



Universidade do Estado do Rio de Janeiro  
Centro Biomédico  
Instituto de Medicina Social

Stephan Malta Oliveira

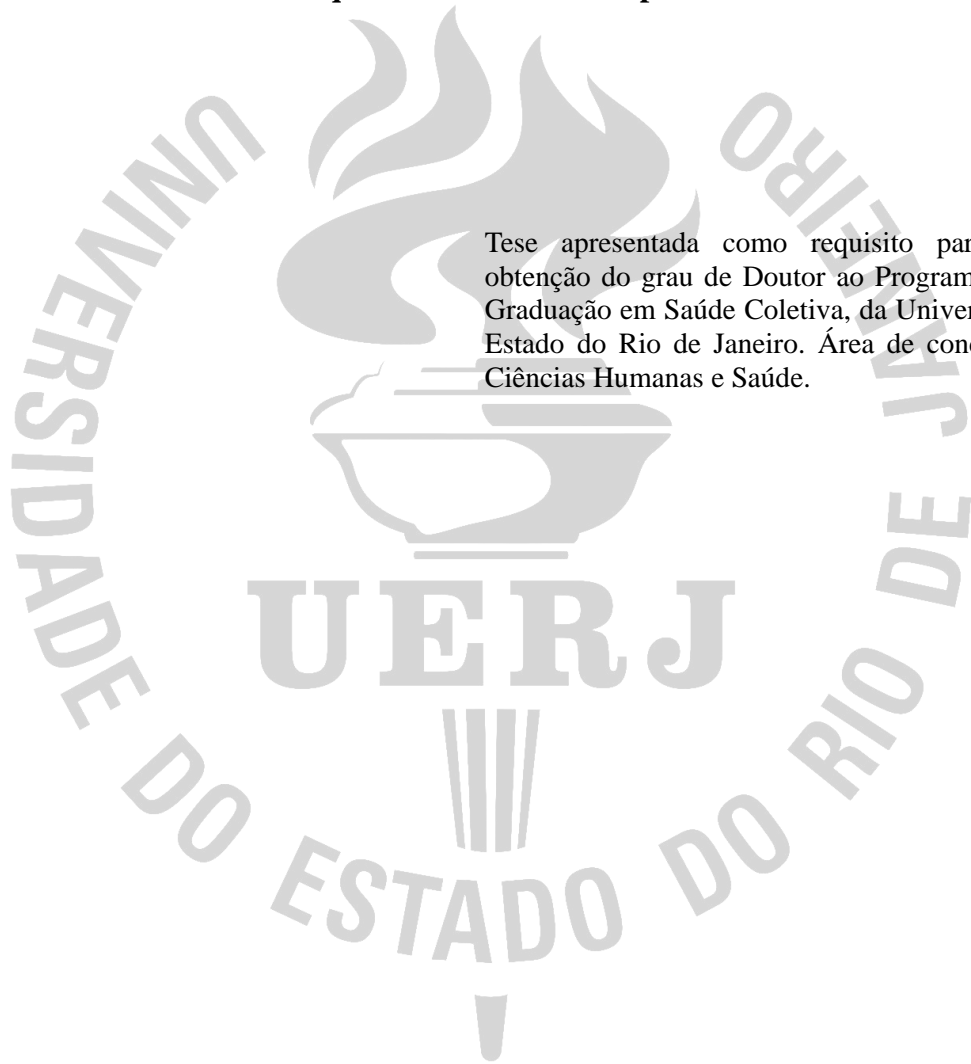
**Uma perspectiva multinível e plural em psiquiatria:  
a esquizofrenia como exemplar**

Rio de Janeiro  
2014

Stephan Malta Oliveira

**Uma perspectiva multinível e plural em psiquiatria:  
a esquizofrenia como exemplar**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Ciências Humanas e Saúde.



Orientador: Prof. Dr. Benilton Bezerra Jr.

Rio de Janeiro

2014

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/CB/C

O48 Oliveira, Stephan Malta  
Uma perspectiva multinível e plural em psiquiatria : a esquizofrenia como exemplar / Stephan Malta Oliveira. – 2014.  
196 f.

Orientador : Benilton Bezerra Júnior.

Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Psiquiatria - Teses. 2. Psiquiatria - Metodologia - Teses. 3. Esquizofrenia – Teses. 4. Doenças mentais - Classificação – Teses. I. Bezerra Júnior, Benilton. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. III. Título.

CDU 616.89

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Stephan Malta Oliveira

**Uma perspectiva multinível e plural em psiquiatria:  
a esquizofrenia como exemplar**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Ciências Humanas e Saúde.

Aprovada em 02 de abril de 2014.

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Benilton Bezerra Junior (orientador)  
Instituto de Medicina Social – UERJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Claudia Maria Passos-Ferreira  
Programa de Pós-Graduação em Filosofia – UFRJ

---

Prof. Dr. Jairo Roberto de Almeida Gama  
NATES - UFJF

---

Prof. Dr. Jurandir Freire Costa  
Instituto de Medicina Social - UERJ

---

Prof. Dr. Rossano Cabral Lima  
Instituto de Medicina Social - UERJ

Rio de Janeiro

2014

## DEDICATÓRIA

Ao meu filho, Pedro, que me faz, a cada dia, compreender o sentido da frase “amor maior que eu”.

À minha esposa, Fabiane, pelo amor e companheirismo.

Aos meus pais, Carlos e Leila, que me deram as ferramentas para que seguisse sempre adiante.

## AGRADECIMENTOS

A Deus.

Aos professores e funcionários do Instituto de Medicina Social.

Ao Benilton, pelos valiosos ensinamentos ao longo destes quatro anos e por exigir sempre o melhor.

À Claudia Passos, pelo rigor na revisão de várias partes da tese, pela força dada na elaboração do trabalho.

Ao Octavio e à Jane, pelas ricas contribuições no exame de qualificação.

A todos os componentes da banca: Jurandir, Rossano, Jairo, Martinho e Julio.

Ao Ortega, pelos ensinamentos.

À Rafaela, pela abertura e disponibilidade no início da minha caminhada.

Aos amigos Yuri, Paula, Catarine, Alice e Bárbara, pelas ricas trocas.

Aos amigos de toda a vida que, de alguma forma, contribuíram para a construção deste trabalho, em especial, ao Jony, Marcus Aurélio, Cláudio, Rodrigo, Júlio Santa Rosa, Marcelo, André, Valmir e Denílson.

Aos meus pacientes, pelas vivências compartilhadas.

À minha irmã Karla, pela união e amizade compartilhadas sempre.

Ao Daniel, sobrinho que eu amo.

Ao Fred, pela amizade.

À minha avó Margarida e aos meus tios, Maurílio, Guinha e Léa, pelo senso de família ensinado.

Ao meu avô Geraldo e avó Emília, *in memoriam*.

À Biba.

Aos meus sogros, Peçanha e Célia, Gabi e cunhados.

Ao meu pai, pelos valores transmitidos, amizade e amor.

À minha mãe, pelo amor incondicional.

À Fabiane, pela nossa história de amor.

Ao Pedro, a quem tanto amo.

## RESUMO

OLIVEIRA, Stephan Malta. *Uma perspectiva multinível e plural em psiquiatria: a esquizofrenia como exemplar*. 2014. 196 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014.

Assim como a medicina, a psiquiatria não consiste em uma disciplina teórica, mas sim, em uma práxis, um projeto teórico que somente se justifica pelo projeto prático. Trata-se, portanto, de um campo de intervenção. A psiquiatria utiliza diversas abordagens teóricas e científicas com uma finalidade prática. O objeto de estudo do campo, entretanto, não se confunde com o objeto destas abordagens. O objeto da psiquiatria pode ser definido em vertentes reducionistas e não-reducionistas. No contexto atual, há uma tendência a uma polarização. Por um lado, o objeto da psiquiatria é concebido como o objeto das demais especialidades médicas, enquanto doença mental, localizado no cérebro e resultando em práticas que privilegiam as abordagens biológicas. Por outro, em vertentes mais amplas de definição, ele consiste no sofrimento psíquico e social ou em disfunções internas socialmente inapropriadas, o que envolve múltiplos níveis e dimensões – biológico, fenomenológico, cultural. Esta concepção do objeto da psiquiatria demanda uma multiplicidade e pluralidade de abordagens tanto no plano teórico quanto no plano prático. A presente tese afirma que uma perspectiva multinível e plural é imperiosa à práxis psiquiátrica. A tese está dividida em duas partes. Na primeira, realiza-se uma discussão filosófica na psiquiatria, mediante o método da investigação conceitual, visando um refinamento teórico do campo, que tende a gerar práticas mais efetivas. Três problemas filosóficos que perpassam a psiquiatria são discutidos: a distinção explicação-compreensão; o problema mente-cérebro e a distinção fato-valor. Aponta-se uma solução pragmatista para cada um destes problemas. Na segunda parte, realiza-se um estudo de caso com o exemplar esquizofrenia, analisando os múltiplos níveis do fenômeno mediante a apresentação das abordagens biológicas, fenomenológicas e antropológicas da esquizofrenia na contemporaneidade, enfocando, respectivamente, as hipóteses neurodesenvolvimentais, as alterações na consciência pré-reflexiva de si e as concepções do fenômeno em contextos não-ocidentais. A esquizofrenia corresponde a uma categoria de alta validade, tendo uma importante participação de fatores genético-biológicos. Ainda assim, o modelo biomédico se mostra insuficiente para dar conta da complexidade da experiência do adoecimento nesta condição. Portanto, uma perspectiva multinível e plural se faz mandatória. E se esta perspectiva se aplica à esquizofrenia, aplicar-se-á também a todos os transtornos mentais, com importantes implicações para a práxis psiquiátrica, seja no âmbito da teoria e pesquisa, seja no âmbito da clínica e da elaboração de políticas públicas de saúde mental, ajustando-se melhor, por exemplo, aos propósitos do *Global Mental Health*.

Palavras-chave: Perspectiva multinível e plural. Esquizofrenia. Pragmatismo. Hipóteses neurodesenvolvimentais. Abordagens fenomenológicas e antropológicas.

## ABSTRACT

OLIVEIRA, Stephan Malta. *Uma perspectiva multinível e plural em psiquiatria: a esquizofrenia como exemplar*. 2014. 196 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014.

Just as medicine, psychiatry does not consist in a theoretical discipline, but in praxis, a theoretical project that is only justified by practical project. Therefore, it is a field of intervention. Psychiatry uses various theoretical and scientific approaches with a practical purpose. However, the subject of this field cannot to be confused with the subject of these approaches. The subject of psychiatry can be defined in reductionist and non-reductionist strands. In the current context, there is a tendency to polarization. On the one hand, the subject of psychiatry is conceived as the subject of other medical specialities, as a mental disease, located in the brain and resulting in practices that favor biological approaches. On the other hand, in broader strands of definition, it consists on psychic and social suffering or socially inappropriate internal dysfunctions, which involves multiple levels and dimensions - biological, phenomenological, cultural. This conception of the subject of psychiatry demands a multiplicity and plurality of approaches in both theoretical and practical plans. This thesis affirms that a multilevel and plural perspective is imperative to psychiatric praxis. The thesis is divided into two parts. In the first part, there is a philosophical discussion in psychiatry, by the method of conceptual investigation, aiming a theoretical refinement of the field, which tends to generate more effective practices. Three philosophical problems that pass through psychiatry are discussed: the explanation-understanding distinction, the mind-brain problem and the fact-value distinction. A pragmatist solution for each of these problems is pointed. In the second part, there is a case study of schizophrenia as exemplar, analyzing the multiple levels of the phenomenon upon presentation of biological, phenomenological and anthropological approaches to schizophrenia in contemporary times. This case study is focusing on neurodevelopmental hypothesis, changes in pre-reflective self-consciousness and conceptions of the phenomenon in non-Western contexts, respectively. Schizophrenia represents a category of high validity, with an important contribution of genetic-biological factors. Still, the biomedical model is insufficient to account for the complexity of the experience of suffering this condition. Therefore, a multilevel and plural perspective becomes mandatory. And if this perspective applies to schizophrenia, also will apply to all mental disorders, with important implications for psychiatric praxis, either within the theory and research, either within the clinical and mental health policy development, adjusting better, for example, to the purposes of the Global Mental Health.

Keywords: Multilevel and plural perspective. Schizophrenia. Pragmatism. neurodevelopmental hypothesis. Phenomenological-anthropological approaches.



## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	10
	Parte I – Investigação conceitual.....	23
1	<b>UMA PERSPECTIVA FILOSÓFICA NA PSIQUIATRIA.....</b>	24
1.1	<b>O pragmatismo.....</b>	25
1.2	<b>A distinção explicação e compreensão.....</b>	34
1.2.1	<u>As ciências que explicam.....</u>	36
1.2.2	<u>As ciências que compreendem.....</u>	39
1.3	<b>O problema mente-cérebro.....</b>	42
1.3.1	<u>Fisicismo reducionista.....</u>	44
1.3.2	<u>Fisicismo não-reducionista.....</u>	48
1.3.3	<u>Externalismo de conteúdos mentais.....</u>	52
1.4	<b>A distinção fato-valor.....</b>	55
1.5	<b>Modelo multinível em psiquiatria.....</b>	59
	Parte II – Estudo de Caso.....	67
	<b>Evolução do conceito de esquizofrenia.....</b>	68
2	<b>ABORDAGENS BIOLÓGICAS DA ESQUIZOFRENIA NA CONTEMPORANEIDADE.....</b>	75
2.1	<b>Hipóteses Neurodesenvolvimentais da Esquizofrenia.....</b>	76
2.1.1	<u>Neuroplasticidade e neurogênese na esquizofrenia.....</u>	79
2.1.2	<u>Perturbações do desenvolvimento do córtex pré-frontal.....</u>	83
2.1.3	<u>Neurotrofinas e esquizofrenia.....</u>	85
2.1.4	<u>Sistemas de neurotransmissão perturbados na esquizofrenia.....</u>	88
2.1.4.1	Sistema glutamatérgico.....	89
2.1.4.2	Sistema gabaérgico.....	90
2.1.4.3	Sistema dopaminérgico.....	91

2.1.4.4	Sistema endocanabinoide.....	93
2.1.5	<u>Manifestações fenotípicas precoces que apontam para alterações neurodesenvolvimentais na esquizofrenia</u> .....	95
2.2	<b>Fatores de risco genéticos e ambientais para a esquizofrenia</b> .....	97
2.2.1	<u>Fatores de risco genéticos para a esquizofrenia</u> .....	99
2.2.1.1	Estudos de associação genômica completa – GWAS .....	101
2.2.1.2	Estudos de ligação .....	103
2.2.1.3	Sobreposição genotípica com o autismo .....	107
2.2.1.4	Sobreposição genotípica com o transtorno bipolar.....	109
2.2.2	<u>Fatores de risco ambientais para a esquizofrenia</u> .....	110
2.2.2.1	Fatores de risco ambientais biológicos.....	111
2.2.2.2	Fatores de risco ambientais psicossociais.....	115
2.3	<b>Mecanismos epigenéticos</b> .....	117
3	<b>ABORDAGENS FENOMENOLÓGICAS E ANTROPOLÓGICAS DA ESQUIZOFRENIA NA CONTEMPORANEIDADE</b> .....	126
3.1	<b>Abordagens fenomenológicas da esquizofrenia na contemporaneidade</b> .....	127
3.1.1	<u>Esquizofrenia como um transtorno da ipseidade</u> .....	129
3.1.2	<u>Esquizofrenia como alteração do senso comum</u> .....	137
3.1.3	<u>Esquizofrenia como alteração do senso de agência e propriedade do eu</u> .....	143
3.1.4	<u>Sínteses ativas e sínteses automáticas na esquizofrenia</u> .....	148
3.1.5	<u>Identificação precoce a partir de um ponto de vista fenomenológico</u> .....	151
3.2	<b>Abordagens antropológicas da esquizofrenia na contemporaneidade</b> .....	155
3.2.1	<u>Construtivismo cultural e etnopsiquiatrias</u> .....	155
3.2.2	<u>A ênfase nos significados e produções simbólicas</u> .....	158
3.2.3	<u>Concepções do fenômeno esquizofrênico em contextos não-ocidentais</u> .....	160
3.2.3.1	Concepções do fenômeno esquizofrênico na Indonésia.....	161
3.2.3.2	Concepções do fenômeno esquizofrênico em Bangladesh.....	165
3.2.3.3	Concepções do fenômeno esquizofrênico em Zanzibar-Tanzânia.....	169

3.3	<b>Aplicações clínicas das abordagens fenomenológicas e antropológicas na esquizofrenia.....</b>	172
4	<b>CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	177
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	186

## INTRODUÇÃO

O presente trabalho mostra que, assim como a medicina, a psiquiatria não consiste em uma disciplina teórica, mas sim em uma práxis, um projeto teórico que somente se justifica pelo projeto prático. Trata-se, portanto, de um campo de intervenção. Embora tenha surgido no interior da medicina, a psiquiatria historicamente alterna períodos em que, ora se encontra mais próxima das demais especialidades médicas, ora se encontra mais distante destas. Isto se deve, em grande parte, à diferença da natureza do seu objeto de estudo. No caso da medicina, o objeto de estudo é a doença, concebida objetivamente e localizada no corpo. Na psiquiatria, o objeto de estudo pode ser considerado o sofrimento psíquico, em um sentido mais abrangente, ou o transtorno mental, em um sentido estrito, incluindo não só “perturbações” neurobiológicas, como perturbações do mundo social e experiencial, envolvendo, portanto, aspectos biológicos, fenomenais/subjetivos e sócio-culturais. A localização espacial do seu objeto não é bem delimitada, uma vez que envolve uma multiplicidade de categorias, como “mente, cérebro, intencionalidade, subjetividade, neurotransmissores”, dentre outras. O campo abrange pesquisas que vão desde o nível biológico, relacionado a moléculas, células, redes neurais, neurotransmissores, passando pelo nível psicológico, no qual são abordadas categorias como humor, cognição, desejos, afetos, memória, etc, até o nível social, que envolve estudos de família, culturais, étnicos e até mesmo processos sócio-econômicos.

Há modos distintos de se definir o objeto da psiquiatria. Como uma forma de atender aos propósitos deste trabalho, a análise deste objeto se circunscreverá a dois modos diferentes de definição: uma vertente reducionista e outra não reducionista. A primeira, que corresponde à visão hegemônica na psiquiatria contemporânea, concebe o seu objeto como idêntico ao objeto das demais especialidades médicas, reduzindo-o ao conceito de doença mental. A ideia de doença mental tal como as demais “doenças físicas” remete a um possível substrato orgânico que, com as pesquisas no campo das neurociências e neurobiologia, desde Griesinger, passa a ser localizado no cérebro ou em disfunções neuroquímicas. Esta posição é encontrada no modelo biomédico, o qual vem constituindo o paradigma dominante na psiquiatria contemporânea (ver adiante). Por outro lado, vertentes aqui nomeadas não reducionistas têm uma compreensão mais abrangente do objeto da psiquiatria, definindo-o, como o faz o psiquiatra italiano Franco Rotelli (1990), como a existência-sofrimento do sujeito em sua relação com o corpo social.

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Psiquiátrica Americana, o DSM, embora afirme que se trata de um manual de caráter ateu, e tenha claramente uma proposta pragmática,<sup>1</sup> efetua, na definição do objeto da psiquiatria enquanto transtorno mental, uma aproximação com a noção de doença médica, uma vez que o diagnóstico é estabelecido a partir da observação de sinais e sintomas que resultam de uma disfunção interna do indivíduo.

Cada um dos transtornos mentais é conceitualizado como uma síndrome ou padrão comportamental ou psicológico clinicamente importante, que ocorre em um indivíduo e que está associado com sofrimento (por ex., sintoma doloroso) ou incapacitação (por ex., prejuízo em uma ou mais áreas importantes do funcionamento) ou com um risco significativamente aumentado de sofrimento atual, morte, dor, deficiência ou uma perda importante da liberdade. Além disso, essa síndrome ou padrão não deve ser meramente uma resposta previsível e culturalmente sancionada a um determinado evento, por exemplo, a morte de um ente querido. Qualquer que seja a causa original, ela deve ser considerada no momento como uma manifestação de uma disfunção comportamental, psicológica ou biológica no indivíduo. Nem o comportamento que apresenta desvios (por ex., político, religioso, sexual), nem conflitos primariamente entre o indivíduo e a sociedade são transtornos mentais, a menos que o desvio ou conflito seja um sintoma de uma disfunção no indivíduo, como descrito antes (APA, 1995, p. xxi).

Na noção de transtorno mental do DSM, embora não se assuma explicitamente seus componentes causais, há uma referência a uma ideia de disfunção que é dada *a priori*, independentemente das normas e valores culturais, portanto, livre de valor. Por outro lado, a noção de transtorno mental proposta pelo NIMH – *National Institute of Mental Health*<sup>2</sup> – através do RDoc<sup>3</sup> – *research domain criteria* – é ainda mais contundente no sentido de definir o objeto da psiquiatria como um tipo natural existente independentemente das construções linguísticas e, portanto, livres de valor, que devem ser, afinal, “descobertos” (SISTI, YOUNG e CAPLAN, 2013).

Horwitz (2002) mostra que o filósofo Jerome Wakefield tem feito uma crítica ao conceito de transtorno mental do DSM e elaborado uma definição mais útil, ao eliminar as

---

<sup>1</sup> Diferencia-se aqui a noção pragmática enquanto utilidade do manual para a prática clínica e de pesquisa e a corrente filosófica do pragmatismo, que será tratado com maiores detalhes no capítulo 1. Vale notar que no DSM, não há uma menção a uma causa original dos transtornos mentais, seja ela biológica, psicológica ou social, que leve a uma disfunção interna.

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Saúde Mental dos EUA

<sup>3</sup> O NIMH propõe a substituição do DSM pelo RDoc, como uma forma de aumentar a validade e objetividade das categorias psiquiátricas, isentando as mesmas de influências sócio-contextuais, como por exemplo, da indústria farmacêutica, oferecendo uma classificação *bottom-up*, ou seja, de baixo para cima, baseada no nível genético e biológico.

inconsistências e confusões conceituais do manual. Wakefield (apud HORWITZ, 2002) redefine a noção de transtorno mental enquanto disfunções internas prejudiciais ou uma falência dos mecanismos internos da pessoa para *performar* suas funções tal qual designadas pelos processos de seleção natural, que resultam em prejuízos ao bem-estar do indivíduo, como definido pelos valores e significados sociais. Portanto, nesta definição proposta por Wakefield, há dois componentes essenciais nos transtornos mentais: que eles são disfunções internas e que eles resultam em consequências prejudiciais ao indivíduo, tal como definidas pelos *standards* sócio-culturais (HORWITZ, 2002). Há uma tentativa em Wakefield de conciliação entre natureza e cultura. Horwitz considera válida a definição de Wakefield por ela conciliar o particularismo cultural com o universalismo biológico. Ele propõe a substituição da expressão “disfunções internas que resultam em prejuízo” por “disfunções internas que são socialmente inapropriadas” e afirma que, embora as disfunções internas sejam componentes necessários dos transtornos mentais, não são componentes suficientes, uma vez que somente disfunções internas que são definidas como socialmente inapropriadas podem caracterizar um transtorno mental.

Alguns componentes universais dos transtornos podem corresponder a disfunções psicológicas internas, como disfunções dos sistemas psicológicos da cognição, do pensamento, da percepção, da memória, da emoção ou da linguagem. Eles são considerados disfunções quando são incapazes de realizar sua função natural e não simplesmente quando não realizam esta função (WAKEFIELD, apud HORWITZ, 2002). O critério de disfunção implica que somente a presença de sintomas isoladamente não constitui um transtorno mental, mas sim a presença de sintomas que resultam de uma disfunção interna.

Contudo, um problema se faz presente. As disfunções internas dos transtornos mentais se assemelham às disfunções corporais que definem as “doenças físicas”. No entanto, na prática, em geral, há um consenso sobre quais são as funções apropriadas dos sistemas físicos, o que não ocorre com as disfunções internas como os sistemas de cognição, percepção, linguagem, etc, onde há muito menos consenso com relação a quais funcionamentos são apropriados e quais são inapropriados. A dimensão cultural se faz presente neste caso e somente disfunções internas que são socialmente inapropriadas podem constituir um transtorno mental. E a definição do que é socialmente inapropriado varia segundo os contextos sócio-culturais. Determinados termos utilizados pelo DSM, por exemplo, para definir transtornos específicos, como “inapropriado”, “bizarro”, “maladaptativo”, não têm referentes universais e somente se tornam significativos em sua relação com as normas e

valores de um contexto específico. Definições culturais são aspectos necessários para definir, por exemplo, se alucinações correspondem a sinais de disfunções perceptuais ou não. Determinados povos têm frequentemente alucinações visuais de entes recém-falecidos e conversam com eles. Neste contexto específico, as alucinações não podem representar transtornos mentais, pois são modos culturalmente apropriados de lidar com o luto. Ilustrações mais simples mostram que um medo de cobra pode ser apropriado em áreas onde geralmente existem muitas cobras, mas pode ser indicativo de uma fobia em uma área urbana. Por outro lado, o medo de assalto em um local relativamente seguro pode ser inapropriado enquanto o mesmo medo em uma grande cidade pode se constituir como uma reação esperada a eventos estressores (HORWITZ, 2002).

A definição do que é considerado um transtorno mental ou não passa invariavelmente pelas complexas imbricações entre natureza e cultura. Por um lado, a natureza oferece contingências às formulações culturais. Por outro, um determinado funcionamento somente poderá ser definido enquanto disfuncional a partir da sua relação com as normas e valores culturais vigentes. Não há como definir, portanto, um comportamento como patológico sem fazer referência a um contexto específico. As disfunções internas são dadas no *a posteriori*, a partir das normatizações e atribuições valorativas que estabelecem o que é saudável e o que é patológico. Entretanto, elas exercem “pressão” sobre as formulações culturais.

A partir do exposto anteriormente, pode-se estabelecer que a definição mais “fechada” do objeto da psiquiatria, circunscrita à noção de doença mental, realizada pelas abordagens reducionistas, demanda um projeto teórico também de cunho reducionista, que privilegia as abordagens biológicas, as metodologias explicativas e as descrições fisicalistas, o que tem consequências negativas para o projeto prático do campo, por não atender à complexidade da clínica psiquiátrica. Ainda que um determinado transtorno mental tenha uma base comprovadamente genética, biológica, não existe algo como um transtorno descolado de um sujeito. Portanto, este transtorno ocorre em um sujeito que experiencia um sofrimento em sua relação com o meio ambiente, sobretudo, com o corpo social. Portanto, este sofrimento envolve aspectos biológicos, experienciais, subjetivos e culturais.

Por outro lado, há definições mais abrangentes do objeto da psiquiatria, como propostas por Wakefield e Horwitz, mediante uma redefinição da noção de transtorno mental enquanto uma disfunção interna socialmente inapropriada, e por Rotelli, enquanto sofrimento psíquico e social. Estas definições são adotadas nesta tese, privilegiando-se a definição de Horwitz, pois esta concilia melhor a relação entre natureza e cultura, uma vez que a posição

de Wakefield tem uma forte base naturalista, tendendo, portanto, para a dimensão da natureza, enquanto a posição de Rotelli, tende para a dimensão da cultura. Estas definições do objeto da psiquiatria envolvem múltiplos níveis e aspectos, como níveis biológicos, fenomenológicos, sócio-culturais, experienciais, e demandam abordagens multiníveis, plurais e multifatoriais, tanto com relação ao projeto teórico quanto com relação ao projeto prático da práxis psiquiátrica – incluindo os âmbitos da investigação científica, da clínica e político-social.

Dada a complexidade do seu objeto, o campo da psiquiatria tem sua fronteira ampliada para além dos limites da medicina, apresentando pontos de intersecção com outras disciplinas, como a psicologia, a sociologia, a antropologia, a filosofia, as ciências cognitivas, a biologia e a genética. Diversas subespecialidades e abordagens teóricas compõem também o campo, sendo algumas vezes complementares umas às outras e outras vezes excludentes e concorrentes. Dentre elas, destacam-se: a psiquiatria fenomenológica, a psiquiatria social, a psiquiatria transcultural, a psiquiatria do desenvolvimento, a psiquiatria biológica, a psiquiatria psicodinâmica.

A psiquiatria utiliza diversas abordagens teóricas e científicas com uma finalidade prática. O objeto de estudo do campo, entretanto, não se confunde com o objeto destas abordagens. A neurobiologia tem como objeto o funcionamento neuronal; as abordagens fenomenológicas, a experiência fenomenal do sujeito; as abordagens antropológicas, a dimensão cultural humana.

A presente tese afirma que uma perspectiva multinível e plural<sup>4</sup> faz-se imperiosa à psiquiatria – em seu projeto teórico e prático - pois somente desta maneira, poderá dar conta da complexidade do seu objeto de estudo e atender às demandas da complexidade da clínica psiquiátrica (objetivo geral).

Perspectiva multinível diz respeito a uma abordagem caracterizada por múltiplos níveis de descrição. Nesta abordagem, não deve haver uma primazia, *a priori*, de um nível sobre outro. Ela oferece uma compreensão holística, não-fragmentada da experiência do adoecimento psíquico (ou mental) e que resultam em uma práxis psiquiátrica mais consistente

---

<sup>4</sup>Serão utilizados ao longo do trabalho, ora a expressão perspectiva multinível e plural, ora a expressão estratégia multinível e plural. O termo perspectiva é voltado mais para o campo teórico, significando visão ou ponto de vista. O termo estratégia, por sua vez, traz consigo uma dimensão prática e diz respeito a um plano de ação. Estas duas alternativas dizem respeito à imbricação entre o teórico e o prático, trabalhada ao longo da tese. Além disto, o termo multinível diz respeito a uma estratificação da realidade em níveis distintos, no sentido de uma verticalidade. Ele remete ao emergentismo em filosofia da mente, segundo o qual, propriedades emergentes globais, como a consciência, os estados mentais, os conteúdos simbólicos, situados em um nível mais alto, emergem de unidades mais básicas densamente conectadas e organizadas, que interagem entre si, situadas em um nível mais baixo (Varela, Thompson e Rosch, 1993; Hudson, 2010). O termo plural apreende tanto a verticalidade quanto a horizontalidade. Ele remete ao pluralismo, que resulta do pragmatismo. Este, por sua vez, implica na adoção de uma perspectiva multinível e plural.



e efetiva. O termo multinível é utilizado por autores que abordam o campo da filosofia da psiquiatria (MITCHELL, 2008; CAMPBELL, 2008; WOODWARD, 2008; KENDLER, 2008; MURPHY, 2008) e diz respeito aos diferentes níveis de explicação no âmbito da causação em psiquiatria. A perspectiva multinível utilizada nesta tese inspira-se, portanto, neste modelo multinível, mas sua aplicação estende-se não somente à etiologia dos transtornos mentais como também ao plano da descrição e compreensão dos mesmos, além do campo da investigação metodológica e das intervenções em psiquiatria. O termo plural diz respeito à multiplicidade e pluralidade de abordagens que devem ser empregadas no campo psiquiátrico, seja no âmbito teórico, seja no âmbito prático. Ele remete a concepções pragmatistas, que serão discutidas mais detalhadamente no capítulo 1.

A perspectiva multinível e plural adotada corresponde a uma perspectiva não-reducionista, uma vez que defende a impossibilidade de se reduzir abordagens situadas em um nível mais alto a abordagens situadas em um nível mais baixo, de se reduzir eventos mentais a eventos cerebrais assim como os discursos intencionais-culturalistas aos discursos fisicalistas. Além disto, dentro desta lógica não-reducionista, não deve haver uma primazia, *a priori*, de uma abordagem clínica sobre outra, de um nível descritivo sobre outro ou ainda de uma metodologia de pesquisa sobre outra, uma vez que, parte-se do pressuposto, que não há a possibilidade de se obter um acesso privilegiado ao real, visto que não há uma correspondência exata entre linguagem/representação e mundo, e a linguagem muito mais age sobre, e constrói o real, que propriamente o descreve, embora, também possa fazê-lo.

Defende-se, nesta perspectiva adotada, que há uma interdependência ontológica entre os diferentes níveis de descrição, sendo a separação meramente gramatical, o que justifica o fato de não haver uma primazia, *a priori*, de um nível descritivo sobre outro.

Nesta tese, propõe-se uma abordagem interdisciplinar, que articula a psiquiatria e a filosofia. Entende-se que certas questões que perpassam a construção do conhecimento em psiquiatria, tais como as questões acerca da natureza do seu objeto de estudo ('o que é o mental?', 'o que é a experiência do sofrimento psíquico?', 'qual é a relação entre mente e cérebro?') e da adequação da metodologia para investigá-lo (a distinção entre explicar e compreender; a distinção entre fatos e valores), também são questões pertencentes à filosofia.

A presente tese utiliza as ferramentas teóricas do campo da filosofia da psiquiatria. Trata-se de um campo que teve seu início com a fenomenologia psiquiátrica, em meados do século passado, mas que teve sua influência sobre o campo da psiquiatria declinada, em

virtude do advento da chamada “segunda psiquiatria biológica”<sup>5</sup>. Neste início de século, entretanto, pesquisadores do campo da psiquiatria vem dando novo interesse à filosofia, o que pode ser constatado a partir de uma série de publicações da *Oxford University*, sob a intitulação “*International perspectives in philosophy and psychiatry*” - perspectivas internacionais em filosofia e psiquiatria - e, da *Johns Hopkins University*, com o periódico *Philosophy, Psychiatry and Psychology*, além de outras publicações.

Constata-se que há uma tendência da psiquiatria contemporânea em se fundamentar por um viés reducionista, privilegiando a dimensão biológica do humano em detrimento às dimensões sociais, culturais e subjetivas. Como afirma Kendler (2008), há uma tendência hegemônica de um paradigma reducionista, com enfoque na biologia e mais especificamente no cérebro. Tal tendência pode ser explicada por fatores externos ao campo como, por exemplo, fatores sócio-político-econômicos - os quais possibilitaram a emergência do modelo biomédico<sup>6</sup> bem como por fatores internos, como por exemplo, a elaboração do DSM-III, o advento dos estudos em neuroimagem funcional e o advento da psicofarmacoterapia. Todos estes fatores contribuíram para uma mudança paradigmática no campo, passando de uma psiquiatria psicodinamicamente orientada – como visto nos DSMs I e II – para uma psiquiatria baseada em critérios objetivamente definidos, de base empirista e positivista (HORWITZ e MAYES, 2005). Reconhece-se, entretanto, os inúmeros avanços proporcionados pelo modelo biomédico, os consideráveis ganhos com os estudos no campo da neurobiologia e psicofarmacologia, com importantes implicações práticas que, sem dúvida nenhuma, contribuíram para o aumento do potencial normativo<sup>7</sup> dos pacientes através da psicofarmacoterapia. Este modelo, que tem como definição de objeto da psiquiatria a doença mental, em seu sentido estritamente médico, se mostra, contudo, insuficiente para dar conta da

---

<sup>5</sup>Segundo Shorter (1997), em *A History of Psychiatry: from the era of the asylum to the age of Prozac*, a primeira psiquiatria biológica surge no século XIX, com os estudos de Griesinger, que procuravam localizar a doença mental no cérebro. Esta psiquiatria era, praticamente, restrita ao campo da pesquisa. No início até meados do século XX, a psicanálise se torna o paradigma dominante na psiquiatria, com os sucessos terapêuticos da técnica proposta por Freud, principalmente, na histeria. No final do século XX, há um declínio da psicanálise e o surgimento do que o autor denomina “a segunda psiquiatria biológica”, a partir do advento da psicofarmacoterapia e dos estudos funcionais no campo das neurociências.

<sup>6</sup> Como afirmam Guedes, Nogueira; Camargo Jr. (2006), o modelo biomédico fundamenta a biomedicina e apresenta uma estreita vinculação com disciplinas oriundas das ciências biológicas. Este modelo fragmenta o ser humano e privilegia sua dimensão biológica, praticamente, excluindo do seu campo de investigação e intervenção a subjetividade e as particularidades da inserção do sujeito em um contexto sócio-cultural específico; este modelo busca a quantificação e mensuração do seu objeto de estudo.

<sup>7</sup>Potencial normativo do sujeito, segundo Canguilhem (2009), diz respeito à capacidade do organismo de instituir novas normas de vida frente às variações do meio. No humano, o meio inclui o ambiente sócio-cultural.

complexidade da práxis psiquiátrica (KLEINMAN, 1988; GAINES, 1992; GOOD, 1994; TESSER, 2006; GUEDES, NOGUEIRA e CAMARGO JR., 2006; SUMMERFIELD, 2008; TESSER e LUZ, 2008).

Uma psiquiatria, como proposta pela perspectiva multinível e plural, fundamentada em uma postura filosófica não-reducionista e plural, que concebe o objeto da psiquiatria em seu sentido mais amplo e que reflete sobre suas bases filosóficas, é capaz de superar os limites e impasses de uma psiquiatria fundamentada em uma postura filosófica reducionista, própria do materialismo reducionista ou mesmo do eliminativismo<sup>8</sup>, ou de uma psiquiatria que faz pouca referência a suas bases e pressupostos filosóficos<sup>9</sup>, uma vez que as propostas reducionistas não conseguem abordar de maneira satisfatória o objeto da psiquiatria, definido em seu sentido mais amplo, além de não atenderem a complexidade da clínica psiquiátrica.

Um dos importantes desdobramentos de uma perspectiva/estratégia multinível e plural para o campo da psiquiatria é sua contribuição ao plano político-social, seja no plano nacional, com relação à elaboração de políticas públicas de saúde mental pelo Ministério da Saúde – MS, seja no plano internacional, no sentido de orientar ações do *Global Mental Health* (GMH) - Movimento Internacional para a Saúde Mental Global – adequando-se melhor aos propósitos do Movimento. A discussão sobre o GMH e as implicações da abordagem adotada para o âmbito político-social serão retomadas na conclusão do trabalho.

## **METODOLOGIA**

A metodologia do trabalho consiste na revisão não-sistemática da literatura. Buscar-se-á demonstrar a questão central da tese – a afirmação de que uma perspectiva multinível e plural é mandatária na psiquiatria - por meio da coerência interna das argumentações<sup>10</sup> e pela eficácia prática das mesmas, sobretudo, nos âmbitos da pesquisa e clínica em psiquiatria.

---

<sup>8</sup> O materialismo reducionista consiste na tese de que os discursos intencionais ou mentalistas devem ser reduzidos aos discursos fisicalistas, enquanto o eliminativismo defende a tese da eliminação dos primeiros

<sup>9</sup> O próprio DSM – Manual Diagnóstico e Estatístico em psiquiatria, da Associação Psiquiátrica Americana, que se encontra em sua quinta edição e representa, a partir do DSM III, a própria hegemonia da biomedicina na psiquiatria contemporânea – expressa, em sua parte inicial, que se trata de um manual ateuico.

<sup>10</sup> A coerência interna das argumentações deve vir acompanhada de descrições “próximas da experiência”, segundo o empiricismo radical de William James e o empirismo naturalista de John Dewey (ver pragmatismo, no capítulo 1), resultando em maior validade das mesmas. Isto confere maior validação intersubjetiva a estas, que diz respeito ao reconhecimento das argumentações pelos membros de uma determinada comunidade linguística, no caso, da comunidade acadêmica (ver Gallagher, em *Phenomenological Mind*, 2008, no qual o autor considera que a validação intersubjetiva é um dos elementos indispensáveis ao método fenomenológico)

A tese será composta de duas partes: uma voltada para a discussão de alguns problemas filosóficos que permeiam o campo da psiquiatria, cujo método é a investigação filosófico-conceitual; e outra voltada para uma análise do exemplar<sup>11</sup> esquizofrenia em seus múltiplos níveis e aspectos, cujo método é o estudo de caso.

Na parte I, realiza-se uma discussão filosófica na psiquiatria por meio da investigação conceitual, que visa mostrar que um enriquecimento teórico do campo, mediante um aprofundamento conceitual, tende a resultar em práticas mais efetivas. Procurar-se-á mostrar também como uma perspectiva multinível e plural é necessária para dar conta de alguns problemas filosóficos que, inevitavelmente, perpassam o campo da psiquiatria, ao oferecer descrições em múltiplos níveis e aspectos. Os problemas filosóficos selecionados, por sua relevância, são: a distinção explicação-compreensão (problema metodológico); o problema mente-cérebro (problema metafísico); e a distinção fato-valor (problema normativo).

Aponta-se para cada um destes problemas uma solução e um posicionamento pragmatista. A perspectiva multinível e plural adotada no presente trabalho se apoia no pragmatismo, em especial, sobre três teses pragmatistas: a noção, encontrada principalmente em William James e em John Dewey, de que as teorias são ferramentas e a validade das mesmas se dá segundo sua eficácia prática; a noção de empiricismo radical de James, na qual há a valorização da experiência ordinária ou do senso comum e a produção de conhecimento é atrelada a esta experiência; e a noção de relatividade conceitual, encontrada em Hilary Putnam, segundo a qual uma teoria será mais ou menos eficaz de acordo com o contexto e o propósito. Portanto, pode-se falar que a perspectiva proposta nesta tese corresponde a um “pragmatismo-multinível”.

Nesta parte I, será apresentado inicialmente o pragmatismo; em seguida os três problemas filosóficos; e por último, o modelo multinível, relacionado à causação em psiquiatria.

A Parte II da tese consiste na aplicação desta perspectiva multinível e plural à categoria esquizofrenia, através do método do estudo de caso. Este consiste na apresentação de abordagens biológicas, fenomenológicas e antropológicas da esquizofrenia na contemporaneidade, abordando respectivamente os níveis biológico, fenomenológico e cultural da condição.

---

<sup>11</sup>De acordo com Murphy (2008), em um caso exemplar, busca-se focar as características comuns aos vários casos da mesma espécie, que possuem certas regularidades, de modo que se possa extrair generalizações a partir do caso exemplar.

A escolha desta categoria se deve a alguns fatores, como por exemplo: o fato de a esquizofrenia se constituir em uma das categorias mais estáveis da nosologia psiquiátrica, cujas descrições têm pouco se modificado ao longo de mais de um século, se comparadas às chamadas “categorias problemáticas”<sup>12</sup>. Soma-se a isto o fato de a prevalência do transtorno se manter em torno de 1% nas diferentes culturas, ou dito de outra forma, a prevalência do fenômeno designado por esquizofrenia. Além disto, trata-se de uma das condições mais incapacitantes, tanto no plano ocupacional quanto no plano interpessoal. Trata-se também de um dos quadros que reconhecidamente tem um importante peso genético em sua causação, com taxas de hereditabilidade (variação fenotípica atribuída ao genótipo) situando-se em torno de 80%. Isto faz com que a defesa de uma perspectiva multinível para este transtorno possa ser mais facilmente generalizada para outras condições psiquiátricas, que têm um peso genético em sua causação menor que na esquizofrenia, com maior participação de fatores de risco ambientais.

Os objetivos específicos do Estudo de Caso consistem em: 1) apresentar as abordagens biológicas, as abordagens fenomenológicas e as abordagens antropológicas da esquizofrenia na contemporaneidade; 2) extrair as implicações das abordagens biológicas para a nosologia psiquiátrica e para a clínica; 3) extrair as implicações das abordagens fenomenológicas e antropológicas para a nosologia psiquiátrica e para a clínica.

Serão escolhidos alguns dos campos mais representativos na contemporaneidade dentro de cada uma das abordagens. Nas abordagens biológicas, serão privilegiadas as hipóteses neurodesenvolvimentais do transtorno, uma vez que são as hipóteses que têm recentemente ocupado o lugar de maior destaque nas pesquisas relacionadas à neurobiologia da esquizofrenia e que rompem, de certa forma, com as noções iniciais, implementadas por Kraepelin, de que a condição corresponderia, na verdade, a um processo degenerativo. Ainda que tal noção kraepeliniana não tenha se confirmado, impregnou o “imaginário coletivo”, as representações sociais do transtorno, constituindo-se enquanto uma visão paradigmática. Serão selecionadas ainda mais duas abordagens biológicas da esquizofrenia na contemporaneidade, que se relacionam diretamente às hipóteses neurodesenvolvimentais: os estudos sobre os fatores de risco genéticos e ambientais - estes últimos subdivididos em fatores de risco biológicos e psicossociais - os quais contribuem para as perturbações do

---

<sup>12</sup> De acordo com o historiador da ciência, Charles Rosenberg, em seu artigo *Contested boundaries: psychiatry, disease, and diagnosis*, de 2006, categorias problemáticas são aquelas cujas definições são extremamente sensíveis às variações sócio-contextuais, portanto, de baixa validade. O autor menciona alguns exemplos na psiquiatria, como o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e o transtorno desafiador-opositivo (TDO), dentre outros.

neurodesenvolvimento; e os mecanismos epigenéticos, que mediam possíveis efeitos causais dos fatores de risco ambientais, atuando sobre mecanismos de regulação da expressão gênica.

Nas abordagens fenomenológicas, abordar-se-ão concepções da esquizofrenia que a compreendem enquanto alterações na dimensão da consciência pré-reflexiva de si, como por exemplo, a compreensão do transtorno enquanto perturbações da ipseidade, enquanto alterações do senso comum, do senso de agência e propriedade do eu, e enquanto uma alteração das sínteses ativas e automáticas. Discutir-se-ão também estudos acerca da identificação precoce na esquizofrenia segundo um ponto de vista fenomenológico, que buscam o aumento da validade do reconhecimento precoce do transtorno. Nas abordagens antropológicas, serão selecionados estudos que enfatizam a dimensão da experiência e dos significados, pertencentes ao campo do construtivismo cultural, enfocando especificamente estudos etnográficos acerca das concepções do fenômeno esquizofrênico em contextos não-ocidentais. As duas abordagens serão agrupadas em conjunto, no mesmo capítulo, em função das similaridades existentes entre elas, tanto do ponto de vista metodológico quanto pela dialética estabelecida entre os seus autores.

## **Plano Geral da Tese**

A tese será estruturada da seguinte maneira.

O capítulo 1 será destinado à discussão de uma perspectiva filosófica na psiquiatria, uma vez que o refinamento teórico proporcionado pelas ferramentas conceituais da filosofia da psiquiatria tende a produzir um enriquecimento do projeto prático da psiquiatria e uma prática psiquiátrica mais efetiva. Serão apresentados três problemas filosóficos que perpassam o campo da psiquiatria: a distinção explicação-compreensão; o problema mente-cérebro; e a distinção fato-valor. Defende-se uma abordagem multinível e plural para cada um destes problemas e aponta-se uma solução pragmatista para os mesmos. O método utilizado nesta parte será o da investigação conceitual.

Inicialmente, será apresentado o pragmatismo, sobretudo, o pragmatismo de William James, John Dewey e Hilary Putnam. No final desta seção, será discutido brevemente o conceito de jogos de linguagem de Ludwig Wittgenstein, que apresenta similaridades com as teses pragmatistas defendidas; em seguida, serão abordados os três problemas filosóficos selecionados; e, no final do capítulo, será apresentado o modelo multinível em psiquiatria, relacionado à etiologia dos transtornos mentais.

A perspectiva multinível e plural será aplicada ao exemplar da esquizofrenia, na Parte II, que corresponde aos capítulos 2 e 3. O método utilizado nesta parte é o estudo de caso, que consiste na apresentação de abordagens biológicas, fenomenológicas e antropológicas da esquizofrenia na contemporaneidade. Inicialmente, será apresentado um breve relato sobre a evolução do conceito de esquizofrenia.

O capítulo 2 corresponde às abordagens biológicas da esquizofrenia. Dentro deste capítulo, serão discutidos estudos acerca das hipóteses neurodesenvolvimentais do transtorno. Serão enfatizados, nesta seção, estudos sobre neurogênese, neuroplasticidade e o papel das neurotrofinas no desenvolvimento cerebral “saudável” e na esquizofrenia, assim como as perturbações no desenvolvimento do córtex pré-frontal e em alguns sistemas de neurotransmissão, encontradas no transtorno. Serão discutidas também as manifestações fenotípicas precoces que denotam alterações neurodesenvolvimentais na patologia.

Em seguida, serão apresentados estudos acerca das complexas interações genótipo-fenótipo, nos quais distintos genótipos podem corresponder a um mesmo fenótipo, enquanto genótipos semelhantes podem resultar em fenótipos distintos, apontando para a complexa relação entre gene-gene e gene-ambiente na produção de determinados fenótipos. Serão abordados, nesta seção, estudos sobre os fatores de risco genéticos e fatores de risco ambientais – biológicos e psicossociais – para a esquizofrenia, que podem levar a perturbações do processo neurodesenvolvimental.

Posteriormente, abordar-se-ão aspectos relacionados ao padrão de regulação da expressão gênica, os chamados mecanismos epigenéticos, que mediam possíveis efeitos causais de fatores de risco ambientais na gênese do transtorno.

O capítulo 3 se destina à apresentação das abordagens fenomenológicas e antropológicas da esquizofrenia. Como exposto anteriormente, a justificativa para o agrupamento das duas abordagens no mesmo capítulo se dá em função da própria dialética estabelecida entre os seus autores e pelas semelhanças existentes entre elas, sobretudo, do ponto de vista metodológico.

Inicialmente, serão apresentadas as abordagens fenomenológicas da esquizofrenia na contemporaneidade, que concebem o transtorno como uma perturbação na consciência pré-reflexiva de si: enquanto alteração da ipseidade, do senso comum, do senso de agência e propriedade do eu e das sínteses ativas e automáticas. Na parte final da seção, serão abordados alguns estudos fenomenológicos voltados para a identificação precoce da esquizofrenia.

Posteriormente, serão enfocadas as abordagens antropológicas da esquizofrenia, iniciando-se com uma breve apresentação do campo do construtivismo cultural. Em seguida, será discutida a noção de etnopsiquiatrias, enfatizando-se a vertente da antropologia médica que se dedica ao estudo da dimensão da experiência e da produção de significados.

Na segunda parte do capítulo, serão apresentadas algumas concepções do fenômeno esquizofrênico em contextos não-ocidentais: na Indonésia, em Bangladesh, e em Zanzibar, na Tanzânia. Na parte final do capítulo, serão discutidas as implicações clínicas das abordagens fenomenológicas e antropológicas para a esquizofrenia.



## Parte I – Investigação conceitual

A Parte I da tese corresponde ao primeiro capítulo, que trata de uma perspectiva filosófica na psiquiatria. O método utilizado é o da investigação conceitual. Busca-se, nesta parte, a obtenção de um refinamento teórico ao campo da psiquiatria, a partir de ferramentas conceituais da filosofia, especialmente, da filosofia da psiquiatria. Defende-se que a filosofia tem muito a contribuir ao campo psiquiátrico, oferecendo uma base de fundamentação teórica consistente. Defende-se também que um projeto teórico mais enriquecido tende a levar a um projeto prático mais efetivo.

Martins (2004), em seu artigo “*Filosofia e saúde: métodos genealógico e filosófico-conceitual*”, propõe uma articulação entre a filosofia e o campo da saúde, afirmando que esta tem muito a ganhar com as contribuições filosóficas. Ele propõe ainda que, no método filosófico-conceitual, os conceitos devem ser utilizados como ferramentas para a solução de problemas específicos. “Uma metodologia, portanto, filosófico-conceitual consiste na criação e/ou utilização de conceitos que nos permitam propor modos de ver o mundo, ou um problema específico, que o vitalize, de uma maneira outra que a habitual” (MARTINS, 2004, p. 956). O autor prossegue: \_

A metodologia de criação filosófico-conceitual deve portanto ser utilizada para pensar problemas, da área da saúde por exemplo, que não foram os que os filósofos pensaram quando criaram suas filosofias e seus conceitos. Problemas contemporâneos, nossos, de agora, do tempo presente. Quanto à questão de quais conceitos utilizar, e para quais casos, a resposta é que os próprios problemas com os quais nos defrontamos hoje nos pedem problematizações e soluções para os quais pensaremos em conceitos da história da filosofia que nos servirão, caso atualizados – tomados pois como ferramentas, e não por uma erudição estéril – (...) Dispondo de caixas de ferramentas diversas, isto é, de filosofias diversas, devidamente contextualizadas, podemos compreender seus conceitos no lugar de origem, na filosofia que lhes gerara, e a partir desta compreensão, retirar este conceito – já nuançado em seu sentido -, isolá-lo, e utilizá-lo como ferramenta para redimensionar e repensar uma questão atual” (MARTINS, 2004, p. 956).

A investigação conceitual, nesta parte, restringe-se ao pragmatismo, que fundamenta a estratégia multinível e plural adotada nesta tese; a três problemas filosóficos que perpassam o campo da psiquiatria: a distinção explicação-compreensão; o problema mente-cérebro; e a distinção fato-valor; e ao modelo multinível em psiquiatria. Serão apontadas soluções pragmatistas para cada um dos problemas filosóficos a serem discutidos, propondo-se uma abordagem multinível e plural a estes.

## 1 UMA PERSPECTIVA FILOSÓFICA NA PSIQUIATRIA

As ferramentas conceituais, utilizadas neste capítulo, pertencem, sobretudo, ao campo do pragmatismo e à filosofia da psiquiatria.

A filosofia da psiquiatria constitui um campo interdisciplinar que vem ganhando destaque neste início de século. De fato, trata-se de uma retomada dos estudos filosóficos em psiquiatria, uma vez que, até meados do século passado, a fenomenologia exercia grande influência sobre o campo.

Em “*How new is the new philosophy of psychiatry*”, Denys (2007) questiona o quão realmente é nova a filosofia da psiquiatria. Ele mostra que, durante cerca de aproximadamente 150 anos, a ideia corrente era que pesquisar psicopatologia envolvia algum tipo de reflexão filosófica. Até meados do século passado, a filosofia exercia grande influência sobre o campo psiquiátrico, porém, esta influência restringia-se à filosofia fenomenológica, constituindo o campo da psiquiatria fenomenológica. Outras correntes filosóficas, praticamente, não tinham impacto sobre a psiquiatria.

Entretanto, a relevância dada à filosofia praticamente desapareceu da educação psiquiátrica e prática clínica contemporânea e, embora, a psiquiatria seja susceptível a contribuições oriundas da filosofia, o impacto desta sobre o campo psiquiátrico nos dias de hoje permanece significativamente limitado. A formação dos psiquiatras contemporâneos, de uma forma geral, tende a considerar as contribuições filosóficas como algo negativo ou desnecessário. Denys (2007) defende que a psiquiatria incorpore cada vez mais pressupostos filosóficos e que esta troca sirva para enriquecer ambos os campos disciplinares. Ele menciona uma frase de Jaspers que sintetiza bem seu ponto de vista, segundo a qual, “*qualquer pessoa inclinada a desconsiderar a filosofia será ultrapassada por ela de um modo não percebido*”. Uma reflexão filosófica, como por exemplo, uma reflexão acerca de alguns problemas filosóficos que perpassam o campo da psiquiatria, é fundamental à práxis psiquiátrica, uma vez que enriquece tanto seu projeto teórico quanto seu projeto prático.

No final do século XX, alguns eventos já indicavam um possível ressurgimento da filosofia no campo psiquiátrico e de um renovado interesse pelas questões filosóficas em psiquiatria. Dentre eles, destaca-se a realização da primeira conferência internacional sobre filosofia, psiquiatria e saúde mental, realizada na Espanha, em 1996, denominada Primeira

Conferência Internacional Sobre Filosofia e Saúde Mental<sup>13</sup>. Entretanto, é neste início de século, que começa a haver um crescimento mais consistente da ‘nova filosofia da psiquiatria’, como uma área disciplinar específica, com questões conceituais e metodológicas próprias. Esse movimento pode ser constatado pelo aparecimento de publicações da *Johns Hopkins University*, como o periódico *Philosophy, Psychiatry and Psychology*, e da *Oxford University*, como a série *International Perspectives in Philosophy and Psychiatry*, que teve seu primeiro livro publicado em 2003. De acordo com Costa (2001), a nomenclatura ‘filosofia da psiquiatria’ surge pela primeira vez como uma categoria distinta em uma importante publicação filosófica, a *Philosopher’s Index*<sup>14</sup>.

Inicialmente, apresentar-se-á o pragmatismo, enfocando algumas de suas principais teses: a da eficácia prática, do empiricismo radical, do empirismo naturalista, do realismo pragmático, da relatividade conceitual, além dos jogos de linguagem wittgensteinianos. Em seguida, os três problemas filosóficos e por último, o modelo multinível em psiquiatria, relacionado à etiologia dos transtornos mentais, através do qual os três problemas filosóficos discutidos se fazem presentes, seja no micro ou no macronível.

### 1.1 O pragmatismo

No início desta seção, apresentar-se-á um pouco do que o filósofo norte-americano William James tem em mente com relação à questão da importância das consequências práticas de uma determinada teoria e ao conceito de eficácia pragmática. Em seguida, será discutida a noção de experiência tanto em Dewey quanto em James, bem como suas implicações para a questão da produção do conhecimento. Esta noção ocupa um lugar central no pragmatismo dos dois autores mencionados. Serão abordadas ainda algumas concepções pragmatistas do também filósofo norte-americano Hilary Putnam, em especial, as categorias relatividade conceitual e realismo interno ou pragmático. Mostrar-se-á também como o pragmatismo culmina em um pluralismo - epistêmico e metodológico - possibilitando a

---

<sup>13</sup>Os organizadores foram o Grupo de Filosofia do Colégio Real de Psiquiatras do Reino Unido, coordenado pelo psiquiatra britânico Bill Fulford, e a Associação para o Desenvolvimento da Filosofia e da Psiquiatria, coordenada pelo psiquiatra norte-americano John Sadler (COSTA, 2001)

<sup>14</sup> Como mostra Costa (2001), diversas organizações internacionais vêm apoiando e legitimando este movimento que visa estabelecer aproximações entre a filosofia, a psiquiatria e a saúde mental, como o próprio *Philosophy Group of the Royal College of Psychiatrists (UK)*; *a Danish Society for Medical Philosophy*; *Northern Ireland Ethics Forum*; *Moscow Group for Philosophy and Psychiatry*; *Nordic Network for Philosophy, Medicine and Mental Health*; *Sociedad de Historia e Filosofia (Espanha)*; *Philosophy Section of the Deutsche Association for Psychiatry*, dentre outros.

articulação entre abordagens que são ontológica, metodológica e epistemologicamente distintas.

O pragmatismo tem sua origem nos Estados Unidos e tem como seus principais enfoques a dimensão prática da vida, a relação intrínseca entre validade e eficácia, e ainda a estreita relação entre as noções de conhecimento e experiência ordinária. O movimento surgiu no final do século XIX, recebendo uma forte influência do empirismo inglês de Francis Bacon, John Locke e Thomas Hobbes (SOUZA, 2010). A noção de experiência, assim como na corrente empirista, é uma das noções mais caras a esta concepção, sobretudo, na filosofia deweyana. Entretanto, há uma contundente crítica ao empirismo tradicional mediante a ampliação do alcance deste conceito. Por isto também, o pragmatismo é denominado “empirismo reformado ou revisitado” (SOUZA, 2010).

Segundo um dos principais expoentes desta abordagem, o filósofo norte-americano William James (1907/1955), o fundador do pragmatismo, Charles Pierce, em seu artigo *How to make our ideas clear*, de 1878, aponta que as crenças consistem em regras para ação e que para determinar os significados de um pensamento, deve-se apenas determinar quais condutas ele se ajusta a produzir; que distinções de pensamento se referem a diferenças de práticas e que para se ter uma perfeita clareza dos pensamentos acerca de um dado objeto, deve-se considerar apenas quais os efeitos de um tipo prático o objeto pode envolver (JAMES, 1907/1955).

Sobre o método pragmático, James (1907/1955) afirma que se trata primariamente de um método de resolução de disputas metafísicas no campo da filosofia, que poderiam se tornar intermináveis, como, por exemplo, disputas como: “o mundo é um ou são muitos? É fadado ou livre? Material ou espiritual? Segundo o autor, todas estas noções “podem ou não se mostrar adequadas e disputas entre elas podem não ter fim” (JAMES, 1907/1955, p. 42, tradução do autor).

Deste modo, o método pragmático busca interpretar cada uma destas noções a partir de suas consequências práticas. O conceito de eficácia pragmática, portanto, diz respeito à eficácia de uma determinada teoria segundo suas aplicações práticas, em contextos específicos. Deve-se perguntar, por exemplo, quais consequências ocorrem no plano prático se uma concepção é tomada como verdade ao invés de outra; se nenhuma diferença prática se opera, então, ambas as concepções em disputa podem ser consideradas iguais e o debate se torna inútil. Entretanto, se há uma diferença prática no sentido de transformar nossas vidas e ações para melhor ao se adotar uma determinada perspectiva no lugar de outra, esta, então,

deve ser considerada a perspectiva mais verdadeira e mais eficaz. Nota-se, aqui, que as noções de verdade, validade e eficácia se equivalem. As teorias são, desta maneira, instrumentos-ferramentas e não respostas a enigmas. Desta forma, o pragmatismo contribui para retirar a filosofia do domínio puramente teórico e para trazê-la ao âmbito da vida prática humana. O que protege a doutrina jamesiana assim como a doutrina deweyana das acusações de utilitarismo é justamente a ênfase na noção de experiência ordinária, que consiste na experiência do real. As teorias verdadeiras, portanto, devem ser não somente eficazes do ponto de vista prático como também se vincular fortemente à experiência do homem no mundo.

Segundo William James, deve-se, com o método pragmático, buscar o valor prático de cada palavra, agrupando-a dentro do fluxo da experiência. “Isto aparece menos como uma solução e mais como um programa para mais trabalho, e mais particularmente, como uma indicação dos modos nos quais as realidades existentes podem ser modificadas” (JAMES, 1907/1955, p. 46, tradução do autor).

O filósofo enfatiza, além das dimensões práticas da vida, a noção de experiência humana. Desta forma, há uma aproximação do pragmatismo com o empirismo. Ele afirma que esta corrente assume uma atitude empirista, “em uma forma mais radical e menos objetificável que aquela normalmente encontrada” (JAMES, 1907/1955, p. 45, tradução do autor). Em uma crítica ao racionalismo e em uma aproximação com o empirismo, James (1907/1955, p. 45) afirma que a perspectiva pragmatista deve ser retirada da abstração e insuficiência, de razões *a priori*, princípios fixados e sistemas fechados, que se pretendem absolutos, e voltar seu enfoque para a concretude, os fatos e a ação. James (1907/1955) valoriza o conhecimento adquirido a partir da experiência do senso comum ou experiência ordinária; conhecimento este que pode ser tanto confirmado quanto refutado pela própria experiência. É o chamado “empiricismo radical” de William James.

Esta valorização dos aspectos práticos da vida é seguida por outro grande expoente do pragmatismo, o filósofo John Dewey. Neste, a noção de experiência também ganha um lugar central em suas formulações teóricas. Por isto mesmo, Dewey (1929) denomina o pragmatismo como um “naturalismo empiricista” ou um “empiricismo naturalista”. Na obra deste filósofo, sobretudo, no livro *Experience and Nature*, de 1929, há o estabelecimento de uma dialética entre os conceitos de experiência e natureza. A experiência passa a ser compreendida como intrinsecamente relacionada à natureza, havendo uma impossibilidade de separação entre ambos aspectos da realidade. A experiência é compreendida nos termos da

ação dos seres vivos em seu ambiente natural. De acordo com Dewey (1929, p. 2a, tradução do autor), “experiência e natureza caminham harmoniosamente juntas – onde a experiência se apresenta como o método, e o único método para se chegar à natureza, penetrar seus segredos e onde a natureza é empiricamente descoberta”.

O autor, em sua crítica às correntes filosóficas que rejeitam a relação entre experiência e natureza e assumem a possibilidade de existência de uma realidade supra-empírica, reconhece os benefícios do empirismo em não tratar esta relação como uma “monstruosidade”. Segundo Dewey, o pesquisador, nas ciências naturais, deve utilizar o método empírico para que seus achados sejam considerados genuinamente científicos. O autor busca, a partir da experiência, obter conhecimento acerca dos fatos e leis da natureza. No método empírico, a investigação parte da experiência e retorna para a experiência (ibid, 1929).

De acordo com Ferreira (2011, p. 148), “na proposta deweyana, a experiência não tem começo nem fim e apresenta-se como um todo, um fluxo apreendido através de nossos sentidos em um movimento de estabelecer e expandir certos padrões nas ações”. Diferentemente do empirismo tradicional, entretanto, Dewey redefine a noção de experiência, a qual não se circunscreve mais apenas à experimentação científica, mas emerge nas ações cotidianas dos seres. A experiência, então, passa a ser valorizada na sua dimensão ordinária enquanto experiência do senso comum. O “material observado é o mesmo tanto para o homem científico quanto para o homem na estrada (...) estrelas, rochas, árvores e coisas rastejantes são o mesmo material de experiência para ambos” (DEWEY, 1929, p. 2a, tradução do autor).

Há, então, uma complexa imbricação entre a experiência do senso comum e a produção de conhecimento, tal como visto em James e em Dewey, uma vez que este tipo de experiência engendra a produção de distintas formas de conhecimento, as quais, em hipótese alguma, sob uma vertente pragmatista, podem ser subordinadas, *a priori*, ao conhecimento científico, e a determinação de qual forma de conhecimento será mais “verdadeira” ou eficaz será dada de acordo com o contexto de aplicação do saber em questão, seja ele experiencial ou científico.

Segundo Dewey (1929), quando a experiência cotidiana é negada, nega-se também toda a validade objetiva dos significados.

A habilidade para responder aos significados e empregá-los é que faz a diferença entre o homem e os animais; é a agência que eleva o homem dentro do que é geralmente chamado ideal ou espiritual. Em outras palavras, a participação social afetada pela comunicação, através da linguagem e outras ferramentas, é o *link* naturalístico que elimina a frequente necessidade de se dividir os objetos da experiência em dois mundos, um físico e um ideal (DEWEY, 1929, p. vi, tradução do autor).

Vale notar que Dewey confere uma especial importância à dimensão não discursiva da experiência, a qual, segundo Bezerra Jr. (2008), embora não funde nem determine o conteúdo semântico que as construções linguísticas apresentam, confere limites e possibilidades a estas construções. Como mostrado anteriormente, é justamente esta estreita relação entre experiência, natureza e produção de conhecimento que protege o pragmatismo jamesiano e deweyano de acusações utilitaristas ou relativistas. Segundo Dewey, a totalidade da experiência é muito mais do que se pode apreender linguisticamente (BEZERRA JR., 2008).

15

Uma importante distinção a ser feita é entre o pragmatismo e o utilitarismo, uma vez que, muitas vezes, no senso comum e mesmo no meio acadêmico-filosófico, o termo pragmatismo tem uma forte conotação de utilitarismo moral, no sentido de se tirar proveito em tudo, como as ações dos políticos que não visam o bem público e sim seus interesses particulares (ARAÚJO, 2009). Segundo o utilitarismo de Bentham, aplicado ao campo jurídico e político, os meios não importam para chegar a um determinado fim e “a ação é medida por aquilo que aumenta ou diminui a felicidade não só dos indivíduos, mas também de governos” (ARAÚJO, 2009, p. 3-4).

Diferentemente, o pragmatismo se aplica à vida, e sua noção de uso prático tem a ver com o que os gregos chamavam de *phronesis*, ou seja, sabedoria prática ou conhecimento

---

<sup>15</sup> O pragmatismo vem sendo consensualmente dividido, nos últimos anos, em pragmatismo clássico ou simplesmente pragmatismo, e em neopragmatismo ou pragmatismo linguístico. O primeiro enfoca a noção de experiência, tendo em Pierce, James e Dewey seus principais expoentes, enquanto o segundo privilegia a noção de linguagem, desconsiderando a noção de experiência. Adota-se nesta tese uma postura mais próxima do pragmatismo clássico, por privilegiar a estreita relação entre experiência e linguagem. É utilizado neste trabalho, além de James e Dewey, autores como Putnam e Wittgenstein, uma vez que os últimos se debruçam sobre a noção de linguagem sem, entretanto, desconsiderar completamente a noção de experiência. Experiência é entendida neste trabalho a partir da articulação entre as concepções dos quatro autores mencionados, como possuindo tanto uma dimensão natural quanto sócio-cultural. Bezerra Jr. (2008, p. 202), sobre a importância dos aspectos não-discursivos da experiência, afirma que “quando se trata de bebês e crianças muito pequenas, porém, estamos diante de indivíduos que ainda não dispõem do equipamento linguístico para organizar o seu estar no mundo – muito embora sua experiência seja enormemente rica, fecunda e de efeitos duradouros, que de algum modo incidirão na posterior apropriação linguística da experiência”.

adquirido a partir das ações no mundo. No instrumentalismo de Dewey, por exemplo, os significados, noções e teorias são instrumentos que devem ser utilizados para a transformação do mundo, no sentido de superar obstáculos, solucionar problemas e reorganizar ativamente o meio para que se possa viver melhor. Os significados e teorias serão considerados válidos e verdadeiros quando forem bem-sucedidos na satisfação de problemas e propósitos específicos. Entretanto, segundo Dewey (2004, p. 90-1, tradução do autor), “a satisfação em questão significa a satisfação de necessidades e condições para o problema a partir do qual a ideia, o propósito e o método de ação, surgem”, referindo-se a condições públicas e objetivas. O pragmatismo, portanto, possibilita a passagem de uma filosofia contemplativa para uma filosofia operacional sem, entretanto, perder em dignidade, uma vez que “a função principal da filosofia é de racionalizar as possibilidades da experiência, especialmente a experiência humana coletiva” (DEWEY, 2004, p. 70, tradução do autor). O que importa para o pragmatismo é o que faz diferença na prática, e as crenças verdadeiras, por serem verdadeiras, têm efeitos práticos, que são testados pela experiência (ARAÚJO, 2009).

Discutir-se-ão, agora, duas importantes categorias conceituais do filósofo pragmatista Hilary Putnam, que interessam aos propósitos deste trabalho: a noção de realismo interno ou pragmático e a noção de relatividade conceitual. A perspectiva multinível e plural adotada se apoia em ambas noções. Putnam teve forte influência dos principais pragmatistas americanos, como Pierce, James e Dewey, além de estabelecer uma dialética com outros importantes filósofos contemporâneos, como Quine, Davidson e Wittgenstein. Ele se aproxima da vertente pragmática da linguagem pela ênfase que confere ao estudo da linguagem ordinária.

Putnam (1999) considera que as condições de justificação para uma determinada afirmação, como uma argumentação científica, por exemplo, são convencionalmente acordadas e historicamente condicionadas, variando de cultura para cultura e ainda dentro de uma mesma cultura. Estas condições de justificação conferem validade à argumentação e remetem ao princípio da razoabilidade, segundo o qual uma condição de justificação racional específica é a mais apropriada, dentre tantas outras possíveis, de acordo com um dado contexto e um propósito específico (PUTNAM, 1999). Isto se deve ao fato de não haver condições de justificação apriorísticas, justamente por não ser possível a obtenção de um acesso privilegiado à realidade, através de uma correspondência fidedigna e exata entre linguagem e mundo.

O autor defende a noção de realismo interno ou realismo pragmático, que, para ele, se situa entre o realismo metafísico e o relativismo. De acordo com Putnam, embora não haja



uma correspondência exata entre linguagem e realidade, há uma relação intrínseca entre ambas, uma vez que a linguagem surge a partir da experiência ordinária; e experiência é experiência do real. Esta noção é próxima do “empiricismo radical” de James e do “empirismo naturalista” de Dewey. Diferentemente da visão pragmatista putnamiana, na visão representacionista da linguagem, própria do realismo ontológico, como há uma correspondência exata entre linguagem e mundo, há uma única descrição verdadeira possível para cada fato.

Ainda segundo Putnam (1999), há uma objetividade presente na linguagem do senso comum, que tem tanto uma dimensão factual quanto uma dimensão valorativa. O autor defende a inseparabilidade entre fatos e valores e que há múltiplas descrições possíveis para cada fato. No entanto, estas possibilidades de descrições não são infinitas, em virtude das próprias contingências da realidade, o que evita que o pragmatismo resulte em um relativismo.

Outra noção cara à obra do autor e de extrema importância para os propósitos deste trabalho é o conceito de “relatividade conceitual”. Segundo este, duas afirmações antagônicas podem ser ambas verdadeiras, dependendo do contexto e do propósito. Putnam (1999) confere igual legitimidade à linguagem do senso comum, à linguagem das ciências naturais e à linguagem das ciências humanas e sociais, sendo cada uma delas, mais ou menos eficazes, portanto, dependendo do contexto e do propósito. O pragmatismo de Putnam faz uma ponte com a filosofia pragmática da linguagem, pela ênfase que confere ao estudo da linguagem ordinária.

Os jogos de linguagem são definidos por Wittgenstein (1999) como a totalidade formada pela linguagem e pelas atividades com as quais ela vem entrelaçada. O filósofo austríaco apresenta duas ilustrações sobre o que ele pretende definir com esta expressão. Na primeira, é entregue a alguém um papel contendo os seguintes signos: 5 maçãs vermelhas. Este papel é entregue a um comerciante, que abre uma gaveta sobre a qual está o signo “maçã”; em seguida, o comerciante procura a palavra vermelho que está em uma tabela e diz a sequência dos numerais até cinco, e a cada número retira da gaveta uma maçã que tem a mesma cor da amostra. Em outra ilustração, um construtor A constrói um edifício utilizando pedras de construção, como blocos, colunas, lajes e vigas, e para cada palavra que A grita, um ajudante B traz a pedra que aprendeu que corresponde àquele grito.

Nos exemplos wittgensteinianos mencionados acima, fica clara a forte vinculação da linguagem na concepção do autor com práticas sociais, ou, nas palavras do mesmo, com

“formas de vida”. Aqui, claramente, a linguagem aparece voltada para ações específicas, mais que propriamente para realizar descrições acerca de fatos. Além disto, há também uma circunscrição da linguagem a um contexto específico, à dimensão cultural. Uma análise pragmática, portanto, da linguagem, compreende uma análise do uso que é feito dos diferentes termos em contextos específicos, tal como mostra a célebre frase de Wittgenstein (1999, p. 43), “o significado de uma palavra é dado pelo uso em um determinado contexto”.

Jogos de linguagem são conceituados no plural em virtude da multiplicidade de suas formas assumidas, como por exemplo, dependendo da atividade realizada: “jogos de linguagem científicos”, “religiosos”, “artísticos”, esportivos”, “políticos”, etc. Melo (1991), filósofo português, afirma que cada jogo de linguagem envolve uma atividade específica ou forma de vida e que, nesta categoria linguística:

Recusa-se que haja uma forma geral da proposição, constatando-se a existência de enunciados com estatutos e funções não unificáveis: enunciados descritivos, performativos, prescritivos, conjecturais, etc. Critica-se e recusa-se a ideia de que existe uma Lógica única, absolutamente rigorosa, espelho da arquitetura duma realidade monística. Recusa-se que às palavras estejam afixados significados unívocos ou essencialistas, passando a admitir-se que, na maioria dos casos, o sentido duma palavra é o seu uso real neste ou naquele agenciamento linguístico (MELO, 1991, p. 64,65).

Segundo Wittgenstein (1999), há regras implícitas envolvidas em cada jogo de linguagem que devem ser respeitadas para a realização eficaz do “jogo” e das “práticas conversacionais”; do contrário, o que há é uma confusão e até mesmo a substituição de um tipo de jogo por outro. Na concepção wittgensteiniana não existem características essenciais em comum que permitam a classificação rígida dos diferentes jogos. O que existem, de fato, são apenas alguns traços característicos que possibilitam a aproximação de alguns usos linguísticos, sendo uns mais próximos e outros mais distantes. Wittgenstein (p. 67, 1999) nomeia estas aproximações como “semelhanças de família”. Um exemplo que ele cita é sobre o emprego do próprio termo “jogo”. Podemos falar em jogos de diversos tipos, como por exemplo, jogo de tênis, jogo de xadrez, de pôquer, futebol, vídeo-game, queimada, etc. O mesmo termo é empregado, portanto, a diferentes tipos de jogos, sejam eles competitivos ou recreativos, solitários ou em equipe (MARCONDES, 2005). Entretanto, há algumas semelhanças entre todos estes jogos, uns mais próximos, outros mais distantes. Há uma analogia também entre as regras implícitas dos jogos de linguagem e as regras dos jogos em

geral. Em ambos os casos, se tais regras não forem respeitadas pelos participantes, o resultado é a impossibilidade de realização do jogo ou da prática específica.

Dada à especificidade de cada jogo de linguagem, as funções e usos particulares dos diferentes termos em cada contexto, esta categorização Wittgensteiniana resulta em um pluralismo, oferecendo um contraponto às concepções absolutistas e às teorias infalíveis e universais.

Há algumas importantes conclusões que podem ser extraídas do que foi apresentado anteriormente. Os aspectos práticos da vida humana são valorizados em detrimento de teorias desprovidas de aplicação prática. A linguagem é compreendida enquanto ação, enquanto possibilidade de transformação do real, mais que propriamente enquanto mero dispositivo utilizado para descrever fatos, embora ela também o faça. Além disto, há uma valorização tanto da experiência ordinária quanto da linguagem ordinária. A produção de conhecimento encontra-se estreitamente vinculada à experiência humana e ao contexto sócio-cultural com o qual ela se entrelaça. A noção de verdade é deflacionada, devendo-se procurar mais pelas consequências práticas de uma teoria como forma de validá-la e menos por sua essência e “verdades últimas e absolutas”. A validação de uma teoria ou argumentação depende também, além de suas consequências práticas, da proximidade da teoria com a experiência (incluindo a experiência ordinária), o que difere o pragmatismo do utilitarismo. Diferentemente do relativismo também, onde “tudo vale”, no pragmatismo devem ser validadas apenas as abordagens (metodológicas ou clínicas) comprovadas empiricamente ou legitimadas social e culturalmente. Contrário ainda a muitas críticas sofridas, o pragmatismo valoriza o aprofundamento conceitual e o refinamento teórico acerca de um determinado objeto de estudo, como será realizado neste capítulo, uma vez que este aprofundamento tende a gerar práticas mais eficazes, especialmente, em um campo em que é fundamental se ter uma “boa teoria” para que se tenha uma “boa prática”; a não ser que todo o refinamento teórico seja infrutífero do ponto de vista prático.

O pragmatismo culmina em um pluralismo: epistêmico, no plano das descrições - múltiplos níveis de descrição e múltiplas descrições para cada nível; metodológico, no âmbito da pesquisa; e de intervenções, no âmbito da clínica. As descrições, abordagens metodológicas ou clínicas serão mais ou menos eficazes dependendo do contexto e do propósito. Desta forma, a linguagem científica, por exemplo, parece mais eficaz que outras linguagens quando se está em jogo o estudo da dimensão biológica do humano; por outro lado, a linguagem das ciências humanas e sociais pode ser pragmaticamente mais eficaz se o

objeto de estudo for a dimensão social ou subjetiva; e ainda, a linguagem do senso comum pode ser preferível a outras formas de linguagem se o contexto de aplicação for a vida cotidiana do humano. Neste sentido, até mesmo a linguagem do “saber popular”, dos ditos “provérbios populares”, pode ser mais eficaz que a linguagem científica, se o que estiver em jogo forem problemas existenciais, que podem ser solucionados pelo conhecimento advindo de práticas e experiências de vida milenares.

A importância de se adotar uma perspectiva pluralista no âmbito da produção de conhecimento pode ser resumida na seguinte citação do pragmatista italiano Giovanni Papini: \_

(O pragmatismo) reside no centro de nossas teorias, como um corredor em um hotel. Inúmeros quartos se abrem nele. Em um, você pode encontrar um homem escrevendo um volume ateístico; no próximo, alguém de joelhos orando por fé e força; em um terceiro, um químico investigando as propriedades de um corpo. Em um quarto, um sistema de metafísicas idealísticas está sendo considerado; em um quinto, a impossibilidade da metafísica é mostrada. Todos, porém, abrem para o corredor e todos devem passar pelo mesmo se quiserem ter um meio prático de entrar e sair de seus respectivos aposentos (JAMES, 1907/1955, p. 47, tradução do autor; ver também FERREIRA, 2010; SOUZA, 2013).

Além disso, o pragmatismo implica necessariamente na adoção de uma perspectiva multinível e plural.

## 1.2 A distinção entre explicação e compreensão

Nesta seção do capítulo 2, discutir-se-á um dos principais problemas filosóficos que perpassam o campo da psiquiatria: a distinção explicação-compreensão. Trata-se de um problema metodológico que reside na dificuldade em conciliar a experiência fenomenal e cultural do sujeito com os achados neurobiológicos e neuroquímicos do campo das neurociências, em conciliar a perspectiva da primeira pessoa (que fundamenta as abordagens do nível fenomenal) com a perspectiva da terceira pessoa (que fundamenta as abordagens do nível biológico)<sup>16</sup>. Qual a metodologia mais apropriada, afinal, para estudar uma destas dimensões (ou níveis), ou mesmo, para abordar a conciliação entre ambas?

---

<sup>16</sup> Serpa Jr. et. al (2007) define a perspectiva da primeira pessoa como a experiência pré-reflexiva dos próprios estados mentais ou corporais, a experiência “pura” e imediata, enquanto a perspectiva da terceira pessoa, como a busca pela apreensão de fatos atemporais e descontextualizados, como por exemplo, através da observação externa do comportamento, o qual é tomado objetivamente (ver discussão mais detalhada no capítulo 3)

Defende-se que a perspectiva multinível é mais apropriada para dar conta deste problema, ao propor múltiplos níveis de descrição, e aponta-se uma solução pragmatista para o mesmo, que será apresentada no final desta seção.

O modelo biomédico tem se mostrado insuficiente para lidar com este problema, justamente por privilegiar as metodologias explicativas, concebendo-as, de certa forma, como universalmente aplicáveis, e negligenciar as metodologias compreensivas. Com isto, este modelo acaba por tentar quantificar e mensurar a experiência fenomenal e cultural do humano, o que na grande maioria dos casos, acaba por ser falho. No entanto, diferentemente do reducionismo ontológico explicativo, o reducionismo metodológico do modelo biomédico tem sido extremamente eficaz, pois tem possibilitado inúmeros avanços nos campos da neurobiologia e psicofarmacologia, com importantes consequências práticas.

O problema da distinção entre explicar e compreender surge pela primeira vez enquanto uma categoria conceitual no final do século XIX, com o filósofo alemão Wilhelm Dilthey. Segundo Dilthey, “*nós explicamos a natureza, mas compreendemos a vida psíquica*” (DILTHEY, 1894, apud PHILLIPS, 2004, p. 180). Ele reagia, desta forma, à hegemonia das ciências físicas e à tentativa de unificação metodológica das ciências no final daquele século. O pensamento hegemônico nos meios acadêmicos era que todas as ciências, incluindo as “ciências do espírito”, deveriam utilizar uma metodologia única, qual seja, a metodologia experimental da física. Segundo Dilthey, explicação era o termo técnico utilizado pela metodologia das ciências naturais, que concebiam seu objeto – os eventos e forças da natureza – em termos de leis causais gerais. O termo compreensão deveria ser aplicado à metodologia das ciências humanas e sociais, que deveriam apreender seu objeto – o sujeito humano e suas relações sociais – através da interpretação e compreensão de suas estruturas de significados (PHILLIPS, 2004).

Tanto a metodologia explicativa quanto a metodologia compreensiva podem ser aliadas à psiquiatria. De um lado, portanto, temos as ciências que concebem o objeto da psiquiatria – o sofrimento psíquico ou o transtorno mental - como susceptível à compreensão, como é o caso da hermenêutica. De outro, temos as ciências que concebem o mesmo objeto como passível de explicação, como é o caso das abordagens empíricas/experimentais. A hermenêutica fundamenta epistemologicamente as abordagens fenomenológicas e o empirismo está na base das ciências experimentais, como no caso das ciências biológicas.

O empirismo lógico surge da tradição filosófica anglo-americana e a Hermenêutica, surge da tradição da filosofia continental, que engloba autores de língua germânica e francesa.

Ambas as tradições podem ser pensadas como mutuamente excludentes ou como perspectivas complementares e irreduzíveis uma à outra, como defendido neste trabalho.

Elas correspondem às duas principais divisões da filosofia ocidental do século XX (FULFORD et. al, 2006). Estas tradições distinguem-se uma da outra pela forma como concebem o modo pelo qual conhecemos o mundo a partir da experiência e o modo pelo qual concebemos a noção de verdade. A filosofia anglo-americana<sup>17</sup> tem orientação analítica, sendo, por isto, também denominada filosofia analítica; ela procura a clarificação explícita dos conceitos, significados e da estrutura da razão, aproximando-se mais do aspecto da explicação. A filosofia continental, por sua vez, busca uma compreensão mais intuitiva da experiência e expressividade humana, tendo, portanto, uma estreita relação com a dimensão da compreensão (FULFORD et. al, 2006).

### 1.2.1 As ciências que explicam

O empirismo clássico surge no século XVII, tendo como seus principais expoentes os filósofos Francis Bacon, John Locke e David Hume. O empirismo surge como uma reação ao racionalismo cartesiano, segundo o qual, a razão humana se constituía em um lugar privilegiado para a obtenção de conhecimento. O empirismo defende que o conhecimento verdadeiro deveria ser obtido através dos “órgãos dos sentidos”, ou seja, através do aparato sensorial e, somente desta maneira, poderia se obter um conhecimento válido acerca da realidade. Com isto, há uma ênfase na noção de experiência, a qual deve ser avaliada por meio da observação e experimentação científica. O cientista observador é visto como necessariamente neutro em sua posição. Esta corrente apresenta uma estreita relação com o realismo, uma vez que defende que temos acesso à realidade, por meio das evidências empíricas.

Um dos grandes problemas do empirismo é que ele não resolve o problema do ceticismo sobre o mundo e outras mentes. De tal forma, não há como o empirismo comprovar que a realidade é tal qual se apresenta aos órgãos dos sentidos. Por exemplo, o experimento de pensamento do “*brain in a vat*” (“cérebro em uma cuba”) permite refutar a noção de obtenção de conhecimento proposta por esta corrente. Imaginemos que somos um cérebro conectado a

---

<sup>17</sup>O termo filosofia anglo-americana reflete o fato que a filosofia analítica da linguagem teve sua maior influência no Reino Unido e nos Estados Unidos. No entanto, como sugerido por Michael Dummet, talvez um nome mais apropriado para esta tradição fosse filosofia anglo-austríaca, em função de suas origens geográficas (FULFORD et. al, 2006).

um grande computador central através de vários eletrodos e que todas as imagens, gostos, cheiros, pensamentos, emoções e sensações percebidos, toda a realidade experimentada, são projetados em nosso cérebro por este computador. Não há, portanto, como o empirismo clássico responder a este tipo de argumentação.

Como uma tentativa de dar conta dos problemas relacionados ao conhecimento do mundo e de outras mentes, começa a haver uma ênfase na filosofia sobre a linguagem, sobre a experiência compartilhada de mundo. Surge então, no início do século XX, uma área disciplinar da filosofia denominada filosofia da linguagem, que se subdivide posteriormente em filosofia analítica da linguagem – que dará origem ao empirismo lógico – e em filosofia pragmática da linguagem, voltada para a análise da linguagem ordinária (MARCONDES, 1997).

O empirismo lógico foi desenvolvido pelos membros do Círculo de Viena a partir da publicação do manifesto “*The Scientific World View: The Vienna Circle*” e foi prevalente no campo da filosofia da ciência nos primeiros sessenta anos do século XX, incorporando uma visão do senso comum acerca da importância que a observação imparcial tem para a aquisição do conhecimento científico. Seus expoentes foram Moritz Schlick, Rudolf Carnap, Viktor Kraft, Karl Menger, Carl Hempel, A.J. Ayer, Willard Van O. Quine e mais periféricamente, Ludwig Wittgenstein (o “primeiro”, do *Tractatus*) e Karl Popper (FULFORD et. al, 2006). Esta corrente propõe que o conhecimento deve ser obtido através de uma análise formal e lógica da linguagem que, em última instância, representa e explica a realidade tal qual ela é. Por isto mesmo, considera-se que o empirismo lógico apresenta uma visão representacionista da linguagem, na qual há uma correspondência exata entre linguagem e realidade.

Nesta concepção filosófica, há uma clara relação entre a linguagem e a experiência. Diferentemente dos empiristas clássicos, que estabeleciam uma conexão direta entre conceitos individuais e a experiência, os empiristas lógicos defendem a ideia de que uma sentença, de fato, constitui a menor unidade da linguagem, a qual pode ser utilizada para representar a realidade.

Os empiristas lógicos adotam uma visão dupla de linguagem, estabelecendo uma separação entre a linguagem observacional e a linguagem teórica. Os filósofos desta linha defendem que a linguagem da observação é mais básica que a linguagem das teorias, sendo imparcial e livre de quaisquer suposições teóricas. Por outro lado, a linguagem das teorias se constitui a partir da linguagem da observação através do método indutivo.

O empirismo lógico formula dois princípios que utilizam a observação, ora para verificar, ora para refutar a verdade das proposições de uma teoria: o princípio da verificação e o princípio da falsificação.

De acordo com o princípio da verificação, as proposições observacionais, livres de teoria, são utilizadas para oferecer um suporte positivo às teorias, ou seja, para comprovar uma determinada argumentação. Estas observações provém um suporte indutivo às teorias. Um exemplo da indução a partir de proposições observacionais é a confirmação da teoria de que “todos os cisnes são brancos” por meio da observação de vários cisnes brancos.

Obviamente, há uma série de problemas com a generalização operada pelo método indutivista, uma vez que, dada a natureza universal das teorias, nenhuma observação (circunscrita a um aspecto da realidade) pode, de fato, estabelecer de uma vez por todas a verdade da teoria. Trata-se de um dos problemas mais comumente relacionados ao indutivismo. Mas, ainda assim, observações podem ser utilizadas para prover uma evidência não-conclusiva da verdade de uma determinada hipótese (FULFORD et. al, 2006).

O princípio da falsificação ou falsificacionismo foi desenvolvido por Karl Popper como uma alternativa ao princípio da verificação. Popper foi influenciado pelo Círculo de Viena e objetivou escapar dos problemas filosóficos subjacentes à ideia do suporte positivo. De acordo com este modelo, o propósito da ciência é refutar teorias e não confirmá-las. Uma simples observação não pode provar a verdade de uma afirmação universal (como a de que todos os cisnes são brancos), mas pode falsificar tal tipo de afirmação, mediante, por exemplo, a observação de cisnes negros (FULFORD et. al, 2006).

O que há em comum entre o princípio da verificação e o falsificacionismo é que ambos consideram a linguagem da observação como livre de quaisquer assunções teóricas. O empirismo lógico, portanto, pretende, por meio da possibilidade de uma observação “pura” e livre de teorias, assumir um tipo de conhecimento universal e transcultural. O método experimental, próprio da ciência tradicional, passa a ser visto como o método mais apropriado para a obtenção de quaisquer formas de conhecimento. O conhecimento validado é aquele que se “baseia em evidências” e pressupõe retratar a realidade “tal qual ela é”. Este tipo de metodologia busca explicar eventos da natureza e instanciar leis causais gerais, através do indutivismo.

Considera-se que as abordagens filosóficas empíricas fundamentam teoricamente, ainda que de modo implícito, as abordagens biológicas no campo médico e psiquiátrico, como aquelas que serão discutidas na explicação da etiopatogênese da esquizofrenia, no capítulo 2.



### 1.2.2 As ciências que compreendem

A metodologia hermenêutica surge no final do século XIX, a partir do trabalho do filósofo alemão Wilhelm Dilthey, como um contraponto à metodologia científica tradicional. Há algumas diferenças significativas entre a metodologia científica tradicional e a metodologia hermenêutica. A primeira objetiva explicar o indivíduo em termos de leis causais, buscando encontrar regularidades, concebendo o humano naquilo que ele tem em comum com os demais objetos da natureza. A segunda, por sua vez, enfoca o indivíduo em sua singularidade, reconhecendo e valorizando o contexto histórico e psicológico do autor (de um texto) ou de um agente (de uma ação).

Segundo Dilthey, o objeto das ciências humanas se refere a uma inter-relação entre “a vida, a expressão e a compreensão, que engloba gestos corporais, expressões faciais e palavras, os quais os homens utilizam para comunicarem uns com os outros” (DILTHEY, 1976, apud PHILLIPS, 2004, p. 182, tradução do autor). O filósofo germânico diferencia o método da hermenêutica daquele da introspecção, no qual, o sujeito volta a atenção para si próprio com o intuito de adquirir autoconhecimento. Para a metodologia inaugurada por Dilthey, o autoconhecimento somente é possível através da interpretação das ações e expressões do sujeito e dos efeitos de ambas sobre outros indivíduos, em um contexto específico. Deste modo, a hermenêutica encontra suas raízes em um conhecimento que também se baseia em evidências, mas, nas evidências do mundo experiencial e da vida subjetiva dos seres humanos. Este tipo de conhecimento é possível mediante a compreensão e interpretação das estruturas de significados das expressões humanas, as quais manifestam a vida psíquica do indivíduo. O mundo experiencial ou subjetivo do humano não nos é diretamente dado, mas sim, suas expressões – faciais, corporais, gestuais, textuais, verbais, artísticas, etc (SCHWARTZ e WIGGINS, 2004; PHILLIPS, 2004). Phillips (2004) acrescenta ainda à lista destas expressões humanas os sinais e sintomas dos transtornos psiquiátricos.

De acordo com os fenomenólogos contemporâneos Schwartz e Wiggins (2004), quando se observa diretamente o comportamento de outra pessoa, apreende-se indiretamente o seu significado. Desta forma, o significado do comportamento se apresenta conjuntamente com este ao observador externo, formando uma unidade, denominada “comportamento significativo”. Este, por sua vez, é constituído por três dimensões: a dimensão da experiência subjetiva ou psicológica do sujeito, ou seja, os processos mentais que o sujeito experiencia; as

expressões desta experiência; e aquilo que o sujeito está experienciando, ou seja, o objeto fenomenal da experiência do sujeito (SCHWARTZ e WIGGINS, 2004).

Um dos principais expoentes da hermenêutica contemporânea, o filósofo Hans-Georg Gadamer, em sua obra *Verdade e Método*, situa a experiência hermenêutica em relação com a linguagem e conseqüentemente com a produção de conhecimento. De acordo com Gadamer (2008), a verdadeira experiência é marcada pela negatividade, ou seja, por aquilo que não se repete, pelo novo. Tal visão, portanto, se opõe à experiência científica, caracterizada pela repetição, mediante o experimento científico. Experiência, aqui, significa experiência cotidiana do homem no mundo – noção próxima àquela do pragmatismo. De acordo com Gadamer (2008), o homem experimentado é aquele que se abre a novas experiências. O autor estabelece uma relação estreita entre a experiência cotidiana e a aquisição da linguagem, considerando que esta se funda na primeira e em “comunidades de vidas humanas”. Além disto, ele ressalta a dimensão da historicidade da experiência humana. Desta forma, segundo esta perspectiva, qualquer forma de produção de conhecimento está intrinsecamente relacionada ao seu contexto sócio-histórico de produção.

Retomando a discussão acerca da separação conceitual entre explicação e compreensão, um dos pensadores responsáveis pela introdução da fenomenologia ao campo da psicopatologia, o médico e filósofo Karl Jaspers incorporou esta distinção ao seu método investigativo. De acordo com Jaspers, a interpretação é sempre uma hipótese e deve sempre ser confrontada com a evidência. Ela se torna auto-evidente quando consegue juntar fragmentos de expressões e ações de um indivíduo em relações significativas a um todo coerente e unificado. Ainda assim, a interpretação depende de sua sustentação empírica, ou seja, da evidência das expressões e ações do indivíduo (SCHWARTZ e WIGGINS, 2004). Trata-se de uma compreensão empírica, que se confirma ou não por meio da observação de fatos da experiência. Schwartz e Wiggins (2004), ao se referirem a Jaspers, afirmam que a compreensão ocorre em um “círculo hermenêutico”, em termos de uma relação parte-todo. De tal forma, a compreensão de uma experiência individual somente se torna significativa na relação que estabelece com outras experiências do indivíduo; assim como uma expressão isolada, só pode ser, de fato, compreendida, se colocada em relação às outras expressões do indivíduo, à sua personalidade como um todo. Tal compreensão está sempre aberta a modificações, uma vez que o entendimento do todo pode modificar a compreensão de suas partes, que é sempre inacabada.

Jaspers (1968) estabelece, tal como Dilthey, uma separação conceitual bem delimitada entre compreensão e explicação e a aplica ao domínio da psicopatologia. Segundo o autor, alguns sintomas, especialmente aqueles das neuroses, são passíveis de compreensão por serem inteligíveis ao examinador. Este deve adotar a atitude metodológica da compreensão empática, colocando-se no “lugar do outro” e apreendendo sua psiquê. Por outro lado, outras manifestações fenomênicas, como alguns sintomas característicos das psicoses são ininteligíveis e, portanto, não passíveis de compreensão. Tais manifestações, segundo Jaspers, devem ser explicadas em termos das leis causais que regem o funcionamento cerebral ao invés de serem “compreendidas”. Há, desta forma, um limite da compreensão que esbarra na dimensão da explicação, a qual por sua vez, parece conferir contingências e possibilidades à dimensão da compreensão.

Phillips (2004), ao aplicar as categorias diltheyanas compreensão/explicação ao campo da psiquiatria mostra que, na verdade, há uma complexa interpenetração entre ambas, mais que uma separação radical. O autor apresenta um caso clínico de uma paciente com transtorno depressivo maior, em que é possível delimitar aspectos que devem ser preferencialmente abordados pela dimensão da explicação – como é o caso da história familiar, da predisposição genética, das disfunções neuroquímicas – e aspectos que devem ser preferencialmente abordados pela dimensão da compreensão – como, por exemplo, as significações que a paciente atribui às suas diferentes experiências de vida como perdas, relacionamentos, processo de adoção, etc. Este exemplar traz a complexidade do humano e, mais especificamente, dos transtornos mentais, os quais apresentam uma dimensão biológica – apreendida em termos de leis causais gerais – e uma dimensão psicológica e social – apreendida em termos de estruturas de significados. Com relação à estreita imbricação entre estas duas categorias, Phillips (2004) afirma que disfunções neuroquímicas podem interferir na dimensão dos significados, fazendo com que a paciente tenha uma tendência a interpretar negativamente eventos da vida e, ao mesmo tempo, modificações nas estruturas de significados – como as modificações de crenças disfuncionais nas terapias cognitivas ou ressignificações de vivências na psicanálise – podem levar a uma alteração do funcionamento neuronal.

Além disto, a noção de que a explicação se aplica exclusivamente às ciências naturais e a compreensão às ciências humanas e sociais caiu por terra a partir do livro de Thomas Kuhn – *The structure of scientific revolutions*, originalmente publicado em 1962, no qual o autor concebe as transformações nas ciências como revoluções paradigmáticas e não como

progressos, como normalmente se supunha (ou se supõe). Kuhn (1996) defende que as transformações dos fatos científicos se relacionam diretamente à emergência de um novo paradigma, que substitui o “antigo paradigma dominante” em função de forças contextuais envolvidas. Desta forma, abre-se a possibilidade para diversas perspectivas acerca de um determinado fato, ou seja, para diversas interpretações possíveis para um fato observado. A dimensão da compreensão, portanto, se faz presente também nas ciências naturais. Por outro lado (como será visto adiante na seção “modelo multinível”), a dimensão da explicação também pode se fazer presente no campo das ciências humanas e sociais.

O pragmatismo pode apontar algumas soluções para o problema filosófico da distinção explicação/compreensão, que reside no pluralismo metodológico. A partir da noção putnamiana de relatividade conceitual, discursos voltados para o âmbito da explicação, como os discursos fisicalistas, próprios das ciências naturais, poderão ser mais eficazes e, portanto, mais apropriadamente empregados, que os discursos voltados para o âmbito da compreensão, como os discursos mentalistas ou culturalistas, próprios das ciências humanas e sociais, de acordo com o contexto de uso e o propósito. Do mesmo modo, o inverso se aplica no caso de diferentes contextos e propósitos. Por exemplo, no estudo do nível biológico dos transtornos mentais, como no caso das disfunções neuroquímicas, as abordagens metodológicas experimentais/explicativas serão mais eficazes. Entretanto, se o contexto e o propósito for o estudo do nível subjetivo/fenomenal ou sócio-cultural de um determinado transtorno mental, como os significados produzidos pelo sujeito acerca de sua própria condição ou os padrões de relações interpessoais e comunitárias estabelecidos pelo sujeito, então as abordagens metodológicas “compreensivas” serão mais eficazes.

Portanto, segundo o pragmatismo e a perspectiva multinível adotada, múltiplos níveis de descrição – da compreensão ou da explicação – podem e devem coexistir, dada a complexidade da realidade. Contudo, haverá um nível preferencial de descrição de acordo com o contexto e o propósito.

### **1.3 O problema mente-cérebro**

Nesta seção, serão discutidas qual é a natureza do mental e de suas propriedades, tais como a consciência e sensações, ou seja, qual é a natureza dos estados mentais e que tipo de relação os estados mentais estabelecem com os estados cerebrais e corporais, e os estados ambientais externos ao indivíduo. A discussão acerca da ontologia dos estados mentais está

diretamente relacionada ao problema mente-cérebro. Tradicionalmente, existem dois modos de caracterizar o mental: uma é materialista e outra é dualista. O dualismo afirma que há uma diferença radical entre o mental e o físico, e que o mental não pode ser reduzido ao físico. O materialismo afirma que tudo que existe é o mundo físico ou material e suas propriedades, eventos e leis. A cada uma dessas posições, associa-se uma variedade de subtipos. A posição que nos interessa discutir nesta tese, adotada pela grande maioria dos filósofos da mente na contemporaneidade, é o monismo materialista ontológico e os seus subtipos. Apresentar-se-á uma discussão sobre o materialismo reducionista e o materialismo não-reducionista, a partir, sobretudo, da análise feita por Fulford, Thornton e Graham, no livro *Oxford Textbook of Philosophy and Psychiatry*, de 2006.

Existem vários tipos de materialismo, mas em geral eles se dividem em fisicismo reducionista e fisicismo não-reducionista. Para o fisicismo reducionista (ou as teorias de identidade), os eventos mentais são idênticos aos eventos físicos, e existem um conjunto de características físicas que estão correlacionadas de modo universal e por leis nomológicas com características mentais. Além disto, nesta posição, defende-se que a intencionalidade, a normatividade, a racionalidade e a dimensão dos valores podem, em última instância, serem reduzidas ou determinadas por eventos neurais. O fisicismo não-reducionista defende que existem propriedades mentais com poder causal autônomo e que são irreduzíveis às propriedades físicas, contudo, aceitam que as propriedades mentais dependem ou sobrevêm a propriedades físicas.

Para os propósitos desta tese, a discussão se restringirá a algumas posições que ilustram o debate acerca do problema mente-cérebro: o fisicismo reducionista de Jerry Fodor e o materialismo não-reducionista de Donald Davidson e Daniel Dennett. Primeiro, serão abordadas algumas formas de “funcionalismo”, sobretudo, aquelas que se pautam por um naturalismo reducionista, e a “teoria representacional da mente”, de Jerry Fodor. Com relação às correntes não-reducionistas, serão discutidos o “monismo anômalo” de Davidson e a “heterofenomenologia” de Daniel Dennett. Um aprofundamento maior em todas as teses que abordam o problema mente-cérebro e a questão da possibilidade de redução ou irreduzibilidade dos conteúdos mentais aos eventos cerebrais nos desviaria do tema central da tese.

Ao final desta seção, será apresentada brevemente a discussão acerca das relações entre os conteúdos mentais e os processos cognitivos ou internos – internalismo – e a causalidade entre os conteúdos mentais e o meio externo – externalismo de conteúdo. Há uma

aproximação entre as correntes não-reducionistas e o externalismo, uma vez que, em ambas concepções, os conteúdos mentais não se reduzem a processos cerebrais e o emprego de discursos fisicalistas não é suficiente para abordar a relação mente-corpo.

Na conclusão da seção, serão discutidas as implicações das posições para o campo da psiquiatria e serão apresentados um posicionamento e/ou uma solução pragmatista para o problema mente-cérebro.

### 1.3.1 Fisicismo reducionista

O funcionalismo inspira-se na metáfora do computador. A ideia central é que os estados mentais são como *softwares*, estados de segunda ordem que funcionam como padrões de processamento de informação, enquanto os estados cerebrais representam estados de primeira ordem, tendo propriedades causais e funcionando como *hardwares*. Uma das principais diferenças entre este modelo e o behaviorismo, por exemplo, é que ele considera possível um indivíduo apresentar diferentes estados mentais e, ao mesmo tempo, manter o mesmo comportamento (FULFORD et. al, 2006).

O funcionalismo sustenta a visão que o que torna um estado mental o que ele é são as relações causais que o sustentam, com relação a outros estados mentais, a percepções e a comportamentos. De tal modo, cada estado mental é constituído pelas relações funcionais ao restante da “economia mental”. Esta corrente filosófica pode se constituir em uma concepção fisicalista ou não-fisicalista do problema mente-cérebro. Ned Block (1980, apud FULFORD et. al, 2006) estabelece uma distinção interessante entre “teorias de identidade de estados funcionais” e “especificação funcional”. No primeiro caso, um determinado estado mental/percepção como a dor, por exemplo, constitui um estado funcional e nenhuma consideração é feita com relação ao substrato deste estado. Trata-se apenas de um papel ou propriedade funcional. Esta visão é compatível com um dualismo de substâncias físicas e mentais, não oferecendo nenhum suporte a um fisicalismo. Na especificação funcional, entretanto, estados mentais funcionais podem ser identificados com propriedades físicas subjacentes. Dor, neste caso, constitui um estado físico de primeira ordem, que possui um papel ou propriedade de segunda ordem, que pode ser identificado pelo funcionalismo. Há uma relação ponto-a-ponto (*type-type*) entre eventos mentais e eventos cerebrais. Portanto, esta linha do funcionalismo corresponde a um fisicalismo de identidade de tipo, diferindo-se do fisicalismo de identidade de particulares. Neste, embora haja uma relação entre estados

mentais e estados físicos, tal relação não é ponto-a-ponto, uma vez que diferentes estados mentais podem corresponder a um mesmo estado físico e diferentes estados físicos podem se relacionar a um mesmo estado mental.

Um dos principais nomes que defende a “especificação funcional” é o filósofo David Lewis, que afirma que o funcionalismo suporta um fisicalismo de tipos por argumentar que: 1 – um estado mental M possui um papel causal R (por definição de M); 2 – um estado neural N possui um papel causal R (pela teoria fisiológica); 3 – Logo, estado mental M é igual ao estado neural N (por transitividade de teoria) (FULFORD et. al, 2006).

Duas importantes críticas são feitas ao funcionalismo; a não inclusão da qualidade experiencial e o aspecto da racionalidade dos estados mentais. Ned Block (apud FULFORD et. al, 2006) aponta duas críticas substanciais: uma delas mostra que o funcionalismo é tanto liberal (inclusivo) quanto calvinista (exclusivista); liberal no sentido de que ele inclui sistemas que não possuem mentes, como é o caso da inteligência artificial; e calvinista pelo fato de que exclui sistemas que possuem mentes, como algumas espécies de animais. Outra crítica feita pelo autor diz respeito ao fato de que o funcionalismo privilegia os aspectos quantitativos dos processos e estados mentais (sua dimensão de mensurabilidade), em termos de suas funções, em detrimento a determinados aspectos qualitativos, como emoções e crenças. Outra objeção ao funcionalismo é feita pelo filósofo sul-africano John McDowell ao se valer de uma argumentação do filósofo americano Donald Davidson, enfocando o papel que a racionalidade ocupa para a mente. Enquanto Davidson enfoca a crítica da redução do mental ao físico, McDowell se volta para a crítica da redução do mental ao “funcional”; para ambos, o que previne a redução é o papel constitutivo que a racionalidade ocupa com relação ao mental. Um dos filósofos que se opõe a McDowell é Brian Loar, para quem alguns elementos da racionalidade podem ser reduzidos a uma descrição funcional, como a questão das relações dedutivas entre as crenças de um agente que podem ser reduzidas a um padrão ou estrutura formal. Por outro lado, McDowell afirma que há uma irredutibilidade de tais relações dedutivas entre as crenças de um agente; que não se pode abordá-las sem a utilização de uma linguagem intencional e uma descrição das mesmas em termos de seus conteúdos (FULFORD et. al, 2006).

Passemos à Teoria Representacional da Mente – *Representational Theory of Mind (RTM)* – de Jerry Fodor, que apresenta aproximações tanto com algumas formas de funcionalismo quanto com o cognitivismo. A RTM explica a ocorrência de estados mentais por postular a existência de um sistema de representações mentais internas estruturado em

termos de uma “hipótese de linguagem de pensamento”. Fodor estabelece que a RTM consiste na conjunção de duas afirmativas chaves: 1) a primeira define que para qualquer organismo O e qualquer atitude A, em torno de uma dada proposição P, há uma relação funcional e/ou computacional R e uma representação mental MP de tal modo que: MP significa que P e O tem A se, e somente se, se encontra em R a uma MP; 2) os processos mentais são compreendidos como sequências causais de determinadas representações mentais.

Neste modelo, as representações mentais internas têm a função de codificar o conteúdo das atitudes proposicionais e parecem funcionar como um “veículo” para os conteúdos dos estados mentais (THORNTON, 2004; FULFORD et. al, 2006). Uma das características da hipótese da linguagem de pensamento, formulada por Fodor, é sua sistematicidade. Isto significa que uma linguagem capaz de representar que João é amigo de Maria pode também representar que Maria é amiga de João ou uma linguagem de pensamento capaz de compreender que um sapo é verde, pode também compreender que outros objetos do mundo sejam também verdes; há uma possibilidade, portanto, de aplicação geral do conceito “verde”. De acordo com a hipótese da linguagem de pensamento, os carregadores internos dos conteúdos mentais correspondem a símbolos estruturados em uma linguagem interna e representações mentais complexas emergem a partir de representações mentais mais básicas (FULFORD et. al, 2006).

Há muitas semelhanças entre a RTM de Fodor e algumas correntes funcionalistas e cognitivistas em filosofia da mente. Representações mentais, por exemplo, podem ser pensadas como estados internos de segunda ordem de modo semelhante aos estados funcionais. Há diferenças sutis, entretanto, entre uma concepção e outra. Segundo Fodor, o funcionalismo clássico falha em lidar com a infinitude de tipos potenciais de crenças enquanto a RTM consegue explicar os diferentes estados mentais por meio da noção de que há diferentes representações mentais internas, que correspondem a uma parte de uma linguagem de pensamento interna. Há uma aproximação ainda maior entre o modelo de Fodor e modelos cognitivistas e computacionais da mente. O computador é aqui, mais uma vez, tomado como metáfora para a mente. Computadores são programados para manipularem símbolos que respeitem as relações semânticas e racionais dos conteúdos que eles codificam.



Esta manipulação, codificada nos níveis mais baixos da linguagem de programação dos computadores, depende de propriedades causalmente relevantes dos símbolos, as quais correspondem à sua sintaxe. De tal modo, a harmonia das propriedades causais dos símbolos e das propriedades racionais dos conteúdos é efetuada pela sintaxe dos símbolos que codificam aqueles conteúdos. Isto sugere que a linguagem de pensamento pode fazer uso de um modelo similar para explicar a estrutura racional do pensamento. Representações mentais compreendem símbolos em uma linguagem de pensamento cuja sintaxe governa suas interações causais de tal modo que a demanda para a racionalidade seja respeitada (...) a mente é um computador cujas operações envolvem a manipulação de símbolos internos. Pensamento abrange a manipulação causal de símbolos internos de acordo com um sistema de leis que se compara à estrutura racional dos conteúdos de pensamentos codificados pelos símbolos (FULFORD, THORNTON e GRAHAM, 2006, p. 677, tradução do autor).

Outra semelhança ao cognitivismo é encontrada quando se compara as representações mentais internas da RTM com os “modelos ou mapas internos da mente”. Nestes, também há a característica da sistematicidade e a noção de que conteúdos mentais são codificados pela sintaxe dos “símbolos dos mapas”.

A RTM constitui um fisicismo de tipos e provê explicações que podem ser consideradas tanto reducionistas quanto naturalistas. Reducionista, uma vez que a teoria de Fodor objetiva dar as condições necessárias e suficientes para a ocorrência dos conteúdos dos estados mentais sem recorrer a uma linguagem intencional. Naturalista, pois ela defende a identidade das propriedades intencionais e semânticas a propriedades físicas. A psicologia cognitiva, de modo semelhante à RTM, explica as habilidades cognitivas humanas em termos de fluxos de informação entre diferentes sistemas subpessoais e as propriedades semânticas dos estados mentais através de processamentos de informação que operam em um “nível mais baixo” (ibid, 2006).

O modelo explicativo encontrado na RTM se opõe ao “modelo” da chamada *Folk Psychology* ou psicologia do senso-comum. Nesta, a compreensão dos comportamentos e ações de um determinado indivíduo se dá necessariamente pela compreensão de suas crenças, seus desejos, intenções e razões para realizar aquele comportamento ou ação, ou seja, pela utilização de um vocabulário intencional.

Há um grande problema quando as abordagens reducionistas em filosofia da mente são aplicadas aos transtornos mentais, há um problema ainda maior. Como será possível determinar a existência de um determinado transtorno apenas pela referência a “falências de funções das estruturas neurais”, sem que se recorra à dimensão normativa? Parece completamente inviável definir os transtornos mentais nestes termos, uma vez que não há nenhum parâmetro no nível neural - em termos funcionais e não anatômicos - que permita

definir onde está a falência e onde está o “funcionamento ótimo”. É somente na relação deste nível com o plano normativo que se pode estabelecer o que é patológico e o que é saudável.

### 1.3.2 Fisicismo não-reducionista

O monismo anômalo de Davidson pode ser considerado um fisicalismo de particulares. Segundo o mesmo, geralmente não há um alinhamento entre eventos mentais e eventos físicos, de tal modo que não há leis físicas ligando eventos mentais, como, por exemplo, um sintoma psicológico, com tipos de estados físicos, como uma lesão cerebral (FULFORD et. al, 2006). O alinhamento pode até mesmo acontecer, mas, mais como um acidente que propriamente como uma lei. Em outras palavras, não há um alinhamento ponto-a-ponto como no fisicalismo de tipos, entre o mental e o cerebral. O alinhamento ocorre caso a caso, não instanciando leis causais gerais. Há uma superveniência do mental ao físico, de tal modo que ao se determinar propriedades físicas de uma pessoa, suas propriedades mentais também são determinadas. No entanto, o contrário não se aplica, uma vez que fixar ou determinar um dado evento mental não fixa ou determina um determinado evento físico. Mais uma vez, pode ser feita uma analogia com computadores. O mesmo tipo de estado de *software* pode ser realizado por diferentes tipos de estado de *hardware* ou de estados físicos. Deste modo, determinar o tipo de estado mental ou estado *software* não determina o tipo de estado físico ou *hardware*.

Há três premissas desenvolvidas por Davidson que, aparentemente, se encontram em tensão, mas são conciliadas no monismo anômalo. A primeira é que os eventos mentais são causalmente relacionados com os eventos físicos, ou seja, um evento físico pode causar um evento mental e vice-versa (PASSOS-FERREIRA, 2011); a segunda é que há uma descrição nomológica subjacente da causação, que instancia leis causais deterministas. Entretanto, para Davidson, como há uma impossibilidade de se formular leis psicofísicas estritas conectando tipos de eventos físicos a tipos de eventos mentais – em uma conexão ponto-a-ponto – somente nas descrições fisicalistas será possível a formulação de leis causais deterministas. Nos discursos mentalistas (que se referem ao mental), pode-se gerar, no máximo, “algumas generalizações com algum grau razoável de previsibilidade” (PASSOS-FERREIRA, 2011, p. 33); e a terceira premissa é que o mental é anômalo, ou seja, não há leis que ligam propriedades físicas e mentais a outras propriedades mentais.

A contradição consiste que, nas duas primeiras premissas, parece haver uma referência a leis gerais, enquanto na última, parece haver uma negação de que leis gerais possam regular

o mental. A primeira premissa diz respeito à relação entre causas e razões para a ação. A segunda premissa diz respeito a uma descrição nomológica da causação, segundo a qual, afirmar que uma coisa causa outra não significa necessariamente que deva haver uma relação em termos de leis gerais, mas que, de fato, existe uma conexão entre ambos os eventos. A terceira premissa, por sua vez, se refere à anomalia do mental, na qual não há leis gerais que ligam propriedades mentais e tipos de estados mentais a tipos de estados físicos subjacentes, como ocorre no fisicalismo de tipos (*type-type*) (FULFORD et. al, 2006). O mental surge como uma anomalia, com propriedades e características singulares. De acordo com Passos-Ferreira (2011), o vocabulário do mental se expressa por atitudes proposicionais e, por isto mesmo, não é adequado à formulação de leis deterministas. Contudo, a atitude proposicional é dependente do “holismo do mental”, segundo o qual as crenças e desejos do agente são causalmente relacionadas ao conjunto da rede de crenças e desejos desse mesmo agente, não havendo sentido, portanto, em atribuir uma atitude proposicional a uma pessoa isoladamente, sem considerar toda sua rede de crenças, desejos, expectativas, medos.

O monismo anômalo davidsoniano traz consigo a noção de causalidade psíquica ou causalidade mental. Trata-se de um tipo de causalidade diferente da causação eficiente dos eventos naturais, uma vez que não instancia leis gerais e se aplica apenas a casos particulares, no sentido de aumentar o grau de predições de determinadas regularidades comportamentais. Na causalidade psíquica de Davidson, há o reconhecimento da sobreposição entre razões que justificam uma ação e as causas desta mesma ação, o que contraria a separação radical Wittgensteiniana entre causas e razões, na qual a primeira se aplica apenas aos eventos naturais e a segunda à justificação das ações intencionais. Segundo Davidson, uma ação é descrita como intencional quando há um estado mental que foi a justificativa para a ação. Deste modo, a “ação é a conclusão de um silogismo prático, no qual crença e desejo são as premissas de onde deriva logicamente a ação” (PASSOS-FERREIRA, 2011, p. 107). As justificativas para a ação são, para o autor, ao mesmo tempo, as causas da ação, não havendo incompatibilidade entre explicações racionais e explicações causais. Neste sentido, crenças e desejos são tanto causas quanto razões para ações.

Um exemplo é o de um agente que deseja comer comida italiana e tem a crença de que há um restaurante italiano na esquina; esta crença se relaciona causalmente a outras crenças, como por exemplo, de que, em um restaurante italiano, serve-se comida italiana. A partir deste par crença-desejo, pode-se prever com razoável segurança o comportamento do agente, de que ele vá até o restaurante comer comida italiana. Neste caso, o desejo de comer comida

italiana e a crença de que há um restaurante italiano na esquina são tanto a justificativa para o agente ter ido ao restaurante quanto também a causa deste comportamento. Causa, em termos de causalidade psíquica, que não instancia leis causais gerais.

No caso dos atos irracionais, ou seja, atos que não são passíveis de justificação pela via da racionalidade (não há uma justificação intersubjetiva entre agentes), Davidson considera que há uma disjunção radical entre causas e razões, não fazendo sentido, nestes casos, a utilização do vocabulário das razões para a ação, uma vez que, muito provavelmente, o agente não poderia ter agido de maneira diferente (PASSOS-FERREIRA, 2011). Muitos sintomas encontrados na clínica psiquiátrica exemplificam os casos de atos irracionais, como o caso das automutilações, dos rituais compulsivos ou dos comportamentos inadequados, comumente encontrados na esquizofrenia. Embora, todos estes atos sejam executados voluntariamente, o vocabulário da causalidade psíquica é mais eficaz para explicar estes comportamentos que o vocabulário das razões para a ação.

O monismo anômalo de Donald Davidson pode ser considerado, portanto, uma forma de materialismo não-reducionista, pois ao mesmo tempo em que considera haver uma relação intrínseca entre o mental e o físico, advoga que há uma irreducibilidade do primeiro ao último, e que esta relação não se dá em termos de uma conexão ponto-a-ponto entre mente e cérebro, uma vez que, não há como regra, um alinhamento entre estados mentais e estados cerebrais que possam instanciar leis causais gerais.

Diferentemente de Davidson, El Hani e Pilhström (2005) defendem a proposição wittgensteiniana da separação entre causas e razões. Eles afirmam que o vocabulário causal é inadequado para uma explicação consistente da mentalidade e agência humanas, que em vez de se defender a tese de que os níveis superiores emergentes podem ser causalmente eficazes, é preferível argumentar que a vida humana não pode e não deve ser totalmente explicada em termos de leis causais, que este tipo de explicação se aplica, sobretudo, aos níveis inferiores. El Hani e Pilhström afirmam ainda que esses níveis superiores compreendem as relações racionais e normativas que os seres humanos estabelecem entre si e com o mundo, e que a racionalidade e a normatividade são irreducíveis ao vocabulário causal e físico.

Outra posição que se situa dentro de um fisicismo não-reducionista é aquela do também filósofo norte-americano Daniel Dennett. Diante das duas maneiras distintas de posicionamentos em filosofia da mente: uma de uma análise conceitual dos termos intencionais no seio da psicologia *folk*: e outra que postula mecanismos causais subjacentes para explicar os conteúdos mentais e a intencionalidade, o trabalho de Dennett se situa na

primeira forma de posicionamento. O autor considera, entretanto, que a segunda estratégia é perfeitamente razoável, mas nega que elementos do cérebro possam corresponder ponto-a-ponto a elementos isolados da linguagem intencional.

Segundo Dennett, estados mentais são *abstracta*, uma vez que têm um importante papel no cálculo das ações humanas, mas não são estados internos (FULFORD et. al, 2006). Ele advoga a existência de três estratégias preditivas que podem ser utilizadas para prever o funcionamento ou comportamento de um determinado sistema, a saber: a atitude fisicista, a atitude de *design* e a atitude intencional.

Na atitude fisicista, deve-se recorrer aos componentes físicos de um dado sistema quando isto leva a uma predição mais eficaz de seu funcionamento. Entretanto, o autor reconhece que nem sempre a atitude fisicista constitui o melhor método de explicação ou predição. A atitude de *design* deve ser utilizada quando a atitude fisicista não é a mais apropriada para a predição de um “sistema de *design*”. O exemplo dado pelo autor é o da predição do alarme de um relógio; para prever, por exemplo, a que horas o relógio vai despertar, não é eficiente recorrer ao funcionamento dos seus componentes físicos, como *chips*, circuitos e voltagens, mas, para isto, basta que se verifique a que horas o relógio foi programado para despertar. Por último, a atitude intencional deve ser evocada quando as duas primeiras falham na predição de um determinado comportamento. Ela deve ser aplicada a sistemas racionais/intencionais. Segundo Dennett, estes sistemas podem ser algumas espécies animais, computadores jogadores de xadrez e os seres humanos. Ele afirma que, para prever o comportamento de um agente, a melhor maneira é a utilização de um vocabulário intencional, atribuindo crenças e desejos a este, de tal modo a compreender seu posicionamento no mundo e a ação que realizará. A justificativa para o emprego desta atitude e não da atitude fisicista nestes casos também é pragmática.

Dennett pode ser considerado um realista, pois considera haver “padrões reais” na ação humana, que a tornam passível de predição pela “atitude intencional”. Ele adota também uma postura naturalista ao atribuir o surgimento desta “atitude” no humano a um processo biológico evolucionário. No entanto, para o filósofo, os estados mentais, embora reais, não são internos e a melhor maneira para se ter acesso a eles é através da perspectiva da terceira pessoa, ou seja, mediante a observação do comportamento de um agente a partir da atribuição de crenças e desejos ao mesmo. Os significados, nesta perspectiva, tal como será visto adiante, pertencem à esfera pública. Trata-se, portanto, de uma posição externalista.

Uma das objeções feitas à argumentação dennettiana é que a vantagem pragmática ao se empregar a atitude intencional depende da perspectiva do intérprete. Afirma-se que poderíamos imaginar que neurologistas ou físicos marcianos, por exemplo, poderiam prever o comportamento de um indivíduo sem lançar mão de um vocabulário intencional, apenas tendo conhecimento do funcionamento de seu aparato cerebral. Neste caso, dentro da concepção de Dennett, o indivíduo não teria estados mentais. A resposta dada pelo filósofo a esta objeção é que os neurologistas marcianos teriam, de fato, uma desvantagem ao não utilizarem a atitude intencional para a predição do comportamento humano e falhariam em reconhecer os padrões presentes na ação intencional, uma vez que comportamentos similares poderiam ser realizados por componentes físicos distintos (FULFORD et. al, 2006).

### 1.3.3 Externalismo de conteúdos mentais

Esta discussão é de suma importância para o campo da psiquiatria. Algumas concepções reducionistas coincidem com o internalismo – com a noção de que os conteúdos mentais são o resultado única e exclusivamente de processos internos, como os processos cerebrais – e algumas concepções não-reducionistas coincidem com o externalismo – a ideia de que os conteúdos mentais têm uma relação causal com o meio externo

Uma das características centrais dos conteúdos mentais é a intencionalidade. Este conceito foi cunhado por Franz Brentano e apropriado posteriormente por Edmund Husserl, ao fundar o método fenomenológico. Intencionalidade diz respeito ao fato de a consciência ou os conteúdos mentais – estados mentais e significados linguísticos – se relacionarem a um objeto. Por exemplo, um pensamento é sempre pensamento de algo, ainda que seja algo imaginário, assim como um desejo é desejo de algo. Entretanto, alguns conteúdos mentais podem ser desprovidos de intencionalidade, como por exemplo, algumas percepções, como a dor. Quando perguntamos pela dor de alguém, normalmente questionamos sobre sua localização, intensidade, o fato de ser contínua ou intermitente, e não dor relacionada a quê. Dor, portanto, não é dor “de algo”, mas localizada em algum ponto específico (FULFORD et. al, 2006).

No externalismo, a intencionalidade é explicada não através de estados cerebrais internos – como na posição internalista - mas como um modo de agir sobre o mundo. Além disto, a perspectiva da terceira pessoa toma um importante papel na “interpretação” da fala e ações do outro, na apreensão de seus conteúdos mentais. Uma das linhas dentro do

externalismo defende que o pensamento e a linguagem (conteúdos mentais) não são construídos como um sistema de representações internas, mas como um engajamento sistemático e prático com o mundo. Esta linha é denominada “virada prática” (FULFORD et. al, 2006).

Na visão externalista do filósofo Rom Harré e do psicólogo Steven Sabat, os significados são compreendidos como sendo construídos conjuntamente pelos participantes de uma conversação. Na visão de Wittgenstein (p. 43, 1999), o significado de um termo é dado pelo seu uso em um contexto específico. De acordo com o psicólogo russo Vygotsky (apud FULFORD et. al, 2006, p. 688, tradução do autor), “a mente não é mais nem menos que uma parte privada da conversação geral”. Todos estes autores apontam para uma noção de que os significados pertencem à esfera pública, sendo constituídos no interior de sistemas de normas públicas.

Portanto, no externalismo, o mundo circundante, as trocas conversacionais e as interpretações e avaliações compartilhadas de eventos e situações, são fundamentais para a construção dos significados linguísticos e determinação dos estados mentais. A intencionalidade (relação dos estados mentais com objetos específicos) é compreendida como pertencendo ao comportamento da pessoa como um todo e não a partes específicas de seu cérebro. Um elemento central para uma visão não-reducionista dos estados mentais e dos significados linguísticos é a racionalidade. É ela que, atuando como um princípio constitutivo e irreduzível, permite que se adote diferentes atitudes interpretativas para pessoas, objetos e alguns animais intermediários, bem como que se atribuam sentidos aos comportamentos e/ou ações de seres humanos e de alguns animais “superiores”, pelo fato de serem comportamentos e ações racionais.

De acordo com Cohen (2007), o externalismo de conteúdo diz respeito à concepção de que os conteúdos mentais são, ao menos parcialmente, determinados por fatores externos à mente do indivíduo, como o ambiente físico e social. Segundo o autor, uma das defensoras do externalismo, Sarah Sawyer, argumenta que se os conteúdos cognitivos fossem completamente determinados por processos internos e livres da linguagem pública, então seria um raro milagre que qualquer atribuição verbal pudesse capturar os estados psicológicos de outros.

Uma das principais críticas direcionadas ao externalismo é a de que ele não consegue responder à tese do acesso privilegiado aos próprios conteúdos mentais. É bastante plausível supor que o acesso ao conteúdo de, ao menos alguns dos próprios pensamentos, tenha algum

tipo de privilégio epistêmico (COHEN, 2007). Como aponta Passos-Ferreira (2006, p. 101), “haveria um conflito entre o fato de que os aspectos externos determinam os conteúdos do pensamento e o fato de que conhecemos o que pensamos de uma forma que os outros não podem conhecer”. A autora mostra como o externalismo davidsoniano pode oferecer uma solução compatibilista para este problema. Segundo Davidson, os estados mentais são estados internos idênticos aos estados cerebrais, no sentido de um fisicalismo de particulares, e, ao mesmo tempo, são não-individualistas, ou seja, são identificados em parte por suas relações causais com eventos e objetos externos (PASSOS-FERREIRA, 2006).

O pragmatismo adota um posicionamento próximo do externalismo, com relação à discussão acerca dos conteúdos mentais, pela ênfase que confere à dimensão prática da vida, sendo plenamente compatível, portanto, com a posição que estabelece relações causais entre os conteúdos mentais e o meio externo. Entretanto, a posição pragmatista deve ser de um “externalismo fraco”, como o davidsoniano, segundo o qual os estados cerebrais constituem uma condição necessária, mas não suficiente para a emergência dos significados linguísticos e estados mentais, o que evita que o externalismo resulte em um dualismo anti-materialista. Neste caso, a emergência dos conteúdos mentais depende de igual modo da relação prática do sujeito com o mundo externo.

Há sérios problemas com o internalismo, que são incompatíveis com as teses pragmatistas. Um deles é uma clara ênfase no indivíduo e em seus estados mentais (cerebrais) internos, que leva a uma separação sujeito-mundo e culmina no solipsismo. Há, nesta posição, uma desconsideração completa do envolvimento prático do sujeito com o mundo na determinação de seus conteúdos.

O pragmatismo também adota um posicionamento próximo ao materialismo não-reducionista, uma vez que este defende uma irreducibilidade dos discursos intencionais aos discursos fisicalistas. Ele resulta em um pluralismo epistêmico e defende que deve haver uma multiplicidade de descrições – fisicalistas e/ou mentalistas – acerca do problema mente-cérebro, havendo uma dimensão preferencial de descrição, de acordo com o contexto e o propósito. No caso do estudo da dimensão subjetiva ou fenomenal do humano ou de um transtorno mental, os discursos intencionais/mentalistas serão pragmaticamente mais eficazes, e no caso do estudo da dimensão biológica do humano e/ou dos transtornos mentais, os discursos fisicalistas serão mais eficazes. Segundo El-Hani e Pihlström (2005, p. 236-7), o pluralismo pragmático putnamiano corresponde à tese de que se pode utilizar tanto o vocabulário científico quanto o vocabulário da vida cotidiana, sem que seja necessário reduzir



um deles a uma ontologia universal; que não há necessidade de assumir, de um modo metafisicamente realista, que a descrição da física científica “é a ontologia única e universal que descreve a estrutura última de um mundo independente da mente e dos conceitos”. Deste modo, uma perspectiva multinível e plural deve ser utilizada para tentar dar conta do problema mente-cérebro.

Finaliza-se esta seção com a indicação de que se pode estabelecer uma relação entre as correntes reducionistas e as não-reducionistas acerca dos conteúdos mentais e o projeto reducionista do início do século XX, construído pelos positivistas lógicos, que propunham, em última instância, a unificação das ciências em geral. Segundo este projeto, uma teoria poderia ser reduzida à outra se, seus termos pudessem ser definidos nos termos da teoria redutora, e se suas leis pudessem ser explicadas em termos das leis da teoria redutora. De tal modo, deveria haver uma metodologia unificada para todas as ciências. A ciência considerada mais básica é a física e todas as demais deveriam ser reduzidas a esta. A psiquiatria e psicologia, portanto, deveriam, em última análise, serem reduzidas à biologia (fisiologia e biologia evolucionária); a biologia à química; a química à física atômica e esta à física quântica (THORNTON, 2004).

As perspectivas reducionistas do problema mente-cérebro, por defenderem a redução do discurso intencional ao discurso fisicalista, se relacionam diretamente ao projeto reducionista, em termos de uma unificação das ciências. As perspectivas não-reducionistas, por sua vez, confrontam-se com esta possibilidade, assegurando, desta maneira, nas palavras do filósofo Peter Hacker (2001), a autonomia das ciências humanas e sociais com relação às ciências da natureza.

#### **1.4 A Distinção fato/valor**

Um dos problemas filosóficos que indubitavelmente tem importantes implicações para o campo da psiquiatria é o binômio fato/valor. Apresentar-se-á uma distinção entre dois modelos apresentados pelo psiquiatra britânico Bill Fulford (2004; 2006), quais sejam: o modelo médico tradicional, ou modelo de “fatos livres de valor”, e o modelo proposto por este mesmo psiquiatra, de “fatos mais valor”. No primeiro, há de fato, uma distinção ontológica entre a dimensão dos fatos/evidências e a dimensão dos valores, enquanto no segundo, a separação é meramente gramatical, havendo uma interdependência ontológica entre ambas dimensões, portanto, uma inseparabilidade entre fatos e valores.

De acordo com Fulford (2004), a “Medicina Baseada em Valores” – *Values-based Medicine (VBM)* – deriva-se da teoria filosófica do valor, que é parte da ética e estética e se refere primariamente com a lógica, os significados e as implicações de termos valorativos como bom, mau, certo, errado, beleza (na estética), dentre outros tantos. Segundo o autor, a teoria filosófica do valor tem sido negligenciada nos últimos anos no campo médico, em favor das teorias éticas, como a bioética e a deontologia, que se referem a códigos baseados em leis e em regras normativas e prescritivas.

Há uma relação de complementaridade entre a Medicina Baseada em Valores, formulada por Fulford, e a Medicina Baseada em Evidências – *Evidence-based Medicine (EBM)* – na qual a primeira se sustenta sobre a dimensão dos valores, presentes, sobretudo, na tomada de decisão clínica, enquanto a segunda se fundamenta sobre a dimensão dos fatos. As práticas baseadas em valores surgem em resposta à crescente complexidade dos valores relevantes nos processos de tomadas de decisão nos cuidados em saúde, assim como as práticas baseadas em evidências surgem como resposta à crescente complexidade dos fatos relevantes nas decisões clínicas (FULFORD, 2004).

O modelo médico tradicional, dos “fatos livres de valor”, se fundamenta na visão representacionista da linguagem, própria do pensamento moderno, na qual há uma correspondência exata entre linguagem e mundo, e a possibilidade de obtenção de um conhecimento universal e acultural. Neste modelo, as evidências médicas acerca de um determinado campo do saber, como sobre algumas formas de intervenções ou mesmo sobre os diagnósticos médicos, incluindo aqui, os diagnósticos psiquiátricos, são tomadas como verdades inquestionáveis e universais, como “descobertas científicas”.

Por outro lado, o modelo “fato mais valor”, proposto por Fulford e compatível com o pragmatismo, ao assumir a inseparabilidade e a interdependência ontológica entre as evidências e os valores, situa-se na linha de uma visão não-representacionista da linguagem, própria do pensamento pós-moderno, segundo a qual não há uma correspondência exata entre linguagem e realidade; a linguagem, nesta concepção, se vincula estreitamente a contextos sócio-culturais específicos, não se dissociando dos mesmos; não há, portanto, uma linguagem que “consiga” se desvincular da cultura para obter uma descrição acultural ou sobrecultural.

Fulford (2004) sugere que, em um ambiente crescentemente complexo do moderno cuidado de saúde, à medida que nós necessitamos das práticas baseadas em evidências, também necessitamos das práticas baseadas em valores, uma vez que a complexidade técnico-

científica acarreta em um aumento na complexidade dos valores envolvidos nas tomadas de decisão acerca do uso das tecnologias, sendo estes muitas vezes, valores conflitantes.

Dentre os principais princípios que o autor elabora para a VBM, destacam-se: a ideia de que todas as decisões se dão em via de mão-dupla, baseando-se tanto sobre fatos quanto sobre valores, incluindo, as decisões sobre diagnósticos; os valores tendem a se tornar visíveis principalmente quando são conflitantes, do contrário, tendem a permanecer despercebidos; a prática baseada em valores deve centrar-se, acima de tudo, na perspectiva do paciente, levando em consideração e legitimando seus próprios valores; o raciocínio ético empregado na VBM deve primariamente explorar as diferenças de valores, mais que determinar o “valor correto”, como ocorre na bioética “tradicional”; o processo de tomada de decisão na VBM deve envolver uma parceria entre os usuários e os provedores de cuidados em saúde, ou seja, entre pacientes, familiares e profissionais, levando-se em consideração as diferentes perspectivas de valores em jogo, conferindo igual legitimidade a todas elas (FULFORD, 2004).

Fulford (2004) exemplifica, a partir de um caso clínico, - a Sra. Diane Abott – como as dimensões dos fatos/evidências e valores estão presentes nas constantes tomadas de decisão clínica. Ele se refere a dois processos distintos: o de iniciar o uso de carbonato de lítio e o de interromper o uso da medicação.

Diane Abott foi encaminhada pelo médico de família a um psiquiatra por apresentar episódios disruptivos de hipomania. Ela era artista e historiadora da arte. Um dos seus colegas acadêmicos havia sido tratado para uma condição similar, com o uso de lítio, tendo um resultado extremamente satisfatório. Diane discutiu com o médico, então, sobre a possibilidade de iniciar o uso deste medicamento; sua eficácia, custo, efeitos colaterais, etc. A decisão, neste caso, de iniciar a terapêutica com o carbonato de lítio, foi eminentemente baseada nas evidências sobre a eficácia do medicamento para os casos de transtornos de humor. No entanto, decisões baseadas em valores, ainda que implícitas, também tomaram parte do processo decisório, como por exemplo, o fato de um colega da paciente ter apresentado resultado satisfatório com o medicamento, que propiciou que Diane tivesse uma representação positiva deste antes mesmo de ser atendida pelo psiquiatra (FULFORD, 2004).

Alguns meses depois de iniciar o tratamento com lítio, Diane retornou ao psiquiatra com uma carta do médico de família, relatando que ela havia decidido parar de tomar o medicamento. O médico de família referiu na carta sua surpresa com a interrupção, uma vez que ela havia apresentado uma melhora na sua instabilidade emocional e não havia

apresentado efeitos colaterais significativos. Diane explicou ao psiquiatra que, mesmo tendo apresentado uma estabilização do humor, ela não podia mais ver “cores”. Não no sentido concreto do termo, mas as “cores”, em geral, tinham perdido, com o medicamento, sua intensidade emocional, o que para ela, que era uma artista, era um desastre. Portanto, a decisão de Diane de interromper o uso do lítio foi predominantemente baseada em valores (FULFORD, 2004).

Vale destacar que o modelo “fato mais valor”, de Fulford, vem servindo atualmente como guia para orientar ações no âmbito das políticas públicas de saúde mental elaboradas pelo NIMHE – *National Institute for Mental Health in England* – o Instituto Nacional de Saúde Mental da Inglaterra.

O modelo “fato mais valor” proposto por Fulford se assemelha ao pragmatismo putnamiano, no qual também se concebe uma inseparabilidade entre fatos e valores. Putnam (1999) propõe a superação da dicotomia fato/valor ao considerar que as condições de justificação para uma determinada afirmação científica, obtida após a observação experimental, podem variar de cultura para cultura e ainda dentro de uma mesma cultura, além de serem historicamente condicionadas. Isto se deve ao fato de não haver condições de justificação apriorísticas, justamente por não ser possível a obtenção de um acesso privilegiado à realidade, através de uma correspondência fidedigna e exata entre linguagem e mundo. Neste caso, a dimensão dos fatos é atravessada pela dimensão dos valores, uma vez que toda experimentação científica inicia-se com hipóteses, as quais são culturalmente condicionadas e, muitas vezes, formuladas com termos do senso comum, próprios da *folk psychology*.

Por outro lado, para o filósofo, na defesa do que denomina “realismo interno ou realismo pragmático”, os valores têm o estatuto de realidade, visto que têm um caráter objetivo. Neste tipo de pragmatismo, admite-se, portanto, apenas uma separação conceitual entre fatos e valores, como o faz o modelo proposto por Bill Fulford, e não uma separação ontológica, como ocorre no modelo médico tradicional. Além disto, segundo a noção de relatividade conceitual de Putnam, argumentações que se referem à dimensão dos fatos (arbitrariamente, em uma separação gramatical) serão mais eficazes em contextos e propósitos específicos, quando, por exemplo, o objeto de estudo pertencer ao âmbito das ciências naturais, como é o caso do nível biológico de um transtorno mental. Argumentações, no entanto, que “pertencem” à esfera dos valores e são objeto de estudo das ciências humanas e

sociais, terão maior eficácia quando o propósito for o estudo dos níveis fenomenal, social e/ou cultural de um determinado transtorno mental.

### 1.5 Modelo Multinível em psiquiatria

Os três problemas filosóficos discutidos anteriormente - a distinção explicação/compreensão, o problema mente/cérebro e a distinção fato/valor - se aplicam ao modelo multinível em psiquiatria, que se relaciona com a etiologia dos transtornos mentais e com o plano explicativo, uma vez que pertencem ou ao micro ou ao macronível e à relação entre as micro e as macrovariáveis.

Alguns autores dentro do campo da filosofia da PSQUIATRIA (MITCHELL, 2008; CAMPBELL, 2008; WOODWARD, 2008; KENDLER, 2008; MURPHY, 2008) propõem um estudo acerca da causação dos transtornos mentais em termos de explicações que envolvem variáveis situadas em diferentes níveis, tanto em um nível mais alto - macro - quanto em um nível mais baixo - micro. Segundo estes autores, há uma complexa interação entre as chamadas micro e macrovariáveis no que se refere à etiologia de um determinado transtorno mental.

Inicialmente, será apresentada a noção de transtorno mental enquanto um sistema biológico complexo, proposta pela pesquisadora Sandra Mitchell. Em seguida, será tecida uma breve discussão sobre a perspectiva intervencionista, proposta por James Woodward, e posteriormente, apresentar-se-á a noção de “níveis de explicação”, de Dominic Murphy, a partir de dois exemplares: a doença de Huntington, da neurologia, e a esquizofrenia, da psiquiatria.

A causação em psiquiatria compreende diferentes níveis de explicação, sendo as variáveis biológicas, moleculares, consideradas “variáveis de um nível mais baixo” ou “micro variáveis” e as variáveis psicológicas, mentais, sociais, culturais, etc, consideradas “variáveis de um nível mais alto” ou macro variáveis (WOODWARD, 2008; CAMPBELL, 2008). O nível subjetivo pode ainda ser considerado um nível “anômalo”, uma vez que, a “olhos nus”, não é possível afirmar se pertence ao micro ou macro nível.

As vertentes reducionistas e não-reducionistas em psiquiatria no que se tange à etiologia dos transtornos mentais - modelo multinível reducionista e não-reducionista - diferirão especialmente na maneira como estabelecem a relação entre as micro e as macro variáveis, ou seja, entre o micro e o macro nível. De acordo com as abordagens multiníveis reducionistas - as quais reconhecem a existência de diferentes níveis de explicação,

diferentemente daquelas abordagens reducionistas que apenas reconhecem o micronível e se confundem, portanto, ao eliminativismo - as variáveis de um nível mais baixo são consideradas, *a priori*, mais fundamentais que as variáveis de um nível mais alto e, em última instância, a causalidade é invariavelmente unidirecional. Trata-se de uma abordagem que se aproxima do paradigma mecanicista, determinista, próprio da física clássica newtoniana e que utiliza estratégias de explicação “*bottom-up*” (de baixo para cima). As abordagens multiníveis não-reducionistas, por sua vez, não trabalham com uma hierarquia *a priori* entre os diferentes níveis de explicação, na qual o micro nível seja mais fundamental que o macro nível. De acordo com estas abordagens, a causalidade se constitui em uma via de mão-dupla e variáveis de diferentes níveis podem contribuir causalmente para um determinado resultado (CAMPBELL, 2008). Neste caso, tanto estratégias *bottom-up* quanto estratégias *top-down* (de cima para baixo) de explicação devem ser utilizadas. No *a posteriori* de cada caso, pode haver um nível preferencial de explicação. Este tipo de causalidade se aproxima daquele da Teoria dos Sistemas Complexos, próprio da física contemporânea, que remete à explicação causal de sistemas complexos (ver HUDSON, 2008).

Passemos à explicação do funcionamento de sistemas biológicos complexos - como é o caso de alguns seres sociais, como abelhas, dos seres humanos, de algumas doenças médicas, como as doenças autoimunes, poligênicas e dos transtornos psiquiátricos de uma maneira geral, especialmente, os transtornos maiores, - levando-se em consideração a relação entre o funcionamento das partes componentes do sistema e o funcionamento do sistema como um todo.

Há distintas estratégias para abordar o comportamento dos sistemas complexos, dependendo do tipo de sistema envolvido. De acordo com Mitchell (2008, p. 27), um sistema complexo pode ser “agregativo ou não-agregativo e, neste caso, componente ou integrativo”. Nos sistemas agregativos, a propriedade de todo o sistema depende apenas da soma de suas partes constituintes, ou seja, depende linearmente das propriedades das partes componentes do sistema. Neste caso, estratégias reducionistas de explicação, ou estratégias “*bottom-up*” (de baixo para cima), que buscam investigar o funcionamento das partes constituintes do sistema de modo individual para explicar o funcionamento de todo o sistema, são preferíveis. Nos sistemas componentes, as propriedades de todo o sistema dependem não somente das partes constituintes do mesmo como também da forma como estas se organizam. Neste caso, faz-se necessário conhecer tanto as propriedades ou comportamentos das partes constituintes quanto o modo como estas partes estão organizadas. Uma estratégia parcialmente reducionista pode

ser preferível neste caso. Nos sistemas integrativos, não somente os componentes do sistema e sua organização influenciam o funcionamento de todo o sistema, como o sistema como um todo influencia o funcionamento de suas partes constituintes. Neste caso, características do ambiente, tanto interno quanto externo, devem ser consideradas e uma estratégia de explicação não-reducionista deve operar, aliando explicações *bottom-up* a explicações “*top-down*” (MITCHELL, 2008).

Um exemplo de um sistema biológico complexo integrativo é a divisão de trabalho encontrada em alguns tipos de abelhas. Existem, por exemplo, quatro castas de abelhas associadas à idade e cada uma destas castas se relaciona a uma tarefa específica, a qual é determinada geneticamente. As abelhas mais jovens são responsáveis por limpar a colméia e cuidar das abelhas-filhotes; aquelas que têm entre 10 e 20 dias realizam atividades de recepção e armazenagem do pólen; abelhas em torno de 20 dias realizam a guarda da entrada da colmeia e poucos dias depois se tornam “*foragers*”, isto é, saem de perto da colmeia para *performarem* atividades de polinização. Entretanto, o funcionamento deste sistema é flexível, uma vez que, na ausência de abelhas mais velhas, as mais jovens se tornam “*foragers*” mais precocemente e, diante de situações de manipulação experimental (intervenções sobre o funcionamento da sociedade), abelhas mais velhas “regressam” para a colmeia para *performarem* tarefas de abelhas mais jovens quando estas são “removidas” em função do experimento. A mudança ambiental parece levar a uma modificação do mecanismo de expressão gênica das abelhas, que resulta em uma mudança no processo de divisão de trabalho na sociedade (MITCHELL, 2008). Neste exemplo, pode-se constatar que tanto abordagens “*bottom-up*” – que explicam a divisão de trabalho segundo um determinado padrão genético – quanto abordagens “*top-down*” – que explicam a modificação na divisão de trabalho em função de uma intervenção sobre a situação social das abelhas – devem ser consideradas.

Tal como o funcionamento social das abelhas, os transtornos psiquiátricos também podem ser descritos em termos de um sistema biológico complexo integrativo, não sendo, portanto, melhor explicados por estratégias reducionistas ou mesmo por estratégias parcialmente reducionistas. Isto não quer dizer que os genes não assumam um importante papel nas explicações causais dos transtornos, mas que se deva compreendê-los como sensitivos ao contexto e dependentes do funcionamento do sistema como um todo, dado o alto grau de plasticidade do sistema. Como Lindon Eaves (apud MITCHELL, 2008, p. 34) afirma, “os modelos clássicos de transtornos herdáveis (mendelianos), que são causados por alelos em

um ou dois *loci* com influência ambiental extremamente pequena, não se aplicam à maioria dos transtornos psiquiátricos complexos”. Estudos realizados por Caspi et. al (2003) e Kendler et. al (2005, apud MITCHELL, 2008), constataram que eventos estressores da vida diária (sobretudo, humilhação com significância social) predizem transtorno depressivo em um grupo de pessoas que tenha ao menos um alelo curto no gene 5-HTT, mas não no grupo homozigótico de alelo longo, concluindo que o gene 5-HTT interage com estressores da vida diária para predizer um quadro depressivo. Kendler (2005) mostra como a linguagem “um gene para” falha em se ajustar aos transtornos psiquiátricos devido a: 1) fraqueza estatística entre genes e transtornos; 2) o papel dos fatores ambientais na etiologia; 3) e a complexidade das trilhas causais que levam a um transtorno psiquiátrico, apontando para a complexa relação existente entre genótipo e manifestação fenotípica. Deste modo, pode-se deduzir que nos sistemas biológicos complexos e, no caso específico da etiologia dos transtornos psiquiátricos, os sistemas agregativos e componentes constituem a exceção, enquanto os sistemas integrativos parecem ser a regra.

Em uma perspectiva intervencionista, como proposta por James Woodward, dois eventos X e Y podem ser considerados causais - X causa Y - e não simplesmente correlacionais, quando uma intervenção que produza uma determinada modificação em X, leve também a uma mudança no evento Y, de uma maneira estável e regular, diante de uma circunstância específica B. Neste caso, X é causa de Y segundo uma perspectiva intervencionista (WOODWARD, 2008).

Ainda neste tipo de abordagem, segundo o autor, uma variável H de um nível mais alto pode ser considerada como causa de um evento Y, se uma determinada manipulação sobre H, ou seja, se uma intervenção sobre H, em uma determinada circunstância B, resulta em alterações em Y. O mesmo ocorre para variáveis de um nível mais baixo. Neste caso, macrovariáveis podem contar como causas de micro variáveis e vice-versa. A seguinte ilustração, descrita por Woodward (2008), exemplifica bem esta condição: ao se manipular a posição de um macaco em uma hierarquia de dominância, por exemplo, removendo o macaco que ocupa uma hierarquia mais elevada, ocorrerá uma mudança nos níveis de serotonina do animal; isto é, uma variável ambiental ou social (macro) causalmente influencia uma variável fisiológica (micro). Por outro lado, intervenções sobre os níveis de serotonina de um macaco podem resultar em mudanças no comportamento social do mesmo. Neste caso, uma variável fisiológica (micro) pode causalmente influenciar uma variável comportamental (macro). Portanto, sob uma abordagem multinível não-reducionista (como a perspectiva



intervencionista), variáveis ambientais e sociais podem influenciar eventos biológicos, moleculares, como por exemplo, padrões de regulação da expressão gênica, os quais por sua vez, podem influenciar processos neurais e estes levarem a modificações em padrões comportamentais ou mentais macroscópicos, por meio de um mecanismo de *feedback* (WOODWARD, 2008).

Dominic Murphy, em seu texto de 2008 sobre “níveis de explicação em psiquiatria”, do livro *Philosophical Issues in Psychiatry*, estabelece uma discussão acerca dos diferentes níveis explicativos aplicados à neurologia e à psiquiatria, pensados a partir da neurociência cognitiva de David Marr. Marr (1982, apud MURPHY, 2008), ao pensar o sistema de processamento da informação visual, constrói três níveis de explicação: o nível mais alto especifica, em termos funcionais, a tarefa computacional realizada por sistemas psicológicos; no nível intermediário, o problema computacional é solucionado por algoritmos particulares de processamento de informação que o sistema utiliza. A informação constitui os *inputs* e *outputs* do sistema e, neste nível, são especificados algoritmos que transformam o *input* em *output*; o nível mais baixo é aquele da implementação, no qual os processos computacionais são realizados no cérebro. Nota-se aqui, uma relação estreita do cognitivismo de Marr com o funcionalismo de Fodor.

Embora Murphy (2008) seja simpático a um modelo das ciências cognitivas para se compreender o funcionamento cerebral/mental, ele considera que os três níveis de Marr não se aplicam à maioria dos transtornos psiquiátricos. Segundo o autor, os níveis Marrianos constituem o mesmo processo descrito de maneiras diferentes, enquanto na psiquiatria, ele afirma que lidamos com diferentes processos. Murphy estabelece que a maioria das relações causais com as quais a psiquiatria trabalha consiste em interações organismo-ambiente, portanto, “trans-níveis”, e que muitos dos quadros psiquiátricos são causados por uma complexa interação entre causas proximais, como fatores genéticos e/ou neuroquímicos, e causas distais, como fatores ambientais. “O genoma e o ambiente são diferentes causas do mesmo resultado enquanto os níveis de Marr correspondem a diferentes modos de se compreender uma mesma causa” (MURPHY, 2008, p. 109, tradução do autor).

De acordo com Murphy, os níveis cognitivos de Marr podem ser úteis para a explicação de alguns exemplares na neurologia, como a doença de Huntington, mas não para a grande maioria dos transtornos psiquiátricos. Segundo o autor, exemplares podem ser idealizados, como um paciente imaginário que possui o transtorno que desejamos explicar, ou pode ser, de fato, um paciente real que apresenta o transtorno de interesse. No exemplar,

busca-se focar as características comuns aos vários indivíduos que apresentam o transtorno, portanto, que se repetem e possuem certa regularidade, de modo a atender os interesses da pesquisa científica. As singularidades do indivíduo devem ser ignoradas (ibid, 2008).

O exemplar da doença de Huntington aponta para a necessidade de explicações etiológicas reducionistas, nas quais há uma causa fundamental e as explicações voltadas para o nível genético podem ser consideradas fundamentais. A afecção está associada com um gene específico, o IT15 ou *Huntingtin*, localizado no braço curto do cromossomo 4. A anomalia genômica relacionada à doença é a sequência de um trinucleotídeo longo CAG. Há uma forte correlação entre o comprimento CAG e a idade de manifestação da patologia; quanto maior o comprimento, mais precoce a manifestação dos sintomas. Ainda assim, não há uma completa relação determinística entre o gene *Huntingtin* e os sintomas da doença de Huntington, uma vez que este gene não é completamente penetrante, ou seja, é possível que um indivíduo tenha o gene e não manifeste os sintomas. Além disto, não há uma relação linear entre o genoma e o tipo de sintomas, visto que há considerável variabilidade na apresentação da patologia. No entanto, a possibilidade de se ter o gene e não manifestar a doença é extremamente pequena, ocorrendo apenas em raras situações. Isto nos permite pensar a causação da doença de Huntington, tal como Dominic Murphy aponta, em termos de explicações reducionistas, uma vez que há um nível fundamental – o nível genético.

Quando o autor trata do exemplar “esquizofrenia”, ele parece se mostrar ambivalente. Ao mesmo tempo em que afirma que os três níveis de Marr não se aplicam à maioria das condições psiquiátricas e que neste campo a causalidade não deve ser pensada em termos de explicações fundamentais, refere-se a pesquisas que mostram que há uma forte correlação entre infecções maternas pré-natais, mais precisamente, no segundo trimestre, e a incidência de esquizofrenia. Ele menciona também pesquisas realizadas com camundongos que mostram que aqueles nascidos de mães infectadas durante a gestação foram menos prováveis que os controles a interagirem socialmente e a explorar novos ambientes – comportamentos que, de certo modo, podem ser equiparados a alguns comportamentos do transtorno.

O autor, que adota um ponto de vista da neurociência cognitiva, apresenta duas explicações cognitivistas para a esquizofrenia: o modelo modular – do qual ele se mostra adepto – e o modelo global. No primeiro, o desencadeamento das manifestações sintomáticas do transtorno deve ser compreendido a partir de perturbações de várias partes ou módulos cognitivos, as quais culminam em comprometimentos em diversos aspectos, como nos domínios afetivos, sociais, cognitivos e volitivos. A ideia central deste modelo é que os

diversos fatores, ambientais, genéticos e desenvolvimentais, envolvidos na esquizofrenia, conspiram para produzir um grupo de falências computacionais em várias partes cognitivas, que explicam os diferentes aspectos da patologia. Deste modo, “partes cognitivas” produzem sintomas quando o funcionamento cognitivo ou afetivo normal das mesmas é transtornado. Em outras palavras, um *breakdown* sistêmico produz mudanças em propriedades observáveis do comportamento do sujeito. De acordo com Murphy (2008), estas partes cognitivas correspondem, de algum modo, aos endofenótipos ou marcadores biológicos de um determinado transtorno. O recente entusiasmo dos pesquisadores por estes endofenótipos, segundo ele, se deve ao fato de que eles apresentam um número muito mais reduzido de variáveis que o genótipo – e toda variedade de genes – e o fenótipo – toda variedade de sintomas. Portanto, intervenções sobre os níveis intermediários – situados entre os genes e a expressão comportamental – tendem a ser de mais fácil realização. Vale notar aqui que os endofenótipos não necessariamente são resultados de fatores genéticos, mas de uma complexa articulação entre o genoma e o ambiente. Isto faz com que este modelo das ciências cognitivas não se fundamente apenas por explicações reducionistas – *bottom up*.

Os modelos cognitivistas globais, por outro lado, trabalham com explicações reducionistas e apontam para um déficit cognitivo ou biológico genérico, identificando uma falha generalizada que afeta muitas partes cognitivas.

Murphy (2008), contudo, aproxima a esquizofrenia daquelas condições em que as explicações fundamentais não se sustentam. Ele considera que tanto fatores biológicos quanto fatores ambientais aleatórios levam a uma perturbação dos “estados não-funcionais” e que aqui, há um grande problema, pois a “falha” na “comunicação entre os neurônios” pode produzir muitos resultados diferentes. Trata-se de uma explicação limitada e vaga que aponta para um processo robusto no nível neurobiológico. Segundo o autor, não há generalizações causais úteis a serem feitas, apenas generalizações descritivas. “Um modelo do exemplar esquizofrenia que conecta déficits em partes cognitivas particulares a aspectos discretamente avaliáveis dos insultos neurobiológicos subjacentes (e seus muitos precipitadores ambientais) pode não ser alcançável, e modelos psicológicos detalhados poderiam ir mais além” (MURPHY, 2008, p. 121, tradução do autor).

Segundo Kenneth Kendler (2008), Murphy é um defensor das abordagens reducionistas, embora não deixe de reconhecer os seus limites. De tal modo, “estas abordagens jamais reproduzirão na psiquiatria a beleza, o poder e a simplicidade como visto

nas ciências mais duras, como a física. Em particular, o ambiente será difícil de se reduzir” (KENDLER, 2008, p. 100, tradução do autor).

Como pôde ser visto nos exemplares apresentados por Murphy, há diferenças substanciais entre algumas doenças neurológicas, como a Doença de Huntington, e quadros psiquiátricos, como a esquizofrenia. Embora, reconhecidamente, este transtorno psiquiátrico tenha um forte componente causal genético, com altas taxas de herdabilidade (ver adiante capítulo sobre as abordagens biológicas da esquizofrenia na contemporaneidade), trata-se de uma patologia complexa e poligênica, na qual os múltiplos genes envolvidos não apresentam alta penetrância, ou seja, o fato de um indivíduo possuir vários genes que são relacionados à esquizofrenia não implica que o mesmo necessariamente desenvolverá o transtorno. Além disto, o desencadeamento do quadro dependerá da ocorrência de fatores aleatórios, envolvendo a participação de fatores ambientais, inclusive, fatores psicossociais, mediante uma complexa interação com fatores genéticos e epigenéticos (ver também capítulo 2), o que complexifica ainda mais a discussão acerca da causação da esquizofrenia. Explicações fundamentais, próprias de uma perspectiva etiológica reducionista, não podem ser desenhadas, portanto, neste caso, de modo *a priori*; apenas no *a posteriori* do caso a caso, eventualmente, poderá haver a primazia de um nível sobre outro.

O modelo multinível, portanto, adotado nesta tese, é aquele das explicações multi-níveis não-reducionistas, nas quais não há, *a priori*, um nível fundamental de explicação. Segundo uma estratégia multinível e plural, múltiplos níveis de explicação e descrição devem ser levados em conta.

## Parte II – Estudo de caso

Esta parte da tese corresponde ao estudo de caso a partir do exemplar esquizofrenia. O estudo de caso consiste na apresentação das abordagens biológicas, fenomenológicas e antropológicas da esquizofrenia na contemporaneidade.

Ventura (2007, p. 384) define o estudo de caso “como uma metodologia ou como a escolha de um objeto de estudo definido pelo interesse em casos individuais”, que “visa à investigação de um caso específico, bem delimitado, contextualizado em tempo e lugar para que se possa realizar uma busca circunstanciada de informações”.

Os estudos de caso podem ser *únicos* ou *múltiplos*, quando enfocam respectivamente um ou vários casos. De acordo com os objetivos da investigação, eles podem ser divididos em *particular*, quando se busca a compreensão de um caso particular em seus aspectos intrínsecos; *instrumental*, quando se examina o caso para compreender melhor outra questão, mais abrangente; ou *coletivo*, quando se busca, a partir do caso estudado, ampliar a compreensão sobre um conjunto ainda maior de casos, da mesma espécie (VENTURA, 2007). De acordo com Yin (2005), os estudos de caso podem ser também de caráter *descritivo*, *exploratório* ou *explanatório*.

O estudo de caso utilizado neste trabalho corresponde a um estudo de caso único – a partir do exemplar esquizofrenia – particular, uma vez que se busca a compreensão do transtorno em seus aspectos intrínsecos; instrumental, uma vez que serve para que se compreenda melhor outra questão – a necessidade de uma perspectiva multinível e plural para a psiquiatria; e coletivo, uma vez que se busca a generalização dos achados neste caso particular para outros casos da mesma espécie – os transtornos mentais. Além disto, tem caráter misto, visto que são combinadas ao longo do estudo estratégias exploratórias, descritivas e explanatórias.

Como mencionado na introdução da tese, a escolha da esquizofrenia como exemplar se deve a alguns fatores principais: o fato de ser uma das categorias de mais alta validade na psiquiatria, cujas definições se mantêm praticamente inalteradas ao longo de mais de um século. Além disto, estas definições são pouco susceptíveis a mudanças em virtude de influências sócio contextuais se comparadas a outras categorias nosológicas no campo, como as “categorias problemáticas” (ver Charles Rosemberg, 2006); outro fator importante para a escolha da esquizofrenia é o fato de esta condição ter reconhecidamente um considerável peso genético em sua gênese, com taxas de hereditabilidade girando em torno de 80%. Apesar

desta importante de base genética, há uma complexa interação entre fatores genéticos e fatores ambientais na fisiopatologia do transtorno, o que torna esta categoria um exemplar “forte” para os demais transtornos mentais, que também são caracterizados por complexas interações gene-ambiente. Ainda que um transtorno tenha um significativo peso genético, ele acontece em um sujeito que experiêcia um sofrimento em sua relação com o meio social. Portanto, há características encontradas na esquizofrenia que se repetem nos demais quadros psiquiátricos, e se uma perspectiva ou estratégia multinível e plural se aplica à esquizofrenia, também se aplicará aos demais transtornos mentais.

### **Evolução do conceito de esquizofrenia**

O primeiro nome para a esquizofrenia foi “dementia praecox”, dado por Emil Kraepelin no final do século XIX. Anteriormente, na segunda metade daquele século, o termo psicose começou a ser amplamente utilizado, embora fosse aplicado como sinônimo de termos como transtorno mental, doença mental e insanidade (BÜRKY, 2008). Postulava-se que havia apenas uma forma básica de psicose com diversas manifestações, as quais se deviam tanto a fatores endógenos quanto a fatores ambientais (BRUIJINZEEL e TANDON, 2011). As psicoses endógenas englobavam todo o espectro da histeria, melancolia, mania e paranoia (BÜRKY, 2008). Kraepelin identificou dois padrões distintos de curso de doença e definiu dois transtornos distintos a partir da noção de psicose unitária: a) a dementia praecox, na qual combinou a catatonia, a hebefrenia e os estados paranoides e b) a insanidade maníaco-depressiva, combinando a folia circular e a melancolia. Kraepelin caracterizou a dementia praecox de acordo com sua idade de aparecimento, geralmente na adolescência e início da vida adulta e com o curso da doença, que seria pautado por uma deterioração (KRAEPELIN, 1919; BRUIJINZEEL e TANDON, 2011). Esta distinção deu origem à chamada “dicotomia Krapelineana” (CRADDOCK, O’DONOVAN e OWEN, 2005, 2006; IVLEVA, THAKER e TAMMINGA, 2008), segundo a qual, haveria uma separação radical entre os transtornos do humor e a esquizofrenia. Na quinta edição de seu Tratado de Psiquiatria, ele colocou a condição dentre os processos degenerativos. Kraepelin (1919) conferia uma importância significativa ao curso e desfecho das doenças, pois acreditava que nenhum conjunto de sintomas por si só poderiam caracterizar uma determinada patologia mental devido à sua grande mutabilidade. Desta forma, atribuía à dementia praecox um caráter de cronicidade e deterioração. Na oitava edição de seu Tratado, definiu duas grandes síndromes que

caracterizariam a doença: “o enfraquecimento das atividades emocionais que formam as molas propulsoras da volição e a perda da unidade interna das atividades do intelecto, emoção e volição” (KRAEPELIN, 1919, p. 74-5, tradução do autor).

Kraepelin desenvolveu um sistema classificatório em psiquiatria que, mais tarde, viria a ser incorporado na construção do DSM-III, como será visto adiante. Sua classificação dos transtornos mentais se fundamentava basicamente nos aspectos da sintomatologia, da evolução e do prognóstico de cada entidade clínica isolada. Tratava-se de um sistema nosográfico essencialmente categorial, no qual as entidades diagnósticas eram descritas como unidades mórbidas isoladas, bem definidas e claramente delimitadas em oposição às demais (PEREIRA, 2009).

O termo de esquizofrenia veio a ser cunhado pelo psiquiatra suíço Eugen Bleuler em 1908 e publicado em 1911, em sua obra intitulada *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien* (ELKIS, 2000; SILVEIRA, 2009). O termo esquizofrenia se origina do verbo grego *schizo* (que significa clivar) e do substantivo grego *phrén* (que significa espírito, inteligência). Segundo Bleuler, a característica central da doença era a dissociação do psiquismo.

O conceito bleuleriano distinguia-se fundamentalmente do conceito kraepeliniano em função de duas variáveis: 1) uma dilatação na idade de início do quadro, uma vez que o transtorno poderia aparecer tardiamente e não apenas precocemente como considerava Kraepelin; 2) e uma ênfase na valorização de alguns sintomas considerados fundamentais para o diagnóstico, os quais constituíam os famosos 6As e não 4As como normalmente se pensa: distúrbios das associações do pensamento; autismo; afeto embotado; ambivalência; distúrbios da atenção e a avolição. Sintomas como delírios e alucinações eram considerados secundários sendo denominados sintomas acessórios (BLEULER, 1911/1950; ELKIS, 2000). Outra distinção fundamental entre as definições kraepelinianas e bleulerianas era com relação à evolução da doença. Diferentemente de Kraepelin, Bleuler considerava que a deterioração progressiva da condição poderia acontecer eventualmente e não como uma regra, podendo seu curso ser crônico ou intermitente, deter-se ou retroceder-se em qualquer etapa, sem haver, entretanto, uma restituição completa com relação ao estado pré-mórbido (SILVEIRA, 2009). Kraepelin não definiu nenhuma característica patognomônica para a *dementia praecox*. Bleuler, por sua vez, considerava os sintomas fundamentais como patognomônicos da condição, embora não acreditasse se tratar de uma entidade clínica única e sim do que chamava de “grupo das esquizofrenias” (ELKIS, 2000).

A apresentação clínica heterogênea do transtorno, que fez com que Bleuler o definisse como o “grupo das esquizofrenias”, levou à construção de diversos subtipos ao longo de toda a história de evolução do conceito. Como mencionado anteriormente, Kraepelin incluiu dentro do conceito de dementia praecox três entidades até então distintas: a catatonía, a hebefrenia e os estados paranoides (VALENCIA et. al, 2010). Bleuler acrescentou a esquizofrenia simples aos subtipos catatônico, hebefrênico e paranoide para formar o grupo das esquizofrenias (SILVA, 2006).

Estas primeiras descrições exerceram considerável influência sobre os sistemas de classificação da síndrome ao longo do tempo, sendo substituídas atualmente pelos chamados “subtipos clássicos” da esquizofrenia que incluem o subtipo paranoide, o hebefrênico, o indiferenciado, o residual e o catatônico (VALENCIA et. al, 2010). Entretanto, recentemente tem-se questionado a validade clínica destes subtipos uma vez que há uma tendência em se utilizar apenas 2 ou 3 deles na prática médica.

A construção da categoria das esquizofrenias por Bleuler foi marcada por uma forte influência psicanalítica. A ideia de dissociação do psiquismo trazia em si uma concepção dinâmica da doença mental. Bleuler se interessava pelos aspectos psicológicos e mecanismos da doença e não apenas pela descrição de sinais e sintomas. Considerava que a esquizofrenia se caracterizava por alterações específicas do pensamento, do sentimento e da relação com o mundo exterior, havendo na doença uma clivagem entre ideia e afeto, presente no que o autor denomina “*complexo ideo-afetivo*” (BLEULER, 1960, p. 15). Esta clivagem caracterizaria as perturbações dos processos associativos da síndrome. Segundo Bleuler, a ruptura deste processo associativo poderia resultar de duas condições: ser “consequência de um processo orgânico e o complexo ideo-afetivo se tornaria secundariamente patogênico, ou a carga afetiva contida no complexo ideo-afetivo seria tamanha que provocaria a ruptura das associações” (SILVEIRA, 2009, p. 587), indicando, neste caso, uma causa de origem psicogênica. Entretanto, havia uma tendência a se considerar os sintomas fundamentais da esquizofrenia como a expressão de alterações cerebrais subjacentes e os sintomas acessórios como reações da personalidade a estas alterações (ELKIS, 2000). Nas palavras do próprio autor, postula-se “a presença de um processo que produz diretamente os sintomas primários; os sintomas secundários são em parte funções psíquicas que operam em condições alteradas, e em parte os resultados das tentativas de adaptação, mais ou menos exitosas, às perturbações primárias” (BLEULER, 1911/1950, p. 475). Entretanto, Bleuler (1950) considerava que tanto os agravamentos quanto as melhoras dos estados do paciente eram determinados



psiquicamente. Ele postulava que havia uma estreita interação entre fatores psíquicos e processos cerebrais; que ambos fenômenos não eram mutuamente excludentes. Em uma de suas considerações, afirma que no caso de uma alteração cerebral leve ou mesmo que progrida lentamente, apenas um trauma psíquico não seria suficiente para tornar a enfermidade manifesta. No entanto, à medida que o processo cerebral avançasse, os fatores psíquicos necessários para desencadear o quadro seriam cada vez menores até um determinado ponto em que as dificuldades cotidianas “*bastariam para transtornar o delicado equilíbrio*” (BLEULER, 1950, p. 477). Em virtude de sua influência psicanalítica, o autor afirmava que havia uma relação entre a idade média de início da doença, geralmente na adolescência segundo o mesmo, e o aparecimento das primeiras dificuldades da vida para o indivíduo, em especial, do mais “*poderoso de todos os complexos, a sexualidade*” (BLEULER, 1950, p. 478). Entretanto, Bleuler também não descartava a possibilidade de que o processo cerebral patológico mostrasse alguma preferência pelo período posterior à puberdade.

Um dos grandes nomes no estudo das psicoses e conseqüentemente da experiência esquizofrênica foi, sem dúvida, o médico e filósofo alemão Karl Jaspers. Na primeira edição de sua obra intitulada *Psicopatologia Geral*, de 1913, foi estabelecida uma clara dicotomia entre psicose e neurose, a qual consistia na base da classificação psiquiátrica do início daquele século. Segundo o autor, as psicoses eram o resultado de causas somáticas, consistindo em um *processo*, que se caracterizava por uma ruptura na história do indivíduo e tornava a condição incompreensível, apenas explicável, diferentemente das neuroses, que resultavam de causas psicológicas e se caracterizavam por um desenvolvimento, por uma continuidade na história individual e, portanto, ancorada na compreensão (JASPERS, 1987; BÜRGY, 2008). Uma de suas principais contribuições ao terreno das psicoses foi a descrição das alterações da consciência do eu, as quais consistem basicamente em um comprometimento de quatro aspectos da consciência: atividade, quando o eu se sente controlado externamente; unidade, quando há uma perda do sentido de unidade do eu; identidade, quando há uma quebra no sentido de uma continuidade temporal do eu; e a oposição eu-mundo, na qual a fronteira entre o eu e o mundo é quebrada (JASPERS, 1987; SPIEGELBERG, 1972). Karl Jaspers foi o responsável pela introdução da Fenomenologia ao campo da psicopatologia ao realizar um minucioso estudo da experiência subjetiva interna das patologias mentais (ver o capítulo referente às abordagens fenomenológicas).

Um dos mais famosos “pupilos” de Jaspers foi o psiquiatra alemão Kurt Schneider, que procurou identificar sintomas que fossem característicos da esquizofrenia

(NORDGAARD, et al., 2008). Desta forma, em 1948, Schneider definiu os chamados “sintomas de primeira ordem” (SPO) da esquizofrenia, que consistia em: ouvir os próprios pensamentos soando alto (sonorização do pensamento); escutar vozes sob a forma de argumento e contra-argumento; escutar, com comentários, vozes que acompanham as próprias atividades; ter vivências de influência corporal; ter roubo do pensamento e outras formas de influência do pensamento; sentir tudo como sendo feito ou influenciado pelos outros no campo dos sentimentos, pulsões e vontade; e ter percepção delirante (SCHNEIDER, 1979; ELKIS, 2000). Vale notar que os SPO caracterizam-se, de um modo geral, por alterações na consciência do eu, o que demonstra a íntima relação entre os trabalhos de Jaspers e Schneider. Os SPO Schneiderianos exerceram grande influência sobre os diversos sistemas diagnósticos em psiquiatria (NORDGAARD et. al, 2008), tendo sua relevância reconhecida até os dias atuais. A *Psicopatologia Clínica* de Schneider parece ter se tornado popular entre os psiquiatras de sua época especialmente por seu caráter pragmático que reduzia as complexidades dos diagnósticos diferenciais entre a esquizofrenia e os quadros afetivos (NORDGAARD et. al, 2008). Os SPO tiveram uma decisiva influência na elaboração do diagnóstico de esquizofrenia pelo *Present State Examination* (PSE), que foi a base para o exame de pacientes com esquizofrenia no Estudo Piloto Internacional da Esquizofrenia (*International Pilot Study of Schizophrenia*, IPSS), desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (ANDREASEN, 2007; NORDGAARD et. al, 2008; ELKIS, 2000). Os resultados do estudo mostraram que, embora os SPO tivessem uma grande especificidade para a esquizofrenia, não poderiam ser considerados exclusivos do transtorno, aparecendo em alguns pacientes com transtorno de humor.

Em 1974, pesquisadores que participaram do IPSS subdividiram os sintomas da esquizofrenia em dois grandes grupos: positivos e negativos. O primeiro se caracterizava basicamente por delírios e alucinações, os chamados sintomas psicóticos enquanto o segundo por sintomas deficitários como embotamento afetivo, avolição, etc (ELKIS, 2000). Há uma grande similaridade entre os sintomas negativos e os sintomas fundamentais bleulerianos. Posteriormente, houve a divisão das “síndromes esquizofrênicas” em tipos I e II, sendo o tipo I caracterizado basicamente por sintomas positivos, de bom prognóstico e boa resposta ao tratamento farmacológico enquanto o tipo II era constituído por sintomas negativos, de pior prognóstico e pior resposta aos neurolépticos.

As definições da síndrome esquizofrênica elaboradas por Kraepelin, Bleuler e Schneider exerceram grande influência sobre os diversos manuais diagnósticos psiquiátricos.

Entretanto, até a década de 70 do século passado havia uma grande disparidade entre o conceito de esquizofrenia nos EUA e na Europa. Enquanto nos EUA, a segunda edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-II), classificação de transtornos mentais da Associação Psiquiátrica Americana de 1968, elaborou um conceito muito amplo, considerando psicótico todo paciente que “*era incapaz de atender às demandas da vida diária*”, na Europa o conceito se manteve mais restrito devido à forte influência dos critérios kraepelinianos e schneiderianos (ELKIS, 2000). O DSM-II era basicamente orientado por uma psiquiatria psicodinâmica, que interpretava os conceitos bleulerianos à luz da psicanálise. Entre 1966 e 1970, foi realizado um estudo colaborativo entre os Estados Unidos e a Europa, denominado projeto US-UK, que mostrou que os psiquiatras americanos diagnosticavam a esquizofrenia e outros transtornos mentais de uma forma muito mais ampla que os psiquiatras britânicos (ANDREASEN, 2007).

Com a publicação do DSM-III, em 1980, há uma clara mudança paradigmática na psiquiatria americana, passando de uma perspectiva psicodinamicamente orientada para uma perspectiva estritamente descritiva, retomando o modelo classificatório kraepeliniano, por isto também, este novo sistema nosológico é chamado de neo-kraepeliniano. O DSM-III passou a se constituir em um modelo de classificação baseado estritamente nos sintomas que definiam entidades clínicas bem delimitadas, de forma categorial. Pretendia-se com isto, um aumento no grau de cientificidade da nosologia psiquiátrica, seguindo o modelo de classificação das doenças infecciosas (MAYES e HORWITZ, 2005). No caso da esquizofrenia, houve uma aproximação das definições dos Estados Unidos e da Europa, a partir da introdução no DSM-III tanto de critérios bleulerianos quanto de critérios schneiderianos. Além disto, considerava-se também a noção kraepeliniana de deterioração a partir de um nível prévio, sendo necessário um tempo mínimo de 6 meses de sintomas para o diagnóstico da patologia. As edições seguintes do DSM, incluindo o DSM-III-R e o DSM-IV mantiveram basicamente os mesmos critérios da edição anterior, tornando o conceito de esquizofrenia dos DSMs extremamente restrito. Com relação à Classificação Internacional de Doenças, da Organização Mundial da Saúde (OMS), a nona edição (CID-9) incluiu tanto os SPO quanto alguns sintomas Bleulerianos, sem fazer referência, entretanto, ao tempo de duração da doença. Na décima edição (OMS, 2000), há referência a um tempo mínimo de duração do transtorno, estabelecido em 1 mês, além de se privilegiar a presença dos SPO para o diagnóstico. Deste modo, o conceito de esquizofrenia proposto pela CID-10 se torna muito mais amplo que o conceito definido pelo DSM-IV (ELKIS, 2000).

O DSM-5, lançado em maio de 2013, apresentou pequena modificação com relação ao DSM-IV. Uma das modificações foi a extinção dos subtipos diagnósticos, uma vez que foram considerados de pouca validade, visto que o mesmo paciente apresentava variações de um subtipo a outro ao longo da evolução do transtorno ou mesmo sobreposição entre sintomas de subtipos diferentes. Eles serão agora utilizados como especificadores para prover um maior detalhamento do diagnóstico (ver <<http://www.dsm5.org/Documents/Schizophrenia>>). Outra modificação foi a inclusão da categoria Síndrome da Psicose Atenuada (Attenuated Psychosis Syndrome - APS) na seção III do manual enquanto uma categoria que necessita de mais investigação empírica para que possa ser validada como uma categoria nosológica oficial. Esta categoria busca a identificação precoce de indivíduos que apresentam sintomas psicóticos atenuados ou breves. No entanto, estudos recentes mostram que apenas cerca de 30 a 40% dos indivíduos incluídos na APS evoluem para um quadro psicótico franco (MCGORRY et. al, 2002; OLIVEIRA, 2012).

## 2 ABORDAGENS BIOLÓGICAS DA ESQUIZOFRENIA NA CONTEMPORANEIDADE

Neste capítulo, serão apresentadas as abordagens biológicas da esquizofrenia na contemporaneidade. Será enfatizada a hipótese neurodesenvolvimental, uma das hipóteses mais plausíveis para a compreensão da fisiopatologia da esquizofrenia na atualidade e que representa uma ruptura com a noção paradigmática kraepeliniana, de que a esquizofrenia é, na verdade, um transtorno neurodegenerativo. Serão abordados também os estudos epidemiológicos acerca dos fatores de risco genéticos e ambientais para a esquizofrenia, que contribuem para as perturbações<sup>18</sup> neurodesenvolvimentais do transtorno, além dos mecanismos epigenéticos, envolvidos na fisiopatogenia da esquizofrenia, que mediam possíveis efeitos causais de fatores de risco ambientais.

Será realizado, inicialmente, um breve comentário sobre as noções de neuroplasticidade, neurogênese e suas relações com o processo neurodesenvolvimental. Em seguida, abordar-se-ão correlações entre níveis séricos de alguns dos principais fatores neurotróficos e a esquizofrenia bem como a possível relação de tais correlações com a fisiopatologia do transtorno. Serão abordadas também as perturbações do desenvolvimento do córtex-pré-frontal e dos principais sistemas de neurotransmissão – gabaérgico, dopaminérgico e glutamatérgico – no transtorno. Serão discutidos posteriormente alguns estudos que corroboram a hipótese neurodesenvolvimental, que evidenciam manifestações fenotípicas precoces - como distúrbios da linguagem, da cognição, isolamento social, etc - apontando para alterações desenvolvimentais precoces no transtorno. Estas expressões fenotípicas, muitas vezes, correspondem aos chamados “pródromos”.

Em seguida, realizar-se-á um levantamento dos diversos estudos no campo da esquizofrenia acerca dos fatores de risco envolvidos na condição, que levam a perturbações do neurodesenvolvimento. Estes fatores de risco serão divididos em fatores de risco genéticos e fatores de risco ambientais – biológicos e psicossociais. Considera-se que tanto fatores genéticos quanto fatores ambientais contribuem para o desenvolvimento neural e para a

---

<sup>18</sup>Expressões como “perturbações do neurodesenvolvimento”, “alterações fenotípicas” devem ser compreendidas neste trabalho como carregadas por uma valoração normativa. Termos como “configurações neuronais”, “fenótipo”, etc, sempre que aparecerem devem ser considerados como fatos “livres-de-valor” que, somente adquirem valoração normativa enquanto “normal, patológico, alterado ou perturbado”, a partir de suas relações com o indivíduo (no caso das configurações neuronais, a partir da relação destas com o fenótipo e deste com o indivíduo) e da relação do indivíduo com a cultura, com os valores e normas sociais.

neuroplasticidade. Desenvolvimentos “anômalos” da rede neural podem se relacionar a determinadas expressões fenotípicas que caracterizam uma determinada patologia, como a esquizofrenia. Vale considerar que a patologia em si somente será definida segundo a expressão fenotípica e não a partir da configuração das redes neurais, o que sem a relação com o fenótipo, e a relação deste com a cultura e a instituição de normas e valores, seria por si só, um fato desprovido de valor. Na parte final do capítulo, serão discutidos os mecanismos epigenéticos da esquizofrenia, que possivelmente mediam efeitos causais de fatores de risco ambientais.

## 2.1 Hipóteses neurodesenvolvimentais da esquizofrenia

Recentemente, diversos estudos acerca da fisiopatologia da esquizofrenia têm apontado para a compreensão de que possivelmente se trata de um transtorno do neurodesenvolvimento (CATTS et. al, 2013). Esta hipótese contraria as primeiras considerações elaboradas por Emil Kraepelin, no final do século XIX e início do século XX, de que a esquizofrenia corresponderia a um processo neurodegenerativo, sendo classificada pelo pesquisador, inclusive, dentro das “degenerescências”<sup>19</sup>.

Atualmente, há uma tendência a se considerar a esquizofrenia tanto como um processo neurodesenvolvimental quanto como um processo neurodegenerativo (ARARIPE NETO, et. al, 2007). Uma das hipóteses é que alterações no desenvolvimento cerebral ocorreriam em virtude da combinação de fatores genéticos e fatores ambientais. Tal perturbação da rede neural levaria a alterações fenotípicas sutis no desenvolvimento precoce e, em um momento mais tardio, em “pontos-chave” do desenvolvimento, geralmente por volta da adolescência e início da vida adulta, às manifestações fenotípicas características da síndrome esquizofrênica. Durante o curso da patologia, um processo neurodegenerativo se instalaria, o que poderia ser evidenciado por estudos recentes no campo da neuroimagem estrutural, que mostram uma diminuição progressiva do volume de estruturas cerebrais com a evolução da doença (ARARIPE NETO et. al, 2007). Entretanto, tais achados são ainda hoje controversos.

---

<sup>19</sup> A teoria da degenerescência foi desenvolvida por Benedict-Augustin Morel, em 1857, segundo a qual, acreditava-se que as doenças psiquiátricas tinham um forte componente genético e biológico e eram transmitidas de geração a geração, causando uma progressiva degeneração dentro da árvore familiar e da população como um todo (Shorter, 1997).

Pesquisas recentes têm apontado a influência tanto de fatores genéticos quanto de fatores ambientais não só para o desenvolvimento cerebral “normal” como também para as perturbações deste desenvolvimento, como ocorre nos transtornos neurodesenvolvimentais. Estudos animais e exames do cérebro humano *post-mortem*, por exemplo, evidenciam os múltiplos efeitos de “genes desenvolvimentais” nos estágios sequenciais do desenvolvimento cerebral. Alguns genes candidatos para a esquizofrenia, como o gene *disbinidina*, estão associados com baixas habilidades cognitivas tanto em indivíduos esquizofrênicos quanto em populações pediátricas gerais (RAPOPORT et. al, 2005). Outros estudos, tanto em modelos animais quanto em humanos, mostram a neurotoxicidade de determinados agentes ambientais. A vulnerabilidade do sistema nervoso a estes agentes parece ocorrer tanto no período pré quanto no período pós-natal. Mendola, Selevan, Gutter e Rice (2002) constataram que a exposição perinatal a altas doses de chumbo resultam em encefalopatias e convulsões e a exposição pré-natal a altos níveis de mercúrio pode resultar em retardo mental, paralisia cerebral e em deficiências auditivas e visuais em crianças de mães expostas. No entanto, o mesmo estudo constatou que estes metais em doses mais baixas resultam em alterações desenvolvimentais mais sutis, como déficits cognitivos (intelectuais e de atenção) leves. Portanto, o efeito dos agentes neurotóxicos sobre a neurogênese – processo de desenvolvimento neuronal - parece ser dependente da dose do agente e do tempo da exposição.

Alguns modelos translacionais – estudos realizados com animais e transpostos para o humano – têm corroborado a hipótese neurodesenvolvimental para a esquizofrenia. Um grupo de pesquisadores da *Columbia University*, dos Estados Unidos, dentre eles, o ganhador do prêmio Nobel de Medicina de 2000, Eric Kandel, vem realizando estudos com camundongos geneticamente modificados, levando-os à “super-expressão” de receptores D2 no corpo estriado. Este fenômeno se assemelha ao que ocorre em indivíduos com esquizofrenia. Bach et. al (2008) constataram, em um destes estudos, que esta super-expressão D2 leva a déficits nas tarefas de memória de trabalho espacial realizadas pelos camundongos, os quais se assemelham aos déficits cognitivos encontrados na esquizofrenia. Estes déficits se relacionam a uma hipofunção do córtex pré-frontal e não são revertidos quando os genes responsáveis pela “super-expressão D2 estriatal” são “desligados” em função do experimento (Bach et. al, 2008). Em outro estudo, Drew et. al (2007) registraram que tal modificação genética nos camundongos afetava também a “*performance* operante” dos animais, levando a déficits motivacionais e no intervalo do tempo de resposta dos mesmos. Tais déficits seriam indicadores potenciais dos sintomas negativos da esquizofrenia, caracterizados por uma

síndrome amotivacional. Os déficits motivacionais, mas não aqueles do tempo de resposta, eram revertidos nos camundongos mediante a supressão da “super-expressão D2 estriatal” com doxiciclina (DREW et. al, 2007). A não reversibilidade dos déficits na memória de trabalho e no intervalo do tempo de resposta nos camundongos parece apontar para os efeitos duradouros da modificação genética produzida laboratorialmente nos animais, mesmo quando tal modificação é suprimida. Este dado mostra que a expressão precoce de determinados genes, que resulta em determinadas configurações neuronais, pode produzir manifestações fenotípicas duradouras, como é o caso dos sintomas negativos e cognitivos presentes na esquizofrenia.

Os estudos translacionais devem ser analisados com olhar crítico, uma vez que apresentam significativos limites na transposição dos achados em animais para humanos. É extremamente controversa, por exemplo, a ideia de que um fenótipo observado em um camundongo seja equivalente a um determinado fenótipo observado em seres humanos, como na esquizofrenia, dada a enorme diferença entre a complexidade dos comportamentos humanos e aquela dos comportamentos em ratos. Levados em consideração os referidos limites, estes estudos podem ser úteis para propósitos específicos.

Fatemi e Folsom (2009), em estudo de revisão bibliográfica realizado, encontraram evidências que corroboram a hipótese neurodesenvolvimental da esquizofrenia, destacando que injúrias desenvolvimentais no primeiro e segundo trimestre gestacional levam à ativação de “circuitos neurais patológicos” durante a adolescência e início da vida adulta e resultam nos sintomas positivos e negativos que caracterizam o transtorno. Os autores descrevem evidências em diversos domínios que corroboram esta hipótese. No domínio da patologia cerebral, foi evidenciado um alargamento do sistema cérebro-ventricular, além de modificações nas substâncias branca e cinzenta e uma organização laminar anormal; no domínio da genética, foram encontradas alterações na expressão de proteínas envolvidas na migração precoce de células neuronais e de células da glia, na proliferação celular, no crescimento axonal, na sinaptogênese e em mecanismos de apoptose; no domínio das interações gene-ambiente, os pesquisadores se referem a um trabalho realizado por Schmidt-Kaster et. al, os quais constataram que ao menos 50% dos “genes candidatos da esquizofrenia” são regulados pela hipóxia. Os genes estudados foram o CHRNA7, o COMT (catecol-orthometiltransferase), GAD1, o NRG1, RELN e o RGS4. Os autores deste estudo concluíram que a interação entre genes e fatores ambientais “internos” (no caso, a hipóxia) culminava em perturbações neurodesenvolvimentais que, por sua vez, predispunham à esquizofrenia. No



entanto, eles reconhecem ainda a necessidade de que fatores “externos” adicionais “entrem em cena” no período pós-natal para que haja um completo desenvolvimento da síndrome; outro aspecto evidenciado por Fatemi e Folsom (2009), que predispõe o indivíduo à esquizofrenia, por produzir perturbações no neurodesenvolvimento, foi representado por fatores ambientais como, por exemplo, complicações obstétricas e infecções virais (principalmente pelo vírus *influenza*) e bacterianas pré-natais.

### 2.1.1 Neuroplasticidade e neurogênese na esquizofrenia

Um conceito de extrema importância para que se possa compreender melhor de que maneira se dá todo o processo do neurodesenvolvimento, assim como as perturbações deste processo, é o conceito de neuroplasticidade. De acordo com Bergado-Rosado e Almaguer-Melian (2000), durante muitos anos acreditou-se que o sistema nervoso central se constituía em uma estrutura funcionalmente imutável e anatomicamente estática que, uma vez concluído o desenvolvimento embrionário, tornava-se definitiva, modificável apenas por lesões ou degenerações irreparáveis. Entretanto, ainda segundo os autores, no final do século passado, esta concepção começou a mudar radicalmente e “o rígido esquema de circuitos invariáveis, tanto no número de suas unidades quanto com relação às conexões entre elas, foi substituído progressivamente por um sistema” (BERGADO-ROSADO e ALMAGUER-MELIAN, 2000, p. 1074, tradução do autor) caracterizado pela modificação dinâmica de suas propriedades, em resposta às constantes trocas com o ambiente interno e externo ao organismo. Esta nova visão se baseia no conceito de neuroplasticidade, segundo o qual o sistema nervoso central (SNC) é considerado um produto jamais concluído e fechado, mas invariavelmente sujeito a modificações, a partir de complexas interações entre fatores genéticos e epigenéticos.

Os mecanismos da neuroplasticidade incluem desde modificações morfológicas extensas, como a regeneração de axônios e a formação de novas sinapses, até mecanismos moleculares sutis, que alteram a resposta celular aos neurotransmissores. A regeneração e a formação de coletarais axônicos bem como de novas sinapses, constituem a base para a reorganização e recuperação de funções perdidas em função de danos neuronais, enquanto a modificação das capacidades funcionais das sinapses existentes pode contribuir para a compensação funcional de sinapses pouco ativas ou silenciosas (BERGADO-ROSADO e ALMAGUER-MELIAN, 2000).

Alguns conceitos importantes inter-relacionados à noção de neuroplasticidade, como o conceito de sinaptogênese reativa, de plasticidade funcional e de neurogênese, devem ser mencionados. O primeiro resulta de um crescimento de novos ramos axônicos e de colateralizações que culminam na formação de novos contatos sinápticos. A sinaptogênese reativa pode se seguir, por exemplo, a lesões que resultem em denervação. Neste caso, há um processo acelerado de formação de novas sinapses que, a princípio, mostram uma taxa reduzida de elementos que a compõem, tal como nas sinapses recém-formadas durante o período embrionário da sinaptogênese. Entretanto, com o passar do tempo, o tamanho dos elementos sinápticos aumenta, adquirindo características “adultas”. Em todo este processo, se faz presente tanto a colateralização axônica, que aporta o “elemento pré-sináptico”, quanto a ramificação dendrítica, que aporta o “elemento pós-sináptico” (BERGADO-ROSADO e ALMAGUER-MELIAN, 2000).

Bergado-Rosado e Almaguer-Melian (2000) definem sinapses como especializações anatômicas e funcionais nas quais a informação que circula sob a forma de impulsos elétricos é transferida de um neurônio a outro, por meio de neurotransmissores (mecanismo neuroquímico). Segundo os autores, há muito já se postula a importância das sinapses nos processos de armazenamento de informação, como por exemplo, nos “modelos conectivistas” da memória, que predizem modificações na eficácia da transmissão sináptica em circuitos neuronais implicados na aquisição de novos conteúdos de memória.

A plasticidade das conexões sinápticas pode expressar-se de diversas formas, tanto por sua duração quanto pelos mecanismos implicados. Alguns mecanismos conduzem a modificações transitórias da eficácia sináptica, da ordem de milissegundos a minutos. Estes mecanismos dependem do acúmulo de cálcio residual no terminal pré-sináptico e a duração dos mesmos é limitada por mecanismos de tamponamento que reduzem a concentração deste íon. Por outro lado, existem formas muito mais duradouras de plasticidade sináptica. Em 1973, foi descrito no *Journal of Physiology (Londres)*, um fenômeno de modificação, a longo prazo, da eficácia da transmissão sináptica, denominado “potenciação a longo prazo” – *long term potentiation (LTP)* (BERGADO-ROSADO e ALMAGUER-MELIAN, 2000, p. 1077). A plasticidade sináptica a longo prazo também pode se manifestar através de uma diminuição da eficácia da transmissão. Esta forma de plasticidade sináptica é denominada “depressão a longo prazo” – *long term depression (LTD)*.

Outro conceito de extrema importância ao processo neurodesenvolvimental e que apresenta íntima relação com a noção de neuroplasticidade é o fenômeno da neurogênese, que

corresponde à formação e crescimento de células neuronais. Camilo Golgi e Ramon y Cajal, no final do século XIX, realizaram as primeiras descrições de células nervosas, contribuindo sobremaneira para a compreensão da estrutura do sistema nervoso central (SILVA, 2009). O histologista espanhol Santiago Ramon Y Cajal, utilizando a técnica de coloração empregada por Golgi, estudou as diferentes fases de desenvolvimento de neurônios em mamíferos e observou que não havia qualquer sinal do surgimento de novas células no encéfalo adulto, além daquelas já encontradas ao nascimento. Este achado se constituiu em uma visão paradigmática de que a estrutura do sistema nervoso central era fixa e imutável e a possibilidade da adição de novas células neuronais era completamente inconcebível (SILVA, 2009).

Na primeira metade do século XX, alguns estudos, entretanto, mostraram o nascimento de novas células em encéfalos adultos. A grande dificuldade, contudo, era diferenciar estas células entre neurônios e células da glia, em virtude das limitações técnicas dos métodos empregados. Na década de 1960, o pesquisador Joseph Altman publicou vários estudos que demonstraram a ocorrência de neurogênese em ratos jovens e adultos, especialmente, no neocórtex, giro denteado e hipocampo (SILVA, 2009). A técnica utilizada foi a auto-radiografia com (H3) – Timidina, substância que é incorporada ao DNA das células em divisão. Todavia, de acordo com Silva (2009), a comunidade científica recebeu com incredulidade estes achados, uma vez que o método empregado não seria o mais apropriado para diferenciar células da glia de neurônios. Utilizando o método da microscopia eletrônica, Michael Kaplan e colaboradores publicaram uma série de estudos, a partir de 1977, confirmando os achados de Altman, mostrando que as células incorporadas com (H3) – Timidina no giro denteado, bulbo olfatório e córtex de ratos adultos, apresentavam, de fato, características estruturais de neurônios, como dendritos e sinapses, diferentemente do que é observado em astrócitos e oligodendrócitos (SILVA, 2009).

É apenas no final da década de 1980, entretanto, que a neurogênese, em adultos mamíferos, vem a ser confirmada de maneira contundente e reconhecida por toda a comunidade científica. As novas pesquisas, realizadas utilizando o emprego da 5-bromo-3'-deoxiuridina (BrdU), captada pelas células durante a fase S da mitose e visualizadas por técnicas de imunocitoquímica – um marcador de células em proliferação – mostraram que a neurogênese é um fenômeno que ocorre continuamente em algumas regiões encefálicas de várias espécies, como aves, roedores, macacos e humanos (SILVA, 2009). A maior parte da neurogênese ocorre no hipocampo, estrutura intimamente envolvida com processos de

aprendizagem e memória (BERGADO-ROSADO e ALMAGUER-MELIAN, 2000; SILVA, 2009). Em virtude deste fato, os neurocientistas contemporâneos têm procurado estabelecer quais seriam as possíveis funções destas novas células formadas.

A neurogênese se inicia a partir de células embrionárias pluripotentes ectodérmicas, que produzem as células neuroepiteliais e se invaginam para formar o tubo neural. Uma parte deste tubo forma o telencéfalo que, por sua vez, dá origem ao córtex cerebral, aos gânglios basais e ao hipocampo (CATTIS et. al, 2013). O processo é amplamente regulado por fatores ambientais e o aumento ou a diminuição da produção de neurônios depende de estímulos internos e externos ao organismo (BERGADO-ROSADO e ALMAGUER-MELIAN 2000; SILVA, 2009). Bergado-Rosado e Almaguer-Melian (2000) afirmam que a diferenciação de células progenitoras em neurônios, astrócitos ou oligodendrócitos depende de sinais ambientais, que podem ser mediados pelo ácido retinóico, pela adenosina monofosfato cíclico (AMPC) bem como por fatores tróficos, como as neurotrofinas – proteínas diretamente relacionadas ao crescimento e migração neuronal, como o BDNF (*brain derived neural factor* - fator neuronal derivado do cérebro), o NGF (*neural growth factor* - fator de crescimento neuronal), e as NTs, de 1 a 6.

Silva (2009, p. 10) mostra que a elevação dos níveis séricos de glicocorticoides, hormônios diretamente relacionados com o estresse agudo e crônico, “pode diminuir a taxa de proliferação de células granulares do giro denteado do hipocampo de ratos”. A diminuição de serotonina também pode diminuir a produção de células nervosas no giro denteado (BERGADO-ROSADO e ALMAGUER-MELIAN, 2000). Por outro lado, alguns fatores podem contribuir para o incremento da neurogênese, como por exemplo, a exposição a ambientes complexos e enriquecidos, com uma variedade de estímulos (BERGADO-ROSADO e ALMAGUER-MELIAN, 2000; SILVA, 2009).

Roedores adultos que são mantidos em gaiolas que contém objetos diferentes, tais como pequenos brinquedos, túneis, rodas de atividades físicas e obstáculos, exibem significativo aumento no número de células no giro denteado do hipocampo (Kenpermann e col, 1997). Ou seja, parece que o aumento da atividade exploratória e novas experiências sensoriais proporcionadas por estímulos diversos do ambiente enriquecido estimulam a aprendizagem, fazendo com que esses animais aumentem a sua capacidade de desempenhar tarefas cognitivas, diferentemente daqueles que vivem em gaiolas comuns de laboratório (SILVA, 2009, p. 10).

Alguns trabalhos recentes vêm apontando a estreita relação entre alterações da neurogênese e a esquizofrenia. Este processo parece implicado na fisiopatologia do transtorno,

pelo envolvimento de alguns genes reguladores da neurogênese e associados a doenças, como é o caso do DISC1 e da neuroregulina (CATTS et. al, 2013).

De acordo com os autores, uma das divisões mais relevantes do telencéfalo para a fisiopatologia da esquizofrenia é a distinção entre zonas neurogênicas ventrais e dorsais, que resulta em dois tipos diferentes de neurônios corticais. Deste modo, células progenitoras do telencéfalo dorsal originam neurônios corticais piramidais excitatórios, que migram radialmente às camadas corticais. Por outro lado, zonas neurogênicas ventrais dão origem à maioria dos neurônios corticais inibitórios, os quais migram tangencialmente ao córtex (CATTS et. al, 2013). Alguns estudos recentes, entretanto, mostram que alguns neurônios corticais inibitórios gabaérgicos em primatas humanos e não-humanos parecem advir de células progenitoras de zonas proliferativas dorsais. Não está claro, contudo, se estes progenitores dorsais seriam ventrais em sua origem e teriam migrado para as áreas neurogênicas dorsais nos estágios desenvolvimentais precoces (CATTS et. al, 2013).

De acordo com Catts e seus colaboradores (2013), é pouco provável que eventos embrionários precoces de divisão e diferenciação neuronal estejam perturbados em indivíduos que mais tarde desenvolverão esquizofrenia pelo fato de que, em geral, não há anormalidades no tamanho do cérebro da maioria destes indivíduos. Segundo os autores, disrupções da neurogênese na região sub-ventricular ventral possivelmente seriam consistentes com a fisiopatologia de determinados transtornos mentais que envolvem interneurônios gabaérgicos e que têm idade de aparecimento pós-natal, como é o caso da esquizofrenia, uma vez que precursores neuronais da zona sub-ventricular ventral retém a habilidade para gerar neurônios na vida humana pós-natal e adulta, e mudanças mais seletivas da neurogênese sub-ventricular ventral, poderiam levar a mudanças mais sutis que impactariam o desenvolvimento de interneurônios corticais. Como afirmam Catts et. al (2013), um déficit na inibição gabaérgica é um dos achados mais robustos na fisiopatologia da esquizofrenia.

### 2.1.2 Perturbações do desenvolvimento do córtex pré-frontal

Os três principais aspectos do processamento executivo é a memória de trabalho, o controle cognitivo e o raciocínio, os quais apresentam trajetórias desenvolvimentais diferentes com substratos neurais distintos e sobrepostos (CATTS et. al, 2013).

Durante o desenvolvimento, da infância para a vida adulta, há um aumento da capacidade da memória de trabalho e os sulcos frontais superiores (do córtex pré-frontal – *pre-frontal córtex* - PFC) e os sulcos intra-parietais (do córtex parietal) mostram um grau mais

alto de atividades relacionadas a tarefas bem como um aumento da conectividade da substância branca (CATTS et. al, 2013). De acordo com Catts et. al (2013), em determinadas tarefas que avaliam a memória de trabalho, como a repetição de informação relembrada em ordem contrária, as crianças apresentam respostas mais pobres e mostram menor ativação do córtex pré-frontal dorsolateral e do córtex parietal superior que adolescentes e adultos jovens. Entretanto, no córtex pré-frontal ventral, o padrão de ativação é oposto, o que mostra que, nos lobos frontais, parece haver uma preferência pelo uso de áreas mais ventrais para a realização de funções executivas, envolvendo a memória de trabalho, inicialmente, mas aos poucos, esta função começa a ser tomada pelas áreas mais dorsais do córtex pré-frontal.

O controle cognitivo diz respeito a um grupo de habilidades mentais que possibilitam o processamento de informação, de modo a possibilitar a adaptação comportamental de momento a momento, de acordo com os objetivos correntes. Esta capacidade depende fortemente da ativação do córtex pré-frontal e aumenta com o amadurecimento humano, da infância à vida adulta, correlacionando-se a um aumento da mielinização da substância branca entre os córtex frontal e parietal (CATTS et. al, 2013).

O raciocínio é outra habilidade mental que tem estreita relação com o funcionamento do córtex pré-frontal. O funcionamento adequado desta região está diretamente relacionado à capacidade de organização e planejamento.

Além dos sintomas positivos e negativos, a esquizofrenia também se caracteriza por sintomas cognitivos, os quais constituem um dos problemas mais incapacitantes da condição, sendo frequentemente não responsivos às medicações neurolépticas, tal qual os sintomas negativos. Dentro da disfunção cognitiva encontrada no transtorno, a alteração no domínio das funções executivas (memória de trabalho, controle inibitório e raciocínio) é a que se mostra mais evidente (CATTS et. al, 2013). “Quase três décadas de estudos de neuroimagem funcional e estrutural na esquizofrenia mostra evidência convergente de conectividade e atividade anormal localizada no córtex pré-frontal” (CATTS et. al, 2013, p. 4, tradução do autor). De acordo com os autores, o refinamento concomitante dos processos executivos cognitivos, a maturação da circuitária neural subjacente às funções executivas e o aparecimento da esquizofrenia na adolescência ou início da vida adulta, sugerem que uma falência destes processos maturacionais ocupem um papel chave na fisiopatologia do transtorno. O padrão de amadurecimento do córtex pré-frontal parece alterado na esquizofrenia (CATTS et. al, 2013).

As alterações cognitivas precoces podem se constituir tanto em um fator de risco para a esquizofrenia quanto em um sinal prodromático do transtorno, ou seja, que aparece antes da manifestação dos primeiros sintomas psicóticos. Parece haver dois padrões distintos de declínio cognitivo em pessoas que mais tarde desenvolverão o transtorno. Em um padrão, o déficit cognitivo é encontrado precocemente e é mais difuso, implicando perturbações desenvolvimentais que ocorrem antes dos oito anos de idade. No outro padrão, o mais comum, o declínio cognitivo se restringe à segunda década da vida e envolve perdas mais proeminentes de funções cognitivas associadas ao córtex pré-frontal (CATTIS et. al, 2013).

### 2.1.3 Neurotrofinas e esquizofrenia

Vários estudos recentes vêm apontando para uma possível relação entre algumas neurotrofinas – proteínas envolvidas no processo do neurodesenvolvimento, incluindo, a neurogênese e neuroplasticidade – e a esquizofrenia. Dentre as principais neurotrofinas possivelmente implicadas na fisiopatologia do transtorno, estão o BDNF – *brain derived neurotrophic factor* -, o NGF – *neural growth factor* – e a neurotrofina 3 ou NT3 (SHOVAL; WEIZMAN, 2005; VARGAS, 2009; PEDRINI, 2011; NURJONO, LEE e CHONG, 2012).

As neurotrofinas são um grupo de proteínas diméricas de baixo peso molecular que influenciam o neurodesenvolvimento de todos os vertebrados. (VARGAS, 2009). A primeira neurotrofina descrita foi o NGF, em 1953. Trinta anos após, em 1982, foi isolado em neurônios de porcos, um homólogo do NGF, o BDNF. Posteriormente, mais quatro tipos de neurotrofinas foram identificados – a NT3, a neurotrofina 4/5 ou NT4/5, a neurotrofina 6 ou NT6 e a neurotrofina 7 ou NT7 (VARGAS, 2009).

De acordo com Nurjono et. al (2012), o BDNF parece favorecer o desenvolvimento, a regeneração, a sobrevivência e a manutenção de neurônios no tecido cerebral. Os autores mostram resultados contraditórios com relação a dois principais polimorfismos do gene BDNF na esquizofrenia – os polimorfismos de nucleotídeos únicos C270T e o Val66Met. Evidências apontam que indivíduos com frequência de alelos C/T e T são mais altas em pacientes com esquizofrenia que em grupos-controle. Entretanto, outros estudos têm mostrado fraca evidência para a associação entre os dois polimorfismos e o quadro esquizofrênico (NURJONO et. al, 2012). Contudo, como tentativas de se estabelecer uma correlação entre o polimorfismo Val66Met e a esquizofrenia, tem-se procurado identificar correlações entre este polimorfismo e alterações do neurodesenvolvimento, uma vez que esta variante genômica

parece afetar a arborização dendrítica bem como a localização sináptica e secreção do BDNF. Val-BDNF normalmente se encontra presente nos corpos celulares, dendritos e sinapses, enquanto o Met-BDNF geralmente encontra-se ausente nos dendritos distais e sinapses (NURJONO et. al, 2012).

Nurjono et. al (2012) realizaram levantamento de dados em que estabeleceram inúmeras correlações entre o BDNF e alterações do neurodesenvolvimento, bem como algumas correlações entre esta neurotrofina e a esquizofrenia. Foi observada significativa redução do BDNF no córtex-pré-frontal e no hipocampo de pacientes com esquizofrenia crônica, bem como no giro denteado. Em estudos com modelos animais, camundongos que carregam o polimorfismo Val66Met-BDNF, por exemplo, demonstraram comprometimento na arborização dendrítica hipocampal bem como redução significativa do tamanho do hipocampo. Por outro lado, indivíduos que carregam o polimorfismo Met-BDNF, apresentaram redução no hipocampo direito e esquerdo e reduções significativas na substância cinzenta frontal, com aumento recíproco de volume dos ventrículos laterais quando comparados com indivíduos homozigóticos para o genótipo Val-BDNF. Além disto, carregadores do alelo Met exibem déficits na memória episódica de curto prazo e mostram ativação hipocampal anormal que parece se correlacionar a disfunções cognitivas. Mulheres com genótipo Met/Met tiveram níveis séricos de BDNF significativamente menores que mulheres com genótipo Val/Val (NURJONO et. al, 2012).

Os autores levantaram dados também acerca da correlação entre indivíduos com esquizofrenia e níveis plasmáticos da neurotrofina. É importante salientar que níveis séricos de BDNF geralmente refletem os níveis desta proteína no Sistema Nervoso Central (SNC). A maioria dos estudos, como uma meta-análise que avaliou 16 trabalhos, demonstrou uma expressão reduzida da neurotrofina em pacientes com esquizofrenia sem uso prévio de medicação e pacientes crônicos medicados. Outros estudos estabeleceram uma correlação entre o BDNF plasmático e sintomas positivos em pacientes com primeiro episódio psicótico. Em uma amostra com 88 pacientes com primeiro episódio de esquizofrenia e 90 controles, evidenciou-se uma correlação positiva entre os níveis séricos de BDNF e os sintomas positivos (NURJONO et. al, 2012).

O BDNF parece apresentar também uma correlação estreita com disfunções dos sistemas de neurotransmissão dopaminérgico, glutamatérgico e serotoninérgico, especialmente, com o primeiro, constituindo-se como um biomarcador em potencial para disfunções nestes sistemas. O BDNF é sintetizado por células dopaminérgicas e parece estar envolvido na



manutenção do sistema dopaminérgico, uma vez que a destruição destas trilhas levam à redução da expressão de RNAm do BDNF. Esta neurotrofina parece também implicada na sobrevivência de neurônios dopaminérgicos bem como na regulação da expressão de proteínas e RNAm de receptores D1 e D5, em astrócitos estriatais, além de ser responsável pelo desenvolvimento e manutenção da expressão de receptores dopaminérgicos D3 mediante o controle de genes dopaminérgicos específicos (NURJONO et. al, 2012). O BDNF exerce ainda função de neuroproteção e neuroativação no sistema glutamatérgico, atuando sobre neurônios excitatórios e inibitórios, além de promover o desenvolvimento de neurônios gabaérgicos e induzir a expressão de proteínas relacionadas ao GABA, como a glutamato descarboxilase 67 e o transportador de glutamato 1. No sistema serotoninérgico, esta proteína estimula a expressão da S 100-beta em astrócitos bem como a produção de proteína mielina básica em oligodendrócitos, além de promover o desenvolvimento e a diferenciação morfológica de neurônios serotoninérgicos 5-HT *in vivo e in vitro* (NURJONO et. al, 2012).

Algumas evidências apontam para uma possível correlação entre o BDNF, a esquizofrenia e o estresse. Modelos animais, com ratos, por exemplo, mostram que a exposição ao estresse precoce induz tanto à diminuição da expressão do BDNF quanto à atrofia neuronal e degeneração no hipocampo e córtex, que persiste na vida adulta. Em humanos, experiências precoces de abuso parece estar inversamente correlacionada com níveis séricos de BDNF em indivíduos com genótipo Val66Met (NURJONO et. al, 2012).

Outros dados que parecem corroborar a hipótese de que as neurotrofinas estão implicadas na fisiopatologia da esquizofrenia são aqueles que mostram as influências das medicações neurolépticas sobre as concentrações plasmáticas destas proteínas, especialmente, do BDNF, do NT3 e do NGF.

Recentemente, os pesquisadores Nandra e Agius (2012) avaliaram a correlação entre o uso de antipsicóticos típicos e atípicos e os níveis séricos de neurotrofinas. Segundo os pesquisadores, pacientes sem uso prévio de medicamentos têm, em geral, níveis mais baixos de neurotrofinas, como o NT3, o NGF e o BDNF, que pacientes em uso de medicamentos. Os resultados encontrados pelos autores mostraram que o haloperidol pode levar à apoptose neuronal, por um mecanismo induzido por radical livre, bem como à redução dos níveis séricos de BDNF, tendo um impacto negativo, portanto, sobre a neuroproteção. Por outro lado, anti-psicóticos atípicos parecem ter efeito inverso, uma vez que estão associados com aumento dos níveis plasmáticos de BDNF bem como com a promoção da sobrevivência celular e da neurogênese, podendo prevenir ou reverter uma possível toxicidade induzida pelo

haloperidol (NANDRA e AGIUS, 2012; PEDRINI, 2011), em sua pesquisa de mestrado, avaliou a associação entre a dose diária de clozapina e níveis séricos de BDNF, em pacientes com esquizofrenia. Os resultados mostraram que as concentrações plasmáticas da neurotrofina apresentaram uma correlação estatisticamente significativa com a dose diária de clozapina, mas não com a dose diária de neurolepticos típicos.

Outra neurotrofina que vem sendo considerada como tendo um importante papel na fisiopatologia da esquizofrenia é a neurotrofina3 – NT3. Vargas (2009) realizou pesquisa na qual foram medidos níveis séricos de NT3 em três grupos de pacientes diagnosticados com esquizofrenia pelo DSM-IV e em uso crônico de medicação neuroleptica – clozapina, risperidona e haloperidol – e em um grupo-controle. Os resultados mostraram que os níveis de NT3 foram significativamente menores nos grupos experimentais que nos controles. Entretanto, este dado não estabelece se a diminuição da neurotrofina já estava presente na fase prodromica do transtorno ou se ocorreu com a evolução do mesmo. Além disto, ainda não está definido se há uma especificidade entre alterações da NT3 e a esquizofrenia, o que, caso fosse confirmado, possibilitaria que esta proteína pudesse ser um possível biomarcador para o transtorno.

O NGF também vem sendo relacionado à patogênese da esquizofrenia. Os pesquisadores Xiong et. al (2010) afirmam que esta neurotrofina ocupa um papel crucial na plasticidade neuronal do SNC e que seus níveis séricos normalmente são mais baixos em pacientes com esquizofrenia. Eles realizaram uma pesquisa na qual buscaram estabelecer uma correlação entre níveis séricos de NGF, amplitude do componente P300 do ERP (*event-related brain potential* – potencial cerebral relacionado a eventos), uma vez que o NGF parece alterar características eletrofisiológicas, e a esquizofrenia. Os resultados obtidos mostraram que os pacientes com esquizofrenia tiveram significativamente níveis plasmáticos menores de NGF e amplitude P300 mais baixa que os indivíduos do grupo-controle, sugerindo que esta neurotrofina parece implicada não apenas na regulação do neurodesenvolvimento, na esquizofrenia, como também no que se refere a alterações de padrões eletrofisiológicos.

#### 2.1.4 Sistemas de neurotransmissão perturbados na esquizofrenia

Dados cada vez mais consistentes mostram que alguns sistemas de neurotransmissão estão alterados na esquizofrenia. Os principais deles são: o sistema glutamatérgico, o sistema gabaérgico e o sistema dopaminérgico. O sistema endocanabinoide vem sendo implicado

também na fisiopatologia do transtorno, porém, os dados são pouco conclusivos até o momento e o sistema serotoninérgico parece ter uma participação menos relevante.

A evidência que suporta a ideia de que o sistema de neurotransmissão serotoninérgica possa ter alguma participação nos processos neurodesenvolvimentais, relacionados à esquizofrenia, é o fato de que muitos anti-psicóticos são também antagonistas dos receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub>, sendo que a maioria dos antipsicóticos atípicos tem uma afinidade até mesmo maior por estes receptores que propriamente pelos receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> (VARGAS, 2009). Além disto, parece haver uma diminuição na densidade do transportador de serotonina no córtex frontal de pacientes com esquizofrenia, com redução do número de receptores do tipo 5-HT<sub>2</sub>-A (VARGAS, 2009).

#### 2.1.4.1 Sistema glutamatérgico

De acordo com Vargas (2009), a hipótese glutamatérgica da esquizofrenia recebeu considerável impulso com o achado de que a droga fenilciclidina bloqueava o canal iônico do receptor glutamatérgico NMDA (N metil D aspartato). Posteriormente, foi observado que antagonistas do receptor NMDA, como a quetamina, geravam um quadro clínico semelhante à esquizofrenia, sobretudo, com relação à sintomatologia psicótica.

O glutamato parece estar envolvido em vários processos do neurodesenvolvimento normal, como a migração e crescimento neural, a sinaptogênese e a maturação sináptica. Além disto, o mecanismo do *pruning* (poda neural), que ocorre fisiologicamente por apoptose de neurônios supranumerários em determinadas regiões cerebrais, parece ocorrer em virtude da redução do glutamato (VARGAS, 2009). Segundo o autor, achados como migração neuronal atípica, diminuição de conexões sinápticas e perda neuronal na esquizofrenia, provavelmente, se relacionam a disfunções do sistema glutamatérgico. A poda neural parece ser maior em pacientes com esquizofrenia.

De acordo com Catts et. al (2013), a maioria das sinapses glutamatérgicas excitatórias, envolvidas nos processos de aprendizagem, encontram-se em dendritos espinhais pós-sinápticos, com sinapses contendo tanto receptores glutamatérgicos ionotrópicos quanto receptores glutamatérgicos metabotrópicos. O receptor glutamatérgico que parece estar envolvido na esquizofrenia é, entretanto, o NMDA, um tipo de receptor ionotrópico, heterotetramérico, com sub-unidades NR1, NR2 (A-D) e NR3 (A-B), que assumem um

importante papel na regulação do fluxo de cálcio para dentro e para fora das células e são responsáveis pela potenciação e depressão a longo-prazo.

Algumas alterações na expressão dos receptores NMDA parecem estar presentes na esquizofrenia. Foi demonstrado recentemente uma diminuição da proteína NR1 no córtex pré-frontal de pacientes com esquizofrenia, além de expressão diminuída de RNAm de subunidades NR1 e NR2C. Outro estudo, realizado pelo grupo de Meador-Woodruff, descreveu um significativo aumento de RNAm de receptores NR3A, sugerindo que os receptores NMDA estão em um estado mais imaturo na esquizofrenia, uma vez que, no “cérebro adulto”, há um aumento de NR1 e uma diminuição de NR3A. Além disto, expressões aumentadas de NR3A podem interferir com a plasticidade sináptica cortical apropriada à idade (CATTS et. al, 2013). Estes pesquisadores afirmam que a eliminação da expressão interneuronal de receptores NMDA maduros na vida pós-natal, mas anterior à fase da “adolescência”, resulta em um fenótipo semelhante à esquizofrenia em camundongos, sugerindo que o transtorno pode se caracterizar por um funcionamento neural imaturo, expresso, por exemplo, pela redução de NR1s e aumento de NR3As.

O sistema de neurotransmissão glutamatérgica apresenta uma íntima relação com o sistema neurotransmissor gabaérgico. O glutamato pode atuar como ativador dos receptores NMDA situados em neurônios gabaérgicos que, por sua vez, mantém um tônus inibitório sobre as vias excitatórias glutamatérgicas corticais e sub-corticais, especialmente, no sistema límbico (VARGAS, 2009). O autor afirma que o antagonismo dos receptores NMDA neste circuito neural diminui a inibição gabaérgica sobre essas vias excitatórias, resultando em uma hiper-estimulação córtico-límbica.

#### 2.1.4.2 Sistema gabaérgico

A principal via de neurotransmissão inibitória é a via gabaérgica, mediada pelo ácido gama amino-butírico (GABA), o qual se liga aos receptores gabaérgicos (GABA-A e GABA-B), promovendo uma hiperpolarização de neurônios adultos, mas uma despolarização de neurônios jovens. O GABA é sintetizado por duas enzimas: a GAD65 (GAD2) e a GAD67 (GAD1) (CATTS et. al, 2013).

Algumas alterações nas vias gabaérgicas vêm sendo descritas na esquizofrenia, como por exemplo, um déficit nos interneurônios corticais inibitórios em várias regiões corticais, incluindo o córtex pré-frontal dorso-lateral (*dorsolateral pre-frontal córtex* - DLPFC),

relacionado a reduções consistentes na expressão da GAD67. Além disto, alguns estudos têm mostrado um aumento na expressão da subunidade alfa-2 dos receptores GABA-A no DLPFC de pacientes com esquizofrenia, mais especificamente, nos segmentos iniciais dos axônios (CATTS et. al, 2013). Este achado tem sido frequentemente replicado, mas não encontrado em todos os estudos. Contrariamente, dados mais robustos têm mostrado uma expressão diminuída das subunidades alfa-1 e alfa-5 dos receptores GABA-A, no DLPFC de pacientes com esquizofrenia. Estas mudanças nas subunidades GABA-A corroboram a hipótese de que o córtex cerebral na esquizofrenia se encontra em um estado mais imaturo, uma vez que, no neurodesenvolvimento considerado normal, o esperado seria encontrar um aumento da subunidade alfa-1 GABA-A e uma diminuição na expressão da sub-unidade alfa-2 dos receptores gabaérgicos GABA-A, no cérebro adulto (CATTS et. al, 2013).

#### 2.1.4.3 Sistema dopaminérgico

O sistema de neurotransmissão dopaminérgico não pode ser considerado nem excitatório, como o sistema glutamatérgico, nem inibitório, como o sistema gabaérgico, mas sim, um sistema modulador, sendo ora inibitório, ora excitatório. As principais projeções dopaminérgicas podem ser divididas em nigroestriatal, mesolímbica e mesocortical.

De acordo com Vargas (2009), a hipótese dopaminérgica da esquizofrenia teve seu início com a observação de que a anfetamina, um agonista dopaminérgico, podia levar à indução de sintomas psicóticos em pessoas saudáveis. Outro dado que corrobora esta hipótese é o fato de que as drogas anti-psicóticas bloqueiam receptores pós-sinápticos dopaminérgicos, o que resulta em diminuição dos sintomas positivos, especialmente, quando o bloqueio se dá sobre receptores D2, como ocorre com os chamados neurolépticos atípicos, que têm uma afinidade maior com estes receptores que os neurolépticos típicos.

Com os novos estudos relacionados às hipóteses neurodesenvolvimentais na esquizofrenia, tem havido uma mudança paradigmática com relação ao papel da via dopaminérgica na fisiopatologia do transtorno. À luz dos achados mais recentes das pesquisas neurodesenvolvimentais e epigenéticas neste campo, Howes e Kapur (2009) propõem uma nova hipótese vinculada à dopamina na dimensão da explicação etiológica do transtorno. Os autores a denominam de “hipótese dopaminérgica da esquizofrenia - versão III, a trilha final comum” (HOWES e KAPUR, 2009, p. 549). Segundo estes, a versão I corresponde à hipótese tradicional, de que a esquizofrenia seria o resultado de uma hiperdopaminergia; a versão II

consiste em uma redefinição da primeira, sendo a patologia compreendida como secundária a uma hiperdopaminergia sub-cortical e uma hipodopaminergia pré-frontal. Como os receptores dopaminérgicos D2 estão localizados principalmente em regiões sub-corticais, como o corpo estriado e o núcleo *acumbens*, a hipótese é que a hiperatividade dopaminérgica esteja localizada na região mesolímbica (VARGAS, 2009); na versão III, proposta por Howes e Kapur (2009), haveria uma ligação entre os fatores de risco genéticos e ambientais e uma função dopaminérgica estriatal pré-sináptica aumentada. Deste modo, todos estes fatores combinados produziriam uma perturbação neurodesenvolvimental, que culminaria em uma disfunção dopaminérgica estriatal, a qual seria a “trilha final comum” do transtorno, responsável pelos sintomas psicóticos da síndrome esquizofrênica.

Outra região cerebral sensível às ações da dopamina e implicada na esquizofrenia é o córtex pré-frontal dorso-lateral. Esta área está diretamente relacionada ao funcionamento executivo, como a memória de trabalho, o controle cognitivo e o raciocínio, que se encontram alterados na esquizofrenia.

Como estas funções cognitivas mudam com o tempo, é importante considerar as mudanças que ocorrem nos receptores dopaminérgicos com o amadurecimento humano. Os receptores dopaminérgicos corticais podem ser divididos em duas categorias distintas: receptores “como D2” (D2 e D4) e receptores “como D1” (D1 e D5). A expressão dos receptores D2, D4 e D5 mostram um padrão predominante de mudança desenvolvimental, com altos níveis de expressão na infância, declinando com o passar do tempo. O D1, por outro lado, apresenta um padrão de expressão oposto aos demais receptores dopaminérgicos, mostrando níveis mais elevados de proteínas e RNAm D1 no córtex humano maduro (CATTS et. al, 2013). Este receptor, possivelmente, ocupa um importante papel na aquisição de novas habilidades cognitivas.

Estes diferentes tipos de receptores mostram importantes diferenças também com relação ao padrão de estimulação eletroquímica. Estudos eletrofisiológicos, por exemplo, mostram que em neurônios corticais piramidais, o agonismo de “receptores como D1” tem um padrão excitatório, portanto, aumentando a ação do NMDA. Por outro lado, o agonismo de “receptores como D2” apresenta um padrão inibitório, atenuando as respostas glutamatérgicas (CATTS et. al., 2013).

Partindo da hipótese de que o córtex cerebral na esquizofrenia encontra-se em um estado mais ou menos semelhante ao córtex imaturo, é de se esperar que o padrão de expressão dos receptores dopaminérgicos seja inverso àquele encontrado no

neurodesenvolvimento considerado saudável. Entretanto, estudos investigando a expressão de RNAm dos 5 receptores dopaminérgicos não encontraram mudança na expressão dos receptores D3, D4 e D5 no DLPFC de pacientes com esquizofrenia. Por outro lado, vários estudos têm mostrado uma diminuição na expressão do receptor D1 – provavelmente relacionada a alterações na função executiva – e um aumento na expressão de receptores D2 no DLPFC, em conformidade, portanto, com a hipótese do “córtex imaturo” no transtorno (CATTS et. al., 2013).

#### 2.1.4.4 Sistema endocanabinoide

O sistema endocanabinoide vem sendo postulado recentemente como mais um sistema de neurotransmissão que pode ter influência na fisiopatologia da esquizofrenia. Os pesquisadores Ferretjans et. al (2012) realizaram um estudo de revisão sistemática da literatura com a finalidade de rever as evidências (até 2012) acerca do envolvimento do sistema endocanabinoide no transtorno, enfocando sobre: a relação entre polimorfismos no gene CNR1 - gene responsável pela codificação do receptor canabinoide CB1 - e a esquizofrenia; alterações nas expressões dos receptores canabinoides em regiões cerebrais relacionadas aos transtorno, como o PFC; e sobre os níveis plasmáticos e no líquido de endocanabinoides, tanto em pacientes com esquizofrenia quanto em controles saudáveis. Foi feita uma revisão sistemática utilizando a base de dados *Pubmed* e encontrado um total de 90 artigos, dos quais 22 foram selecionados e mais 9 adicionados a partir de referências destes mesmos artigos encontrados.

Nos estudos que avaliaram a relação entre polimorfismos no gene CNR1 e a esquizofrenia, alguns deles encontraram associação negativa, como o estudo realizado por Tsai et. al, com 127 pacientes chineses com esquizofrenia e 146 controles saudáveis, enquanto outros estudos encontraram uma associação positiva. Ujike et. al realizaram um estudo comparando 242 pacientes (entre esquizofrenia paranoide e hebefrênica) com 296 controles em uma população japonesa, com relação a um polimorfismo de tripla repetição no gene CNR1 (AAT). Os resultados mostraram uma diferença na frequência alélica dos indivíduos com hebefrenia com relação aos controles – frequência mais alta para o alelo AAT 9 e mais baixa para o alelo AAT 17. Em outro estudo, Chavarría Siles et. al compararam 244 pacientes com esquizofrenia, sem sub-tipo de classificação, e 66 pacientes com esquizofrenia hebefrênica. Os resultados não mostraram nenhuma associação entre o polimorfismo AATn e

os pacientes com esquizofrenia em geral, mas semelhantemente ao estudo de Ujike et. al, no sub-tipo hebefrênico, houve uma frequência mais baixa para o alelo AAT 10. Estes dados apontam para a heterogeneidade fisiopatológica da esquizofrenia, sugerindo que variações genômicas no gene CNR1 pode contribuir para a patogênese de subtipos específicos do transtorno (FERRETJANS et. al, 2012).

Com relação às variações na expressão de receptores canabinoides em determinadas regiões cerebrais implicadas na esquizofrenia, Dean et. al (apud FERRETJANS et. al, 2012) investigaram diferenças nos níveis de um agonista de receptores canabinoides CB1 no DLPFC, no caudado-putâmen e no hipocampo de 14 pacientes com esquizofrenia e 14 controles. Os resultados mostraram um aumento na densidade de receptores CB1 no DLPFC do grupo-experimental; resultado este que não se relaciona ao consumo de *cannabis*.

Outro aspecto do envolvimento do sistema endocanabinoide na esquizofrenia investigado por Ferretjans et. al (2012) foi os níveis séricos e no líquido de endocanabinoides tanto em pacientes com esquizofrenia quanto em controles saudáveis.

Dos estudos avaliados, quatro deles mediram os níveis de endocanabinoides, como o AEA, o OEA e o PEA, no líquido. Leweke et. al dosaram níveis de AEA e PEA em 10 pacientes com esquizofrenia e 11 controles e encontraram um aumento nos níveis do endocanabinoide AEA no grupo-experimental (FERRETJANS et. al, 2012). Em outro estudo, Giuffrida et. al mediram os níveis de OEA, PEA e AEA em quatro grupos distintos: 47 pacientes com primeiro episódio não tratado de esquizofrenia paranoide; 71 pacientes com esquizofrenia paranoide tratados com neurolépticos, típicos e atípicos; 22 pacientes com transtorno de humor e 13 pacientes com síndrome demencial. Os resultados mostraram aumento de AEA e diminuição de PEA no primeiro grupo. Todos os endocanabinoides se mostraram aumentados no grupo de pacientes com esquizofrenia paranoide medicados com neurolépticos atípicos. Nos pacientes com esquizofrenia tratados com antipsicóticos típicos, naqueles pacientes com transtornos de humor e com síndrome demencial, não houve diferença nos níveis de AEA com relação ao grupo-controle (FERRETJANS et. al, 2012). Um resultado interessante deste estudo foi uma correlação negativa entre os níveis de AEA no líquido de pacientes com esquizofrenia e a presença de sintomas psicóticos, o que sugere que o endocanabinoide AEA pode representar uma resposta moduladora à hiperdopaminergia, característica dos sintomas positivos na esquizofrenia (FERRETJANS et. al, 2012).

Os autores concluíram o estudo de meta-análise realizado com a indicação de que uma disfunção do sistema endocanabinoide tem sido descrita na esquizofrenia, mas que os



resultados não são totalmente conclusivos e que mais estudos são necessários para que melhor se possa definir o papel deste sistema de neurotransmissão no transtorno.

#### 2.1.5 Manifestações fenotípicas precoces que apontam para alterações neurodesenvolvimentais na esquizofrenia

Diversos estudos realizados atualmente têm apontado para alterações desenvolvimentais precoces na esquizofrenia. Estes estudos se voltam para manifestações fenotípicas precoces como, por exemplo, déficits cognitivos, distúrbios do desenvolvimento motor, distúrbios da linguagem, da atenção, que são encontradas proporcionalmente mais em crianças que mais tarde desenvolvem um quadro esquizofrênico que em grupos-controle. Tais alterações desenvolvimentais precoces também ajudam a corroborar a hipótese neurodesenvolvimental da esquizofrenia.

Nicolson et. al (2000) avaliaram a relação entre anormalidades desenvolvimentais pré-mórbidas como déficits sociais, motores e de linguagem, e três fatores de risco para a esquizofrenia - carga familiar para transtornos do espectro esquizofrênico, disfunção em movimentos oculares de familiares e complicações obstétricas - em um estudo de coorte envolvendo 49 pacientes com esquizofrenia de início na infância. Eles encontraram que metade dos pacientes apresentava anormalidades desenvolvimentais em cada um dos domínios avaliados. Pacientes com déficits de linguagem e fala pré-mórbida tiveram, por exemplo, escores mais altos para carga familiar para transtornos do espectro esquizofrênico e mais complicações obstétricas. Além disto, seus parentes tiveram mais alterações nos movimentos oculares de seguimento suave que os indivíduos com déficits nos outros dois domínios. Anormalidades motoras pré-mórbidas foram encontradas mais em meninos, mas não houve diferença quanto ao gênero com relação aos déficits de linguagem e sociais. Não houve também relação significativa entre as anormalidades pré-mórbidas motoras e sociais e os fatores de risco associados. Os pesquisadores concluíram que déficits desenvolvimentais são comuns na esquizofrenia de aparecimento na infância e que as taxas dos três fatores de risco avaliados foram aumentadas para pacientes com déficits de linguagem e fala, sugerindo que, a fisiopatologia da esquizofrenia, possivelmente envolve o desenvolvimento anormal de regiões cerebrais relacionadas à linguagem.

Em outro estudo, Margari et. al (2011) avaliaram a relação entre anormalidades desenvolvimentais na infância e a “esquizofrenia de início precoce” (early onset

schizophrenia - EOS) e de início muito precoce (very early onset schizophrenia -VEOS). Encontraram que anormalidades desenvolvimentais estavam presentes em 65% dos indivíduos com EOS e/ou VEOS. As áreas mais comumente envolvidas foram o rendimento escolar, presente em 46% dos casos, assim como as disfunções nas habilidades relacionais. Distúrbios no desenvolvimento de habilidades de linguagem assim como enurese foram observados em 31% dos casos. Nenhum problema de habilidades motoras foi registrado.

Welham et. al (2009) realizaram um estudo de meta-análise, avaliando trabalhos sobre coorte de nascimentos na população geral, nos quais os dados eram coletados prospectivamente desde o nascimento e a infância, buscando-se identificar a esquizofrenia ou transtornos relacionados como resultado. Foram identificados 11 estudos de coorte de nascimento em sete países diferentes, que avaliaram a relação entre alterações desenvolvimentais precoces e o aparecimento de esquizofrenia na vida adulta. Houve uma evidência consistente de que, crianças que mais tarde desenvolvem esquizofrenia, apresentam distúrbios comportamentais e psicopatológicos, além de déficits motores, intelectuais e de linguagem precoces.

.Algumas considerações, com relação aos estudos apresentados acerca das hipóteses neurodesenvolvimentais da esquizofrenia, devem ser feitas para a prática psiquiátrica, destacando-se seus alcances e limites. Por um lado, estes estudos abrem a possibilidade futura de pesquisa de medicamentos para alvos específicos no processo neurodesenvolvimental, que atuem, por exemplo, como neuroprotetores, estimulando a neuroplasticidade e a neurogênese bem como o aumento de neurotrofinas específicas, com importantes consequências para a terapêutica da esquizofrenia e até mesmo para a prevenção do transtorno. Por outro, os estudos não são ainda conclusivos e uma replicação consistente dos mesmos é extremamente problemática em função do número de variáveis envolvidas. A concentração plasmática ou líquórica de uma neurotrofina, por exemplo, pode estar diminuída em um grupo específico de pacientes com esquizofrenia e não estar em outro, sendo muitas vezes, difícil estabelecer uma separação entre grupo-experimental e grupo-controle. A heterogeneidade fenotípica da esquizofrenia é outro fator complicador. Por estas razões, tem sido tão difícil o estabelecimento de marcadores biológicos específicos para transtornos complexos, como a esquizofrenia e outros transtornos mentais.

A perspectiva multinível adotada reconhece a importância do reducionismo metodológico nos estudos relacionados à neurobiologia da esquizofrenia, que se voltam especificamente para a abordagem do nível biológico do transtorno, uma vez que este tipo de

reducionismo tem contribuído consideravelmente para os avanços na compreensão da fisiopatologia do transtorno, possibilitando que novos alvos terapêuticos sejam vislumbrados. Entretanto, a perspectiva adotada defende que os discursos fisicalistas próprios destes estudos devem ser articulados com descrições voltadas para outros níveis da síndrome esquizofrênica, rejeitando qualquer tipo de reducionismo ontológico.

## 2.2 Fatores de risco genéticos e ambientais para a esquizofrenia

Nesta seção do capítulo 2, será abordada a estreita relação entre o campo da biologia e a epidemiologia, através dos estudos relacionados aos fatores de risco para a esquizofrenia, como fatores de risco genéticos e fatores de risco ambientais; estes últimos divididos em fatores de risco biológicos e fatores de risco psicossociais. Os fatores de risco genéticos e ambientais para a esquizofrenia parecem resultar nas perturbações do neurodesenvolvimento encontradas no transtorno.

Vários dados corroboram a hipótese de que há um importante componente genético na esquizofrenia, como por exemplo, o fato da concordância em gêmeos monozigóticos ser em torno de 45 a 50%, e a concordância em gêmeos dizigóticos em torno de 15%, que é a mesma para outros irmãos.

Entretanto, outros dados apontam para uma contribuição de fatores ambientais na gênese do transtorno. Se a esquizofrenia fosse completamente causada por fatores genéticos, as taxas de concordância entre gêmeos monozigóticos deveriam girar em torno de 100%. Como as taxas correspondem a aproximadamente 45% a 50%, constata-se que os fatores genéticos não são a única causa e que se trata de uma condição de causalidade múltipla. Além disto, o padrão de transmissão genética na esquizofrenia não corresponde a um padrão de herança mendeliano. Trata-se de uma doença multigênica, com grupamentos poligenéticos envolvidos e variações alélicas em inúmeros *loci* distribuídos na população, sendo necessária talvez, a combinação de vários destes *loci* para tornar o indivíduo susceptível a desenvolver o transtorno.

Outro dado relevante é que os diversos genes variam com relação ao seu grau de penetrância (*penetrance*) (relação direta entre um gene específico e o fenótipo), a qual depende da interação ente um determinado alelo e o restante do genoma bem como com fatores ambientais. Por exemplo, um indivíduo pode herdar um grupo de genes que “programam” o crescimento da estatura, mas sem uma nutrição adequada pode jamais atingir

a estatura previamente esperada. Portanto, a discordância em gêmeos monozigóticos na esquizofrenia pode ser, em parte, explicada pela reduzida penetrância do genótipo, o que tem sido confirmado pela observação de que há um risco aumentado para esquizofrenia entre os descendentes de gêmeos não acometidos de pares monozigóticos discordantes (ROTH et. al, 2009). De tal modo, como em outras doenças poligênicas, tal como o diabetes e a hipertensão, a maioria das formas de esquizofrenia parece requerer não somente o acúmulo de vários distúrbios genéticos como também as ações de fatores desenvolvimentais e ambientais. “Para se compreender a esquizofrenia, será essencial aprender como os vários genes se combinam para predispor um indivíduo à doença e determinar como o ambiente influencia a expressão destes genes” (KANDEL, 1998, p. 463, tradução do autor).

Roth et. al (2009) relatam que estudos epidemiológicos mostram que há uma complexa combinação entre fatores genéticos e fatores ambientais na gênese da esquizofrenia. De acordo com os autores, pode-se constatar que fatores de risco isolados, tanto genéticos quanto ambientais, geralmente não são suficientes para o desencadeamento do transtorno, sendo necessária uma combinação entre diversos destes fatores.

Com o intuito de se estabelecer uma separação entre fatores de risco genéticos e fatores de risco ambientais, tem-se realizado os chamados estudos de adoção. Wender et. al (apud, ROTH et. al, 2009) compararam as taxas de esquizofrenia entre dois grupos de indivíduos adotados. O primeiro grupo constituído por indivíduos adotados com pais biológicos esquizofrênicos, mas criados por pais adotivos “normais” e o segundo grupo constituído por indivíduos adotados com pais biológicos “normais” e criados por pais adotivos diagnosticados com esquizofrenia após o processo de adoção. Os pesquisadores encontraram que as taxas de esquizofrenia dos indivíduos adotados foram de 18,8% no primeiro grupo e de 10,7% no segundo. Isto mostra que tanto contatos genéticos quanto ambientais com esquizofrenia constituem um fator de risco para a síndrome, embora sugira que os fatores de risco ambientais tenham um impacto menor que os fatores de risco genéticos, dificilmente tendo uma *odds ratio* acima de 2 (ROTH et. al, 2009).

Uma das questões mais intrigantes relacionadas ao padrão de herança da esquizofrenia é o fato da prevalência do transtorno permanecer praticamente inalterada ao longo de mais de um século, a despeito da condição ser associada com um decréscimo da fertilidade, devido às suas características sociais e comportamentais. Seria esperado, tratando-se de um transtorno genético, que os genes relacionados à síndrome fossem pouco a pouco sendo eliminados da população. É o chamado paradoxo etiológico ou paradoxo darwiniano (DIAS e RODRIGUES,

2010; GEJMAN et. al, 2010). Algumas hipóteses têm sido levantadas para tentar dar conta do paradoxo. Uma delas é que os parentes de indivíduos com esquizofrenia poderiam ter um aumento compensatório na fertilidade. No entanto, pesquisas com grandes amostras não confirmam tal hipótese. Outra é que o fenótipo clínico teria uma pobre correlação com o genótipo subjacente e que as variáveis endofenotípicas - como características estruturais e funcionais da rede neural - constituiriam um melhor indicador dos efeitos dos genes subjacentes que os fenótipos clínicos. Entretanto, duas objeções podem ser feitas a esta hipótese. A primeira é que os estudos epidemiológicos e genéticos relacionados à esquizofrenia se baseiam no fenótipo clínico e outra é que não há nenhuma evidência empírica que mostre que os endofenótipos sejam mais herdáveis que os fenótipos clínicos (GEJMAN et. al, 2010). Uma das hipóteses mais plausíveis para dar conta do paradoxo é que haveria uma alta taxa de mutação, o que poderia ser justificado, por exemplo, por um dos fatores de risco para o transtorno: a idade parental avançada. Além disto, pode haver ainda uma seleção de mutações-poligênicas onde as mutações ainda precisam ser extintas, como muitas mutações antigas com efeitos individuais moderados que são removidas lentamente da população e mutações recentes mais raras, mas de grande impacto (alta penetrância), que não tiveram tempo suficiente ainda para diminuir ao longo das gerações (GEJMAN et. al, 2010).

Discutir-se-ão inicialmente os fatores de risco genéticos para a esquizofrenia e posteriormente os fatores de risco ambientais. Levar-se-á em consideração, obviamente, o fato de que os fatores genéticos têm um peso significativamente maior na etiologia do transtorno que os fatores ambientais.

### 2.2.1 Fatores de risco genéticos para a esquizofrenia

A etiologia da esquizofrenia não é bem conhecida até os dias atuais em função justamente da complexidade do transtorno. Sabe-se, entretanto, que se trata de um transtorno genético complexo, de padrão poligênico, não mendeliano, cuja taxa de hereditabilidade gira em torno de 80% (GEJMAN et. al, 2010; NEED et. al, 2009). Hereditabilidade diz respeito à causa gênica da variação da doença em uma determinada população (GEJMAN et. al, 2010) ou à variação fenotípica que pode ser atribuída ao genótipo. É obtida subtraindo-se a taxa de concordância em gêmeos monozigóticos pela taxa de concordância em gêmeos dizigóticos, multiplicando o resultado por dois. Nos transtornos genéticos complexos, acredita-se que

muitos genes estejam envolvidos, cada um deles conferindo um pequeno efeito sobre o fenótipo. As evidências correntes sugerem que os transtornos complexos não resultam de funções anormais de genes individuais, mas de uma disfunção de toda a rede molecular, o que pode ser definido como um transtorno do sistema; além disto, o espectro de frequência de mutações nestes casos parece envolver uma mistura de mutações raras e comuns (GEJMAN et al, 2010). O fato de se tratar de um transtorno genético não significa que não haja a participação de fatores ambientais na gênese da esquizofrenia, tanto de fatores ambientais biológicos quanto psicossociais. Talvez um termo mais apropriado então fosse transtorno predominantemente genético, uma vez que tudo indica que haja a participação de fatores ambientais na sua causação. Entretanto, a participação destes fatores parece ser relativamente pequena.

Dentre os estudos sobre fatores de risco genéticos para a esquizofrenia, pode-se distinguir dois tipos diferentes de abordagem: os estudos de ligação, utilizados principalmente para doenças de herança monogênica ou oligogênica, nas quais um ou alguns poucos genes são responsáveis pelo aparecimento da afecção. Tais estudos visam a identificação de *loci* possivelmente responsáveis pela expressão fenotípica e se referem ao fato de que dois *loci* gênicos, situados no mesmo cromossomo e muito próximos um do outro, tendem a ser herdados conjuntamente (ligados) (VALLADA FILHO e SAMAIA, 2000). Dentre os estudos de ligação na esquizofrenia, encontram-se os estudos de genes candidatos, que buscam estabelecer uma correlação do transtorno com genes específicos, além dos estudos que procuram por determinadas variantes genéticas estruturais como deleções ou duplicações em *loci* específicos. Cerca de 800 genes foram testados para associação com a esquizofrenia, o que torna a condição uma das mais estudadas através de um estudo de gene candidato. Nenhum destes estudos, entretanto, pode ser considerado definitivamente conclusivo, uma vez que os dados obtidos com amostras menores não se replicam em estudos maiores (GEJMAN et al, 2010). Outro tipo de estudos são os estudos de associação, utilizados principalmente para doenças de herança poligênica e que visam a identificação de um *locus* de susceptibilidade que aumenta a chance do indivíduo manifestar o fenótipo, mas não garante que este será expresso. Busca-se, por meio de estudos controlados casos-controle, estabelecer se há uma associação significativa entre os indivíduos afetados (casos) e uma determinada variação gênica. A vantagem destes estudos é que eles possibilitam a detecção de genes que apresentam efeitos discretos ou moderados na expressão de uma determinada doença ou fenótipo (VALLADA FILHO e SAMAIA, 2000). Um dos principais estudos de associação

utilizados na esquizofrenia são os estudos de associação genômica completa - *Genome-Wide Association Studies* (GWAS), que efetuam um estudo mais completo do genoma, avaliando todos os genes e a maioria das regiões intergênicas, buscando identificar tanto SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms* - polimorfismos de nucleotídeos únicos) quanto CNVs (*Copy Number Variants* – variantes de números de cópias, como deleções ou duplicações em determinadas regiões cromossômicas). Eles podem ser definidos como estudos genéticos complexos, por levarem em conta um grande número de variáveis - genéticas – que, combinadas entre si e com outras variáveis, - ambientais possivelmente - produzem um determinado resultado - a expressão fenotípica. Estes estudos parecem mais úteis à avaliação de fenótipos complexos. Eles tornaram-se possíveis graças ao *Human Genome Project* (Projeto Genoma Humano).

Os estudos de ligação e de associação devem ser compreendidos como complementares, cada qual contribuindo com suas particularidades. Deve-se sempre ter em mente a importância de reconhecer os alcances e limites dos mesmos.

Apresentar-se-ão inicialmente os GWASs e posteriormente os estudos de ligação, com alguns dos principais genes candidatos para a esquizofrenia. No final desta seção sobre os fatores de risco genéticos, será discutida brevemente a sobreposição genética da esquizofrenia com o autismo e com o transtorno bipolar.

#### 2.2.1.1 Estudos de associação genômica completa - GWAS

Need et. al (2009) realizaram uma revisão dos estudos de associação genômica completa (GWAS) feitos para a esquizofrenia, utilizados tanto para a detecção de SNPs quanto de CNVs. Os autores avaliaram cinco estudos que buscavam a identificação de SNPs associadas com a esquizofrenia. O primeiro estudo utilizou uma pequena amostra com 178 casos e 144 controles, todos os participantes se reconhecendo como caucasianos, recrutados nos EUA; houve a associação de uma SNP na região pseudoautossômica do cromossomo Y. O segundo estudo utilizou uma amostra de 600 casos e 2771 controles, todos judeus, e nenhuma associação significativa de “genoma completo” foi encontrada, embora tenha sido relatado um forte efeito de uma SNP no gene RELN, em mulheres apenas. O terceiro estudo com amostra de 574 casos de esquizofrenia e 605 indivíduos não afetados, todos recrutados na Bulgária, não encontrou nenhuma associação significativa. Outro estudo com 738 casos e 733 controles (dentre eles, 30% de afro-americanos, 56% de americanos-“europeus” e 14% de outras etnias)

não encontrou nenhuma evidência para o envolvimento de SNPs comuns na esquizofrenia. O quinto estudo incluiu 479 casos comparados a 2937 controles replicando as SNPs “*tops*” em outros dois estudos, respectivamente com 1664 casos e 3541 controles e 6666 casos e 7897 controles. Estes estudos encontraram uma associação em três *loci* cromossômicos, sendo um deles na região do gene ZNF804A e os outros dois em regiões intergênicas (NEED et. al, 2009).

Os autores descreveram ainda quatro estudos de associação genômica completa para CNVs “grandes”. Dois destes estudos mostraram que deleções e duplicações raras e extensas (maiores que 100kb), que perturbam o funcionamento gênico, foram significativamente mais comuns em casos de esquizofrenia que em controles. Outro trabalho mostrou que de *novo* CNVs foram oito vezes mais frequentes em casos esporádicos de esquizofrenia que em casos “familiares” (que acometem indivíduos em uma mesma família) ou em indivíduos não afetados. Stefansson et. al (apud NEED et. al, 2009) realizaram uma avaliação para “*de novo*” CNVs com 4718 casos e 41201 controles, enfocando o estudo sobre três CNVs recorrentes localizadas nas regiões cromossômicas 1q21.1, 15q11.2 e 15q13.3. Dois desses *loci* cromossômicos foram também relatados como fatores de risco para a esquizofrenia pelo *International Schizophrenia Consortium* (NEED et. al, 2009, TAM et. Al, 2009) relatam também deleções recorrentes relacionadas à esquizofrenia nos mesmos *loci* citados anteriormente, além de CNVs recorrentes no *locus* do gene neurexin 1, região 2 p16.3.

Estes trabalhos têm sugerido que variantes comuns parecem ser menos relevantes para a esquizofrenia que variantes raras e com efeitos altamente penetrantes. No entanto, os GWASs parecem apresentar consideráveis limitações para detectar SNPs comuns. Além disto, a despeito dos significativos efeitos de CNVs raras e altamente penetrantes, não há evidências ainda que apontem para a contribuição de CNVs comuns enquanto um fator de risco para a esquizofrenia (NEED et. al, 2009).

Need et. al (2009) realizaram um estudo GWAS para investigar os efeitos de SNPs comuns e CNVs raras e comuns sobre o risco para a esquizofrenia. Os resultados mostraram que não houve nenhuma associação definitiva entre SNPs comuns e esquizofrenia, embora SNPs no gene ADAMTSL3 tenham sido fortemente associadas. Com relação às CNVs comuns, nenhuma evidência foi encontrada também. No entanto, muitas destas variantes não podem ser detectadas pelo método utilizado. Em concordância com os estudos descritos anteriormente, foi encontrada forte evidência de que uma parcela dos casos de esquizofrenia se deve a variantes estruturais raras e de alta penetrância. O mecanismo como estas variantes



atuam predispondo o indivíduo à esquizofrenia parece ser menos devido à alteração estrutural e mais devido à perturbação da função gênica. Foram replicadas, a partir de estudos prévios, algumas CNVs em determinadas regiões gênicas, como aquelas que afetam o gene APBA2 bem como a região ao seu redor. Novas regiões foram também implicadas no risco para a esquizofrenia, como uma ampla deleção no cromossomo 16p13.11-p12.4, a qual também corresponde a um importante fator de risco para outras condições neuropsiquiátricas. Isto complexifica ainda mais os estudos dos transtornos psiquiátricos no campo da biologia molecular, uma vez que pacientes que apresentam uma mesma condição, como os indivíduos com esquizofrenia, podem ter diferentes marcadores genéticos enquanto indivíduos com diferentes expressões fenotípicas podem apresentar um genótipo mais ou menos semelhante (NEED et.al, 2009).

Algumas limitações podem ser encontradas nos estudos de associação genômica completa, o que leva à dificuldade em se encontrar associações genéticas convincentes, em muitos ensaios. Dentre estas limitações - a qual vale para outros tipos de estudos também, como os de identificação de genes-candidatos - está o fato de que a esquizofrenia não parece ser uma condição homogênea e sim um grupo de várias síndromes geneticamente heterogêneas, classificadas juntas em função da sobreposição de determinados sintomas. Outra limitação inerente aos GWASs diz respeito ao tamanho das amostras utilizadas, o que impossibilita, muitas vezes, a detecção de polimorfismos comuns de pequeno efeito (NEED et. al, 2009).

Há a necessidade de que estudos longitudinais, de grande amostra, sejam realizados, inclusive, investigando a possibilidade de que variantes comuns possam exercer seus efeitos através da interação com outras variantes genéticas, por meio da *epistasia*; além disto, deve-se também investigar as fortes relações existentes entre os fatores de risco genéticos e o ambiente - *epigênese*. Deve-se procurar distinguir a presença de efeitos em subgrupos de pacientes bem como a presença de pequenos efeitos comuns a todos os pacientes, detalhando melhor a relação entre o genótipo subjacente e os sintomas próprios de cada subgrupo, medidas de cognição e características endofenotípicas.

#### 2.2.1.2 Estudos de ligação

Estes estudos buscam a identificação de genes candidatos e de variações cromossômicas estruturais associadas a uma determinada patologia, como deleções,

duplicações, translocações ou inversões, identificando um gene ou um *loci* cromossômico específico associado a uma determinada condição. Eles são mais indicados para o estudo de doenças genéticas simples. No caso de transtornos complexos, como é o caso da esquizofrenia, estes devem ser compreendidos como complementares aos estudos de associação genômica, uma vez que buscam identificar genes ou regiões intergênicas que terão que ser replicados nos GWASs.

Serão apresentados a seguir, alguns dos genes candidatos mais comumente associados à esquizofrenia, encontrados nos estudos de ligação, como os genes DISC1, COMT, NRG1, o Disbinidina-1 (DNTBP1) (Greenwood, Light, Swerdlow, Radant e Braff, 2012; Schaffner, 2008). Além disto, apresentar-se-á ainda um gene pouco descrito nos estudos de ligação, o gene p250GAP, envolvido no sistema de transmissão glutamatérgica. Não nos cabe neste trabalho, entretanto, uma descrição extensa dos vários genes considerados candidatos para a esquizofrenia (cerca de mais de 100), o que nos desviaria do foco central da tese.

O DISC1 vem sendo identificado como um dos genes candidatos para a esquizofrenia e outros transtornos mentais maiores devido a uma translocação cromossômica que resulta em uma mutilação do *c-terminal* do gene (*c-terminal truncation*) (Maher e LoTurco, 2012). Estudos têm apontado que o DISC1 induz à síntese de uma rede de proteínas DISC1, que apresentam uma variedade de funções no desenvolvimento neural, e que o bloqueio da transcrição gênica por meio do RNAi (RNAinterferente, que inibe a ação do RNAm) em modelos de camundongos transgênicos, durante o desenvolvimento hipocampal e neocortical precoce, resulta na interrupção da neurogênese, da migração neuronal e em uma alteração da arborização dendrítica e da densidade espinhal (MAHER e LOTURCO, 2012). Os pesquisadores mencionados realizaram um estudo com camundongos modificados geneticamente, bloqueando parcialmente o gene DISC1, por meio do RNAi, que dificulta a transcrição gênica. Eles encontraram resultados semelhantes àqueles previamente descritos. Uma das evidências aponta para a participação do DISC1 na regulação da liberação de glutamato em terminais pré-sinápticos e que o DISC1 mutilado (*truncated*) altera esta regulação. Além disto, a expressão do DISC1 mutilado, no estudo realizado pelos autores, resultou em vários fenótipos e endofenótipos relacionados à esquizofrenia, como ventrículos laterais aumentados, diminuição nos níveis de dopamina cortical e anormalidades comportamentais. Maher e LoTurco (2012) afirmam ainda que não apenas o DISC1 mutilado é relevante para a esquizofrenia, mas também diversas variantes do DISC1, as quais têm uma expressão aumentada em pacientes com esquizofrenia.

O gene da catecol-O-metil transferase (COMT) é um dos importantes genes candidatos para a esquizofrenia, uma vez que ele codifica uma enzima – a qual lhe confere o nome – responsável pela metabolização da dopamina, neurotransmissor-chave de um dos principais sistemas de neurotransmissão envolvidos na fisiopatologia do transtorno. Um polimorfismo do gene – Val(158)Met se relaciona a uma disfunção do lobo frontal (Schaffner, 2008). Além disto, uma deleção cromossômica no gene COMT, associada à síndrome facial velocardial, aumenta por si, só o risco para esquizofrenia (Schaffner, 2008).

Embora, os mecanismos com os quais o gene COMT está envolvido, o torna um candidato plausível para a esquizofrenia, as evidências empíricas que suportam esta hipótese são fracas e inconsistentes, algumas mesmo demonstrando resultados negativos (SCHAFFNER, 2008).

O gene neuroregulina-1 (NRG1) foi encontrado por Stefansson et. al (2002, *apud* SCHAFFNER, 2008) no cromossomo 8p21-22. Este gene produz uma substância que afeta o desenvolvimento e crescimento neuronal, bem como de células da glia, além de afetar a transmissão glutamatérgica e outras. O NRG1 está envolvido no processo de mielinização cerebral e postula-se que ele seja regulado por um receptor celular pós-sináptico, o ErbB3/4 (SCHAFFNER, 2008). O efeito do NRG1 parece ser pequeno. Contudo, em determinadas etnias, ele pode aumentar consideravelmente, sendo da ordem de aproximadamente 10% na população islandesa (SCHAFFNER, 2008).

O DTNBP1 foi descrito por Straub et. al, em 2002, sendo encontrado na região cromossômica 6p22-24, que havia sido previamente vinculada à esquizofrenia em um estudo de família realizado na Irlanda. A associação deste gene com a esquizofrenia foi confirmada também em estudos subsequentes: um na Alemanha e outro em um estudo combinado Irlanda-Gales. Estudos mais recentes mostram 11 associações positivas e 3 associações negativas (SCHAFFNER, 2008). Trata-se de um gene que representa fator de risco em populações brancas e “hispanicas”, mas não para os afro-americanos.

O sítio de ação do gene não é bem conhecido, mas parece que ele age tanto sobre neurônios pré-sinápticos quanto em neurônios pós-sinápticos, afetando a liberação ou o metabolismo do glutamato, possivelmente, interagindo com receptores NMDA. Estudos mostram significativa heterogeneidade alélica no *locus* DNTBP1 e há evidências de que este gene pode exercer seus efeitos sobre determinadas regiões reguladoras gênicas, estando envolvido, portanto, em mecanismos de regulação gene-gene (SCHAFFNER, 2008).

Ohi et. al (2012) realizaram um estudo para verificar uma possível associação entre o gene p250GAP e a esquizofrenia e traços de personalidade esquizotípica. Este gene está envolvido direta ou indiretamente na sinalização glutamatérgica através dos receptores NMDA (OHI et. al, 2012). Uma hipofunção destes receptores parece estar implicada na fisiopatologia da esquizofrenia, uma vez que antagonistas NMDA, como a fenilciclidina e a *Ketamina*, mimetizam sintomas do transtorno em indivíduos sem a síndrome e exacerbam sintomas em pacientes com esquizofrenia (OHI et. al, 2012). Os pesquisadores avaliaram oito polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) para o gene p250GAP, em 431 pacientes com esquizofrenia e 572 controles saudáveis. Eles encontraram uma associação estatisticamente significativa para apenas um polimorfismo - o rs2298599 (genótipo A/A) - que esteve presente em 18% dos pacientes com esquizofrenia e em 9% dos indivíduos do grupo-controle. Não houve diferença significativa entre os dois grupos para os alelos heterozigóticos do polimorfismo (genótipo A/G). Além disto, o estudo avaliou a associação entre o genótipo de risco A/A – rs2298599 – e traços de personalidade esquizotípica, em indivíduos do grupo-controle, através do Questionário de Personalidade Esquizotípica (*Schizotypal Personality Questionnaire* – SPQ), levando-se em consideração três dimensões da personalidade esquizotípica: cognitivo-perceptual; interpessoal e desorganização. O resultado mostrou que os indivíduos “saudáveis” com o genótipo de risco A/A – rs2298599 – tiveram escores mais elevados para traços esquizotípicos, especialmente na dimensão interpessoal, que os indivíduos com genótipos de não-risco (A/G ou G/G). Os autores concluíram que a variante genética A/A no gene p250GAP aumenta a susceptibilidade não apenas para a esquizofrenia como também para traços de personalidade esquizotípica, sendo o p250GAP, portanto, um possível novo gene candidato para a esquizofrenia.

Vale notar que o polimorfismo rs2298599, no gene p250GAP, representa uma variante genômica comum e de baixa penetrância, uma vez que aparece em 9% dos indivíduos do grupo-controle. Além disto, neste mesmo grupo, ela aumenta o risco para traços esquizotípicos, especialmente no plano interpessoal, o que nos leva a pensar na complexidade dos fatores - como interações gene-gene e/ou interações gene-ambiente - envolvidos na passagem dos traços de personalidade esquizotípica para o quadro esquizofrênico.

### 2.2.1.3 Sobreposição genotípica com o autismo

Tanto o autismo quanto a esquizofrenia vêm sendo cada vez mais reconhecidos, recentemente, como transtornos do neurodesenvolvimento. Alguns estudos recentes têm apontado para uma possível sobreposição genética entre as duas condições (MORENO-DE-LUCA et. al, 2010). Apesar da variabilidade etiológica e fenotípica encontrada nos dois transtornos, algumas variantes estruturais em comum têm sido identificadas. As novas tecnologias, que possibilitam o estudo de matrizes citogenômicas, têm mostrado a presença de CNVs recorrentes na esquizofrenia e no espectro autístico, incluindo, deleções nas regiões 1q21, 3q29, 15q13.3 e 22q11.2 bem como duplicações em 16p11.2 e 16p13.1 (MORENO-DE-LUCA et. al, 2010). No entanto, nenhuma das mutações e CNVs encontradas aparecem em mais de 1 a 2% dos casos, o que aponta a heterogeneidade genética de ambos os transtornos. Uma maneira de lidar com esta heterogeneidade é analisar subgrupos de indivíduos com CNVs recorrentes, que se sobrepõem, para desta maneira, estabelecer correlações mais precisas entre o genótipo e o fenótipo. Embora raras, estas variantes genômicas podem ser utilizadas como ferramentas valiosas para a descoberta de novos genes candidatos e mecanismos moleculares compartilhados, que podem prover uma melhor compreensão da fisiopatologia de alguns transtornos neurodesenvolvimentais (MORENO-DE-LUCA et. al, 2010).

Moreno-De-Luca et. al (2010) realizaram um estudo multicêntrico objetivando detectar uma deleção recorrente na região 17q12 em pacientes com esquizofrenia e com autismo. Esta deleção ocorre onde se situa o gene HNF1B (*hepatocyte nuclear factor 1 homeobox B*), responsável pela síndrome dos cistos renais e diabetes, e possivelmente relacionado à patogênese dos transtornos referidos.

Os pesquisadores avaliaram amostras de diferentes fontes, como o Consórcio *Standard International para Matrizes Citogenômicas (International Standards for Cytogenomic Arrays (ISCA) Consortium)*, o *SGENEC Consortium*, o *deCodeGenetics*, *GAIN* e o *GeneSTAR*. As amostras foram divididas em: casos de transtornos do espectro autístico; alterações desenvolvimentais, como déficits cognitivos e atrasos de linguagem; pacientes com esquizofrenia; e indivíduos do grupo-controle. Uma das amostras foram "*discovery sample*", oriundas do ISCA, e todas as outras amostras foram de *follow-up*, oriundas das demais fontes citadas. Eles utilizaram análises de matrizes citogenômicas de genoma completo objetivando identificar CNVs patogênicas, a partir do ISCA, uma colaboração internacional entre diversos

laboratórios clínicos que têm como propósito standardizar testagem de matrizes citogenômicas e facilitar o compartilhamento de dados. Foram analisados dados de sete laboratórios ISCA, sendo testados 15749 pacientes com transtorno do espectro autístico (*autistic spectrum disorders* – ASD), atraso desenvolvimental e/ou deficiência intelectual e 4519 controles. Os resultados mostraram 18 casos com deleções 17q12 e nenhuma deleção no grupo-controle. Com relação aos estudos de *follow-up* com indivíduos com ASD e outros transtornos neurodesenvolvimentais, foram encontradas duas deleções 17q12 em 1182 casos e nenhuma em 38498 controles, em indivíduos chineses, japoneses, americanos, europeus, africanos e islandeses. Com relação às amostras *follow-up* de pacientes com esquizofrenia, obtidas tanto do *SGENEConsortium* em diversos países, como Dinamarca, Escócia, Reino Unido, Itália, Finlândia (duas amostras distintas A e B), Holanda, Alemanha, Noruega e Islândia, quanto do *GAIN*, com indivíduos americanos, africanos e europeus, foram avaliados 6340 casos e 43076 controles, sendo encontradas 4 deleções no grupo-experimental e nenhuma deleção no grupo-controle. Portanto, se combinarmos todas as amostras de seguimento (*follow-up*), incluindo, indivíduos com esquizofrenia, ASD, déficit cognitivo e atraso na linguagem expressiva, encontramos como resultado 6/7522 no grupo-experimental e 0/47929 no grupo-controle. Ainda se todas as amostras forem combinadas, tanto as de *follow-up* quanto a *discovery sample*, os resultados da pesquisa mostram 24 deleções 17q12 nos casos para um N total de 23271 e nenhuma deleção (0) nos controles para um N de 52448 (Moreno-De-Luca et. al, 2010). Portanto, embora rara, a deleção 17q12 tem alta penetrância tanto para o autismo quanto para a esquizofrenia, uma vez que não foi encontrada nenhuma deleção nos 52448 indivíduos do grupo controle.

Eles apontam para a relevância do dado de que a deleção 17q12 está entre as 10 deleções genômicas mais frequentemente encontradas em crianças com déficits neurodesenvolvimentais não explicados. O fato de a deleção 17q12 se relacionar tanto à esquizofrenia quanto aos ASDs sugere que uma perturbação dos processos nucleares do sistema nervoso central pode levar a uma ampla variedade de manifestações clínicas, cujo resultado final é provavelmente modulado pelo *background* genético do indivíduo bem como por interações gene-gene, além da interação com fatores ambientais. Um dos dados relevantes encontrados no estudo foram as múltiplas manifestações fenotípicas, além daquelas características do ASD, da esquizofrenia e de outros transtornos desenvolvimentais. Foram encontradas também macrocefalia, um fenótipo facial característico, malformações do sistema reprodutivo, como estenose uretral, além dos cistos renais e da diabetes mellitus, próprias da

síndrome dos cistos renais e diabetes, a qual se deve a uma mutação do gene HNF1B (MORENO-DE-LUCA et. al, 2010). Nenhum dos indivíduos com esta síndrome apresentou transtorno psiquiátrico ou neurocognitivo, o que sugere que um diferente gene situado dentro do intervalo deletado pode contribuir para estes quadros. A multiplicidade dos fenótipos encontrados aponta para uma síndrome de genes contíguos que vai além da síndrome dos cistos renais e diabetes. Isto implica que um dos 15 genes do intervalo deletado no cromossomo 17, provavelmente, apresenta um alto risco para transtornos psiquiátricos e/ou neurodesenvolvimentais, dentre os quais, o gene LHX1 aparece como um dos candidatos para explicar as perturbações do fenótipo neurocognitivo (MORENO-DE-LUCA et. al, 2010).

#### 2.2.1.4 Sobreposição genotípica com o transtorno bipolar

Alguns dados recentes têm apontado também para uma possível sobreposição genotípica entre a esquizofrenia e o transtorno bipolar, especialmente, com sintomas psicóticos. Estes dados vão contra a noção paradigmática denominada “dicotomia Kraepeliniana”, segundo a qual haveria uma divisão nítida entre os dois transtornos, no que era reconhecido como “psicoses funcionais”. Esta visão dicotômica vem servindo como referência para os manuais diagnósticos modernos, como o DSM e a CID.

De acordo com Craddock, O’Donovan e Owen (2006), há uma evidência crescente, sobretudo a partir dos estudos genéticos de ligação, que há, de fato, uma sobreposição genética entre a esquizofrenia e o transtorno bipolar. Os autores apresentam alguns estudos que mostram que alguns genes de susceptibilidade para a esquizofrenia também se relacionam com uma vulnerabilidade aumentada para o transtorno bipolar, como os genes COMT, BDNF, DTNBP1 (disbinidina), o DISC1 e o NRG1.

Na maioria dos casos, os estudos destes genes foram realizados, inicialmente, para a esquizofrenia e a evidência mais forte é para este fenótipo. Isto pode refletir, de fato, uma maior contribuição destes genes ao quadro esquizofrênico ou simplesmente apontar que mais recursos têm sido disponibilizados para o estudo da esquizofrenia (CRADDOCK et. al, 2006).

Uma translocação no gene DISC1 mostra fortes evidências em estudos de ligação para os fenótipos relacionados à esquizofrenia, ao transtorno bipolar e à depressão recorrente. A translocação, no cromossomo 1, envolve frequentemente tanto o DISC1 quanto o DISC2. Entretanto, um dado que deve ser considerado é o fato de que translocações frequentemente podem influenciar a expressão de genes vizinhos (CRADDOCK et. al, 2006). Ambos os genes,

assim como o NRG1, parecem exercer seus efeitos mais fortemente sobre quadros com sintomatologia mista, como no transtorno esquizoafetivo. O DTNBP1 parece predispor predominantemente à esquizofrenia e se restringir ao transtorno bipolar caracterizado por sintomas psicóticos. O gene COMT vem sendo estudado menos nos transtornos de humor e é provável também que um polimorfismo neste gene, envolvendo os aminoácidos valina e metionina, se relacione a uma susceptibilidade aumentada ao longo do espectro das psicoses. Por outro lado, o gene BDNF, que codifica o fator neurotrófico derivado do cérebro – neurotrofina implicada nos processos de neurogênese e neuroplasticidade, como visto anteriormente – parece ser mais fortemente associado com o transtorno bipolar (CRADDOCK et. al, 2006).

Estes achados podem ter importante impacto sobre os sistemas nosológicos vigentes, no sentido de contribuir para a superação da tradicional dicotomia kraepeliniana e para a reformulação das categorizações que envolvem a esquizofrenia e os transtornos de humor, de acordo com as evidências genéticas recentes. Entretanto, tais evidências necessitam ainda de dados mais robustos e conclusivos, mediante a replicação destes achados em um número maior de estudos.

A aplicação prática dos estudos sobre os fatores de risco genéticos para a esquizofrenia ainda deve ser pensada como uma possibilidade futura. Os dados mais consistentes até o momento dizem respeito às CNVs raras e de alta penetrância, que elevariam o risco para o desenvolvimento de um quadro esquizofrênico. No entanto, a detecção destas mutações genômicas não tem ainda um valor clínico na esquizofrenia. Os dados acerca dos genes candidatos para o transtorno são pouco conclusivos, não tendo ainda, uma aplicação prática. Assim como mostrado na seção anterior, sobre as hipóteses neurodesenvolvimentais, o número de variáveis envolvidas, a heterogeneidade fenotípica, além da própria heterogeneidade genotípica – por se tratar de um transtorno poligênico - são fatores complicadores para que o achado de uma variável específica, como uma mutação genômica, possa ter alguma aplicação prática na nosologia e clínica da esquizofrenia.

### 2.2.2 Fatores de risco ambientais para a esquizofrenia

Os recentes estudos epidemiológicos têm apontado para a contribuição de uma série de fatores de risco ambientais na etiopatogênese da esquizofrenia, tanto fatores de risco biológicos quanto fatores de risco psicossociais. Estes fatores correspondem a



aproximadamente 20% da causação do transtorno. Dentre os fatores de risco ambientais biológicos, desatacam-se: associação com o uso de *cannabis* e outras drogas; complicações peri-natais; influências ambientais pré-natais, como infecções pré-natais (estação do ano de nascimento), deficiência nutricional materna, idade parental avançada e incompatibilidade de fator Rh (VAN OS et. al, 2010; ARARIPE NETO et. al, 2007). Dentre os fatores de risco ambientais psicossociais recentemente descritos, encontram-se: crescimento em área urbanizada (também pode haver fatores biológicos presentes nesta variável); grupos minoritários; imigrantes; estresse materno pré-natal e traumas desenvolvimentais, como história de negligência e/ou abuso (físico, psicológico e/ou sexual) (VAN OS et. al, 2010).

Um dos dados que apontam para a participação de fatores ambientais na etiologia do transtorno, possivelmente por meio de mecanismos epigenéticos, é a concordância incompleta entre gêmeos monozigóticos. A complexidade da causação do transtorno é possivelmente aumentada pela participação de interações gene-gene, denominadas *epistasis*, além das presumidas interações gene-ambiente, através da *epigênese*.

#### 2.2.2.1 Fatores de risco ambientais biológicos

O principal dos fatores de risco ambientais biológicos que tem sido recorrentemente associado à esquizofrenia é, sem dúvida nenhuma, o uso de *cannabis sativa* na adolescência, em indivíduos vulneráveis.

Vários estudos recentes têm mostrado a associação entre o uso da *cannabis sativa* e esquizofrenia e outras síndromes psicóticas (HENQUET et. al, 2008; VAN OS et. al, 2010; CHADWICK et. al, 2013). Alguns outros estudos têm mostrado também que pacientes diagnosticados com transtornos psicóticos, incluindo a esquizofrenia, fazem mais uso de maconha que a população geral. Este uso é frequentemente associado com um aumento no número de recaídas dos sintomas psicóticos e com um funcionamento psicossocial mais pobre. Entretanto, o uso de *cannabis* por indivíduos com síndromes psicóticas parece estar associado à menor frequência de sintomas negativos e afetivos bem como a um aumento na frequência de afetos positivos, aceitação social e capacidade para lidar com afetos negativos (HENQUET et. al, 2008). Estes efeitos aparentemente positivos do uso da droga entre os indivíduos com síndromes psicóticas remetem à ideia de um possível uso da substância como uma automedicação. De tal forma, a associação clara entre esquizofrenia e outras psicoses e o uso

de maconha precisa ser definida se, de fato, o uso de *cannabis* é uma causa ou uma consequência dos sintomas psicóticos.

A primeira situação é melhor avaliada pelos estudos de interações gene-ambiente enquanto a segunda pelos estudos de correlações gene-ambiente (rGE), os quais enfocam sobre o modo como o genótipo contribui para a exposição a determinados fatores de risco ambientais. A maioria dos estudos, entretanto, tem apontado para uma associação entre o uso de *cannabis* e o aparecimento tardio de quadros psicóticos (HENQUET et. al, 2008). No estudo realizado por Arseneault et. al (apud HENQUET et. al, 2008), evidenciou-se que o uso de maconha em uma idade inferior a 15 anos foi associado com um maior risco de desenvolvimento de sintomas esquizofreniformes na idade adulta - por volta de 26 anos - que quando o uso da droga foi feito em uma idade maior que 15 anos. Isto aponta que a adolescência pode ser um período particularmente vulnerável para uma pessoa exposta à *cannabis*. Além disto, como apenas uma pequena fração dos indivíduos que usam maconha na adolescência desenvolvem sintomas psicóticos posteriormente, pode-se pensar que fatores de susceptibilidade individual estejam presentes.

Alguns trabalhos que investigam a associação entre uso de *cannabis* e psicose por rGE vêm sendo realizados. Em um deles, Ferdinand et. al (2005, apud HENQUET et. al, 2008) mostraram que sintomas psicóticos prodrômicos em crianças e adolescentes entre 4 e 16 anos de idade predisuseram ao uso tardio de maconha. Em outro estudo, de uma *coorte* germânica, incluindo, adolescentes e adultos jovens, não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre sintomas psicóticos subclínicos e o uso de *cannabis* 3 a 5 anos mais tarde (HENQUET et. al, 2008). No *Christchurch Healthy and Development Study*, um estudo de *coorte* britânica com 1055 crianças, dados sobre uso de *cannabis* e sintomas psicóticos foram coletados nas idades de 18, 21 e 25 anos. Os resultados mostraram que o uso da *cannabis* teve um efeito positivo e estatisticamente significativo sobre os sintomas psicóticos e que os sintomas psicóticos tiveram, na verdade, um efeito negativo e mesmo inibidor sobre o uso posterior de *cannabis* (HENQUET et. al, 2008).

Portanto, pode-se concluir, até o momento, que mecanismos de correlação gene-ambiente (rGE) são improváveis para explicar a associação entre o uso de maconha e sintomas psicóticos, uma vez que há apenas fracas evidências de que a predisposição genética para a psicose possa predizer o uso futuro de *cannabis*.

Ao contrário dos estudos rGE, os estudos de interações gene-ambiente (GEI) vêm apontando cada vez mais para uma correlação entre o uso de maconha e o aparecimento tardio

de sintomas psicóticos, em uma pequena parcela de indivíduos que fazem uso da droga, o que corrobora a hipótese de que haja uma predisposição genética neste grupo específico. Castle (2013) afirma, por exemplo, que a exposição à *cannabis* pode ser considerada um fator de risco causal para a esquizofrenia, que interage com outros componentes causais, mas que, ao mesmo tempo, este fator de risco não deve ser considerado nem uma condição necessária nem uma condição suficiente para a gênese do transtorno.

O estudo efetuado por Caspi et. al (apud HENQUET et. al, 2008) foi o primeiro a mostrar uma evidência direta em interações gene-ambiente (GEI) na relação *cannabis*-psicose, enfocando sobre um polimorfismo funcional no gene COMT, que envolve a substituição de um nucleotídeo metionina (*Met*) por outro Valina (*Val*), no códon 158, resultando em dois variantes alélicos comuns: o alelo *valina (val)* e o alelo *metionina (Met)*, associados respectivamente com alta e baixa atividade enzimática (HENQUET et. al, 2008). O gene COMT, que codifica a *catechol-O-methyltransferase* - enzima que inativa a dopamina, a norepinefrina e a epinefrina - tem um importante papel no bloqueio da dopamina no córtex pré-frontal. Desta forma, uma atividade enzimática COMT aumentada associada com o alelo *Val* possivelmente resulta na combinação de uma neurotransmissão dopaminérgica diminuída no córtex pré-frontal - associada com déficits na memória de trabalho, na atenção e no funcionamento executivo – e com níveis dopaminérgicos aumentados na região mesolímbica, relacionados à experiencição de delírios e alucinações (HENQUET et. al, 2008).

Revisões sistemáticas não têm mostrado evidência de associação entre o genótipo *COMTVal158Met* e esquizofrenia e/ou outros transtornos psicóticos. No entanto, no estudo realizado por Caspi et. al, foi encontrado que, para indivíduos homozigóticos para o alelo *Val*, o risco relativo de desenvolvimento de quadros psicóticos esquizofreniformes (na idade média de 26 anos) depois da exposição a *cannabis* durante a adolescência foi de 10.9, enquanto em indivíduos homozigóticos para o alelo *Met*, o risco foi de apenas 1.1. Não houve evidências, neste estudo, para rGE, uma vez que os indivíduos com genótipo *Val/Val* não foram mais propensos a começar o uso de *cannabis* mais precocemente e mais frequentemente que os carregadores do alelo *Met/Met* (HENQUET et. al, 2008). Em outro estudo acerca da relação entre o genótipo *COMTVAL158MET* e endofenótipos cognitivos para psicoses, Henquet et. al (apud Henquet et. al, 2008) realizaram um estudo placebo-controlado duplo-cego expondo indivíduos com síndrome psicótica e controles saudáveis a THC (*Delta-9 Tetrahydrocannabinol* – componente ativo da *cannabis*). Os resultados mostraram que o THC significativamente diminuiu as *performances* cognitivas de memória e atenção e que os

indivíduos com genótipo *Val/Val* foram significativamente mais sensíveis aos efeitos do THC que os indivíduos com genótipo *Val/Met* ou *Met/Met*. Neste ensaio também não houve evidência para rGE, uma vez que o genótipo *COMTVal158Met* por si só não esteve associado com déficits cognitivos nem com uma frequência maior de uso de *cannabis* ou mesmo com fazer parte do grupo experimental (HENQUET et. al, 2008).

A aplicação prática dos achados envolvendo os estudos que apontam para uma possível associação entre o uso de *cannabis* na adolescência e o aparecimento tardio de sintomas psicóticos é ainda muito limitada e questionável. Apesar de a maioria dos estudos apontar para esta direção, ainda é precipitado afirmar que há, de fato, esta associação. Ainda que os dados venham a ser conclusivos, o risco envolve apenas uma pequena parcela dos indivíduos expostos ao uso de *cannabis* na adolescência; aqueles que possuem o polimorfismo *Val158Met* no gene COMT. Neste caso, entraria em cena a controversa discussão sobre até que ponto vale a pena intervir em um grupo de indivíduos que apresenta um risco para um determinado transtorno. Um risco aumentado para uma patologia de forma alguma implica que o indivíduo necessariamente desenvolverá aquela patologia. A intervenção nestes casos aumenta consideravelmente a chamada medicalização<sup>20</sup> da vida, alvo de crítica de alguns pesquisadores do campo da sociologia médica e outras áreas das ciências humanas e sociais. A única informação que talvez pudesse ser útil, se confirmada esta associação, é a de que os indivíduos de um grupo específico têm um risco aumentado para desenvolver sintomas psicóticos após se submeterem ao uso de *cannabis* na adolescência, o que não quer dizer que estes indivíduos invariavelmente desenvolverão o quadro.

Outros fatores de risco ambientais biológicos descritos na esquizofrenia são os fatores pré e perinatais, como deficiência nutricional materna, incompatibilidade do fator Rh, toxoplasmose pré-natal, infecções bacterianas e virais, além de complicações obstétricas (VAN OS et. al, 2010). Entretanto, nestes casos, os dados são pouco conclusivos e não replicados em outros estudos.

---

<sup>20</sup>O processo da medicalização ocorre quando problemas não médicos, como problemas da vida, problemas sociais, problemas legais, são definidos em termos médicos, sendo utilizado um vocabulário médico para compreendê-los e uma intervenção médica para tratá-los (CONRAD, 1992; 2007; WILLIAMS e CALNAN, 1996). Os pesquisadores do campo das ciências humanas e sociais geralmente utilizam o termo sob uma perspectiva crítica.

### 2.2.2.2 Fatores de risco ambientais psicossociais

Uma ampla variedade de estudos recém-publicados tem mostrado uma relação entre o *status* de minoria étnica e de imigrante de “primeira” e “segunda geração” (filhos de imigrantes) com um risco aumentado para esquizofrenia (CORCORAN et. al, 2009; VAN OS et. al, 2010). A grande questão destes estudos é conseguir cada vez mais qualificar os dados obtidos para se chegar aos fatores que, de fato, contribuem causalmente para a associação. A possibilidade de um viés cultural ou de uma migração seletiva – isto é, migração de indivíduos predispostos à psicose – tem sido examinada, mas nenhum impacto sobre a associação tem sido demonstrado (VAN OS et. al, 2010).

A associação com grupos minoritários tem sido observada não só em imigrantes de primeira e segunda geração como também em minorias étnicas sem migração recente, o que indica que fatores relacionados à pré-migração ou à própria migração parecem improváveis para mediar os efeitos. Estudos realizados em diferentes países têm mostrado que os efeitos das minorias étnicas sobre as síndromes psicóticas dependem da densidade étnica da área na qual a pessoa está vivendo; deste modo, quanto maior a proporção do grupo étnico em uma determinada área, menor o risco de desenvolvimento de um quadro psicótico (VAN OS et. al, 2010). Estes achados sugerem que não é o fator “grupo minoritário étnico”, em si, que aumenta o risco para a esquizofrenia, mas a relação que o grupo minoritário estabelece com o ambiente social mais amplo. Os efeitos associados aos grupos étnicos minoritários possivelmente são “mediados pela adversidade social crônica e discriminações, resultando em um estado de marginalização social e de ‘anulação’ social (de uma experiência crônica de uma posição inferior e exclusão social)” (VAN OS et. al, 2010, p. 204, tradução do autor).

Corcoran et. al (2009) realizaram um estudo de *coorte* populacional em Israel, conhecido como *Jerusalem Perinatal Cohort*. Eles avaliaram a incidência de esquizofrenia entre os filhos de imigrantes nascidos entre 1964 e 1976, com um N de 88829 indivíduos. Os países de nascimentos dos pais foram obtidos a partir dos certificados de nascimento e agrupados como: (1) Israel; (2) Ásia Ocidental; (3) Norte da África e (4) Europa e países industrializados. Destes indivíduos submetidos à pesquisa, 637 deram entrada em uma clínica de cuidado psiquiátrico até 1998 com diagnósticos relacionados à esquizofrenia. Os resultados mostraram que a incidência do transtorno não foi aumentada entre os imigrantes de segunda geração em nenhum grupo específico. Os pesquisadores discutem os achados comparando a *coorte* de Jerusalém com os estudos realizados em outros países, como Reino Unido, Holanda,

Dinamarca e Suécia. Em todos estes estudos, houve uma associação positiva entre imigrantes de primeira e segunda geração e risco aumentado para esquizofrenia. Um estudo anterior, também realizado em Israel, apontou uma associação positiva entre imigrantes oriundos da Etiópia e esquizofrenia. No Reino Unido, os imigrantes avaliados eram afro-caribenhos e na Holanda, oriundos de Marrocos e do Suriname (CORCORAN et. al, 2009). Um dado interessante foi obtido em uma meta-análise realizada com 18 estudos independentes de incidência populacional, a qual mostrou um risco relativo para esquizofrenia de imigrantes de segunda geração (4.5) maior que o risco relativo entre os imigrantes originais (2.7) (CORCORAN et. al, 2009). Isto pode ser explicado, em parte, pela chamada “síndrome da aculturação”, que se caracteriza por uma perda e/ou ausência/fraqueza de identidade cultural, que ocorre mais fortemente, sem dúvida nenhuma, entre os filhos de imigrantes.

Os autores responsáveis pela *coorte* discutem os dados estabelecendo as possíveis diferenças entre as experiências de imigração em Israel e aquelas da Europa. A hipótese mais plausível para explicar a incidência aumentada de esquizofrenia entre imigrantes de segunda geração é a causação social, incluindo fatores como classe social mais baixa, adversidade social, discriminação e a “aculturação”. No estudo de Jerusalém, entretanto, não houve uma incidência de esquizofrenia aumentada entre os imigrantes de classes sociais mais baixas, o que contraria a hipótese de que o *status* sócio-econômico seria um dos possíveis fatores primários para um efeito da imigração/etnicidade sobre a esquizofrenia. Os dados mais relevantes, encontrados por Corcoran et. al (2009), foram aqueles relacionados às questões de identidade cultural e às experiências de discriminação. Experiências de discriminação interpessoal e institucional têm sido associadas com um risco aumentado para psicoses e estudos ecológicos mostram uma associação entre o risco de esquizofrenia e o grau da discriminação experienciada (CORCORAN et. al, 2009). Desta maneira, Corcoran et. al (2009) argumentam que, embora em Israel, imigrantes norte-africanos de primeira e segunda geração também experienciam vivências de discriminação, elas são em um grau muito menor que aquelas vivenciadas pelos marroquinos na Holanda e pelos caribenhos no Reino Unido.

Outros fatores de risco psicossociais descritos para a esquizofrenia são: o crescimento em área urbanizada, estresse materno pré-natal e traumas desenvolvimentais, como negligência e abuso. Entretanto, os dados relacionados a estes fatores de risco são pouco conclusivos, principalmente, no que se refere ao estresse materno pré-natal e aos traumas desenvolvimentais (VAN OS et. al, 2010).

Diferentemente do que foi mostrado com relação à aplicação prática dos estudos sobre os fatores de risco ambientais biológicos para a esquizofrenia, ainda que os achados acerca dos fatores de risco psicossociais para o transtorno não sejam totalmente conclusivos, eles têm uma aplicação prática. Isto porque uma determinada adversidade psicossocial - como discriminação em grupos minoritários – independentemente de se correlacionar a um risco aumentado para esquizofrenia ou outro transtorno mental, por si só produz sofrimento, o que justifica, então, intervenções no sentido de combatê-las. A adoção de uma perspectiva multinível implica em descrições e em possíveis intervenções tanto sobre o micro quanto sobre o macronível. Esta perspectiva implica também na articulação entre uma dimensão epistêmica, científica, voltada para a descrição dos transtornos mentais em seus múltiplos níveis, e uma dimensão ética e política, voltada para a prática psiquiátrica, e que a dimensão teórica do campo somente se justifica por sua dimensão prática.

### 2.3 Mecanismos epigenéticos na esquizofrenia

Os mecanismos epigenéticos mediam efeitos causais de fatores de risco ambientais, contribuindo, provavelmente, para as perturbações do neurodesenvolvimento na esquizofrenia.

Mecanismos epigenéticos podem ser compreendidos como mecanismos que atuam sobre o genoma, produzindo modificações nos padrões de regulação da expressão gênica. Estes mecanismos podem mediar tanto sinais oriundos do ambiente interno, no qual a célula se encontra, quanto sinais oriundos do ambiente externo, no qual o organismo se encontra. Deste modo, parece que mecanismos epigenéticos possibilitam a um organismo responder ao ambiente através de mudanças na expressão gênica. Células de um organismo multicelular são geneticamente homogêneas, mas estrutural e funcionalmente heterogêneas devido à expressão diferencial dos genes. Muitas destas diferenças na expressão gênica ocorrem durante o desenvolvimento e são subsequentemente transmitidas através da mitose, produzindo alterações genômicas estáveis e duradouras por meio dos mecanismos epigenéticos envolvidos (JAENISCH e BIRD, 2003).

De acordo com os autores referidos, o termo “epigenético” literalmente significa “genética convencional externa”, sendo utilizado atualmente para descrever o estudo das alterações estáveis na expressão gênica que ocorrem durante o desenvolvimento e a proliferação celular. Este termo substitui seu uso inicial, que se referia à “*epigênese*” e

significava a “interpretação do genótipo durante o desenvolvimento que resultava em um dado fenótipo” (JAENISCH e BIRD, 2003, p. 245, tradução do autor).

Kandel (1998) afirma que normalmente há uma visão errônea acerca da função gênica, fundamentada, sobretudo, em duas principais más concepções: a primeira consiste no pensamento de que os processos biológicos, como os processos cerebrais, são estritamente determinados por genes, e a segunda consiste na ideia de que a única função dos genes é a transmissão da informação hereditária de uma geração a outra. Ao contrário, o autor afirma que os genes têm duas funções básicas. Uma delas diz respeito à sua função padrão – “*template function*” (KANDEL, 1998, p. 461, tradução do autor) - a qual é exercida por cada gene em cada célula do corpo, incluindo os gametas. É justamente esta função que é responsável pela transmissão da carga genética de uma geração à outra – função de transmissão – e parece, segundo o autor, não ser regulada pela experiência social. Kandel (1998) afirma que esta função pode ser alterada somente por mutações, as quais são raras e frequentemente aleatórias, e encontra-se além do controle individual ou social. A segunda importante função dos genes consiste em sua função de transcrição – “*transcriptional function*” (KANDEL, 1998, p. 461, tradução do autor). Esta função diz respeito à habilidade do gene para dirigir a produção de uma determinada proteína em uma determinada célula, para determinar a estrutura, a função e outras características biológicas das células nas quais determinados genes são expressos. Esta função é altamente regulada e responsiva aos fatores ambientais. A transcrição de um gene corresponde à sua expressão. Embora praticamente todas as células do corpo contêm todos os genes de um organismo, estima-se que, em cada célula, apenas 10 a 20% dos genes são expressos (ou transcritos). Todo o restante de genes é reprimido. Uma célula hepática, por exemplo, se diferencia de uma célula cerebral pelo fato de cada uma destas expressarem um grupo particular da população total de genes (KANDEL, 1998).

Um gene consiste de duas regiões: uma região de codificação (*coding*), que codifica o RNA mensageiro (RNAm), o qual por sua vez, codifica uma proteína específica; e uma região reguladora (*regulatory*), que encontra-se em meio à região de codificação e é composta por dois elementos de DNA – o elemento promotor (*promoter*), um sítio no qual a enzima RNAPolimerase “lê” e transcreve a região de codificação do DNA em RNAm, e o elemento “*enhancer*”, que reconhece determinados sinais proteicos, os quais determinam em quais células e quando a região de codificação será transcrita pela RNAPolimerase.



Deste modo, um pequeno número de proteínas ou reguladores de transcrição, que se ligam a diferentes segmentos do elemento *enhancer*, determinam o quão frequentemente a RNAPolimerase se ligará ao elemento *promoter* e transcreeverá o gene. Estímulos internos e externos – passos no desenvolvimento cerebral, hormônios, estresse, aprendizagem e interação social – alteram a ligação dos reguladores de transcrição (*transcriptional regulators*) ao elemento *enhancer* e, deste modo, diferentes reguladores de transcrição são recrutados. Este aspecto da regulação gênica é, de certo modo, referido como uma regulação epigenética (KANDEL, 1998, p. 461, tradução do autor).

Portanto, o processo de regulação gênica é susceptível a influências ambientais, incluindo, influências sociais. O desenvolvimento, o estresse e a experiência social são todos fatores que podem alterar a expressão gênica por modificar a ligação dos reguladores de transcrição às diferentes regiões reguladoras dos genes. Em um dos princípios para um novo paradigma que Kandel (1998) propõe para o campo da psiquiatria, ele afirma que genes alterados não explicam, por si só, todas as características encontradas em um transtorno psiquiátrico maior, que não só combinações de genes contribuem para o desenvolvimento de um determinado comportamento, incluindo o comportamento social, mas também o próprio comportamento e fatores sociais podem, por meio de um mecanismo de *feedback*, exercer ações sobre o cérebro, modificando a expressão dos genes e, deste modo, a função das células neuronais. Desta maneira, presume-se que o aprendizado, incluindo aquele que resulta em comportamentos disfuncionais, produza alterações na expressão gênica. Pode-se dizer que o “*nurture*” é, em última instância, expresso como “*nature*” (KANDEL, 1998, p. 460). O autor propõe ainda que perguntemos o modo pelo qual processos biológicos cerebrais originam eventos mentais e de que modo fatores sociais modulam a estrutura biológica do cérebro e que, na tentativa de buscarmos compreender os transtornos psiquiátricos, devemos perguntar em que grau os processos biológicos subjacentes aos mesmos são determinados por fatores genéticos e desenvolvimentais e em que grau são determinados por fatores sócio-ambientais.

A maioria dos estudos recentes tem apontado para dois principais mecanismos moleculares envolvidos nos processos epigenéticos: a metilação de DNA e a modificação de histonas. Em 1975, foi proposto que a metilação de DNA poderia ser responsável pela manutenção estável de um padrão particular de expressão gênica por meio da divisão celular mitótica. Desde então, vários estudos corroboraram esta hipótese e a metilação de DNA é

agora reconhecida como um dos principais mecanismos que contribuem para a estabilidade dos estados de expressão gênica, na maioria das vezes, “silenciando” determinados genes.

Na metilação de DNA, três enzimas conhecidas como metiltransferase DNA (DNMTs) catalizam a adição de um grupo CH<sub>3</sub> às citosinas na posição 5 da pirimidina. Citosinas que são seguidas por uma guanina, os chamados sítios CpG, podem ser metilados. Estes sítios são geralmente encontrados nas regiões reguladoras dos genes – ilhas CpG – (ROTH et. al, 2009; RUTTEN e MILL, 2009).

Metilação de DNA em mamíferos é uma modificação pós-replicação que é predominantemente encontrada nas citosinas da sequência dinucleotídica CpG. A extensão da metilação de DNA muda de um modo orquestrado durante o desenvolvimento mamífero, iniciando com uma onda de desmetilação durante a clivagem, seguida por uma ampla *de novo metilação* após a implantação. Desmetilação é um processo ativo que priva o genoma paterno da metilação dentro de horas da fertilização; ao contrário, o genoma materno é apenas passivamente desmetilado durante as clivagens subsequentes. A extensão da metilação no genoma durante a gastrulação embrionária é alta devido a novas *de novo metilação*, mas tende a decair em tecidos específicos durante a diferenciação. *De novo metilação* ocorre raramente durante o desenvolvimento normal pós-gastrulação, mas é vista frequentemente em linhagens celulares *in vitro* e no câncer (JAENISCH e BIRD, 2003, p. 245, tradução do autor).

A metilação de DNA, de uma maneira geral, envolve o silenciamento, a longo prazo, da expressão gênica. Evidências apontam que a metilação de determinadas regiões gênicas levam à inibição da expressão enquanto a hipometilação do genoma induz à ativação prematura de muitos genes, como ocorre no sapo *xenopus laevis*, no qual a desmetilação induz a ativação gênica prematura (JAENISCH e BIRD, 2003). Entretanto, estudos recentes têm apontado para a relação entre a metilação de DNA e a ativação da transcrição gênica, quando este processo ocorre em uma região diferente da região reguladora *promoter* (sendo a metilação nesta região associada à compactação da cromatina e à supressão gênica) (RUTTEN e MILL, 2009).

Mecanismos epigenéticos mediados pela metilação/desmetilação de DNA podem ocorrer também em um período mais tardio no desenvolvimento, como por exemplo, nos casos de processos tumorais. A hipermetilação, por meio de *de novo metilação* de ilhas CpG, pode ter como possíveis conseqüências epigenéticas o silenciamento de genes supressores tumorais, silenciando genes que inibem a ativação do fator de crescimento. Por sua vez, a hipometilação pode funcionar como uma proteção epigenética ao desenvolvimento de tumores intestinais, uma vez que a desmetilação pode resultar na ativação gênica, inibindo o

silenciamento de genes supressores. Jaenisch e Bird (2003) afirmam que a hipermetilação de genes específicos tem sido observada em tecidos de indivíduos idosos e que, embora a metilação de ilhas CpG associada a muitos genes - como o IGF2 e o MYOD, que codificam receptores de estrogênios – é praticamente indetectável em indivíduos jovens, se torna progressivamente detectável com a idade em tecidos normais. Como a idade é um dos principais fatores de risco para o câncer, uma predisposição relacionada à idade à hipermetilação das ilhas CpG, que pode silenciar genes supressores tumorais, pode ser um dos fatores que poderia aumentar o risco de desenvolvimento de malignidades em alguns indivíduos (JAENISCH e BIRD, 2003).

Outro mecanismo que possivelmente media os processos epigenéticos são as modificações de histonas. No núcleo da célula, o DNA é envolto por um octógono de diferentes proteínas histonas (H2A, H2B, H3 e H4), sendo a H1 a proteína que liga as demais. Várias modificações das histonas podem ocorrer, particularmente, nos resíduos de aminoácidos da cauda da proteína. Tais modificações incluem a acetilação ou metilação da lisina, a *SUMOylation* e a *ubiquitinylation*, a metilação da arginina, a fosforilação da serina e a isomerização da prolina. Dependendo do resíduo de aminoácido modificado, diferentes efeitos sobre a transcrição gênica podem se efetuar. Geralmente, a acetilação está ligada com a ativação gênica enquanto a *SUMOylation* está associada à repressão gênica (ROTH et. al, 2009). Estes efeitos se operam através de alterações na estrutura da cromatina. Uma cromatina condensada (heterocromatina), na qual o DNA e as proteínas histonas estão compactados, bloqueia o acesso de fatores de transcrição ao DNA e conseqüentemente se associa a uma transcrição suprimida. Por outro lado, uma conformação aberta de cromatina (eucromatina) permite à maquinaria transcricional (*transcriptional*) das células acessar o DNA e promover a ativação gênica (RUTTEN e MILL, 2009). Entretanto, tal qual a metilação de DNA, a modificação de histonas é extremamente complexa e pode ser associada à ativação ou desativação dos genes dependendo da natureza das modificações (ROTH et. al, 2009).

Mecanismos epigenéticos podem mediar também a influência de fatores ambientais externos sobre a regulação da expressão gênica. Os estados epigenéticos parecem ser reversíveis, podendo ser mais ou menos estáveis, e podem ser modificados por fatores ambientais, os quais por sua vez, podem contribuir para o desenvolvimento de fenótipos “anormais”. Respostas fisiológicas normais a determinados estímulos ambientais também podem ser mediadas por mecanismos epigenéticos, como ocorre, por exemplo, na reação de vernalização de plantas que crescem em altas altitudes. Vernalização é uma resposta

quantitativa à exposição a baixa temperatura, que causa um florescimento precoce progressivo. Acredita-se que o gene *FLC* (*Flowering Locus C*) tenha um importante papel na resposta de vernalização e sua atividade é controlada tanto pela metilação do DNA quanto pela expressão do gene inibitório *VRN2*.

Outro fator ambiental possivelmente envolvido nos mecanismos de regulação da expressão gênica é a dieta. Suplementos dietéticos, por exemplo, como o folato e vitaminas, podem influenciar as taxas de manifestação de doenças e exercer significativos efeitos sobre a incidência de câncer de cólon. Taxas reduzidas de folato têm sido associadas com instabilidade genômica, defeitos do tubo neural e hipometilação genômica. Parece haver uma relação entre uma dieta deficiente em metil e câncer de fígado, que pode ser associada tanto à hipometilação quanto à expressão aumentada de oncogenes como o *c-ras*, *c-myc* e o *c-fos*. No entanto, não há evidência suficiente ainda que processos de desmetilação possam causar a expressão aumentada de oncogenes e mesmo que mudanças de metilação induzidas pela dieta possam resultar em uma expressão gênica alterada (JAENISCH e BIRD, 2003).

Evidências recentes têm apontado para a possibilidade de haver um padrão de herança não apenas genético, mas também epigenético na esquizofrenia. A hipótese consiste no fato de que os padrões alterados de metilação de DNA podem ser transmitidos de uma geração a outra por meio da meiose. A transmissão, por exemplo, de aspectos positivos do comportamento materno em ratos bem como de padrões de respostas ao estresse parece ser atribuída ao *status* de metilação da região promotora do gene dos receptores de glucocorticoides no hipocampo materno (ROTH et. al, 2009). Os autores afirmam que os mecanismos epigenéticos constituem uma das hipóteses moleculares mais atrativas no sentido de explicar as contribuições dos fatores ambientais na esquizofrenia.

Vários achados têm corroborado a hipótese de que processos epigenéticos mediam efeitos causais de fatores ambientais na esquizofrenia, sendo a metilação de DNA um dos possíveis principais mecanismos deste processo. Até recentemente, acreditava-se que os padrões de metilação de DNA eram processos eminentemente estáticos, como visto, por exemplo, na Síndrome de Rett e no retardo mental decorrente da Síndrome do X frágil, cujos resultados fenotípicos se devem à desregulação dos padrões de metilação do DNA, a qual ocorre muito precocemente no desenvolvimento e permanece estável ao longo da vida. Diferentemente destas síndromes, a esquizofrenia aparece mais tardiamente no desenvolvimento, geralmente durante ou após a adolescência e início da vida adulta. Deste modo, presume-se que se a metilação do DNA é um dos mecanismos que contribui para o

aparecimento do transtorno, provavelmente se trata de um processo dinâmico em algumas circunstâncias. Vários dados recentes têm apontado nesta direção, de que a metilação do DNA constitui um processo dinâmico e é susceptível a influências ambientais. Dentre eles, o fato de que foram observados níveis significativos de atividade enzimática DNMT em neurônios do Sistema Nervoso Central (SNC) de adultos e esta atividade enzimática é geralmente restrita ao processo de divisão celular, tendo seu mais alto nível de expressão durante o desenvolvimento precoce. Outros estudos mostram que o ambiente de cuidado pós-natal tem uma influência direta sobre os padrões de metilação de DNA de vários genes e que o estresse precoce (abuso ou negligência) pode levar a mudanças no *status* de metilação do gene BDNF. Além disso, a metilação de DNA parece ser plástica no SNC de adultos e parece se relacionar à indução da plasticidade sináptica e da formação de memória associativa (ROTH et. al, 2009).

Uma das evidências de que a metilação de DNA possui importante papel na fisiopatologia da esquizofrenia é o lugar que ela ocupa na disfunção de neurônios gabaérgicos própria do transtorno. Diversos estudos *post-mortem* têm encontrado reduções da expressão do gene RELN e GAD1 (tanto do RNAm quanto das proteínas) em neurônios gabaérgicos corticais e hipocámpais (ROTH et. al, 2009). O gene RELN codifica uma proteína da matriz extra-celular que é importante não só para o desenvolvimento neural e integridade sináptica como também para a plasticidade sináptica e comportamental no adulto. Este gene é expresso por neurônios gabaérgicos, que regulam neurônios glutamatérgicos vizinhos. O gene GAD1 codifica uma das enzimas que sintetizam o GABA a partir do glutamato, a GAD67. Uma “*down-regulation*” destes genes parece perturbar a neurotransmissão gabaérgica que, por sua vez, parece ser responsável por pelo menos algumas das características clínicas da esquizofrenia. O mecanismo de metilação de DNA parece contribuir para a “*down-regulation*” da atividade destes genes no transtorno. Há relatos de que tanto a DNMT1 quanto níveis de proteína e RNAm estão significativamente aumentados no córtex de indivíduos com esquizofrenia e que este aumento se correlaciona a uma diminuição da expressão dos genes RELN e GAD1 (ROTH et. al, 2009).

A disfunção nos genes mencionados anteriormente constitui apenas uma das inúmeras encontradas na esquizofrenia, não justificando isoladamente todas as alterações características do transtorno. Pesquisadores têm encontrado pelo menos 100 *loci* com metilação CpG alterada na esquizofrenia, incluindo vários outros genes relacionados ao sistema gabaérgico, como por exemplo: os genes do receptor glutamato (NR3B e GRIA2), os genes dos

transportadores de glutamato (VGLUT1 e 2) e o gene que codifica uma proteína que regula a produção de receptores GABA (MARLIN-1) (ROTH et. al 2009).

Mill et. al (*apud* RUTTEN e MILL, 2009) avaliaram o processo de metilação de DNA em aproximadamente 12000 regiões reguladoras de ilhas CpG do genoma, em tecido cerebral do córtex frontal de pacientes com esquizofrenia e transtorno bipolar, e identificaram mudanças epigenéticas em *loci* associadas com trilhas dos sistemas de neurotransmissão gabaérgico e glutamatérgico. Há várias evidências que associam o sistema glutamatérgico à psicose (ROTH et. al, 2009).

Outro possível mecanismo envolvido em processos epigenéticos, que provavelmente ocorre na esquizofrenia, é a modificação de histonas. Em um estudo *post-mortem* realizado, foi encontrado, em um pequeno tipo de amostras do córtex pré-frontal, significativamente mais cromatina aberta associada com a metilação de H3 (na arginina 17) em indivíduos com esquizofrenia que no grupo-controle. Outros achados apontam para a trimetilação alterada em H3 (lisina 4 e 17) e expressão aumentada de HDAC1 no córtex pré-frontal de pacientes esquizofrênicos (ROTH et. al, 2009). Uma hipótese emergente é, portanto, que modificações pós-translacionais de histonas podem alterar a estrutura da cromatina nas regiões gênicas promotoras e, conseqüentemente, controlar a transcrição de genes em resposta a fatores ambientais. Análises *pós-mortem* sugerem que a modificação de histonas pode contribuir para a regulação “aberrante” de genes associados com a esquizofrenia (ROTH et. al, 2009).

Algumas pesquisas em andamento têm apontado o valproato de sódio como uma droga que possivelmente atue sobre mecanismos de regulação da expressão gênica. Lipina et. al, 2012 realizaram um estudo no qual procuraram investigar se o tratamento com o ácido valpróico poderia prevenir anormalidades comportamentais, celulares, e a expressão gênica em camundongos mutantes para o gene DISC1 (DISC1-L100P) - um dos genes candidatos para a esquizofrenia. Estes camundongos apresentavam comportamentos semelhantes àqueles do transtorno com 12 semanas de vida, mas não com 8 semanas. Os resultados mostraram que o ácido valpróico preveniu a hiperatividade e o déficit na inibição de pré-pulso (IPP)<sup>21</sup> nos camundongos mutantes. Além disto, a elevação de lipocalina2 (transportador de pequenas moléculas como lipídios), pela mutação no DISC1, foi corrigida pelo valproato, assim como o aumento no número de células gliais na zona sub-ventricular de camundongos DISC1-L100P

---

<sup>21</sup>A IPP diz respeito a um estímulo fraco, geralmente auditivo, aplicado 10 a 200ms antes de um estímulo forte, também auditivo. O pulso leva a uma resposta de sobressalto, que é inibida ou reduzida pelo pré-pulso em todas as espécies de mamíferos testadas, incluindo, a humana. Na esquizofrenia, geralmente há um déficit nesta inibição e a resposta de sobressalto se mantém.

foi normalizado pelo uso do fármaco. Uma deleção genética da lipocalina2 normalizou o número de células gliais e os comportamentos anormais nos camundongos mutantes. Os pesquisadores concluíram o trabalho mostrando que o ácido valpróico pode ser uma importante droga na prevenção da esquizofrenia e de outros transtornos mentais maiores, por possivelmente, atuar sobre mecanismos de regulação da expressão gênica. Além disto, a lipocalina2 se torna um alvo potencial para a pesquisa de novas drogas voltadas para a intervenção precoce da esquizofrenia.

### 3 ABORDAGENS FENOMENOLÓGICAS E ANTROPOLÓGICAS DA ESQUIZOFRENIA NA CONTEMPORANEIDADE

Agrupar-se-ão, neste capítulo, as abordagens fenomenológicas e as abordagens antropológicas da esquizofrenia na contemporaneidade em virtude das inúmeras similaridades existentes entre elas, especialmente, no que se refere ao aspecto metodológico, e pela dialética estabelecida entre seus autores. Ambas valorizam a narrativa do sujeito sobre sua própria experiência, fundamentando-se, pois, na chamada perspectiva da primeira e segunda pessoa. As primeiras se debruçam sobre o estudo do nível fenomenal/subjetivo, tanto dos fenômenos considerados “normais” quanto daqueles patológicos, no caso, da psicopatologia, enquanto as segundas têm como objeto o estudo do nível cultural, das influências culturais sobre as diferentes atribuições de sentido acerca de determinados sintomas ou fenômenos.

De acordo com Serpa Jr. et. al (2007), há uma marcada distinção entre a perspectiva da primeira e segunda pessoa com relação à perspectiva da terceira pessoa. Segundo os autores, na perspectiva da terceira pessoa, o comportamento é tomado objetivamente e não há espaço para a subjetividade/intersubjetividade, para o vivido. O que se busca é a apreensão de fatos e estes são considerados atemporais e descontextualizados. Esta perspectiva fundamenta o que Kraus (2003, apud SERPA JR. et. al, 2007) denomina psicopatologia sintomatológica-criteriológica ou psicopatologia descritiva, que fundamenta os manuais de classificação atuais e se caracterizam por um tipo de psicopatologia representacionista, ou seja, fundamentada na noção de que há uma correspondência exata entre linguagem e mundo e, conseqüentemente, de que as categorias nosológicas são tipos naturais, que existem objetivamente no mundo externo, independentemente do observador e dos sentidos atribuídos pelo humano. Esta psicopatologia lida com sintomas e não com fenômenos, os quais são compreendidos isoladamente ou na relação com outros sintomas, independentemente do contexto e de forma atemporal.

Por outro lado, a “perspectiva da primeira pessoa diz respeito à experiência pré-reflexiva dos próprios estados mentais ou corporais”, à experiência “pura” e imediata, enquanto na perspectiva da segunda pessoa, há o “reconhecimento proposicional da experiência”, sendo ela “necessariamente reflexiva e intersubjetiva” (SERPA JR. et. al, 2007, p. 212-13). Ambas fundamentam a psicopatologia antropológica-fenomenológica (KRAUS, 2007), que lida com fenômenos e com a totalidade do corpo vivido, o qual é experienciado no



ciclo ação/percepção da relação do organismo vivo com o meio; totalidade esta passível de separação apenas gramatical, por meio da reflexão. Esta psicopatologia compreende a subjetividade em relação à alteridade, portanto, desde sempre como intersubjetividade, como sendo corporificada (*embodied*) e situada em contexto (*embedded*) (SERPA JR et. al, 2007). Além disto, segundo os autores, ela deve ser compreendida como complementar à psicopatologia descritiva e não como excludente.

Várias nomenclaturas são conferidas a estas abordagens, como fenomenologia psiquiátrica, psiquiatria fenomenológica, psiquiatria antropológica-fenomenológica, psicopatologia fenomenológica (WIGGINS e SCHWARTZ, 2007; SASS e PARNAS, 2007). Como afirmam Wiggins e Schwartz (2007), a psiquiatria antropológica-fenomenológica, a despeito de sua influência dos filósofos continentais, tem sido desenvolvida por uma variedade de psiquiatras, que se identificam como psiquiatras fenomenólogos, antropólogos ou ambos.

De acordo com a psiquiatria antropológica-fenomenológica, o paciente deve ser compreendido como inseparavelmente relacionado ao seu mundo, sempre devendo ser examinado a partir de uma relação. Esta ideia de relação remete à noção husserliana de intencionalidade, que representa a correlação entre o sujeito que experiencia e seu mundo experienciado. Deste modo, não é possível compreender o sujeito humano sem compreender o mundo como o sujeito o experiencia. Desde um ponto de vista antropológico, esta correlação entre o sujeito e seu mundo experienciado é chamada de “ser-no-mundo”. A separação por hífen nesta expressão ocorre para que a mesma seja compreendida como um todo unificado, composto de partes componentes que se relacionam umas às outras para constituir o todo (WIGGINS e SCHWARTZ, 2007). De acordo com Sass e Parnas (2007), o termo fenomenologia da psiquiatria fenomenológica se refere ao estudo da experiência vivida e de como as coisas se manifestam a nós através desta experiência.

Inicialmente, serão apresentadas as abordagens fenomenológicas e, em seguida, as abordagens antropológicas da esquizofrenia na contemporaneidade. Na parte final do capítulo, discutir-se-ão as implicações de ambas as abordagens para a clínica da esquizofrenia.

### **3.1 Abordagens fenomenológicas da esquizofrenia na contemporaneidade**

A expressão é utilizada no plural devido à multiplicidade das abordagens encontradas na atualidade que se voltam ao estudo das psicoses e, mais especificamente, da esquizofrenia.

Fenomenologia se refere à corrente filosófica desenvolvida por Edmund Husserl no final do século XIX e início do século XX, a partir dos trabalhos de Franz Brentano acerca da intencionalidade que, por sua vez, diz respeito ao fato de que qualquer ato mental deve se direcionar a um objeto; por exemplo, o ato de querer implica em querer algo; de pensar, em pensar algo e assim por diante. Husserl tomou então como objeto de estudo os fenômenos da consciência, afirmando que a principal característica desta era a intencionalidade, ou seja, que a consciência sempre se relacionava a um objeto, que consciência era sempre consciência de algo. O termo contemporaneidade faz alusão às abordagens fenomenológicas utilizadas atualmente, as quais se distinguem daquelas utilizadas em meados do século passado, período em que a fenomenologia, juntamente com a psicanálise, constituía o paradigma dominante no campo da psiquiatria; cenário diferente dos tempos atuais onde a fenomenologia ressurge no campo, embora de forma incipiente e marginal. Obviamente, as abordagens fenomenológicas contemporâneas apresentam características próprias e peculiaridades que as distinguem daquelas do século passado. Entretanto, ambas têm em comum o fato de se inspirarem em conceitos próprios da tradição fenomenológica, sobretudo, das tradições husserliana, heideggeriana e merleau-pontyana.

Alguns autores foram pioneiros em incorporar a fenomenologia ao campo da psiquiatria, dentre eles, destacam-se: Jaspers, Biswanger, Minkowski, Von Gebattel e Erwin Straus, sendo o primeiro o responsável pela introdução da fenomenologia ao domínio da psicopatologia.

As abordagens fenomenológicas apresentadas nesta tese são fortemente influenciadas pela filosofia continental, em especial, pelos trabalhos dos filósofos Husserl, Heidegger e Merleau-Ponty, bem como pelas obras de alguns dos expoentes da psiquiatria fenomenológica, como Ludwig Biswanger, Karl Jaspers, Eugène Minkowski, Blankenburg, dentre outros.

A fenomenologia se refere tanto aos modos como os objetos da consciência são dados na experiência (aspectos noemáticos husserlianos) quanto com a natureza dos atos da consciência, a partir do qual estes objetos são constituídos e formados (aspectos noéticos husserlianos) (SASS e PARNAS, 2007). Blankenburg (1980) define fenomenologia como uma ciência dos fenômenos aparentes, daquilo que é imediatamente dado à consciência e sua relação com o Logos implica que ele deve se tornar visível no próprio fenômeno. Sass e Parnas (2007) afirmam ainda que o que é relevante nesta abordagem é o estudo da dimensão subjetiva dos transtornos mentais e que o método mais apropriado para se efetuar este estudo é aquele da redução fenomenológica ou redução eidética, que se referem respectivamente à

suspensão das assunções ontológicas e do senso comum e à especificação das características invariantes do fenômeno em questão. Ainda de acordo com os autores, a psicopatologia fenomenológica lida não propriamente com as experiências do sujeito, mas com a representação destas experiências, construída a partir de gestos expressivos e relatos verbais, ou seja, lida com dados obtidos por meio da perspectiva da primeira e segunda pessoa.

Dentro das abordagens fenomenológicas, serão abordadas aquelas que enfatizam as alterações na dimensão da consciência pré-reflexiva de si. Inicialmente, será apresentada uma compreensão da esquizofrenia enquanto um transtorno da ipseidade, sobretudo, a partir dos trabalhos dos fenomenólogos contemporâneos Louis Sass e Joseph Parnas. Em seguida, abordar-se-á a esquizofrenia enquanto uma alteração do senso comum, a partir dos trabalhos do filósofo italiano Giovanni Stanghellini. Posteriormente, as concepções de Wiggins e Schwartz acerca das sínteses ativas e automáticas no transtorno. Na parte final desta seção, serão discutidas algumas considerações em Gallagher e Graham sobre as alterações do senso de propriedade e senso de agência do eu na esquizofrenia e abordagens fenomenológicas voltadas para a identificação precoce do transtorno.

### 3.1.1 Esquizofrenia como um transtorno da ipseidade

De acordo com Sass e Parnas (2007), a anormalidade nuclear da esquizofrenia é o transtorno da ipseidade. O termo *ipse* se origina do Latim e se refere a *self*, *itself*, enquanto o sufixo *ity* de *ipseity*, vem de *identity*; portanto, traduzindo literalmente, trata-se de uma perturbação da identidade do eu. Ipeidade pode ser compreendido ainda como um sentido crucial de existir como um sujeito da experiência, estando implícito em cada ato da consciência.

A alteração da ipseidade tem dois principais aspectos que devem ser vistos como complementares: o aspecto da hiper-reflexividade e o aspecto da autoafeição diminuída. Afeição aqui se refere ao processo de ser afetado por algo, pelo mundo.

Hiper-reflexividade se refere a um tipo de consciência de si exagerada, a uma tendência à objetificação, ou seja, a focar a atenção em torno de processos que seriam normalmente inabitados pela consciência ou experienciados como parte de si mesmo. Não se trata de um tipo de consciência reflexiva ou intelectual de si nem de uma consciência intensificada de algo que normalmente se encontra na dimensão consciente, como por exemplo, uma preocupação excessiva de um jovem com a própria aparência. Trata-se de uma

das alterações mais básicas da esquizofrenia, que ocorrem em um nível automático, sendo por isto mesmo, denominada hiper-reflexividade operativa, no sentido merleau-pontyano de intencionalidade operativa. Hiper-reflexividade operativa diz respeito à perturbação da consciência e da ação que ocorre em um nível automático, através de processos e fenômenos que normalmente permaneceriam no plano tácito da consciência e que, de alguma forma, passam a ser experienciados de um modo objetificado, ou seja, se tornam objeto da própria consciência. Como ilustrações, pode-se citar alguns atos que são realizados de forma automática, ou seja, não reflexiva e que passam a ser objetificados, quando, por exemplo, um paciente manifesta estranheza com relação a uma determinada parte do corpo e começa a pensar sobre aquela parte, como se a mesma não fizesse parte dele, como ocorre nos casos de despersonalização. Um dos exemplos referidos por Sass e Parnas (2007, p. 69-70, tradução do autor) é dado pelo escritor, Antonin Artaud, que se referia aos próprios membros como “imagens distantes e deslocadas”.

O conceito de autoafeição diminuída pode ser definido como um declínio no sentido passivamente ou automaticamente experienciado de existir como um sujeito unificado da consciência. Ambos os aspectos perturbados da ipseidade dizem respeito a uma perturbação do sentido pré-reflexivo normal de existir como o “ponto central da vida psíquica” (SASS e PARNAS, 2007, p. 69, tradução do autor) e são acompanhados por alterações na dimensão dos objetos constituídos no campo da consciência, representadas pela perda do aparato perceptual-conceitual. As perturbações da ipseidade - representadas pela hiper-reflexividade e pela autoafeição diminuída - e do aparato perceptual-conceitual caracterizam respectivamente alterações dos aspectos noéticos e noemáticos encontradas na esquizofrenia.

As alterações da ipseidade na esquizofrenia remetem a uma importante discussão das abordagens fenomenológicas contemporâneas, acerca do caráter estritamente descritivo ou explicativo destas. Este debate apareceu também na fenomenologia psiquiátrica do século XX, na qual havia uma fenomenologia puramente descritiva, como a de Minkowski e Jaspers, e outra voltada para a gênese dos fenômenos psicopatológicos, tendo em Biswanger seu principal expoente. Sass e Parnas (2007) afirmam que a identificação da fenomenologia com a dimensão puramente descritiva está longe de ser universalmente aceita entre os fenomenólogos. De acordo com os autores, o fundador da fenomenologia - Edmund Husserl - a apresentou inicialmente como uma abordagem estritamente descritiva, que excluía qualquer referência à gênese e à causação. No entanto, mais tarde Husserl adotou uma visão mais ambiciosa, defendendo a necessidade de suplementar a fenomenologia estática ou descritiva

com uma fenomenologia de um tipo genético ou constitutivo. O próprio filósofo utilizou o termo “fenomenologia explicatória ou fenomenologia da gênese regulada” (HUSSERL, 1999, apud SASS; PARNAS, 2007, p. 64, tradução do autor), que incluía o estudo sobre como os objetos e os modos de experiência mais complexos se constituíam a partir da síntese de experiências vividas ou processos mais básicos e mais simples. Husserl desenvolveu também o conceito de “causalidade motivacional”, que se distinguia da causalidade natural física (a qual envolve uma forma eficiente de causalidade). “Motivação, para Husserl, se refere à atitude e orientação do sujeito; (...) envolve o ponto de vista do sujeito bem como sua interpretação do mundo” (SASS e PARNAS, 2007, p. 65, tradução do autor).

Os autores se referem ainda a um dos pesquisadores expoentes do campo da psiquiatria fenomenológica – Eugène Minkowski – e à sua conceituação do *trouble générateur* da esquizofrenia, que corresponde à perda do contato vital com a realidade. Este aspecto possui um viés explicativo, pois deve ser compreendido como um fenômeno primário do ponto de vista etiopatogenético, a partir do qual é possível visualizar todos os “sintomas cardinais” do transtorno, não devendo ser este fenômeno compreendido como uma mera consequência de outras perturbações psíquicas.

Sass e Parnas (2007) propõem uma abordagem explicatória para a fenomenologia, apontando para a superação - já encontrada no Husserl tardio - da oposição estabelecida diltheyana entre compreensão/descrição e explicação. A partir desta fenomenologia explicatória, eles admitem a possibilidade da compreensibilidade dos fenômenos psicóticos, diferentemente do que foi defendido por Jaspers em sua abordagem estritamente descritiva. Deste modo, algumas ações ou crenças bizarras de indivíduos psicóticos, aparentemente incompreensíveis, poderiam ser passíveis de compreensão, uma vez que, de alguma forma, seriam inspiradas ou justificadas pelos tipos de experiências que a pessoa tem ou mesmo pelas experiências de tempo, espaço e causalidade da pessoa. Segundo Sass e Parnas (2007, p. 65, tradução do autor), “apreender a mente de outra pessoa (...) requer que se vá além da mera compreensão estática dos estados mentais em direção a uma compreensão da unidade da subjetividade daquela pessoa e do seu desenvolvimento ao longo do tempo”.

Os autores apontam para a complexa relação gramatical entre os conceitos de explicação e causação, os quais podem ser vistos como sinônimos, mas, em um exame mais aprofundado, podem ser estabelecidas diferenciações sutis entre ambos. Causação pode requerer a formulação de que um dado fator ou atributo - causa - faça uma diferença à probabilidade de ocorrência de uma determinada propriedade – efeito. Ela pode ser

compreendida, ainda, como uma forma similar à noção de efetividade, que se define como aquilo que pode ser usado para o propósito de fazer, tornar possível, algo acontecer. Explicação, por sua vez, é definida pelo Dicionário Cambridge de Filosofia (SASS e PARNAS, 2007, p. 65-66, tradução do autor), “como um ato de tornar inteligível ou compreensível, como quando nós explicamos um evento por mostrar como ou porquê ele ocorreu”. As formas possíveis de explicação podem se referir a mecanismos ou processos causais eficientes - utilizados na explicação do mundo físico (e aqui o termo é praticamente sinônimo de causação) – assim como envolver outras formas de relação que revelam a unidade subjacente ou interdependência de um grupo de fenômenos ou um esforço para aumentar a compreensão de um dado fenômeno (SASS e PARNAS, 2007).

Sass e Parnas (2007) propõem, a partir da noção de ipseidade, a adoção de duas diferentes perspectivas explicatórias para a fenomenologia: a perspectiva sincrônica e a perspectiva diacrônica. A primeira se caracteriza pela ocorrência de eventos simultâneos, compreendidos segundo relações equiprimordiais, constitutivas e expressivas e que não se relaciona com a causação, mas sim com o que os autores denominam implicação fenomenológica. A segunda, por sua vez, diz respeito à ocorrência de eventos sucessivos, caracterizados por relações primárias, consequenciais e compensatórias, e constitui uma perspectiva explicativa que se relaciona diretamente à causação.

Serão discutidas inicialmente as posições dos autores sobre a dimensão sincrônica da ipseidade transtornada na esquizofrenia e as subsequentes relações equiprimordiais, constitutivas e expressivas, e posteriormente as alterações da ipseidade compreendidas a partir da dimensão diacrônica, em termos de relações primárias, consequenciais e compensatórias.

Sass e Parnas (2007) sugerem que as características da hiper-reflexividade e da autoafeição diminuída, que envolvem distorções fundamentais da ipseidade e do ato da consciência, não podem ser compreendidas segundo um modelo uni-direcional e simplista, mas sim, como processos da experiência ou da intencionalidade intimamente relacionados e complementares. Ainda segundo os autores, a relação entre a hiper-reflexividade e as alterações da ipseidade não deve ser concebida como o resultado de processos distintos, mas como aspectos de um todo unificado, como um mesmo fenômeno, descrito a partir de diferentes ângulos de visão. Um aspecto não deve ser considerado mais básico ou fundamental que o outro, mas sim como aspectos equiprimordiais de um distúrbio fundamental do ato da consciência (noético), no qual algo que normalmente se situa no plano tácito da consciência, torna-se focal e explícito. Uma maneira similar de se visualizar os

aspectos referidos como equipromordiais é através da conceituação feita por Michael Polany acerca dos “vetores da consciência”. Nestes, há na verdade, um *continuum* entre o pólo distal, caracterizado pelo pólo do objeto da consciência e conhecido através de um modo focal, explícito, e o pólo proximal, correspondente ao que é experienciado de modo implícito (SASS e PARNAS, 2007).

Outro aspecto explicativo mencionado pelos autores é o das relações constitutivas. Neste sentido, os aspectos noéticos da dissolução da intencionalidade (hiper-reflexividade e autoafeição diminuída) são compreendidos como distúrbios mais fundamentais ou constitutivos, como aspectos do ato da consciência a partir do qual a experiência é constituída. Por outro lado, a perda do aparato cognitivo-perceptual na esquizofrenia, representa os aspectos noemáticos ou constituídos a partir desta dissolução da dimensão noética. Outras maneiras de se descrever tais aspectos constituídos é através da formulação de Biswanger acerca da “dissolução da experiência natural” ou da referência de Blankenburg a uma “perda da autoevidência natural” (SASS e PARNAS, 2007, p. 78, tradução do autor). Estes fenômenos resultantes da dissolução dos aspectos noéticos e noemáticos da consciência levam ao fenômeno da chamada perplexidade, encontrado na esquizofrenia, que corresponde a um sentido inexplicável de manter uma apreensão consistente da realidade, de lidar com demandas situacionais corriqueiras ou ainda à consciência do paciente de que sua capacidade para a empatia está diminuindo, que sua atividade declina e ele gradativamente se desapega do mundo da percepção. Há uma perda no sentido de viver em um mundo marcado por significados e propósitos humanos, uma vez que a ipseidade normal, com sua autoafeição usual e o equilíbrio entre os aspectos tácitos e focais da consciência, é perdida. A ipseidade normal é não somente a condição para o apetite motivacional ou para a energia vital como também o ponto de orientação que organiza e estrutura o mundo experiencial, de acordo com as necessidades, dando aos objetos seus contornos e significâncias (SASS e PARNAS, 2007). A dissolução destes aspectos resulta em uma alteração global dos domínios da percepção, afeição, volição e pensamento.

O que os autores sugerem é que o papel fundacional da hiper-reflexividade e da autoafeição diminuída (ipseidade) não existe independentemente ou de modo *a priori* dos distúrbios noemáticos; que o comprometimento da ipseidade não representa uma causação contingente, mas uma condição de possibilidade para as alterações do aparato cognitivo-perceptual. Eles afirmam que este tipo constitutivo de relações não se conforma com os dois tipos de explicação normalmente utilizados pelos filósofos anglo-americanos, uma vez que

não se trata nem de um *link* psicofísico entre eventos nem de tornar inteligível a relação entre sentenças proposicionais – como no silogismo prático, por exemplo. No entanto, estas duas alternativas não encerram as possibilidades de explicação no âmbito da causação mental. Como afirma o filósofo Charles Taylor, outra possibilidade diz respeito à relação constitutiva entre o corpo vivido ou sujeito corpóreo e o mundo da experiência (SASS e PARNAS, 2007).

O terceiro tipo de explicação situado na dimensão sincrônica é o tipo expressivo. Neste caso, conteúdos noemáticos da vida mental – como as alterações do aparato cognitivo-perceptual – parecem expressar características formais ou estruturais mais gerais da vida mental. Por exemplo, um delírio de ser controlado pela influência de uma máquina ou ser constantemente registrado por câmeras pode ser compreensível não por estar em acordo com um silogismo prático – relação entre desejos, crenças e sistemas compartilhados de crenças – “mas porque ele expressa, de uma forma relativamente concreta, características mais gerais do estado prevalente da consciência - neste caso, o estado de perturbação da ipseidade” (SASS e PARNAS, 2007, p. 80, tradução do autor). Desta maneira, muitos dos delírios bizarros, patognomônicos da esquizofrenia, não parecem ser, de fato, incompreensíveis, como afirmava Karl Jaspers, mas podendo se tornar compreensíveis a partir de um ponto de vista fenomenológico, pelo fato de expressarem aspectos profundamente alterados de formas de experienciamento que são características da esquizofrenia.

Todos os três tipos de relações apresentadas pelos autores mencionados – equiprimordiais, constitutivas e expressivas – correspondem a uma forma específica de explicação, a implicação fenomenológica. Deste modo, os componentes básicos que se referem às perturbações dos aspectos noéticos e noemáticos da consciência, ou seja, as perturbações da ipseidade e do aparato cognitivo-perceptual, respectivamente, estão conectados em relações de implicação necessária, mais que em termos de correlação contingente ou interação causal. Tais implicações, segundo Sass e Parnas (2007), não são lógicas, mas fenomenológicas, sendo os aspectos individuais compreendidos como mutuamente implicativos ou como expressões da atividade mental como um todo.

Uma das posições de Husserl se assemelha à questão da implicação fenomenológica. O filósofo descrevia a vida consciente como necessariamente contendo o aspecto intencional, a motivação e a implicação mútua pelo significado.

Segundo Sass e Parnas: \_



Investigação fenomenológica é, neste modo, menos uma questão de descobrir processos interagindo ou silogismos lógicos, e mais uma tarefa de revelar as diferentes facetas da vida ou atividade consciente de modo a prover uma apreensão mais rica de sua textura vivida e estrutura interna (SASS e PARNAS, 2007, p. 81, tradução do autor).

Passemos agora à explicação da esquizofrenia segundo a dimensão diacrônica, em termos de eventos sucessivos. Neste tipo de explicação, tanto a hiper-reflexividade quanto a autoafeição diminuída, podem assumir papéis primários, consequenciais ou compensatórios na geração das anormalidades experienciais. Sass e Parnas (2007) enfocam a hiper-reflexividade para exemplificar formas de explicações diacrônicas na esquizofrenia.

Tanto Husserl quanto Merleau-Ponty descrevem a intencionalidade humana como multifacetada, disposta em várias camadas, tendo um nível fundacional, denominado intencionalidade operativa ou corporal, que se passa em um nível pré-reflexivo ou automático - gerado através de integrações sensoriais, sensório-motoras e cinestésicas, bem como através de uma equivalência entre diferentes modalidades sensoriais - e um nível explícito, mais focal e ativo de intencionalidade, uma intencionalidade reflexiva, que se refere, por exemplo, ao reconhecimento explícito de um objeto e se funda no nível operativo, pré-reflexivo e mais fundamental da intencionalidade (SASS e PARNAS, 2007).

Neste modo tácito, uma resposta ativa de uma pessoa ao mundo não necessariamente é determinada por conteúdos mentais explícitos que envolvem representações mentais expressas na forma proposicional. Isto pode envolver uma resposta mais direta ao próprio objeto – cuja relação ao *self*, percebida como uma tensão criada por um desvio da Gestalt ótima, leva a uma resposta globalmente sintonizada (SASS e PARNAS, 2007, p. 82, tradução do autor).

Na hiper-reflexividade primária ou hiper-reflexividade operativa, há uma perturbação dos níveis mais fundamentais da intencionalidade, do nível operativo ou pré-reflexivo, e o campo da experiência é marcado por sensações, sentimentos e pensamentos incomuns, que normalmente permaneceriam no plano tácito da consciência, mas que adquirem uma qualidade de objeto, sendo, portanto, objetificados. Relatos de pacientes, em primeira pessoa, sugerem que este tipo de perturbação é experienciado como uma aflição, como distúrbios cenestésicos, cognitivo-perceptuais, além de uma perda da automaticidade dos movimentos. Estes fenômenos, nas pesquisas sobre os “sintomas básicos” da esquizofrenia, são agrupados em torno da categoria “irritação basal” (KLOSTERKÖTTER, 1992). Há um senso

profundamente alterado ou diminuído da presença de si e da presença ao mundo, além de uma perda da espontaneidade. Sass e Parnas (2007) consideram que os sintomas negativos da esquizofrenia, como distúrbios volitivos e afetivo-anedônicos, se fixam neste tipo de perturbação basal ou primária do ato da consciência.

A hiper-reflexividade primária, que caracteriza um transtorno da ipseidade, elicia um processo mais ativo ou “quase-volicional” de alienação exacerbada do *self*, que ocorre como um produto de uma perturbação primária, denominado hiper-reflexividade consequencial. Esta experiência envolve um tipo hiper-reflexivo de introspecção, uma autoalienação reflexiva da mente, que é tomada como objeto da consciência. O paciente, por exemplo, começa a prestar mais atenção a sensações corporais estranhas ou a pensar mais sobre a excentricidade de sua aparência visual, o que só aumenta sua sensação de estranheza.

A hiper-reflexividade compensatória, por sua vez, se origina também em consequência das perturbações da ipseidade - no caso específico da hiper-reflexividade primária - mas como uma forma defensiva ou compensatória. Neste caso, os pacientes, por exemplo, se esforçam para reassegurar o controle e re-estabelecer um sentido de *self* por meio de uma introspecção excessiva. Eles tendem a se engajar em ruminações intelectuais pseudoobsessivas com a finalidade de compensar o senso primário de não-familiaridade com o mundo e com as outras pessoas. Esta forma defensiva de hiper-reflexividade tem efeitos contraprodutivos, resultando em mais alienação e diminuição da ipseidade e do significado perceptual. Sass e Parnas (2007) afirmam que estudos introspeccionistas com indivíduos “normais” mostram que um tipo de hiper-reflexão – produzido, neste caso, através de uma maneira puramente voluntária – leva a alterações tanto do sentido de si mesmo quanto do senso do mundo, semelhantes às que ocorrem na esquizofrenia. Na hiper-reflexividade compensatória, o paciente pode prestar atenção demasiadamente a detalhes, com a consequente destruição do campo da *Gestalt* da experiência; ele pode ruminar sobre suas próprias ruminações, resultando em uma perda completa da estrutura de significados.

A explicação do tipo diacrônica referida, diferentemente da explicação do tipo sincrônica, se ajusta à noção de causalidade fenomenológica e não à noção de implicação fenomenológica.

Sass e Parnas (2007) mostram que estudos longitudinais da esquizofrenia sobre as fases pré-mórbidas ou prodrômicas do transtorno, evidenciam claramente uma progressiva mudança nas perturbações da ipseidade, desde a irritação basal ou primária, até os sintomas

de primeira ordem - delírios, alucinações, vivências de controle e influência, inserção de pensamento, etc - e que estes, em geral, são precedidos por anormalidades experienciais sutis.

Sass e Parnas admitem que estas modificações não devem ser meramente compreendidas como meros epifenômenos de mudanças neurofisiológicas e que elas não podem ser compreendidas nem mesmo explicadas de modo adequado sem que se faça referência à dimensão subjetiva ou fenomenológica. Isto não significa que eles neguem o papel chave das anormalidades neurobiológicas e mesmo uma possível primazia causal destas em eliciar as manifestações fenomênicas “primárias” da esquizofrenia, contudo, uma vez que o campo da experiência é transformado, estas transformações parecem tomar um importante papel causal nas progressivas transformações experienciais que ocorrem posteriormente. Estas transformações experienciais serão acompanhadas por modificações também no nível neural, porém, como afirmam os autores, parece que também existem processos de causação “*downward*”, que ocorre quando alterações nos níveis subjetivos e psicológicos se dão em paralelo às mudanças no nível neurofisiológico. Deste modo: \_

As propriedades subjetivas irreduzíveis são algumas vezes capazes de explicar o comportamento de uma pessoa de um modo que a referência ao estado do sistema nervoso sozinha não poderia fazê-lo; constituem algumas vezes, então, o nível preferencial de explicação (SASS e PARNAS, 2007, p. 86, tradução do autor).

### 3.1.2 Esquizofrenia como alteração do senso comum

Diversos fenomenólogos contemporâneos, dentre eles Louis Sass, Joseph Parnas e Giovanni Stanghellini, trabalham com a noção de que há, na experiência esquizofrênica, uma alteração do senso comum, que se situa na dimensão implícita da consciência, ou seja, na dimensão da consciência pré-reflexiva ou sensorial de si. Este tipo de consciência consiste, na verdade, na consciência das próprias sensações, que resulta dos processos de integração sensorial – entre diversas modalidades de percepção - e integração sensório-motora, que ocorrem ao longo do desenvolvimento.

Stanghellini (2007), um dos principais proponentes desta posição, defende a tese de que se deve buscar uma articulação, um organizador conceitual comum, para as perturbações da experiência de si e do *self* social, compreendendo o fenômeno esquizofrênico como uma condição psicopatológica unitária e não como uma aglomeração de sintomas desconectados.

O autor estabelece uma ligação entre a experiência de si e a intersubjetividade, a partir da noção aristotélica de *koiné aisthesis* e da noção clássica romana do *sensus communis*. *Koiné aisthesis* significa literalmente “senso comum” e, *aisthesis*, a noção de que a percepção é a base comum das dimensões internas e sociais da consciência. Uma das questões cruciais levantadas acerca da compreensão filosófica da esquizofrenia é compreender se o ato pelo qual nós estamos conscientes de nós mesmos consiste em um ato do pensamento racional ou em um ato do sentido. Stanghellini, Parnas e Sass, seguindo a tomada de posição aristotélica, optam em favor do sentido e, segundo os mesmos, é esta mesma consciência sensorial, pré-reflexiva ou implícita de si, que se encontra transtornada na esquizofrenia, havendo uma exacerbação da consciência de si explícita ou reflexiva. Na relação harmônica entre os elementos intuitivos e racionais da consciência, haveria, nas palavras de Eugène Minkowski (1929, apud STANGHELLINI, 2007), uma perda dos primeiros e uma hipertrofia mórbida dos últimos.

A *koiné aisthesis* aristoteliana tem duas diferentes funções: a primeira consiste em combinar diferentes modalidades de sentido, como a audição, a visão, o tato, enquanto a segunda consiste no fato de que cada sensação é acompanhada pela consciência da própria sensação. A primeira função proporciona a experiência de uma unidade perceptual bem como a percepção das qualidades que pertencem a todas as modalidades de sentido, como o movimento, o tamanho, a unidade, o contorno. A segunda função, por sua vez, proporciona a experiência de si mesmo enquanto o sujeito da própria experiência perceptual, como a fonte da consciência de si. Consciência de si para Aristóteles é uma consciência de si sensorial, um ato corporificado, imediato, distinto da consciência de si não-corporificada e intelectual. Portanto, o conceito de *koiné aisthesis* se refere tanto à integração entre diferentes modalidades sensoriais quanto à integração entre sensações e a consciência destas sensações. “A integração entre sensações e consciência é o fundamento para se tornar um self, isto é, para se ter uma experiência imediata de si mesmo” (STANGHELLINI, 2007, p. 139, tradução do autor).

A tradução literal da *koiné aisthesis* para o latim é *sensus communis* que, na tradição humanista dos romanos clássicos, significa hábito, julgamento. *Sensus communis* significa ainda noções e verdades compartilhadas, autoevidentes, estabelecendo a conexão entre indivíduo e sociedade. A aproximação mais direta do grego em termos de significado se dá com o termo *koiné ennoia*, empregado na tradição estoica, que poderia ser traduzido nos dias atuais para “conhecimento social” (STANGHELLINI, 2007). Deste modo, parece haver uma

aparente descontinuidade entre uma visão naturalística – grega – e uma visão humanista – romana – do senso comum.

Stanghellini (2007) defende que há uma continuidade entre os dois sentidos do senso comum, entre a unidade perceptual e a sintonização social. Segundo o autor, a expressão grega *koiné aisthesis* corresponde à base corporal para a intersubjetividade. Ele recorre aos estudos empíricos, realizados no campo da psicologia do desenvolvimento, para sustentar sua posição, sobretudo, aqueles estudos realizados pelo pesquisador Daniel Stern.

Segundo Stern (1992), o bebê experiencia o mundo como uma unidade perceptual desde os primeiros instantes de vida. Deste modo, o seio tocado e cheirado emerge como uma experiência global e integrada, e não como uma combinação *a posteriori* entre percepções táteis e olfativas. Portanto, uma percepção supramodal parece ser um fenômeno primordial, e bebês parecem ter uma capacidade inata para “traduzir” uma informação recebida em uma modalidade sensorial em outra. Inicialmente, o que são percebidos pelos bebês não são sons, toques, cores, mas sim, intensidades, padrões temporais, contornos de ativação, que constituem o que Stern denomina afetos de vitalidade. Estes afetos, juntamente com a percepção amodal e a percepção fisionômica, são responsáveis pelo sentido emergente de um *self* (STERN, 1992).

De acordo com Stanghellini (2007), a percepção amodal e os afetos de vitalidade se referem à integração sensório-sensória e refletem o conceito de *koiné aisthesis*. A percepção fisionômica, por outro lado, possui um papel mais evidente no que diz respeito ao fenômeno da intersubjetividade, por se tratar de uma percepção supramodal pré-reflexiva ou pré-conceitual, que possibilita o desenvolvimento dos processos de imitação. Há uma transferência de esquema corporal e o reconhecimento dos estados mentais e intenções do outros através de uma ressonância com os próprios estados mentais e intenções. Esta comparação é feita com base nas expressões corporais de si e do outro, o que favorece o reconhecimento do outro como nós mesmos. Todo este processo é a base para o desenvolvimento da intersubjetividade que, nestes termos, pode ser também definida, no sentido de Merleau-Ponty (1962), como intercorporeidade.

A *koiné aisthesis* aristoteliana é a base não somente para a percepção integrada do mundo físico, mas também para a percepção significativa dos comportamentos de outros no mundo social. Trata-se de uma sintonização ao mundo social que é implícita, situada na dimensão da consciência sensorial de si, portanto, de um fenômeno corporificado.

Segundo as afirmações de Stanghellini: \_

Os selves sociais e corporais compartilham as mesmas bases experienciais. *Koiné aisthesis* é a base para o fenômeno da sintonização afetivo-emocional (Stern, 2000), o qual é pré-requisito para a emergência do *self* social e da intersubjetividade (...). É o pré-requisito não-proposicional, afetivo-emocional, para a aquisição do conhecimento proposicional do senso-comum (*koiné ennoia ou sensus communis*) (STANGHELLINI, 2007, pp. 137-138, tradução do autor).

Portanto, o conceito de *koiné aisthesis* aponta para uma estreita relação entre as bases corporais para a intersubjetividade e a consciência de si, havendo uma relação íntima entre a experiência de si e o *self* social. O corpo vivido, neste caso, assume um papel crucial em todo este processo que sustenta o fenômeno da sintonização. Sintonização social se baseia na percepção sutil dos próprios esquemas corporais, caracterizando-se também como intercorporeidade. Há um processo circular que envolve a emergência de um *self* nuclear e social. A consciência de si não é, deste modo, puramente pessoal, mas um fenômeno social que tem uma estrutura interativa e linguística (STANGHELLINI, 2007).

Como afirma Stanghellini (2007), há também uma conexão estreita entre a experiência de si e o *sensus communis*, ou seja, a dimensão explícita, proposicional, do senso comum, como aparece evidente no caso das sensações corporais. As percepções corporais frequentemente necessitam de metáforas, as quais são necessárias para dar sentido às experiências corpóreas, para metabolizar e “normalizar” estas percepções. Estas metáforas derivam, portanto, do *sensus communis* e a percepção corporal é, desta forma, condicionada por símbolos públicos e sociais.

De acordo com Stanghellini, este *background* implícito e não-proposicional para o conhecimento social, é imune a dúvidas, caracterizado, portanto, pela certeza, pelo que é tomado por garantia. Por outro lado, a dimensão proposicional, explícita, do conhecimento social, que caracteriza o *sensus communis*, é permeada pela dúvida e incerteza. O fenomenólogo compartilha da mesma posição de Sass e Parnas de que, na esquizofrenia, aquilo que é “tomado por garantia” e se situa na dimensão implícita do conhecimento social, encontra-se transtornado.

Na esquizofrenia, as duas principais facetas da *koiné aisthesis* estão alteradas: a consciência de si e as bases corporais para a intersubjetividade, havendo, conseqüentemente, uma alteração no domínio do senso comum, tanto implícito quanto explícito. Anormalidades da sintonização social estão diretamente relacionadas aos transtornos da ipseidade. Nestas condições, não só o outro parece ser enigmático, e o ambiente social estranho – o que corresponde ao fenômeno da desrealização – como também o próprio sentido de *self* o parece

ser. Além disto, as fronteiras entre o *self* e o outro se tornam imprecisas e sintonizações anormais podem desestruturar a percepção de si. De acordo com Stanghellini (2007), o contrário também é verdadeiro, uma vez que, segundo o autor, sintonizações apropriadas geralmente ajudam a re-estruturar a própria experiência do *self*.

Stanghellini (2007, p. 141, tradução do autor) considera a esquizofrenia como sendo essencialmente um transtorno do senso comum. Ele interpreta esta alteração de dois modos inter-relacionados: a esquizofrenia como um transtorno da cenestesia, ou seja, como um “déficit da ‘sinfonia funcional’, na qual todas as sensações são sintetizadas”, e como um déficit do conhecimento prático, ou seja, como um prejuízo que o indivíduo apresenta para apreciar as “*regras do jogo humano*” (BLANKENBURG, 1969, apud STANGHELLINI, 2007, p. 141, tradução do autor).

Cenestesia pode ser definida como uma consciência mais ou menos indefinida que o sujeito tem de seu próprio corpo, do tom geral de sua atividade funcional. Este conceito foi desenvolvido na psicopatologia francesa do início do século XX, ampliando o alcance da teoria da *koiné aisthesis* aristoteliana, caracterizando-se pela convergência de toda a sensibilidade, sendo a base para a identidade pessoal e para o sentimento de existir, de se constituir como um *self* e como um ser separado do mundo externo. Anormalidades da cenestesia são, em geral, consideradas as disfunções nucleares das síndromes psicóticas, frequentemente, caracterizando as fases prodrômicas das psicoses esquizofrênicas. Perturbações cenestopáticas, isto é, sensações corporais anormais, podem ser consideradas o epifenômeno de um distúrbio global do papel sintetizador das propriedades cenestésicas. Estas alterações das sensações corporais geralmente levam à impossibilidade de construção de metáforas com relação às próprias experiências, ou seja, a uma impossibilidade de “metabolizar” a experiência corporal, o que pode resultar na percepção completa ou parcial do próprio corpo como um objeto externo a si mesmo (STANGHELLINI, 2007).

A segunda interpretação do autor diz respeito a uma alteração tanto da dimensão implícita quanto da dimensão explícita do senso comum, a uma dificuldade do indivíduo em “compartilhar com outros os axiomas da vida cotidiana” (STRAUS, 1949, apud STANGHELLINI, 2007, p. 142, tradução do autor). No domínio implícito do senso comum, há um transtorno da sintonização social, isto é, do conhecimento não-proposicional, que consiste na habilidade afetivo-conativa-cognitiva para perceber a existência de outros como similares a si próprio. Com relação à perturbação no domínio explícito do senso comum (falha do *sensus communis*), há uma alteração do conhecimento proposicional, que consiste em um

grupo de regras de inferências, compartilhadas por um grupo social específico, segundo as quais seus membros podem conceitualizar objetos, situações do dia-a-dia, comportamentos e ações de outros indivíduos.

Desta forma, estas alterações fazem com que haja, na esquizofrenia, uma discrepância significativa entre o nível perceptual e o nível das categorias linguísticas socialmente compartilhadas. Com isto, além da impossibilidade de se construir metáforas acerca das próprias experiências corporais, há a necessidade de se formular novas palavras em uma tentativa de explicar as vivências corporais estranhas, o que implica na formação dos chamados neologismos, levando ao concretismo e aos delírios somáticos que, frequentemente, caracterizam o transtorno.

As duas raízes da psicopatologia esquizofrênica, segundo Stanghellini, podem ser resumidas em: 1) perturbações da consciência de si; e 2) perturbações da integração sensorial, o que implica em perturbações da sintonização social. Portanto, a *koiné aisthesis* é a base comum para os fenômenos anômalos da esquizofrenia na experiência de si e na experiência social.

A alteração da consciência sensorial ou corporificada de si faz com que esta seja substituída por uma consciência de si noética, não-corpórea. A consciência sensorial das próprias percepções, ações e pensamentos, é substituída por uma consciência de si noética, de segunda ordem, ou seja, por uma consciência de algo que percebe que se está percebendo, agindo ou pensando. Esta quebra na consciência do ato da percepção ou na unidade da percepção (que se aplica não só a percepções, mas a ações motoras e ao pensamento) resulta na experiência de “um eu-sujeito” contemplando um “eu-objeto”. O *self* se torna um mero espectador de suas percepções, ações e pensamentos, em um tipo de consciência objetificada na qual o corpo opera como um mecanismo. Consequentemente, os outros também são percebidos como “operando mecanicamente” e as interações sociais se tornam mecânicas, requerendo o conhecimento de algoritmos abstratos para sua compreensão. Há, portanto, uma falha na sintonização empática. Este fenômeno leva Stanghellini (2007) a fazer uma analogia desta experiência anômala de si e social com os *scanners*, ou seja, com espíritos sem corpos (*dis-embodied spirits*). Por outro lado, as perturbações da consciência sensorial de si implicam na sensação de um “corpo sem alma” (*de-animated bodies*) ou “corpos sem vida”, tal qual os zumbis, segundo o autor. O indivíduo sente o próprio corpo como o “corpo que eu tenho” e não como “o corpo que eu sou”. Os outros também são percebidos como “corpos sem almas”, como “coisas” (STANGHELLINI, 2007).



### 3.1.3 Esquizofrenia como alteração do senso de agência e propriedade do eu

Uma maneira de se buscar uma compreensão das alterações do senso de agência e propriedade do eu que ocorrem na esquizofrenia, segundo o ponto de vista de alguns fenomenólogos contemporâneos, é debruçar sobre questões relacionadas aos processos do *embodiment* (corporificação) e às perturbações deste processo. De acordo com Gallagher e Vaever (2004), os transtornos do *embodiment* afetam o que eles nomeiam como “*self* mínimo”, isto é, um sentido de *self* não-conceitual, pré-reflexivo, correspondente a um *self* corporificado, o qual constitui uma dimensão mais básica e necessária para o desenvolvimento de formas mais sofisticadas de cognição e ação, que correspondem à dimensão da consciência reflexiva de si, conceitual.

Duas distinções conceituais são extremamente úteis no que tange à compreensão dos processos de corporificação e suas perturbações: a distinção entre imagem corporal (*body image*) e esquema corporal (*body schema*); e a distinção entre o senso de propriedade e o senso de agência do eu.

A imagem corporal consiste em um sistema de percepções, atitudes emocionais e crenças conceituais, no qual o objeto de tais estados intencionais é o próprio corpo. Deste modo, distinguem-se frequentemente três elementos intencionais na imagem corporal: a experiência perceptual do sujeito acerca do próprio corpo; uma atitude emocional com relação ao próprio corpo; e uma compreensão conceitual do sujeito do corpo em geral, incluindo, tanto uma compreensão do senso comum quanto uma compreensão científica. Tanto os aspectos emocionais quanto os aspectos conceituais são perpassados por fatores intersubjetivos e culturais (GALLAGHER e VAEVER, 2004).

O esquema corporal, por sua vez, diz respeito às habilidades sensório-motoras que possibilitam o movimento e a manutenção da postura. Este processo corresponde a funções motoras que são tacitamente *performadas*, praticamente, de modo automático, no nível subpeçoal. Há uma íntima relação entre o esquema corporal e as atividades intencionais, como se pode ver, por exemplo, em uma ilustração citada por Gallagher e Vaever (2004, p. 120, tradução do autor): “se eu alcanço um copo de água com a intenção de bebê-la, minha mão, completamente fora da consciência, ajusta-se em um modo preciso para pegar o copo. Ela se ajusta em conformidade com minha intenção”. Esta é uma característica interessante dos processos pertencentes ao esquema corporal. Eles operam melhor tanto quanto o objeto intencional da percepção é algo que não o próprio corpo, funcionando, deste modo, o mais

próximo possível de um funcionamento automático. No entanto, a consciência perceptual do próprio movimento (pertencente à imagem corporal) pode, em muitas situações, estar complexamente relacionada à realização do movimento. Nas situações de aprendizagem de determinadas habilidades, por exemplo, como “aprender a andar de bicicleta” ou “aprender a tocar um instrumento”, as informações tácteis, visuais e proprioceptivas acerca da imagem corporal são fundamentais para a realização dos movimentos necessários para a aprendizagem da tarefa. À medida, entretanto, que o processo de aprendizagem progride, a percepção do próprio corpo passa a ocupar um lugar cada vez mais periférico na consciência e a ação motora se torna cada vez mais automatizada. Há situações patológicas nas quais há uma dissociação entre a imagem corporal e o esquema corporal, como nos casos em que há uma ausência do tato e propriocepção abaixo da linha do pescoço e a ação motora somente é possível se guiada pela percepção visual do corpo, mediante a prática e o esforço cognitivo (GALLAGHER e VAEVER, 2004).

Outra distinção conceitual útil para os casos de transtornos da corporificação é justamente aquela de interesse neste tópico, entre o senso de propriedade e o senso de agência do eu. O primeiro se refere tanto ao corpo quanto à ação e diz respeito ao sentido pré-reflexivo de que é o próprio corpo que se encontra em movimento em uma ação. O segundo corresponde ao sentido pré-reflexivo de que o próprio sujeito é quem inicia ou a é a própria “fonte” da ação (GALLAGHER e VAEVER, 2004; GALLAGHER e ZAHAVI, 2008).

Vale ressaltar que, no caso da ação intencional, é extremamente difícil separar e distinguir o senso de agência do senso de propriedade do eu. No entanto, nos casos de algumas situações patológicas e no caso da ação involuntária, esta distinção se torna mais nítida. Nesta última condição, por exemplo, o sujeito experiencia o senso de propriedade, uma vez que tem consciência que o próprio corpo é que está em movimento, mas ao mesmo tempo, também o tem de que não é ele o autor ou “causador” da ação.

De acordo com Gallagher e Vaever (2004), o senso de propriedade e agência do eu são dois aspectos pertencentes à consciência pré-reflexiva de si, que auxiliam na definição do *self* mínimo. Este é limitado ao que é acessível à consciência de si imediata e presente. Os transtornos do *embodiment* afetam aspectos primários da consciência de si que constitui o *self* mínimo. Em geral, perturbações da imagem corporal envolvem problemas no senso de propriedade do eu, enquanto perturbações do esquema corporal geralmente envolvem problemas do senso de agência. Há várias situações, entretanto, híbridas, que envolvem alterações em ambos os aspectos.

Em muitos casos de ações intencionais, quando alguém está engajado em uma determinada atividade, o “corpo em ação” permanece, em larga escala, experiencialmente ausente. O sentido de propriedade encontra-se implícito nestas situações. Em algumas condições patológicas, entretanto, ocorre uma perda desta “ausência experiencial” do corpo em ação, que resulta em alterações no senso de propriedade do eu e o corpo passa a ser sentido como “presente” à consciência e percebido como um “objeto alienado” do sujeito da experiência. Tais fenômenos ocorrem, por exemplo, na esquizofrenia, nas síndromes de despersonalização, quando pacientes relatam que se sentem “desapegados” ao próprio corpo, e no delírio de Cotard, quando o paciente afirma que morreu e seu corpo está em decomposição, apodrecendo por dentro. Em ambos os casos, o sentido de propriedade ainda permanece intacto, embora, em algum grau alterado (GALLAGHER e VAEVER, 2004).

Em algumas patologias, como na “síndrome da mão alheia”, há uma perda completa do sentido de propriedade. O sujeito deixa de reconhecer uma das mãos como pertencendo a ele próprio. Na esquizofrenia, parece haver uma “presença” patológica do corpo, na qual aspectos normalmente tácitos dos processos automáticos da imagem e esquema corporal são transformados em aspectos explícitos para o sujeito da experiência. Ele deixa de tomar suas funções corporais “por garantia”, as quais se tornam mecânicas e objetificadas. Há um comprometimento e um distanciamento do “corpo vivido”. Em alguns casos, por exemplo, ao invés de simplesmente dirigir, caminhar ou respirar, um paciente pode começar a pensar sobre detalhes específicos de como ele dirige, caminha ou respira. Como visto anteriormente, Sass e Parnas (2007) definem estes fenômenos, onde aspectos tácitos da experiência corporificada se tornam explícitos, como hiper-reflexividade, a qual objetifica e aliena o corpo do sujeito.

Na esquizofrenia, a hiper-reflexividade pode se manifestar tanto como uma alteração no senso de propriedade quanto como uma alteração no senso de agência do eu, ou como ambos. Isto porque tende a haver uma objetificação/alienação de processos corporais.

Perturbações do sentido de propriedade do eu na podem ser verificadas, por exemplo, através da Escala de Bonn para Avaliação de Sintomas Básicos (*Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms – BSABS*; KLOSTERKÖTTER, 1992). Na escala, é citado um paciente que diz: “eu não posso sentir meu próprio corpo, o sentido de ter um corpo”; outro paciente refere: “eu simplesmente não tenho mais qualquer sensação corporal, nenhum sentimento do corpo pertencendo a mim”. Segundo Gallagher e Vaever (2004, p. 126, tradução do autor), “nós vemos um transtorno no sentido de propriedade em virtude da

objetificação hiper-reflexiva do corpo, na qual o corpo parece se tornar um objeto absoluto, perdendo seu aspecto vivido no processo”.

Em outras situações, na esquizofrenia, uma perturbação da preparação da ação – correspondente a alterações em redes neuronais subjacentes, segundo Gallagher e Vaever, 2004) – pode resultar em perturbações dos processos automáticos relacionados ao esquema corporal e, conseqüentemente, a perturbações do sentido de agência do eu, havendo uma explicitação dos aspectos tácitos destes processos. Estas alterações podem levar a interpretações delirantes de controle. Neste caso, o indivíduo com esquizofrenia experiencia uma perda do senso de agência para as ações, mas não uma perda do senso de propriedade. Pacientes relatam, por exemplo, que é, de fato, o seu próprio corpo que se encontra em movimento, embora, este movimento não esteja sob seu controle. Diferentemente do quadro neurológico da síndrome da mão anárquica, na qual o paciente experiencia uma perda do senso de agência dos movimentos da mão acometida, “como se” algo externo causasse o movimento, nos delírios esquizofrênicos de controle, há uma interpretação literal de que o movimento, de fato, é causado por um agente externo.

Estes transtornos nas estruturas básicas que constituem o *self* mínimo são frequentemente descritos pelos pacientes com esquizofrenia como um sentimento de perda de contato com o mundo externo (GALLAGHER e VAEVER, 2004). Estas alterações, portanto, parecem transtornar tanto o contato com o mundo material dos objetos quanto o envolvimento nas relações intersubjetivas.

Alguns fenômenos psicopatológicos, que fazem parte dos sintomas de primeira ordem de Kurt Schneider, podem se caracterizar tanto por perturbações do senso de propriedade do eu – como é o caso da inserção de pensamento, das chamadas “vozes *alien*” e das alucinações auditivas - quanto por perturbações do senso de agência do eu – como nos casos das vivências de influência ou controle e em algumas formas de alucinações auditivas, como nas vozes de comando. Na maioria dos casos, há uma sobreposição entre todos estes sintomas.

O fenômeno da inserção de pensamento é definido por George Graham (2004) como uma forma de perturbação na capacidade do ser humano para a autoatribuição ou atribuição a si mesmo (*self ascription*), que consiste no fato de se considerar sentimentos, pensamentos e ações como próprios. Segundo o autor, a inserção de pensamento consiste em um delírio, no qual o indivíduo está absolutamente convencido de que seu conteúdo pertence a outro agente ou a um fator externo e não pode ser dissuadido desta convicção. O nível de convicção geralmente é sustentado com uma explicação bizarra ou confabulatória (GRAHAM, 2004).

Na inserção de pensamento, o indivíduo tem o conhecimento dos conteúdos dos pensamentos, embora, falhe, de algum modo, em atribuí-los a si próprio. Há a crença de que pensamentos de outras pessoas ou agentes foram inseridos na mente do indivíduo acometido ou no fluxo de sua consciência, sendo experienciados como pertencendo a outro.

De acordo com Graham (2004), algumas formas de pensar podem ser consideradas como um tipo de atividade, como por exemplo, estudar, teorizar, ponderar, planejar, concentrar-se, dentre outras. O ato de pensar inclui o conhecimento operativo de como pensar, isto é, de como focar os pensamentos, controlá-los, encerrá-los, redirecioná-los. Eles podem consistir de imagens mentais de um tipo qualitativo-sensorial (visual, acústicos, tátil), de sentenças silenciosamente faladas na imaginação ou mesmo ausentar quaisquer características experienciais outras que o significado (conteúdo) que eles carregam.

Entretanto, segundo o autor, nem todo tipo de pensamento deve ser considerado uma atividade. Alguns pensamentos, por exemplo, ocorrem de forma episódica no fluxo da consciência, ainda que sendo experimentados como próprios, como por exemplo, um *slogan* de um comercial de televisão ou trechos de uma música (letra e melodia). Estes pensamentos episódicos não são experienciados de forma reflexiva, como algo que o indivíduo ativamente faz, controla, enfoca ou atribui seus conteúdos específicos a si próprio ou ao seu contexto.

A inserção de pensamento, por sua vez, é um tipo de pensamento experienciado como uma atividade, embora, seu conteúdo seja experimentado como pertencente a um agente externo e, muitas vezes, a própria atividade experienciada, como sendo conduzida por este agente. Neste caso, além da alteração no senso de propriedade, há também uma alteração no senso de agência do eu.

Há muitas similaridades fenomenológicas entre a inserção de pensamento e as chamadas “vozes *alien*”, que consistem nas falas “internas” ou subvocais que são experienciadas como vozes de agentes externos, não atribuídas ao eu. Este fenômeno, muitas vezes, é confundido com uma alucinação auditiva, embora, neste caso, não haja um fenômeno qualitativo tipicamente acústico ou auditivo (GRAHAM, 2004).

O fenômeno da inserção de pensamento deve ser diferenciado das experiências de influência ou controle de pensamento. Nestes casos, o indivíduo acredita que seus próprios pensamentos estão sendo influenciados ou controlados por um agente externo. Há, portanto, uma perturbação do senso de agência, mas não do senso de propriedade do eu, como ocorre na inserção de pensamento. Os fenômenos alucinatórios auditivos, a despeito de seu componente perceptual alterado, representam também perturbações do senso de propriedade e,

em boa parte dos casos, perturbações do senso de agência do eu, como ocorre nas chamadas “vozes de comando”.

### 3.1.4 Sínteses ativas e sínteses automáticas na esquizofrenia

Outros conceitos husserlianos trabalhados pelas abordagens fenomenológicas contemporâneas são aqueles de síntese ativa e síntese passiva. Sínteses ativas são aqueles processos mentais que ocorrem ativamente e são gerados por uma agência dentro da vida mental, a qual Husserl nomeia “o ego” (WIGGINS e SCHWARTZ, 2007). Por exemplo, trata-se de pensamentos que são gerados na vida mental pelo ego de modo ativo, não simplesmente acontecendo ao sujeito. Estes atos mentais ativamente gerados são atos focais e ocupam uma posição central na consciência. Por outro lado, muitos processos ocorrem na vida mental sem que o ego ativamente os produza; estes processos ocupam o fundo da consciência, quando, por exemplo, um sujeito lê atentamente um texto em seu computador e os objetos na sala ao redor, como a televisão, o sofá e a mesa, aparecem periféricamente em sua consciência, de um modo passivo, automático. São os chamados processos passivos por Husserl, os quais Wiggins e Schwartz (2007) definem como processos automáticos ou sínteses automáticas. Quais processos serão ativos e quais serão automáticos dependerá apenas da escolha do sujeito. Se no exemplo anterior, o sujeito pára de ler o texto e enfoca o conteúdo da televisão, então os processos mentais relacionados a este conteúdo serão ativos e os processos mentais relacionados à leitura do texto passarão a ser automáticos. As sínteses automáticas se relacionam às categorias da realidade de tempo, espaço, causalidade e características dos objetos. Por exemplo, em algumas sínteses automáticas, alguns objetos são experienciados como tendo relações espaciais uns com os outros; em outras sínteses, eventos ocorrem em diferentes momentos de tempo, quando, por exemplo, um evento é experienciado imediatamente antes de outro; outros processos mentais sintetizam eventos causalmente relacionados, quando, por exemplo, um evento é experienciado como o efeito de outro evento que imediatamente o precedeu; e finalmente, diferentes características de um objeto podem ser automaticamente significadas pela vida mental, como características de um mesmo objeto, como a textura do objeto, sua cor, forma, som que produz. Todos estes constituintes da realidade não são experienciados automaticamente como distintos, mas como aspectos inter-relacionados, vivenciados de uma maneira unificada. No nível mais alto da diferenciação intelectual, o ego ativamente conceitualiza tempo, espaço, causalidade e características de

objeto, como categorias distintas, mas no nível da vida mental automática todos estes elementos constituem um mundo unificado. (WIGGINS e SCHWARTZ, 2007).

De acordo com estes autores, há um enfraquecimento da capacidade de realizar sínteses, que afeta tanto as sínteses automáticas quanto as sínteses ativas. A alteração primordial, segundo esta perspectiva, encontra-se nas sínteses automáticas. Segundo esta descrição fenomenológica, a vida mental na esquizofrenia não conecta automaticamente os eventos do mundo uns com os outros nem mesmo unifica as características dos objetos de modo automático. Há uma fragmentação do mundo e dos objetos, que não são tomados pela consciência como um todo, como normalmente ocorre na vida mental “normal”.

James Chapman exemplifica este fenômeno, ao se referir à experiência relatada por um de seus pacientes, que afirma que “tudo o que ele vê está partido; como uma fotografia em pedaços, em que é preciso juntá-los”. Outro paciente relata que quando vê um relógio, não vê apenas o relógio, mas sua superfície, sua própria mão, tudo em pedaços, e é preciso colocá-los todos juntos novamente em sua cabeça (WIGGINS e SCHWARTZ, 2007).

Em virtude desta fragmentação das características dos objetos, a vida mental deve sintetizá-los ativamente, de modo a unificá-los. Os objetos são então constituídos ativamente, mais que automaticamente.

Vale ressaltar que Wiggins e Schwartz consideram que estas perturbações das sínteses automáticas na esquizofrenia ocorrem em uma fase precoce do transtorno, afetando todos os componentes que eles consideram “ontológicos” e básicos do mundo: o espaço, o tempo, a causalidade e a constituição dos objetos, como referido nos parágrafos anteriores.

Sobre a falência na dimensão espacial da realidade, há alterações em diversos aspectos do espaço vivido, como alterações de tamanho, distância e ajuste aos objetos, perda de visão estereoscópica, aceleração ilusória de objetos em movimento, dentre outras (WIGGINS e SCHWARTZ, 2007). Além disto, há uma desconexão também entre eventos relacionados sequencialmente no tempo bem como na relação causa-efeito entre dois eventos.

Segundo os autores mencionados, Arnold Gehlen apropria-se da expressão “aberto-ao-mundo”, de Max Scheler, para referir-se ao fato dos seres humanos estarem expostos a um excesso de estimulação, vindo tanto do ambiente interno (corpo e psique) quanto do ambiente externo. Segundo Gehlen, o ser humano deve criar mecanismos para reduzir a complexidade destes estímulos e sensações, e um destes mecanismos é justamente a aquisição das sínteses automáticas. Inúmeros hábitos e habilidades são adquiridos em função da redução da complexidade dos estímulos, por meio das sínteses automáticas, e é justamente esta redução

que possibilita o indivíduo concentrar suas “energias” em atividades consideradas mais sofisticadas, tanto intelectuais quanto culturais.

Na esquizofrenia, com a perturbação na esfera das sínteses automáticas, sobretudo, nas fases iniciais do transtorno, há uma superestimulação da vida mental do indivíduo, que perde sua capacidade para organizar e estruturar os estímulos internos e externos aos quais é submetida. O indivíduo se torna, então, “excessivamente aberto ao mundo”. Com isto, há um esforço do ego, na esfera das sínteses ativas, para ativamente organizar estes estímulos (WIGGINS e SCHWARTZ, 2007).

À medida que o transtorno evolui, há uma tendência à redução da complexidade, ou seja, do excesso de estímulos internos e externos, por meio da emergência de novas sínteses automáticas. Na interpretação dos autores, estas novas sínteses caracterizam-se pela incompreensibilidade, ao se apropriarem de um termo de Jaspers. Um “novo mundo” é constituído, em maneiras diferentes daquelas habituais. A “fraqueza” das sínteses não é totalmente eliminada pela emergência de novas e, conseqüentemente, as estruturas básicas de tempo, causalidade, espaço e características de objetos, permanecem parcialmente fragmentadas (WIGGINS e SCHWARTZ, 2007).

Um dos principais modos de reduzir a complexidade da experiência esquizofrênica, que aparece nas fases iniciais do transtorno, é a emergência dos delírios e alucinações, os quais conferem uma organização parcial à vida subjetiva do paciente, estabilizando seu mundo e *self*. Desta forma, nesta perspectiva, estes sintomas produzem certo apaziguamento ao sujeito, diminuindo, ao menos parcialmente, sua excessiva “abertura ao mundo”. Esta noção de Wiggins e Schwartz assemelha-se, em parte, à noção freudiana de que os delírios representam um esforço de cura, ao exercerem a função de atribuição de sentido a uma experiência até então “incompreensível”.

Wiggins e Schwartz (2007) exemplificam a emergência destas novas sínteses automáticas, que têm por função reduzir o excesso de estímulos aos quais o indivíduo é submetido, a partir do fenômeno das alucinações auditivas. Estas manifestações fenomênicas, segundo os autores, expressam a fraqueza das sínteses automáticas e ativas, as quais afetam os componentes ontológicos fundamentais da realidade. A dimensão do tempo é afetada pela fraqueza das sínteses automáticas com relação à conexão das sequências temporais, o que afeta também a relação causa-efeito. Deste modo, não há, nas alucinações auditivas, uma relação temporal ou de causa e efeito entre o falante e a audição das vozes. A síntese unificada dos componentes da realidade encontra-se profundamente perturbada e as características dos



objetos também são tomadas separadamente. As vozes são ouvidas de modo desconectado dos objetos, sem a presença da pessoa “falante”. Além disto, as vozes, isoladamente, carregam um significado. A dimensão da espacialidade também encontra-se marcadamente alterada. Muros ou portas, por exemplo, não impedem a audição das vozes e mesmo distâncias significativas não são capazes de reduzir o volume das audições.

Como defendido por Wiggins e Schwartz, as perturbações das sínteses automáticas na esquizofrenia representam uma perturbação global do indivíduo, comprometendo vários aspectos, como o pensamento, a percepção, a relação com o meio e a construção de significados compartilhados.

### 3.1.5 Identificação precoce a partir de um ponto de vista fenomenológico

Uma das mais importantes contribuições das pesquisas fenomenológicas no campo da esquizofrenia, recentemente, tem se dado, sem dúvida nenhuma, no âmbito da identificação precoce do transtorno, nas chamadas fases prodrômicas, ou seja, antes mesmo da manifestação dos primeiros sintomas psicóticos.

Dois principais instrumentos de avaliação têm se destacado: a Escala de Bonn, desenvolvida em 1987 por Huber e seus colaboradores (*Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms* (BSABS)), e o EASE (*Examination of Anomalous self-experience*), desenvolvido por Parnas e seus colaboradores, em 2005 (KLOSTERKÖTTER, 1992; MUNDT, 2005; PARNAS et. al, 2011).

Ambos instrumentos oferecem um contra-ponto aos critérios diagnósticos operacionais dos principais sistemas de classificação vigentes – o DSM e a CID – ao valorizarem os auto-relatos dos pacientes acerca de suas próprias experiências, enfocando a dimensão subjetiva e fenomenal, buscando, com isto, um aumento na validade da identificação precoce da esquizofrenia. A crítica feita pelos fenomenólogos contemporâneos aos sistemas de classificação operacionais é que eles têm privilegiado, ao longo das várias edições, a confiabilidade dos diagnósticos em detrimento da validade dos mesmos. Será tecido um breve comentário acerca dos dois instrumentos mencionados, os quais apresentam alguns pontos de sobreposição.

De acordo com Klosterkötter (1992), há deficiências dinâmicas e cognitivas auto-experenciadas e autorelatadas, na esquizofrenia, que se instalam precocemente e precedem o aparecimento dos sintomas de primeira ordem schneiderianos. Estas alterações foram

descritas por McGhie e Chapman como “sintomas precoces” e por Huber, discípulo de Kurt Schneider, como “sintomas básicos”.

Os sintomas básicos não devem ser confundidos com os sintomas fundamentais de Bleuler, uma vez que estes são definidos a partir da observação externa, enquanto os primeiros podem ser observados imediatamente somente pela pessoa afetada (KLOSTERKÖTTER, 1992). O autor afirma ainda que Huber, na formulação dos sintomas básicos, os considerou o lado subjetivo de déficits neuropsicológicos pré-existentes, localizando-os no sistema límbico e no hipotálamo.

Klosterkötter realizou um estudo partindo da hipótese, segundo “as sequências de transição de Bonn” (KLOSTERKÖTTER, 1992, p. 611), de que estas deficiências cognitivas e dinâmicas precoces antecedem os sintomas de primeira ordem, evoluindo em um padrão regular. De acordo com o autor, os resultados sugeriram que, de fato, experiências subjetivas de alterações pré-existentes nos domínios da percepção, do pensamento, fala, memória, propriocepção e controle cognitivo das ações, antecedem as primeiras manifestações claramente psicóticas, ocorrendo com um certo padrão de regularidade.

A partir desta regularidade, Klosterkötter (1992) propôs uma nova subdivisão das mudanças experienciais esquizofrênicas, em três fases: a fase da irritação; a fase da externalização; e a fase da concretização.

A primeira fase se caracteriza por irritações da pessoa afetada com as deficiências iniciais. Nesta fase, não há manifestações psicóticas francas, mas sim, distúrbios do pensamento, memória, fala, alterações cenestésicas e fenômenos de despersonalização. Segundo o autor, esta fase pode durar cerca de aproximadamente 7 anos e cerca de um terço dos pacientes desenvolvem sintomas de primeira ordem, permanecendo os demais com características esquizotípicas ou “formas frustras” de esquizofrenia. Na segunda fase, as razões para a irritação devido às mudanças experienciais são projetadas para o exterior, sendo por isto mesmo, denominada fase de externalização. Pode haver um longo intervalo de tempo entre esta fase e a seguinte, ou o desenvolvimento dos sintomas cessar e os mesmos desaparecerem. Na terceira fase, da concretização, os sintomas de primeira ordem, como a percepção delirante ou experiências de influência, são completamente concretizados e há uma diminuição concomitante da tensão emocional, provavelmente, pela “explicação” das vivências (KLOSTERKÖTTER, 1992).

Com relação ao EASE, Mundt (2005) afirma que o ponto de partida para a sua elaboração foi a observação de seus idealizadores que a maioria dos seus pacientes

esquizofrênicos relatavam experiências alteradas sutis, mas disruptivas, nos domínios da agência, identidade, fluxo do tempo e esquema corporal. Segundo o autor, descrições detalhadas da dimensão subjetiva destes fenômenos transtornados foram tomadas de reconhecidos pesquisadores do campo da fenomenologia psiquiátrica, como Minkowski e Blankenburg.

O EASE valoriza os relatos dos pacientes acerca de suas próprias experiências subjetivas, enfocando sobre a perspectiva da primeira pessoa, sobretudo, sobre aspectos transtornados da ipseidade. De acordo com Parnas et. al (2011):

O EASE enfoca as anomalias da experiência subjetiva que parecem refletir desordens da consciência de si. Esta escala é descritiva desde o ponto de vista fenomenológico e o propósito da descrição é predominantemente qualitativo, esforçando-se por obter uma descrição detalhada dos fenômenos que têm em comum um sentido de algum modo perturbado da perspectiva da primeira pessoa, ou seja, uma desordem ou uma deficiência no sentido de ser um sujeito, um centro da ação, pensamento e experiência” (PARNAS et. al, 2011, 440. tradução do autor).

Trata-se de uma escala, que se baseia em uma entrevista semi-estruturada, voltada para o espectro esquizofrênico e centrada sobre as patologias do *self*. De acordo com Parnas et. al (2011), um estudo realizado por seu grupo demonstrou que as desordens do *self* constituem elementos importantes da esquizofrenia e esquizotipia.

Os formuladores da escala apontam para a questão das dificuldades inerentes à própria entrevista, uma vez que as experiências são tão estranhas para o próprio paciente que ele jamais lhes comunicou a outras pessoas. Muitas vezes, o paciente não encontra palavras para expressar sua própria experiência, visto que muitas destas têm uma qualidade pré-reflexiva. O uso da metáfora é constantemente realizado, assim como nas situações cotidianas da comunicação humana, possibilitando que um tipo de experiência particular pré-reflexiva seja progressivamente transformada em um formato conceitual, tornando-se passível de ser apreendida pelo sujeito reflexivo e compartilhada com outros (PARNAS et. al, 2011).

Uma das recomendações do EASE para o entrevistador é que este deve ter certa intimidade com o paciente para, desta maneira, possibilitar-lhe fazer um esforço para explorar a própria mente e refletir sobre as próprias experiências. Além disto, o entrevistador deve adotar uma postura neutra e cuidadosa, em uma exploração compartilhada e mutuamente interativa, mantendo-se calmo e com uma atitude de interesse e preocupação moderados, transmitindo ao paciente familiaridade com a psicopatologia abordada, jamais adotando uma postura de curiosidade, na qual o paciente é colocado como objeto. O emprego destas técnicas

parece ter um efeito positivo sobre a relação estabelecida (PARNAS et. al, 2011). De acordo com Mundt (2005), o EASE utiliza a noção de intencionalidade, em um sentido pós-husserliano, promovendo a conexão entre a experiência subjetiva e o mundo social, ou seja, entre a experiência imediata, tácita, em primeira pessoa, e a experiência compartilhável, reflexiva e intersubjetiva.

A escala é composta por cinco domínios, cada qual contendo diversos itens. O primeiro corresponde à *cognição e fluxo de consciência*, que consiste em um sentido normal da consciência como um *continuum* no tempo. Alguns dos itens deste domínio são: a “perda da ipseidade do pensamento”, na qual os mesmos são indescritivamente estranhos e sentidos como anônimos, sem uma conexão com o *self* do paciente; “interferência do pensamento”; “bloqueio do pensamento”, “pensamento forçado”.

O segundo domínio corresponde à *autoconsciência e presença*, que diz respeito à inseparabilidade entre o sentido pré-reflexivo do *self* e o sentido de estar imerso no mundo. Alguns itens pertencentes a este domínio: “sentido diminuído do *self* básico”, que se caracteriza por um sentido persistente de vazio interno, uma carência persistente de identidade ou uma sensação de ser anônimo; “outros estados de despersonalização”, correspondendo a uma sensação difusa de estar alienado de si mesmo, de seus próprios pensamentos, emoções e comportamentos; “desrealização”, na qual parece haver uma transformação do entorno, o mundo circundante parece irreal; “hiper-reflexividade aumentada”.

O terceiro domínio compreende as *experiências corporais*, sendo alguns dos itens: “fenômenos especulares”, nos quais o paciente percebe mudanças em sua própria face, buscando constantemente olhar-se no espelho ou mesmo evitar sua própria imagem especular; “despersonalização somática”, na qual o corpo ou algumas de suas partes são percebidos como estranhos, separados umas das outras; “experiências cenestésicas”, como sensações corporais incomuns de adormecimento, rigidez, insensibilidade.

O quarto domínio diz respeito à *demarcação/transitividade*, caracterizada pela perda ou permeabilidade do limite eu-mundo. Alguns dos itens que constituem este domínio são: “confusão com o outro”, “confusão com a própria imagem especular”.

O quinto e último domínio compreende a *reorientação existencial*, na qual o paciente experimenta uma reorientação fundamental com relação à sua visão metafísica de mundo e à sua hierarquia de valores. Alguns dos itens correspondem ao “fenômeno de auto-referência primária”, no qual o paciente tem a sensação de que tudo se origina nele ou depende dele;

“sensação de centralidade”, na qual o paciente tem sensações fugazes de ser o centro do universo (PARNAS et. al, 2005, 2011).

A fenomenologia, sobretudo, através dos instrumentos ABSBS e EASE, tem ofertado um grande avanço ao campo da identificação precoce da esquizofrenia, aumentando a validade desta identificação com relação às abordagens essencialmente caracteriológicas-operacionais, ao focar e valorizar a dimensão subjetiva da experiência e os relatos em primeira pessoa. Instrumentos que conferem maior validade na identificação precoce de um transtorno específico são, sem dúvida nenhuma, de grande utilidade para a realização de intervenções precoces mais efetivas.

### **3.2 Abordagens antropológicas da esquizofrenia na contemporaneidade**

Inicialmente, serão tecidas algumas breves considerações sobre o complexo campo da antropologia médica e algumas de suas distinções internas, como aquela traçada pelo pesquisador Atwood Gaines entre o construtivismo cultural e “as antropologias médicas críticas”. Abordar-se-ão algumas concepções dentro do campo que privilegiam o estudo das chamadas etnopsiquiatrias bem como da dimensão dos significados e da experiência humana, a partir de concepções de Gaines, Kleinman e Byron-Good.

A ênfase desta segunda parte do capítulo 3 é, entretanto, sobre estudos etnográficos acerca da compreensão do fenômeno esquizofrênico em contextos não-ocidentais. Serão abordados estudos voltados para atribuições de sentido sobre o fenômeno da esquizofrenia na Indonésia, em Bangladesh e em Zanzibar, na Tanzânia. Os estudos etnográficos avaliados têm como metodologia a perspectiva da primeira pessoa, enfatizando os auto-relatos dos pacientes acerca de suas próprias experiências.

#### **3.2.1 Construtivismo cultural e etnopsiquiatrias**

Gaines (1992) adota a perspectiva do construtivismo cultural e o contrasta a perspectivas mais tradicionais do campo da antropologia médica, as quais ele nomeia por “antropologias médicas críticas”. Segundo o autor, o foco destas formas de antropologia sempre foi o estudo dos macrosistemas e forças econômicas, que excluía a dimensão dos significados, da experiência e das realidades de nível local (micronível), atribuindo causas a realidades de ordem mais alta, aos sistemas, estruturas e forças econômicas “extra-humanas” (macronível, neste caso). De acordo com Gaines (1992), estas “antropologias” apresentam

marcadas semelhanças ao paradigma tradicional em antropologia, qual seja, o paradigma eurocêntrico e colonial, que privilegia, segundo o autor, as práticas, instituições e saberes ocidentais. Na sua concepção, as antropologias médicas críticas diferem da visão médica tradicional apenas na atribuição às causas das doenças. Tais abordagens enfatizam as relações de classes, poder, relações econômicas hegemônicas e de controle social como fatores etiológicos de doenças. Entretanto, elas implicitamente reafirmam o modelo das doenças universais e concepções racionalistas, cientificistas e aculturais próprias da antropologia do século XIX; concepções estas que também regem a ciência tradicional e a própria biomedicina (GAINES, 1992). O autor afirma que a biomedicina adota uma visão positivista dos seres humanos e das doenças, eliminando seus aspectos culturais, pessoais, a singularidade e a própria experiência (do senso comum) da realidade das doenças.

Segundo Gaines, o construtivismo cultural representou uma virada de importância cardinal nos estudos no campo da antropologia médica ao passar a focar a relação entre o conhecimento e a experiência, bem como os modos pelos quais esta relação é constituída, concebida e vivida, sem desconsiderar, entretanto, a relevância das relações de saber, poder e controle social. Nota-se uma aproximação com as abordagens fenomenológicas, discutidas anteriormente. Good (1994) aponta para a necessidade de se articular abordagens interpretativas – que privilegiam a dimensão dos significados – com abordagens críticas; de se integrar perspectivas globais, históricas e econômico-políticas com perspectivas interpretativas nos estudos etnográficos.

A noção de cultura trabalhada no construtivismo cultural é compreendida a partir de uma perspectiva histórica, interacionista e semântica/simbólica. Gaines afirma que o construtivismo possui estreita relação com outras tantas abordagens, muitas vezes, confundindo-se com as mesmas. São elas: os estudos simbólico/culturais; as ciências interpretativa/hermenêutica; a escola de Kleinman (abordagens “centradas no significado” - “*meaning-centered*”).

Esta perspectiva se interessa mais pelos sistemas de cuidado de saúde locais, pelas diferentes formas de procura de ajuda e alívio do sofrimento, pelas diferentes redes culturais e sociais de significados de doenças, de sentidos atribuídos às enfermidades, pelas diferentes ideologias, práticas, pesquisas e formações médicas, e menos pelas relações de poder e controle social.

De acordo com o construtivismo cultural, tanto a ciência quanto a medicina e a própria psiquiatria são campos de conhecimento e prática construídos culturalmente, atrelados

fortemente às normas e valores culturais de seu contexto. De acordo com Laurence Kirmayer (2013), as abordagens mais antigas no campo da psiquiatria transcultural – campo que pertence ao campo da antropologia médica - correspondiam a “modos coloniais” de pensamento, que viam a cultura como algo “de fora” e se baseavam em um sistema universal de conhecimento, sendo a ciência tomada como “acultural”. Entretanto, segundo o mesmo autor, a virada “pós-colonial” no campo mostrou como todos os sistemas de conhecimento, incluindo o conhecimento científico e médico-psiquiátrico, têm suas origens sociais, históricas e culturais.

Gaines apresenta uma discussão sobre o que denomina etnomedicinas e etnopsiquiatrias, que correspondem a diferentes formas de se compreender, classificar, abordar e tratar as experiências de sofrimento, em especial, o sofrimento psíquico. As etnomedicinas e etnopsiquiatrias se fazem presentes, uma vez que não é possível se ter um acesso privilegiado à realidade, visto que segundo correntes pragmatistas e pós-modernas de pensamento, não há uma correspondência exata entre linguagem/representação e mundo.

Segundo Gaines (1992), muitos dos pesquisadores do campo da antropologia médica aceitam o conhecimento biomédico como “não-problemático” e universalmente aplicável, como sistemas médicos inquestionáveis. O autor afirma, entretanto, que a pesquisa e terapêutica médica-psiquiátrica não podem ser vistas como independentes do contexto a partir do qual são construídas, possuindo uma natureza acultural, mas sim como constructos culturais. “Etnomedicinas, incluindo as etnopsiquiatrias e etnopsicologias, devem ser vistas, parafraseando a visão pós-funcionalista de Evans-Pritchard, como sistemas morais, não naturais” (GAINES, 1992, p. 22, tradução do autor). De acordo com Gaines, a abordagem construtivista reconhece as etnopsiquiatrias como criações humanas e, no que se refere à construção das categorias nosológicas psiquiátricas, desafia não somente a validade de algumas categorias como também a própria natureza acultural pretendida e assumida pelos sistemas classificatórios ocidentais. Um dos problemas com relação a esta concepção é justamente o risco de se cair em um “reducionismo cultural”, desconsiderando completamente as contingências impostas às formulações culturais e negligenciando, desta forma, a dimensão da natureza na complexa imbricação entre natureza e cultura.

Ainda segundo o construtivismo, as etnopsiquiatrias são expressões de suas respectivas culturas, compartilhando diversos valores com a cultura “leiga”. A pesquisadora japonesa Ohnuki-Tierney (apud GAINES, 1992), por exemplo, demonstra que categorias do pensamento médico se relacionam diretamente a outras categorias pertencentes a outros

domínios da cultura japonesa, havendo uma continuidade histórica. Sistemas etnopsiquiátricos estão fundados em domínios culturais leigos, do senso comum. Como afirma o autor: \_

Pressupostos etnopsicológicos-chave implícitos em uma biomedicina seriam aqueles discerníveis em domínios não-médicos de uma cultura. Os pressupostos das etnomedicinas devem, deste modo, serem vistos como constructos culturais cujas formas expressam ideias populares. A noção que ideias médicas e culturais são separadas é meramente uma replicação de um ponto de vista cultural particular, ocidental” (GAINES, 1992, p. 24, tradução do autor).

Gaines (1992) afirma ainda que a grande maioria dos problemas mentais em diversas partes do mundo não são tratados e cuidados no círculo das etnopsiquiatrias “profissionais”, por um especialista, mas em círculos etnopsiquiátricos não profissionais ou alternativos. O autor alarga a noção de etnopsiquiatria incluindo tanto práticas profissionais – realizadas pelo psiquiatra, médicos generalistas e outros profissionais da saúde – quanto práticas “*folk*” ou populares – realizadas por curandeiros, xamãs, benzedeiras, religiosos, familiares, dentre outros. Ele considera ambas etnopsiquiatrias como análogas epistemologicamente e igualmente legítimas; refere-se aos efeitos psicoterapêuticos “não-pretendidos” pelos praticantes de quiropraxia e à massagem integrativa psicossomática de Groddeck. Gaines diferencia também a etnopsiquiatria ocidental, centrada no médico como “curador”, reflexo da ênfase cultural no indivíduo, de etnopsiquiatrias não-ocidentais, nas quais o fator de “cura” não se presentifica em uma pessoa, mas em toda uma comunidade, (GAINES, 1992).

### 3.2.2 A ênfase nos significados e produções simbólicas

Vários estudos no campo da antropologia médica vêm destacando a importância da dimensão dos significados no processo saúde-doença, isto é, as diferentes atribuições de sentido dadas às enfermidades de acordo com as diferenças culturais (GAINES, 1992; KLEINMAN, 1988; GOOD, 1994). Segundo Gaines (1992), os estudos etnopsiquiátricos devem valorizar as “vozes”, os relatos dos pacientes (ou aqueles que sofrem), dos profissionais da saúde, curandeiros. Do ponto de vista metodológico, tal como nas abordagens fenomenológicas, há uma ênfase na perspectiva da primeira pessoa. As etnopsiquiatrias, portanto, devem focar a enfermidade em termos da natureza do sofrimento, sua expressão, ou seja, o modo pelo qual ela é construída e comunicada, bem como os fenômenos a partir dos



quais as realidades das experiências humanas e intersubjetivas são construídas (GAINES,1992).

Os estudos etnomédicos/etnopsiquiátricos podem se constituir em uma “antropologia da experiência”, uma vez que lidam com a estreita relação entre a experiência e a produção de significados, operando com categorias como dor, sofrimento, senso de *self*, “atribuições valorativas”, narrativas, simbolismo, dentre outras (GAINES, 1992).

Good (1994) se refere a Ernst Cassirer sobre a noção de princípios formativos ou geradores que constituem diferentes realidades, ou a formas simbólicas ou culturais que mediam e organizam distintas formas da realidade. Estes princípios formativos ou formas simbólicas constituem as artes, a ciência e a religião. Segundo Good (1994), a medicina deve ser compreendida como uma forma simbólica através da qual a realidade é formulada e organizada em modos distintos, nos quais diferentes práticas discursivas constroem diferentes realidades de doenças.

O autor exemplifica o papel das formas simbólicas ao constituírem novas realidades referindo-se à modificação do “mundo de vida” dos estudantes quando ingressam na aprendizagem do saber médico. Eles entram no mundo da medicina não somente por aprenderem a linguagem e o conhecimento médico básico, mas também por aprenderem práticas fundamentais através das quais aqueles que praticam a medicina se engajam e formulam a realidade em um modo “especificamente médico”, o que inclui modos distintos e especializados de “ver, escrever e falar”.

Good (1994) estabelece uma estreita relação entre a produção de significados e as práticas soteriológicas. Segundo o autor, ao se perguntar pelas atividades organizadoras da medicina enquanto formação simbólica, deve-se levar em consideração seu papel na mediação entre a fisiologia e a soteriologia, em combinar as dimensões físicas e existenciais da doença, a enfermidade corporal e o sofrimento humano. Weber (1946, apud GOOD, 1994) afirma, sobre a soteriologia, que as civilizações são organizadas em torno de uma concepção soteriológica, ou seja, em torno de um tipo de compreensão da natureza do sofrimento e dos meios de transformar e transcender o mesmo e adquirir “salvação”. De acordo com Good (1994), nas civilizações ocidentais contemporâneas, a medicina encontra-se no núcleo das práticas soteriológicas.

Outro pesquisador do campo da antropologia médica que confere especial importância à dimensão dos significados e da produção simbólica é Arthur Kleinman. O autor desenvolveu o “modelo centrado no significado” (*meaning-centered model*) e o aplicou a diversas

pesquisas empíricas, sobretudo, com pacientes que apresentam doença crônica. Segundo Kleinman (1988), a biomedicina é extremamente eficaz em lidar com as doenças agudas, controlando-as e predizendo seu prognóstico. Entretanto, segundo o autor, ela falha consideravelmente na abordagem às doenças crônicas. Nestes casos, a valorização da dimensão dos significados produzidos pelos pacientes acerca da própria enfermidade e da própria história de vida, em um contexto marcado por relações empáticas, tem um importante papel em contribuir para o alívio do sofrimento e para a transformação de estados afetivos e estados de consciência. Estas questões serão discutidas de modo mais pormenorizado na última seção deste capítulo, referente às aplicações clínicas das abordagens fenomenológicas e antropológicas na esquizofrenia.

### 3.2.3 Concepções do fenômeno esquizofrênico em contextos não-ocidentais

Nesta seção do capítulo 3, serão apresentados alguns estudos etnográficos acerca da esquizofrenia, realizados em contextos não-ocidentais, mais especificamente, na Indonésia, em Bangladesh e em Zanzibar, na Tanzânia. Estes estudos etnográficos se aproximam dos “mundos locais”, ajustando-se à experiência dos “sofredores”, membros familiares e profissionais. Segundo Kleinman (2004), as descrições destes estudos desafiam a ideologia patogênica nuclear da psiquiatria e psicologia, tornando a ênfase no curso social da doença uma poderosa ferramenta analítica alternativa ao conhecido modelo da história natural das doenças e do prognóstico. Estas pesquisas se referem a respostas pessoais, familiares e comunitárias à esquizofrenia, mostrando que o tratamento e a prevenção do transtorno incluem muito mais que intervenções profissionais tradicionais (KLEINMAN, 2004). Segundo o autor, neste tipo de pesquisa etnográfica, a experiência da doença deve ser considerada um fenômeno moral e seu objeto de estudo, no caso da esquizofrenia, não diz respeito a um tipo de entidade de doença biomédica, mas a uma inter-relação entre os aspectos médicos, morais, econômicos e políticos.

Os estudos a serem apresentados a seguir mostrarão as diferenças étnicas e culturais acerca de como a esquizofrenia é concebida e vivida. Inicialmente, apresentar-se-á o trabalho desenvolvido por Good e Subandi, na Indonésia. Em seguida, as pesquisas etnográficas de Wilce Jr., em Bangladesh, e, na parte final da seção, os trabalhos de Juli McGruder, em Zanzibar, na Tanzânia.

### 3.2.3.1 Concepções do fenômeno esquizofrênico na Indonésia

O objetivo desta seção é apresentar relatos de uma pesquisa etnográfica realizada pelos pesquisadores Byron Good e Subandi sobre experiências psicóticas, agudas e recorrentes, em uma cultura javanesa (oriunda da Ilha de Java), na cidade de Yogyakarta, Indonésia.

A cidade de Yogyakarta tem um importante lugar na cosmologia javanesa. Além disto, seu sultão e sua população têm um importante papel na história nacionalista indonesiana, pois foram ativos na luta pela independência contra a Holanda. Yogya é conhecida como uma cidade de universidades e estudantes, politicamente e intelectualmente progressiva, um centro ativo do pensamento islâmico moderno bem como um centro de artes e culturas tradicionais. Há uma diversidade religiosa na cidade, com uma minoria cristã e maioria islâmica. Segundo Good e Subandi (2004), ela é marcada por um fervor pós-moderno, com centros comerciais dispendo de computadores conectados à “grande rede” e diversos seminários sobre “globalização”, mantendo, ao mesmo tempo, aspectos da espiritualidade e cultura javanesas. A crença em espíritos, herdada dos antepassados, se mistura ao islamismo. Segundo os autores, este complexo centro representa o contexto de suas investigações antropológicas, nas quais realizam pesquisas sobre a influência da cultura javanesa e de aspectos da modernidade indonesiana sobre a fenomenologia e curso das “doenças psicóticas” (*psychotic illness*)<sup>22</sup>.

A pesquisa etnográfica realizada se deu entre os anos de 1997 e 2000. A metodologia foi baseada na perspectiva da primeira pessoa, uma vez que a coleta de dados se deu por meio de entrevistas realizadas com os pacientes e seus familiares acerca das experiências de sofrimento e adoecimento dos enfermos. As entrevistas eram registradas em fitas cassetes e transcritas posteriormente. As mesmas foram realizadas em três línguas distintas – inglesa, javanesa e indonésia – e as traduções para o inglês feitas pelo psicólogo indonésio Subandi, que auxiliou Byron-Good durante o trabalho.

Será apresentado um breve relato de um dos estudos de caso de Good e Subandi (2004), descrito em um dos capítulos do livro “*Schizophrenia, culture and subjectivity*”, de Jenkins e Barret, que ilustra bem as diversas atribuições de sentido dadas à experiência psicótica, tanto pela paciente quanto por sua própria mãe, bem como as diversas respostas terapêuticas à enfermidade, no contexto específico da cultura javanesa e indonésia. Há

---

<sup>22</sup>*Illness* se refere à interpretação dada pelo paciente acerca de sua própria enfermidade, diferindo-se de *disease*, que diz respeito a uma terminologia médica.

constantes sobreposições, como será mostrado, entre o discurso médico-psiquiátrico e o discurso espiritualista-animista.

A paciente-participante da pesquisa é chamada pelos autores como Yani. Ela nasceu em 1961, sendo a última de quatro irmãos. Seu pai faleceu quando tinha seis anos. Yani entrou na faculdade em 1980 e graduou-se em agricultura em 1987. Durante este período, ela começou a apresentar episódios psicóticos, sendo hospitalizada por diversas vezes. Nos períodos entre as agudizações do quadro, Yani não apresentava sintomas residuais, o que levou os pesquisadores a definirem seu diagnóstico, segundo o DSM-IV, como esquizofrenia, tipo indiferenciado, com um curso longitudinal episódico, sem sintomas residuais interepisódios (GOOD e SUBANDI, 2004).

Durante as agudizações, a paciente apresentava alucinações auditivas, vozes “más” que mandavam ela se matar, vindas de um amigo de um “ex-namorado”, e “vozes boas”, que diziam que ela não deveria fazer aquilo, provenientes, segundo Yani, de seu “líder religioso”. Além disto, Yani apresentava comportamentos de “andar a esmo”, ficando fora de casa por vários dias. Em algumas situações, ela sentia como se sua mãe e os vizinhos fossem outra pessoa, percebendo mudanças em suas vozes, denotando alterações no nível sensorio-perceptual. Durante as agudizações do quadro, a paciente percebia os alimentos e sua própria casa como “impuros” (*haram*) (GOOD e SUBANDI, 2004).

No primeiro encontro que os pesquisadores tiveram com a paciente e sua mãe, houve uma tensão no discurso entre as duas e Yani mostrou-se bastante irritada com a mãe. Esta falou dos motivos que a levaram a hospitalizar a filha, que Yani havia ficado sem se alimentar por alguns dias e permanecido fora de casa por vários dias seguidos. Yani confrontava o discurso da mãe, afirmando que havia saído de casa por não concordar com as atitudes da mãe com relação a ela. Em uma das entrevistas, ela afirmou que seu coração não estava em paz, que não tinha conhecimento religioso e que queria aprender a ler o alcorão e adquirir estudo religioso para não se irritar tanto perante as outras pessoas. Yani relatou ainda que desejava ter um ensino religioso e um islã “puro, “original”, e por isto, havia saído de casa, pois desejava ir até a Arábia Saudita, onde haveria uma forma pura do Islã. Sua mãe relatou que, em um destes episódios de “fuga”, a filha esteve em outra cidade, Jakarta, onde a irmã mais velha morava; que ela estava “doente” e dizia que estava indo para a Arábia Saudita, mas, na verdade, apenas caminhava ao longo da estrada. Nesta primeira entrevista, Yani relatou que os medicamentos eram que a deixavam doente, lembrando-se, inclusive, de um episódio no qual apresentou síndrome extrapiramidal (GOOD e SUBANDI, 2004).

Yani procurou também tratamento religioso e Good e Subandi estiveram com Pak Han, a quem a paciente havia procurado. Segundo os autores, ele conhecia pouco da história de Yani e os dois não estavam envolvidos em uma espécie de relação psicoterapêutica. Entre a primeira entrevista e a segunda, Subandi levou um exemplar do alcorão traduzido para a língua local, como um presente, mas Yani encontrava-se doente, segundo a mãe, e não pôde vê-los. Quando retornaram, encontraram Yani bem, recém-recuperada de sua última crise. Ela relatou que havia praticado o *doa*, uma oração islâmica, recitando-o sempre depois de praticar o *sholat*, uma prece islâmica formal, a qual fazia cinco vezes por dia. Segundo Yani, foi isto que a fez se recuperar. Durante esta entrevista, ela reconhecia que estava doente, que suas mãos agiam involuntariamente, puxando seus cabelos até os arrancarem. Yani relatou que contou a Pak Han que o *doa*, ensinado pelo Profeta, estava “provado e aceito”. A mãe da paciente relatou que durante esta última crise, ela não queria se alimentar. Yani relatou que sua mãe recitou um mantra e, com raiva, perguntava por que ela tinha feito aquilo; a mãe respondeu que não era um mantra, mas uma prece islâmica.

Mas Yani estava com raiva. “Por que você faz aquilo? Por que você gosta de usar mantras?” Perguntou Yani. “Isto não é um mantra, é uma prece do Islã. Quando ela ficava doente, eu me tornava sua inimiga, então, eu tinha que ser realmente paciente (*sabar*). Ela recuperou depois que eu recitei *Sholawat nariah* todas as noites, 41 vezes, por quase uma hora” (GOOD e SUBANDI, 2004, p. 176, tradução do autor).

Ainda sobre esta mesma crise, Yani referia fenômenos que caracterizavam comprometimento do senso de agência e propriedade do eu, como por exemplo, mudanças em seu pensamento, como a percepção de que seus pensamentos não eram seus, que havia algo dentro dela própria a controlando, que suas mãos eram controladas, que era como um robô e que sua vida não era sua própria vida. Subandi lhe perguntou quem estava no comando? Yani referiu tratar-se de magia negra (*javanese magic ou black magic*) e que o responsável era um amigo de um namorado que teve durante o período em que ficou em Jakarta, junto com a irmã. Em seguida, Yani retornou ao episódio no qual ela saiu de casa e foi caminhar próximo ao rio. Segundo a paciente, ela queria ir para um lugar quieto, pois os barulhos das crianças embaixo de sua janela a incomodavam muito. Ela afirmava que queria um lugar quieto, que queria limpar seu corpo, pois seu corpo estava sujo e que se limpou usando preces, que sua mãe lhe dava remédios, mas ela queria preces e os medicamentos tornavam seu *doa* fraco. Yani relatou então como tinha utilizado mais as preces que os remédios na sua recuperação (GOOD e SUBANDI, 2004).

Good e Subandi retornaram para entrevistar Yani cerca de um ano depois, em agosto de 1998. Segundo os autores, era difícil reproduzir seu discurso, pois este encontrava-se extremamente vago e abstrato. A paciente falava sobre o que a vida significa, sobre o Islã e seus desapontamentos com seu ambiente e com os valores islâmicos. Ela havia ficado doente novamente em junho, quando a irmã de um homem, com quem teve envolvimento emocional, lhe disse que era contra o relacionamento e fez com que ele parasse de vê-la. “Isto cortou seus sentimentos, fez ela se sentir *kagol*, e ela ficou novamente doente” (GOOD e SUBANDI, 2004, p. 180, tradução do autor). Neste período, sua mãe estava em desespero, pois a crise econômica na Indonésia fez com que ela não tivesse nenhum recurso para comprar medicações para a filha, afirmando que não tinham mais nada além das preces.

Subandi retornou para ver Yani em fevereiro de 1999. Ela, porém, havia sido hospitalizada em outubro de 1998, sendo tratada com medicações neurolépticas, se recuperado e voltado para casa. As últimas visitas dos pesquisadores a Yani foram em julho e novembro de 1999. Ela encontrava-se saudável e havia decidido continuar a fazer uso de antipsicóticos, embora, se queixasse do ganho de peso que tivera.

De acordo com Good e Subandi (2004), é fundamental apreender as significações da cultura islâmica javanesa para compreender a experiência de Yani. Eles afirmam que, embora as medicações, a ECT, as hospitalizações, os psiquiatras e enfermeiros, têm sido cruciais no tratamento da paciente, interpretações psiquiátricas de sua doença estão longe de ser hegemônicas. Não há qualquer referência a desequilíbrios neuroquímicos e a palavra “esquizofrenia” é de pouca relevância. Ao contrário, temas clássicos islâmicos e javaneses, às vezes em conflito, às vezes integrados, tanto quanto temas da memória política indonésia, permeiam os conteúdos das experiências vivenciadas por Yani. Acerca dos relatos de magia negra como possíveis causadores das experiências da paciente, os autores afirmam que é difícil estabelecer se se trata de um quadro paranoide ou se simplesmente este relato diz respeito a uma qualidade subjuntiva, a um senso do misterioso, uma vez que tais relatos se baseiam na realidade do “mundo da vida” (*lifeworld*) de Yani e sua mãe, e oferecem uma interpretação razoável das “experiências estranhas” da paciente, enquanto um tipo de possessão.

Good e Subandi (2004) referem que o mundo de vida javanês é profundamente vitalístico, um mundo de forças e poderes, no qual pessoas têm habilidade para causar mal a outras pessoas, destruindo sua vitalidade. Trata-se também de um mundo de práticas espirituais que objetivam aumentar os “poderes internos” (*tanaga dalam*) do indivíduo. Neste

contexto, o *self* é constituído em termos de potência e cultivado através de uma variedade de práticas espirituais e formas de autorepressão.

Pode-se estabelecer algumas implicações desta concepção de *self* na cultura javanesa para a experiência psicótica. Uma delas é que a quebra nas vivências do senso comum associadas com a psicose é interpretada como uma inabilidade para manter um *self* refinado (*halus*), o que é extremamente embaraçoso tanto para o sofredor quanto para seus familiares, ameaçando o lugar do *self* no *status* hierárquico da vida cotidiana. Outra implicação diz respeito ao termo *mengamuk*, o qual costuma ser usado para os acessos de raiva e violência, que indicam uma inabilidade do indivíduo para manter um *self* refinado e contido nas relações interpessoais. Estes acessos são comuns nas experiências psicóticas. Ainda, outra implicação entre a concepção de *self* na cultura javanesa e a experiência psicótica é que a causalidade dos fenômenos atribuída às experiências de magia negra não é necessariamente uma interpretação patológica, sendo o *self*, por natureza, permeável ao que é geralmente imperceptível, misterioso e resistente à explicação óbvia, havendo menos disjuntura entre os mundos de vida daqueles que são psicóticos e os que não o são. Deste modo, espíritos pertencem a ambos os mundos e uma pessoa “poderosa ou potente” é capaz de se relacionar ao mundo “não visto” sem se deixar prejudicar por ele. A loucura, entretanto, pode resultar do contato com forças espirituais sem que se tenha uma adequada preparação ou potência para isto (GOOD e SUBANDI, 2004).

### 3.2.3.2 Concepções do fenômeno esquizofrênico em Bangladesh

A loucura em Bangladesh é chamada *pāgalāmi* e é fortemente influenciada por fatores culturais relacionados a questões de gênero. Quando pessoas perturbadas (*pāgal*) violam normas de gênero, especialmente, noções de modéstia e de segregação apropriadas ao gênero, elas sofrem por serem consideradas “anormais” e são expostas ao ridículo e, muitas vezes, a reações violentas de seus familiares.

A agricultura de arroz ocupa um lugar central na cultura *bengali* (idioma de Bangladesh) e representa a subjugação do “*ādibāsis* selvagem” (residentes indígenas originais de Bangladesh). Devido às associações entre o *ādibāsis* e os espíritos femininos, a agricultura, nesta cultura específica, se torna um campo altamente carregado por traços simbólicos. O arado, por exemplo, se relaciona ao falo e representa o domínio masculino enquanto o campo representa a fertilidade feminina, estando sob o controle do falo. Além disto, a língua e as

práticas sociais em Bangladesh foram fortemente influenciadas pelo colonialismo, havendo uma associação dos “falantes *bangla*” com os poetas do Renascimento *Bengal* e com a feminilidade, em contraste com o *self* “britânico” masculino (WILCE JR., 2004).

*Pāgalāmi* reflete o comportamento desviante, “fora de controle”, intrusivo e algumas vezes embaraçoso. O comportamento desviante ou “selvagem” pode ser associado tanto com loucos quanto com animais ou espíritos. O fenômeno pode ser considerado ainda um dom divino (WILCE JR., 2004). O modelo *bengali* atribui um importante papel aos corpos, espíritos, substância e ações, onde o corpo é tanto o “local”, “espaço”, do comportamento potencialmente louco, quanto seu objeto afetado. Neste modelo, a “loucura” é descrita em termos de um “aquecimento da cabeça” e este aquecimento pode ser atribuído a alimentos ou atos, incluindo a fala. Tanto o comportamento intencional quanto aquele não intencional pode ser atribuído à loucura, ou mesmo considerado a sua causa, como por exemplo, falar ou comer com muito entusiasmo, ou comer compulsivamente, de forma “selvagem”, ou ainda lamentar-se, prantear-se com choros altos, considerados excessivos. Todos estes comportamentos podem ser tomados como evidência de que o *performer* é um *pāgalāmi* ou ao menos de que ele atua como um fator que exacerba sua “loucura” (WILCE JR., 2004). Somente se pode apreender, portanto, a noção de *pāgalāmi* se a tomarmos em relação a um *self* e a um universo moral específicos.

Wilce Jr. (2004), em levantamento realizado, constatou que nove em cada vinte bangladeshis citavam a loucura dentro de uma lista de doenças que ele pedia para serem relacionadas. Em muitos casos de *pāgalāmi*, não é realizado o uso de medicamentos, uma vez que, para causas espirituais, o tratamento deve ser de natureza ritual e orientado para restaurar o balanço moral (WILCE JR., 2004). O complexo modelo *bengali* considera, ao menos, alguns dos “loucos”, como agentes responsáveis pela exacerbação de seus sintomas ou como causadores dos mesmos. Em outras situações, mesmo quando pacientes são considerados serem a causa última de sua própria condição, por meio da violação de um tabu, por exemplo, o comportamento louco pode ser atribuído também a causas externas. Entre os fatores externos que podem ser considerados causais no comportamento da loucura, os bangladeshis empregam o termo *ālgā*, que seria a influência de algo vago, como um espírito selvagem. Em outras partes de Bangladesh, esta coisa vaga é chamada de “vento”; mas vento pode ser também um eufemismo para espírito. De acordo com Wilce Jr. (2004), um estudo realizado com imigrantes de Bangladesh em Londres, constatou que os familiares dos pacientes



atribuíam o comportamento louco a outro eufemismo: *upari*, isto é, a influência de algo que vem de cima.

Em geral, nestes casos que são considerados possessão espiritual, a medicação não costuma ser prescrita e os “curadores tradicionais” tratam o problema pelo uso “mágico” de passagens selecionadas do Alcorão. Em outras situações, eles podem combinar esta prática com uma conversa firme com o espírito feita por um exorcista, que envolve negociação e um firme comando para que o espírito deixe a pessoa. De acordo com Wilce Jr. (2004), na cultura *bengal* (que inclui Bangladesh e Bengala Ocidental – um Estado indiano), pode-se distinguir entre a “loucura endógena” e a “loucura divina”. São realizados vários ensaios por tentativas e erros e nos casos em que o exorcismo e as práticas espirituais falham, o comportamento desviante é considerado, então, endógeno (“cabeça má”).

O sistema etnopsiquiátrico de Bangladesh deve ser considerado profundamente pluralístico e termos relacionados ao discurso médico, como diagnóstico, classificação e terapêutica, não podem ser tomados isoladamente sem que se leve em consideração suas relações com a rede semântica na qual o *pāgalāmi* está inserido; rede esta que envolve, sobretudo, termos como espíritos, turbulência e selvageria. Este é um dos motivos pelo qual se deve evitar reduzir a psicose, neste contexto, a uma “doença secular”, isto é, a uma doença própria de um contexto marcado pela secularização<sup>23</sup>.

Será descrito brevemente, a seguir, um estudo de caso etnográfico realizado por Wilce Jr. (2004), em Bangladesh, com uma pessoa categorizada como *pāgalāmi*, a qual o autor chama por Rani. A pesquisa foi realizada em 1992, sendo realizadas entrevistas com a paciente, sua mãe, sua irmã e um jovem da vizinhança. O registro das entrevistas foi feito mediante o uso de vídeos.

Rani pertence a uma família de minoria hindu, tendo adoecido por volta dos vinte anos de idade, quatro anos antes do primeiro encontro com Wilce Jr. O simbolismo de gênero se fazia presente nos sintomas de Rani. Ela recusava a se banhar no rio porque via uma serpente – uma imagem hindu relacionada à sexualidade, à deusa Serpente, do hinduísmo tântrico. A maneira como se vestia – calças soltas e blusas longas, mas sem uma *dopatta*, ou seja, sem um longo cachecol para cobrir os seios – quebrava normas de gênero vinculadas à modéstia feminina. A forma como Rani se alimentava também violava normas de gênero, em uma

---

<sup>23</sup>Secularização, segundo Conrad (1992), diz respeito ao processo no qual o conhecimento técnico-científico e médico substituem a religião como a ideologia moral dominante nas sociedades modernas ocidentais, o que se deu, em parte, em função da racionalização da sociedade.

cultura onde a família é amplamente dominada pelos homens e onde se espera que as mulheres comam depois e menos que os homens. As contingências da sociedade *bangla* recaem, sobretudo, sobre as mulheres. Segundo Wilce Jr. (2004), a família de Rani percebia sua oralidade – comer e falar – como “fora de controle”. Vale ressaltar que, na cultura *bengali*, a fala clara, com boa entonação e facilmente compreendida pela audiência, é extremamente valorizada.

O *pāgalāmi* é reconhecido muito mais pelo comportamento “fora de controle” que propriamente por referências à experiência subjetiva. A loucura, na cultura *bengali*, se manifesta também por uma quebra na intersubjetividade, o que pôde ser registrado nas conversações com Rani e sua família, através da observação das trocas comunicativas entre eles, através das expressões gestuais, corporais, das respostas em termos de *timing* e alternância de turno, ou seja, quando uma resposta se sucede à outra. Wilce Jr (2004) utilizou o referencial da antropologia linguística para suas interpretações das análises de vídeo. Em uma transcrição de um dos encontros conversacionais entre o pesquisador e a família de Rani, pôde-se constatar que, em alguns momentos, o tempo de resposta da paciente era extremamente longo, marcado por pausas prolongadas, diferentemente do que se observava com os demais participantes da entrevista. Em alguns momentos, o tempo de resposta alterado de Rani era associado a uma linguagem mais vaga, que dificultava a compreensão. Isto fez com que a irmã de Rani, Shapla, demonstrando a valorização da fala clara e de fácil compreensão na cultura *bengali*, dissesse em uma das passagens conversacionais: “*speak beautifully*” (WILCE JR., 2004, p. 207, tradução do autor).

A família de Rani tentou inicialmente tratar sua loucura como um caso de possessão, levando-a a múltiplas práticas de exorcismo, as quais falharam. Rani concordou que o exorcismo não funcionou e passou a aceitar seu *pāgalāmi* como parte dela própria muito mais que como efeito de um espírito. Como a hipótese inicial de possessão levou a uma intervenção que falhou, outras hipóteses foram levantadas e o tratamento médico passou a ser considerado. Tais ensaios de tentativa e erro fazem parte dos processos locais de diagnóstico e quando o comportamento desviante permanece e o exorcismo falha, a loucura é considerada de origem endógena (*bad head*) (WILCE JR., 2004).

Diante do exposto nesta seção, pode-se conceber o *pāgalāmi* como um conceito mais geral que o conceito ocidental de esquizofrenia, aproximando-se mais da noção de loucura. Nota-se também, a partir deste estudo de caso realizado por Wilce Jr., que o discurso

espiritualista-animista ocupa um lugar central na sociedade de Bangladesh, prevalecendo, muitas vezes, ao discurso médico-psiquiátrico.

### 3.2.3.3 Concepções do fenômeno esquizofrênico em Zanzibar - Tanzânia

Buscar-se-á compreender como se opera as concepções do fenômeno esquizofrênico na República da Tanzânia, na África, mais especificamente, em Zanzibar, a partir de um estudo etnográfico realizado por McGruder (2004), com diferentes famílias de pacientes com esquizofrenia.

Zanzibar é uma ilha e Estado semiautônomo da Tanzânia. De acordo com McGruder (2004), o cuidado psiquiátrico biomédico foi introduzido no local por autoridades coloniais britânicas, na virada do século XIX para o século XX. No entanto, concomitantemente às práticas biomédicas, a prática médica tradicional é legal e várias formas dela são utilizadas. 98% dos residentes de Zanzibar são muçulmanos e a ideologia islâmica se ajusta à vida cotidiana das pessoas, orientando escolhas morais e provendo suporte para se lidar com a doença e adversidades.

Acadêmicos islâmicos locais tomam a coleção do Al-Bukhari do *hadith* como o corpo dos escritos que documentam os atos do Profeta Mohammed e oferecem um guia para viver. Este *hadith* inclui descrições de cura pelo Profeta e de como lidar com a feitiçaria (...) O Alcorão e o *hadith* concebem que Alah não coloca sobre os homens mais que eles podem carregar, que o sofrimento expia o pecado, que se deve curvar à vontade de Alah e que recompensas celestiais esperam aqueles que abraçam com gratidão as tribulações que Alah os envia” (MCGRUDER, 2004, p. 257. tradução do autor).

As crenças animistas sobre espíritos, herdadas dos antepassados, se misturam à ideologia islâmica. Os habitantes de Zanzibar compartilham da ideia de que os espíritos são ativos na experiência cotidiana dos humanos e a grande maioria da população considera que eles são a causa da loucura. Um estudo epidemiológico realizado neste local identificou que, em 72% dos casos diagnosticados de psicose, as famílias utilizam tanto formas tradicionais de tratamento quanto o modelo hospitalar (médico-psiquiátrico). O tratamento tradicional inclui remédios botânicos, usos terapêuticos do Alcorão e rituais espirituais (MCGRUDER, 2004).

O *self* na cultura *swahili* – idioma oficial da Tanzânia, do Quênia e de Uganda – ao mesmo tempo em que é individuado, é permeável à influência de outros seres. Espíritos podem trazer má-sorte e doenças. Sentimentos como raiva, provocados, nas interações

humanas, podem também ser expressos nas interações entre humanos e espíritos. Os espíritos podem ter etnia árabe, europeia, etíope, de uma variedade de tribos ou mesmo *swahili*, e podem ser extremamente perturbadores. Eles são autônomos, podendo ser rudes, egoístas, sem preocupação em controlar suas emoções – diferentemente das normas vigentes na cultura *swahili*, onde o autocontrole emocional é amplamente valorizado – e podem ser enviados propositadamente para fazer mal, por ancestrais falecidos ou atraídos pelo desejo de alguém (MCGRUDER, 2004).

Diferentemente da cultura ocidental, os conceitos de corpo e alma ou corpo e mente não são opostos ou separados. Tanto o corpo (*mwili*) quanto *maumbile* (a natureza criada por Deus) englobam *nafsi* (essência ou vitalidade individual), *roho* (alma), *moyo* (coração – tanto no sentido anatômico quanto no sentido figurado) e *akili* (mente, inteligência, razão). Tanto animais quanto humanos têm *nafsi* e *roho*, mas apenas os humanos têm *akili* (MCGRUDER, 2004). De acordo com a pesquisadora, uma enfermeira psiquiátrica que conheceu comparou *nafsi* à noção freudiana do id e *roho* e *moyo* ao ego.

Passemos, agora, a um breve comentário sobre um dos casos estudados por McGruder, uma família com dois pacientes diagnosticados com esquizofrenia, a fim de ilustrar o modo como é percebido e como se lida com o fenômeno em Zanzibar.

A “cabeça” da casa é Amina, esposa de Hemed e mãe de Kimwana, os dois últimos tendo o diagnóstico de esquizofrenia. Hemed foi diagnosticado em 1961 e Kimwana em 1983. Na casa onde moram, vivem a mãe de Amina, duas filhas casadas e seus filhos, uma filha não casada, um filho não casado e um meio-irmão e uma irmã adotada de Hemed, com seus filhos.

Nas entrevistas realizadas por McGruder (2004), Amina relatou que concebia a doença do esposo e da filha como testes de Alah, percebendo a causa última desta como um envio divino, mas as causas mais proximais relacionadas a espíritos. Ela relatou ainda que o marido adoeceu durante seu envolvimento com questões políticas; que Hemed ia aos encontros políticos e retornava de um modo diferente, falando de uma forma que ela não compreendia, como se estivesse falando com uma pessoa a mais. Além disto, algumas vezes, ele ameaçava os filhos e agredia sua mãe. Amina acreditava que este comportamento era devido a um espírito que Hemed tinha herdado do seu pai. Ela chegou a se separar do esposo por seu comportamento alterado, mas depois que ele teve um AVC, reatou o casamento para cuidar dele. Amina referiu que, desde então, ele tornou-se mais apático, não tendo mais os comportamentos agressivos que a levaram ao divórcio. Hemed ainda apresentava alucinações

auditivas, mas Amina não tinha mais dificuldades em lidar com ele. “O AVC eliminou sua raiva” (MCGRUDER, 2004, p. 263, tradução do autor).

A primeira crise de Kimwana se manifestou quando ela tinha aproximadamente 20 anos. Esta crise se caracterizou por um comportamento transtornado e por alucinações auditivas – vozes de parentes maternos falecidos e colegas de trabalho. A interpretação, tanto de Amina quanto da avó materna de Kimwana, era que se tratava de possessão espiritual, provavelmente, de um espírito do lado materno da família ou um espírito enviado por alguma colega de trabalho “ciumenta”, através de feitiçaria. Quando elas não conseguiam estabelecer o que o espírito queria nem mesmo acalmar Kimwana, levantaram a hipótese de que poderia se tratar de “malária cerebral”. Amina e sua mãe levaram Kimwana ao hospital geral, onde ela foi diagnosticada com esquizofrenia, sendo prescrito psicofármacos. Inicialmente, tanto a mãe quanto a avó de Kimwana acreditavam que eram “pílulas para malária” (McGruder, 2004, p. 263, tradução do autor). Com o tempo, Amina aprendeu com os profissionais do hospital que se tratava de *ugonjwa wa akili* (doença da razão), mas este não era um termo de uso comum na cultura local. Kimwana ouvia também vozes de um homem que trabalhava em frente à sua casa, consertando bicicletas. Ela dizia que o conteúdo das vozes era cruel e crítico a ela e que estas vozes a atormentavam quase todos os dias. Segundo McGruder, Amina era bem compreensiva e tolerante aos comportamentos da filha, não demonstrando em nenhum momento reações de hostilidade. Sobre as vozes que Kimwana ouvia do homem que consertava bicicletas, relatava apenas que não concordava com aquela percepção. A avó de Kimwana, entretanto, segundo os relatos de um irmão mais jovem da paciente, Faki, frequentemente repreendia o comportamento da neta. Segundo Faki, algumas vezes Kimwana ria durante as preces e as refeições e sua avó demonstrava raiva, mandando que ela parasse com aquele comportamento. Perguntado por McGruder sobre como os demais membros da família reagiam, Faki respondeu que todos já estavam acostumados, pois sabiam que ela era doente, mas que a avó não pensava que isto fosse uma doença.

De acordo com a interpretação da pesquisadora, os demais membros da família, embora tivessem diferentes opiniões a respeito da natureza da doença de Kimwana e do melhor tratamento para ela, eram também bastante tolerantes, não se esforçando, em momento algum, para controlar seu comportamento.

Tanto para Hemed quanto para Kimwana, a família utilizou o tratamento hospitalar – médico-psiquiátrico – combinado ao tratamento tradicional, como, por exemplo, leituras do Alcorão. Hemed não fazia uso de psicotrópicos desde 1979, à exceção de um curto período

em 1991, enquanto Kimwana fez uso de medicação neuroléptica a maior parte do curso de sua doença (MCGRUDER, 2004).

Algumas conclusões podem ser tiradas a partir do que foi apresentado sobre a compreensão do fenômeno esquizofrênico na Indonésia, em Bangladesh e em Zanzibar. Percebe-se que, nestes contextos, tanto os discursos médico-psiquiátricos quanto os discursos espiritualistas são levados em consideração, havendo na maioria das vezes, uma sobreposição entre ambos. Há constantes negociações com relação à atribuição de sentidos ao fenômeno experienciado, que refletem a multiplicidade das culturas envolvidas. Nota-se que o fenômeno do “rompimento interpessoal”, universalmente manifestado e independente às construções linguísticas, confere contingências às significações e formulações culturais, com relação à interpretação, atribuição valorativa e manejo do mesmo.

O modelo médico-psiquiátrico ocidental pode contribuir de maneira importante para o cuidado de pessoas acometidas por fenômenos marcados pela “quebra do senso-comum”, como ocorre na esquizofrenia, independentemente da atribuição de sentidos ou da nomenclatura dada ao fenômeno, desde que seus *performers* estejam abertos a negociações de significados com as diferentes culturas, bem como a reconhecer e legitimar as interpretações, manejos e cuidados locais.

### **3.3 Aplicações clínicas das abordagens fenomenológicas e antropológicas na esquizofrenia**

No campo da psiquiatria contemporânea, estas abordagens vêm sendo negligenciadas no âmbito da clínica, em prol das terapias cognitivo-comportamentais e das chamadas intervenções psicossociais, que consistem em orientações ao paciente e à família bem como na ênfase ao treinamento de habilidades sociais. Ainda dentro das próprias abordagens fenomenológicas e antropológicas, a discussão clínica vem sendo relegada a um segundo plano, diferentemente da psiquiatria fenomenológica do século XX. As publicações, na atualidade, se voltam muito mais para o plano da pesquisa.

As principais contribuições das duas abordagens para a clínica da esquizofrenia se situam no potencial terapêutico das produções de significações, ou seja, dos processos de simbolização enquanto promotores de mudança clínica. Algumas transformações também parecem ocorrer em um plano implícito, efetuando-se fora do campo discursivo, na dimensão

da consciência sensorial e pré-reflexiva de si, a partir do encontro terapêutico marcado pela empatia.

As abordagens antropológicas da esquizofrenia têm uma peculiaridade no sentido de contribuírem para a valorização e o reconhecimento de abordagens terapêuticas não ocidentais, como as chamadas “terapias tradicionais”, de acordo com as diferenças de cada cultura. Deve-se reconhecer ainda que, nesta perspectiva, as abordagens de distintas culturas são igualmente legitimadas, negando-se que uma possa ter um acesso privilegiado à realidade. No entanto, enfocar-se-ão, nesta seção, as contribuições das abordagens antropológicas para a clínica da esquizofrenia especificamente no contexto ocidental, a partir de uma transposição da proposta terapêutica de Arthur Kleiman para a clínica da esquizofrenia. As principais contribuições das abordagens fenomenológicas consideradas aqui vêm do pesquisador italiano Giovanni Stanghellini. Inicialmente, serão discutidas as contribuições gerais das abordagens fenomenológicas e antropológicas para a clínica, que podem ser transpostas para a esquizofrenia e, em seguida, as contribuições destas abordagens especificamente para o transtorno.

No artigo *Clinical Phenomenology: a method for care?*, Stanghellini (2011) aplica alguns dos princípios da pesquisa fenomenológica contemporânea, como a valorização da experiência subjetiva e das narrativas, ao contexto do cuidado clínico. O pesquisador valoriza, na clínica, a dimensão da narrativa, afirmando que pacientes são encorajados a relatarem suas próprias experiências em um contexto significativo, sob a forma de narrativas.

Narrativas são as formas ordinárias através das quais nos esforçamos para ordenar os sentidos e significados de nossas ações, experiências e crenças (...) narrativas estabelecem uma forma de organização na memória autobiográfica provendo estrutura temporal, ao combinar experiências pessoais em uma história coerente relacionada ao *self* (STANGHELLINI, 2011, p. 26, tradução do autor).

Deste modo, narrativas têm a característica de estruturar e organizar a experiência, conferindo sentido à mesma. Segundo o autor, as narrativas são reconstruções pessoais, significativas, das ações, experiências e crenças de uma pessoa. Ele afirma que todo esse processo não é dado inicialmente como uma narrativa, mas como um texto, utilizando o sentido dado ao termo por Paul Ricoeur. Texto, neste sentido, é um discurso que contém uma estrutura à primeira vista “invisível” e “não-pretendida”.

Os textos podem ser escritos ou orais e constituem uma ação linguística, produzidos por um ato de exteriorização intencional. Uma vez que o texto é produzido, ele não é mais

privado, mas se torna de domínio público, e a exteriorização de ações, experiências e crenças através do texto implica a objetificação das mesmas, que leva a um distanciamento da própria pessoa e uma autonomização dos significados do texto com relação às intenções do autor. Uma vez produzido o texto, os significados e as intenções do autor não mais existem apenas para ele próprio, mas para outro agora. Os significados e as intenções, quando compartilhados com outros, vão além daqueles inicialmente formulados por meio da autoreflexão, e inúmeras consequências não-pretendidas ocorrem e se voltam sobre o autor. Muitas vezes, o ouvinte reconhece melhor os significados e as intenções do texto/ações do autor que ele próprio. O texto expõe essa discrepância entre o sentido privado pretendido e seu resultado público tangível, tornando manifesta a alteridade dentro do próprio autor; “tornando visível a mente do autor de um modo muito mais fidedigno que um simples ato de autoreflexão” (Stanghellini, 2011, p. 26-7, tradução do autor). O autoconhecimento é incompleto até que a pessoa produza um texto e a alteridade dentro de si se torne uma realidade externa, objetificada e passível de reflexão. Segundo Stanghellini (2011), as narrativas pessoais são o resultado da integração desta alteridade, produzida pelo distanciamento e autonomização do texto, no discurso do *self*.

Portanto, a partir destas formulações apresentadas por Stanghellini, pode-se inferir que as narrativas pessoais, que o encontro com o outro, têm o potencial de transformar o sujeito, possibilitando ao mesmo a reconstrução dos significados e sentidos de suas próprias experiências de vida, levando a transformações de estados de consciência e estados afetivos, de experiências perturbadoras e intoleráveis, comumente encontradas nos pacientes esquizofrênicos, em experiências mais manejáveis e toleráveis (GARRO, 2003).

Com relação às implicações das abordagens antropológicas para a clínica na esquizofrenia, propõe-se, nesta seção, a transposição da “abordagem centrada no significado” (“*meaning-centered approach*”), proposta por Kleinman (1988) para o tratamento de pacientes com doença crônica, para a esquizofrenia.

Kleinman desenvolveu uma metodologia clínica prática para doentes crônicos, baseada nas construções de significados acerca da própria experiência de adoecimento, e fundamentada na empatia entre terapeuta e paciente. Kleinman (1988) afirma que a dimensão da incerteza deve sempre se fazer presente ao terapeuta, como se ele fosse o próprio paciente, e que as ciências humanas aplicadas às pessoas “doentes” devem respeitar esta incerteza inata, reconhecendo que os problemas e o sofrimento humanos não podem ser reduzidos a fórmulas simplistas ou a métodos estandardizados de modo estereotipado. Ele propõe um método



clínico, nas suas palavras, que não seja nem reducionista nem mecanicista, e ao mesmo tempo, complementar às abordagens biomédicas *standards*.

Kleinmam (1988), ao tratar da importância da relação médico-paciente, referindo-se a Spiro, afirma que o efeito placebo ou efeito terapêutico inespecífico do encontro entre o médico e seu paciente é a essência de um cuidado clínico efetivo; que é de extrema importância que os médicos busquem as mais altas taxas possíveis de efeito placebo, estabelecendo relações empáticas, autênticas, que tenham significância simbólica, com atenção às necessidades emocionais dos pacientes. Ele refere que o que importa não é a orientação psicoterapêutica em si: se psicanalítica, comportamental ou cognitivista, mas sim, a qualidade da relação.

Todas podem ser úteis. Cada uma pode ser também subdeterminada se aplicada de um modo mecânico. O que importa é que o terapeuta acredite genuinamente no que ele está fazendo e que o paciente e sua família também. Em algum ponto, a interação paciente(família)-terapeuta deve ativar as expectativas de fé do paciente, se não no resultado, na própria relação (...) Médicos e pacientes devem ser realistas, desde que o paciente indique que ele possa tolerar o realismo. Pacientes e familiares devem ser encorajados. O terapeuta deve sentir que ele é pessoalmente afetado pela relação. Eu vejo a psicoterapia médica como uma relação colaborativa dentro da qual as técnicas para explorar os significados das doenças encorajam a catarse, persuasão, solução de problemas práticos e outros mecanismos da mudança terapêutica (...) O paciente ativamente abre seu "mundo-da-vida" a uma exploração compartilhada (...) Paciente se torna um colaborador ativo, não um recipiente passivo. Ambos aprendem e mudam a partir da experiência" (KLEINMAN, 1988, p. 246, tradução do autor).

Outra implicação das abordagens fenomenológicas para o âmbito da clínica, especificamente, na esquizofrenia, tem se fundamentado sobre a formulação pós-husserliana do conceito de intencionalidade pelos idealizadores do EASE. Segundo Mundt (2005), o conceito de intencionalidade é compreendido no EASE a partir da incorporação da noção de intersubjetividade, como a habilidade para construir significados, por meio da linguagem corporal e verbal, e participar de forma mais ou menos ativa e estável do mundo social.

Segundo o autor, pacientes com esquizofrenia são compreendidos pelos fenomenólogos contemporâneos como apresentando uma intencionalidade frágil, e boa parte dos esforços terapêuticos deve se concentrar sobre o fortalecimento desta intencionalidade. A própria entrevista diagnóstica do EASE tem uma dimensão terapêutica, uma vez que a valorização da perspectiva da primeira pessoa - atribuindo-se aos pacientes certa autonomia no processo investigativo - e o modo de estabelecer a relação durante a aplicação do instrumento têm, por si só, um impacto sobre a autopercepção do sujeito (MUNDT, 2005).

Além disto, Mundt afirma que pacientes jovens com esquizofrenia vêm sendo ensinados por programas educacionais sobre déficits neuropsicológicos, em centros de reconhecimento precoce, a diagnosticarem sinais “de clivagem do ego”, sendo, portanto, capacitados a protegerem a área nuclear de sua experiência do *self* e fonte de sua intencionalidade, por aprenderem a reconhecer determinadas influências sociais que a colocam em risco e outras que lhe são suportivas. Trata-se de uma forma de intervenção que se aproxima das intervenções psicossociais tradicionais – como o treinamento de habilidades sociais – mas que apresenta um *background* fenomenológico. Pacientes com esquizofrenia, que participam de grupos de autoajuda, como os “seminários de psicoses”, ou mesmo de grupos através da internet, têm ganhado um aumento em sua intencionalidade, através de uma participação mais ativa na vida política, social e interpessoal (MUNDT, 2005).

Outro aspecto terapêutico das abordagens fenomenológicas voltado especificamente para a esquizofrenia, sugerido brevemente por Stanghellini (2007), situa-se na dimensão da consciência pré-reflexiva de si, correspondendo a um processo de mudança terapêutica que se passa fora do campo discursivo. O autor afirma que a sintonização afetivo-emocional – utilizando um conceito de Daniel Stern – entre médico e paciente, pode contribuir para a restauração da experiência perceptual de si, ou seja, para a restauração da consciência de si corporal, da *koiné aisthesis* do paciente com esquizofrenia. Isto representa um impacto positivo sobre a dimensão do *embodiment* – corporificação, – que se encontra perturbada no transtorno, levando à integração sensório-motora e percepção-sensação, com melhora de alguns sintomas, especialmente, das manifestações cenestopáticas. Este aspecto terapêutico, que se passa na dimensão da consciência sensorial de si, possivelmente possa explicar, ao menos parcialmente, os efeitos terapêuticos de práticas como a musicoterapia (PAVLICEVIC, et. al, 1994) ou as arteterapias em geral, em pacientes com esquizofrenia.

#### 4 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Um dos importantes desdobramentos da perspectiva multinível e plural adotada nesta tese se dá no âmbito político-social, no sentido de que esta perspectiva pode ser utilizada para orientar, por exemplo, as ações do *Global Mental Health (GMH)*, ajustando-se melhor aos propósitos do movimento.

O *Global Mental Health (GMH)* consiste em um movimento internacional para a saúde mental que se iniciou em 2007 como uma “Chamada para a Ação”, publicada na primeira série *Lancet* sobre saúde mental global.

O objetivo do movimento é melhorar a acessibilidade e a qualidade dos serviços para pessoas com transtornos mentais em todo o mundo, especialmente, nos países considerados de baixa e média riqueza (*low and middle-income-countries*), onde serviços efetivos de saúde mental são geralmente escassos. O movimento busca ampliar os serviços fundamentando-se em dois princípios básicos: evidência científica e direitos humanos (ver o site do movimento: <[www.globalmentalhealth.org](http://www.globalmentalhealth.org)>).

Trata-se de uma rede de membros individuais e institucionais de todo o mundo, que tem funcionado como um dos principais guias da psiquiatria contemporânea na esfera mundial. De acordo com algumas proposições do movimento, um sistema público efetivo de saúde mental deve contrabalançar ações baseadas no hospital e ações baseadas na comunidade, para que, desta forma, obtenha-se uma boa relação custo-benefício das políticas públicas de saúde mental (SUMMERFIELD, 2008).

Há muitas aproximações com relação às propostas do GMH e dos dois principais projetos da Organização Mundial da Saúde (OMS) para a saúde mental: o mhGAP (WHO *Mental Health Gap Action Programme* – Programa de ação para o Gap em Saúde Mental) e o MIND (*Mental Health Improvements for Nations Development* - (Aprimoramento da saúde mental para países em desenvolvimento)).

O objetivo do mhGAP é intensificar em todo o mundo a oferta de serviços para transtornos mentais, transtornos relacionados ao uso de substâncias e neurológicos. Segundo as diretrizes do programa, por meio de um cuidado adequado, de assistência psicossocial e medicação, dezenas de milhões de pessoas poderiam ser tratadas para depressão, esquizofrenia e epilepsia, prevenindo-se o suicídio e possibilitando estas pessoas começarem a levar “vidas normais”, mesmo em lugares onde os recursos são escassos. A justificativa para a implementação do Programa é baseada em uma relação custo-efetividade, uma vez que,

segundo a própria OMS, 14% do *global burden of disease* (GBD) – fardo global da doença – pode ser atribuído a estes transtornos. Trata-se de uma medida dos anos de vida ajustados para a desabilidade – *Disability-adjusted life year* (DALY's), que corresponde aos anos vividos com desabilidade e aos anos de vida “perdidos” devido à enfermidade, dentro da população total. Logo, a justificativa para o investimento financeiro nas políticas públicas de saúde mental é a relação custo-efetividade deste investimento, uma vez que se reduziria o GBD e o tempo em que os indivíduos ficam sem trabalhar. Tal justificativa, portanto, se baseia em critérios sócio-econômicos. Outra justificativa para o mhGAP é que nos países pobres (de baixa riqueza), cerca de 75% dos indivíduos com algum tipo de transtorno não têm acesso aos tratamentos que eles necessitam (ver [www.who.int/mental\\_health/mhgap/en/](http://www.who.int/mental_health/mhgap/en/)).

O MIND, por sua vez, corresponde a um projeto com 4 áreas temáticas centrais: 1) políticas de saúde mental, planejamento e desenvolvimento de serviços: integração para melhores serviços – visa a coordenação de todos os programas e serviços relacionados à saúde mental, por meio de políticas públicas de saúde mental e planos de ação; 2) saúde mental, direitos humanos e legislação: cidadãos negados: incluindo os excluídos – trata do fato de que muitas pessoas com transtornos mentais são expostas a inúmeras violações dos direitos humanos, tanto em instituições psiquiátricas quanto em serviços na comunidade; 3) saúde mental, pobreza e desenvolvimento – diz respeito ao fato de que pessoas com desabilidades mentais ou psicossociais não são apenas esquecidas pelos programas de desenvolvimento, mas também ativamente excluídas destes; 4) ações nos países: nações em trabalho – objetiva dar suporte aos diversos países para melhorar a vida das pessoas com transtornos mentais (ver [www.who.int/mental\\_health/policy/en/index.html](http://www.who.int/mental_health/policy/en/index.html)).

Como pôde ser visto, há inúmeras semelhanças quanto às propostas do GMH e dos dois principais projetos da OMS para a saúde mental - o mhGAP e o MIND – o que mostra que ambos os projetos de ação se inspiram mutuamente e o GMH se apoia nas diretrizes da OMS.

Algumas críticas contundentes à forma de implementação das ações do GMH vêm sendo feitas por pesquisadores de uma linha mais crítica da psiquiatria contemporânea, como a psiquiatria transcultural. O psiquiatra sul-africano Derek Summerfield (2008) estabelece uma importante crítica ao documento que originou o GMH, no *Lancet*, em 2007. O autor questiona o quão válido é, do ponto de vista científico, o conhecimento sobre o qual o movimento se baseia. Ele critica a tendência à reificação das categorias psiquiátricas, mostrando que são categorias socialmente construídas. Ainda, segundo o autor, os principais

manuais de classificação em psiquiatria, a CID-10 e o DSM-5, são documentos ocidentais por excelência, guiados por noções contemporâneas sobre o que constitui um transtorno real, o que conta como evidência científica e como uma pesquisa deve ser conduzida.

Anualmente, desde 1995, a divisão de psiquiatria transcultural e social do departamento de psiquiatria da *McGill University* vem oferecendo um programa de verão, com diversos seminários, cursos e workshops voltados para a área da psiquiatria transcultural, trabalhando temas como saúde mental, multiculturalismo e pluralismo. O programa é coordenado atualmente pelo pesquisador em psiquiatria transcultural, Laurence Kirmayer (ver <<http://www.mcgill.ca/tcpsych/>>). Em 2013, foi oferecido um curso sobre o GMH e em 2014, entre maio e junho, será ministrado um workshop sobre o tema, coordenado pelo pesquisador Pedersen. O workshop sobre o GMH buscará explorar as tensões entre uma abordagem de saúde pública vertical, fundamentada no modelo biomédico e em práticas baseadas em evidências, e uma abordagem baseada na comunidade, horizontal, que enfatiza taxonomias e prioridades locais, reforçando os recursos locais. Alguns pontos-chave serão ainda discutidos e trabalhados no workshop, dentre eles, destacam-se: a) prioridades correntes nas pesquisas do GMH têm sido amplamente traçadas pelos profissionais de saúde mental e parceiros institucionais dos países do Hemisfério Norte, refletindo seus interesses e prestando pouca atenção aos parceiros do Sul e às suas prioridades locais; b) a assunção no GMH que os transtornos psiquiátricos maiores são biologicamente determinados e, por isto, universais; c) o foco sobre tratamentos baseados em evidências e a assunção que tratamentos ocidentais *standards* podem ser facilmente aplicáveis a outras culturas, com adaptações mínimas; d) a ênfase sobre as intervenções propostas pelo GMH, que podem marginalizar formas indígenas de “curar” e enfrentar as adversidades, as quais podem contribuir para a obtenção de resultados positivos. Os pesquisadores estabelecem que o objetivo principal do workshop é assinalar uma perspectiva crítica do GMH, enquanto um novo campo de proposições e práticas que deva reconhecer a importância dos determinantes sociais da saúde mental bem como o interjogo entre as dimensões biológicas, culturais e sociais no campo da saúde mental (ver <<http://www.mcgill.ca/tcpsych/training/summer/#GLOBAL>>).

A presente tese mostra que uma perspectiva ou estratégia multinível e plural, em consonância com as diretrizes apresentadas acima, pode vir a ser adotada pelo movimento do GMH, uma vez que esta atende melhor aos seus propósitos e objetivos, ao possibilitar ações em diversos níveis de intervenção, como o nível hospitalar, comunitário, individual, familiar, além de propor uma compreensão mais satisfatória para o objeto da psiquiatria e reconhecer a

complexidade da clínica psiquiátrica, em seus aspectos biológicos, subjetivos, experienciais e sócio-culturais. Além disto, uma perspectiva multinível e plural mostra que o GMH deve reconhecer as diferenças e particularidades de cada contexto cultural, valorizando formas particulares de compreensão do sofrimento psíquico e social bem como intervenções locais, estando aberto ao diálogo e às negociações com relação às melhores formas de se desenvolver projetos, serviços e intervenções em cada contexto.

A partir da presente tese, pode-se extrair algumas importantes implicações para a práxis psiquiátrica – tanto para seu projeto teórico quanto para seu projeto prático -, em particular, para a esquizofrenia. Foi adotada uma definição ampla do objeto de estudo da psiquiatria, definido por Horwitz como disfunções internas socialmente inapropriadas. Esta definição do objeto da psiquiatria compreende múltiplos níveis e múltiplas dimensões – biológico, fenomenológico e cultural. Diferentemente da definição reducionista de doença mental, que demanda estratégias teóricas e práticas reducionistas, que privilegiam no contexto atual os discursos fisicalistas, as metodologias explicativas e as abordagens biológicas, a definição adotada nesta tese demanda uma multiplicidade e pluralidade de abordagens teóricas, metodológicas e clínicas para dar conta da complexidade do objeto e da clínica psiquiátrica. Uma abordagem multinível e plural, portanto, é imperiosa à práxis psiquiátrica.

Com relação aos objetivos específicos do estudo de caso realizado - as implicações das abordagens biológicas, fenomenológicas e antropológicas para a nosologia e para a clínica da esquizofrenia - pode-se extrair as seguintes implicações.

As abordagens biológicas da esquizofrenia na contemporaneidade, especialmente as hipóteses neurodesenvolvimentais, podem contribuir, em um futuro próximo, para uma reformulação no modo como os manuais de classificação atuais em psiquiatria são elaborados - especificamente o DSM e a CID - abrindo a possibilidade para a construção de categorias nosológicas baseadas no genótipo. Deste modo, como há uma enorme heterogeneidade genotípica na esquizofrenia, o que pode acontecer é a diluição da categoria esquizofrenia em inúmeros subtipos ou mesmo em inúmeras categorias diagnósticas, segundo os múltiplos genótipos. Esta possibilidade vai ao encontro do projeto do NIMH acerca da implementação do RDoc, que visa construir um sistema de classificação em psiquiatria baseado no nível genético e que tenha maior validade que os manuais atuais. Isto, sem dúvida nenhuma, reforça o discurso dos que defendem que a psiquiatria necessita se tornar mais “científica”, no sentido da ciência tradicional, e se assemelhar cada vez mais às demais especialidades médicas, sobretudo, no que tange à validade dos diagnósticos. Esta possibilidade, de construção de um

sistema nosológico baseado no nível genotípico, deve, entretanto, permanecer em aberto, uma vez que, dada a complexidade das variáveis que vão desde o nível genético até a expressão fenotípica, atravessada por fatores subjetivos e normativos, não é ainda possível afirmar categoricamente que um dia será possível definir um marcador biológico (genético ou endofenotípico) específico para um transtorno mental. Isto porque os estudos são ainda inconclusivos e, na grande maioria dos casos, a replicação dos achados ou é pobre ou é ausente. Além disto, definir os transtornos mentais como um tipo natural, a priori, como pretende o NIMH, sem levar em consideração as normas e valores vigentes, que definem quais comportamentos serão considerados patológicos e quais não serão, pode ser uma falácia.

As implicações para a clínica das abordagens biológicas podem se dividir em implicações para o micronível e implicações para o macronível. Dentre as implicações para o micronível, há possibilidades futuras de que novos perfis de psicofármacos, com diferentes mecanismos de ação e diferentes alvos com relação aos medicamentos utilizados atualmente, comecem a circular na prática clínica diária. No atual momento, vêm sendo pesquisados psicofármacos que possam ter ação neuroprotetora ou que atuem sobre mecanismos de regulação da expressão gênica. Dados consistentes têm apontado um fármaco já em uso na prática clínica, o valproato de sódio, como uma droga que pode ter este perfil.

Outra implicação das abordagens biológicas da esquizofrenia para a clínica é mais polêmica e se refere à possibilidade de orientação de risco para o transtorno. Como o peso genético da esquizofrenia é importante, girando em torno de 80%, a identificação de grupamentos poligenéticos associados à esquizofrenia pode justificar uma possível prática de orientação de risco para o transtorno. Um exemplo mais simples desta possibilidade é o polimorfismo no gene da COMT (Val-Met), que se relaciona a um risco aumentado para a esquizofrenia na idade adulta em indivíduos que utilizaram *cannabis* na adolescência. Uma prática resultante deste possível risco pode ser a orientação para indivíduos portadores deste polimorfismo não fazerem, por exemplo, uso de *cannabis sativa*, principalmente, durante a adolescência. Obviamente, estas possibilidades futuras que se abrem com os novos estudos no campo da neurobiologia da esquizofrenia aumentariam consideravelmente o processo da medicalização, uma vez que “indivíduos com risco genético” seriam submetidos a acompanhamento médico. De todo modo, estas possibilidades de intervenção não são plausíveis no momento atual, uma vez que os estudos empíricos ainda não são totalmente conclusivos e livres de controvérsias.

Com relação aos estudos recentes sobre os fatores de risco ambientais para o transtorno, deve-se objetivar o combate a práticas discriminatórias e preconceituosas, sobretudo, na infância e adolescência, como por exemplo, às práticas de *bullying* nas escolas, bem como a promoção de práticas que fortaleçam os laços sociais e a identidade cultural de grupos específicos. Estes grupos devem ser delimitados, sobretudo, a partir da identificação precoce de indivíduos de risco para a esquizofrenia ou que apresentam sintomas prodrômicos.

Passemos às implicações das abordagens fenomenológicas e antropológicas para a nosologia e para a clínica da esquizofrenia.

As abordagens fenomenológicas podem contribuir para um maior refinamento do diagnóstico do transtorno, a partir da valorização da perspectiva da primeira pessoa, ou seja, dos autorelatos produzidos pelo paciente, e da dimensão subjetiva da experiência, negligenciada nos sistemas de classificação utilizados atualmente. A contribuição destas abordagens pode ser ainda maior com relação à identificação precoce da esquizofrenia, a partir dos instrumentos ABSBS (Escala de Bonn) e EASE, no sentido de aumentar a validade da detecção precoce, possibilitando intervenções precoces mais efetivas. Uma proposta de reformulação dos critérios diagnósticos da esquizofrenia, a partir do viés da fenomenologia, também pode acontecer, com o objetivo de aumentar a validade da categoria, mediante a utilização de dados oriundos da experiência subjetiva, além dos sintomas observáveis.

As implicações das abordagens antropológicas da esquizofrenia na contemporaneidade para a nosologia dizem respeito ao reconhecimento que estas abordagens apontam acerca das particularidades e especificidades de cada cultura, com relação às diferentes atribuições de sentido acerca do fenômeno esquizofrênico. Com base nesta perspectiva, deve-se reconhecer os limites dos manuais de classificação atuais (DSM e CID), no sentido de reconhecer as diferentes compreensões do sofrimento psíquico nas diferentes culturas, uma vez que estes sistemas nosológicos são fortemente vinculados ao seu contexto de produção.

As implicações das abordagens fenomenológicas e antropológicas da esquizofrenia para o âmbito da clínica incidem, sobretudo, sobre os processos de simbolização e construção e re-construção de significados acerca da própria experiência de adoecimento e de experiências da vida, uma vez que tais processos têm por si só, um potencial terapêutico, de transformação de experiências perturbadoras e intoleráveis em experiências mais manejáveis e mais toleráveis. Ambas as abordagens enfatizam a importância da construção de relações empáticas e significativas com o paciente de modo a potencializar os efeitos terapêuticos dos processos de simbolização.



As abordagens fenomenológicas apontam também para processos de mudança terapêutica que possam ocorrer fora do campo discursivo, na dimensão da consciência pré-reflexiva de si, levando à restauração da experiência perceptual de si e do *embodiment*, mediante processos de sintonização afetivo-emocional entre terapeuta e paciente. Além disto, estas abordagens enfatizam a dimensão terapêutica da intencionalidade – utilizada, em um sentido pós-husserliano - no sentido de se buscar fortalecer a frágil intencionalidade dos pacientes com esquizofrenia, através de intervenções que levam a uma participação mais ativa do sujeito em seu mundo social.

Foi proposta uma solução pragmatista para os três problemas filosóficos apresentados na tese: a distinção explicação-compreensão; o problema mente-cérebro; e a distinção fato-valor. O pragmatismo, que implica na adoção de uma perspectiva ou estratégia multinível e plural, resulta em um pluralismo: teórico, metodológico e clínico.

No pluralismo teórico, reconhece-se a importância da utilização de múltiplos vocabulários na descrição de um transtorno mental, neste caso específico, da esquizofrenia, como o emprego do vocabulário fisicalista, nas abordagens biológicas; do vocabulário intencional, nas abordagens fenomenológicas e do vocabulário culturalista, nas abordagens antropológicas. Cada uma destes discursos pode ser pragmaticamente mais eficaz dependendo do contexto e do propósito. Se o propósito, por exemplo, consistir no estudo do nível biológica da esquizofrenia, logo, as descrições fisicalistas serão mais eficazes. Por outro lado, se o objeto de estudo for os níveis fenomenológico e cultural do transtorno, os discursos intencionais e culturalistas serão mais eficazes.

No pluralismo metodológico, voltado para o âmbito da investigação científica em psiquiatria, reconhece-se a necessidade do emprego de múltiplas abordagens metodológicas, as quais também serão mais ou menos eficazes de acordo com o contexto e o propósito. No estudo do nível biológico da esquizofrenia, as metodologias quantitativas de pesquisa, como os estudos de *coorte* e os ensaios controlados randomizados, utilizados principalmente nas abordagens biológicas apresentadas, tendem a ser mais eficazes. Contudo, no estudo dos níveis fenomenológico e cultural do transtorno, as metodologias qualitativas de pesquisa, como a metodologia hermenêutica, a metodologia fenomenológica e os estudos etnográficos, serão mais eficazes.

No pluralismo clínico, reconhece-se que a articulação entre múltiplas abordagens, como as abordagens biológicas, fenomenológicas e antropológicas, sem que haja uma

hierarquia, *a priori*, entre elas, é mandatória à psiquiatria, uma vez que atende à complexidade da clínica psiquiátrica.

Procurou-se mostrar, na presente tese, que a perspectiva multinível e plural adotada oferece uma compreensão e uma descrição abrangente da esquizofrenia, o que tem importantes consequências práticas, uma vez que atende à complexidade da clínica do transtorno, em seus múltiplos aspectos – biológico, fenomenológico-experiencial e cultural. O estudo de caso, realizado com o exemplar esquizofrenia, mostrou ainda que esta perspectiva deve ser estendida a todos os transtornos mentais, uma vez que estes também são marcados pela complexidade, pois também resultam de complexas articulações entre fatores de risco genéticos e fatores de risco ambientais. A esquizofrenia é um exemplar que possibilita este grau de generalização, pois corresponde a uma das categorias mais estáveis e de maior validade na psiquiatria, cujo *status* é praticamente inquestionável, além de ter um importante peso genético em sua gênese. Trata-se de um transtorno complexo, assim como o são os demais transtornos psiquiátricos. Portanto, se uma perspectiva multinível e plural é imperativa à esquizofrenia, ela também se faz mandatória a todo o campo psiquiátrico. Além disto, esta perspectiva pode servir como guia para a elaboração de políticas públicas de saúde mental, tanto no plano nacional (sendo perfeitamente compatível com as práticas plurais que vêm sendo realizadas no âmbito da assistência pública de saúde mental no Brasil) quanto no plano internacional, como por exemplo, para as ações do GMH, no sentido de prover ao movimento ferramentas para atuar nos diversos contextos, reconhecendo as particularidades e especificidades de cada cultura e estando aberto à negociação de significados com relação aos projetos e intervenções a serem implementados. Reconhece-se que a práxis psiquiátrica ocidental pode ser levada a contextos não-ocidentais, podendo ter, inclusive, resultados práticos extremamente satisfatórios, desde que ela esteja aberta a reconhecer, legitimar e valorizar os sistemas etnopsiquiátricos locais.

A perspectiva multinível e plural engloba o modelo biomédico, reconhecendo sua importante contribuição à práxis psiquiátrica. Entretanto, ela não confere uma primazia, *a priori*, a este modelo, com relação às demais abordagens, evitando não só o reducionismo biológico, vigente no contexto atual, como também outras formas de reducionismo, como o reducionismo cultural e o psicológico.

Conclui-se a presente tese com a indicação de que novos estudos devem ser realizados, inclusive estudos empíricos, aplicando a perspectiva adotada a outros transtornos mentais, no sentido de ratificar a necessidade de uma perspectiva e de uma estratégia multinível e plural

para a psiquiatria, tanto em seu projeto teórico quanto em seu projeto prático, uma vez que esta abordagem oferece uma multiplicidade de descrições e formulações acerca dos múltiplos níveis e aspectos do objeto da psiquiatria, atendendo, portanto, à sua complexidade, além de responder às demandas da complexidade da clínica psiquiátrica, tornando-a mais efetiva, com importantes implicações para o âmbito político-social. Todo o projeto teórico da psiquiatria somente se justifica por seu projeto prático. E a psiquiatria, enquanto campo de ação, deve lançar mão de todos os recursos e ferramentas que possui para cumprir seu mandato ético-político; aumentar o potencial normativo dos indivíduos.

## REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-IV – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Dayse Batista. (Tradutora). 4ªed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1995.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *DSM-5 Development. Schizophrenia*. Disponível em: <<http://www.dsm5.org/Documents/Schizophrenia%20Fact%20Sheet.pdf>> Acesso em: 14 fev 2014.

ANDREASEN, N.C. DSM and the death of phenomenology in America: an example of unintended consequences. *Schizophr Bull.*, v.33, n. 1. p. 108–12. 2007.

ARARIPE NETO, A.G.A.; BRESSAN, R.A.; BUSATTO FILHO, G. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. *Revista de Psiquiatria Clínica*. v. 34, n. 2, p. 198-203, 2007.

ARAÚJO, I. L. O pragmatismo pode ser identificado com o utilitarismo? *Revista Redescrições*. Ano I, Número Especial: Memória do I Colóquio Internacional Richard Rorty, 2009.

BACH, M. et. al. Transient and selective overexpression of D2 receptors in the striatum causes persistent deficits in conditional associative learning. *PNAS*. v.105, n. 41, p. 16027-16032. 2008.

BALLERINI, A. Understanding Autism in Schizophrenia. *The Scientific World Journal*. 2012.

BERGADO-ROSADO, J.A.; ALMAGUER-MELIAN, W. Mecanismos celulares de la neuroplasticidad. *Revista de Neurología*, v., 31, n. 11, p. 1074-95, 2000.

BEZERRA JR. , B. A noção de experiência e sua importância para a clínica atual. In: ARRUDA, A.; BEZERRA JR., B.; TEDESCO, S. (Orgs). *Pragmatismo, Pragmáticas e Produção de Subjetividades*. Rio de Janeiro: Garamond, 2008. p. 201-224.

BLANKENBURG, W. Phenomenology and Psychopathology. *Journal of Phenomenological Psychology*. v, 11, p. 50-78, 1980.

BLEULER, E. *Demencia Precoz*, El grupo de las esquizofrenias. Buenos Aires: Ed. Hormé, 1950. Publicado originalmente em 1911.

BRUIJNZEEL, D.; TANDON, R. The Concept of Schizophrenia: From the 1850s to the DSM-5. *Psychiatric Annals*. v. 41, n. 5, 2011.

BÜRGY, M. The Concept of Psychosis: Historical and Phenomenological aspects. *Schizophr Bull*. v. 34, n. 6. p. 1200–1210, 2008.

CAMPBELL, J. Causation in Psychiatry. In: KENDLER, K.S.; PARNAS, J. (Eds). *Philosophical Issues in Psychiatry*. Explanation, Phenomenology and Nosology. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, p. 196-216, 2008.

CANGUILHEM, G. *O Normal e o Patológico*. (Tradutora: Maria Thereza Redig de Carvalho) Barrocas. 6 ed. Rio de Janeiro: Forense Universitária, 2009. 293 p.

CASTLE, D.J. Cannabis and psychosis: what causes what? *F1000 Medicine Reports*, v. 5, n. 1. 2013.

CATTS, V.S. et. al. Rethinking schizophrenia in the context of normal neurodevelopment. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2013.

CHADWICK, B., MILLER, M.L.; HURD, Y.L. Cannabis use during adolescent development: susceptibility to psychiatric illness. *Frontiers Psychiatry*, v. 4, 2013.

COHEN, J. Introduction. In: McLAUGHLIN, B.P. & COHEN, J. (Eds.) *Contemporary debates in philosophy of mind*. Blackwell Publishing, 2007.

CONRAD, P. Medicalization and Social Control. *Annu. Rev. Sociol.*, v. 18, p. 209-232, 1992.

CONRAD, P. *The medicalization of society: on the transformation of human conditions into treatable disorders*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2007.

CORCORAN, C. et. al. Incidence of Schizophrenia Among Second-Generation Immigrants in the Jerusalem Perinatal Cohort. *Schizophrenia Bulletin*, v. 35, n. 3, p. 596-602, 2009.

COSTA, I. I. Notícia: Conferência Internacional sobre Filosofia, Psiquiatria e Psicologia. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, v. 17, n. 1, p. 87-88, 2001.

CRADDOCK, N.; O'DONOVAN, M.; OWEN, M. The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. *J Med. Genet.* v. 42, n. 3, p. 193-204, 2005

CRADDOCK, N.; O'DONOVAN, M.; OWEN, M. Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for Psychiatric nosology. *Schizophrenia Bulletin*, v.32, n. 1, p. 9-16, 2006.

DENYS, D. How the new is the new philosophy of psychiatry? *Philosophy, Ethics and Humanities in Medicine*, v. 2, n. 22, 2007.

DEWEY, J. *Experience and Nature*. London: George Allen & Unwin, 1929.

DEWEY, J. *Reconstruction in Philosophy*. New York: Dover Publications, 2004.

DIAS, A.M.; RODRIGUES, A.L. Esquizofrenia, genética, epigênese, ambiente: uma revisão sistemática das hipóteses etiológicas unificadas e do perfil genética; e um novo algoritmo para o tratamento dos achados principais. *Avances en Psicología Latinoamericana*, v. 28, n. 1, p. 29-41, 2010.

DREW, M.R. et. al. Transient Overexpression of Striatal D<sub>2</sub> Receptors Impairs Operant Motivation and Interval Timing. *The Journal of Neuroscience*. v. 27, n. 29, p. 7731-7739. 2007.

EL-HANI, C. N.; PIHLSTRÖM, S. Realismo, pragmatism e emergência. In: SMITH, P.J. & SILVA FILHO, W.J. (Orgs) *Davidson e a Filosofia*. Significado, verdade e interpretação. São Paulo: Ed. Loyola, 2005. p. 199-238

ELKIS, H. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. v. 22, n. 1, p. 23-26., 2000.

FATEMI, S.H.; FOLSOM, T.D. The Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia, Revisited. *Schizophrenia Bulletin*, v. 35, n. 3, p. 528-548, 2009.

FERREIRA, A.A.L. O pragmatismo jamesiano e a psicologia: de uma relação histórica a uma ferramenta atual. *Cognitio-Estudos: Revista Eletrônica de Filosofia*, v. 7, n. 2, p. 185-190, 2010.

FERREIRA, N.G.M.L.O papel da experiência na filosofia de John Dewey. *Filogênese*, v. 4, n. 2, p. 147-156, 2011.

FERRETJANS, R. et. al. The endocannabinoid system and its role in schizophrenia: a systematic review of the literature. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 34, suppl 2, p. S163-S193, 2012.

FULFORD, K.W.M. Facts/Values: Ten principles of Values-based Medicine. In: RADDEN, J. (Ed.) *The Philosophy of Psychiatry*. Oxford University Press, 2004. p. 199-238.

FULFORD, K.W.M.; THORNTON, T.; GRAHAM, G. *Oxford Textbook of Philosophy and Psychiatry*. Oxford University Press, 2006.

GADAMER, H.G. *Verdade e Método I: Traços fundamentais de uma hermenêutica filosófica*. Petrópolis: Ed. Vozes., 2008.

GAINES, A. D. *Ethnopsychiatry: The Cultural Construction of Psychiatries*. State University of New York Press. 1992. p. 3-49.

GALLAGHER, S.; VAEVER M. Body: Disorders of Embodiment. In: RADDEN, J. (Ed.) *The Philosophy of Psychiatry*. Oxford University Press, 2004. .p. 118-132.

GALLAGHER, S.; ZAHAVI, D. *The Phenomenological Mind – An Introduction to Philosophy of Mind and Cognitive Science*. Routledge, 2008.

GARRO, L.C. Narrating Troubling Experiences. *Transcultural Psychiatry*, v. 40, n. 1, p. 5-43., 2003.

GEJMAN, P.V.; SANDERS, A.R.; DUAN J. The Role of Genetics in The Etiology of Schizophrenia. *Psychiatr. Clin. North Am.* v. 33, n. 1, p. 35-66., 2010.

GLOBAL MENTAL HEALTH. The movement for Global Mental Health. Disponível em: <<http://www.globalmentalhealth.org/>> Acessado em: 15 mar 2014.

GOOD, B. J. *Medicine, Rationality and Experience. An Anthropological Perspective*. Cambridge University Press, 1994.

GOOD, B. J.; SUBANDI, M. A. Experiences of psychosis in Javanese culture: reflections on a case of acute, recurrent psychosis contemporary Yogiakarta, Indonesia. In: JENKINS, J.H.; BARRET, R.J. (Eds.). *Schizophrenia, Culture and Subjectivity – The Edge of Experience*. Cambridge University Press, 2004. p. 167-195.

GRAHAM, G. Self-ascription: Thought Insertion. In: RADDEN, J. (Ed.) *The Philosophy of Psychiatry*. Oxford University Press, 2004. p. 89-105.

GREENWOOD, T.A. et. al. Association Analysis of 94 Candidate Genes and Schizophrenia-Related Endophenotypes. *PLoS ONE*, v. 7, n. 1, 2012.

GUEDES, C.R.; NOGUEIRA, M. I.; CAMARGO JR, K.R. A subjetividade como anomalia: contribuições epistemológicas para a crítica do modelo biomédico. *Ciênc. saúde coletiva*, v.11, n.4, 2006.

HACKER, P.M.S. Wittgenstein and the autonomy of humanistic understanding. In: ALLEN, R.; TURVEY, M. (Eds.). *Wittgenstein: Theory and the Arts*. London: Routledge, 2001. p. 39-74

HENQUET C. et. al. Gene-Environment Interplay Between Cannabis and Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, v., 34, n. 6, p. 1111-1121, 2008.

HORWITZ, A.V. *Creating Mental Illness*. Chicago: The University of Chicago Press, 2002. 289 p.

HORWITZ, A. V.; MAYES, R. DSM-III And the revolution in the classification of mental illness. *Journal of the History of the Behavioral Sciences*, v. 41, n. 3, p. 249–267, 2005.

HOWES, O.D.; KAPUR S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III – The Final Common Pathway. *Schizophrenia Bulletin*, v., 35, n. 3, p. 549-562, 2009.

HUDSON, C.G. *Complex Systems and Human Behavior*. Chicago: Lyceum Books, Inc, 2010.

IVLEVA, E; THAKER, G.; TAMMINGA, C. A. Comparing genes and phenomenology in the Major Psychoses: Schizophrenia and Bipolar 1 disorder. *Schizophrenia Bulletin*, v. 34, n. 4, p. 734-742, 2008.

JAENISCH, R.; BIRD, A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nature Genetic Supplement*. v. 33, p. 245-254, 2003.

JAMES, W. *Pragmatism and four essays from the Meaning of Truth*. New York: Meridian Books, Inc., 1955. Originalmente publicado em 1907.

JASPERS, K. The Phenomenological Approach in Psychopathology. *British Journal of Psychiatry*. v. 114, p. 1313-1323., 1968.

JASPERS, K. *Psicopatologia Geral. Psicologia compreensiva explicativa e fenomenologia*. Volume 1 e 2. Ed. Atheneu, 1997.

KANDEL, E.R. A New Intellectual Framework for Psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, v.155, n. 4, p. 457-469, 1998.

KENDLER, K. S. “A gene for...” The nature of gene action in psychiatric disorders. *American Journal of Psychiatry*, v. 162, p. 1243-1252, 2005.

KENDLER, K. Introduction. Why does Psychiatry need Philosophy? In: KENDLER, K.S. ; PARNAS, J. (Eds.). *Philosophical Issues in Psychiatry*. Explanation, Phenomenology and Nosology. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2008. p. 1-16.

KENDLER, K. Introdução ao capítulo Levels of Explanation in Psychiatry, de MURPHY, D. In: KENDLER, K.S.; PARNAS, J. (Eds.). *Philosophical Issues in Psychiatry*. Explanation, Phenomenology and Nosology. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2008. p. 99-102.

KIRMAYER, L. 50 years of Transcultural Psychiatry. In: *Transcultural Psychiatry*., v. 50, n. 1, p. 3-5, 2013.

KLEINMAN, A. *The Illness Narratives – Suffering, healing and the human condition*. Basic Books, 1988, 269 p.

KLEINMAN, A. Preface. In: JENKINS, J.H.; BARRET, R.J. (Eds.). *Schizophrenia, Culture and Subjectivity - The Edge of Experience*. Cambridge University Press, 2004.

KLOSTERKÖTTER, J. The Meaning of Basic Symptoms for the Genesis of the Schizophrenic Nuclear Syndrome. *The Japanese Journal of Psychiatry and Neurology*, v. 46, n.3, p. 609-630., 1992.

KRAEPELIN, E. *Dementia praecox and paraphrenia*. Edinburgh: E & S Livingstone, 1919.

KRAUS, A. Schizophrenic delusion and hallucination as the expression. And consequence of an alteration of the existential a prioris. In: CHUNG, M. C.; FULFORD, K.W.M.; GRAHAM, G. (Eds.). *Reconceiving Schizophrenia: International perspectives in philosophy and psychiatry*. Oxford University Press, 2007. p. 97-111.

KUHN, T.S. *The Structure of Scientific Revolutions*. 3rd ed. The University of Chicago Press, 1996, originalmente publicado em 1962.

LIPINA, T.V. et. al. Prophylactic Valproic Acid Treatment Prevents Schizophrenia-Related Behaviour in Disc1-L100P Mutant Mice. *PLoS ONE*, v. 7, n. 12, p. e51562, 2012.

MAHER, B.J.; LO TURCO J.J. Disrupted-in-Schizophrenia (DISC1) Functions Presynaptically at Glutamatergic Synapses. *PLoS ONE*, v.7, n. 3, 2012.

MARCONDES, D. *Iniciação à história da filosofia: dos pré-socráticos a Wittgenstein*. Rio de Janeiro: Jorge Zahar Editor, 1997.

MARCONDES, D. *A Pragmática na Filosofia Contemporânea*. Rio de Janeiro: Jorge Zahar Editor. 2005.



MARGARI, F. et. al. Familial liability, obstetric complications and childhood development abnormalities in early onset schizophrenia: a case control study. *BMC Psychiatry.*, v. 11, n. 60, 2011.

MARTINS, A. Filosofia e Saúde: métodos genealógico e filosófico-conceitual. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 20, n. 4, p. 950-958, 2004.

MCGILL UNIVERSITY. Division of social and transcultural psychiatry. Summer Program in Social and Cultural Psychiatry. Disponível em: <<http://www.mcgill.ca/tcpsych/training/summer/#GLOBAL>> Acesso em: 14 mar 2014.

MCGORRY, P.D. et. al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch. Gen. Psychiatry*, v. 59, p. 921-928, 2002.

MCGRUDER, J.H. Madness in Zanzibar: An Exploration of Lived Experience. In: JENKINS, J.H.; BARRET, R.J. (Eds.). *Schizophrenia, Culture and Subjectivity – The Edge of Experience*. Cambridge University Press, 2004. p. 255-281.

MELO, A. C. Pragmatismo, Pluralismo e Jogos de Linguagem em Wittgenstein. *Revista da Faculdade de Letras: Filosofia*, v. 08, p. 57-84, 1991.

MENDOLA, P. et. al. Environmental factors associated with a spectrum of neurodevelopmental deficits. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. v 8, n. 3, p. 188-197, 2002.

MERLEAU-PONTY, M. *Phenomenology of perception*. London: Routledge and Kegan Paul, 1962.

MITCHELL, S.D. Explaining Complex Behavior. In: KENDLER, K.S.; PARNAS, J. (Eds.). *Philosophical Issues in Psychiatry*. Explanation, Phenomenology and Nosology. Baltimore: The Johns Hopkins University Press. 2008, p. 19-38.

MORENO-DE-LUCA, D. et. al. Deletion 17q12 Is a Recurrent Copy Number Variant that Confers High Risk of Autism and Schizophrenia. *The American Journal of Human Genetics*, v. 87, n. 5, 2010, p. 618-630, 2010.

MUNDT, C. Anomalous self-experience: a plea for Phenomenology. *Psychopathology*, v, 38, p. 231-235. 2005.

MURPHY, D. Levels of Explanation in Psychiatry. In: KENDLER, K.S.; PARNAS, J. (Eds.). *Philosophical Issues in Psychiatry*. Explanation, Phenomenology and Nosology. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2008. p. 104-31.

NANDRA, K.S.; AGIUS, M. The differences between typical and atypical antipsychotics: the effects on neurogenesis. *Psychiatr. Danub.* Suppl. 1, S95-99., 2012.

NEED et. al, A.C. A Genome-Wide Investigation of SNPs and CNVs in Schizophrenia. *PLoS Genet.* v. 5, n. 2, 2009.

NICOLSON, R. et. al. Premorbid Speech and Language Impairments in Childhood-Onset Schizophrenia: Association with Risk Factors. *American Journal of Psychiatry*. v. 157, n. 794-800, 2000.

NORDGAARD, J. et. al. The Diagnostic Status of First-Rank Symptoms. *Schizophr Bull.* v. 34, n. 1, p. 137–154, 2008.

NURJONO, M., LEE, J.; CHONG, S. A Review of Brain-derived Neurotrophic Factor as a Candidate Biomarker in Schizophrenia. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, v. 10, n. 2, p. 61-70, 2012.

OHI, K. et. al, The p250GAP Gene Is Associated with Risk for Schizophrenia and Schizotypal Personality Traits. *PLoS ONE* v. 7, n.4. : e35696, 2012.

OLIVEIRA, S.M. Os alcances e limites da medicalização do risco para a psicose: a emergência de uma nova categoria? In: *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, v. 22, n.1p., 291-309. 2012.

OLIVEIRA, S.M.; LAMPREIA, C. A noção de verdade no Empirismo Lógico e na Pragmática: implicações para a clínica psi. *Revista Pessoas e Sintomas – Verdade e Realidade*, v, 4, p. 16-23, Braga. 2008.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde*. Décima Revisão. V. 1, 8ª ed. São Paulo: edUSP, 2000.

PARNAS, J.; BOVET, P.; ZAHAVI, D. Schizophrenic autism: clinical phenomenology and pathogenetic implications. *World Psychiatry*. Special Article. v. 1, n. 3. p. 1-136. 2002.

PARNAS, J. et. al. EASE. Avaliação das Experiências Anômalas de Si. Tradutores: Claudia Passos Ferreira, Nelson Goldenstein e Octavio Serpa Jr. *Psychopathology*, v. 38, p. 236-258, 2005.

PARNAS, J. et. al. EASE: Examen de Anomalías Subjetivas de la Experiencia (Desórdenes del self). Tradutor: Otto dörr y Leonor Irarrázaval. In: *Rev GPU*, v. 4, n. 4, p. 439-467, 2011

PARNAS, J.; SASS, L. A. Varieties of “Phenomenology”: On description, understanding and explanation in psychiatry. In: KENDLER, K.S.; PARNAS, J. (Eds.). *Philosophical Issues in Psychiatry*. Explanation, Phenomenology and Nosology. Baltimore: The Johns Hopkins University Press. 2008. p. 239-278.

PASSOS-FERREIRA, C. *Origens da interioridade: autoconhecimento e externalismo*. 2006, 152f. Tese de Doutorado. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

PASSOS-FERREIRA, C. *A Máquina Semântica de Freud: do mecanismo à intencionalidade*. São Paulo: Annablume, 2011.

PAVLICEVIC, M.; TREVARTHEN, C.; DUNCAN, J. Improvisational music therapy and the rehabilitation of persons suffering from chronic schizophrenia. *Journal of Music Therapy*, v. 31, n. 2, p. 86-104, 1994.

PEDRINI, M.G. Associação entre dose diária de clozapina e níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro em pacientes com esquizofrenia. 2011. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

PEREIRA, M.E.C. Kraepelin e a questão da manifestação clínica das doenças mentais. In: *Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental*. São Paulo. v. 12, n.1, p. 161-166. 2009.

PHILLIPS, J. Understanding/Explanation. In: RADDEN, J. (Ed.) *The Philosophy of Psychiatry*. Oxford University Press, p. 180-190, 2004.

PUTNAM, H. *O Realismo de Rosto Humano*. Lisboa: Instituto Piaget. 1999.

RAPOPORT, J.L. et. al.. The neurodevelopmental model of schizophrenia. *Molecular Psychiatry*. v., 10, p. 434-449, 2005

ROSENBERG, C. E. Contested boundaries: psychiatry, disease, and diagnosis. *Perspectives in biology and medicine*, v. 49, n. 3, p. 407-424, 2006.

ROTELLI, F. Desinstitucionalização: uma outra via. In: NICÁCIO, M.F. (Org.). *Desinstitucionalização*. São Paulo: Hucitec, 1990. p. 17-59.

ROTH, T.L et. al. Epigenetic mechanisms in schizophrenia. *Biochim. Biophys. Acta*, 1790, n. 9, p. 869-877, 2009.

RUTTEN, B.P.; MILL, J. Epigenetic Mediation of Environmental Influences in Major Psychotic Disorders. *Schizophrenia Bulletin*, v. 35, n. 6, p. 1045-1056. 2009.

SASS, L. A.; PARNAS, J. Explaining schizophrenia: the relevance of phenomenology. In: CHUNG, M. C.; FULFORD, K.W.M. & GRAHAM, G. (Eds.). *Reconceiving Schizophrenia*. International perspectives in philosophy and psychiatry. Oxford University Press, 2007. p. 63-97.

SCHNEIDER, K. *Psicopatologia Clínica*. São Paulo: Mestre Jou. 1979.

SCHAFFNER, K. Etiological Models in Psychiatry: :reductive and nonreductive approaches. In: KENDLER, K. S.; PARNAS, J (Eds.). *Philosophical Issues in Psychiatry: Explanation, Phenomenology and Nosology*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2008. p. 48-98

SCHWARTZ, M. A.; WIGGINS, O. Phenomenological and Hermeneutic Models. Understanding and Interpretation in Psychiatry. In: RADDEN, J. (Ed.) *The Philosophy of Psychiatry*. Oxford University Press, 2004. . p. 351-363.

SERPA, JR., O.D. et. al. A inclusão da subjetividade no ensino da psicopatologia. *Interface, Comunicação, Saúde e Educação*, v. 11, n. 22, p. 207-222, 2007.

SHORTER, E. *A History of Psychiatry: from the era of the asylum to the age of Prozac*. John Wiley & Sons, Inc. 1997.

SHOVAL, G.; WEIZMAN, A. The possible role of neurotrophins in the pathogenesis and therapy of schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, v. 15, n. 2, p. 319-329, 2005.

SILVA, R.C.B. Esquizofrenia: uma revisão. *Psicologia USP* v. 17, n. 4, p. 263-285, 2006.

SILVEIRA, R.D. Psicanálise e Psiquiatria no início do século XX: a apropriação do conceito de esquizofrenia no trabalho de Hermelino Lopes Rodrigues. *Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental* v. 12, n. 3, p. 582-596, 2009.

SISTI, D.; YOUNG, M.; CAPLAN, A. Defining mental illnesses. In: *BMC Psychiatry*, v. 13, n. 346, 2013.

SOUZA, R. A. A Filosofia de John Dewey e Epistemologia Pragmatista. *Revista Redescrições*, v. 2, n. 1, 2010.

SOUZA, R. A. O pragmatismo na Itália: aspectos da circulação de ideia norte-americanas entre os intelectuais italianos. *Cognitio-Estudos: Revista Eletrônica de Filosofia*, v. 10, n. 2, p. 268-279, São Paulo, 2013.

SPIEGELBERG, H. *Phenomenology in psychology and psychiatry*. Evanston: Northwestern University Press, 1972.

STANGHELLINI, G. Schizophrenia and the sixth sense. In: CHUNG, M. C.; FULFORD, K.W.M.; GRAHAM, G. (Eds.). *Reconceiving Schizophrenia*. International perspectives in philosophy and psychiatry. Oxford University Press. p. 129=149, 2007.

STANGHELLINI, G. Clinical Phenomenology: a method for care? *Philosophy, Psychiatry and Psychology*, v. 18, n. 1, p. 25-29, 2011.

SUMMERFIELD, D. How scientifically valid is the knowledge base of global mental health? *BMJ*, v. 336, p. 992-994, 2008.

TAM, G.W. et. al. The Role of DNA copy number variation in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, v. 66, n. 11, p. 1005-1012, 2009.

TESSER, C.D. Medicalização social: limites biomédicos e propostas para a clínica na atenção básica. *Interface - Comunicação, Saúde e Educação*, v. 10, n. 20, p. 347-362, 2006.

TESSER, C.D; LUZ, M.T. Racionalidades médicas e Integralidades. *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 13, n. 1, p. 195-206, 2008.

THORNTON, T. Reductionism/Antireductionism. In: RADDEN, J (Ed.) *The Philosophy of Psychiatry*. Oxford University Press. p. 191-204, 2004.

VALENCIA, J. G. et. al. Identificación empírica de subtipos clínicos de esquizofrenia. *Revista Colombiana de Psiquiatria*. v. 39, n. 1, p. 45-66, 2010.

VALLADA FILHO, H.P.; SAMAIA, H. Esquizofrenia: aspectos genéticos e estudos de fatores de risco. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 22, supl.I, p. 2-4, 2000.

VAN OS, J.; KENIS, G.; RUTTEN, B.P.F. (2010). The environment and schizophrenia. *Nature*. v. 468, p. 203-212, 2010.

VARELA, F.J.; THOMPSON, E.; ROSCH, E. *The Embodied Mind*. Cognitive Science and Human Experience. The MIT Press, 1993.

VARGAS, H.E. *Dosagem da Neurotrofina 3 em Pacientes com Diagnóstico de Esquizofrenia*. 2009. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

VENTURA, M. M. O Estudo de Caso como modalidade de pesquisa. *Rev. SOCERJ*, v. 20, n. 5, p. 383-386, 2007.

WELHAM, J. et. al. The Antecedents of Schizophrenia: A Review of Birth Cohort Studies. *Schizophrenia Bulletin*, v. 35, n. 3, p. 603-623, 2009.

WIGGINS, O.P.; SCHWARTZ M. A. Schizophrenia: a phenomenological-anthropological approach. In: CHUNG, M.C.; FULFORD, K.W.M.; GRAHAM, G. (Eds.). *Reconceiving Schizophrenia*. International perspectives in philosophy and psychiatry. Oxford University Press. 2007. p. 113-127.

WILCE JR., J. M. To “Speak Beautifully” in Bangladesh: Subjectivity as *Pāgalāmi*. In: JENKINS, J.H.; BARRET, R.J. (Eds.). *Schizophrenia, Culture and Subjectivity – The Edge of Experience*. Cambridge University Press. 2004. p. 196-218.

WILLIAMS, S.J.; CALNAN, M. The ‘limits’ of medicalization? Modern medicine and the lay populace in ‘late’ modernity. *Soc. Sci. Med.*, v. 42, n. 12, p. 1609-1620, 1996.

WITTGENSTEIN, L. *Investigações Filosóficas*. Tradução: José Carlos Bruni. São Paulo: Editora Nova Cultural. 1999.

WOODWARD, J.F. Cause and Explanation in Psychiatry: An Interventionist Perspective. In: KENDLER, K.S.; PARNAS, J. (Eds.). *Philosophical Issues in Psychiatry*. Explanation, Phenomenology and Nosology. Baltimore: The Johns Hopkins University Press. 2008. p. 132-184

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Mental Health Gap Action Programme (mhGAP). Disponível em: <[http://www.who.int/mental\\_health/mhgap/en/](http://www.who.int/mental_health/mhgap/en/)> Acesso em: 14 mar 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. MIND – Mental Health in Development. Disponível em: <[http://www.who.int/mental\\_health/policy/en/](http://www.who.int/mental_health/policy/en/)> Acesso em: 14 mar 2014.

XIONG, P., ZENG, Y., ZHU, Z. et. al, Reduced NGF serum levels and abnormal P300 event-related potential in first episode schizophrenia. *Schizophr. res.*, v. 119, n. 1-3, p. 34-39, 2010.

YIN R. K. *Estudo de Caso*. Planejamento e Métodos. 3 ed. Tradução: Daniel Grassi. Porto Alegre: Bookman. 2005. 212 p.