

COMPARAÇÃO ENTRE SONHOS E PSICOSE: DO PROCESSAMENTO DE MEMÓRIAS AOS DÉFICITS COGNITIVOS

Comparison between dreaming and psychosis: from memory processing to cognitive deficits

Natália Bezerra Mota¹, Sidarta Tollendal Gomes Ribeiro²

RESUMO

O reconhecimento das semelhanças entre os fenômenos oníricos e psicóticos influenciou crucialmente os primórdios da psiquiatria. O interesse clínico pelos sonhos arrefeceu a partir das descobertas do sono REM e dos antipsicóticos. Enquanto a primeira disseminou a ideia de que os sonhos são um mero epifenômeno do sono REM, a segunda reduziu a psicose à ação de neurotransmissores. Evidências recentes, entretanto, indicam a necessidade de reexaminar a relação entre sonho e psicose. Pesquisamos de artigos na base de dados Pubmed, com as palavras "schizophrenia", "dream", "electrophysiology", "cognitive deficit", "sleep" e "memory". Foi possível identificar 54 artigos sobre os mecanismos neurofisiológicos da psicose e suas relações com déficits cognitivos e o papel do sono na formação de memórias. São encontradas semelhanças anatômicas, neuroquímicas, eletrofisiológicas e cognitivas entre o sonho e o estado psicótico, evidenciando mecanismos biológicos comuns aos dois fenômenos. Concluímos que mecanismos neurais responsáveis pelo fenômeno onírico são acionados no curso de doenças psicóticas, provocando sintomas semelhantes aos sonhos durante os delírios e alucinações que caracterizam os surtos. O papel do sono na memória pode contribuir para explicar os prejuízos cognitivos da psicose.

PALAVRAS-CHAVE: Sonho, esquizofrenia, memória, sono, psicose

¹ MD, IC-UFRN e HUOL-UFRN - nataliamota@neuro.ufrn.br

² PhD, IC-UFRN - sidartaribeiro@neuro.ufrn.br

Instituição: Instituto do Cérebro/IC – UFRN e Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL-UFRN)

ABSTRACT

Recognition of the many similarities between dreams and psychotic attacks played a key role at the dawn of psychiatry. This interest faded after the discovery of the REM sleep and antipsychotics, which suggested that dreaming is a mere epiphenomenon of REM sleep, and that psychosis can be reduced to the action of neurotransmitters. Recent evidence, however, calls for a reexamination of this issue. We searched for articles in Pubmed using the keywords "schizophrenia", "dream", "electrophysiology", "cognitive deficit", "sleep" and "memory", and compared studies on the neurophysiological basis of psychosis and its relationship to cognitive deficits, and the role of sleep in memory process. There are many similarities between dream and psychosis, including anatomical, neurochemical, electrophysiological and cognitive aspects. Altogether, the studies point to a common biological mechanism underlying both phenomena. The empirical evidence supports the notion that the neural mechanisms of dreaming are triggered during the course of psychosis, causing dream-like symptoms such as delirium and hallucination, which characterize psychotic attacks. The role of sleep in memory process may explain the cognitive deficits of psychosis.

KEY WORDS: dream, schizophrenia, learning & memory, sleep, dopamine

INTRODUÇÃO

O sonho, desde os primeiros registros do pensamento humano, é objeto de intensa curiosidade. Civilizações antigas acreditavam que as imagens oníricas eram capazes de revelar inspirações divinas, premonições e conselhos sobre o futuro¹. Com base na escuta e interpretação de relatos oníricos produzidos por pacientes psiquiátricos, Sigmund Freud definiu os sonhos como alucinações semi-conscientes de um indivíduo adormecido, resultante de um processamento inconsciente de conflitos traumáticos reprimidos¹. Ao sonhar, estaríamos nos preparando para os desafios apresentados na vigília do dia seguinte, com uma segurança trazida da experiência onírica^{2,4}.

As situações fantásticas criadas nos sonhos são na maioria das vezes aceitas pelo sonhador sem questionamentos, apesar de se apresentarem freqüentemente como acontecimentos sem coerência, muitas vezes absurdos. A criação desse ambiente, no entanto, só é possível a partir da falta de crítica do sonhador, assim como ocorre nas crises psicóticas nas quais o sujeito experimenta alucinações e delírios sem crítica da realidade. Por essa razão, pelos

últimos dois séculos, filósofos, escritores e psiquiatras observaram semelhanças entre psicose e sonho^{5,6}.

Tanto Jung quanto Freud e Bleuler consideravam evidente que os sonhos e os delírios psicóticos possuem grande similaridade, e possivelmente compartilham mecanismos cerebrais^{1-3,7}. Apesar da íntima ligação entre sonho e psicose nos primórdios da psiquiatria, o século XX testemunhou a dissociação progressiva desses conceitos. No início da década de 1950, o estudo polissonográfico de bebês revelou a existência de uma fase de sono de elevada atividade cortical, eletroencefalograficamente semelhante à vigília, associada à atonia muscular geral com movimentos rápidos dos olhos⁸. Posteriormente observou-se que essa fase, denominada de sono REM (acrônimo de "rapid eye movement"), é concomitante em mais de 95% das vezes com a ocorrência de sonhos em adultos⁹. A descoberta de que o sono possui fases eletrofisiologicamente distintas, uma das quais coincide com a atividade onírica, foi freqüentemente interpretada como evidência de que o sonho é um mero epifenômeno de uma realidade fisiológica subjacente, mais fundamental e certamente mais digna de interesse científico do que o bizarro enredo onírico⁴.

Outro importante ponto de separação entre os conceitos de sonho e psicose foi a descoberta dos fármacos antipsicóticos para tratamento de pacientes psiquiátricos. A clorpromazina era conhecida por suas características anestésicas quando em 1952 dois grupos distintos^{10,11} publicaram simultaneamente evidências de seu uso terapêutico em pacientes acometidos de delírios e alucinações. Logo surgiram outras drogas com efeitos semelhantes, entre elas o haloperidol¹². Carlsson e Lindqvist descreveram o aumento de metabólitos de epinefrina e dopamina durante o uso de clorpromazina e haloperidol, sugerindo que a ação dessas medicações estava relacionada ao bloqueio de receptores monoaminérgicos^{13,14}. Postulou-se uma hiperatividade de receptores dopaminérgicos na origem dos sintomas psicóticos da esquizofrenia^{15,16}, o que foi demonstrado a partir do uso *in vitro* de radioligantes, verificando seletividade dos agentes anti-psicóticos para receptores dopaminérgicos^{14,17}.

A hipótese dopaminérgica para a esquizofrenia ajudou a consolidar, durante as décadas seguintes, uma separação etiológica entre o sonho e o delírio psicótico. Enquanto o sonho passou a ser entendido como subproduto da atividade neurofisiológica durante o sono REM⁹, notadamente dependente de transmissão colinérgica^{3,5,18}, os sintomas psicóticos passaram a ser explicados pelo aumento da atividade dopaminérgica¹³⁻¹⁷.

Nos últimos anos, a pesquisa em neurociências fez importantes avanços na compreensão dos mecanismos eletrofisiológicos das psicoses e a associação a déficits cognitivos¹⁹⁻⁴⁸, entendendo o papel do sono na formação de memórias^{4,47,49-54} assim como na verificação do papel da dopamina na gênese do sono REM⁵⁵⁻⁶¹. Com isso, foi dado novo impulso à discussão sobre as semelhanças oníricas com a psicose^{3,5,47,56,62-67}. O objetivo desse trabalho foi reexaminar de modo sistemático evidências empíricas sobre a relação entre sonho e psicose.

MÉTODOS

A fim de encontrar evidências empíricas sobre as semelhanças entre sonhos e psicoses, procuramos evidenciar como evoluíram as pesquisas sobre os mecanismos neurobiológicos de cada um dos fenômenos isoladamente e então continuamos a investigação procurando evidências que sugerissem relação entre a função dos sonhos e a disfunção encontrada nas psicoses. Para isso incluímos estudos que a) abordassem mecanismos eletrofisiológicos da psicose e sua relação com déficits cognitivos, b) importância da dopamina para o sono REM, assim como o papel do sono na formação de memórias, c) por fim artigos que discutem a semelhança entre psicose e sonhos. Como critérios de exclusão utilizamos: a) insuficiência na qualidade metodológica dos estudos, b) pequena relevância do estudo para o tema de interesse.

Como estratégia de busca, foi realizada pesquisa de artigos na base de dados Pubmed, usando as palavras "schizophrenia", "dream", "electrophysiology", "cognitive deficit", "sleep" e "memory". Foram revisados todos os resumos encontrados e foram descartados aqueles que não satisfaziam os critérios de inclusão. Esse processo levou à seleção de 54 trabalhos escolhidos por sua alta relevância para a questão da relação entre sonhos e psicose.

Procuramos em seguida compilar os achados experimentais em três grupos: a) Eletrofisiologia dos fenômenos psicóticos e déficits cognitivos; b) Sono, dopamina e memória; c) Semelhanças entre sonhos e psicose, discutindo de que forma as semelhanças da psicose com os sonhos podem contribuir para a compreensão dos fatores geradores dos sintomas psicóticos em doenças como a esquizofrenia.

DISCUSSÃO

Eletrofisiologia dos fenômenos psicóticos e déficits cognitivos

A esquizofrenia atualmente é compreendida não apenas como estado hiperdopaminérgico em vias mesolímbicas e mesocorticais¹³⁻¹⁷, porém mais amplamente como doença da conectividade neural^{19,23}, sendo as alterações dopaminérgicas secundárias e compensatórias a uma conectividade diminuída em circuitos neurais implicados com a cognição¹⁹. Acredita-se que uma excessiva poda sináptica em neocórtex associativo durante o desenvolvimento comprometeria funções cognitivas do indivíduo, principalmente durante a adolescência^{19,22}.

A formação de uma circuitaria neuronal com boa conectividade é essencial para integração de informações adquiridas pela percepção do meio e para a produção de pensamentos com base na realidade^{19,22}. Alterações nessa circuitaria podem ocorrer não apenas durante o neurodesenvolvimento, mas também em processos de maturação e plasticidade durante o curso da doença, em associação com diferentes alterações cognitivas características da patologia em evolução^{24,25}.

Podemos perceber e interpretar informações do meio através da comunicação entre áreas perceptuais posteriores e áreas pré-frontais relacionadas ao processamento cognitivo. No entanto, estamos continuamente gerando atividade neuronal espontânea, a qual normalmente não é interpretada como resposta a qualquer estímulo (ou seja, sinal), sendo chamada de ruído eletrofisiológico^{22,23}. Na esquizofrenia verifica-se uma instabilidade de conexões envolvendo o córtex pré-frontal, com participação de neurônios glutamatérgicos e dopaminérgicos^{22,28}. Existem também evidências de que a redução da inibição GABAérgica produz hiperatividade pré-frontal quando a transmissão dopaminérgica encontra-se exacerbada, aumentando a vulnerabilidade à psicose²⁸. Nessa perspectiva, o sujeito psicótico produziria endogenamente

experiências perceptuais e evocação de memórias sem base nos estímulos do meio, mas indistinguíveis das memórias baseadas no verdadeiro estímulo sensorial. O sujeito estaria assim prejudicado em sua capacidade de formar crítica em relação às suas experiências.

Para o sujeito esquizofrênico a vivência interna é tão verdadeira quanto os estímulos ambientais. Ele passa a confundir o que é real com o que é gerado internamente a partir de ruídos neuronais, como comprovado em experimentos utilizando paradigmas de produção de discurso interno e vendo diferenças em respostas de sujeitos esquizofrênicos em ressonância magnética funcional²⁹ e EEG (potencial evocado)³⁰.

Além disso, ocorre importante prejuízo cognitivo com a evolução da doença, o que é entendido como perdas graduais de funções cognitivas que permitem ao sujeito sua integração ao ambiente, tal como a memória de trabalho. Investigando-se a causa de tais prejuízos encontra-se, mais uma vez, uma interação dinâmica entre dopamina, glutamato e GABA, principalmente em região pré-frontal em modelos animais^{26,31,32}.

Em associação com sintomas cognitivos, na esquizofrenia ocorrem anormalidades na atividade eletrofisiológica em bandas de frequência mais altas, principalmente gama (> 30 Hz)³³⁻³⁹. Funções cognitivas tais como percepção, atenção, memória de trabalho e consciência, as quais dependem da coordenação das respostas neurais, estão associadas com a atividade oscilatória sincronizada em bandas teta, alfa, beta e gama. A atividade gama do EEG, por exemplo, se correlaciona com funções cognitivas tais como memória e atenção. Em sujeitos esquizofrênicos, no entanto, se observa uma resposta gama diminuída na manifestação de sintomas negativos, além de aumento da amplitude gama durante manifestação de sintomas positivos tais como alucinações³³.

Sobre a eletrofisiologia do sono de sujeitos psicóticos encontramos registros polissonográficos de pacientes esquizofrênicos, pioneiramente reportados

por Ernst Hartmann. Em comparação com sujeitos normais, pacientes não-medicados apresentaram menores latências, redução da duração e aumento do número de episódios de sono REM por noite⁴³. Trabalhos subseqüentes em sujeitos psicóticos medicados indicaram alterações na arquitetura do sono, principalmente envolvendo o estágio três do sono de ondas lentas e o sono REM, além de uma menor latência para o sono REM e redução total do tempo de sono de ondas lentas⁴⁴⁻⁴⁷. Entretanto, em meta-análise, esses resultados foram considerados inconsistentes devido às diferenças metodológicas entre os estudos^{47,48}.

Em um trabalho de revisão sobre como déficits no sono prejudicam a consolidação de memórias na esquizofrenia, foram destacadas ainda evidências de diferenças na análise do espectro de potência do traçado polissonográfico, as quais estão relacionadas com prejuízos em aprendizado motor e tarefas de memória declarativa⁴⁷.

Sono, dopamina e memória

Os mecanismos neurobiológicos responsáveis pela geração dos sonhos aos poucos estão sendo desvendados, principalmente a partir da compreensão dos mecanismos neuroquímicos e eletrofisiológicos responsáveis pelas mudanças ocorridas entre os estados de vigília e as diferentes fases do sono. Durante a vigília o córtex cerebral é ativado por glutamato e acetilcolina, permitindo a percepção sensorial^{59,62}. No entanto, para que essa atividade ocorra em sintonia com os estímulos ambientais, ocorre uma influência moduladora da noradrenalina, serotonina e dopamina^{59,62}. O registro eletroencefalográfico da vigília se caracteriza por atividade dessincronizada na banda espectral gama (> 30Hz) e aumento das taxas de disparo dos neurônios corticais^{59,62}. Durante o sono de ondas lentas ocorre redução generalizada da atividade cortical, com decréscimo da taxa de disparos neuronais e diminuição da atividade gama. Aparecem no EEG ondas mais lentas, sincronizadas e

de maior amplitude. Neuroquimicamente encontram-se reduzidas as ações colinérgicas, noradrenérgicas e serotoninérgicas, enquanto é mantida uma atividade dopaminérgica semelhante à da vigília^{60,62,68}.

Em um período intermediário imediatamente anterior ao sono REM, neurônios corticais começam a disparar com maior frequência, e silencia-se a aferência noradrenérgica e serotoninérgica⁵⁹. Durante o sono REM observa-se intensa liberação de acetilcolina e forte ativação cortical, resultando em padrão eletrofisiológico com ritmo gama semelhante ao da vigília. Entretanto, ao contrário do que ocorre na vigília, é verificado no sono REM um desacoplamento entre as regiões frontais do córtex e regiões corticais mais posteriores, relacionadas com a percepção. Em particular, verifica-se uma redução pronunciada de atividade na região dorsolateral do córtex pré-frontal, o que poderia explicar a ausência de crítica diante da realidade onírica⁶². Acredita-se que a ausência da modulação noradrenérgica e serotoninérgica torne a atividade mental irracional e incoerente^{56,59,62}. Durante o sono REM ocorre ainda um aumento na liberação dopaminérgica em porções pré-frontais e no núcleo acumbente, o que poderia explicar a ausência no sonho de fenômenos semelhantes aos sintomas negativos da esquizofrenia, tais como distanciamento afetivo, os quais são determinados por estados hipodopaminérgicos em córtex pré-frontal^{56,59,62,69}.

O estudo pioneiro sobre o papel cognitivo do sono ocorreu na década de 1920, quando Jenkins e Dallenbach observaram que a retenção de memórias melhora após um período de sono, em comparação com igual período de vigília⁶⁹. Desde então, diversos estudos demonstraram que os diferentes estágios do sono determinam alterações plásticas importantes no processo de consolidação de memórias a nível molecular, celular, eletrofisiológico e comportamental^{50,51,70-73}.

Esse conjunto de evidências indica que a reverberação de memórias, predominante no sono de ondas lentas, é seguida do armazenamento de longo prazo causado por eventos transcripcionais durante

o sono REM⁷⁰. Essas evidências sugerem ainda que o ciclo sono-vigília é responsável pela migração das mesmas para locais diferentes daqueles envolvidos na aquisição dessas memórias^{51,70,71}.

A observação empírica da reverberação mnemônica durante o sono se relaciona com o conceito freudiano de "resto diurno"¹. Por se relacionarem com a experiência pregressa, os restos diurnos podem em princípio desempenhar uma função adaptativa, promovendo a aprendizagem^{4,74}.

SEMELHANÇAS ENTRE SONHOS E PSICOSE

Semelhanças fenomenológicas e cognitivas

Alguns estudos compararam relatos de sonhos e experiências da vigília psicótica^{3,63-67}. Para isso foram analisados conteúdos de fantasia verbal obtidos por teste de apercepção temática em pacientes esquizofrênicos, como forma de analisar o grau de bizarrice presente na cognição da vigília desses sujeitos. Esse material foi comparado com o conteúdo de sonhos escritos pelos pacientes e por sujeitos normais. Verificou-se um grau de bizarrice semelhante nas fantasias da vigília de esquizofrênicos e no conteúdo onírico tanto de sujeitos esquizofrênicos quanto de sujeitos normais³.

Não apenas o conteúdo da vigília, mas também o conteúdo dos sonhos se encontra alterado em sujeitos psicóticos. Um estudo com adolescentes encontrou uma relação estreita entre a psicopatologia apresentada pelo sujeito e o conteúdo onírico, principalmente no que diz respeito aos sintomas negativos da esquizofrenia⁶³. Foi observado também que a utilização de temática psicótica em conteúdos de sonhos de sujeitos esquizofrênicos é mais freqüente que em sujeitos não-esquizofrênicos ou sem doença mental⁶⁶. Nosso grupo de pesquisa encontrou resultado semelhante ao entrevistar dezessete esquizofrênicos, dos quais dezesseis relataram algum sonho com conteúdo semelhante aos seus sintomas em algum período da vida. Desses,

os que relataram sonhos recentes com sintomas psicóticos apresentaram maior pontuação em escalas que medem a sintomatologia psicótica (PANSS e BPRS) do que aqueles que não se lembravam de sonhos recentes com conteúdos semelhantes aos seus sintomas⁶⁷. Além desses exemplos, alguns trabalhos citam a ocorrência de pesadelos associados a estados psicóticos agudos em esquizofrênicos, por vezes anunciando o surto^{64,65}.

Semelhanças neuroanatômicas e funcionais

Como já mencionado anteriormente, a conexão entre regiões corticais e subcorticais mediada pelo córtex pré-frontal é importante para a compreensão da realidade, integrando os estímulos percebidos no meio. Tanto os estados psicóticos quanto os oníricos se caracterizam por uma desativação de grande parte da região pré-frontal^{40,41}, como por dificuldade funcional para a integração das atividades entre regiões tálamo-corticais e córtico-corticais⁴².

Medidas da mudança de fase e coerência do sinal de EEG em quatorze sujeitos esquizofrênicos comparados com controles pareados revelaram falhas de sincronização na banda gama durante teste visual gestáltico, que requer a integração dos estímulos para percepção coerente dos mesmos³⁵. Em outro estudo, observou-se que pacientes esquizofrênicos são capazes de perceber os estímulos da Gestalt, mas o fazem com sincronização neural de menor freqüência³⁶. Estudo semelhante encontrou que falhas na sincronização neural em banda beta estão associadas a um pior desempenho na percepção gestáltica³⁸.

Utilizando a ressonância magnética funcional em sete sujeitos, verificou-se que durante o sono REM ocorre uma ativação de regiões límbicas e uma desativação do córtex pré-frontal dorsolateral⁷⁵. Durante o sono REM a atividade eletroencefalográfica na região frontal se desacopla da atividade em regiões sensoriais (occipital, temporal e parietal), o que não ocorre durante o sono de ondas lentas⁷⁶.

Tal desacoplamento pode ser responsável pela característica bizarra das experiências oníricas, vivenciadas sem crítica durante o sonho⁷⁶.

Semelhanças neuroquímicas

A principal semelhança entre sonho e delírio psicótico é a influência dopaminérgica exercida através do núcleo acumbente. Em um estudo foram observados disparos neuronais mais irregulares durante o sono REM em comparação ao sono de ondas lentas⁶⁰, em associação com uma maior liberação de dopamina na fenda sináptica⁷⁷. Esse estudo representa possivelmente a primeira ligação da função dopaminérgica ao fenômeno dos sonhos, função notoriamente exacerbada na esquizofrenia⁶².

Após estudar sonhos em pacientes com lesões em diferentes regiões cerebrais, estabeleceu-se a importância da influência dopaminérgica a partir do sistema límbico. Observou-se, por exemplo, que pacientes com lesões de tratos dopaminérgicos mesolímbicos e mesocorticais perdem a capacidade de sonhar sem que esteja comprometida a duração, densidade ou frequência do sono REM⁶¹. Além disso, agonistas e antagonistas dopaminérgicos modificam a experiência onírica sem que ocorram mudanças detectáveis no sono REM⁶¹. A participação de tratos dopaminérgicos mesolímbicos e mesocorticais no fenômeno onírico se revela em sujeitos medicados com L-dopa que experimentam estados de sonhar excessivo ou de pensar como sonho⁵. Esses estados são inibidos com o uso de antipsicóticos típicos, conhecidos por seu efeito antagonista dopaminérgico específico em receptores D2, com atuação nas mesmas vias dopaminérgicas, o que determina o efeito terapêutico sobre os sintomas positivos das psicoses⁵.

Camundongos nocaute para o transportador de dopamina são um importante modelo animal para entender a relação entre sono REM e psicose⁽³⁶⁾. Tais camundongos não expressam a proteína trans-membrana responsável pela recaptção de

dopamina⁷⁸, que tem por função retirar a dopamina da fenda sináptica, reciclando esse neurotransmissor e limitando a ativação de receptores dopaminérgicos. Quando esses camundongos são expostos a estímulos novos, a dopamina liberada na fenda sináptica se acumula e gera um estado hiperdopaminérgico⁷⁸. A fim de caracterizar o papel da dopamina no ciclo sono-vigília, submetemos camundongos nocaute para o transportador de dopamina a implantes de matrizes de microeletrodos. Avaliando potenciais de campo hipocámpais durante o sono, observamos que esses animais apresentam sobreposição espectral dos potenciais de campo entre a vigília e o sono REM⁵⁵. Resultados semelhantes foram encontrados em animais selvagens tratados com anfetamina, que aumenta os níveis de dopamina no núcleo acumbente. Verificamos ainda que a sobreposição espectral de vigília e sono REM em animais hiperdopaminérgicos foi bastante reduzida após tratamento com haloperidol. Para aprofundar a investigação do papel da dopamina no sono REM, os animais foram tratados com alfa-metil-tirosina, um inibidor da síntese de dopamina. Os camundongos nocaute, não mais produzindo dopamina e impossibilitados de reciclá-la, alcançavam um estado hipodopaminérgico. Nesse estado, foi observada uma supressão completa dos padrões espectrais característicos do sono REM, estabelecendo-se um padrão eletrofisiológico semelhante ao sono de ondas lentas, desprovido de ciclos espectrais do EEG, mas com ciclos de atonia muscular preservados⁵⁵.

A importância da dopamina para a ocorrência do sono REM e do próprio ciclo sono-vigília tem sido crescentemente corroborada. Ratos privados de sono, tratados com haloperidol e liberados para dormir apresentam uma redução importante do sono REM, ocorrendo o oposto quando são utilizados agonistas dopaminérgicos⁵⁷. Em outro trabalho foi observado que, após lesão de 50% de neurônios dopaminérgicos da substância negra, se observa um pronunciado decréscimo da latência para o início do sono de ondas lentas e uma redução na quantidade de episódios de sono REM. O efeito

se correlacionou positivamente com a perda de neurônios dopaminérgicos, corroborando o papel da dopamina na promoção do sono REM⁵⁸.

CONCLUSÃO

A grande quantidade de novas evidências sobre bases neurobiológicas comuns aos sonhos e à psicose determina e justifica o recrudescimento do interesse da clínica psiquiátrica pelo fenômeno onírico. Diversas evidências empíricas indicam que mecanismos responsáveis pelos sonhos são acionados em surtos psicóticos. O indivíduo esquizofrênico experimenta modificações eletrofisiológicas e neuroquímicas que alteram o sono REM, levando a uma fusão entre os estados de sonho e vigília que impede o processamento adequado de memórias. Em consequência, o paciente tem dificuldades em aprender com situações importantes para a aquisição de habilidades cognitivas que permitam sua adaptação social e afetiva ao meio. Com a recorrência dos surtos o sujeito acumula modificações em redes sinápticas cognitivamente importantes, ficando cada vez mais distante do processamento saudável das memórias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Freud S. *The interpretation of dreams*. 1952 ed. London: Encyclopaedia Britannica; 1900.
2. Jung CG. The psychology of dementia praecox. In: Co. NaMDP, ed. *The Psychogenesis of Mental Disease*. New York 1936:1-184.
3. Scarone S, Manzone ML, Gambini O, et al. The dream as a model for psychosis: an experimental approach using bizarreness as a cognitive marker. *Schizophr Bull*. May 2008;34(3):515-522.
4. Revonsuo A. The reinterpretation of dreams: an evolutionary hypothesis of the function of dreaming. *Behav. Brain Sci*. 2000;23(6):877-901.
5. Gottesmann C. Dreaming and schizophrenia: a common neurobiological background. *Sleep and biological rhythms*. 2005;3:64-74.
6. Gottesmann C. Neurophysiological support of consciousness during waking and sleep. *Prog Neurobiol*. Dec 1999;59(5):469-508.
7. Bleuler E. *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. New York: International Universities Press; 1911.
8. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*. 1953;118:273-274.
9. Dement W, Kleitman N. The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *J Exp Psychol*. May 1957;53(5):339-346.
10. Delay J, Deniker P, Harl JM. Traitement Des Etats Dexcitation Et Dagitation Par Une Methode Medicamenteuse Derivee De Lhibernotherapie. *Presse Medicale*. 1952;60(64):1369-1369.
11. Hamon, Paraire, Velluz. Remarques Sur Laction Du 4560 Rp Sur Lagitation Maniaque. *Presse Medicale*. 1952;60(62):1327-1328.
12. Shen WW. A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiat*. Nov-Dec 1999;40(6):407-414.
13. Carlsson A, Lindqvist M. Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3-Methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacol Tox*. 1963;20(2):140-&.
14. Agid O, Seeman P, Kapur S. The "delayed onset" of antipsychotic action - an idea whose time has come and gone. *J Psychiatr Neurosci*. Mar 2006;31(2):93-100.

15. Vanrossu Jm. Significance of Dopamine-Receptor Blockade for Mechanism of Action of Neuroleptic Drugs. *Arch Int Pharmacod T.* 1966;160(2):492- &.
16. Seeman P. Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse.* 1987;1(2):133-152.
17. Seeman P, Chau-Wong M, Tedesco J, Wong K. Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine: direct binding assays. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Nov 1975;72(11):4376-4380.
18. Jasper HH, Tessier J. Acetylcholine liberation from cerebral cortex during paradoxical (REM) sleep. *Science.* 1971;172(983):601-602.
19. Hoffman RE, McGlashan TH. Using a speech perception neural network computer simulation to contrast neuroanatomic versus neuromodulatory models of auditory hallucinations. *Pharmacopsychiatry.* Feb 2006;39 Suppl 1:S54-64.
20. Siekmeier PJ, Hoffman RE. Enhanced semantic priming in schizophrenia: a computer model based on excessive pruning of local connections in association cortex. *Br J Psychiatry.* Apr 2002;180:345-350.
21. Hoffman RE, McGlashan TH. Neural network models of schizophrenia. *Neuroscientist.* Oct 2001;7(5):441-454.
22. Rolls ET, Loh M, Deco G, Winterer G. Computational models of schizophrenia and dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Nat Rev Neurosci.* Sep 2008;9(9):696-709.
23. Winterer G, Ziller M, Dorn H, et al. Schizophrenia: reduced signal-to-noise ratio and impaired phase-locking during information processing. *Clin Neurophysiol.* May 2000;111(5):837-849.
24. Gourion D, Gourevitch R, Leprovost JB, Olie HJ, Krebs MO. [Neurodevelopmental hypothesis in schizophrenia]. *Encephale.* Mar-Apr 2004;30(2):109-118.
25. Antonova E, Sharma T, Morris R, Kumari V. The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophr Res.* Oct 1 2004;70(2-3):117-145.
26. Mouri A, Noda Y, Enomoto T, Nabeshima T. Phencyclidine animal models of schizophrenia: approaches from abnormality of glutamatergic neurotransmission and neurodevelopment. *Neurochem Int.* Jul-Sep 2007;51(2-4):173-184.
27. Tanaka S. Dopaminergic control of working memory and its relevance to schizophrenia: a circuit dynamics perspective. *Neuroscience.* Apr 28 2006;139(1):153-171.
28. Tanaka S. Dysfunctional GABAergic inhibition in the prefrontal cortex leading to "psychotic" hyperactivation. *BMC Neurosci.* 2008;9:41.
29. Hubl D, Koenig T, Strik W, et al. Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry.* Jul 2004;61(7):658-668.
30. Ford JM, Mathalon DH, Kalba S, Whitfield S, Faustman WO, Roth WT. Cortical responsiveness during inner speech in schizophrenia: an event-related potential study. *Am J Psychiatry.* Nov 2001;158(11):1914-1916.
31. Enomoto T, Noda Y, Nabeshima T. Phencyclidine and genetic animal models of schizophrenia developed in relation to the glutamate hypothesis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* May 2007;29(4):291-301.
32. Reynolds GP, Harte MK. The neuronal pathology of schizophrenia: molecules and mechanisms. *Biochem Soc Trans.* Apr 2007;35(Pt 2):433-436.

33. Herrmann CS, Demiralp T. Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clin Neurophysiol.* Dec 2005;116(12):2719-2733.
34. Spencer KM. Visual gamma oscillations in schizophrenia: implications for understanding neural circuitry abnormalities. *Clin EEG Neurosci.* Apr 2008;39(2):65-68.
35. Spencer KM, Nestor PG, Niznikiewicz MA, Salisbury DF, Shenton ME, McCarley RW. Abnormal neural synchrony in schizophrenia. *J Neurosci.* Aug 13 2003;23(19):7407-7411.
36. Spencer KM, Nestor PG, Perlmutter R, et al. Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Dec 7 2004;101(49):17288-17293.
37. Uhlhaas PJ, Singer W. Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron.* Oct 5 2006;52(1):155-168.
38. Uhlhaas PJ, Linden DE, Singer W, et al. Dysfunctional long-range coordination of neural activity during Gestalt perception in schizophrenia. *J Neurosci.* Aug 2 2006;26(31):8168-8175.
39. Uhlhaas PJ, Haenschel C, Nikolic D, Singer W. The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull.* Sep 2008;34(5):927-943.
40. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry.* Feb 1986;43(2):114-124.
41. Bunney WE, Bunney BG. Evidence for a compromised dorsolateral prefrontal cortical parallel circuit in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev.* Mar 2000;31(2-3):138-146.
42. Tononi G, Edelman GM. Schizophrenia and the mechanisms of conscious integration. *Brain Res Brain Res Rev.* Mar 2000;31(2-3):391-400.
43. Hartmann E. *The biology of dreaming.* Springfield: Charles Thomas; 1967.
44. Monti JM, Monti D. Sleep disturbance in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry.* Aug 2005;17(4):247-253.
45. Keshavan MS, Reynolds CF, Kupfer DJ. Electroencephalographic sleep in schizophrenia: a critical review. *Compr Psychiatry.* Jan-Feb 1990;31(1):34-47.
46. Vogel GW. A review of REM sleep deprivation. *Arch Gen Psychiatry.* Jun 1975;32(6):749-761.
47. Manoach DS, Stickgold R. Does abnormal sleep impair memory consolidation in schizophrenia? *Front Hum Neurosci.* 2009;3:21.
48. Chouinard S, Poulin J, Stip E, Godbout R. Sleep in untreated patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2004;30(4):957-967.
49. Ribeiro S, Nicolelis MAL. Reverberation, storage and postsynaptic propagation of memories during sleep. *Learn. Mem.* 2004;11(6):686-696.
50. Ribeiro S, Gervasoni D, Soares ES, et al. Long-lasting novelty-induced neuronal reverberation during slow-wave sleep in multiple forebrain areas. *PLoS Biol.* Jan 2004;2(1):E24.
51. Stickgold R, Walker MP. Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation. *Sleep Med.* Jun 2007;8(4):331-343.
52. Gais S, Born J. Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Feb 17 2004;101(7):2140-2144.
53. Maquet P, Laureys S, Peigneux P, et al. Experience-dependent changes in cerebral activation during

- human REM sleep. *Nat Neurosci.* 2000;3(8):831-836.
54. Ribeiro S, Goyal V, Mello CV, Pavlides C. Brain gene expression during REM sleep depends on prior waking experience. *Learn Mem.* 1999;6(5):500-508.
 55. Dzirasa K, Ribeiro S, Costa R, et al. Dopaminergic control of sleep-wake states. *J Neurosci.* Oct 11 2006;26(41):10577-10589.
 56. Gottesmann C. The neurochemistry of waking and sleeping mental activity: the disinhibition-dopamine hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci.* Aug 2002;56(4):345-354.
 57. Lima MM, Andersen ML, Reksidler AB, et al. Blockage of dopaminergic D(2) receptors produces decrease of REM but not of slow wave sleep in rats after REM sleep deprivation. *Behav Brain Res.* Apr 9 2008;188(2):406-411.
 58. Lima MM, Andersen ML, Reksidler AB, Vital MA, Tufik S. The role of the substantia nigra pars compacta in regulating sleep patterns in rats. *PLoS ONE.* 2007;2(6):e513.
 59. Lena I, Parrot S, Deschaux O, et al. Variations in extracellular levels of dopamine, noradrenaline, glutamate, and aspartate across the sleep-wake cycle in the medial prefrontal cortex and nucleus accumbens of freely moving rats. *J Neurosci Res.* Sep 15 2005;81(6):891-899.
 60. Miller JD, Farber J, Gatz P, Roffwarg H, German DC. Activity of mesencephalic dopamine and non-dopamine neurons across stages of sleep and waking in the rat. *Brain Res.* Aug 22 1983;273(1):133-141.
 61. Solms M. Dreaming and REM sleep are controlled by different brain mechanisms. *Behav. Brain Sci.* 2000;23(6):843-850.
 62. Gottesmann C. The dreaming sleep stage: a new neurobiological model of schizophrenia? *Neuroscience.* Jul 21 2006;140(4):1105-1115.
 63. Hadjez J, Stein D, Gabbay U, et al. Dream content of schizophrenic, nonschizophrenic mentally ill, and community control adolescents. *Adolescence.* Summer 2003;38(150):331-342.
 64. Levin R. Nightmares and schizotypy. *Psychiatry.* Fall 1998;61(3):206-216.
 65. Levin R, Daly RS. Nightmares and psychotic decompensation: a case study. *Psychiatry.* Fall 1998;61(3):217-222.
 66. Tucker GJ, Rosenberg SD. Computer content analysis of schizophrenic speech: a preliminary report. *Am J Psychiatry.* Jun 1975;132(6):611-616.
 67. Mota N VN, Ribeiro S. Medindo a continuidade entre sonho e vigília em pacientes psicóticos. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* 2008;30(S23).
 68. Aston-Jones G, Bloom FE. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J Neurosci.* 1981;1(8):876-886.
 69. Jenkins JB, Dallenbach KM. Oblivescence during sleep and waking. *Am. J. of Psychology.* 1924;35:605-612.
 70. Ribeiro S, Nicolelis MA. Reverberation, storage, and postsynaptic propagation of memories during sleep. *Learn Mem.* Nov-Dec 2004;11(6):686-696.
 71. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci.* Feb 2010;11(2):114-126.
 72. Ribeiro S, Nicolelis MAL. The Evolution of Neural Systems for Sleep and Dreaming. In: Kaas J, ed. *Evolution of Nervous Systems.* Vol 3. New York: Elsevier; 2006:451-464.

73. Ribeiro S, Shi X, Engelhard M, et al. Novel experience induces persistent sleep-dependent plasticity in the cortex but not in the hippocampus. *Frontiers in Neuroscience*. 2007;1(1):43-55.
74. Scott R, Ribeiro S. A ocorrência de sonhos antecipatórios é proporcional à crença em sua eficácia. . *Neurobiologia* 2010;No prelo.
75. Maquet P, Peters J, Aerts J, et al. Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature*. 1996;383(6596):163-166.
76. Corsi-Cabrera M, Miro E, del-Rio-Portilla Y, Perez-Garci E, Villanueva Y, Guevara MA. Rapid eye movement sleep dreaming is characterized by uncoupled EEG activity between frontal and perceptual cortical regions. *Brain Cogn*. Apr 2003;51(3):337-345.
77. Chergui K, Suaud-Chagny MF, Gonon F. Nonlinear relationship between impulse flow, dopamine release and dopamine elimination in the rat brain in vivo. *Neuroscience*. Oct 1994;62(3):641-645.
78. Gainetdinov RR, Caron MG. Monoamine transporters: from genes to behavior. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2003;43:261-284.