

UM NOVO REFERENCIAL INTELECTUAL PARA A PSIQUIATRIA *

Eric R. Kandel, M.D.**.

Quando historiadores da ciência direcionam sua atenção para a emergência da medicina molecular na última metade do século XX, indubitavelmente eles notarão a posição peculiar ocupada pela psiquiatria nesse período. Nos anos seguintes à Segunda Guerra Mundial, a medicina, de arte prática, transformou-se em disciplina científica baseada na biologia molecular (Pauling et al. 1949). Durante o mesmo período, a psiquiatria, de disciplina médica, transformou-se em arte prática terapêutica. Na década de 50 e, em alguns centros acadêmicos se estendendo até a década de 60, a psiquiatria acadêmica abandonou, transitoriamente, suas raízes na biologia e na medicina experimental e tornou-se uma disciplina com orientação social, baseada na psicanálise e que surpreendentemente não estava preocupada com o cérebro como um órgão de atividade mental.

Essa mudança de ênfase teve várias causas. No período posterior à Segunda Guerra, a psiquiatria acadêmica começou a assimilar os *insights* da psicanálise. Esses *insights* proporcionaram uma nova janela para a riqueza dos processos mentais humanos e criaram o conhecimento de que grandes partes da vida mental, incluindo algumas fontes da psicopatologia, são inconscientes e não facilmente acessíveis à introspecção consciente. Em princípio, esses *insights* foram aplicados ao que então eram chamadas de doenças neuróticas e a alguns transtornos de caráter. Entretanto, seguindo a vanguarda de Eugen Bleuler (1911/1950) e Carl Jung (1906/1936), o alcance da terapia psicanalítica em pouco tempo estendeu-se para abranger quase todas as doenças mentais, incluindo as principais psicoses: esquizofrenia e depressão maior (Day and Semrad 1978; Fromm-Reichmann 1948, 1959; Rosen 1963; Rosenfeld 1965).

Na verdade, o alcance da psiquiatria psicanalítica não parou aí; esta expandiu-se ainda mais para incluir doenças *médicas* específicas (Alexander 1950; Sheehan e Hackett 1978). Influenciados em parte por suas experiências na Segunda Guerra, muitos psiquiatras vieram a acreditar que a eficácia terapêutica dos *insights* psicanalíticos poderia esclarecer não apenas os problemas da doença mental, mas também doenças médicas outrora intratáveis, tais como hipertensão, asma, úlceras gástricas e colites ulcerativas – doenças que não respondiam prontamente aos tratamentos farmacológicos disponíveis no fim dos anos 40. Pensava-se que essas doenças eram psicossomáticas e induzidas por conflitos inconscientes.

Assim, por volta de 1960, a psiquiatria orientada psicanaliticamente tornou-se o modelo prevalecente para a compreensão de todas as doenças mentais e de algumas doenças físicas. Quando em 1964 a Faculdade de Medicina de Harvard comemorou os 20 anos da orientação psicanalítica do Departamento de Psiquiatria do Hospital Beth Israel, Ralph Kahana, um membro do corpo docente desse departamento, resumiu o papel de liderança da psiquiatria de base psicanalítica da seguinte maneira: “nos últimos 40 anos, sob o amplo impacto da psicanálise, a psicoterapia dinâmica tornou-se a essencial e principal estratégia de cura do psiquiatra americano, e cada vez mais, um foco de sua formação” (Kahana 1968).

* Tradução de Josiane Cristina Bocchi. Reprinted with permission from the book by Eric Kandel entitled "Psychiatry, Psychoanalysis and the New Biology of Mind" published by American Psychiatric Publishing, Inc. Copyright 2005. All rights reserved.

** Erik Kandel é neurocientista e foi o ganhador do Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina em 2000 pela pesquisa com bases moleculares da memória. Ele é professor de Fisiologia e Psiquiatria na Universidade de Columbia. Diretor fundador do Center for Neurobiology and Behavior do Colégio de Médicos desta universidade.

A partir da fusão entre a psiquiatria descritiva do período anterior à Segunda Guerra e a psicanálise, a psiquiatria adquiriu uma grande dose de poder explicativo e de *insight* clínico. Infelizmente, isso foi conseguido à custa do enfraquecimento de seus laços com a medicina experimental e com o restante da biologia.

O distanciamento da biologia não ocorreu simplesmente em função de mudanças na psiquiatria; em parte, ocorreu devido à lenta maturação das ciências cerebrais. No final da década de 40, a biologia do cérebro não era nem tecnicamente nem conceitualmente madura o bastante para lidar efetivamente com a biologia da maior parte dos processos mentais superiores e seus transtornos. O pensamento sobre a relação entre cérebro e comportamento era dominado por uma visão de que as diferentes funções mentais não poderiam ser localizadas em regiões cerebrais específicas. Essa visão foi exposta por Karl Lashley (1929), que argumentou que o córtex cerebral era equipotencial; todas as funções mentais superiores estariam presumivelmente representadas difusamente em todo o córtex. Para a maioria dos psiquiatras e mesmo para muitos biólogos, a noção de equipotencialidade do córtex cerebral fazia o comportamento parecer intratável pelas análises biológicas empíricas.

De fato, a separação entre a psiquiatria e a biologia teve origens mais remotas. Quando Sigmund Freud (1954) explorou pela primeira vez as implicações dos processos mentais inconscientes, ele tentou adotar um modelo neural do comportamento na tentativa de desenvolver uma psicologia científica. Devido à imaturidade da ciência do cérebro na época, ele abandonou esse modelo biológico por um modelo puramente mentalístico baseado nos relatos verbais das experiências subjetivas. De modo similar, na década de 30, B. F. Skinner rejeitou as teorias neurológicas em seus estudos sobre o condicionamento operante em favor de descrições objetivas dos atos observáveis (Skinner 1938).

Inicialmente, essa separação pode ter sido tão saudável para a psiquiatria como foi para a psicologia. Ela permitiu o desenvolvimento de definições sistemáticas do comportamento e das enfermidades que não eram contingentes nas correlações ainda vagas com os mecanismos neurais. Além disso, ao incorporar o profundo interesse da psicanálise pela integridade da história pessoal de um indivíduo, a psiquiatria psicanalítica ajudou a desenvolver meios diretos e respeitosos para os médicos interagirem com os pacientes mentalmente perturbados, e isso levou a uma perspectiva social menos estigmatizada da doença mental.

Entretanto, a separação inicial entre a psicanálise e a ciência neural defendida por Freud foi incentivada pela percepção de que uma fusão seria um tanto prematura. Assim como a psicanálise evoluiu depois de Freud – de uma abordagem investigativa limitada a um pequeno número de novos pensadores para tornar-se a estrutura teórica dominante na psiquiatria americana – a atitude diante da ciência neural também mudou. Ao invés de ser vista como prematura, a fusão da psicanálise com a biologia foi encarada como desnecessária, visto que a ciência neural era cada vez mais considerada irrelevante.

Além disso, quando as limitações da psicanálise como um sistema de pensamento rigoroso e auto-crítico tornaram-se evidentes, ao invés de enfrentar essas limitações de maneira sistemática, questionadora e experimental, e talvez reintegrar-se à biologia na busca de novos caminhos de exploração do cérebro, a psiquiatria psicanalítica passou a maior parte de sua predominância – o período de 1950 a 1980 – na defensiva. Embora houvesse exceções individuais importantes, como um todo, os psicanalistas desvalorizaram a investigação experimental. Conseqüentemente, a psicanálise deslizou para um declínio intelectual que tem tido um efeito deletério para a psiquiatria, e por ter desencorajado novas formas de pensamento, tem tido um efeito particularmente prejudicial na formação dos psiquiatras.

Deixe-me ilustrar com um exemplo pessoal a dimensão com a qual essa atitude de não-questionamento veio a influenciar minha própria formação psiquiátrica. No verão de 1960,

abandonei meu pós-doutorado em ciência neural no *National Institutes of Health* (NIH) e comecei a residência no *Massachusetts Mental Health Center*, o principal hospital escola psiquiátrico da Faculdade de Medicina de Harvard. Iniciei a residência juntamente com outros 20 jovens médicos, muitos dos quais se tornaram pioneiros na psiquiatria americana: Judith Livant Rapoport, Anton Kris, Dan Buie, Ernest Hartmann, Paul Wender, Joseph Schildkraut, Alan Hobson e George Vaillant. Mas nos vários anos nos quais esse excelente grupo de médicos esteve em formação, uma época em que a formação era lenta e havia ainda tempo de sobra, nenhuma leitura era solicitada ou mesmo recomendada. Nós não assinávamos nenhum periódico, raramente havia referências a artigos científicos nas reuniões ou nas supervisões de caso. Nem mesmo a leitura dos artigos de Freud era sugerida aos residentes.

Muito dessa atitude vinha dos nossos professores, dos coordenadores do programa de residência. Eles faziam questão de incentivar-nos a *não* ler. Ler, eles argumentavam, interferia na habilidade do residente para ouvir os pacientes e depois enviesava sua percepção sobre as histórias de vidas dos pacientes. Um conhecido, muito citado, observou que “há aqueles que se preocupam com pessoas e aqueles que se preocupam com a pesquisa”. Através dos esforços da coordenação do programa de residência, todo o ímpeto da psiquiatria psicanalítica no *Massachusetts Mental Health Center*, e talvez na Faculdade de Medicina de Harvard em geral, não era simplesmente formar os melhores psiquiatras, mas formar os melhores terapeutas – terapeutas preparados para compreender e ter empatia com os problemas existenciais dos pacientes.

Essa visão foi sintetizada em 1978 por Day e Semrad nos seguintes termos:

A essência da terapia com o paciente esquizofrênico é a interação entre os recursos criativos tanto do terapeuta quanto do paciente. O terapeuta deve contar com sua própria experiência de vida e traduzir seu conhecimento sobre os princípios terapêuticos em uma interação significativa com o paciente, enquanto reconhece, evoca e expande a experiência e a criatividade deste; ambos então aprendem e crescem com a experiência. Para engajar na terapia com o paciente esquizofrênico, a atitude básica do terapeuta deve ser uma aceitação do paciente como ele é – de seus objetivos de vida, seus valores e seu modo de operar – mesmo quando estes são diferentes e muito frequentemente destoam dos dele próprio. Amar o paciente como ele é, em seu estado de descompensação, é a preocupação primordial do terapeuta ao abordar o paciente. Como resultado, o terapeuta deve encontrar suas satisfações pessoais de outro modo. Seu trabalho é extremamente carregado de contradições, porque ele deve amar o paciente, esperar que ele mude, e ainda derivar suas satisfações adicionais de outro lugar e tolerar a frustração.

Em pequena escala, esse conselho foi ouvido até em retrospecto. Uma perspectiva humana e compassiva ensinava a ouvir perspicaz e cuidadosamente os pacientes. Ela nos ajudava a desenvolver a empatia essencial para todos os aspectos de uma relação terapêutica. Mas como um referencial para a educação psiquiátrica, programado para formar os representantes da psiquiatria acadêmica, este era incompleto. Para quase todos os residentes, este era intelectualmente restrito, e para alguns residentes talentosos ele se mostrou sufocante.

A demanda quase irrealista pelo desenvolvimento da empatia deixou pouco espaço para o conteúdo intelectual. Não havia, por exemplo, *grand rounds*¹ no *Massachusetts Mental Health Center*. Nenhum palestrante de fora era convidado para falar aos residentes sobre o fundamento regular para se discutir questões clínicas atuais ou científicas. A principal atividade coordenada para os residentes

¹ A expressão *grand round* refere-se a conferências sobre o ensino ou encontros nos quais os problemas clínicos da prática médica, psicológica e de outros setores da área da saúde são discutidos.

era uma sessão semanal de terapia grupal (com um maravilhoso e experiente líder de grupo), na qual os mesmos eram os membros do grupo – os pacientes, por assim dizer.

Foi apenas através da insistência da equipe de residentes e de seu ímpeto para o conhecimento que os primeiros *grand rounds* foram promovidos no *Massachusetts Mental Health Center* em 1965. Para começar esses *rounds*, muitos de nós tentamos chamar algum psiquiatra da área de Boston para falar sobre as bases genéticas das doenças mentais. Não conseguimos encontrar *ninguém*; nenhum único psiquiatra em toda Boston estava interessado ou mesmo havia pensado seriamente nessa questão. Nós finalmente pressionamos Ernst Mayr, o grande biólogo de Harvard e amigo de Franz Kallmann, um fundador da psiquiatria genética, a vir e falar para nós.

Estou fornecendo aqui uma descrição muito simplificada da fragilidade de um ambiente que tinha muitas qualidades excelentes e muitos pontos fortes. A qualidade intelectual dos residentes era notável, e o comprometimento do departamento com a formação da equipe e com o tratamento dos pacientes era admirável. Além disso, estou descrevendo a tendência predominante do centro; havia outras compensações. Enquanto a coordenação do programa de formação ativamente desencorajava tanto a leitura como a pesquisa, o diretor do centro, Jack Ewalt, incentivava a pesquisa. Destarte, afirmo que durante esse período a psiquiatria de Harvard estava nitidamente em descompasso com o resto do país, e a falta de preocupação com o estudo não era universal dentro da psiquiatria acadêmica no âmbito nacional. Sem dúvida, as preocupações acadêmicas não faltaram na Universidade de Washington sob a direção de Eli Robins, e em inúmeros outros centros do meio-oeste, ou na Universidade de Johns Hopkins sob a direção de Seymour Kety (1959). Mas a falta de questionamento crítico parecia ser freqüente em Boston e em muitas outras instituições nas costas leste e oeste do país.

Nossos anos de residência – a década de 60 – marcaram um momento decisivo na psiquiatria dos Estados Unidos. Para começar, tratamentos novos e efetivos, como as drogas psicofarmacológicas, começaram a ficar disponíveis. Inicialmente, um número de supervisores dissuadia-nos de usá-las, acreditando que elas serviam mais para aplacar nossa ansiedade e não a dos pacientes. Contudo, em meados da década de 70, a cena terapêutica mudou tão drasticamente que a psiquiatria foi forçada a confrontar-se com a ciência neural para o caso de entender como agiam os tratamentos farmacológicos específicos.

Com o advento da psicofarmacologia, a psiquiatria transformou-se, e essa mudança trouxe-a de volta à corrente principal da medicina acadêmica. Houve três componentes nesse progresso. Em primeiro lugar, até então a psiquiatria teve o arsenal terapêutico menos eficaz da medicina, ela agora passa a ter tratamentos efetivos para a maioria das doenças mentais e algo que começou a aproximar-se de uma prática de cura para duas das três mais devastadoras doenças mentais: a depressão e o transtorno maníaco-depressivo. Em segundo lugar, conduzido primeiro por Eli Robins na Universidade de Washington e, depois, por Robert Spitzer no Instituto Psiquiátrico do Estado de Nova York da Universidade de Columbia, novos critérios objetivos e validados clinicamente foram estabelecidos para diagnosticar as doenças mentais. Em terceiro lugar, Seymour Kety usou sua posição de liderança no NIH para lançar o interesse renovado da biologia pelas doenças mentais e, especificamente, para a genética da esquizofrenia e da depressão.

Em paralelo, desde os anos 80, temos testemunhado grandes desenvolvimentos nas ciências do cérebro, particularmente na análise de como diferentes aspectos do funcionamento mental são representados em diferentes regiões do cérebro. Assim, a psiquiatria é agora apresentada a uma oportunidade nova e única. Quando se trata de estudar a função mental, os biólogos estão muitíssimo necessitados de direcionamento. É aqui que a psiquiatria, e psicologia cognitiva, como guia e tutora, podem fazer uma contribuição particularmente valiosa para a ciência cerebral. Um dos pontos fortes da psiquiatria, da psicologia cognitiva e da psicanálise reside em suas perspectivas. A psiquiatria, a psicologia cognitiva e a psicanálise podem definir para a biologia quais as funções

mentais que precisam ser estudadas através de uma compreensão significativa e sofisticada da biologia da mente humana. Nessa interação, a psiquiatria pode ter um duplo papel. Primeiro, ela pode procurar respostas em seu próprio nível, questões relacionadas ao diagnóstico e ao tratamento dos transtornos mentais. Em segundo lugar, ela pode propor as questões comportamentais que a biologia precisa responder caso queiramos ter uma compreensão verdadeiramente avançada dos processos mentais humanos mais elevados.

Um referencial comum para a psiquiatria e para as ciências neurais

Como um resultado dos avanços na ciência neurológica nos últimos anos, a psiquiatria e a ciência neural estão numa nova e melhor posição para uma reaproximação, uma reaproximação que permitiria que os *insights* da perspectiva psicanalítica indicassem à pesquisa uma compreensão mais profunda das bases biológicas do comportamento. Como um primeiro passo nessa reaproximação, quero esquematizar um referencial intelectual dedicado a alinhar o pensamento psiquiátrico atual e a formação dos futuros praticantes com a moderna biologia.

Esse referencial pode ser resumido em cinco princípios que constituem, de forma simplificada, o atual pensamento dos biólogos sobre a relação entre a mente e o cérebro.

Princípio 1. Todos os processos mentais, desde o mais complexo processo psicológico, derivam de operações do cérebro. A máxima dessa visão é que aquilo que nós freqüentemente chamamos de mente é uma extensão das funções executadas pelo cérebro. As ações do cérebro não apenas subsidiam comportamentos motores relativamente simples, como andar e comer, mas todas as complexas ações cognitivas, conscientes e inconscientes, que associamos com o comportamento especificamente humano, como o pensamento, a fala, a criação literária, a música, e a arte. Como um corolário, os transtornos comportamentais que caracterizam a doença psiquiátrica são perturbações da função cerebral, mesmo naqueles casos em que as causas das perturbações são claramente de origem ambiental.

Princípio 2. Os genes e seus produtos protéicos são importantes determinantes do padrão de interconexões entre os neurônios e os detalhes de seu funcionamento. Os genes, e especificamente as combinações de genes exercem, portanto, um controle significativo sobre o comportamento. Em conseqüência, um componente que contribui para o desenvolvimento das principais doenças mentais é genético.

Princípio 3. Os genes alterados sozinhos não explicam toda a variedade presente em uma doença mental. Os fatores sociais ou desenvolvimentais também contribuem de modo importante. Apenas as combinações de genes contribuem para o comportamento, inclusive para o comportamento social, tanto que os fatores sociais e comportamentais podem acionar o cérebro por *feeding back* para modificar a expressão dos genes e, conseqüentemente, a função das células nervosas. A aprendizagem, incluindo a que resulta em disfunção comportamental, produz alterações na expressão gênica. Portanto, tudo da “educação” é expresso, em última instância, como “natureza”.

Princípio 4. As alterações na expressão dos genes induzidas pela aprendizagem levam a mudanças no padrão das conexões neurais. Essas mudanças não apenas contribuem para a base biológica da individualidade, mas provavelmente são responsáveis por iniciar e manter anormalidades comportamentais que são induzidas pelas contingências sociais.

Princípio 5. Na medida em que a psicoterapia ou o aconselhamento são efetivos e produzem mudanças de longo prazo no comportamento, tudo indica que seja através da aprendizagem, ao produzir mudanças na expressão gênica que alteram a força das conexões sinápticas e mudanças estruturais que alteram o padrão anatômico das interconexões entre as células nervosas do cérebro. Desse modo, o aumento da resolução das imagens cerebrais deve, eventualmente, permitir a avaliação quantitativa do resultado da psicoterapia.

Agora, eu retomo cada um desses princípios e exemplifico a base experimental desse novo referencial e suas implicações para teoria e a prática da psiquiatria.

Todas as funções da mente refletem as funções do cérebro

Esse é um princípio tão central no pensamento tradicional na biologia e na medicina (e foi assim durante um século) que é quase uma evidência e dificilmente precisa de reafirmação. Esse princípio sustenta a hipótese básica que fundamenta a ciência neural, uma hipótese para qual existe grande suporte científico. Lesões específicas do cérebro produzem alterações comportamentais específicas, e alterações específicas no comportamento são refletidas em mudanças funcionais características no cérebro (Kandel et al. 1991). Não obstante, dois pontos merecem ênfase.

Primeiro, embora esse princípio seja agora aceito entre os biólogos, os detalhes da relação entre o cérebro e os processos mentais – precisamente, como o cérebro dá origem a diversos processos mentais – são mal compreendidos, e apenas esquematicamente. O grande desafio para a biologia e para a psiquiatria neste ponto é delinear essa relação em termos satisfatórios para o biólogo do cérebro e para o psiquiatra da mente.

Em segundo lugar, a relação entre mente e cérebro torna-se menos óbvia, mais nuançada e talvez mais controversa quando notamos que os biólogos aplicam esse princípio para todos os aspectos do comportamento, dos nossos pensamentos mais pessoais às nossas expressões emocionais mais públicas. O princípio refere-se aos comportamentos individuais exclusivos, aos comportamentos entre os indivíduos e ao comportamento social em grupos. Visto desse modo, toda sociologia deve, em algum grau, ser sociobiologia, os processos sociais, em algum nível, devem refletir funções biológicas. Apresso-me em acrescentar que a formulação da relação entre processos sociais (ou mesmo processos psicológicos) e funções biológicas pode não necessariamente ser a forma mais clara para elucidar as dinâmicas sociais. Para muitos aspectos do comportamento individual ou grupal, a análise biológica pode não ser o nível mais adequado ou até mesmo um nível informativo de análise, assim como a resolução subatômica freqüentemente não é o melhor nível para o exame dos problemas biológicos. No entanto, é importante reconhecer que existe um fundamento biológico crítico inerente a todas as ações sociais.

Tal aspecto deste princípio não tem sido facilmente aceito por todos, especialmente pelos sociólogos, assim como pode ser ilustrado através de um exemplo do *Center for Advanced Studies in the Behavioral Sciences*, de Palo Alto, Califórnia, provavelmente o principal depositário do pensamento em ciências sociais do país. No seu relatório anual de 1996, o centro descreveu o planejamento de um projeto especial intitulado Cultura, Mente e Biologia. À medida que esse projeto avançou, ficou claro que muitos cientistas sociais tinham uma profunda e persistente antipatia para com as ciências biológicas, uma vez que eles equipararam o pensamento biológico a uma visão da natureza humana que eles acreditavam ser simplista, equivocada, e social e eticamente perigosa. Uma vez que duas antecedentes abordagens biológicas influentes para as ciências sociais – cientificamente apresentadas como racismo e darwinismo social – mostraram-se intelectualmente estéreis e socialmente destrutivas, muitos cientistas sociais opuseram-se a essa idéia. Eles opuseram-se à noção

de que as *propriedades de um organismo vivo* (não apenas a sua forma física, mas também as suas inclinações comportamentais, habilidades e projetos de vida) *são materiais* e, portanto, *reduzíveis aos seus genes*. A concepção de natureza humana que muitos cientistas sociais associam ao pensamento biológico afirma que as diferenças ou semelhanças individuais e grupais na forma física, inclinações comportamentais, habilidades e projetos de vida podem ser compreendidas e explicadas pelos genes.... Como resultado desse entendimento, muitos negam a relevância do pensamento biológico para o comportamento e, em contrapartida, adotam algum tipo de *dualismo radical mente-corpo*, no qual é assumido que os processos e

produtos da mente têm muito pouco a ver com os processos e os produtos do corpo (Relatório Anual, *Center for Advanced Studies in the Behavioral Sciences*, 1996).

Qual é a base desse desconforto entre os cientistas sociais? Como todo saber, o conhecimento biológico é uma “faca de dois gumes”. Pode ser usado para o bem ou para o mal, para ganhos privados ou benefícios públicos. Nas mãos de mal-informados ou mal-intencionados, a seleção natural foi distorcida pelo darwinismo social e a genética foi corrompida pela eugenia. As ciências do cérebro também têm sido e podem de novo ser mal empregadas para controle social e manipulação. Como podemos assegurar que os avanços das ciências cerebrais poderão enriquecer nossas vidas e aumentar nossa própria compreensão uns dos outros? O único modo de incentivar o uso responsável desse conhecimento é apoiar os usos da biologia nas políticas sociais através de uma *compreensão* da biologia.

O desconforto dos cientistas sociais deriva em parte de duas apreensões equivocadas (não apenas destes cientistas): primeiro, que os biólogos pensam que os processos biológicos são estritamente determinados pelos genes, e segundo, que a única função dos genes é a inexorável transmissão da informação hereditária de uma geração para a outra. Estas idéias profundamente erradas levam à noção de que genes não-regulados, invariáveis e não modificáveis pelos eventos externos, exercem uma inevitável influência no comportamento dos indivíduos e de seus descendentes. Nessa visão, as forças sociais têm pouca influência no comportamento humano. Elas são impotentes diante das ações predeterminadas e rígidas dos genes.

Essa visão fatalista e fundamentalmente errônea esteve por trás do movimento da eugenia nas décadas de 20 e 30. Como uma base para uma política social, essa visão justificadamente provoca medo e desconfiança no pensamento das pessoas. De qualquer forma, essa visão apóia-se em um equívoco fundamental sobre o modo como os genes atuam, o qual, inclusive, alguns psiquiatras não podem reconhecer completamente. O conceito de importância chave aqui é que os genes têm duas funções.

Primeiro, os genes servem como moldes estáveis (*template*) que podem se replicar fielmente. Essa *função template* é exercida por cada gene, em cada célula do corpo, incluindo os gametas. Essa é a função que provê gerações bem-sucedidas através de cópias de cada gene. A fidelidade da replicação do *template* é alta. Além do mais, o *template* não é regulado por nenhum tipo de experiência social. Ele só pode ser alterado por mutações, e estas são raras e freqüentemente aleatórias. Essa função do gene, sua função *template* (transmissão) está de fato além do nosso controle individual ou social.

Em segundo lugar, os genes determinam o fenótipo; eles determinam a estrutura, função e outras características biológicas da célula na qual eles são expressos. Essa segunda função do gene é chamada de *função transcricional*. Embora quase todas as células do corpo tenham todos os genes que estão presentes em todas as outras células, em qualquer célula modelo (seja uma célula hepática ou cerebral) apenas uma fração dos genes, talvez 10%-20%, são expressos (transcritos). Todos os demais genes são efetivamente suprimidos. Uma célula hepática é uma célula hepática e uma célula cerebral é uma célula cerebral, porque cada um desses moldes de células exprime apenas um subconjunto da população total dos genes. Quando um gene é expresso em uma célula, ele direciona o fenótipo da célula: a criação de proteínas específicas que determinam a natureza daquela célula.

Ao passo que a função *template*, a seqüência do gene - e a habilidade do organismo para replicar essa seqüência - não é afetada pela experiência ambiental, a função transcricional - a capacidade de um determinado gene para direcionar a produção de proteínas específicas de qualquer célula - é, de fato, altamente regulada, e *esta regulação é responsiva a fatores ambientais*.

Um gene tem duas regiões (figura 2-1). Uma região de codificação que codifica mRNA, que, por sua vez, codifica uma proteína específica. Uma região regulatória normalmente leva ao *upstream*

da região codificadora e consiste de dois elementos DNA². O elemento promotor (*promoter element*) é o lugar onde uma enzima, chamada de RNA polimerase, começará a ler e transcrever a região codificadora do DNA em mRNA. O elemento de realce (*enhancer element*) reconhece proteínas sinalizadoras que determinam em quais células, e quando a região codificadora será transcrita pela polimerase. Dessa forma, um pequeno número de proteínas, ou reguladores transcricionais, que se ligam a diferentes segmentos do elemento *enhancer*, determinam como freqüentemente o RNA polimerase liga-se ao elemento promotor e transcreve o gene. Estímulos internos e externos – etapas do desenvolvimento do cérebro, hormônios, estresse, aprendizagem e interação social – alteram a ligação (*binding*) dos reguladores transcricionais ao elemento *enhancer*, e dessa forma diferentes combinações de reguladores transcricionais são recrutadas. Esse aspecto da regulação do gene é chamado, algumas vezes, de regulação epigenética (*epigenetic*).

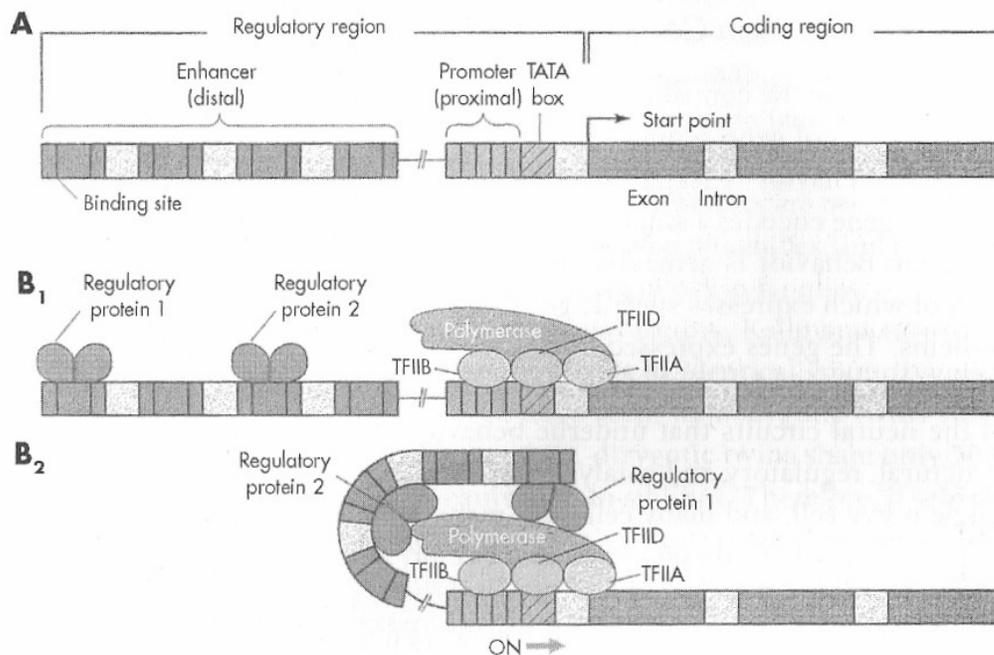


Figura 2-1. Controle transcricional genético.

A. O gene eucariote típico tem duas regiões. A região codificadora é transcrita pela RNA polimerase II em um mRNA e, então, traduzida em uma proteína específica. A região regulatória, consistindo de elementos *enhancer* e um elemento *promoter*, que contém o TATA Box (T= timina, A= adenosina), regula o início da transcrição estrutural do gene.

As proteínas transcricionais regulatórias juntam-se tanto às regiões *promoter* como às regiões *enhancer*. B1; Um grupo de proteínas (como fatores TATA Box IIA, IIB, IID e outros) liga-se ao TATA Box, para o *promoter*, e para as regiões *enhancer* equidistantes. B2: Proteínas que se ligam à região *enhancer* provocam a captura do DNA, e assim permitem que as proteínas regulatórias que se ligam aos *enhancer* entrem em contato com a polimerase. (Fonte: Adaptado de Schwartz & Kandel 1995)

² Em biologia molecular, os termos *upstream* e *downstream* referem-se a determinadas posições nos filamentos de DNA durante a expressão gênica. Na verdade, RNA polimerase são proteínas que se ligam ao DNA e processam-no da região *upstream* para a região *downstream*, gerando o mRNA.

Colocado desse modo, a regulação da expressão dos genes pelos fatores sociais deixa todas as funções corporais, inclusive todas as funções cerebrais, suscetíveis de influência social. Essas influências sociais serão biologicamente incorporadas nas expressões modificadas de genes específicos em células nervosas específicas de regiões específicas do cérebro. Essas alterações influenciadas socialmente são transmitidas culturalmente. Elas não são incorporadas ao esperma e ao óvulo, e depois transmitidas geneticamente. Nos humanos, a modificabilidade da expressão genética através da aprendizagem (uma via não transmissível) é particularmente eficaz e deixa um novo tipo de evolução: a evolução cultural. A capacidade de aprendizagem é tão altamente desenvolvida nos humanos que a espécie humana muda mais por evolução cultural do que por evolução biológica. Medidas do crânio de fósseis sugerem que o tamanho do cérebro humano não mudou desde o primeiro *Homo sapiens*, que surgiu há aproximadamente 50 mil anos atrás; ainda, notavelmente, a cultura humana desenvolveu-se drasticamente no mesmo período.

Os genes contribuem de modo importante para as funções mentais e podem contribuir para a doença mental

Deixem-nos considerar as contribuições da função *template* do DNA – os aspectos hereditários da ação gênica. Aqui, primeiramente, precisamos perguntar: como os genes contribuem para o comportamento? Está claro que os genes não codificam comportamento de um modo direto. Um único gene codifica uma única proteína, ele mesmo não pode codificar um único comportamento. O comportamento é gerado por circuitos neurais que envolvem muitas células, cada uma delas expressa genes específicos que direcionam a produção de proteínas específicas. Os genes expressos no cérebro codificam proteínas importantes para um ou outro passo do desenvolvimento, manutenção e regulação dos circuitos neurais que fundamentam o comportamento. Uma grande variedade de proteínas – estruturais, reguladoras e catalisadoras – é requisitada para a diferenciação de uma célula nervosa, e muitas células e muito mais genes são necessários para o desenvolvimento e a função de um circuito neural.

Para ter em conta o que nós entendemos como variações na função *template* de um gene, Darwin e seus seguidores, primeiramente, postularam que as variações no comportamento humano poderiam, em parte, ser devido à seleção natural. Se assim for, alguns elementos da variação comportamental em qualquer população necessariamente terão uma base genética. Alguma parcela desta variação, por sua vez, precisaria aparecer claramente como diferenças herdadas. Os estudos controlados dos fatores hereditários do comportamento humano têm se mostrado difíceis de desenvolver, porque não é possível ou desejável controlar o ambiente de um indivíduo com finalidade experimental, exceto em algumas situações muito restritas. Desse modo, os estudos de gêmeos idênticos fornecem informações importantes não disponíveis de outra maneira.

Os gêmeos idênticos compartilham um genoma idêntico e por isso são tão semelhantes geneticamente quanto duas pessoas podem ser. As semelhanças entre os gêmeos idênticos que foram separados muito cedo na vida e criados por famílias diferentes, como às vezes acontece, serão, portanto, mais atribuíveis aos genes que ao ambiente. Os gêmeos idênticos, comparados com um grupo de indivíduos compatíveis em idade, sexo e posição sócio-econômica, compartilham um notável número de traços comportamentais. Esses incluem gostos, preferências religiosas e interesses vocacionais, o que normalmente são considerados como determinados socialmente e como aspectos distintivos de um indivíduo. Esses achados apontam que o comportamento humano tem um componente hereditário significativo. Mas a similaridade está longe de ser perfeita. Os gêmeos podem e variam em grande proporção. Nesse sentido, os estudos de gêmeos também enfatizam a importância das influências ambientais; eles indicam muito claramente que os fatores ambientais são muito importantes (Kandel et al. 1991).

Uma situação parecida aplica-se aos distúrbios de comportamento e à doença mental. A primeira evidência direta de que os genes são importantes para a esquizofrenia surgiu na década de 30 com Franz Kallmann (1938). Kallmann ficou impressionado com o fato de que a incidência de esquizofrenia no mundo é em torno de 1%, embora os fatores sociais e ambientais variem drasticamente. Todavia, ele observou que a incidência da esquizofrenia entre os pais, os filhos e os irmãos de pacientes com a doença é de 15%, uma forte evidência de que a doença ocorre nas famílias. No entanto, a base genética da esquizofrenia não pode simplesmente ser inferida pelo aumento da incidência nas famílias. Nem todas as condições que se verificam nas famílias são genéticas: riqueza e pobreza, hábitos, e valores também ocorrem nas famílias e, em períodos precoces, até mesmo as deficiências nutricionais, como a pelagra, também ocorrem.

Para distinguir os fatores genéticos dos ambientais, Kallmann retomou os estudos dos gêmeos e comparou as taxas da doença entre os gêmeos idênticos (monozigóticos) e os gêmeos fraternais (dizigóticos). Como vimos, os gêmeos monozigóticos têm quase todos os genes um do outro. Em contraste, os gêmeos dizigóticos têm apenas 50% de seus genes e são geneticamente equivalentes a irmãos. Por conseguinte, se a esquizofrenia é inteiramente causada por fatores genéticos, os gêmeos monozigóticos deveriam ser idênticos em sua tendência para desenvolver a doença. Ainda que os fatores genéticos sejam necessários, mas não suficientes para o desenvolvimento da esquizofrenia, porque fatores ambientais estão envolvidos, um gêmeo monozigótico de um paciente esquizofrênico precisaria estar com um risco substancialmente mais alto que um gêmeo dizigótico. A tendência para os gêmeos terem a mesma doença é chamada de concordância. Os estudos sobre os gêmeos estabeleceram que a concordância para a esquizofrenia em gêmeos monozigóticos gira em torno de 45% em comparação com apenas 15% em gêmeos dizigóticos, o que aproximadamente é o mesmo que seria para os outros irmãos.

Para discernir ainda mais as ações da natureza e da educação, Heston, (1970) estudou pacientes nos Estados Unidos e Rosenthal e colegas (1971) estudaram pacientes na Dinamarca. Nos dois grupos de estudos, a taxa de esquizofrenia foi mais alta entre os parentes biológicos de crianças adotadas que tinham esquizofrenia do que entre aquelas parentes de crianças adotadas que eram normais. A diferença na taxa, aproximadamente 10-15%, foi a mesma que a observada por Kallmann anteriormente.

Esse padrão familiar para a esquizofrenia é mais drasticamente evidente numa análise de dados da Dinamarca feita por Gottesman (1991). Gottesman examinou dados de 40 pacientes dinamarqueses com esquizofrenia, identificando todos os parentes com esquizofrenia para quem as boas genealogias familiares estavam disponíveis. Ele então classificou os parentes em termos de porcentagem de genes compartilhados com o paciente esquizofrênico. Gottesman notou uma incidência de esquizofrenia mais alta entre os parentes de primeiro grau – aqueles que tinham 50% dos genes dos pacientes, incluindo irmãos, pais e filhos - do que entre os parentes de segundo grau – os que tinham 25% dos genes do paciente, tias, tios, sobrinhas, sobrinhos e netos. Mesmo os parentes de terceiro grau, que tinham 12,5% dos genes do paciente, tiveram uma incidência de esquizofrenia maior do que o índice de 1% da população em geral. Esses dados sugerem fortemente uma contribuição genética para a esquizofrenia.

Se a esquizofrenia fosse causada inteiramente por anomalias genéticas, a taxa de concordância para os gêmeos monozigóticos, que compartilham quase todos os genes, seria próxima de 100%. O fato de que a taxa é de 45% claramente indica que os fatores genéticos não são os únicos. Uma múltipla causalidade também é evidente nos estudos sobre a transmissão genética da doença. Em comparação, os estudos de rotina sobre genealogia são suficientes para apontar se a doença é transmitida por herança mendeliana recessiva ou dominante, mas este não se mostrou ser o modo de transmissão da esquizofrenia. A explicação mais provável para a transmissão pouco comum da esquizofrenia é que ela é uma doença multigenética, abrangendo variações de alelos, talvez, em 10-15

loci na população mundial, e talvez essas combinações de três para cinco *loci* são necessárias para causar a doença. E ainda, estes vários genes podem variar em grau de *penetrância* (*penetrance*).

Em uma população natural, qualquer gene em qualquer *locus* existirá em um número diferente, claramente relacionado com formas chamadas de *alelos*. A penetrância de um alelo depende da interação entre o alelo e o restante do genoma, bem como de fatores ambientais. Um gêmeo pode herdar um grupo de genes que programa altura elevada, mas sem boa nutrição esse gêmeo pode nunca atingir essa altura. Da mesma forma, nem todas as pessoas com o mesmo gene dominante e anormal para a doença de Huntington terá a máxima predisposição para a doença e acompanhada de distúrbios cognitivos; alguns podem ter uma forma mais moderada da doença.

Assim como em outras doenças poligenéticas, tais como diabetes e hipertensão, muitas formas de esquizofrenia são pensadas como exigindo não apenas a acumulação de vários genes defeituosos, mas também as ações dos fatores desenvolvimentais e ambientais. Para entender a esquizofrenia, será indispensável compreender como os vários genes se combinam para predispor um indivíduo a uma doença, bem como determinar o modo como o ambiente influencia a expressão desses genes.

O fato de ter vários genes envolvidos não significa, entretanto, que em alguns casos, um gene em particular não seja essencial para a expressão de um comportamento. A importância de genes específicos para o comportamento pode ser mais bem demonstrada em animais simples, tais como moscas de frutas ou ratos, nos quais as mutações em um único gene podem ser mais facilmente estudadas. As mutações de genes singulares na drosófila e em ratos podem produzir anomalias em uma variedade de comportamentos, incluindo comportamentos aprendidos tanto quanto os inatos, como a corte sexual e a locomoção.

O próprio comportamento também pode modificar a expressão genética

Considerarei a função *template* do gene, que é transmissível, mas não regulada. Agora, retomo aquele aspecto da função genética que é regulado, mas não transmissível. Os estudos de aprendizagem em animais simples promoveram a primeira evidência de que a experiência produz mudanças duradouras na efetividade das conexões neurais através da alteração da expressão gênica. Estas constatações têm profundas ramificações que devem modificar nossa visão da relação entre processos sociais e biológicos na formação do comportamento.

Para estimar a importância dessa relação, consideramos por um momento a situação da psiquiatria americana muito recentemente, em 1968, quando o DSM-II surgiu. Uma visão comum na psiquiatria daquela época era que os determinantes sociais e os determinantes biológicos do comportamento atuavam em níveis separados da mente: um nível tinha clara base empírica e, no outro, esta era inespecífica. Como resultado disso, até a década de 70 as doenças psiquiátricas eram tradicionalmente classificadas em duas grandes categorias: orgânica e funcional. Assim, Seltzer e Frazier escreveram em 1978: “síndrome cerebral orgânica é um termo geral usado para descrever aquelas condições nas quais as funções prejudicadas do sistema nervoso manifestam-se através de sintomas psiquiátricos. Estes diferem da maioria das síndromes psiquiátricas denominadas de ‘funcionais’”.

Aquelas doenças mentais orgânicas incluíam as demências, como mal de Alzheimer e psicoses tóxicas, como aquelas que se seguiam ao uso crônico da cocaína, heroína e álcool. As doenças mentais funcionais abrangiam não apenas as doenças neuróticas, mas também as depressões e esquizofrenias.

Essa distinção originalmente deriva das observações dos neuropatologistas do século XIX, que examinavam os cérebros dos pacientes nas autópsias e encontravam distorções grandes e facilmente demonstráveis, na arquitetura do cérebro, em algumas doenças psiquiátricas, mas não em outras. As doenças que apresentavam evidência anatômica de lesão cerebral eram chamadas de orgânicas; aquelas em que faltavam estes aspectos eram chamadas de funcionais.

Essa distinção, agora claramente ultrapassada, já não se sustenta. Não pode haver mudanças no comportamento que não sejam refletidas no sistema nervoso e nem mudanças persistentes no sistema nervoso que não se reflitam em alterações estruturais em algum nível de resolução. A experiência sensorial comum, a privação sensorial e a aprendizagem podem provavelmente induzir ao enfraquecimento das conexões sinápticas em algumas circunstâncias e ao seu fortalecimento em outras. Já não pensamos que apenas determinadas doenças, as orgânicas, atinjam a atividade mental através de mudanças biológicas no cérebro e aquelas outras, as doenças funcionais, não. A base do novo referencial intelectual para a psiquiatria é que todos os processos mentais são biológicos e, portanto, qualquer alteração nesses processos é orgânica necessariamente.

Como agora é evidente no DSM-IV, a classificação dos transtornos mentais deve ser baseada em outros critérios que não sejam a presença ou a ausência das anomalias anatômicas *graves*³. A ausência de mudanças estruturais detectáveis não descarta a possibilidade de que mudanças biológicas importantes, todavia mais sutis, estejam acontecendo. Essas mudanças podem simplesmente estar abaixo do nível de detecção das técnicas ainda limitadas disponíveis nos dias de hoje. A demonstração da natureza biológica do funcionamento mental requer metodologias anatômicas mais sofisticadas que a microscopia histológica dos patologistas do século XIX. Para clarear essas questões, será necessário desenvolver uma neuropatologia da doença mental que seja baseada tanto na estrutura anatômica quanto na função. As técnicas de imagem, como tomografia por emissão de pósitrons e a imagem de ressonância magnética funcional têm aberto o caminho para a exploração não invasiva do cérebro humano em um nível de resolução que começa a se aproximar do que será necessário para entender os mecanismos físicos da atividade mental e, portanto, dos transtornos mentais. Essa aproximação está agora sendo proposta no estudo da esquizofrenia, depressão, transtorno obsessivo-compulsivo e transtornos de ansiedade (Jones 1995).

Agora precisamos perguntar como os processos biológicos do cérebro dão origem a eventos mentais, e, por sua vez, como os fatores sociais modulam a estrutura biológica do cérebro? Na tentativa de compreender uma doença mental em particular, é mais apropriado perguntar: em qual grau esse processo biológico é determinado por fatores genéticos ou fatores desenvolvimentais? Em qual grau este é ambiental ou socialmente determinado? Em qual grau este é determinado por agente tóxico ou infeccioso? Mesmo os distúrbios mentais que são fortemente determinados por fatores sociais devem ter um componente biológico, uma vez que é a atividade do cérebro que está sendo modificada.

Uma nova visão da relação entre doenças mentais herdadas e adquiridas

Nos poucos casos em que têm sido possível examinar rigorosamente as mudanças persistentes nas funções mentais, essas funções mostram o envolvimento de alterações na expressão dos genes. Assim, ao estudar as mudanças específicas que acompanham os estados mentais persistentes, normais ou patológicos, deveríamos também procurar alterações na expressão gênica. Vimos agora que existe evidência substancial de que a suscetibilidade para as principais psicoses (esquizofrenia e transtornos maníaco-depressivos) é hereditária. Essas doenças, em parte, refletem alterações na função *template* do gene – na seqüência de nucleotídeos de um número de genes diferentes – induzindo a mRNAs anormais, bem como proteínas anormais. Por conseguinte, é tentador pensar que na medida em que as doenças psiquiátricas, como a síndrome de estresse pós-traumático, são adquiridas pela experiência, elas provavelmente envolvem alterações na função de transcrição do gene – na regulação da expressão gênica. Todavia, alguns indivíduos podem ser muito mais suscetíveis a esta síndrome por causa da *combinação* genética que eles herdaram.

³ Aqui o sentido empregado é de lesões ostensivas (*gross*), facilmente identificáveis (nota do tradutor).

Desenvolvimento, estresse e experiência social são todos fatores que podem alterar a expressão genética ao modificar a ligação dos reguladores transcricionais entre si e com as regiões regulatórias dos genes. É provável que ao menos algumas doenças neuróticas (ou seus componentes) resultem de defeitos reversíveis na regulação do gene, o que pode ser devido à alteração da ligação de proteínas específicas a determinadas regiões *upstream* que controlam a expressão de determinados genes (figura 2-2).

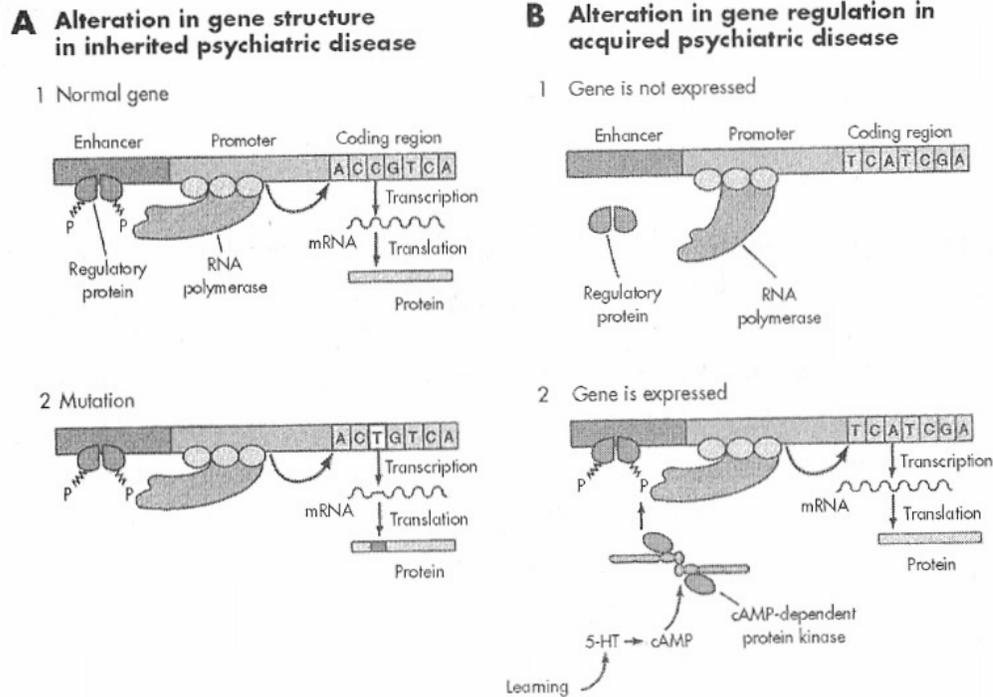


Figura 2-2. Existe um componente genético para a doença psiquiátrica adquirida e para a doença psiquiátrica herdada.

Doenças genéticas e adquiridas têm um componente genético. As doenças genéticas (p.ex., esquizofrenia) são expressões de genes alterados, enquanto que as doenças adquiridas, como o comportamento aprendido (neuroses) envolvem a modulação da expressão gênica por estímulo ambiental, levando à transcrição de um gene antes inativo. O gene é ilustrado com dois segmentos. Uma região codificadora é transcrita em mRNA por um RNA polimerase. O mRNA é, por sua vez, traduzido em uma proteína específica. Um segmento regulatório consiste de uma região *enhancer* e uma região *promoter*. Neste exemplo, o RNA polimerase pode transcrever o gene quando a proteína regulatória liga-se à região *enhancer*. Para a ativação de um gene ocorrer, a proteína regulatória deve, primeiro, ser fosforilada.

A (1): Sob condições normais, a proteína regulatória fosforilada liga-se à região *enhancer*, conseqüentemente, ativando a transcrição do gene, levando à produção da proteína (P=phosphorus, A=adenina, C=citosina, G=guanina, T=tiamina). A (2): Uma forma mutante da região codificadora da estrutura do gene, na qual um T é substituído por um C, leva à transcrição de um mRNA alterado. Em conseqüência, este produz uma proteína anormal, dando origem ao estado de doença. Esta alteração na estrutura do gene instaura-se a partir da linha germinal e é herdável.

B (1): Se a proteína regulatória para um gene normal não é fosforilada, ela não pode ligar-se ao sítio *enhancer*, e então a transcrição do gene não pode ser iniciada. B (2): Neste caso,

uma experiência específica leva à ativação da serotonina (5-HT) e cAMP, o qual ativa a proteína quinase cAMP dependente. A unidade catalítica fosforiliza a proteína regulatória, a qual, então, pode se ligar ao segmento *enhancer* e iniciar a transcrição do gene. Dessa maneira, uma experiência de aprendizagem anormal poderia levar à expressão de uma proteína que origina os sintomas de um transtorno neurótico. *Fonte*. Adaptado de Kandel 1995.

Manutenção de alterações aprendidas na expressão gênica por alterações estruturais nos circuitos neurais do cérebro

Como a expressão gênica modificada leva a alterações estáveis nos processos mentais? Estudos em animais, cujas alterações na expressão genética foram induzidas por aprendizagem, indicam que a grande consequência da alteração na ativação do gene é o crescimento das conexões sinápticas. Esse crescimento foi delineado, primeiro, no estudo de animais invertebrados, como a lesma *Aplysia* (Bailey e Kandel 1993). Os animais submetidos à aprendizagem controlada que adquiriram memória de longo prazo tiveram duas vezes mais terminais pré-sinápticos do que os animais não treinados. Algumas formas de aprendizagem, como a habituação de longo prazo, produzem mudanças opostas, levando à regressão e à diminuição das conexões. Essas mudanças morfológicas parecem ser uma marca da memória de longo prazo. Elas não ocorreram na memória de curto prazo.

Em mamíferos, e especialmente nos humanos, cada componente funcional do sistema nervoso é representado por centenas de milhares de células nervosas. Nesses sistemas complexos, uma instância específica da aprendizagem provavelmente induz alterações em um grande número de células nervosas, na medida em que as interconexões de vários sistemas sensoriais e motores envolvidos na aprendizagem são transformados. Na verdade, os estudos têm mostrado que tais mudanças grandes realmente ocorrem. A evidência mais detalhada vem do estudo do sistema sensorio-somático.

O córtex sensorio-somático primário contém quatro mapas separados da superfície do corpo em quatro áreas no giro pós-central (áreas de Brodmann 1, 2, 3a e 3b). Esses mapas corticais diferem entre os indivíduos de modo a refletir o seu uso. Além do mais, os mapas corticais das sensações são dinâmicos, não estáticos, mesmo em animais maduros (Merzenich et al. 1988). A distribuição dessas conexões funcionais pode se expandir ou retrair-se, dependendo dos usos particulares ou das atividades das vias sensoriais periféricas. Uma vez que cada um é criado em um ambiente um tanto diferente, exposto a diferentes combinações de estímulos, e desenvolvemos habilidades motoras de diferentes maneiras, cada cérebro é modificado de modo único. Essa modificação especial da arquitetura do cérebro, juntamente com uma constituição genética exclusiva, institui as bases biológicas da individualidade.

Dois estudos fornecem evidência para essa visão (Merzenich et al. 1988). Em um deles, verificou-se que os mapas sensorio-somáticos variam consideravelmente entre animais normais. Entretanto, esse estudo não separou os efeitos das diferentes experiências das consequências dos diferentes atributos genéticos. Outro estudo foi conduzido para ver se a atividade é importante para determinar a organização topográfica do córtex sensorio-somático. Macacos adultos foram estimulados a usar três dedos médios ao invés dos outros dois dedos da mão para obter comida. Depois de muitos ensaios, a área do córtex referente aos três dedos foi bastante expandida em detrimento da área relativa aos outros dedos (figura 2-3). A prática em si, portanto, pode não apenas fortalecer a eficácia dos padrões de conexões existentes, mas também mudar conexões corticais para acomodar novos padrões de ação.

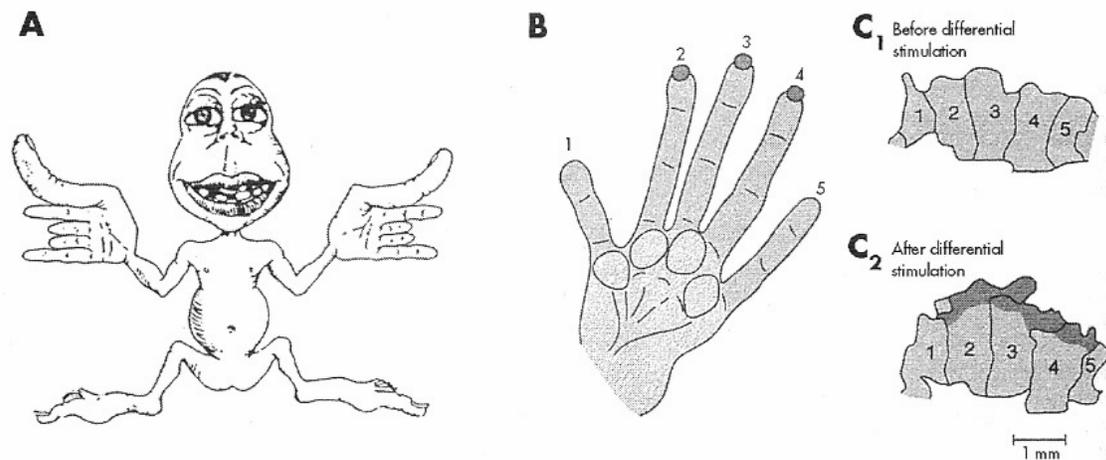


Figura 2-3. A representação do corpo na superfície do córtex cerebral é modificada pela experiência.

A: O homúnculo sensório-somático de Penfield, redesenhado como o corpo inteiro, mostrando a sobre-representação da superfície cutânea. B: O treino expande os *inputs* aferentes do córtex. Um macaco foi treinado uma hora por dia para desempenhar uma tarefa que exigia o uso repetido dos dedos 2,3 e, ocasionalmente, 4 (sombreado escuro).

C1: Representação das pontas dos dedos de um macaco adulto na área cortical 3b de Brodmann três meses antes do treinamento. C2: Depois de um período de estimulação repetida, a parte da área 3b que representa as pontas dos dedos estimulados está substancialmente ampliada (sombreado escuro).

Fonte. (A) Adaptado de Blakemore 1977. (B) Adaptado de Jenkins et. al 1990.

A psicoterapia e a farmacoterapia podem levar a alterações semelhantes na expressão genética e a mudanças estruturais no cérebro

Como esses argumentos deixam claro, é intrigante sugerir que na medida em que a psicoterapia é bem-sucedida em promover mudanças substanciais no comportamento, ela opera, então, pela alteração da expressão gênica que produz novas mudanças estruturais no cérebro. Isso obviamente também teria que ser verdadeiro para o tratamento psicofarmacológico. O tratamento das neuroses ou dos transtornos de caráter através da intervenção psicoterapêutica também produziria, se bem-sucedido, mudanças estruturais e funcionais. Estamos diante da interessante possibilidade de que com o aperfeiçoamento das técnicas de imageamento cerebral, estas possam ser úteis não só para diagnosticar várias doenças neuróticas, mas também para monitorar o progresso da psicoterapia. O uso conjugado das intervenções psicoterapêuticas e farmacológicas pode ser bem sucedido em função do efeito potencialmente interativo e sinérgico – e não apenas aditivo – de ambas as intervenções. O tratamento psicofarmacológico pode ajudar a consolidar as mudanças biológicas proporcionadas pela psicoterapia.

Um exemplo dessa congruência é agora evidente no transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Essa usual doença psiquiátrica debilitante é caracterizada por pensamentos indesejáveis recorrentes, obsessões, compulsões e atos conscientes ritualizados que, frequentemente, são tentativas de dissipar a ansiedade gerada pelas obsessões. Os tratamentos utilizados - inibidores seletivos de recaptação da

serotonina (SSRIs) e terapias comportamentais específicas, que aplicam os princípios da dessensibilização (*deconditioning*) envolvendo exposição e prevenção de respostas - são eficazes em reduzir os sintomas de muitos pacientes com TOC.

Muitos investigadores têm postulado um papel para o sistema cortical-estriatal-talâmico do cérebro na mediação dos sintomas do TOC. Esse quadro está associado à hiperatividade funcional da cabeça do núcleo caudato direito. Após o tratamento eficaz do TOC, quer apenas com SSRI (como fluoxetina) ou somente com modificação comportamental (técnicas de exposição e prevenção de respostas), há uma substancial diminuição da atividade (medida através da taxa metabólica de glicose) na cabeça do núcleo caudato direito. Em um estudo (J. M. Schwartz et al. 1996), pacientes que respondiam à terapia comportamental tiveram uma queda significativa na taxa de glicose do núcleo caudato bilateralmente, em comparação com aqueles que não respondiam ao tratamento.

Esses argumentos sugerem que quando um terapeuta fala a um paciente e este o escuta, o terapeuta está não apenas fazendo contato visual e auditivo, mas a ação do dispositivo neuronal no cérebro do terapeuta tem um efeito indireto e, espera-se, duradouro no dispositivo neuronal do cérebro do paciente; e muito provavelmente, vice-versa. Na medida em que nossas palavras produzem mudanças na mente do nosso paciente, é provável que essas intervenções psicoterapêuticas produzam mudanças no cérebro do paciente. Nesta perspectiva, as abordagens biológica e sociopsicológica estão integradas.

Implicações do novo referencial para a prática psiquiátrica

O referencial biológico que eu esbocei aqui não tem importância apenas conceitual, mas também tem no sentido da prática. Para este efetivamente funcionar no futuro, os psiquiatras que estamos formando hoje precisarão ter mais do que uma familiaridade inerte com a biologia do cérebro. Eles precisarão ter o conhecimento de um perito, um conhecimento possivelmente diferente, mas completamente comparável ao saber de um neurologista bem formado. De fato, é provável que nas décadas seguintes nós assistiremos a um novo nível de cooperação entre a neurologia e a psiquiatria. É possível que essa cooperação tenha seu maior impacto para os pacientes – neurológico e psiquiátrico – a partir dos quais as duas abordagens se sobrepõem, como aqueles em tratamento para autismo, retardo mental, bem como os transtornos cognitivos devido às doenças de Alzheimer e de Parkinson.

Pode-se argumentar que um referencial intelectual tão completamente envolvido com a biologia e alinhado com a neurologia é prematuro para a psiquiatria. De fato, estamos apenas começando a compreender as funções mentais mais simples em termos biológicos; estamos longe de ter uma neurobiologia realista das síndromes clínicas, e mais longe ainda de uma neurobiologia da psicoterapia. Estes argumentos têm alguma validade. Então, a decisão da psiquiatria gira em torno da questão: quando será o momento ideal para uma reaproximação mais completa entre a psiquiatria e a biologia? É quando o problema ainda não está amadurecido – quando a biologia da doença mental ainda nos confronta com profundos mistérios – ou quando o problema já está amadurecido – quando a doença mental está a caminho de ser compreendida? Se a psiquiatria participar desse embate intelectual em pleno vigor só quando os problemas já estiverem bastante resolvidos, ela se privará de uma das suas principais funções, que é fornecer direcionamento na compreensão dos mecanismos básicos dos processos mentais e seus transtornos. Uma vez que a presumível função da psiquiatria acadêmica é formar pessoas que promovam o conhecimento – pessoas que não podem apenas se beneficiar dos *insights* da atual revolução biológica, mas também contribuir para ela –, a psiquiatria deve assumir mais seriamente seu compromisso na formação de cientistas biológicos. Ela deve colocar seus próprios remos na água e puxar seu próprio peso. Se a biologia dos processos

mentais continuar a ser esclarecida por outras disciplinas sem a participação dos psiquiatras, podemos bem perguntar qual é a finalidade do ensino psiquiátrico?

Enquanto os psiquiatras debatem o grau com que devem interagir com a moderna biologia molecular, a maior parte do restante da comunidade científica tem encaminhado essa questão por conta própria. Muitos biólogos percebem que estamos em meio a uma notável revolução científica, uma revolução que está transformando nossa compreensão dos processos vitais – a natureza da doença e das terapêuticas médicas. Muitos biólogos acreditam que essa revolução terá um profundo impacto em nossa compreensão da mente. Essa visão é compartilhada por estudantes que iniciam sua formação científica. Muitos dos melhores alunos de pós-graduação em biologia e os melhores alunos de mestrado e doutorado (M.D.-Ph.D.) estão aproximando-se da ciência neural e, particularmente da biologia dos processos mentais, por essa mesma razão. Se o progresso dos últimos anos e o influxo contínuo de pessoas talentosas servirem de base, podemos esperar um grande crescimento de nossa compreensão dos processos mentais.

Estamos diante de um paradoxo interessante, enquanto a comunidade científica no geral tornou-se interessada pela biologia dos processos mentais, o interesse dos médicos estudantes pela carreira psiquiátrica está em declínio. Assim, desde o ponto de vista do ensino, a psiquiatria está em baixa. Uma razão para a perda do interesse, além da questão econômica da assistência dirigida, é o atual panorama intelectual da psiquiatria. Os alunos de medicina percebem que à medida que, como é freqüente, o ensino da psiquiatria é baseado primeiramente em fazer psicoterapia, um grande componente da psiquiatria como agora se ensina não requer formação médica. Assim como Freud tão claramente enfatizou, a psicoterapia pode ser realizada por especialistas não-médicos. Por que então ir à faculdade de medicina?

Como uma maior ênfase na biologia começa a mudar a natureza da psiquiatria, esta também está apta a obter um aumento do número de estudantes médicos talentosos. Além do mais, isso fará da psiquiatria uma disciplina médica mais tecnologicamente sofisticada e mais cientificamente rigorosa. Uma orientação biológica pode ajudar a atualizar o ensino e a prática da psiquiatria ao trazer uma compreensão crítica dos processos cerebrais em apoio aos problemas da doença mental, uma familiaridade com terapêuticas e uma compreensão das doenças neurológicas e psiquiátricas – em suma, uma habilidade para abranger a vida emocional e a vida mental em um referencial que inclui determinantes sociais e determinantes biológicos. Um renovado envolvimento da psiquiatria com a biologia e com a neurologia, portanto, não é apenas importante cientificamente, mas também enfatiza a competência científica que, gostaria de argumentar, deve ser a base da especialidade clínica da psiquiatria no século XXI.

A biologia e a possibilidade de um renascimento do pensamento psicanalítico

Seria desastroso, e até mesmo trágico, se os ricos *insights* psicanalíticos ficassem perdidos com a reaproximação entre a psiquiatria e as ciências biológicas. Com a presente perspectiva, facilmente, podemos ver o que impediu o completo desenvolvimento intelectual da psicanálise no último século. Para começar, a psicanálise não tem qualquer familiaridade com uma fundamentação científica. Ainda mais, ela carece de uma tradição científica, uma tradição questionadora baseada não apenas nos *insights* imaginativos, mas em experimentos críticos e criativos designados a explorar, apoiar ou, como é freqüente, a falsificar aqueles *insights*. Muitos dos *insights* da psicanálise provêm dos estudos clínicos de casos individuais. Os *insights* individuais podem ser poderosos, assim como aprendemos no estudo do paciente Leborgne de Paul Broca (Schiller 1992). A análise desse paciente é um marco histórico, sinaliza a origem da neuropsicologia. O estudo desse paciente levou à descoberta de que a expressão da linguagem reside no hemisfério esquerdo e especialmente no córtex frontal desse hemisfério. Mas como os casos de Broca mostram, os *insights* clínicos, especialmente aqueles

baseados em casos individuais, precisam ser respaldados por métodos objetivos e independentes. Broca chegou a esta conclusão ao estudar o cérebro de Leborgne na autópsia e ao descobrir depois outros pacientes também com lesões e sintomas parecidos. Ou seja, penso que foi a falta de uma cultura científica, mais do que qualquer outra coisa, que levou ao isolamento e ao anti-intelectualismo que caracterizaram a psicanálise nos últimos 50 anos e o que, por sua vez, influenciou a formação dos psiquiatras no período da Segunda Guerra Mundial, período no qual a psicanálise foi o modo de pensamento dominante na psiquiatria dos Estados Unidos.

Mas os pecados dos pais (e mães) não precisam ser transmitidos às novas gerações. Outras disciplinas têm se recuperado do declínio do mesmo período. A psicologia dos Estados Unidos, por exemplo, teve um período de miopia e isolamento nas décadas de 50 e 60 apesar de ser uma disciplina experimental e rigorosa. Sob a direção de Hull, Spence e Skinner, a tradição comportamentalista por eles defendida focava apenas os aspectos reflexivos e observáveis do comportamento e tratava estes como se representassem tudo o que existe na vida mental.

Com o surgimento de computadores para modelar e testar idéias sobre a mente, e com o desenvolvimento de meios mais controlados para o exame dos processos mentais humanos, a psicologia ressurgiu na década de 70, na sua forma moderna, como uma psicologia cognitiva que explora linguagem, percepção, memória, motivação e movimentos habilidosos, de maneira que tem provado ser estimulante, perspicaz e rigorosa. A moderna psicologia ainda está se desenvolvendo. A recente fusão da psicologia cognitiva com a ciência neural – disciplina que agora chamamos de ciência neural cognitiva – está demonstrando ser uma das áreas mais excitantes de toda a biologia. Qual é a aspiração da psicanálise se não ser a mais cognitiva das ciências neurais? O futuro da psicanálise, se ela tem um futuro, está no contexto de uma psicologia empírica, auxiliada pela tecnologia de imagens, métodos neuroanatômicos e genética humana. Envolvida nas ciências da cognição humana, as idéias da psicanálise podem ser testadas, bem como ter seu maior impacto.

Segue um penúltimo exemplo do meu campo, a neurociência cognitiva da memória. Um dos maiores *insights* da moderna ciência cognitiva neural no estudo da memória é a noção de que a memória não é uma função unitária da mente, mas tem, no mínimo, duas formas, chamada de explícita e implícita: uma memória para *o que* as coisas são e uma memória para *o como* fazer as coisas. A *memória explícita* codifica informações *conscientes* sobre eventos autobiográficos e sobre conhecimento de fatos. É uma memória sobre pessoas, lugares, fatos e objetos, e requer para sua expressão o hipocampo e o lobo temporal medial. A *memória implícita* envolve para sua evocação uma memória *inconsciente* para estratégias motoras e perceptuais. Ela depende de sistemas sensoriais e motores específicos, como o cerebelo e o gânglio basal.

Os pacientes com lesões no lobo temporal medial – ou que se estendem profundamente no hipocampo, - não podem adquirir novas memórias explícitas para pessoas, lugares e objetos. Mas elas são perfeitamente capazes de aprender habilidades motoras, bem como de melhorar seus desempenhos em tarefas perceptivas. A memória implícita não está limitada a simples tarefas. Ela também inclui uma forma sofisticada de memória, chamada *priming*, na qual o reconhecimento de palavras e de objetos é facilitado pela exposição prévia a palavras ou pistas visuais. Desse modo, um sujeito pode recordar o item apresentado melhor do que outros itens para os quais não houve nenhuma dica. De modo similar, quando mostrado algumas primeiras letras das palavras previamente analisadas, um sujeito com lesão no lobo temporal responde, freqüentemente, selecionando a palavra correta observada previamente, mesmo que ele não se lembre de ter visto a palavra antes!

As tarefas que os pacientes sem memória explícita são capazes de aprender têm em comum o fato de não exigirem um conhecimento consciente. O paciente não precisa deliberadamente lembrar-se de algo. Desse modo, quando dado um *puzzle* mecânico altamente complexo para resolver, o paciente pode aprender tão rapidamente como uma pessoa normal, mas se interrogado não se lembrará de ter visto o *puzzle* nem de ter trabalhado com ele antes. Quando se pergunta a ele por que

seu desempenho na tarefa é muito melhor depois de vários dias de prática do que no primeiro dia, o paciente pode dizer: “Do que vocês estão falando? Eu nunca fiz essa tarefa antes”.

Que importante descoberta!⁴ Temos aqui, pela primeira vez, a base neural de um grupo de processos mentais inconscientes. Contudo, esse inconsciente não guarda nenhuma semelhança com o inconsciente de Freud. Ele não está associado a conflitos sexuais ou esforços pulsionais, e a informação nunca se torna consciente. Esse conjunto de dados fornece o primeiro desafio para uma ciência neural orientada psicanaliticamente. Onde, se ele existe no todo, está o outro inconsciente? Quais são suas propriedades neurobiológicas? Como os impulsos inconscientes são transformados ao entrarem na consciência através da terapia psicanalítica?

Existem outros desafios, é claro. Mas, pelo menos, uma psicanálise biologicamente orientada pode redefinir a aplicação da psicanálise como uma perspectiva eficaz para determinados transtornos específicos. Na melhor das hipóteses, a psicanálise poderia corresponder às expectativas de sua promessa inicial e revolucionar a nossa compreensão da mente e do cérebro.

⁴ O autor usa a expressão “*what a momentous discovery*” que, no contexto de celebrar uma grande descoberta, é o mesmo que “eureca”.

- Bailey CH, Kandel ER: Structural changes accompanying memory storage. *Annu Rev Physiol* 55:397–426, 1993
- Blakemore C: *Mechanisms of the Mind*. Cambridge, England, Cambridge University Press, 1977
- Bleuler E: *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias* (1911). Translated by Zinkin J. New York, International Universities Press, 1950
- Day M, Semrad EV: Schizophrenic reactions, in *The Harvard Guide to Modern Psychiatry*. Edited by Nicholi AM Jr. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1978, pp 199–241
- Freud S: Project for a scientific psychology, in *The Origins of Psycho-Analysis* (1895). Edited by Bonaparte M, Freud A, Kris E. Translated by Mosbacher E, Strachey J. London, Imago, 1954
- Fromm-Reichmann F: Notes on the development of treatment of schizophrenia by psychoanalytic therapy. *Psychiatry* 11:263–273, 1948
- Fromm-Reichmann F: *Psychoanalysis and Psychotherapy: Selected Papers of Frieda Fromm-Reichmann*. Edited by Bullard DM, Weigert EV. Chicago, IL, University of Chicago Press, 1959
- Gottesman II: *Schizophrenia Genesis: The Origins of Madness*. New York, WH Freeman, 1991
- Heston LL: The genetics of schizophrenic and schizoid disease. *Science* 167:249–256, 1970
- Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT, et al: Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol* 63:82–104, 1990
- Jones EG: Cortical development and neuropathology in schizophrenia, in *Development of the Cerebral Cortex: Ciba Foundation Symposium 193*. Chichester, England, Wiley, 1995, pp 277–295
- Jung C: *The Psychology of Dementia Praecox* (1906) (Nervous and Mental Disease Monograph Series, No 3). Translated by Brill AA. New York, Nervous and Mental Disease Publishing, 1936
- Kahana RJ: Psychotherapy: models of the essential skill, in *The Teaching of Dynamic Psychiatry: A Reappraisal of the Goals and Techniques in the Teaching of Psychoanalytic Psychiatry*. Edited by Bibring GL. Madison, CT, International Universities Press, 1968, pp 87–103
- Kallmann FJ: *The Genetics of Schizophrenia*. New York, Augustin, 1938
- Kandel ER: Cellular mechanisms of learning and memory, in *Essentials of Neural Science and Behavior*. Edited by Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. East Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1995, pp 667–694
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (eds): *Principles of Neural Science*, 3rd Edition. East Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1991
- Kety SS: Biochemical theories of schizophrenia, I and II. *Science* 129:1528–1532, 1590–1596, 1959
- Lashley KS: *Brain Mechanisms and Intelligence: A Quantitative Study of Injuries to the Brain*. Chicago, IL, University of Chicago Press, 1929

- Merzenich MM, Recanzone EG, Jenkins WM, et al: Cortical representational plasticity, in *Neurobiology of Neocortex*. Edited by Rakic P, Singer W. New York, Wiley, 1988, pp 41–67
- Pauling L, Itano HA, Singer SJ, et al: Sickle cell anemia: a molecular disease. *Science* 110:543–548, 1949
- Rosen JN: *The Concept of Early Maternal Environment in Direct Psychoanalysis*. Doylestown, PA, Doylestown Foundation, 1963
- Rosenfeld HA: *Psychotic States: A Psychoanalytic Approach*. New York, International Universities Press, 1965
- Rosenthal D, Wender PH, Kety SS, et al: The adopted-away offspring of schizophrenics. *Am J Psychiatry* 128:307–311, 1971
- Schiller F: *Paul Broca*. Oxford, England, Oxford University Press, 1992
- Schwartz JH, Kandel ER: Modulation of synaptic transmission: second-messenger systems, in *Essentials of Neural Science and Behavior*. Edited by Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. East Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1995, pp 243–267
- Schwartz JM, Stoessel PW, Baxter LR, et al: Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 53:109–113, 1996
- Seltzer B, Frazier SH: Organic mental disorders, in *The Harvard Guide to Modern Psychiatry*. Edited by Nicholi AM Jr. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1978, pp 297–318
- Sheehan DV, Hackett TP: Psychosomatic disorders, in *The Harvard Guide to Modern Psychiatry*. Edited by Nicholi AM Jr. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1978, pp 319–353
- Skinner BF: *The Behavior of Organisms: An Experimental Analysis*. New York, Appleton-Century-Crofts, 1938

Title: *A NEW INTELLECTUAL FRAMEWORK FOR PSYCHIATRY*

Tradução: Josiane Cristina Bocchi

Reprinted with permission from the book by Eric Kandel entitled "Psychiatry, Psychoanalysis and the New Biology of Mind" published by American Psychiatric Publishing, Inc. Copyright 2005. All rights reserved.