

# Alterações do potencial vcn na esquizofrenia e doença de alzheimer: Uma revisão

## *Potencial vcn alterations in the schizophrenia and alzheimer disease: A revision*

E. Z. Lopes-Machado

### **Resumo**

O presente trabalho refere-se a uma revisão sobre as alterações do potencial vcn (variação contingente negativa) que é registrado no eletroencefalograma (EEG). Busca-se a análise das alterações do potencial da variação contingente negativa nos casos de pacientes esquisofrênicos e portadores da doença de Alzheimer.

### **Abstract**

The present work refers to a revision about the alterations of the cnv potencial (negative contingent variation), registered in the medical exams (EEG). It is analyzed the alterations of the contingent negative variation in the cases of schizophrenia and Alzheimer disease.

**Palavras-chave:** variação contingente negativa; componente precoce, componente tardio

### **Key words:**

contingent negative variation; early component, late component

### **1. Introdução.**

A variação contingente negativa ou VCN (CNV ou “contingent negative variation”), descoberta por WALTER e col. (1964), é um potencial negativo lento registrado no eletroencefalograma (EEG) que tem sido correlacionado à atividade cerebral nos lobos frontais na situação específica da expectativa da chegada de um estímulo e da preparação cortical para recebê-lo. Tradicionalmente, tem sido observada em paradigmas tipo “tempo de reação” com respostas motoras, frente a estímu-

los condicionados (“warned reaction time paradigms”). A VCN desenvolve-se no tempo entre dois sinais: o primeiro, “conditional or warning” e o segundo, considerado como “unconditional or indicative” (seg. a denominação usada por WALTER e col., 1964, p. 380). O primeiro sinal é usualmente representado como “S1” e o segundo como “S2”. O segundo sinal também costuma ser designado como “imperative” ou “commanding signal”, entre os autores. A VCN contém dois componentes principais, relacionados às respectivas funções cerebrais: 1) Componente “precoce” (“early component”), relacionado à resposta de orientação frente ao primeiro estímulo (S1), sendo chamado também por “onda de orientação” (“orientation wave”), segundo KOCHANOWSKI e col. (1999); e 2) Componente “tardio” (“late component”), relacionado com a preparação para o movimento (“expectation wave” ou “preparatory wave”, seg. os autores acima citados) ou à “antecipação do estímulo imperativo”, no dizer de PRITCHARD (1986).

Os potenciais lentos (“slow potentials” ou SPs) são variáveis de voltagem (médias) registradas ao EEG ao longo de segundos, cuja correlação psicológica é a antecipação de eventos que ocorrem numa previsível janela de tempo - as VCNs constituem uma classe particular de SPs (BASILE e col., 2002).

Assim, as VCNs, como já referido, são classicamente provocadas quando um dado estímulo previne o sujeito experimental sobre a vinda de um subsequente estímulo que requerirá uma resposta motora (McCALLUM, 1988). Entretanto, é bom



frisar que respostas motoras não são necessárias para provocar SPs. Estes podem ocorrer em tarefas cujo movimento precede o estímulo de “feedback” (RUCHKIN e col., 1986; BRUNIA, 1988).

Desde a década de 60, acredita-se que os SPs se originam no córtex frontal (WALTER e CROW, 1964). Uma primeira tentativa de análise de geradores de SPs correspondentes à antecipação pré-feedback, modelados com “equivalent current dipoles” (ECDs), resultou em centros de atividade na região frontal (BOCKER e col., 1994). Em concordância com este último estudo, campos magnéticos “correspondentes a VCNs não-motoras” (“concurrent with non-motor CNVs”), obtidos durante diferentes tipos de tarefas, tinham seus geradores, também modelados com ECDs, localizados em córtices pré-frontais (BASILE e col., 1994; BASILE e col., 1996; BASILE e col., 1997a). Também é bom salientar que resultados a partir de estudos invasivos intra-cranianos de VCNs motoras convencionais em humanos, são compatíveis com geradores pré-frontais (IKEDA e col., 1996; HAMANO e col., 1997). Também estudos utilizando ablação unilateral ou pacientes lesados apontam para uma maior contribuição do córtex pré-frontal na geração de VCNs (ROSAHL e KNIGHT, 1995; ZAPPOLI e col., 1995a).

Entretanto, nenhum estudo na literatura é conclusivo quanto à participação exclusiva do córtex pré-frontal na geração de SPs, ou seja, nenhum trabalho, que se saiba, afastou a possibilidade da participação de outros córtices, situados mais posteriormente em relação à área pré-frontal, na geração destes potenciais. A favor disto está o fato de que foram obtidos registros de VCNs em primatas não humanos, utilizando eletrodos intra-cranianos tipo “surface-to-depth”, que demonstraram que os geradores de SPs são distribuídos, no espaço cortical, de forma extensa (SASAKI e col., 1990). Por isso, foi considerado dentro da expectativa o resultado obtido pelo grupo de pesquisadores do Laboratório de Neurociências da

Universidade de São Paulo (BASILE e col., 2002): trabalhando com voluntários normais e EEG de alta resolução (123 canais com referência média comum), foram analisados os geradores intra-cranianos de SPs, através da técnica de reconstrução de densidade de corrente. Acharam evidência a favor de uma geração multifocal de SPs, incluindo as áreas pré-frontais em todos os casos, além de um número de córtices de associação posteriores, variando através dos sujeitos.

A partir dos anos 70, a VCN tem sido proposta como “um índice para vários processos” relacionados com a função mental de “prontidão”, visando uma resposta subsequente a ser selecionada (seg. PRITCHARD, 1986, p. 45) ou “operações cognitivas ‘disparadas’ (‘triggered’) pelo estímulo imperativo” (DONCHIN e col., 1978; NÄÄTÄNEN e MICHIE, 1979). Assim, a VCN seria um índice para “arousal”, além de processos envolvidos com os mecanismos cerebrais de focar a atenção, estabelecer o “set” preparatório para a ação ou para a tomada de decisão.

Nos últimos anos, a VCN tem sido freqüentemente usada para avaliar a correlação entre as alterações do potencial com as alterações nas funções cognitivas que ocorrem em várias doenças (KOCHANOWSKI e col., 1999), entre elas, a esquizofrenia e a doença de Alzheimer.

## **2. Alterações da VCN na esquizofrenia.**

A maior parte das publicações, nos últimos 30 anos, no que se refere à atividade eletroencefalográfica (ou eletrocortical) na esquizofrenia, concentrou-se, especialmente, nos potenciais P300, N100 e VCN; e, mais recentemente, também nos potenciais P50. Houve também trabalhos que estudaram o P300 e “ondas lentas” - “slow waves” ou SW - com a denominação geral de LPC ou “late positive complex”.

No que se refere ao potencial endógeno P300, também relacionado à atenção (VERLEGER, 1988) e possivelmente originado em córtices sen-



soriais (“sensory plus polimodal cortices”, seg. BASILE e col., 1997b), duas alterações aparecem amplamente replicadas na literatura: redução da amplitude e aumento da latência “de pico” (“peak latencies”), frente a estímulos auditivos, visuais ou sômato-sensoriais (LOUZÃ e MAURER, 1989; BLACKWOOD e col., 1987 e 1994; PFEFFERBAUM e col., 1989; NIWA e col., 1992; IWANAMI e col., 1996; MATHALON e col., 2000; YAMAMOTO e col., 2001). Já em relação ao componente N1 (ou N100) do potencial evocado auditivo, observou-se que o aumento da latência deste potencial previa uma pobre resposta a neurolépticos por parte de pacientes esquizofrênicos (ADLER e col., 1994), enquanto que a redução de sua amplitude tem sido considerada como específica da esquizofrenia (FORD e col., 2001). Quanto ao potencial evocado P50, o achado mais consistente é o déficit de supressão deste potencial frente ao paradigma de dois “clicks” (CLEMENTZ e col., 1998; CADENHEAD e col., 2000). Quanto ao LPC, a esquizofrenia foi associada a uma atenuação deste complexo, que pareceu ser mais devida a uma eliminação do P300 do que da SW (para uma revisão, ver PRITCHARD, 1986, p. 52). Escolheu-se estudar, nesta revisão, o potencial VCN.

Até meados dos anos 80, estabeleceu-se a idéia, entre os autores, de que a VCN estava reduzida na esquizofrenia, no intervalo entre os estímulos condicionado e “imperativo”, em paradigmas de tempo de reação (SMALL e SMALL, 1971; TECCE e col., 1979; RIZZO e col., 1983 e 1984; van den BOSCH, 1983 e 1984; TIMSIT-BERTHIER e col., 1985); e que esta redução poderia ser considerada como um “state marker” da psicose no que se referia a quadros agudos e “trait marker” no que se referia a quadros crônicos; já a PINV (“postimperative negative variation” - uma continuação da VCN após a apresentação do estímulo imperativo) seria mais um “state marker” tanto para casos agudos como crônicos da doença (PRITCHARD, 1986). Tam-

bém já havia, na época, uma tendência a se considerar tal anormalidade da VCN como não-específica da esquizofrenia (FUKUI e col., 1978), embora alguns autores a considerassem suficientemente freqüente nesta psicose para apontá-la como de grande valor diagnóstico (TIMSIT-BERTHIER e col., 1985). Também foi ressaltado por HEIMANN (1986) a falta de especificidade para a esquizofrenia de uma reduzida VCN (como também de uma reduzida resposta de condutância da pele), dado que também em pacientes depressivos tais reduções ocorriam. Este último autor citado enfatiza, além disso, que, tanto esquizofrênicos como depressivos mostravam ao EEG uma grande PINV (além de uma reduzida VCN) quando eles perdiam o controle sobre um estímulo imperativo aversivo.

Em 1988, BORENSTEIN e col. observaram que 27 esquizofrênicos e 13 pacientes esquizo-afetivos exibiam fases “pré-” e “pós-imperativas” (em relação ao estímulo imperativo) da VCN consideradas de caráter heterogêneo, sugerindo a possibilidade de distúrbios múltiplos. Ao contrário, os controles normais (em número de 27) mostravam fases pré- e pós-imperativas de VCN dentro de um padrão homogêneo. Quando presente nos registros dos pacientes, a negatividade “pré-imperativa” era de baixa amplitude e tinha um lento retorno à linha-de-base com uma larga dispersão. Nos pacientes que apresentavam uma negatividade pré-imperativa seguida de PINV, havia uma relação linear entre as amplitudes das duas ondas.

Em 1993, LEMBREGHTS e TIMSIT-BERTHIER compararam os registros, ao EEG, da VCN (entre outros potenciais promediados) de 20 esquizofrênicos e de 20 voluntários saudáveis. Os pacientes, seg. o DSM-III-R, eram do subtipo paranóide em fase aguda. Observaram uma baixa amplitude de VCN nos pacientes em relação aos controles (além de uma baixa amplitude e maior latência do P300, entre outras anormalidades em componentes de potenciais evocados auditivos). Com estes resultados, sugeriram



que havia uma disfunção no processamento da informação na esquizofrenia, envolvendo estágios precoces de processos cognitivos relacionados à atenção (para atos voluntários ou automáticos).

Neste mesmo ano de 1993, JERVIS e col., no Reino Unido, demonstraram ser possível discriminar, com registros de VCN, esquizofrênicos de pacientes com doença de Parkinson e doença de Huntington. As variáveis discriminatórias eram geradas aplicando análise espectral às seções pré- e pós-estímulo das respostas de VCN. Assim, foi possível para estes autores diferenciar entre registros de pacientes destas três doenças e de pessoas normais, usadas como controles. Neste estudo, foram usados 20 esquizofrênicos, 16 pacientes com doença de Parkinson e 11 com doença de Huntington, além de 43 controles normais. Estudos recentes têm demonstrado a aplicação clínica da VCN para a avaliação da correlação entre alterações de potencial e alterações das funções cognitivas que ocorrem na esquizofrenia e em outras doenças, como demências, doença de Parkinson, epilepsia, estados ansiosos e dores crônicas, incluindo “migraine” (KOCHANOWSKI e col., 1999).

KOCKSTROH e seus colegas (1994a) examinaram a hipótese de que desvios de padrões de potenciais corticais lentos em esquizofrênicos poderiam revelar regulação atípica da excitabilidade cortical. Num grupo de 12 esquizofrênicos crônicos, pareados com controles, usando paradigma de tempo de reação, a VCN foi evocada durante um estímulo visual de 3 segundos (S1), enquanto havia uma apresentação paralela de “clicks”, a vários intervalos de tempo, como “sondagem” do estado cerebral durante a VCN. Foi observada uma predominância frontal de VCNs nos pacientes, comparativamente a um máximo centro-parietal nos controles, sugerindo uma atípica regulação têmporo-espacial de potenciais corticais lentos nos pacientes. Em outro estudo, com 17 pacientes esquizofrênicos, foi feita uma associação, por estes mesmos autores, entre um estímulo

visual (S1) e um estímulo tátil lateralizado (S2) que permitia uma resposta rápida com a mão respectiva. Esta associação era formada através de uma série de ensaios, enquanto, em outra série, o lado da estimulação tátil era imprevisível. Um “feedback” indicando a adequação da resposta ocorria 1,5 segundos após o estímulo S2. Os grupos de sujeitos (pacientes x controles) não diferiram quanto à amplitude média da VCN ou lateralização da VCN. Por outro lado, os pacientes esquizofrênicos mostraram uma ampla e pronunciada negatividade pré-feedback (FPN - “feedback-preceding negativity”) em todos os treinos, enquanto os controles exibiam somente uma FPN ao nível do hemisfério direito, quando o lado do S2 era imprevisível e o feedback tornava-se saliente. Um outro trabalho deste mesmo laboratório (KOCKSTROH e col., 1994b), utilizando 12 pacientes com esquizofrenia crônica e 12 controles, usou um “paradigma de sondagem” (“probe paradigm”): uma VCN era evocada num paradigma tipo tempo de reação com estímulo “de advertência” (“a forewarned reaction time paradigm”). Os “clicks” eram apresentados antes, durante e após ser eliciada uma VCN. As respostas evocadas por “click” permitiam uma “sondagem” do estado das correntes cerebrais, particularmente da excitabilidade neuronal que é também representada pelos SPs. Durante as medidas, os sujeitos pressionavam um botão em resposta ao “off set” do estímulo visual condicionado e um botão diferente em resposta aos estímulos acústicos (“clicks”) de “sondagem”, sendo o último pressionamento de botão um indicador comportamental da excitabilidade cerebral. Na tarefa de tempo de reação “sinalizada” (“forewarned reaction time task”) os pacientes desenvolveram uma VCN com uma amplitude máxima frontal, enquanto os controles mostraram uma VCN predominantemente centro-parietal (como já havia sido referido em experimento anterior pelo mesmo grupo de pesquisadores). Os autores, como da outra vez, sugeriram que este padrão atípico topográfico da VCN poderia indicar uma diferente regulação têmporo-espacial dos



processos preparatórios corticais em esquizofrênicos. As respostas motoras eram aceleradas durante as variações do potencial negativo tanto em pacientes como em controles, com respostas mais lentas, de um modo global, nos pacientes.

Em 1996, GUTERMAN e col. estudaram os efeitos da inibição latente, refletida em potenciais cerebrais promediados, em esquizofrênicos e controles saudáveis. Examinaram, assim, os efeitos de um estímulo irrelevante auditivo pré-exposto sobre o tempo de reação e a VCN nos dois grupos de sujeitos. Na fase I do experimento, os sujeitos tanto podiam ser pré-expostos, ou não, a uma apresentação repetida de um ruído branco (“estímulo-sonda” auditivo ou “auditory probe stimulus”), enquanto desempenhavam uma tarefa de enumerar sílabas sem sentido que eram ouvidas. Na fase II, todos os sujeitos eram solicitados a produzir uma rápida resposta motora a um estímulo imperativo visual, precedido pelo estímulo auditivo irrelevante. Os sujeitos do grupo controle, na fase II, tanto os expostos como os não-expostos ao estímulo auditivo, apresentavam uma VCN retardada através dos ensaios. Nos esquizofrênicos, entretanto, não havia diferenças quanto à VCN, seja nos expostos, seja nos não-expostos ao referido estímulo. Concluíram os autores que este achado indicava que os potenciais promediados poderiam ser úteis na explicação do efeito da inibição latente normal (pobre associação aprendida de um estímulo, após ele ter sido passivamente pré-exposto) e sua alteração na esquizofrenia. Outro trabalho (KATHMANN e col., 2000) observou que a amplitude da VCN não era afetada pela pré-exposição a um estímulo condicionado que havia sido usado como estímulo irrelevante (“irrelevant distractor”) em tarefa discriminativa anterior.

Um outro estudo (KLEIN e col., 1996), comparando PINVs de esquizofrênicos crônicos pareados quanto ao sexo, idade e escolaridade com controles normais, em registros de EEG a

partir das regiões frontal, central, temporal e parietal, observou que as amplitudes de PINVs eram geralmente maiores nos pacientes (19 esquizofrênicos x 19 controles). Porém, utilizando dois tipos de tarefas, o estudo chegou a resultados diferentes: a) Se a tarefa consistisse em fazer os sujeitos compararem aspectos físicos dos dois estímulos (o condicionado e o imperativo), de modo que a comparação fosse mais ambígua que clara, um aumento de amplitude de PINV aparecia em ambos os grupos; b) Por outro lado, se a comparação exigisse maior envolvimento de funções relativas à memória executiva (“working memory”), as amplitudes de PINV eram aumentadas somente no grupo esquizofrênico. Em face destes resultados, os autores sugeriram que ambigüidade durante a comparação de aspectos físicos dos estímulos apresentados sucessivamente poderia representar um fator geral da PINV em esquizofrênicos e controles saudáveis. Aumentando o envolvimento das funções de memória executiva, presumivelmente realizadas pelo córtex pré-frontal, isto especificamente alteraria a PINV, predominantemente fronto-central, em pacientes esquizofrênicos. Este resultado, concluíram os autores, seria comparável com a hipótese da disfunção cortical pré-frontal na esquizofrenia. Em estudo posterior, o mesmo grupo de pesquisadores (KOCKSTROH e col., 1997) estudou o estado neurofisiológico durante a VCN e PINV, apresentando um “estímulo-sonda-auditivo” (um ruído branco por ensaio em 50% dos ensaios), durante a linha-de-base, intervalo VCN ou intervalo PINV. Assim, os potenciais promediados lentos e evocados por “estímulo-sonda” foram registrados em 13 pacientes com esquizofrenia crônica (DSM-III-R) e em 13 controles saudáveis a partir de 15 localizações de eletrodos, incluindo a linha média e duas seqüências sagitais, uma em cada hemisfério. Diferenças entre os grupos e efeitos de ambigüidade sobre as amplitudes da PINV foram encontradas para ambas as modalidades de estímulo: visual ou auditivo. O estímulo auditivo produziu uma distribuição fronto-central da PINV em ambos os grupos. O poten-



cial evocado pelo estímulo-sonda ao nível do vértex foi menor nos pacientes comparativamente aos controles, mas exibiu uma “modulação comparável com a maior amplitude durante a VCN” em ambos os grupos de sujeitos. Assim, a modalidade de estímulo afetou a distribuição, no “scalp”, da PINV. Ou seja, as respostas evocadas pelo “estímulo-sonda” apontavam para diferentes significados funcionais das “negatividades” pré-estímulo imperativo (VCN) ou pós-estímulo imperativo (PINV).

Em 1999, D.R. HEIMBERG e seus colegas da Clínica Universitária Psiquiátrica de Basel, Suíça, observaram que alterações da VCN não eram específicas da esquizofrenia, podendo também ocorrer em pacientes depressivos. Assim, o paradigma da VCN aplicado pelos autores foi capaz de discriminar o grupo de pacientes (43 esquizofrênicos e 34 pacientes com depressão maior) do grupo de controles saudáveis (49 sujeitos), mas apenas “diferenças sutis” foram encontradas entre os grupos de pacientes. O paradigma consistia, basicamente, numa tarefa tipo “go/no-go” que requeria, frente um complexo de três estímulos, que fosse apertado um botão desde que as três figuras apresentadas fossem idênticas. Assim, a VCN era medida: 1) Após a primeira figura que aguardava uma segunda (condição de linha-de-base); 2) Após duas idênticas figuras, aguardando uma terceira (condição “resposta-relevante”); e 3) Após duas diferentes figuras, aguardando pela terceira (condição “resposta-irrelevante”). No grupo de controles saudáveis, a condição “resposta-relevante” produzia uma VCN INTENSIFICADA em relação à linha-de-base; também nos pacientes depressivos, em menor extensão, mas não nos esquizofrênicos. Nos controles normais, mas não nos dois grupos de pacientes, havia uma VCN significativamente reduzida na condição “resposta-irrelevante”, comparativamente à “resposta-relevante”. Neste ponto, como já referido, é que ocorria uma falta de especificidade das alterações de VCN para a esquizofrenia: esta clara discriminação, em termos

de VCN, que ocorria nos controles normais (entre as condições de “resposta-relevante”/“resposta-irrelevante”) não era observada em nenhum dos dois grupos de pacientes.

Partindo da assertiva de que uma reduzida VCN (por déficits em processos de atenção) e uma reduzida PINV (como incerteza acerca do acerto ou não da própria resposta em S2) têm sido repetidamente encontradas em pacientes esquizofrênicos; e que também têm sido encontradas evidências a favor de uma VCN reduzida especificamente em localizações centrais mas não em posições frontais, VERLEGER e col. (1999) investigaram se tais alterações destes potenciais negativos lentos dependeriam do estado atual dos sintomas e se havia influência da medicação neuroléptica. Foram utilizados no estudo pacientes esquizofrênicos agudos e fora da fase aguda, em duas tarefas S1-S2, sendo grupos-controles sujeitos saudáveis e pacientes com doença de Parkinson. Observaram que havia uma redução da VCN central que permanecia estável ao longo das tarefas tanto em pacientes esquizofrênicos agudos como em não-agudos. A VCN frontal apresentava-se reduzida nos pacientes agudos e nos pacientes que estavam fora da fase aguda da psicose (“outpatients”), só que, nestes últimos, somente numa das duas tarefas usadas. Um achado interessante foi que os pacientes esquizofrênicos apresentavam uma PINV aumentada mais contralateral do que ipsilateralmente, em relação à mão que respondia, havendo uma correlação com a medicação, sendo que isso ocorria de forma similar com os pacientes com doença de Parkinson. Desta forma, concluíram os autores que o aumento da PINV poderia refletir o efeito colateral Parkinsoniano da medicação antipsicótica. Assim, a VCN reduzida central seria um marcador estável da esquizofrenia (“trait-marker”), enquanto a redução da VCN frontal seria mais um efeito “estado-dependente” (“state-marker”). VERLEGER e seus colegas sugeriram, então, que a redução da VCN central poderia refletir um déficit nos processos que produzem



associações estáveis estímulo-resposta, sendo o relativo aumento da VCN frontal em “outpatients” considerado, provavelmente, como uma tentativa de compensação àquele déficit.

Embora se saiba que a VCN possa ser observada tanto antes de respostas motoras manuais, como de respostas motoras oculares, sendo muito reproduzido o achado de que pacientes esquizofrênicos exibem uma reduzida VCN em tarefas que requerem respostas manuais motoras, pouco existe na literatura sobre VCN e movimentos sacádicos na esquizofrenia. Um estudo recente (KLEIN e col., 2000) examinou a VCN de pacientes esquizofrênicos e controles saudáveis durante tarefas pró- e anti-sacádicas. Dezesete esquizofrênicos em uso de medicação foram pareados quanto à sexo, idade e escolaridade com 18 controles saudáveis. O critério diagnóstico usado foi da CID-10. Tarefas pró- e anti-sacádicas horizontais foram eliciadas em quatro blocos, contendo, cada um, 80 ensaios. O registro de EEG foi feito a partir de 32 canais com um amplificador DC. Durante a tarefa anti-sacádica, os pacientes esquizofrênicos exibiram uma mais demorada resposta correta, comparativamente aos controles. Os pacientes também mostraram uma VCN sacádica, predominantemente no vértex, geralmente menor que os controles. Enquanto que nos controles saudáveis, a VCN sacádica no vértex era maior durante a tarefa anti-sacádica que na pró-sacádica, este aumento de amplitude da VCN relacionado ao tipo de tarefa não ocorria nos pacientes. Os autores concluíram que, de acordo com a presumida disfunção pré-frontal, os resultados sugerem uma deficiente preparação e execução de tarefas anti-sacádicas na esquizofrenia.

### **3. Alterações da VCN na doença de Alzheimer.**

Apenas oito trabalhos foram encontrados na literatura, associando diretamente a “CNV” à “doença de Alzheimer” (“Alzheimer’s disease”), usadas como “palavras-chave” no MEDLINE.

Em 1983, TECCE e col., utilizando um grupo de

pacientes com Alzheimer (entre 57 e 89 anos), comparativamente com três grupos controles (um “jovem normal”, entre 18 e 32 anos; um “mais velho”, entre 55 e 69 anos; e um “idoso”, entre 70 e 85 anos de idade), observaram que os pacientes com doença de Alzheimer não apresentavam o “rechaço” de VCN, além de, com avaliação neuropsicológica, apresentarem um déficit de atenção, além de uma significativa menor facilitação na velocidade de resposta frente a um estímulo “preparatório” (“preparatory signal”). Os autores sugeriram uma possível descontinuidade entre idosos normais e doença de Alzheimer. Por outro lado, uma comparação entre os grupos “jovem”, “idoso normal” e “Alzheimer” indicou um padrão de um sistemático decréscimo no “rechaço” de VCN, redução no desempenho usando memória a curto prazo e maior lentidão no tempo de reação durante procedimento que “dividia a atenção”. Os autores também observaram que os pacientes com doença de Alzheimer apresentavam distúrbios autonômicos (uma elevada taxa basal de frequência cardíaca), além de um elevado número de “piscadelas” (“eyeblink”) e de uma aumentada responsividade motor-ocular nas condições de desempenho com a atenção dividida. Sugeriram os autores que o déficit de atenção nos pacientes com Alzheimer devia ser interpretado como uma alteração tipo “distração-arousal” (“a distraction-arousal interpretation”). Paradoxalmente, TECCE e seus colegas referiram que também havia, nos pacientes, uma atividade miogênica basal reduzida e níveis baixos de frequência cardíaca durante as tarefas que dividiam a atenção, indicando uma depressão seletiva no funcionamento psicofisiológico. Finalmente, destacaram os autores que a droga “Hydergine” (“mesilato de codergocrina”) parecia diminuir os efeitos dos “processos de distração-arousal” nos doentes.

Outro trabalho (TORRES e HUTTON, 1986) estudou o papel do EEG como método de auxílio no diagnóstico diferencial das demências. Especificamente com relação à VCN e a doença de



Alzheimer, apenas referiram os autores que, na ausência de um teste fisiológico corrente que desse uma evidência positiva desta doença, longas latências de potenciais promediados e de VCN (mais que amplitudes, consideradas pelos autores menos confiáveis e mais variáveis utilizando VEPs - “visual evocated potentials”) poderiam ser úteis como precoces anormalidades da doença.

A partir de 1987, ZAPPOLI e col. reportaram uma série de trabalhos, observando a VCN em pacientes com doença de Alzheimer (DA). Assim, observaram: a) Que 2 de 5 pacientes com DA tipo demência pré-senil (com menos de 60 anos, em média) melhoraram quanto à atividade da VCN, tempos de reação mais encurtados e quanto ao padrão clínico, com um tratamento de 6 meses, tomando, de forma aberta quanto ao delineamento experimental, 30 mg de nicergolina, um ativador do metabolismo cerebral, via oral, duas vezes por dia (ZAPPOLI e col., 1987); b) Que houve diferenças significativas nas medidas de alguns componentes da VCN, particularmente no componente pré-S2 tardio, entre 10 controles sadios, pareados quanto à idade, e 8 pacientes com demência pré-senil tipo Alzheimer. Os pacientes com DA, em sua maioria, não mostraram nenhuma atividade significativa quanto à VCN, apresentaram tempos de reação muito prolongados em resposta ao sinal imperativo e, às vezes, mostravam uma característica PINV (ZAPPOLI e col., 1990); c) Que este último achado citado foi reproduzido com 12 pacientes com demência pré-senil tipo Alzheimer (ZAPPOLI e col., 1991a); os autores sugeriram, então, que alterações similares, quanto ao complexo VCN e nos tempos de reação, àquelas observadas em seus pacientes, poderiam constituir uma pista valiosa no estudo da fisiopatologia cerebral nos estágios precoces da deterioração mental idiopática pré-senil; d) Utilizando tomografia computadorizada e ressonância magnética, além de análise espectral ao EEG e uma bateria de testes psicométricos, observaram que 24 pacientes pré-senis com sintomas iniciais (entre “muito suaves” e “moderadamente

severos”) de deterioração mental sem depressão, comparativamente a 10 controles saudáveis pareados quanto à idade, apresentaram diferenças significativas obtidas nas medidas de alguns componentes “post-S1 ERP” e da VCN, particularmente os pós-S1 N1b, P300 e os componentes precoces e tardios “pré-S2” da VCN. A maioria dos pacientes com provável demência pré-senil tipo Alzheimer mostraram aumento de latência dos P300, atividade de VCN não significativa, tempos-de-reação (RTs) muito prolongados, lentificação do traçado do EEG e difusa atrofia cerebral; novamente, os autores sugeriram que tais alterações VCN/RT e na atividade eletroencefalográfica poderiam constituir valiosa pista para o estudo da disfunção cerebral nas fases precoces do déficit cognitivo idiopático pré-senil (ZAPPOLI e col., 1991b).

Em 1995, ZAPPOLI e seus colegas fizeram uma espécie de “revisão-tipo-inventário” de seus próprios achados, já referidos no último trabalho citado (ZAPPOLI e col., 1991b), visando, especificamente, o valor diagnóstico de suas medidas, usando testes estatísticos tipo ANOVA e análise de correlação e discriminação. Dos 24 pacientes usados (15 homens e 9 mulheres, média de idade=59,6 anos), com critérios diagnósticos incluindo DSM-III-R e CID-10, 12 apresentaram um declínio cognitivo idiopático pré-senil, mas não apresentavam suficientes critérios clínicos e neuropsicológicos para demência primária ou para o diagnóstico de provável DA; já os outros 12 pacientes mostraram sinais e sintomas clínicos característicos de um provável estágio inicial de uma demência pré-senil tipo Alzheimer. Após as várias análises estatísticas, obtiveram dois grupos de fatores altamente “ranqueados” ( $p < 0.01$ ) para servirem como fatores de discriminação inter-grupos: a) 13 fatores resultantes da análise de discriminação oriunda dos escores dos testes psicométricos e dos dados da análise específica do complexo VCN (“bit-mapped CNV complex”) e dos tempos de reação ao sinal S2; e b) 15 fatores considerados como os melhores in-





dicadores no grupo dos achados de VCN/RT. Ambos os grupos de fatores atingiram um nível de exatidão, quanto à capacidade de discriminação inter-grupos, de 97% (33 dos 34 sujeitos examinados: 24 pacientes e 10 sujeitos saudáveis pareados quanto à idade). Usando estes dois “sets” de discriminadores altamente “ranqueados”, todos os sujeitos com demência pré-senil tipo Alzheimer e todos os sujeitos normais foram corretamente classificados. Somente dois pacientes com declínio cognitivo idiopático pré-senil foram classificados fora de seu grupo: um, utilizando-se o primeiro grupo de 13 fatores, foi classificado como “normal” e o outro, utilizando-se o segundo grupo de 15 fatores, foi classificado como portador de DA. Os autores sugerem que estas técnicas não-invasivas por eles usadas possam servir como importante instrumento para identificar estágios incipientes da demência pré-senil tipo Alzheimer.

Finalmente, em 1998, OISHI e MOCHIZUKI, estudando 6 casos de DA (média de idade de 69,5 anos) não conseguiram observar redução na amplitude da VCN. Porém, observaram redução da VCN precoce em pacientes de outro grupo (demência vascular por múltiplos infartos cerebrais, 17 casos, com média de idade de 67,0 anos), comparativamente a controles saudáveis (8 sujeitos, média de idade de 62,5 anos). Utilizando o método de tomografia computadorizada com xenônio estável para investigar o fluxo de sangue regional cerebral, observaram que o fluxo de sangue no córtex parietal e tálamo era significativamente menor no grupo de pacientes com demência vascular que no grupo controle saudável. Houve uma correlação positiva significativa entre a amplitude da VCN precoce e o fluxo sanguíneo no córtex frontal. Nenhuma significativa correlação foi encontrada, mesmo nos voluntários saudáveis, entre VCN e fluxo sanguíneo nos córtices temporal, parietal e occipital, nem na substância branca frontal, temporal e occipital, nem no tálamo, putamen e núcleo caudado. Os autores concluíram afirmando que a amplitude da VCN tem sido reportada como estando reduzida na

demência e que, a partir do presente estudo, a amplitude da VCN precoce (“early CNV”) foi considerada com sendo influenciada pelo fluxo sanguíneo no córtex frontal.

### **Bibliografia**

1. Adler, G; Markert, U e Gattaz, WF. Latency increase of auditory-evoked potential component N1 predicts poor neuroleptic response in schizophrenic patients. Pharmacopsychiatry 27: 68-69, 1994.
2. Basile, LFH; Rogers, RL; Bourbon, WT e Papanicolaou, AC. Slow magnetic fields from human frontal cortex. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 90: 157-165, 1994.
3. Basile, LFH; Simos, PG; Brunder, DG; Tarkka, IM e Papanicolaou, AC. Task-specific magnetic fields from the left human frontal cortex. Brain Topography 9: 31-37, 1996.
4. Basile, LFH; Brunder, DG; Tarkka, IM e Papanicolaou, AC. Magnetic fields from human prefrontal cortex differ during two recognition tasks. Int. J. Psychophysiol. 27: 29-41, 1997a.
5. Basile, LFH; Rogers, RL; Simos, PG e Papanicolaou, AC. Magnetoencephalographic evidence for common sources of long latency fields to rare target and rare novel stimuli. Int. J. Psychophysiol. 25: 123-137, 1997b.
6. Basile, LFH; Ballester, G; Castro, CC e Gattaz, WF. Prefrontal cortex activity assessed by high-resolution EEG and current density reconstruction. Int. J. Psychophysiol. 45: 227-240, 2002.
7. Blackwood, DH; Whalley, LJ; Christie, JE; Blackburn, IM; St.Claire, DM e McInnes, A. Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression. Br. J. Psychiatry 150: 154-160, 1987.
8. Blackwood, DH; Ebmeier, KP; Muir, WJ;



- Sharp, CW; Glabus, M; Walker, M; Souza, V; Duncan, JR e Goodwin, GM. Correlation of regional cerebral blood flow equivalents measured by simple photon emission computerized tomography with P300 latency and eye movement abnormality in schizophrenia. Acta Psychiatr. Scand. 90: 157-166, 1994.
9. Bocker, KB; Brunia, CH e van den Berg-Lenssen, MM. A spatiotemporal dipole model of the stimulus preceding negativity (SPN) prior to feedback stimuli. Brain Topography 7: 71-88, 1994.
10. Borenstein, S; Cheron, G; Toscano-Aguilar, M e Ludwig, M. Comparative study of the amplitude, surface and duration of the pre- and post-imperative waves of the CNS (contingent negative variation) in a group of 40 schizophrenic and schizo-affective patients as compared with normal subjects. Neurophysiol. Clin. 18: 129-140, 1988.
11. Brunia, CH. Movement and stimulus preceding negativity. Biol. Psychol. 26 (1-3): 165-178, 1988.
12. Cadenhead, KS; Light, GH; Geyer, MA e Braff, DL. Sensory gating deficits assessed by the P50 event-related potential in subjects with schizotypal personality disorder. Am. J. Psychiatry 157: 55-59, 2000.
13. Clementz, BA. Psychophysiological measures of (dis)inhibition as liability indicators for schizophrenia. Psychophysiology 35: 648-668, 1998.
14. Donchin, E; Ritter, W e McCallum, WC. Cognitive psychophysiology: The endogenous components of the ERP. In: Callaway, E; Tueting, P e Koslow, S (Eds.) - Event-related brain potential in man, Academic Press, New York, p. 349-442, 1978.
15. Ford, JM; Mathalon, DH; Kalba, S; Marsh, L e Pfefferbaum, A. N1 and P300 abnormalities in patients with schizophrenia, epilepsy, and epilepsy with schizophrenia features. Biol. Psychiatry 49: 848-860, 2001.
16. Fukui, Y; Nakamura, M; Kadobayashi, I e Katoh, N. The property of contingent negative variation (CNV) in psychiatric patients: schizophrenia and neurosis. Folia Psychiatr. Neurol. Jpn. 32: 539-552, 1978.
17. Guterman, Y; Josiassen, RC; Bashore, TE; Johnson, M e Lubow, RE. Latent inhibition effects reflected in event-related brain potentials in healthy controls and schizophrenics. Schizophr. Res. 20: 315-326, 1996.
18. Hamano, T; Luders, HO; Ikeda, A; Collura, TF; Comair, YG e Shibasaki, H. The cortical generators of the contingent negative variation in humans: a study with subdural electrodes. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 104: 257-268, 1997.
19. Heimann, H. Specificity and lack of specificity in psychiatric diseases. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiatr. 137: 67-86, 1986.
20. Heimberg, DR; Naber, G; Hemmeter, U; Zechner, S; Witzke, W; Gerhard, U; Dittmann, V; Holsboer-Trachsler, E e Hobi, V. Contingent negative variation and attention in schizophrenic and depressed patients. Neuropsychobiology 39: 131-140, 1999.
21. Ikeda, A; Luders, HO; Collura, TF; Burgess, RC; Morris, HH; Hamano, T e Shibasaki, H. Subdural potential at orbitofrontal and mesial prefrontal areas accompanying anticipation and decision making in humans: a comparison with Bereitschaftspotential. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 98: 206-212, 1996.
22. Iwanami, A; Kanamori, R; Isono, H; Okajima, Y e Kamijima, K. Impairment of inhibition of



- unattended stimuli in schizophrenic patients: event-related potential correlates during selective attention. Neuropsychobiology 34: 57-62, 1996.
23. Jervis, BW; Saatchi, MR; Allen, EM; Hudson, NR; Oke, S e Grimsley, M. Pilot study of computerised differentiation of Huntington's disease, schizophrenic, and Parkinson's disease patients using the contingent negative variation. Med. Biol. Eng. Comput. 31: 31-38, 1993.
24. Kathmann, N; von Recum, S; Haag, C e Hengel, RR. Electrophysiological evidence for reduced latent inhibition in schizophrenic patients. Schizophr. Res. 45 (1-2): 103-114, 2000.
25. Klein, C; Rockstroh, B; Cohen, R e Berg, P. Contingent negative variation (CNV) and determinants of the post-imperative negative variation (PINV) in schizophrenics patients and healthy controls. Schizophr. Res. 21: 97-110, 1996.
26. Klein, C; Heinks, T; Andresen, B; Berg, P e Moritz, S. Impaired modulation of the saccadic contingent negative variation preceding antisaccades in schizophrenia. Biol. Psychiatry 47: 978-990, 2000.
27. Kochanowski, J; Malara, A; Broncel, A; Skorupka, U e Guzowska-Bartniak, E. Clinical application of late negative evoked potentials - contingent negative variation (CNV). Neurol. Neurochir. Pol. 32 (Suppl. 6): 187-191, 1999.
28. Lembreghts, M e Timsit-Berthier, M. The value of cognitive psychophysiological studies in a comprehensive approach to schizophrenia (treatment of information and attention capacities in acute-stage schizophrenia). Acta Psychiatr. Belg. 93 (Spec. N°): 332-342, 1993.
29. Louzã, MR e Maurer, K. Differences between paranoid and nonparanoid schizophrenic patients on the somatosensory P300 event-related potential. Neuropsychobiology 21: 59-66, 1989.
30. Mathalon, DH; Ford, JM; Rosenbloom, M e Pfefferbaum, A. P300 reduction and prolongation with illness duration in schizophrenia. Biol. Psychiatry 47: 413-427, 2000.
31. McCallum, WC. Potentials related to expectancy, preparation and motor activity. In: Picton, TW (Ed.) - Handbook of Electrencephalography and Clinical Neurophysiology. Human Event-Related Potentials (revised series vol. 3). Elsevier Science Publishers, p. 427-534, 1988.
32. Näätänen, R e Michie, PT. Early selective-attention effects on the evoked potential: A critical review and reinterpretation. Biological Psychology 8: 81-136, 1979.
33. Niwa, S; Hiramatsu, K; Saitoh, O; Fukuda, M; Kameyama, T; Itoh, K e Hayashida, S. Information dysregulation and event-related potentials in schizophrenia. Schizophr. Bull. 18: 95-105, 1992.
34. Oishi, M e Mochizuki, Y. Correlation between contingent negative variation and regional cerebral blood flow. Clin. Electroencephalogr. 29: 124-127, 1998.
35. Pfefferbaum, A; Ford, JM; White, PM e Roth, WT. P3 in schizophrenia is affected by stimulus modality, response requirements, medication status, and negative symptoms. Arch. Gen. Psychiatry 46: 1035-1044, 1989.
36. Pritchard, WS. Cognitive event-related potential correlates of schizophrenia. Psychological Bull. 100: 43-66, 1986.
37. Rizzo, PA; Albani, GF; Spadaro, M e Morocutti, C. Brain slow potentials (CNV), prolactin, and schizophrenia. Biol. Psychiatry 18: 175-334, 1983.
38. Rizzo, PA; Caporali, M; Pierelli, F; Spadaro,



- M; Morocutti, C e Albani, GF. Pain influences on brain preparatory sets. In: Karrer, R; Cohen, J e Tueting, P (Eds.) - Brain and information: Event-related potentials, New York Academy of Sciences, New York, p. 676-680, 1984.
39. Rockstroh, B; Muller, M e Klein, C. Scalp distribution of slow cortical potentials in schizophrenic patients. Pharmacopsychiatry 27: 54-58, 1994a.
40. Rockstroh, B; Muller, M; Wagner, M; Cohen, R e Elbert, T. Event-related and motor responses to probes in a forewarned reaction time task in schizophrenic patients. Schizophr. Res. 13: 23-34, 1994b.
41. Rockstroh, B; Cohen, R; Berg, P e Klein, C. The postimperative negative variation following ambiguous matching of auditory stimuli. Int. J. Psychophysiol. 25: 155-167, 1997.
42. Rosahl, SK e Knight, RT. Role of the prefrontal cortex in generation of the contingent negative variation. Cerebral Cortex 2: 123-134, 1995.
43. Ruchkin, DS; Sutton, S; Mahaffey, D e Glaser, J. Terminal CNV in the absence of motor response. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 63: 445-463, 1986.
44. Sasaki, K; Gemba, H e Tsujimoto, T. Cortical field potential associated with hand movement on warning-imperative visual stimulus and cerebellum in the monkey. Brain Res. 519: 343-346, 1990.
45. Small, JG e Small, IF. Contingent negative variation (CNV) correlations with psychiatric diagnosis. Arch. Gen. Psychiatry 25: 550-554, 1971.
46. Tecce, JJ; Gardos, G; Cole, JO e Bowers, PA. A CNV typology of chronic schizophrenics and response to drug treatment. Psychopharmacol. Bull. 15: 39-41, 1979.
47. Tecce, JJ; Cattanach, L; Boehner-Davis, MB; Branconnier, RJ e Cole, JO. Neuropsychological study of decline of attention and drug therapy of patients with Alzheimer's disease. Presse Med. 12 (48): 3155-3162, 1983.
48. Timsit-Berthier, M; Abraham, P e Verhey, F. Contribution of contingent negative variation (CNV) to the study of schizophrenia. Acta Psychiatr. Belg. 85: 712-733, 1985.
49. Torres, F e Hutton, JT. Clinical neurophysiology of dementia. Neurol. Clin 4: 369-386, 1986.
50. van den Bosch, RJ. Contingent negative variation and psychopathology: frontal-central distribution, and association with performance measures. Biol. Psychiatry 18: 615-634, 1983.
51. van den Bosch, RJ. Contingent negative variation: components and scalp distribution in psychiatric patients. Biol. Psychiatry 19: 963-972, 1984.
52. Verleger, R. Event-related potentials and cognition: A critique of the context updating hypothesis and an alternative interpretation of P3. Behavioral and Brain Sciences 11: 343-427, 1988.
53. Verleger, R; Wascher, E; Arolt, V; Dease, C; Strohm, A e Kompf, D. Slow EEG potential (contingent negative variation and post-imperative variation) in schizophrenia: their association to the present state and to Parkinsonian medication effects. Clin. Neurophysiol. 110: 1175-1192, 1999.
54. Walter, WG; Cooper, R; Aldridge, VJ; McCallum, WC e Winter, AL. Contingent negative variation: an electric sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. Nature 203: 380-384, 1964.



55. Walter, WG e Crow, HJ. Depth recording from the human brain. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 16: 68-72, 1964.
56. Yamamoto, M; Morita, K; Waseda, Y; Ueno, T e Maeda, H. Changes in auditory P300 with clinical remission in schizophrenia: Effects of facial-affect stimuli. Psychiatry Clin. Neurosci. 55: 347-352, 2001.
57. Zappoli, R; Arnetoli, G; Paganini, M; Versari, A; Battaglia, A.; Grignani, A e Sancchetti, G. Contingent negative variation and reaction time in patients with presenile idiopathic cognitive decline and presenile Alzheimer-type dementia. Preliminary report on long-term nicergoline treatment. Neuropsychobiology 18: 149-154, 1987.
58. Zappoli, R; Versari, A; Arnetoli, G; Paganini, M; Nencioni, C; Roma, V; Battaglia, A; Maniero, A e Ardia, A. Cognitive event-related potentials and reaction time in presenile subjects with initial mild cognitive decline or probable Alzheimer-type dementia. Ita. J. Neurol. Sci. 11: 113-130, 1990.
59. Zappoli, R; Versari, A; Arnetoli, G; Paganini, M; Muscas, GC; Arneodo, MG; Gangemi, PF e Bartelli, M. Topographic CNV activity mapping, presenile mild primary cognitive decline and Alzheimer-type dementia. Neurophysiol. Clin. 21 (5-6): 473-483, 1991a.
60. Zappoli, R; Versari, A; Arnetoli, G; Paganini, M; Muscas, GC; Arneodo, MG; Gangemi, PF e Bartelli, M. Effect of physiological and pathological aging processes on topography bit-mapped cognitive evoked potentials in presenile subjects. Acta Neurol. (Napoli) 13: 569-573, 1991b.
61. Zappoli, R; Zappoli, F; Versari, A; Arnetoli, G; Paganini, M; Arneodo, MG; Poggiolini, D e Thyriou, EZ. Cognitive potentials: ipsilateral corticocortical interconnections in prefrontal human cortex ablations. Neurosci. Lett. 30: 193 (2): 140-144, 1995a.
62. Zappoli, R; Versari, A; Paganini, M; Arnetoli, G; Muscas, GC; Gangemi, PF; Arneodo, MG; Poggiolini, D; Zappoli, F e Battaglia, A. Brain electrical activity (quantitative EEG and bit-mapping neurocognitive CNV components), psychometrics and clinical findings in presenile subjects with initial mild cognitive decline or probable Alzheimer-type dementia. Ita. J. Neurol. Sci. 16: 341-376, 1995b.