic Stress Disorder  
Secondary to Urban Violence*)

Artigo 4 – Transtorno de Pânico.....29

(Artigo: *P50 Sensory Gating in Panic Disorder*)

Artigo 5 – Transtorno Obsessivo-Compulsivo.....29

(Artigo: *Reduced P50 Sensory Gating in Obsessive Compulsive Disorder*)

## **II.3. Modulação do Filtro Sensorial P50 por Bloqueadores do Receptor de Adenosina em Voluntários Saudáveis**

Artigo 6 – Cafeína.....30

(Artigo: *Caffeine Modulates P50 Auditory Sensory Gating in Healthy  
Subjects*)

Artigo 7 – Lateralização do Filtro Sensorial por Metil-Xantinas.....30

(Artigo: *Asymmetry of P50 Sensory Gating with Caffeine and Theophylline:  
A Reanalysis Study*)

**Parte III**.....31

**DISCUSSÃO**.....31

1. Sobre a perda da supressão do filtro sensorial nos transtornos neurológicos e psiquiátricos estudados.....31



2. Sobre a Modulação do Filtro Sensorial P50 por Antagonistas dos Receptores de Adenosina.....	34
3. Sobre a Natureza do Filtro Sensorial P50.....	36
REFERÊNCIAS.....	41
ANEXO.....	62

(Artigo: *Theophylline Impairs P50 Sensory Gating in Healthy Subjects*)

## **Parte I**

### **i – RESUMOS**

#### RESUMO

O paradigma do P50 é uma técnica eletrofisiológica útil na investigação da neurobiologia básica subjacente aos defeitos de processamento sensorial que caracterizam algumas doenças mentais, mais tradicionalmente associados à esquizofrenia. Nessa tese replica-se e amplia-se o estudo do filtro sensorial P50 em algumas condições neurológicas e psiquiátricas. Foram replicados os achados de perda de supressão na esquizofrenia, na doença de Parkinson e no transtorno de estresse pós-traumático (avaliando pioneiramente vítimas de violência urbana). O filtro sensorial P50 em populações com transtorno de pânico, com transtorno obsessivo-compulsivo e na doença de Machado-Joseph, uma ataxia cerebelar, foi avaliado pela primeira vez. Em todas estas patologias documentou-se uma perda da supressão do P50. Também se investigou os efeitos da modulação do filtro sensorial por cafeína (a substância psicoativa mais consumida no mundo todo, um antagonista não-seletivo dos receptores de adenosina do tipo  $A_1$  e  $A_{2A}$ ), administrada por via oral a 24 voluntários saudáveis em diferentes doses (100, 200 e 400 mg e placebo). As doses de 200mg e 400 mg reduziram a supressão do P50. O efeito da cafeína foi independente do gênero e do uso habitual de cafeína. Usuários (n=15) mostraram valores basais diferentes quando comparados aos não usuários (n=9), com amplitudes S2 menores. Os resultados obtidos com a teofilina, num estudo prévio, e com a cafeína foram reanalisados, mostrando uma perda transitória de supressão do P50 mais pronunciada à direita, sugerindo uma alteração no padrão de lateralização do filtro sensorial P50 mediada pelo uso de metil-xantinas. Estes achados reforçam a participação da adenosina na modulação do filtro sensorial P50 e indicam que a ingestão de cafeína deva ser controlada neste tipo de estudo. Dessa forma, demonstra-se que uma supressão do P50 alterada é um achado pouco específico. Uma vez que a supressão do P50 pode ser alterada por uma situação habitual como o uso de bebidas que contém cafeína, é possível que a perda da supressão não seja necessariamente ruim, mesmo que ela esteja potencialmente associada a uma vulnerabilidade maior para doenças neuropsiquiátricas.

## ABSTRACT

The P50 paradigm is a valuable electrophysiological technique used for the investigation on the underlying neurobiological basis of information-processing deficits characterizing some mental illnesses, and more closely schizophrenia. The study of P50 sensory gating is replicated and extended in some neurological and psychiatric disorders. Previous findings of abnormal suppression were replicated in schizophrenia, Parkinson's disease and post-traumatic stress disorder (in a sample of urban violence victims). For the first time, panic disorder and obsessive-compulsive disorder as well as Machado-Joseph (a cerebellar ataxia) subjects were evaluated for P50 sensory gating. Abnormal gating was documented in all these disorders. Modulation of P50 sensory gating was also evaluated after treatment with caffeine (the world's most consummated psychoactive drug, a non-selective A<sub>1</sub> and A<sub>2A</sub> adenosine receptors antagonist) administered to 24 healthy subjects orally in several doses (100, 200 and 400 mg and placebo). The 200 mg and 400 mg doses reduced P50 gating. The effect of caffeine was independent of gender and habitual caffeine intake. High caffeine users (n=15) also showed baseline differences, with lower S2 amplitudes compared to low-users (n=9). Our results with theophylline and caffeine were reanalyzed, showing a right-shifted and transient gating impairment suggesting a lateralization effect on P50 sensory gating mediated by methyl-xanthines. These results reinforce the participation of adenosine in the modulation of P50 sensory gating and indicate that caffeine ingestion should be controlled for in the P50 sensory gating paradigm. Thus, impairments of P50 sensory gating are nonspecific features. Additionally, P50 gating could be disrupted by habitual situations such as intake of caffeine beverages, indicating that it is not necessarily deleterious, although it could be related to vulnerability for neuropsychiatric disorders.

**ii – LISTA DE ABREVIATURAS**

ABT418 – (S)-2-metil-5-(1-metil-2-pirrolidinil)isoxazole (agonista nicotínico).

ACPD – ácido (1S-3R)-1-aminociclopentano-1,3-dicarboxílico (agonista dos receptores metabotrópicos de glutamato).

bp – pares de bases.

BPRS – *Brief Psychiatric Rating Scale* (uma escala para avaliação de sintomas psiquiátricos).

CGP35348 – ácido 3-aminopropil(dietóxi-metil)fosfínico(antagonista do receptor GABA<sub>B</sub>).

CGP46381 – ácido 3-aminopropil(ciclohexil-metil)fosfínico (antagonista do receptor GABA<sub>B</sub>).

CHRNA7 – gene candidato para o receptor alfa-7 nicotínico de acetilcolina.

CRF – fator de liberação da corticotropina.

D15S1360 – marcador, isolado de levedura, para o gene candidato ao receptor nicotínico de acetilcolina do tipo  $\alpha$ -7.

DA – Doença de Alzheimer.

DEX – dexmedetomidina.

DMT – dimetiltriptamina.

DOI – 2,5-dimetóxi-4-iodoanfetamina (um agonista do receptor 5-HT<sub>2</sub>).

EEG – eletroencefalograma, eletroencefalografia.

EOG – eletrooculograma, eletrooculografia.

GABA – ácido gama-amino-butírico.

ISI – intervalo interestímulo.

ISRS – inibidor seletivo da recaptação da serotonina.

MDMA –M-metil-3,4-metilenodióxi-metanfetamina (*ecstasy*).

MHPG – 3-metóxi-4-hidroxifenilglicol (marcador do metabolismo de catecolaminas).

MRI – ressonância magnética, imagem de ressonância magnética.

N100 – onda do PEA com 100 ms de latência, uma deflexão negativa, em humanos.

N40 – onda do PEA com 40 ms de latência, uma deflexão negativa, em ratos.

NMDA – N-metil-D-aspartato (agonista do receptor glutamatérgico homônimo).

P13 – onda do potencial evocado auditivo (PEA) com 13 ms de latência, uma deflexão positiva, em camundongos.

P18 – onda do PEA com 18 ms de latência, uma deflexão positiva, em camundongos.

P200 – onda do PEA com 200 ms de latência, uma deflexão positiva, em humanos.

P30 – onda do PEA com 30 ms de latência, uma deflexão positiva, em camundongos.

P50 – onda do PEA com 50 ms de latência, uma deflexão positiva, em humanos.

PEA – potencial evocado auditivo.

PPI – inibição por pulso prévio (*prepulse inhibition*).

PPN – núcleo pedúnculo-pontino

REM – período de sono com movimentos oculares rápidos, *rapid eye movement*.

S1 – amplitude da onda evocada pelo estímulo condicionante.

S2 – amplitude da onda evocada pelo estímulo teste.

SCH 23390 – R-(+)-7-cloro-8-hidróxi-3-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzapina didroclorídrica (um antagonista seletivo dos receptores dopaminérgicos D1).

SPA – substância(s) psicoativa(s).

TAB – Transtorno Afetivo Bipolar.

TCE – Traumatismo Crânio-Encefálico.

TDAH – Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade.

TEPT – Transtorno de Estresse Pós-Traumático.

TOC – Transtorno Obsessivo-Compulsivo.

TPE – Transtorno de Personalidade Esquizotípica.

VO – via oral

### iii – INTRODUÇÃO

#### 1. O Filtro Sensorial: Conceitos e Histórico

O conceito de filtro sensorial, mais conhecido pela expressão inglesa *sensory gating*, tem sido utilizado para representar uma função neurofisiológica que se caracteriza pela passagem de alguns estímulos (os relevantes) em detrimento de outros (os irrelevantes) que seriam impedidos de perturbar o funcionamento dos centros corticais de associação. Desta forma o cérebro estaria protegido de uma eventual sobrecarga de informações sensoriais, o que, por sua vez, manteria o bom funcionamento das funções associativas posteriores.

Desde o início das pesquisas com filtro sensorial, sempre se enfatizou a capacidade do sistema nervoso central de conseguir eliminar os estímulos repetitivos ou irrelevantes<sup>1</sup>. Mais recentemente, o conceito de filtro sensorial pôde ser entendido de um modo mais amplo: ele aliaria a capacidade de impedir o acesso de estímulos irrelevantes (em geral, os repetitivos) às estruturas mais centrais do processamento cerebral com a habilidade de favorecer o acesso dos estímulos relevantes (em geral, novos)<sup>2</sup>.

Os principais protocolos experimentais utilizados para avaliar esta função de filtração sensorial em humanos têm sido o potencial evocado auditivo P50 (*P50 sensory gating*) – em um paradigma do tipo teste-condicionante – e a inibição por pulso prévio (*prepulse inhibition*), mais conhecida como PPI. Existem também protocolos semelhantes para avaliação de filtro sensorial em animais de experimentação, usualmente, ratos ou camundongos (Stevens et al., 1998; Boutros et al., 1998; Miyazato et al., 1999; Light e Braff, 1999; de Bruin et al., 1999).

---

1 – “O filtro sensorial é uma função complexa, multi-estágio e multifacetada, que se acredita proteger os centros corticais superiores de serem invadidos por um afluxo de estímulos sensoriais irrelevantes. A falha destes mecanismos é hipotetizada como um dos mecanismos subjacentes ao desenvolvimento de estados psicóticos” (Boutros et al. 1995b).

2 – “Uma definição ampla de filtro sensorial se refere à habilidade do cérebro em modular sua sensibilidade aos estímulos sensoriais aferentes. Esta definição permite que o conceito de filtro inclua tanto a capacidade de minimizar ou parar de responder a um estímulo irrelevante (*gating out*) quanto à de responder uma outra vez (*gating in*) quando um estímulo novo é apresentado ou quando ocorrem mudanças” (Boutros et al. 1999b).

A supressão do componente P50 do potencial evocado auditivo (PEA), também chamado de P1, é um paradigma que tem sido cada vez mais utilizado na pesquisa neuropsiquiátrica (Braff, 1999). A onda P50 é um potencial evocado auditivo de pequena amplitude (de aproximadamente 5  $\mu\text{V}$ , em média) que ocorre cerca de 50 ms após o estímulo, sendo tipicamente medida como uma resposta a estímulos auditivos repetidos (por exemplo, cliques). O potencial auditivo P50, no paradigma do duplo-clique, é evocado em resposta a este tipo de estímulo (dois cliques de curta duração e de mesma intensidade – em torno de 70 a 80 dB – e separados cerca de 500 ms). Cada par de estímulos evocada um traçado. Cerca de 30 a 60 destes traçados podem ser adicionados (promediados) para gerar a forma de onda que será analisada, fazendo com que o sinal, de pequena amplitude, se sobressaia em meio ao ruído eletromagnético, eventualmente presente. A amplitude da resposta ao primeiro estímulo (clique) costuma ser chamada de S1 (condicionante), enquanto a da resposta ao segundo, de S2 (teste), como se pode visualizar no esquema abaixo (Figura 1).

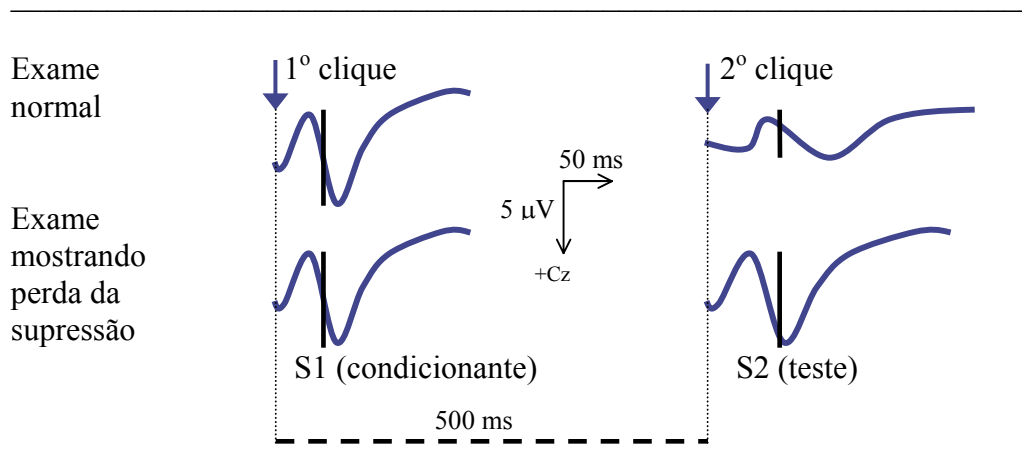


Figura 1. Amplitudes S1 e S2 do PEA no paradigma do duplo-clique para o P50.

A razão entre o segundo e o primeiro P50 evocado ( $S2/S1$ ) é um parâmetro importante, conhecido como Razão do P50 (*P50 Ratio*) geralmente expressa como uma percentagem.

Outro índice muito utilizado é o de Supressão do P50, que é a própria fração complementar da Razão do P50, representando o decremento relativo da resposta evocada pelo segundo clique em relação àquela evocada pelo primeiro<sup>3</sup>.

A supressão do P50 evocado em resposta a repetidos estímulos em indivíduos normais foi observada antes mesmo que se evidenciassem anormalidades da supressão em pacientes psiquiátricos (Finkenzeller e Keidel, 1975; Fruhstorfer et al., 1970; Papanicolaou et al., 1975; Roth e Kopell, 1969 - apud Adler et al., 1999). Logo em seguida a perda da capacidade de suprimir o P50 na esquizofrenia, quando comparada a controles normais, foi observada por vários outros grupos (Adler et al., 1982; Erwin et al., 1991; Boutros et al., 1991a, 1991b; Braff e Geyer, 1990; Judd et al., 1992; Clementz et al., 1997a; Jin et al., 1997; Lamberti et al., 1993; Yee et al., 1998) e também replicada pelo nosso próprio grupo (Ghisolfi et al., 2002). Mais recentemente vários outros estudos também têm mostrado um funcionamento anormal do filtro sensorial em outras condições neuropsiquiátricas, como será discutido neste trabalho.

Alguns aspectos técnicos do exame precisam ser considerados. Valores similares e reprodutíveis costumam ser obtidos para as latências de S1 e de S2 e, embora a confiabilidade (*kappa*) seja menor do que a de outros possíveis índices (como a diferença S1 – S2), a razão do P50 é o parâmetro que se mostra mais capaz de diferenciar grupos clínicos entre si<sup>4</sup> (Smith

---

3 – “Déficits de inibição e filtro estão presentes nos pacientes com esquizofrenia e têm sido medidos por um paradigma do tipo teste-condicionante, que utiliza o potencial evocado auditivo P50. Neste paradigma a primeira deflexão positiva ocorrendo por volta de 50 ms após o estímulo é medida em resposta a cada um de dois cliques que estão tipicamente afastados 500ms (intervalo interestímulos). A resposta do P50 ao primeiro estímulo (condicionante) é tipicamente maior, enquanto o segundo clique (teste) usualmente elicitava uma resposta que normalmente é inibida ou filtrada, de menor amplitude. A este fenômeno chamamos de supressão do P50, ou filtro do P50. Esta supressão representa uma inibição central que previne uma inundação sensorial. Acredita-se que a falha na inibição ou no filtro da informação sensorial possa levar à sobrecarga que resulta em fragmentação cognitiva e sintomas do tipo psicótico” (Light e Braff, 2000).

4 – Problemas na replicabilidade do exame, avaliados por teste e reteste, têm sido relatados por diversos pesquisadores, que sugerem a utilização de múltiplos eletrodos de registro, quando possível, e o controle de eventuais fatores de confusão – como uma atividade catecolaminérgica aumentada em resposta, por exemplo, ao estresse (Johnson e Adler, 1993) – para melhorar a confiabilidade do procedimento (Smith et al., 1994). Além disso, os quocientes, como a razão S2/S1, apresentam dificuldades de replicabilidade que são inerentes às suas propriedades matemáticas (Cardenas et al., 1993; Smith et al., 1994). As medidas de potencial evocado cerebral incluem um sinal e um ruído, de mesma natureza eletromagnética. Se o nível de ruído eletromagnético for alto, ele afetará ambos, o numerador e o denominador, de modo semelhante, fazendo com que a razão se aproxime da unidade, à medida que o ruído aumenta. Ainda assim, quando foram comparados os resultados de várias medidas de amplitudes e das razões, em várias combinações possíveis, embora a replicabilidade da razão entre S1 e S2 não tenha sido o melhor dentre os parâmetros adotados, foi o que mais claramente conseguiu distinguir o grupo de pacientes dos controles (Smith et al., 1994), razão pela qual é a medida-padrão utilizada como índice de filtro sensorial, até o presente momento.



et al., 1994; Boutros et al. 1991a). Tal limitação, inerente à metodologia, torna certos cuidados imprescindíveis: evitar movimentos oculares ou quaisquer outros movimentos musculares durante o registro, usando um controle eletrooculográfico para excluir os registros com artefato e também boas instalações, capazes de filtrar o ruído eletromagnético externo. Desta forma pode-se garantir uma boa replicabilidade nos exames, sendo o P50 capaz de mostrar diferenças entre várias entidades clínicas, assim como os efeitos de modulação farmacológica, ainda que a sua replicabilidade para um mesmo indivíduo seja menor do que a replicabilidade para o grupo como um todo.

Os diversos laboratórios que utilizam o PEA P50 como ferramenta de pesquisa neurofisiológica divergem em alguns aspectos técnicos do procedimento, no equipamento utilizado ou mesmo quanto à técnica de registro do sinal, todavia há uma convergência bastante significativa nos resultados obtidos no mundo todo (Adler et al., 1999).

Em nosso laboratório, o método de estímulo é semelhante ao empregado pela maioria dos grupos que trabalham com este exame e a análise é feita manualmente por um pesquisador treinado e ‘cego’ (que desconhece os diagnósticos e os tratamentos que envolvam os sujeitos de pesquisa). Detalhes adicionais sobre a metodologia utilizada estão descritos nas seções de materiais e métodos dos artigos que constituem os capítulos do desenvolvimento desta tese.

## **2. O Filtro Sensorial P50 em Diversas Condições Neuropsiquiátricas**

Nesta sessão são relatados estudos que avaliaram o filtro sensorial P50 em diversas condições neuropsiquiátricas e também em situações de interesse especial, para as quais o P50 ainda não foi avaliado. A perda da supressão do P50 foi evidenciada primeiramente em pacientes esquizofrênicos, mas outras condições com alterações do filtro sensorial foram

também descritas nos últimos anos. Alguns transtornos muito prevalentes, como o transtorno obsessivo-compulsivo e o transtorno de pânico, ainda não foram avaliados satisfatoriamente, o que se constituirá em um dos objetivos do presente trabalho.

## 2.1. Esquizofrenia

A esquizofrenia foi a primeira condição a ter um déficit de supressão do P50 documentado<sup>5</sup>, caracterizado por uma alta relação S2/S1 e uma amplitude S1 pequena, mas que pode aumentar após o tratamento com antipsicótico típico (Straumanis et al., 1982). Embora a supressão do P50 não melhore com o uso de medicação neuroléptica típica (Freedman et al., 1983; Adler et al., 1990a), pode ser melhorada com o uso de antipsicóticos de nova geração, como a clozapina (Nagamoto et al., 1996, 1997). Este resultado também foi recentemente replicado pelo nosso grupo (Becker et al., 2004)<sup>6</sup>.

A falha de supressão apresentada pelos pacientes com esquizofrenia tem sido por vezes correlacionada com a gravidade da sintomatologia (Erwin et al., 1991), contudo a maioria dos estudos não evidencia melhora significativa da supressão do P50 com a estabilização da doença, não diferenciando os pacientes em crise daqueles estáveis (Adler et al., 1982; Ward et al., 1996). Déficits similares foram encontrados inicialmente tanto nos pacientes com sintomas predominantemente positivos, quanto naqueles em que predominam os sintomas negativos. Ambos mostraram um déficit de supressão do P50 – e também para o

---

5 - Apesar da enorme quantidade de trabalhos documentando a anormalidade de filtro sensorial na esquizofrenia, um estudo, contudo, não mostrou alterações do P50 na esquizofrenia (Arnfred et al., 2003), mas é realmente um resultado dissonante da grande maioria dos trabalhos.

6 – Pacientes *naïve* (que nunca utilizaram antipsicótico) apresentam um potencial P50 de amplitude menor do que os pacientes medicados ou os controles (Erwin et al. 1991). Assim como a clozapina, a risperidona também mostrou ser capaz de melhorar a supressão do P50, em um estudo em que também se documentou que o déficit de supressão do P50 já estava presente naqueles pacientes que estavam apresentando a sua primeira crise psicótica, corroborando a idéia de que o P50 seja um marcador de vulnerabilidade para a doença, e não apenas uma seqüela decorrente da cronificação da mesma (Yee et al., 1998). A melhora da supressão obtida com a clozapina correlacionou-se com a melhora no BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) e com o decréscimo dos níveis de MHPG (3-metóxi,4-hidroxifenilglicol), um metabólito noradrenérgico (Nagamoto et al. 1999). Um estudo incluiu também pacientes em uso de olanzapina, com resultados semelhantes (Ligh et al. 2000), mas em outro, comparando clozapina, olanzapina, risperidona e quetiapina, apenas a clozapina mostrou ser superior em melhorar a supressão do P50 (Adler et al., 2004). Além disso, um terceiro estudo não mostrou diferenças entre os efeitos da olanzapina e do haloperidol sobre o P50 de pacientes com esquizofrenia (Arango et al., 2003), além do que a clozapina também se mostrou superior aos demais antipsicóticos atípicos em melhorar a PPI (Oranje et al., 2002a).

N100, a onda negativa que ocorre logo após o P50 no PEA<sup>7</sup> – quando comparados com os controles normais, mas nenhuma diferença entre os subgrupos foi observada (Adler et al., 1990b). Quando subtipos da esquizofrenia foram comparados, evidenciou-se que a esquizofrenia indiferenciada ou desorganizada apresentava amplitudes mais baixas para S1 e também menor supressão do que a paranóide e do que os controles normais, não tendo sido encontradas diferenças significativas entre a paranóide e os controles normais (Boutros et al., 1991b). Posteriormente, pacientes não-medicados foram tratados com medicação antipsicótica típica, o que não mudou o P50 dos pacientes paranóides, mas normalizou as amplitudes – e não, a supressão – dos pacientes não-paranóides (Boutros et al., 1993). Outros estudos também correlacionaram a perda da supressão do P50 com a sintomatologia negativa na esquizofrenia (Louchardt de la Chapelle et al., 2005) e com o tipo hebefrênicos, não mostrando piora da supressão para os pacientes com psicose cíclicas ou rápidas (Ringel et al., 2004).

## **2.2. Transtorno de Personalidade Esquizotípica e Espectro da Esquizofrenia**

O espectro da esquizofrenia pode incluir, além dos indivíduos com a própria doença, os seus familiares e também os indivíduos com personalidade esquizotípica, que comumente apresentam transtornos de atenção, cognição e processamento das informações. Déficits na supressão do P50 mostram alta herdabilidade (Waldo et al., 1988), sugerindo que o mesmo possa ser uma característica comum aos indivíduos do espectro da esquizofrenia. Pacientes com transtorno de personalidade esquizotípica (TPE) foram avaliados mostrando uma supressão menor do que a dos controles normais. Como os pacientes com TPE apresentam um

---

7 - Alterações do N100 e do P200 na esquizofrenia, além do P50, também têm sido relatadas (Boutros et al., 1999, 2004) assim como diferenças no espectro do sinal (em sua análise das frequências) têm sido implicadas (Clementz et al., 1997b). Aparentemente as frequências baixas no EEG (1 a 12 Hz) são as que mais contribuem para uma baixa amplitude do P50 e uma perda da capacidade de supressão em pacientes com esquizofrenia (Jansen et al., 2004), outro grupo obteve resultados semelhantes, apontando para a faixa de 1 a 20 Hz (Johannensen et al., 2005). Também parece ocorrer uma alteração no padrão de análise de frequências do sinal do P50 em pacientes com esquizofrenia, mostrando uma mudança da proporção do padrão das ondas, de gama (em S1) para beta (em S2) (Hong et al., 2004).

déficit no filtro sensorial sem, contudo, apresentar sintomas francamente psicóticos, a falha da supressão do P50 poderia ser considerada uma disfunção cognitiva nuclear no espectro da esquizofrenia, ainda que não seja suficiente para causar a doença (Cadenhead et al., 2000). Em pacientes do espectro da esquizofrenia a redução da amplitude do P50 se correlacionou com a anedonia social (Arnfred e Chen, 2004). Entre altos pontuadores para personalidade esquizotípica, ocorreu melhor supressão nos fumantes e, entre aqueles com baixa pontuação, os fumantes apresentaram menor supressão (Wan et al., 2005). Também é digno de nota que voluntários normais com P50 alto apresentam mais sintomas de ideação mágica ou desrealização, mas não sintomas de psicose (Croft et al., 2001).

### **2.3. Transtornos do Humor (principalmente, Transtorno Afetivo Bipolar)**

Um déficit no filtro do P50 foi também encontrado em pacientes bipolares. Embora tanto os pacientes eutímicos quanto os deprimidos tenham mostrado uma supressão normal, ela se mostrou alterada nos pacientes agudamente maníacos (Franks et al., 1983). Tal disfunção costuma ser reversível, ao contrário da esquizofrenia, retornando a um nível normal com a melhora do quadro clínico. Na mania o déficit de supressão se correlaciona com níveis aumentados de MHPG, um metabólito da noradrenalina, enquanto na esquizofrenia não costuma haver correlação com o metabolismo de catecolaminas (Baker et al., 1987)<sup>8</sup>. Também se evidenciou que pacientes bipolares eutímicos com história de psicose apresentam perda da supressão do P50 (Olincy e Martin, 2005).

---

8 – Pacientes internados, com vários diagnósticos, foram examinados após terem sido agrupados em três espectros diagnósticos para análise: esquizofrênicos, maníacos e deprimidos. Nos esquizofrênicos não houve correlação da supressão do P50 com os níveis de MHPG, ou com outros metabólitos catecolaminérgicos. Nos pacientes maníacos, contudo, uma correlação positiva entre os níveis de MHPG e a supressão do P50 foram novamente encontrados. Esta relação não se estende aos pacientes deprimidos, que mostraram unicamente déficits sensoriais que se correlacionaram negativamente com a gravidade da doença. Estes dados sugerem que déficits no filtro sensorial são comuns a estes três diagnósticos do espectro, mas que os déficits em cada grupo têm diferentes correlações com o metabolismo das catecolaminas e com a gravidade dos sintomas, podendo refletir diferenças patofisiológicas subjacente a cada caso (Baker et al., 1990).

#### **2.4. Transtorno de Estresse Pós-Traumático**

O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) também costuma apresentar uma inibição do P50 cronicamente diminuída (Gillette et al., 1997; Neylan et al., 1999; Morgan and Grillon, 1999; Skinner et al., 1999), correlacionando-se à intensidade dos sintomas de reexperimentação, como os *flashbacks* e os pesadelos relacionados ao evento estressor (Gillette et al., 1997).

Um dos trabalhos desta tese (Ghisolfi et al., 2004a) avalia o filtro sensorial P50 no TEPT e foi, recentemente, incluído em uma meta-análise de trabalhos com potenciais evocados que estudaram este transtorno (Karl et al., 2005).

#### **2.5. Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade**

O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) também foi avaliado e comparado com a esquizofrenia e com controles hígidos através do paradigma do P50: não foi registrada diferença significativa entre qualquer dos grupos para S1 e os pacientes com esquizofrenia apresentaram pior supressão do P50 e maior S2 do que os pacientes com TDAH ou do que os controles. Estes resultados sugerem que adultos com TDAH não apresentem o mesmo déficit inibitório verificado na esquizofrenia e que os mecanismos da disfunção atencional nestas duas doenças possam ser fundamentalmente diferentes (Olincy et al., 2000).

#### **2.6. Traumatismo Crânio-Encefálico**

Há evidências de que o traumatismo crânio-encefálico (TCE) possa produzir uma disfunção persistente do filtro sensorial (Arciniegas et al., 1999, 2000; Kummar et al., 2005). A hipótese de que este déficit de supressão se correlacione a um dano hipocampal e/ou das suas projeções colinérgicas aferentes foi testada pela avaliação por MRI dos volumes hipocampais e cerebrais totais de pacientes com TCE que eram não-supressores do P50 e de

voluntários controles. Os pacientes com TCE apresentaram volumes hipocâmpais bilateralmente diminuídos, mesmo quando a redução no volume cerebral total era compensada por análise de covariância<sup>9</sup>. O grau da perda de volume não se correlacionou com a gravidade inicial do trauma, podendo ocorrer mesmo em traumas leves (Arciniegas et al., 2001).

## **2.7. Migrânea (Enxaqueca)**

A habituação dos potenciais evocados cerebrais a múltiplos estímulos está diminuída no período interictal nos pacientes com migrânea. O P50 foi avaliado nestes pacientes, mostrando uma falha na supressão, a qual foi atribuída a uma hipofunção monoaminérgica das vias subcórtico-corticais, que supostamente causariam o déficit interictal na habituação cortical a repetidos estímulos (Ambrosini et al., 2001).

## **2.8. Demência**

Evidências de uma onda P50 alterada (ausente ou marcadamente atenuada) em pacientes com a Doença de Alzheimer (DA)<sup>10</sup> sugerem que este método possa ter valor diagnóstico e/ou prognóstico para os déficits colinérgicos na mesma. Porém, um estudo pioneiro que utilizou o paradigma do duplo-clique para o P50 falhou em encontrar diferenças na amplitude do P50 destes pacientes quando comparados a controles normais (Fein et al., 1994). Um estudo mais recente, contudo, comparando pacientes com DA (razão de P50 de 78%) a controles (52%) mostrou uma supressão diminuída no grupo com DA (Jessen et al., 2001).

---

9 - Um trabalho desenvolvido pelo nosso grupo em pacientes que sofreram amígdala-hipocampectomia evidencia que a geração do P50 não depende completamente da integridade do hipocampo ainda que a sua supressão possa ser, em parte, dele também dependente (Becker et al., 2005).

10 - Um outro achado interessante é o de que as ondas componentes do P50 e do N100 parecem ser maiores em familiares de pacientes com Alzheimer, o que poderia refletir um processo de sensibilidade aumentada ao afluxo de estímulos, ou seja, uma compensação a uma tendência de perda na função de filtro (Boutros et al., 1995a).

## **2.9. Epilepsia**

O P50 também está significativamente reduzido em amplitude e prolongado em latência nos pacientes com epilepsia de lobo temporal; contudo aqueles com epilepsia parcial complexa originada nos lobos temporais não mostram diferença no seu P50 quando comparados aos controles normais (Weate et al., 1995). Estas alterações em pacientes com epilepsia parcial de origem no lobo temporal sugeriram uma possível origem cortico-temporal para este potencial. Não se pode descartar, *a priori*, a possibilidade de que elas estejam relacionadas às alterações interictais de comportamento e nem mesmo a de que se tratem de alterações relacionadas à medicação (Weate et al., 1995). O nosso grupo, também estudou pacientes com epilepsia, replicando os resultados de alteração do P50 nesta patologia (Becker et al., 2005).

## **2.10. Doença de Parkinson**

Foi documentada uma habituação diminuída na doença de Parkinson, atribuindo-se tal disfunção aos circuitos colinérgicos do sistema reticular ativador (Teo et al., 1997). Pacientes com indicação prévia de cirurgia (palidotomia bilateral) foram submetidos a avaliações pré e pós-operatórias, através do P50 e de uma escala clínica, tendo o procedimento produzido melhora da sintomatologia clínica e da supressão do P50 (Teo et al., 1998).

Na presente tese, avaliamos também o filtro sensorial P50 em pacientes com Parkinson, num estudo que inclui sujeitos que nunca usaram medicação dopaminérgica ou colinérgica.

## **2.11. Transtorno Obsessivo-Compulsivo**

Pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) já foram avaliados através de PEA mostrando uma amplitude diminuída das ondas P50 e N100 sobre os eletrodos

temporais, alterações que foram reduzidas após o tratamento com ISRS (Molina et al., 1995). O hipofuncionamento do filtro sensorial em pacientes com TOC foi visto num estudo com potenciais evocados somatossensoriais (Rossi et al., 2005) e também com o uso da PPI (Hoening et al., 2005). Contudo até o momento, desconhecemos estudos que tenham avaliado o filtro sensorial P50, utilizando o paradigma teste-condicionante.

### **2.12. Transtorno de Pânico**

Também para este transtorno, até o momento, estão faltando estudos que avaliem o filtro sensorial P50 embora existam evidências indicando um PPI anormal em pacientes com esta condição (Ludewig et al., 2002, 2005).

### **2.13. Outras Condições**

Duas outras condições neuropsiquiátricas recentemente também foram avaliadas através do exame do P50: crianças com autismo não apresentaram perda da supressão (Kemner et al., 2002) e pacientes com Doença de Huntington a mostraram (Uc et al., 2003).

## **3. O Uso de Substâncias Psicoativas e o Filtro sensorial P50**

Alguns estudos avaliaram o efeito de substâncias psicoativas (SPA) sobre a supressão do P50. As drogas mais estudadas foram o álcool, a cocaína, a *cannabis* e a ayahuasca, além da nicotina. Os estudos relacionados ao tabagismo são abordados de maneira mais própria na sessão sobre modulação via acetilcolina (5.3). Surpreendentemente, até o presente nenhum estudo avaliou o efeito da cafeína, a SPA mais consumida no mundo todo, sobre o P50.



### 3.1. Álcool

A administração aguda de álcool, examinada em indivíduos sem histórico de abuso, ocasionou a perda da supressão num padrão que combinou a diminuição de S1 com o aumento de S2 e que parece ser geneticamente influenciado<sup>11</sup> (Freedman et al., 1985, 1987).

Pacientes com diagnóstico de dependência de álcool não mostraram alterações significativas quando comparados aos voluntários normais (Boutros et al., 2000a), contudo é possível que pacientes alcoolistas em abstinência, recém desintoxicados, possam mostrar alteração do P50 (Marco et al., 2005).

### 3.2. Cocaína

O abuso de cocaína causa uma piora transitória da inibição do P50 (Fein et al. 1996) e do N100 (Boutros et al., 2000b) em humanos e do seu análogo em ratos (Boutros, 1994). Os usuários crônicos de cocaína<sup>12</sup> também mostram uma supressão basal diminuída do P50 (Fein et al., 1996). Adicionalmente, foi relatado que um P50 alterado parece aumentar a probabilidade de ocorrência de psicose com o uso de cocaína (Boutros et al., 2002).

### 3.3. *Cannabis Sativa*

Indivíduos psiquiatricamente normais, mas usuários crônicos de maconha (*Cannabis sativa*) mostraram perda da supressão do P50 que se correlacionou ao histórico de exposição à droga (Patrick et al., 1999). Com a ampliação da amostra se evidenciou que o grau de perda

---

11 – Entre estes indivíduos, encontravam-se gêmeos monozigóticos, dizigóticos, irmandades de filhos biológicos e adotados, todos do mesmo gênero. Álcool foi administrado até chegar-se à concentração sérica de 0,1 g/dl, causando uma diminuição da supressão do P50, que foi variável entre os indivíduos, mas mostrou alta reprodutibilidade e também se correlacionou de maneira mais alta e significativa em gêmeos monozigóticos do que entre os outros irmãos, biológicos ou adotados; os gêmeos dizigóticos mostraram valores intermediários (Freedman et al., 1987).

12 – Seguindo trabalhos em modelos animais (Boutros et al., 1997, Salamy et al., 1997; Stevens et al., 1997), um estudo com P50 em humanos mostrou que a supressão disfuncional que os pacientes abusadores de cocaína apresentam pode ser temporariamente revertida com o uso de nicotina, administrada através de gomas de mascar (Adler et al., 2001). Chama a atenção, contudo, que, embora tenha havido melhora da razão do P50, os pacientes permaneceram com amplitudes S1 baixas quando comparadas as de voluntários normais.

da supressão nos usuários de maconha se correlaciona significativamente com a frequência semanal de uso da substância (Patrick et al., 2000).

### **3.4. Ayahuasca**

A ayahuasca, que combina efeitos de agentes psicodélicos e o agonista serotoninérgico 5HT(2A/2C) N-dimetiltriptamina (DMT), piorou a supressão do filtro sensorial P50 em voluntários normais (Riba et al., 2002).

## **4. Outros Aspectos de Interesse para o Filtro Sensorial P50**

### **4.1. Gênero**

Não são conhecidas diferenças significativas na supressão do P50 entre os gêneros (Rasco et al., 2000)<sup>13-14</sup>.

### **4.2. Ontogenia**

Acredita-se que a inibição do P50 permaneça inalterada até por volta dos 75 anos de idade (Waldo e Freedman, 1986; Myles-Worsley et al., 1996; Rasco et al., 2000)<sup>15</sup>, mesmo em crianças muito pequenas (de 1 a 4 meses) em que o exame foi realizado durante o sono REM (Kisley et al., 2003a). Outro estudo, todavia, relatou uma perda da inibição em adultos de mais de 65 anos com envelhecimento normal (Papanicolaou et al., 1984).

---

13 – Apenas um estudo mostrou uma tendência ( $p = 0,08$ ) para uma menor supressão do P50 em mulheres, atribuída a um S2 maior nestas (Hetrick et al., 1996).

14 – O PEA foi registrado em mulheres no dia prévio à menstruação e nove dias após o início do ciclo seguinte. As mulheres mostraram alterações significativas nos escores auto-relatados para o humor entre os dois dias de registro, mas o PEA não sofreu alterações entre os diferentes dias de registro, nem houve diferença comparando-se aos homens (Waldo et al., 1987).

15 – O P50 foi estudado em vários grupos etários (de 12 a 78 anos), não tendo se evidenciado diferenças significativas na amplitude ou na latência entre os gêneros ou devido à idade quando utilizado o intervalo interestímulo (ISI) padrão de 500 ms, entretanto houve menor supressão no grupo de adolescentes quando se utilizou um ISI de 250 ms (Rasco et al., 2000).

### 4.3. Genética

Existe associação entre a falha de supressão do P50 e a história familiar de esquizofrenia, mas os familiares afetados<sup>16</sup>, apesar de pontuarem alto em avaliações de personalidade, não apresentam outras características de pacientes esquizofrênicos não-medicados, como as anormalidades da amplitude do P50 (Siegel et al., 1984; Waldo et al., 1988, 1991; Clementz et al., 1998; Ross et al., 1999; Myles-Worsley, 2002; Cadenhead et al., 2005). Anormalidades do P50 são mais prevalentes em crianças com história familiar de esquizofrenia do que nas que não a têm (Myles-Worsley et al., 2004). Além disso, os estudos com gêmeos mostraram significativa herdabilidade para a supressão do P50 (Young et al., 1996; Myles-Worsley et al., 1996)<sup>17-18</sup>.

Regiões dos cromossomos 15 (Leonard et al., 1998a) e 22 (Myles-Worsley et al., 1999) costumam ser implicadas com a disfunção do P50, bem como com as próprias doenças associadas<sup>19</sup>, (esquizofrenia e TAB). A esquizofrenia aparece em agrupamentos familiares, mas não em um padrão de herança mendeliana. No entanto, acredita-se que existam algumas

16 – Uma alta razão do P50 (associada a empobrecimento do filtro sensorial) e a baixa amplitude da onda N100 (associado a uma falha na atenção aos estímulos) costumam aparecer simultaneamente nos pacientes com esquizofrenia, mesmo naqueles casos leves e de melhor prognóstico; contudo, ambos os marcadores não costumam aparecer associados nos familiares de pacientes esquizofrênicos. A falha de supressão aparece em metade dos familiares, mas não o comprometimento do N100. De outra forma, estes familiares com déficit de supressão do P50 apresentam N100 maiores do que os controles normais. Uma possível interpretação para este fenômeno é a de que os familiares com déficit no filtro sensorial procuram compensar este defeito em um estágio subsequente do processamento da informação, enquanto os pacientes com esquizofrenia não conseguem fazê-lo (Waldo et al. 1988).

17 – A variância da medida de supressão do P50 foi estudada em indivíduos normais, num grupo de gêmeos monozigóticos e outro de gêmeos dizigóticos. O cálculo da herdabilidade ( $h^2$ ) indicou que uma significativa porção da variância (0,44 ou mais) se deve aos fatores herdados (Young et al., 1996).

18 – Incluídos na amostra do trabalho sobre a ontogenia do filtro sensorial P50 em indivíduos normais estavam 39 gêmeos adolescentes: os gêmeos monozigóticos tiveram uma similaridade significativamente maior entre as suas medidas da supressão do P50 do que os gêmeos dizigóticos, o que é consistente com a presença de influências genéticas sobre o fenótipo da supressão do P50 (Myles-Worsley et al., 1996).

19 – Alterações na neurotransmissão da dopamina têm sido tradicionalmente implicadas com a patogênese da esquizofrenia, contudo os resultados são divergentes, alguns estudos iniciais não conseguiram mostrar associação de qualquer natureza entre o filtro sensorial P50 e os genes para os receptores de dopamina (Coon et al., 1993), um estudo observou associação entre o cromossomo 15 e o P50 (Leonard et al., 1998a) e outro, a associação entre a esquizofrenia – embora o P50 não tenha sido então avaliado – e o cromossomo 15, mais especificamente evidenciando pelo marcador D15S1360 isolado de levedura e que contém o gene candidato correspondente ao receptor nicotínico de acetilcolina do tipo  $\alpha$ -7 (Leonard et al., 1998a). O mesmo grupo de autores fez também uma revisão abrangente sobre o assunto (Leonard, 1998b). Num trabalho posterior a utilização do paradigma do P50 foi defendida, afirmando que o déficit de supressão estaria associado a um *locus* para gene candidato, o 15q14, que corresponderia ao próprio *locus* do gene da subunidade do receptor colinérgico do tipo  $\alpha$ 7-nicotínico. Além disso, existem evidências de que o mesmo *locus*, assim como o P50, possa estar implicado na esquizofrenia e no transtorno afetivo bipolar (Freedman et al., 2000). Nos estudos mais recentes a região cromossômica de interesse tem sido chamada de 15q13-14 e o gene candidato, mais especificamente, por CHRNA7, significando gene da subunidade do receptor colinérgico do tipo  $\alpha$ 7-nicotínico. Uma região de interesse foi recentemente identificada por estudos de associação, conhecida como D15S165 - um marcador de seqüência simples e polimórfica localizado a 1 mega-base de distância tanto de CHRNA7 quanto de uma seqüência expressada, parcialmente duplicada, que inclui os exons 5-10 de CHRNA7 (Freedman et al., 2001).

expressões fenotípicas que possam, alternativamente, representar um risco aumentado para a doença na forma de defeitos fisiológicos ou bioquímicos elementares (endofenótipos), e o P50 tem sido proposto como um destes endofenótipos (Freedman et al., 1999; Waldo et al., 1995).

#### 4.4. Sono

Ao contrário de outros potenciais evocados, as medidas do componente P50 parecem ser robustas e insensíveis aos efeitos de diferenças no EEG de repouso bem conhecidas entre diferentes grupos clínicos, como, por exemplo, a diminuição da atividade alfa e o aumento das atividades delta e teta evidenciado no EEG de pacientes com esquizofrenia (Hetrick et al., 1996). Nenhum efeito da variação do estado de alerta (avaliado através da proporção de ondas beta no EEG) foi observado, quer sobre a amplitude do P50, quer sobre sua supressão, (Cardenas et al., 1997).

Durante o sono REM, o P50 de voluntários normais apresenta uma resposta suprimida que não difere significativamente daquela evocada em vigília (Kisley et al., 2001) e nos pacientes com esquizofrenia ele permanece alterado (Kisley et al., 2003b), permitindo que o PEA possa ser realizado nessa fase como uma alternativa ao exame em vigília. Por outro lado<sup>20-21</sup>, o sono não-REM parece melhorar o filtro sensorial P50 em pacientes com esquizofrenia (Griffith et al., 1993, 1995).

---

20 – Pacientes com esquizofrenia puderam dormir por 10 minutos, após registros basais, sob monitorização EEG, tendo ocorrido melhora transitória do P50 (por três minutos após o despertar), a qual se correlacionou com a profundidade do sono obtido e foi observada em todos os pacientes que entraram num estágio de sono de ondas lentas, mas não naqueles em que o sono permaneceu dessincronizado; contrariamente, os voluntários normais apresentaram uma leve e transitória piora da supressão com o despertar. Tais resultados levaram à sugestão de que os pacientes esquizofrênicos podem apresentar um defeito que torna um mecanismo neuronal crítico para o filtro sensorial disfuncionante após breve período de uso, embora esta atividade possa ser transitariamente restabelecida por um curto período de inatividade (Griffith et al., 1993), o que tem sido atribuído à transmissão mediada pelo receptor  $\alpha$ -7 nicotínico de acetilcolina (Griffith et al., 1998).

21 – Quando esquizofrênicos puderam dormir até alcançarem o sono REM, sendo acordados após o término do mesmo, nenhum deles amostrava melhora da supressão do P50. Quando os mesmos indivíduos foram submetidos a sono não-REM, permitindo que se atingisse o estágio 2 de profundidade, passaram a apresentar um P50 com melhor supressão. Tais resultados poderiam ser resultado da ressensibilização durante o sono não-REM, devido à inatividade colinérgica, dos receptores nicotínicos previamente dessensibilizados (Griffith et al., 1995).

## 5. A Neuromodulação do Filtro Sensorial P50

Estudos avaliando aspectos mais específicos da mediação química e da sua repercussão sobre o filtro sensorial em humanos são relativamente escassos, o que torna necessário, muitas vezes, procurar também por estudos em modelo animal (ratos e camundongos), que podem utilizar análogos do P50 (como o P13 ou o N40) ou, mais comumente, a inibição por pulso prévio (PPI). Cabe lembrar também que o substrato neural subjacente ao PPI e ao P50 parece ser em parte diferenciado, não sendo medidas completamente equivalentes (Bullock et al., 1997; Mintz et al., 1998; deBruin et al., 1999; Ellenbroek et al., 1999; Oranje et al., 1999b; Swerdlow et al., 2005) e que o P50 também não se correlaciona com a reação acústica (*acoustic startle*) em voluntários normais (Brenner et al., 2004).

Nesta sessão limitamo-nos aos estudos que usaram o P50 ou seus análogos em modelos animais. Resultados por PPI só foram relatados quando realizados em conjunto nos trabalhos com P50 ou o seu análogo.

### 5.1. Dopamina

A D-anfetamina (um agente simpaticomimético indireto) é capaz de provocar alterações do filtro sensorial, semelhantes àsquelas de pacientes com esquizofrenia, tanto em modelo humano (Light et al. 1999), quanto em modelo animal (de Bruin et al., 1999). Por outro lado, uma ausência de modulação com o uso de um agonista D2 e D3 foi documentada (Ellenbroek et al., 1999) e, além disso, a perda da supressão do P50 induzida pela anfetamina ocorre, em grande parte, por uma diminuição do S1 e não por um aumento do S2.

A combinação de haloperidol (um antagonista D2) e de quetamina (que bloqueia a ativação do receptor de NMDA), por sua vez alterou o P50 e a PPI de voluntários normais, sugerindo que uma atividade dopaminérgica reduzida possa levar a um filtro sensorial

alterado (Oranje et al., 2002b). A administração aguda, mas não crônica de clozapina consegue atenuar a perda da supressão auditiva provocada pela D-anfetamina em ratos (Joy et al., 2004).

Um estudo que administrou levodopa (precursora de dopamina) e bromocriptina<sup>22</sup> (um agonista dopaminérgico e antagonista fraco  $\alpha$ -adrenérgico) a voluntários normais mostrou que ambas as drogas diminuía as amplitudes S1 e S2 de maneira semelhante, fazendo com que não fosse observada alteração na supressão destes indivíduos (Oranje et al. 2004). Já a bupropiona (um inibidor da recaptação da dopamina) reduziu o filtro sensorial e a amplitude das ondas em ratos pelo paradigma do N40, um déficit só revertido com o uso conjunto de haloperidol e de nicotina (Siegel et al., 2005).

## 5.2. Glutamato

A quetamina (que bloqueia a ativação do receptor de NMDA) altera a PPI, mas não o PEA em ratos (de Bruim et al., 1999) e não provoca alterações significativas no P50 ou no PPI em humanos<sup>23</sup> (van Berckel et al., 1998; Duncan et al., 2001). O ácido quinurênico (um antagonista endógeno da glicina NMDA<sub>B</sub> e dos receptores  $\alpha$ -7 colinérgicos), que está aumentado em pacientes esquizofrênicos, poderia estar associado à piora do filtro sensorial; contudo, evidências experimentais sugerem que não, uma vez que o bloqueio total dos receptores NMDA pode levar ao distúrbio no filtro sensorial, mas um bloqueio parcial devido ao antagonismo da co-agonista glicina não provoca perda da supressão (Shepard et al., 2003).

---

22 – Um estudo com macacos *Rhesus* mostrou que a bromocriptina piora o filtro sensorial nos macacos jovens, mas não o altera nos macacos mais velhos, mostrando um efeito do envelhecimento neste aspecto da modulação do filtro sensorial destes animais (Liu et al., 2005).

23 – A quetamina, (0,3 mg/kg IV), em humanos saudáveis não alterou significativamente a PPI ou a supressão do P50, apesar de terem sido observadas algumas alterações de pensamento e de percepção visual nos voluntários (van Berckel et al., 1998).

### 5.3. Acetilcolina

Os pacientes esquizofrênicos freqüentemente fumam muito, sugerindo que a nicotina possa ser capaz de normalizar alguns déficits envolvidos na doença. De fato, a supressão do P50 melhora transitoriamente nestes pacientes após fumarem cigarros (Adler et al., 1993) e também quando familiares seus com o P50 alterado são tratados com goma de mascar contendo nicotina (Adler et al., 1992)<sup>24-25</sup>. O tabagismo crônico<sup>26</sup> em voluntários normais está relacionado à grande supressão do P50 (Crawford et al., 2002).

A supressão do P50 também foi inversamente correlacionada com escores de esquizotipia nos fumantes eventuais e nos não-fumantes, mas nos fumantes crônicos foi positivamente correlacionada com esquizotipia (Croft et al. 2004).

Em animais, o ABT418 (um agonista nicotínico) foi capaz de aumentar S1, bem como de melhorar a supressão, índices que se encontravam disfuncionais em dois modelos animais para o déficit de filtro sensorial auditivo (Stevens et al., 1997). Injeções de carbacol (um agonista de receptor colinérgico) no núcleo pedúnculo-pontino (PPN)<sup>27</sup> de ratos reduziu a amplitude do P13, um análogo animal do P50, de maneira dose e tempo dependente. Este efeito foi bloqueado ou reduzido pela administração prévia de escopolamina (um antagonista de receptores muscarínicos) (Teneud et al., 2000).

---

24 – Em um dos indivíduos a fisiostigmina (um inibidor da acetilcolinesterase) normalizou similarmente a supressão do P50.

25 – Novas evidências da associação entre o receptor  $\alpha 7$  e o tabagismo nos pacientes esquizofrênicos foram relatadas (De Luca et al., 2004).

26 – “Acredita-se que o efeito do fumo sobre o filtro sensorial P50 se deva à ação da nicotina sobre os receptores  $\alpha 7$ -colinérgicos, que são conhecidos por se dessensibilizarem com rapidez. Em modelo animal para o déficit de filtro sensorial, os antagonistas do receptor  $\alpha 7$ -colinérgico mostraram-se capazes de bloquear a supressão do P50. Postula-se que um mecanismo inibitório no hipocampo poderia envolver a estimulação nicotínica de interneurônios gabaérgicos, resultando numa diminuição da resposta a repetidos estímulos, além do que, a própria expressão do receptor  $\alpha 7$ -colinérgico poderia estar diminuída em tecido cerebral hipocampal de esquizofrênicos, como se pode evidenciar em estudos *postmortem*. Os receptores nicotínicos  $\alpha 7$  foram estudados com a técnica de ligação (*binding* com nicotina tritiada) tendo mostrado uma redução no número destes receptores no hipocampo de pacientes com esquizofrenia, que não aumentam em resposta ao uso de tabaco, como ocorre nos voluntários normais” (Breese et al., 2000).

27 – Acredita-se que, ao menos em parte, o P50 seja gerado pelo ramo colinérgico do sistema ativador colinérgico (Miyazato et al., 1996, 2000).

Além disso, estudos de ligação genética também mostraram uma associação entre uma região do cromossomo 15 e a presença de P50 alterado, a qual vem sendo atribuída a um gene candidato para o receptor  $\alpha 7$ -colinérgico (Leonard et al., 1996). Este receptor<sup>28-29</sup> tem sido cada vez mais associado ao funcionamento do filtro sensorial, especialmente através de estudos que utilizaram agonistas<sup>30</sup> mais específicos (Breese et al., 2000; Suemaru et al., 2004).

#### 5.4. Noradrenalina

Os receptores adrenérgicos<sup>31</sup> do tipo  $\alpha$  e  $\beta$ , assim como os receptores dopaminérgicos D1 foram implicados na modulação do filtro sensorial auditivo em modelo animal (Stevens et al., 1991). Além disso, o uso de ioimbina (um antagonista de receptores  $\alpha 2$ ), em animais (Stevens et al., 1993) e em humanos, na dose de 0,4mg/kg VO, mostrou que a droga é capaz de piorar transitoriamente a supressão do P50 (Adler et al., 1994).

Aumentando-se a transmissão noradrenérgica, através de um teste que provoca uma reação ao frio, ocorre piora da supressão em voluntários normais (Johnson e Adler, 1993).

---

28 – A deleção de 2bp no éxon 6 do gene para o  $\alpha 7$  colinérgico é um fator de risco para o déficit do filtro sensorial P50 (Raux et al., 2002); já um polimorfismo do gene que codifica o receptor  $\alpha 7$  foi protetor contra distúrbios do P50 (Houy et al., 2004). Segundo os autores deste último estudo isto ocorreria porque tal gene estaria em desequilíbrio de ligação com outros fatores causais para o déficit.

29 – O déficit de PPI induzido em ratos criados isolados reverteu após a utilização de um agonista seletivo  $\alpha 7$ -colinérgico (Cilia et al., 2005).

30 – Nem a metil-licaconitina (um antagonista do receptor  $\alpha 7$ ), nem a diidro- $\beta$ -eritroidina (um antagonista nicotínico  $\alpha 4$  e  $\beta 2$ ) tiveram qualquer efeito sobre o PPI. A nicotina bloqueia a piora de supressão induzida por apomorfina numa maneira dose dependente, mas não teve efeito naquela causada por fenciclidina (que bloqueia a ativação do receptor de NMDA) da PPI em ratos. A reversão pela nicotina da piora do PPI induzida por apomorfina foi eliminada pela mecamilamina, mas não pelo hexometônio, indicando envolvimento de receptores nicotínicos centrais. A metil-licacomitina, mas não a diidrobeta-eritroidina, bloqueia a reversão causada pela nicotina, sugerindo que a ação seja mesmo via receptor  $\alpha 7$  (Suemaru et al., 2004).

31 – Tanto a fentolamina (um antagonista  $\alpha$  seletivo) quanto o timolol (um antagonista  $\beta$  seletivo) puderam normalizar a supressão do filtro sensorial auditivo em ratos, ao diminuir a amplitude S2 que havia sido aumentada pela anfetamina. O SCH 23390 (um antagonista dos receptores dopaminérgicos D1) também normalizou o filtro, mas por elevar S1 que havia sido diminuída pela anfetamina. A sulpirida não reverteu as alterações induzidas pela anfetamina. Assim, os receptores adrenérgicos, tanto alfa como beta, parecem modular o filtro. Entretanto a maneira diferenciada com que produzem tal efeito sugerem que as drogas noradrenérgicas e dopaminérgicas atuem por mecanismos diferentes e, possivelmente, em diferentes regiões neuroanatômicas (Stevens et al., 1991).



É possível que a falha transitória na supressão do P50 esteja correlacionada a um estado dependente da atividade noradrenérgica<sup>32</sup>, mas que este mecanismo não seja o responsável pela falha de supressão mais persistente observada na esquizofrenia (Waldo et al., 1992).

Resultados obtidos em modelo animal<sup>33</sup> mostram que o P13 pode ser modulado pela ativação de sinapses inibitórias conhecidas (GABAérgicas e noradrenérgicas) no PPN, sugerindo que, ao menos em parte, o sinal seja gerado nesta estrutura (Miyazato et al., 1999). A perda da supressão por imobilização foi mimetizada pela injeção do agonista do receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 dexmedetomidina (DEX) no PPN e foi reduzida com a ioimbina. (Miyazato et al., 2000).

Especula-se que o efeito da imobilização possa ser, em parte, mediado via ativação do *locus coeruleus*<sup>34</sup> (pelo CRF), que manda projeções adrenérgicas  $\alpha$ -2 inibitórias até o PPN, o qual parece ser uma fonte proeminente dos potenciais P13 (Miyazato et al., 2000).

## 5.5. Serotonina

O papel dos receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT2 foi pesquisado em modelo animal com o N40. O DOI, 2,5-dimetóxi-4-iodoanfetamina (um agonista do receptor 5-HT2)

32 – Um estudo objetivando determinar se a acomodação, no tempo, à situação de registro afetaria a resposta à supressão do P50 registrou três PEA com 32 estímulos em voluntários normais e em pacientes esquizofrênicos, enquanto o metabólito noradrenérgico MHPG foi medido, antes e após os registros. Entre o primeiro e o terceiro bloco de registros os controles normais aumentaram a supressão do P50, o que se correlacionou ao decréscimo dos níveis de MHPG. Nenhum fenômeno similar foi encontrado nos pacientes com esquizofrenia, alguns dos quais apresentaram ainda uma piora posterior da supressão ao longo dos três blocos de registro (Waldo et al., 1992).

33 – O envolvimento do *locus coeruleus* na modulação neuroquímica do P13 em ratos foi estudado num trabalho onde se realizou microinjeções nesta estrutura e tanto o muscimol (um agonista GABAérgico) quanto a clonidina (um agonista pré-sináptico do receptor  $\alpha$ 2) mostraram-se capazes de reduzir a amplitude (S1) do P13 numa maneira dose-dependente. O efeito da clonidina sobre a amplitude foi bloqueado pelo pré-tratamento com ioimbina (um antagonista de receptores  $\alpha$ 2). Além disso, a supressão do P13 foi aumentada pela microinjeção de uma dose de muscimol ou de clonidina que não causou mudança na amplitude do potencial P13 gerado pelo estímulo condicionante (S1). Pelo contrário, microinjeções de ioimbina causaram perda da supressão do P13 (Miyazato et al., 1999).

34 – O envolvimento do *locus coeruleus* nos efeitos do estresse por imobilização (durante 60 minutos) também foi documentado, os potenciais P13 foram registrados em ratos e se mostraram diminuídos após a mobilização, diminuição da amplitude de S1 e perda da supressão durante os primeiros 30-40 min de imobilização. Os efeitos da imobilização foram reduzidos pelo pré-tratamento com ioimbina. A injeção do fator de liberação da corticotropina (CRF) no *locus coeruleus*, mas não injeções dorsais ou ventrais ao mesmo, induziram diminuição da amplitude do potencial P13 e perda da função de filtro, num padrão dose-dependente. O efeito da CRF foi bloqueado pelo uso de um antagonista do receptor para o CRF, o CRF alfa-hélice, também conhecido como  $\alpha$ -h-CRF (Miyazato et al., 2000).

e a quetanserina (um antagonista do receptor 5-HT<sub>2</sub>) foram administrados sistemicamente. A quetanserina diminui a supressão do N40 num modo dose dependente. A DOI, por sua vez, foi capaz de melhorar o filtro sensorial, neste modelo e também de antagonizar a disfunção do filtro sensorial induzida pela administração de anfetamina, de maneira dose dependente. Avaliados conjuntamente, estes resultados indicam um possível papel para os receptores 5-HT<sub>2</sub> na modulação do filtro sensorial (Johnson et al., 1998).

A hipótese de que o bloqueio do receptor 5-HT<sub>3</sub> pela clozapina poderia ser responsável pela melhora da supressão em pacientes esquizofrênicos que usam esta medicação foi avaliada pela administração de ondansetron (um antagonista seletivo do receptor 5-HT<sub>3</sub>) 16 mg VO a pacientes esquizofrênicos medicados, o qual foi capaz de melhorar a supressão do P50 (Adler et al., 2005). Da mesma forma o tropisetron (outro antagonista seletivo 5-HT<sub>3</sub>) foi capaz de melhorar a supressão do P50 em pacientes com esquizofrenia (Koike et al., 2005) e também a supressão em modelo animal com camundongos DBA/2, que são deficientes na supressão do análogo do P50, o P20-N40 (Hashimoto et al., 2005).

## **5.6. GABA**

Tanto o CGP35348 como o CGP46381 (antagonistas do receptor GABA<sub>B</sub>), quando administrados intracerebroventricularmente provocaram uma diminuição da filtração de estímulos no hipocampo (Hershman et al., 1995). Acredita-se que os receptores GABA<sub>B</sub> poderiam controlar a liberação de glutamato a partir das vias excitatórias do hipocampo, modulando o filtro sensorial (Hershman et al., 1995). Também já se propôs que um mecanismo inibitório no hipocampo possa envolver a estimulação nicotínica de interneurônios GABAérgicos, resultando numa diminuição da resposta a repetidos estímulos (Flach et al., 1996). Diazepam em ratos aumenta a latência do P18 e do P30 (Jongsma et al.,

2000), porém um estudo avaliando o efeito do diazepam sobre o filtro sensorial em humanos não mostrou qualquer alteração em voluntários saudáveis (van Luijtelaar et al., 2003).

### **5.7. Adenosina**

Recentemente um novo modelo fisiopatológico para a esquizofrenia foi proposto pelo nosso grupo de pesquisa, o de que uma hipofunção adenosinérgica possa estar correlacionada à esquizofrenia (Lara e Souza 2000, 2001). Neste sentido documentamos (num estudo anexado ao final desta tese) que voluntários normais sob efeito de teofilina (um antagonista não-seletivo, A1 e A2, dos receptores de adenosina) perdem a capacidade de supressão do P50 de maneira muito semelhante àquela registrada nos pacientes com esquizofrenia (Ghisolfi et al., 2002). Um estudo com a PPI e *startle* em camundongos também mostrou que ambas as medidas estão alteradas em camundongos *knock-out*, que não expressam nenhum dos dois alelos, para o receptor A2A (Wang et al., 2003). Por outro lado, num ensaio clínico duplo cego e randomizado também conduzido pelo nosso grupo, a administração de alopurinol (um inibidor da xantina oxidase), que supostamente reforçaria o tônus adenosinérgico, não conseguiu reverter o déficit inibitório encontrado em pacientes com esquizofrenia refratária, apesar de haver promovido melhora clínica (Brunstein et al., 2004).

## **iv – OBJETIVOS DO TRABALHO**

Entende-se que o estudo do filtro sensorial seja importante e se justifique por se tratar de um fenômeno cerebral – com esta designação pretende-se deixar claro que se está considerando suas repercussões neurais e psíquicas – que é fundamental para o adequado funcionamento do sistema nervoso central. Ao que tudo indica, o filtro sensorial é modulado de modo complexo por diversos mediadores químicos. A perda da supressão do P50 pode se constituir em fator de risco e estar associado a diversas patologias neuropsiquiátricas, como

um marcador de dano ou mesmo de vulnerabilidade. A avaliação do P50 pode ser útil no estudo da modulação farmacológica do sistema nervoso central, especialmente no que tange aos processos inibitórios característicos do filtro sensorial.

Em primeiro lugar, pretendemos sedimentar a metodologia experimental do P50 em nosso grupo de pesquisa, replicando alguns trabalhos considerados basilares. Além disso, temos o objetivo de estudar o filtro sensorial em diversas condições neuropsiquiátricas ainda não avaliadas.

Pretende-se também dar continuidade ao estudo da modulação do filtro sensorial P50 por adenosina em humanos, o qual foi originalmente iniciado pelo nosso grupo, e já iniciado com a avaliação dos efeitos da teofilina (um antagonista não seletivo dos receptores de adenosina) sobre o P50. Neste intuito, objetiva-se agora ampliar tal estudo, com a avaliação dos efeitos da cafeína sobre o filtro sensorial P50 em voluntários saudáveis.

Assim, a parte experimental desta tese, que corresponde à Parte II, tem como objetivos específicos principais:

- 1) Replicar as avaliações de filtro sensorial P50 em alguns transtornos neuropsiquiátricos onde ela já está relativamente bem estabelecida, mais especificamente na Esquizofrenia, no Transtorno de Estresse Pós-Traumático e na Doença de Parkinson.

- 2) Ampliar a avaliação do filtro sensorial P50 em condições onde ele ainda não foi avaliado, como no Transtorno de Pânico, no Transtorno Obsessivo-Compulsivo e na Doença de Machado-Joseph.

- 3) Avaliar os efeitos da administração de diversas doses de cafeína em voluntários saudáveis na modulação do filtro sensorial P50.

## Parte II

A segunda parte desta tese está estruturada sob a forma de capítulos, que correspondem, cada um deles, a um trabalho experimental distinto já publicado, ou em avaliação, por periódico internacional e que se enquadram dentro de três subdivisões, como descrevemos a seguir (Obs: os mesmos poderão – alguns desde já, outros em breve – ser encontrados em revistas indexadas pelo PubMed):

### II-1. Estudo do Filtro Sensorial P50 em Doenças Neurológicas

#### **Artigo 1** – Doença de Machado-Joseph

Artigo: *Altered P50 Sensory gating in Machado-Joseph Disease.*

Autores: Eduardo S. Ghisolfi, Gustavo H. B. Maegawa, Jefferson Becker, Ana Paula Zanardo, Ivo M. Strimitzer Jr., Alexandre S. Prokopiuk, Maria Luiza Pereira, Thiago Carvalho, Laura B. Jardim e Diogo R. Lara.

Publicado pelo periódico *Clinical Neurophysiology* em 2004.

#### **Artigo 2** – Doença de Parkinson

Artigo: *Impaired P50 Sensory Gating in Parkinson Disease: A replication Study Including Naïve Subjects.*

Autores: Eduardo S. Ghisolfi, Daniele Fricke, Alice Shuch, Jefferson Becker, Carlos Rieder e Diogo R. Lara.

Está em processo de submissão para publicação.

## **II-2. Estudo do Filtro Sensorial P50 em Transtornos Psiquiátricos**

### **Artigo 3** – Transtorno de Estresse Pós-Traumático

Artigo: *Altered P50 Sensory Gating in Post-traumatic Stress Disorder Secondary to Urban Violence.*

Autores: Eduardo S. Ghisolfi, Regina Margis, Jefferson Becker, Ana Paula Zanardo, Ivo M. Strimitzer Jr. e Diogo R. Lara.

Publicado pelo periódico *International Journal of Psychophysiology*, em 2004.

### **Artigo 4** – Transtorno de Pânico

Artigo: *P50 Sensory Gating in Panic Disorder.*

Autores: Eduardo S. Ghisolfi, Elizeth Heldt, Ana Paula Zanardo, Ivo M. Strimitzer Jr., Alexandre S. Prokopiuk, Jefferson Becker, Aristides V. Cordioli, Gisele G. Manfro e Diogo R. Lara.

Publicado pelo periódico *Journal of Psychiatric Research*, em 2006.

### **Artigo 5** – Transtorno Obsessivo-Compulsivo

Artigo: *Reduced P50 Sensory Gating in Obsessive Compulsive Disorder.*

Autores: Eduardo S. Ghisolfi, Marcelo Basso de Souza, Ana Paula Zanardo, Ivo M. Strimitzer Jr., Alexandre S. Prokopiuk, Jefferson Becker, Gisele G. Manfro, Aristides V. Cordioli e Diogo R. Lara.

Está em processo de submissão para publicação.

### **II-3. Estudo da Modulação do Filtro Sensorial P50 pelo Bloqueio de Receptores de Adenosina em Voluntários Saudáveis.**

#### **Artigo 6 – Cafeína**

Artigo: *Caffeine Modulates P50 Auditory Sensory Gating in Healthy Subjects.*

Autores: Eduardo S. Ghisolfi, Alice Schuch, Ivo M. Strimitzer Jr., Gustavo Luersen, Fabíola F. Martins, Fernanda L. P. Ramos, Jefferson Becker e Diogo R. Lara.

Publicado pelo periódico *European Neuropsychopharmacology*, em 2006.

#### **Artigo 7 – Lateralização do Filtro Sensorial por Metil-Xantinas**

Artigo: *Asymmetry of P50 Sensory Gating with Caffeine and Theophylline: A Reanalysis Study.*

Autores: Eduardo S. Ghisolfi, Alice Schuch, Ivo M. Strimitzer Jr., Gustavo Luersen, Fabíola F. Martins, Fernanda L. P. Ramos, Alexandre S. Prokopiuk, João A. Ehlers, Jefferson Becker e Diogo R. Lara.

Está em processo de submissão para publicação.

## Parte III

### DISCUSSÃO

#### 1. Sobre a perda da supressão do filtro sensorial nos transtornos neurológicos e psiquiátricos estudados

Para esta discussão, compilamos os resultados principais em uma tabela, com o intuito de comparar qualitativamente os parâmetros que fazem parte do estudo do filtro sensorial pelo paradigma do P50 (Tabela 1).

**Tabela 1. Avaliação comparativa dos parâmetros utilizados nos estudos de Filtro Sensorial P50 nas diversas patologias neuropsiquiátricas avaliadas nesta tese.**

Patologia	Maior número utilizado	Razão do P50	Amplitudes S1 (condicionante)	Amplitudes S2 (teste)	Latência
Esquizofrenia (ESQ)	28	↑	(↓)	↑	~
Doença de Machado-Joseph (DMJ)	12	↑	~	↑	↑
Doença de Parkinson (PK)	36	↑	~	↑	~
Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT)	13	↑	(↓)	↑	~
Transtorno de Pânico (TP)	28	↑	(↑)	↑	~
Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC)	15	↑	(↓)	(↑)	~

Legenda: ↑ = aumentado, ↓ = diminuído, ~ = semelhante, ( ) = tendência, mas sem significância estatística ( $p < 0.05$ ). Todos os parâmetros são comparados em cada estudo com os do grupo controle formado por voluntários normais.



Da observação da tabela pode-se perceber que todas as patologias estudadas mostraram uma razão do P50 aumentada, em outras palavras, que elas se caracterizam por uma perda da supressão, que em geral está associada a um aumento da amplitude S2 (teste).

Pode-se inferir, então, que uma disfunção do filtro sensorial, medida pelo paradigma do duplo clique para o P50, seja bem mais prevalente do que se imaginava no início da sua utilização na pesquisa neurobiológica, quando ela era associada de modo estreito com a esquizofrenia (Adler et al., 1982). De fato, a falha em suprimir o P50 continua sendo uma característica muito marcante na esquizofrenia, mas não mais se pode desconhecer que outras condições clínicas mostrem alterações semelhantes.

Nesta tese foi possível replicar o déficit de supressão do P50 visto em pacientes com esquizofrenia, com doença de Parkinson e naqueles que apresentam transtorno de estresse pós-traumático, bem como se pôde comprovar o fenômeno de supressão nos voluntários normais de pesquisa.

Além disso, os resultados que documentam a perda de supressão do filtro sensorial P50 foram ampliados para outras condições neurológicas e psiquiátricas, mais especificamente a doença de Machado-Joseph, uma ataxia cerebelar (Ghisolfi et al., 2004b), e dois importantes e prevalentes transtornos de ansiedade, o transtorno de pânico e o transtorno obsessivo-compulsivo.

O achado de alterações do P50 na doença de Machado-Joseph – assim como nas doenças de Parkinson e de Alzheimer – reforça a idéia de que doenças neurodegenerativas de etiologias diversas podem comprometer a capacidade de filtro sensorial. Esse tipo de alteração tem sido ainda pouco enfatizado no estudo dessas doenças neurodegenerativas, talvez por que essas características neuro-sensoriais sejam de difícil avaliação na rotina clínica, e também pelo fato de que o exame apresenta baixa reprodutibilidade para um mesmo indivíduo, embora seja bastante bom na discriminação entre grupos.

Quando iniciamos estes estudos ainda não havia na literatura nenhum resultado mostrando que pacientes com transtorno de pânico apresentassem alterações do filtro sensorial. Ao longo do desenvolvimento dos nossos trabalhos, independentemente, foi relatado que esses pacientes apresentam alterações da PPI (Ludewig et al., 2002), um outro paradigma para avaliação do filtro sensorial, que não parece ser completamente superponível ao P50 (Bullock et al., 1997; Mintz et al., 1998; deBruin et al., 1999; Ellenbroek et al., 1999; Oranje et al., 1999; Swerdlow et al., 2005). Em conjunto com os da presente tese, esses resultados corroboram a idéia de que a disfunção do filtro sensorial seja um fenômeno mais comum e talvez mais importante na patofisiologia desse transtorno. Os pacientes com transtorno do pânico apresentam dificuldades próprias em desprezar estímulos irrelevantes em relação ao próprio corpo, como, por exemplo, alterações leves de sudorese, da pulsação e da ventilação. É possível especular que essas características clínicas estejam relacionadas com as alterações do filtro sensorial observadas nesses pacientes.

De modo semelhante, o TOC cada vez mais tem sido associado com alterações de filtro sensorial, que podem também estar ligadas à dificuldade dos pacientes em desconsiderar estímulos externos e internos. Muito recentemente também foi relatada uma disfunção de filtro sensorial nestes pacientes, estudada com o uso da PPI (Hoenig et al., 2005).

De modo geral as alterações no filtro sensorial P50 são mais concordantes do que discordantes. Parece que a disfunção é fenotipicamente semelhante em grande parte das condições estudadas (exceto, talvez, por um possível aumento de S1 em alguns transtornos de ansiedade). No entanto, sua natureza na origem pode ser amplamente diversa, tanto em função de diferenças na regulação neuroquímica quanto nas estruturas mais finas dos circuitos neuronais envolvidos com os fenômenos inibitórios cruciais para o filtro sensorial. Assim, a perda de supressão em várias condições clínicas não garante que a sua patofisiologia subjacente seja sempre da mesma natureza. Por exemplo, em algumas doenças um

componente estrutural pode ser mais importante, enquanto em outras, alterações neuroquímicas podem preponderar. Por sua vez, diversos tipos de alterações estruturais e neuroquímicas podem convergir para um mesmo déficit no filtro sensorial.

É preciso ponderar ainda que, em algumas dessas condições clínicas, a supressão do P50 poderia representar um marcador de traço e em outras, um marcador de estado. Por exemplo, na esquizofrenia, a perda da supressão poderia ser vista como traço, já que é consistentemente vista em cerca da metade dos familiares hígidos em primeiro grau de pacientes com a doença (Waldo et al., 1988) e que também pode ser identificada em condições associadas, como o transtorno de personalidade esquizotípica (Cadenhead et al., 2000). Diversamente, em outras situações clínicas, ele poderia representar principalmente uma alteração de estado (especulamos que este poderia ser o caso, por exemplo, na doença de Parkinson, transtorno de pânico, ou no transtorno de estresse pós-traumático). Estudos futuros, avaliando familiares e grupos de risco para estas doenças, poderão nos ajudar a compreender mais este aspecto dos distúrbios em que o filtro sensorial está disfuncionante.

## **2. Sobre a Modulação do Filtro Sensorial P50 por Antagonistas dos Receptores de Adenosina**

Em nosso laboratório avaliamos o filtro sensorial P50 em indivíduos normais antes e após o tratamento com duas metil-xantinas, a teofilina (Ghisolfi et al., 2002) e a cafeína (Ghisolfi et al., 2005). Ambas são antagonistas não-seletivos de adenosina, possuindo ações sobre os receptores  $A_1$  e  $A_{2A}$  (Fredholm et al., 1999).

Nos dois casos se observou que a supressão era normal no grupo de voluntários na avaliação basal, pré-tratamento, e que houve uma perda da supressão do P50 que foi mais

pronunciada cerca de 30 minutos após a administração dos fármacos, o que coincide com o pico esperado de concentração plasmática das drogas utilizadas (Fredholm et al., 1999).

No caso da teofilina, embora a amostra fosse menor, foi possível atribuir com clareza a alteração de supressão a um aumento de S2 e a uma diminuição de S1, ocorrendo simultaneamente. Embora os valores amostrados no estudo da cafeína não tenham atingido significância estatística para as amplitudes, é improvável que o efeito das duas drogas seja de natureza diferente, até mesmo porque a cafeína é convertida em teofilina no cérebro, e também periféricamente (Fredholm et al., 1999).

A lateralização da supressão (S1/S2 maiores à direita do que à esquerda) foi mais significativa nas primeiras medidas do PEA, logo após a ingestão da droga. Esse padrão pode ser devido ao fato de que a perda de supressão ocorre mais rapidamente nas estruturas do hemisfério direito do que no esquerdo. A piora mais pronunciada da supressão ocorre ligeiramente mais tarde, por volta de 30 minutos, quando a perda da supressão normal parece ser mais simétrica.

Sendo assim temos evidências robustas a partir de dois ensaios clínicos cruzados, duplo-cegos, comparados com placebo – um deles com múltiplas doses – de que o bloqueio dos receptores de adenosina, causando uma diminuição transitória do tônus inibitório exercido pela adenosina, é capaz de provocar a perda da supressão normal do potencial evocado auditivo pelo paradigma do duplo clique para o P50. Além disso, as evidências apontam que este processo possa acometer o cérebro de maneira assimétrica, pelo menos transitoriamente. Futuros estudos deverão ser realizados para entender qual poderia ser o significado fisiológico, ou patológico, da alteração de lateralização provocada pelo bloqueio adenosinérgico.

### 3. Sobre a Natureza do Filtro Sensorial P50

Os resultados experimentais obtidos ao longo desta tese reforçam a idéia de que os distúrbios do filtro sensorial possam estar presentes num amplo espectro de transtornos neuropsiquiátricos. Desta forma a disfunção de filtro sensorial tanto poderia ser uma condição subjacente às doenças quanto ser provocada pelas mesmas.

Podemos argumentar que uma disfunção herdada no filtro sensorial poderia predispor um indivíduo ao desenvolvimento de um transtorno mental. Quando pensamos nos *pedigrees* de famílias afetadas pela esquizofrenia e observamos a prevalência de casos de familiares com pobre supressão do P50, notamos que, muitas vezes, a disfunção existe previamente e que algumas pessoas irão desenvolver a doença e outras não.

A disfunção do filtro sensorial, por si só, não determina, até onde sabemos no presente, qualquer doença mental. Ela precisaria estar associada a outras características, a outras diáteses. Sendo assim, um déficit de filtro sensorial pode ser um fator de risco, uma diátese, predispondo ao desenvolvimento de uma patologia, que poderia ocorrer na concomitância de uma combinação de outros fatores de risco ou agentes desencadeantes.

Por outro lado, é possível que uma disfunção do filtro sensorial, como a que é medida pelo paradigma do P50, possa ser um marcador de uma doença que já está em curso, mas que ainda não se manifestou de modo pleno. A disfunção poderia ser uma consequência de um processo neurodegenerativo ou desenvolvimental anormal e não uma causa dos mesmos.

A idéia de que uma supressão pobre do P50 corresponda a uma diátese é coerente com a de que o filtro sensorial tenha como função fisiológica intrínseca a seleção dos estímulos que deverão deixar de excitar o sistema nervoso central, evitando a sobrecarga do sistema, quando pensamos nele como um processo inibitório protetor.

Um déficit inibitório deste tipo, presente em tantas condições clínicas, sugere que, de alguma forma, ele possa trazer vantagens adaptativas, para o indivíduo, ou mesmo para a espécie, mesmo quando associado a um funcionamento mental considerado patológico.

Muitas pessoas usam diariamente, ao longo de toda a sua vida, bebidas e alimentos que contêm cafeína, o que pode ocasionar uma perda transitória de supressão do filtro sensorial. Isto pode ser entendido como um indício de que a perda de supressão não seja necessariamente ruim ou deletéria para o funcionamento do indivíduo. Este entendimento é limitado, já que se trata de uma disfunção provocada farmacologicamente, e que pode diferir significativamente daquela que ocorre naturalmente na manifestação de muitas doenças mentais, especialmente se a modificação induzida pela droga não for completamente equivalente a alterações microanatômicas, nos circuitos neuronais responsáveis pelo filtro sensorial. Por outro lado, cafeína e teofilina podem induzir sintomas de ansiedade, deflagrar um ataque de pânico e até psicose (Fredholm et al., 1999).

É possível que um déficit inibitório favoreça processos excitatórios que, de algum modo, sejam interessantes, por promover respostas mais rápidas, não-inibidas, tanto em termos comportamentais quanto de atividade cognitiva. Processos desinibidos poderiam favorecer o desenvolvimento de estruturas de pensamento não-habituais, talvez incrementando a criatividade ou simplesmente dotando o aparelho psíquico de maior capacidade de processamento cognitivo.

É comum o uso de substâncias com propriedades psicoativas de modo recreacional (como muitas drogas de abuso) ou mesmo por força do hábito (como é o caso das bebidas e alimentos que contêm cafeína). Claramente essas substâncias ativam circuitos cerebrais associados ao prazer e ao bem estar (efeito positivo), e sua abstinência pode provocar sensações aversivas (efeito negativo). Por outro lado, a maioria das drogas de abuso avaliadas de acordo com o paradigma do P50 provocaram perda da supressão. É possível que a redução

do filtro sensorial faça parte dos efeitos buscados com o uso de SPA. Dessa forma, o intenso uso que se faz de substâncias que contêm metil-xantinas (o café contém cafeína; os chás contêm teínas; o chocolate, teobromina; o chimarrão, as três) poderia então estar ligado também à busca de uma abertura do filtro sensorial. Um contra-argumento a esta hipótese é o de que a nicotina, por sua vez, promove um aumento (uma normalização) da supressão, talvez buscando um fechamento do filtro sensorial. Por outro lado, deve-se considerar também a possibilidade de que os efeitos das drogas sobre o filtro sensorial possam ser fenômenos paralelos e que não condicionem, obrigatoriamente, o uso de SPA, ou pelo menos, não o uso de todas delas.

Uma vez que capacidade operacional e funcional do cérebro depende do equilíbrio entre os processos inibitórios e excitatórios, um forte desequilíbrio para qualquer dos lados pode levar a uma disfunção. Talvez o paradigma do P50 seja justamente uma medida do equilíbrio entre esses processos. Sendo assim, as pessoas com supressão forte (filtro fechado) poderiam desejar diminuí-la (abrindo o filtro) e as pessoas com supressão fraca (filtro aberto) poderiam desejar aumentá-la (fechando o filtro). Estas podem também evitar usar substâncias que piorem a supressão já reduzida (que fosse abrir ainda mais o filtro). Essa proposta é corroborada pelo fato de que pessoas que usam pouca quantidade de xantinas apresentaram menor supressão do P50 (Ghisolfi et al, 2005). De certa forma estaríamos todos buscando um filtro sensorial ideal, talvez para otimizar o funcionamento cognitivo.

De um modo geral, observamos que: i) há um déficit de filtro sensorial em num amplo espectro de doenças neuropsiquiátricas; ii) o uso de muitas substâncias psicoativas causa perda da supressão; iii) muitas outras drogas que são capazes de interferir na regulação de importantes sistemas de neurotransmissão (dopamina, acetilcolina, noradrenalina, serotonina e GABA) – e também na modulação por adenosina – provocam a perda da supressão; iv)

pouquíssimas substâncias reconhecidamente melhoram a supressão do P50 (clozapina, nicotina e antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub> de serotonina).

Em face destes elementos, concluímos que é muito mais fácil abrir (desarmar) o filtro sensorial do que fechá-lo (corrigí-lo). Isto parece estar em pleno acordo com a segunda lei da termodinâmica (que tem sido cada vez mais utilizada como um princípio científico geral e não apenas como uma lei específica para a termodinâmica), a qual afirma que as transformações costumam se processar num sentido que está sempre de acordo com o aumento da entropia, a menos que seja fornecida energia ao sistema. Assim, quando alterações ocorrem espontaneamente, a tendência é que provoquem um aumento da desorganização do sistema, em outras palavras, que é muito mais fácil desarrumar do que organizar, ajustar.

O SNC deve manter-se em funcionamento estável, trocando informações com o meio externo. Para isto ele deve ser capaz de filtrar as informações, deixando de fora (*gating out*) os estímulos repetitivos (em função da sua nocividade, por hiperestimulação do SNC, ou mesmo da sua irrelevância, por não agregar informações novas) e favorecendo (*gating in*) os estímulos relevantes (aqueles que não são repetitivos, que não sobrecarregam as estruturas de processamento cognitivo, e, principalmente os estímulos que são novos, e que podem ser de extrema valia para a sobrevivência num ambiente que é muitas vezes hostil e ameaçador).

Na esquizofrenia, a disfunção de filtro é mais comum nos pacientes desorganizados do que nos paranóides (Boutros et al, 1991b). É possível hipotetizar que os desorganizados falhem, por insuficiência, na sua função de *gating out*, enquanto que os paranóides talvez falhem em decorrência do hiperfuncionamento do *gating in*.

Neste ponto, é preciso ressaltar que a grande maioria dos experimentos encontrados na literatura e que todos os trabalhos que fazem parte desta tese são fundamentados em um paradigma que avalia essencialmente a capacidade de excluir estímulos (*gating out*). Não sabemos, no presente, como as várias condições neurológicas e psiquiátricas aqui estudadas



ou discutidas poderiam se comportar quanto à sua capacidade de inclusão de estímulos (*gating in*). Também pouco se sabe sobre como a cafeína e as outras drogas poderiam modular este aspecto do filtro sensorial.

Ainda não se sabe com precisão como são os processos cerebrais envolvidos na geração e na supressão do P50. Evidências apontam estruturas como o núcleo pedúnculo-pontino, a formação reticular, o hipocampo e o córtex parieto-temporal como importantes regiões envolvidas na sua modulação. É bem verdade que não conhecemos o circuito por completo, mas isso não ocorre apenas com o filtro sensorial, já que também ainda não conhecemos por completo o funcionamento da memória, da consciência, das emoções e de tantas outras características do cérebro humano.

De qualquer forma, não se pode negar a existência desta importante função de filtro sensorial. E nem podemos mais desconhecer que a sua disfunção aparece numa variedade de transtornos psiquiátricos e de doenças neurológicas. Adicionalmente parece claro que a adenosina, considerada o neuromodulador mais importante do SNC, também esteja envolvida, como se depreende dos efeitos da cafeína e da teofilina sobre o filtro sensorial P50. Aspectos novos apareceram neste trabalho, como uma possível assimetria do efeito da perda da supressão do P50 causada por estas duas drogas. Outra contribuição destes estudos é a de evidenciar que o uso de metil-xantinas, que é muito freqüente na alimentação usual, pode ser um viés importante para os estudos que avaliam o filtro sensorial pelo paradigma do P50.

**(Referências utilizadas nas partes I e III desta tese)**

- Adler LE, Pachtman E, Franks RD, Pecevich M, Waldo MC, Freedman R. Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1982; 17:639-54.
- Adler LE, Gerhardt GA, Franks R, Baker N, Nagamoto H, Drebing C, Freedman R. Sensory physiology and catecholamines in schizophrenia and mania. *Psychiatry Res.* 1990; 31:297-309. [1990a]
- Adler LE, Waldo MC, Tatcher A, Cawthra E, Baker N, Freedman R. Lack of relationship of auditory gating defects to negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1990; 3:131-8. [1990b]
- Adler LE, Hoffer LJ, Griffith J, Waldo MC, Freedman R. Normalization by nicotine of deficient auditory sensory gating in the relatives of schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1992; 32:607-16.
- Adler LE, Hoffer LD, Wiser A, Freedman R. Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993; 150:1856-61.
- Adler LE, Hoffer L, Nagamoto HT, Waldo MC, Kisley MA, Giffith JM. Yohimbine impairs P50 auditory sensory gating in normal subjects. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10:249-57.
- Adler LE, Freedman R, Ross RG, Olincy A, Waldo MC. Elementary phenotypes in the neurobiological and genetic study of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46:8-18.
- Adler LE, Olincy A, Cawthra E, Hoffer M, Nagamoto HT, Amass L, Freedman R. Reversal of diminished inhibitory sensory gating in cocaine addicts by a nicotinic holinergic mechanism. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24:671-9.

- Adler LE, Olincy A, Cawthra EM, McRae KA, Harris JG, Nagamoto HT, Waldo MC, Hall MH, Bowles A, Woodward L, Ross RG, Freedman R. Varied effects of atypical neuroleptics on P50 auditory gating in schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1822-8.
- Adler LE, Cawthra EM, Donovan KA, Harris JG, Nagamoto HT, Olincy A, Waldo MC. Improved p50 auditory gating with ondansetron in medicated schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 2005; 162:386-8.
- Ambrosini A, De Pasqua V, Afra J, Sandor PS, Schoenen J. Reduced gating of middle-latency auditory evoked potentials (P50) in migraine patients: another indication of abnormal sensory processing? *Neurosci Lett* 2001; 306:132-4.
- Arango C, Summerfelt A, Buchanan RW. Olanzapine effects on auditory sensory gating in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160:2066-8.
- Arciniegas D, Adler L, Topkoff J, Cawthra E, Filley CM, Reite M. Attention and memory dysfunction after traumatic brain injury: cholinergic mechanisms, sensory gating, and a hypothesis for further investigation. *Brain Inj.* 1999; 13:1-13.
- Arciniegas D, Olincy A, Topkoff J, McRae K, Cawthra E, Filley CM, Reite M, Adler LE. Impaired auditory gating and P50 nonsuppression following traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2000; 12:77-85.
- Arciniegas D, Topkoff J, Rojas DC, Sheeder J, Teale P, Young DA, Sandberg, Reite M, Adler LE. Reduced Hippocampal volume in association with p50 nonsuppression following traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosc.* 2001; 13:213-21.
- Arnfred SM, Chen AC, Glenthøj BY, Hemmingsen RP. Normal p50 gating in unmedicated schizophrenia outpatients. *Am J Psychiatry* 2003; 160:2236-8.

- Arnfred SM, Chen AC. Exploration of somatosensory P50 gating in schizophrenia spectrum patients: reduced P50 amplitude correlates to social anhedonia. *Psychiatry Res.* 2004; 125:147-60.
- Baker N, Adler LE, Franks RD, Waldo M, Berry S, Nagamoto H, Muckle A, Freedman R. Neurophysiological assessment of sensory gating in psychiatric inpatients: comparison between schizophrenia and other diagnoses. *Biol Psychiatry* 1987; 22:603-17.
- Baker NJ, Staunton M, Adler LE, Gerhardt GA, Drebing C, Waldo M, Nagamoto H, Freedman R. Sensory gating deficits in psychiatric inpatients: relation to catecholamine metabolites in different diagnostic groups. *Biol Psychiatry* 1990; 27:519-28.
- Becker J, Gomes I, da Silva F<sup>o</sup> HF, Schuch A, Ramos FLP, Ghisolfi ES, Ehlers JAC, Nora DB, Lara DR, da Costa JC. Geradores do P50: Estudo com Pacientes Epilépticos Submetidos à Amígdala-hipocampectomia. *J Epilepsy Clinical Neurophysiol.* 2005; 11:123-126.
- Boutros NN, Overall J, Zouridakis G. Test-retest reliability of the P50 mid-latency auditory evoked response. *Psychiatry Res.* 1991; 39:181-92. [1991a]
- Boutros NN, Zouridakis G, Overall J. Replication and extension of P50 findings in schizophrenia. *Clin Electroencephalogr* 1991; 22:40-5. [1991b]
- Boutros N, Zouridakis G, Rustin T, Peabody C, Warner D. The P50 component of the auditory evoked potential and subtypes of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1993; 47:243-54.
- Boutros NN, Uretsky N, Berntson G, Bornstein R. Effects of cocaine on sensory inhibition in rats: preliminary data. *Biol Psychiatry* 1994; 36:242-8.
- Boutros NN, Torello MW, Burns EM, Wu SC, Nasrallah HA. Evoked potentials in subjects at risk for Alzheimer's disease. *Psychiatry Res.* 1995; 57:57-63. [1995a]

- Boutros NN, Torello MW, Barker BA, Tueting PA, Wu SC, Nasrallah HA. The P50 evoked potential component and mismatch detection in normal volunteers: implications for the study of sensory gating. *Psychiatry Res.* 1995; 57:83-8. [1995b]
- Boutros NN, Bonnet KA, Millana R, Liu J. A parametric study of the N40 auditory evoked response in rats. *Biol Psychiatry* 1997; 42:1051-9.
- Boutros NN, Kwan SW. Test-retest reliability of the rat N40 auditory evoked response: preliminary data. *Psychiatry Res.* 1998; 81:269-76.
- Boutros NN, Belger A, Campbell D, D'Souza C, Krystal J. Comparison of four components of sensory gating in schizophrenia and normal subjects: a preliminary report. *Psychiatry Res.* 1999; 88:119-30. [1999a]
- Boutros NN, Belger A. Midlatency evoked potentials attenuation and augmentation reflect different aspects of sensory gating. *Biol Psychiatry* 1999; 45:917-22. [1999b]
- Boutros NN, Reid MC, Petrakis I, Campbell D, Torello M, Krystal J. Similarities in the disturbances in cortical information processing in alcoholism and aging: a pilot evoked potential study. *Int Psychogeriatr.* 2000; 12:513-25. [2000a]
- Boutros N, Campbell D, Petrakis I, Krystal J, Caporale M, Kosten T. Cocaine use and the mid-latency auditory evoked responses. *Psychiatry Res.* 2000; 96:117-26. [2000b]
- Boutros NN, Gelernter J, Gooding DC, Cubells J, Young A, Krystal JH, Kosten T. Sensory gating and psychosis vulnerability in cocaine-dependent individuals: preliminary data. *Biol Psychiatry* 2002; 51:683-6.
- Boutros NN, Korzyukov O, Jansen B, Feingold A, Bell M. Sensory gating deficits during the mid-latency phase of information processing in medicated schizophrenia patients. *Psychiatry Res.* 2004; 126:203-15.

- Braff DL, Geyer MA. Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry*. 1990; 47:181-8.
- Braff DL. Psychophysiological and information-processing approaches to schizophrenia. In Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS. *Neurobiology of Mental Illness*. Chapter 21. Oxford University Press, Oxford 1999.
- Breese CR, Lee MJ, Adams CE, Sullivan B, Logel J, Gillen KM, Marks MJ, Collins AC, Leonard S. Abnormal regulation of high affinity nicotinic receptors in subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 23:351-64.
- Brenner CA, Edwards CR, Carroll CA, Kieffaber PD, Hetrick WP. P50 and acoustic startle gating are not related in healthy participants. *Psychophysiology*. 2004; 41:702-8.
- Brody SA, Dulawa SC, Conquet F, Geyer MA. Assessment of a prepulse inhibition deficit in a mutant mouse lacking mGlu5 receptors. *Mol Psychiatry*. 2004; 9:35-41.
- Brunstein MG, Ghisolfi ES, Ramos FL, Lara DR. A clinical trial of adjuvant allopurinol therapy for moderately refractory schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66:213-9.
- Bullock AE, Slobe BS, Vazquez V, Collins AC. Inbred mouse strains differ in the regulation of startle and prepulse inhibition of the startle response. *Behav Neurosci*. 1997; 111:1353-60.
- Cadenhead KS, Light GA, Geyer MA, Braff DL. Sensory gating deficits assessed by the P50 event-related potential in subjects with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry*. 2000; 157:55-9.
- Cadenhead KS, Light GA, Shafer KM, Braff DL. P50 suppression in individuals at risk for schizophrenia: the convergence of clinical, familial, and vulnerability marker risk assessment. *Biol Psychiatry*. 2005; 57:1504-09.

- Cardenas VA, Gerson J, Fein G. The reliability of P50 suppression as measured by the conditioning/testing ratio is vastly improved by dipole modeling. *Biol Psychiatry* 1993; 33:335-44.
- Cardenas VA, Gill P, Fein G. Human P50 suppression is not affected by variations in wakeful alertness. *Biol Psychiatry* 1997; 41:891-901.
- Cilia J, Cluderay JE, Robbins MJ, Reavill C, Southam E, Kew JN, Jones DN. Reversal of isolation-rearing-induced PPI deficits by an alpha7 nicotinic receptor agonist. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005; 1-6 [Epub ahead of print]
- Clementz BA, Geyer MA, Braff DL. P50 suppression among schizophrenia and normal comparison subjects: a methodological analysis. *Biol Psychiatry* 1997; 41:1035-44. [1997a]
- Clementz BA, Blumenfeld LD, Cobb S. The gamma band response may account for poor P50 suppression in schizophrenia. *Neuroreport* 1997; 8:3889-93. [1997b]
- Clementz BA, Geyer MA, Braff DL. Poor P50 suppression among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1691-4.
- Coon H, Byerley W, Holik J, Hoff M, Myles-Worsley M, Lannfelt L, Sokoloff P, Schwartz JC, Waldo M, Freedman R, et al. Linkage analysis of schizophrenia with five dopamine receptor genes in nine pedigrees. *Am J Hum Genet* 1993; 52:327-34.
- Crawford HJ, McClain-Furmanski D, Castagnoli N Jr, Castagnoli K. Enhancement of auditory sensory gating and stimulus-bound gamma band (40 Hz) oscillations in heavy tobacco smokers. *Neurosci Lett*. 2002; 317:151-5.
- Croft RJ, Lee A, Bertolot J, Gruzelier JH. Associations of P50 suppression and desensitization with perceptual and cognitive features of "unreality" in schizotypy. *Biol Psychiatry* 2001; 50:441-6.

- Croft RJ, Dimoska A, Gonsalvez CJ, Clarke AR. Suppression of P50 evoked potential component, schizotypal beliefs and smoking. *Psychiatry Res.* 2004; 128:53-62.
- de Bruin NM, Ellenbroek BA, Cools AR, Coenen AM, van Luitelaar EL. Differential effects of ketamine on gating of auditory evoked potentials and prepulse inhibition in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 1999; 142:9-17.
- De Luca V, Wong AH, Muller DJ, Wong GW, Tyndale RF, Kennedy JL. Evidence of association between smoking and alpha7 nicotinic receptor subunit gene in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology.* 2004; 29:1522-6.
- Duncan EJ, Madonick SH, Parwani A, Angrist B, Rajan R, Chakravorty S, Efferen TR, Szilagyi S, Stephanides M, Chappell PB, Gonzenbach S, Ko GN, Rotrosen JP. Clinical and sensorimotor gating effects of ketamine in normals. *Neuropsychopharmacology.* 2001; 25:72-83.
- Ellenbroek BA, van Luitelaar G, Frenken M, Cools AR. Sensory gating in rats: lack of correlation between auditory evoked potential gating and prepulse inhibition. *Schizophr Bull.* 1999; 25:777-88.
- Erwin RJ, Mawhinney-Hee M, Gur RC, Gur RE. Midlatency auditory evoked responses in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1991; 30:430-42.
- Fein G, Biggins C, van Dyke C. The auditory P50 response is normal in Alzheimer's disease when measured via a paired click paradigm. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 92:536-45.
- Fein G, Biggins C, MacKay S. Cocaine abusers have reduced auditory P50 amplitude and suppression compared to both normal controls and alcoholics. *Biol Psychiatry* 1996; 39:955-65.



- Flach KA, Adler LE, Gerhardt GA, Miller C, Bickford P, MacGregor RJ. Sensory gating in a computer model of the CA3 neural network of the hippocampus. *Biol Psychiatry*. 1996; 40:1230-45.
- Franks RD, Adler LE, Waldo MC, Alpert J, Freedman R. Neurophysiological studies of sensory gating in mania: comparison with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1983; 18:989-1005.
- Fredholm BB, Bätting K, Holmén J, Nehlig A, Zvartau E. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacological Rev* 1999; 51:83-153.
- Freedman R, Adler LE, Waldo MC, Pachtman E, Franks RD. Neurophysiological evidence for a defect in inhibitory pathways in schizophrenia: comparison of medicated and drug-free patients. *Biol Psychiatry* 1983; 18:537-51.
- Freedman R, Waldo MC, Adler LE, Baker N, Levin D, Deitrich R. Electrophysiological effects of low dose alcohol on human subjects at high altitude. *Alcohol Drug Res*. 1985-86; 6:289-97.
- Freedman R, Waldo M, Waldo CI 3rd, Wilson JR. Genetic influences on the effects of alcohol on auditory evoked potentials. *Alcohol*. 1987; 4:249-53.
- Freedman R, Adler LE, Leonard S. Alternative phenotypes for the complex genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999; 45:551-8.
- Freedman R, Adams CE, Leonard S. The alpha7-nicotinic acetylcholine receptor and the pathology of hippocampal interneurons in schizophrenia. *J Chem Neuroanat* 2000; 20:299-306.
- Freedman R, Leonard S, Gault JM, Hopkins J, Cloninger CR, Kaufmann CA, Tsuang, Faraone SV, Malaspina D, Svrakic DM, Sanders A, Gejman P. Linkage disequilibrium

for schizophrenia at the chromosome 15q13-14 locus of the alpha 7-nicotinic acetylcholine receptor subunit gene (CHRNA7). *Am J Med Genet.* 2001; 105:20-2.

Ghisolfi ES, Prokopiuk AS, Becker J, Ehlers JA, Belmonte-de-Abreu P, Souza DO, Lara DR.

The adenosine antagonist theophylline impairs p50 auditory sensory gating in normal subjects. *Neuropsychopharmacology.* 2002; 27:629-37.

Ghisolfi ES, Margis R, Becker J, Zanardo AP, Strimitzer IM, Lara DR. Impaired P50 sensory gating in post-traumatic stress disorder secondary to urban violence. *Int J Psychophysiol.* 2004; 51:209-14. [2004a]

Ghisolfi ES, Maegawa GH, Becker J, Zanardo AP, Strimitzer IM Jr, Prokopiuk AS, Pereira ML, Carvalho T, Jardim LB, Lara DR. Impaired P50 sensory gating in Machado-Joseph disease. *Clin Neurophysiol.* 2004; 115:2231-5. [2004b]

Ghisolfi ES, Schuch A, Strimitzer IM Jr, Luersen G, Martins FF, Ramos FL, Becker J, Lara DR. Caffeine modulates P50 auditory sensory gating in healthy subjects. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005 Nov 5 [Epub ahead of print]

Gillette GM, Skinner RD, Rasco LM, Fielstein EM, Davis DH, Pawelak JE, Freeman TW, Karson CN, Boop FA, Garcia-Rill E. Combat veterans with posttraumatic stress disorder exhibit decreased habituation of the P1 midlatency auditory evoked potential. *Life Sci.* 1997; 61:1421-34.

Griffith JM, Waldo M, Adler LE, Freedman R. Normalization of auditory sensory gating in schizophrenic patients after a brief period for sleep. *Psychiatry Res.* 1993; 49:29-39.

Griffith J, Hoffer LD, Adler LE, Zerbe GO, Freedman R. Effects of sound intensity on a midlatency evoked response to repeated auditory stimuli in schizophrenic and normal subjects. *Psychophysiology* 1995; 32:460-6.

- Griffith JM, O'Neill JE, Petty F, Garver D, Young D, Freedman R. Nicotinic receptor desensitization and sensory gating deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1998; 44:98-106.
- Hashimoto K, Iyo M, Freedman R, Stevens KE. Tropisetron improves deficient inhibitory processing in DBA/2 mice: role of alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 183:13-19.
- Hershman KM, Freedman R, Bickford PC. GABA<sub>B</sub> antagonists diminish the inhibitory gating of auditory response in rat hippocampus. *Neuroscience Letters* 1995; 190:133-136.
- Hetrick WP, Sandman CA, Bunney WE Jr, Jin Y, Potkin SG, White MH. Gender differences in gating of the auditory evoked potential in normal subjects. *Biol Psychiatry* 1996; 39:51-8.
- Hoening K, Hochrein A, Quednow BB, Maier W, Wagner M. Impaired prepulse inhibition of acoustic startle in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57:1153-8.
- Hong LE, Summerfelt A, McMahon RP, Thaker GK, Buchanan RW. Gamma/beta oscillation and sensory gating deficit in schizophrenia. *Neuroreport*. 2004; 15:155-9.
- Houy E, Raux G, Thibaut F, Belmont A, Demily C, Allio G, Haouzir S, Fouldrin G, Petit M, Frebourg T, Champion D. The promoter -194 C polymorphism of the nicotinic alpha 7 receptor gene has a protective effect against the P50 sensory gating deficit. *Mol Psychiatry*. 2004; 9:320-2.
- Jansen BH, Hegde A, Boutros NN. Contribution of different EEG frequencies to auditory evoked potential abnormalities in schizophrenia. *Clin Neurophysiol*. 2004; 115:523-33.
- Jessen F, Kucharski C, Fries T, Papassotiropoulos A, Hoening K, Maier W, Heun R. Sensory gating deficit expressed by a disturbed suppression of the P50 event-related potential in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 2001; 158:1319-21.

- Jin Y, Potkin SG, Patterson JV, Sandman CA, Hetrick WP, Bunney WE Jr. Effects of P50 temporal variability on sensory gating in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1997; 70:71-81.
- Johannesen JK, Kieffaber PD, O'donnell BF, Shekhar A, Evans JD, Hetrick WP. Contributions of subtype and spectral frequency analyses to the study of P50 ERP amplitude and suppression in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2005; [Epub ahead of print]
- Johnson MR, Adler LE. Transient impairment in P50 auditory sensory gating induced by a cold-pressor test. *Biol Psychiatry.* 1993; 33:380-7.
- Johnson RG, Stevens KE, Rose GM. 5-Hydroxytryptamine 2 receptors modulate auditory filtering in the rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998; 285:643-50.
- Jongsma ML, van Rijn CM, van Schaijk WJ, Coenen AM. Effects of diazepam on auditory evoked potentials of rats elicited in a ten-tone paradigm. *Neuropsychobiology.* 2000; 42:158-62.
- Joy B, McMahon RP, Shepard PD. Effects of acute and chronic clozapine on D-amphetamine-induced disruption of auditory gating in the rat. *Psychopharmacology (Berl).* 2004; 174:274-82.
- Judd LL, McAdams L, Budnick B, Braff DL. Sensory gating deficits in schizophrenia: new results. *Am J Psychiatry* 1992; 149:488-93.
- Karl A, Malta LS, Maercker A. Meta-analytic review of event-related potential studies in post-traumatic stress disorder. *Biol Psychol.* 2005; [Epub ahead of print]
- Kemner C, Oranje B, Verbaten MN, van Engeland H. Normal P50 gating in children with autism. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63:214-7.
- Kisley MA, Olincy A, Freedman R. The effect of state on sensory gating: comparison of waking, REM and non-REM sleep. *Clin Neurophysiol.* 2001; 112:1154-65.

- Kisley MA, Polk SD, Ross RG, Levisohn PM, Freedman R. Early postnatal development of sensory gating. *Neuroreport*. 2003; 14:693-7. [2003a]
- Kisley MA, Olincy A, Robbins E, Polk SD, Adler LE, Waldo MC, Freedman R. Sensory gating impairment associated with schizophrenia persists into REM sleep. *Psychophysiology*. 2003; 40:29-38. [2003b]
- Koike K, Hashimoto K, Takai N, Shimizu E, Komatzu N, Watanabe H, Nakazato M, Okamura N, Stevens KE, Freedman R, Iyo M. Tropicsetron improves deficits in auditory P50 suppression in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005; 76:67-72.
- Kumar S, Rao SL, Nair RG, Pillai S, Chandramouli BA, Subbakrishna DK. Sensory gating impairment in development of post-concussive symptoms in mild head injury. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005; 59:466-72.
- Lamberti JS, Schwarzkopf SB, Boutros N, Crilly JF, Martin R. Within-session changes in sensory gating assessed by P50 evoked potentials in normal subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1993; 17:781-91.
- Lara DR, Souza DO. Schizophrenia: a purinergic hypothesis. *Med Hypotheses* 2000; 154: 157-166.
- Lara DR, Souza DO. Modelo de hipofunção adenosinérgica: interação com os sistemas dopaminérgico e glutamatérgico. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 2001; 28:160-169.
- Leonard S, Adams C, Breese CR, Adler LE, Bickford P, Byerley W, Coon H, Griffith JM, Miller C, Myles-Worsley M, Nagamoto HT, Rollins Y, Stevens KE, Waldo M, Freedman R. Nicotinic receptor function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996; 22:431-45.
- Leonard S, Gault J, Moore T, Hopkins J, Robinson M, Olincy A, Adler LE, Cloninger CR, Kaufmann CA, Tsuang MT, Faraone SV, Malaspina D, Svrakic DM, Freedman R.

- Further investigation of a chromosome 15 locus in schizophrenia: analysis of affected sibpairs from the NIMH Genetics Initiative. *Am J Med Genet.* 1998; 81:308-12. [1998a]
- Leonard S, Gault J, Adams C, Breese CR, Rollins Y, Adler LE, Olincy A, Freedman R. Nicotinic receptors, smoking and schizophrenia. 1998; 12:195-201. [1998b]
- Light GA, Braff DL. Human and animal studies of schizophrenia-related gating deficits. *Curr Psychiatry Rep* 1999; 1:31-40.
- Light GA, Malaspina D, Geyer MA, Luber BM, Coleman EA, Sackeim HA, Braff DL. Amphetamine disrupts P50 suppression in normal subjects. *Biol Psychiatry.* 1999; 46:990-6.
- Light GA, Geyer MA, Clementz BA, Cadenhead KS, Braff DL. Normal P50 suppression in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotic medications. *Am J Psychiatry.* 2000; 157:767-71.
- Light GA and Braff DL. Do self-reports of perceptual anomalies reflect gating deficits in schizophrenia patients? *Biol Psychiatry.* 2000; 47:463-467.
- Liu N, Yu S, Zhou Y, Cai J, Ma Y. Age-related effects of bromocriptine on sensory gating in rhesus monkeys. *Neuroreport.* 2005; 16:603-6.
- Louchart-de la Chapelle S, Levillain D, Menard JF, Van der Elst A, Allio G, Haouzir S, Dollfus S, Campion D, Thibaut F. P50 inhibitory gating deficit is correlated with the negative symptomatology of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2005; 136:27-34.
- Ludewig S, Ludewig K, Geyer MA, Hell D, Vollenweider FX. Prepulse inhibition deficits in patients with panic disorder. *Depress Anxiety.* 2002; 15:55-60.
- Ludewig S, Geyer MA, Ramseier M, Vollenweider FX, Rechsteiner E, Cattapan-Ludewig K. Information-processing deficits and cognitive dysfunction in panic disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2005; 30:37-43.

- Marco J, Fuentemilla L, Grau C. Auditory sensory gating deficit in abstinent chronic alcoholics. *Neurosci Lett.* 2005; 375:174-7.
- Mintz M, Yovel G, Gigi A, Myslobodsky MS. Dissociation between startle and prepulse inhibition in rats exposed to gamma radiation at day 15 of embryogeny. *Brain Res Bull.* 1998; 45:289-96.
- Miyazato H, Skinner RD, Reese NB, Mukawa J, Garcia-Rill E. Midlatency auditory evoked potentials and the startle response in the rat. *Neuroscience* 1996; 75:289-300.
- Miyazato H, Skinner RD, Garcia-Rill E. Sensory gating of the P13 midlatency auditory evoked potential and the startle response in the rat. *Brain Res.* 1999; 822:60-71.
- Miyazato H, Skinner RD, Garcia-Rill E. Locus coeruleus involvement in the effects of immobilization stress on the p13 midlatency auditory evoked potential in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2000; 24:1177-201.
- Molina V, Montz R, Perez-Castejon MJ, Martin-Loeches M, Carreras JL, Calcedo A, Rubia FJ. Cerebral perfusion, electrical activity and effects of serotonergic treatment in obsessive-compulsive disorder. A preliminary study. *Neuropsychobiology* 1995; 32:139-48.
- Morgan CA 3rd, Grillon C. Abnormal mismatch negativity in women with sexual assault-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 1999; 45:827-32.
- Myles-Worsley M, Coon H, Byerley W, Waldo M, Young D, Freedman R. Developmental and genetic influences on the P50 sensory gating phenotype. *Biol Psychiatry.* 1996; 39:289-95.
- Myles-Worsley M, Coon H, McDowell J, Brenner C, Hoff M, Lind B, Bennett P, Freedman R, Clementz B, Byerley W. Linkage of a composite inhibitory phenotype to a chromosome 22q locus in eight Utah families. *Am J Med Genet.* 1999; 88:544-50.

- Myles-Worsley M. P50 sensory gating in multiplex schizophrenia families from a Pacific island isolate. *Am J Psychiatry*. 2002; 159:2007-12.
- Myles-Worsley M, Ord L, Blailes F, Ngiralmu H, Freedman R. P50 sensory gating in adolescents from a Pacific island isolate with elevated risk for schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2004; 55:663-7.
- Nagamoto HT, Adler LE, Hea RA, Griffith JM, McRae KA, Freedman R. Gating of auditory P50 in schizophrenics: unique effects of clozapine. *Biol Psychiatry*. 1996; 40:181-8.
- Nagamoto HT, Adler LE, Huetti e cols. Improved P50 auditory gating in schizophrenia with clozapine. *Schizophr Res*. 1997; 24:231.
- Nagamoto HT, Adler LE, McRae KA, Huetti P, Cawthra E, Gerhardt G, Hea RA, Griffith JM. Auditory P50 in schizophrenics on clozapine: improved gating parallels clinical improvement and changes in plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol. *Neuropsychobiology* 1999; 39:10-17.
- Neylan TC, Fletcher DJ, Lenoci M, McCallin K, Weiss DS, Schoenfeld FB, Marmar CR, Fein G. Sensory gating in chronic posttraumatic stress disorder: reduced auditory P50 suppression in combat veterans. *Biol Psychiatry*. 1999; 46:1656-64.
- Olincy A, Ross RG, Harris JG e cols. The P50 auditory event-evoked potential in adult attention-deficit disorder: comparison with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2000; 47:969-77.
- Olincy A e Martin L. Diminished suppression of the P50 auditory evoked potential in bipolar disorder subjects with a history of psychosis. *Am J Psychiatry*. 2005; 162:43-9.
- Oranje B, van Berckel BN, Kemner C, van Ree JM, Kahn RS, Verbaten MN. P50 suppression and prepulse inhibition of the startle reflex in humans: a correlational study. *Biol Psychiatry*. 1999; 45:883-90.



- Oranje B, Van Oel CJ, Gispen-De Wied CC, Verbaten MN, Kahn RS Effects of typical and atypical antipsychotics on the prepulse inhibition of the startle reflex in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2002; 22:359-65. [2002a]
- Oranje B, Gispen-de Wied CC, Verbaten MN, Kahn RS. Modulating sensory gating in healthy volunteers: the effects of ketamine and haloperidol. *Biol Psychiatry*. 2002; 52:887-95. [2002b]
- Oranje B, Gispen-de Wied CC, Westenberg HG, Kemner C, Verbaten MN, Kahn RS. Increasing dopaminergic activity: effects of L-dopa and bromocriptine on human sensory gating. *J Psychopharmacol*. 2004; 18:388-94.
- Papanicolaou AC, Loring DW, Eisenberg HM. Age-related differences in recovery cycle of auditory evoked potentials. *Neurobiol Aging*. 1984; 5:291-295.
- Patrick G, Straumanis JJ, Struve FA, Fitz-Gerald MJ, Leavitt J, Manno JE. Reduced P50 auditory gating response in psychiatrically normal chronic marijuana users: a pilot study. *Biol Psychiatry*. 1999; 45:1307-12.
- Patrick G, Struve FA. Reduction of auditory P50 gating response in marijuana users: further supporting data. *Clin Electroencephalogr*. 2000; 31:88-93.
- Rasco L, Skinner RD, Garcia-Rill E. Effect of age on sensory gating of the sleep state-dependent P1/P50 midlatency auditory evoked potential. *Sleep Res Online*. 2000; 3:97-105.
- Raux G, Bonnet-Brilhault F, Louchart S, Houy E, Gantier R, Levillain D, Allio G, Haouzir S, Petit M, Martinez M, Frebourg T, Thibaut F, Champion D. The -2 bp deletion in exon 6 of the 'alpha 7-like' nicotinic receptor subunit gene is a risk factor for the P50 sensory gating deficit. *Mol Psychiatry*. 2002; 7:1006-11.

- Riba J, Rodriguez-Fornells A, Barbanj MJ. Effects of ayahuasca on sensory and sensorimotor gating in humans as measured by P50 suppression and prepulse inhibition of the startle reflex, respectively. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002; 165:18-28.
- Ringel TM, Heidrich A, Jacob CP, Pfuhlmann B, Stoeber G, Fallgatter AJ. Sensory gating deficit in a subtype of chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Res*. 2004; 125:237-45. Erratum in: *Psychiatry Res*. 2004; 127:289.
- Ross RG, Olincy A, Harris JG, Radant A, Hawkins M, Adler LE, Freedman R. Evidence for bilinear inheritance of physiological indicators of risk in childhood-onset schizophrenia. *Am J Med Genet*. 1999; 88:188-99.
- Rossi S, Bartalini S, Ulivelli M, Mantovani A, Di Muro A, Goracci A, Castrogiovanni P, Battistini N, Passero S. Hypofunctioning of sensory gating mechanisms in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2005; 57:16-20.
- Salamy A, Salfi M, Fein G. Sensory gating deficit following cocaine exposure in the rat. *Neuropsychobiology*. 1997; 36:83-6.
- Shepard PD, Joy B, Clerkin L, Schwarcz R. Micromolar brain levels of kynurenic acid are associated with a disruption of auditory sensory gating in the rat. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28:1454-62.
- Siegel C, Waldo M, Mizner G, Adler LE, Freedman R. Deficits in sensory gating in schizophrenic patients and their relatives. Evidence obtained with auditory evoked responses. *Arch Gen Psychiatry*. 1984; 41:607-12.
- Siegel SJ, Maxwell CR, Majumdar S, Trief DF, Lerman C, Gur RE, Kaner SJ, Liang Y. Monoamine reuptake inhibition and nicotine receptor antagonism reduce amplitude and gating of auditory evoked potentials. *Neuroscience*. 2005; 133:729-38.

- Skinner RD, Rasco LM, Fitzgerald J, Karson CN, Matthew M, Williams DK, Garcia-Rill E. Reduced sensory gating of the P1 potential in rape victims and combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety*. 1999; 9:122-30.
- Smith DA, Boutros NN, Schwarzkopf SB. Reliability of P50 auditory event-related potential indices of sensory gating. *Psychophysiology*. 1994; 31:495-502.
- Stevens KE, Fuller LL, Rose GM. Dopaminergic and noradrenergic modulation of amphetamine-induced changes in auditory gating. *Brain Res*. 1991; 555:91-8.
- Stevens KE, Meltzer J, Rose GM. Disruption of sensory gating by the alpha 2 selective noradrenergic antagonist yohimbine. *Biol Psychiatry*. 1993; 33:130-2.
- Stevens KE, Wear KD. Normalizing effects of nicotine and a novel nicotinic agonist on hippocampal auditory gating in two animal models. *Pharmacol Biochem Behav*. 1997; 57:869-74.
- Stevens KE, Nagamoto H, Johnson RG, Adams CE, Rose GM. Kainic acid lesions in adult rats as model of schizophrenia: changes in auditory information processing. *Neuroscience* 1998; 82:701-708.
- Straumanis JJ, Shagass C, Roemer RA. Influence of antipsychotic and antidepressant drugs on evoked potential correlates of psychosis. *Biol Psychiatry* 1982; 17:1101-22.
- Suemaru K, Yasuda K, Umeda K, Araki H, Shibata K, Choshi T, Hibino S, Gomita Y. Nicotine blocks apomorphine-induced disruption of prepulse inhibition of the acoustic startle in rats: possible involvement of central nicotinic alpha7 receptors. *Br J Pharmacol*. 2004; 142:843-50.
- Swerdlow NR, Geyer MA, Shoemaker JM, Light GA, Braff DL, Stevens KE, Sharp R, Breier M, Neary A, Auerbach PP. Convergence and divergence in the neurochemical regulation of prepulse inhibition of startle and N40 suppression in rats. *Neuropsychopharmacology* 2005; [Epub ahead of print].

- Teneud L, Myiazato H, Skinner RD, Garcia-Rill E. Cholinergic modulation of the sleep state dependent P13 midlatency auditory evoked potential in the rat. *Brain Res.* 2000; 884:196-200.
- Teo C, Rasco L, al-Mefty K, Skinner RD, Boop FA, Garcia-Rill E. Decreased habituation of midlatency auditory evoked responses in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1997; 12:655-664.
- Teo C, Rasco L, Skinner RD, Garcia-Rill E. Disinhibition of the sleep state-dependent p1 potential in Parkinson's disease-improvement after pallidotomy. *Sleep Res Online* 1998; 1:62-70.
- Uc EY, Skinner RD, Rodnitzky RL, Garcia-Rill E. The midlatency auditory evoked potential P50 is abnormal in Huntington's disease. *J Neurol Sci.* 2003; 212:1-5.
- van Berckel BN, Oranje B, van Ree JM, Verbaten MN, Kahn RS. The effects of low dose ketamine on sensory gating, neuroendocrine secretion and behavior in healthy human subjects. *Psychopharmacology (Berl).* 1998; 137:271-81.
- van Luijelaar G. The effects of diazepam on sensory gating in healthy volunteers. *Neurosci Lett.* 2003; 341:65-8.
- Waldo MC, Freedman R. Gating of auditory evoked responses in normal college students. *Psychiatry Res* 1986; 19:233-9.
- Waldo MC, Graze K, de Graff Bender S, Adler LE, Freedman R. Premenstrual mood changes and gating of the auditory evoked potential. *Psychoneuroendocrinology* 1987; 12:35-40.
- Waldo MC, Adler LE, Freedman R. Defects in auditory sensory gating and their apparent compensation in relatives of schizophrenics. *Schizophr Res.* 1988; 1:19-24.

- Waldo MC, Carey G, Myles-Worsley M, Cawthra E, Adler LE, Nagamoto HT, Wender P, Byerley W, Plaetke R, Freedman R. Codistribution of a sensory gating deficit and schizophrenia in multi-affected families. *Psychiatry Res.* 1991; 39:257-68.
- Waldo M, Gerhardt G, Baker N, Drebing C, Adler L, Freedman R. Auditory sensory gating and catecholamine metabolism in schizophrenic and normal subjects. *Psychiatry Res.* 1992; 44:21-32.
- Waldo M, Myles-Worsley M, Madison A, Byerley W, Freedman R. Sensory gating deficits in parents of schizophrenics. *Am J Med Genet.* 1995; 60:506-11.
- Wan L, Crawford HJ, Boutros N. P50 sensory gating: Impact of high vs. low schizotypal personality and smoking status. *Int J Psychophysiol.* 2005; [Epub ahead of print]
- Wang JH, Short J, Ledent C, Lawrence AJ, van den Buuse M. Reduced startle habituation and prepulse inhibition in mice lacking the adenosine A2A receptor. *Behav Brain Res.* 2003; 143:201-7.
- Ward PB, Hoffer LD, Liebert BJ, Catts SV, O'Donnell M, Adler LE. Replication of a P50 auditory gating deficit in Australian patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 1996; 64:121-35.
- Weate SJ, Moore JL, Drake ME Jr. Effect of frontal ant temporal seizure foci on P50 auditory evoked potentials. *Clin Electroencephalogr.* 1995; 26:214-8.
- Yee CM, Nuechterlein KH, Morris SE, White PM. P50 suppression in recent-onset schizophrenia: clinical correlates and risperidone effects. *J Abnorm Psychol* 1998; 107:691-8.
- Young DA, Waldo M, Rutledge JH 3rd, Freedman R. Heritability of inhibitory gating of the P50 auditory-evoked potential in monozygotic and dizygotic twins. *Neuropsychobiology.* 1996; 33:113-7.



## ANEXO

O artigo *Theophylline impairs P50 sensory gating in healthy subjects* foi publicado pela *Neuropsychopharmacology* em 2002 e incluído como anexo devido à sua importância na linha de pesquisa executada ao longo deste trabalho e, principalmente, porque parte dos seus resultados são reanalisados, no capítulo VII da parte II, em conjunto com os do capítulo VI.

Como este artigo esteve presente no desenvolvimento da dissertação de mestrado deste aluno, preferimos não incluí-lo novamente, no corpo principal, desta tese, e sim adicioná-lo como um anexo.