

Mariana Elena Jacobsen

**EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DO MK801 NA
PERCEPÇÃO VISUAL DA ILUSÃO DE MÜLLER-
LYER EM PRIMATAS NÃO-HUMANOS (SAPAJUS
SPP): UMA CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO
EXPERIMENTAL DA ESQUIZOFRENIA.**

Brasília, DF

2016



Universidade de Brasília

Instituto de Ciências Biológicas



Programa de Pós-Graduação em Biologia Animal

**EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DO MK801 NA PERCEPÇÃO
VISUAL DA ILUSÃO DE MÜLLER-LYER EM PRIMATAS NÃO-
HUMANOS (SAPAJUS SPP): UMA CONTRIBUIÇÃO AO
ESTUDO EXPERIMENTAL DA ESQUIZOFRENIA.**

Aluna: Mariana Elena Jacobsen

Dissertação apresentada como requisito para a obtenção do
Grau de Mestre em Biologia Animal pelo Programa de Pós-
graduação em Biologia Animal da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Plakoudi Souto Maior

Brasília

2016

AGRADECIMENTOS

Ao programa de Pós-Graduação em Biologia Animal da Universidade de Brasília pela oportunidade de realização do mestrado.

Ao Prof. Dr. Rafael Souto Maior, meu orientador, pela paciência, pelos conselhos e sugestões e por me guiar neste caminho. Obrigada pela confiança depositada em mim para a realização do projeto.

Aos Professores Dr. Carlos Alberto Bezerra Tomaz e Dra. Maria Clotilde Tavares por sempre estarem dispostos a me ajudar com seus vastos conhecimentos e sabedoria.

Aos demais professores do laboratório de Neurociências e Comportamento, especialmente à Profa. Dra. Connie McManus, pelo auxílio na análise estatística dos dados e a boa disposição a ajudar sempre.

Aos veterinários Raimundo de Oliveira, Cecília Azevedo e Antonizete dos Reis Souza e aos tratadores Geinaldo da Silva e Almir Araújo, pelo excelente tratamento dos animais e pelo auxílio em tudo que fosse preciso fazer. Foi bom saber que sempre podia contar com vocês. Agradeço também pela amizade cultivada durante esse tempo de convivência.

A Natália Gonczarowska, por ser a minha incansável porta-voz nesses últimos meses, e a minha companheira fiel durante todo o mestrado. A Patrícia Saletti, pela ajuda incondicional ao longo de todo o meu projeto. A Edward, Lia, Samuel e Luciana Prada, pelo apoio durante todo o mestrado, e por me receber na sua casa e me fazer sentir em família. A Corina Satler, pelo interesse, pelas conversas, os desabafos e o apoio moral. A Renata Duarte, a Vanessa, a Rosângela Rodriguez e a Soraya Lage, pela ajuda nos momentos de necessidade.

A Elisa Suganuma, pela boa disposição e o interesse no meu projeto. Obrigada pelas dicas e toda a ajuda que você me deu.

Aos alunos de graduação Lorena Neno, João Vitor Félix, Marcela Tosta, Mariana Bicalho, Karina Mendes e Paloma Abreu pela ajuda na coleta de dados e pelo interesse no projeto. Foi muito bom conhecer vocês.

Ao meu namorado, Danilo Mendes, por todo o seu amor, o apoio presencial e a distância, e a paciência que teve ao longo do meu projeto, por ser o meu companheiro incansável. Obrigada por fazer esse caminho comigo!

Aos meus pais, Cristina Semino e Jorge Alejandro Jacobsen, pelo incentivo constante, pelos ensinamentos durante minha vida e pelo exemplo de vida que vocês me deram. Ao meu irmão Axel Jacobsen, pelo carinho e o bom humor que o caracteriza.

Ao senhor Alexis Souto Maior pela confecção das caixas para o projeto e a sua sempre boa disposição a ajudar com o que puder.

Aos macacos-prego Macaxeira, Cida, Kiko, Túlio, Micaela, Salomé, Rosa, Ronaldinha, Rosalinda, Roberta, Drica, Pingo, Noé, Maneca, Tábata e Bolinha, pela participação no projeto e por fazer mais agradáveis ainda as tardes na fazenda.

A CAPES pelo apoio financeiro.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	I
LISTA DE TABELAS	IV
LISTA DE ABREVIATURAS	VI
RESUMO	VII
ABSTRACT	VIII
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. PERCEPÇÃO VISUAL	2
1.2. ILUSÃO DE MÜLLER-LYER	7
1.2.1. Pesquisas em humanos com a Ilusão de Müller-Lyer	8
1.2.2. Pesquisa em animais com a Ilusão de Müller-Lyer.....	8
1.2.3. Teorias da Ilusão de Müller-Lyer	9
1.3. ESQUIZOFRENIA	12
1.3.1. Tipos de sintomas.....	12
1.3.2. Teorias da esquizofrenia	13
1.3.3. Evolução do sistema visual em primatas	17
1.3.4. Disfunções visuais na esquizofrenia.....	18
1.4. MODELOS ANIMAIS DE ESQUIZOFRENIA	21
1.4.1. Dizocilpina (MK-801)	23
1.5. PRIMATAS COMO MODELO EXPERIMENTAL	23
1.6. OBJETIVOS.....	25
1.6.1. Objetivo geral.....	25

1.6.2. Objetivos específicos.....	25
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	26
2.1. ASPECTOS ÉTICOS	27
2.2. LOCAL DE REALIZAÇÃO	27
2.3. SUJEITOS.....	28
2.4. EQUIPAMENTO.....	29
2.5. SOFTWARE UTILIZADO	30
2.6. EXPERIMENTADORES	33
2.7. PROCEDIMENTO	33
2.7.1. Treino	35
2.7.2. Ponto de igualdade subjetiva (PIS).....	40
2.8. TESTE.....	46
2.8.1. Veículo.....	47
2.8.2. Administração de MK-801	47
2.8.3. Pós-Teste	47
2.9. ANÁLISE DOS DADOS.....	48
2.9.1. Treino	48
2.9.2. Ponto de Igualdade Subjetiva (PIS).....	48
2.9.3. Teste.....	48
3. RESULTADOS	50
3.1. TREINO.....	51
3.2. PONTO DE IGUALDADE SUBJETIVA (PIS).....	52

3.2.1. PIS sem setas.....	52
3.2.2. PIS com setas.....	54
3.3. TESTE.....	56
3.3.1. Resultados individuais	57
3.3.2. Resultados agrupados.....	62
4. DISCUSSÃO	64
4.1. TREINO.....	65
4.2. PONTO DE IGUALDADE SUBJETIVA (PIS).....	66
4.3. TESTE.....	68
5. CONCLUSÕES	75
6. REFERÊNCIAS	78
7. APÊNDICES.....	100
7.1. APÊNDICE A.....	101
7.2. APÊNDICE B.....	102
8. ANEXOS.....	103
8.1. ANEXO A.....	104

LISTA DE FIGURAS

Fig. 1. (a) Ilusão visual de inibição lateral, conhecida como a grade de Hermann. Nesta ilusão, aparecem pontos ilusórios cinza nas interseções das linhas brancas (b) campos receptivos de células ganglionares (esquerda) e da fóvea (direita)

Fig. 2. Ilusão visual de contorno, o quadrado de Kanizsa, onde os círculos definem um quadrado não existente.

Fig. 3. Exemplo de ilusão visual de efeitos posteriores. Para apreciar a ilusão de McCollough, deve-se fixar a visão na imagem da direita por um ou dois minutos e passar a imagem da esquerda. Assim, os quadrados com linhas horizontais serão percebidos como vermelhos e aqueles com linhas verticais serão percebidos verdes.

Fig. 4. Ilusões geométricas de (a) Ponzo. As duas linhas são do mesmo tamanho, mas a linha superior parece maior do que a inferior (b) de Zöllner. As retas verticais aparentam inclinadas devido à presença das retas transversais.

Fig. 5. Ilusão de Müller-Lyer.

Fig. 6. Desenho do aparelho experimental utilizado na segunda metodologia, onde a seta do meio é móvel e deve ser ajustada pelos sujeitos ao centro da reta.

Fig. 7. A ilusão de Müller-Lyer pode ter várias formas: (a) com círculos nas pontas das linhas ou (b) sem a linha do centro.

Figura 8. Esquema das projeções retinais cruzadas das células ganglionares M, P e K ao núcleo geniculado lateral (LGN) e ao colículo superior (SC) nos primatas não-humanos (Shapley e Perry, 1986).

Fig. 9. Vista dos viveiros dos *Sapajus* spp. (a) externa (b) interna.

Fig. 10. Teste realizado dentro do viveiro mediante o uso da porta guilhotina para a separação dos animais.

Fig. 11. Macaco prego (*Sapajus* spp.).

Fig. 12. Aparato experimental (a) parte frontal (b) parte posterior.

Fig. 13. Tela principal do programa e-Prime, com a lista de imagens a ser apresentadas ao sujeito.

Fig. 14. Retas com setas (a) divergentes (b) convergentes.

Fig. 15. Linha sem setas apresentada (a) individualmente ou (b) em pares.

Fig. 16. Linhas com setas apresentadas em pares com (a) igual orientação das setas, (b) orientação diferente das setas.

Fig. 17. Caixa de madeira utilizada em alguns casos para melhorar o desempenho no treino.

Fig. 18. Sequência de realização das etapas do procedimento treino, PIS e teste.

Fig. 19. Estímulos da Fase 1 localizados na parte (a) inferior ou (b) superior da tela.

Fig. 20. Estímulos da Fase 2, onde o sujeito tem que escolher a reta de menor tamanho, localizada na parte (a) superior ou (b) inferior da tela.

Fig. 21. Estímulos da Fase 3, onde o sujeito tem que escolher a reta de menor tamanho, independentemente das setas, que podem ser (a) divergentes ou (b) convergentes.

Fig. 22. Estímulos da Fase 4, onde o sujeito tem que escolher a reta de menor tamanho, que pode ser (a) convergente ou (b) divergente.

Fig. 23. Ilustração da sequência utilizada para calcular o PIS sem setas em um sujeito hipotético.

Fig. 24. Esquema do (a) 'par neutro' e (b) 'par ilusão' da etapa de PIS com setas.

Fig. 25. Ilustração da sequência utilizada para calcular o PIS com setas em um sujeito hipotético.

Fig. 26. Sequência temporal aplicada para realizar cada uma das etapas do teste.

Fig. 27. Determinação do PIS sem setas para cada um dos sujeitos

Fig. 28. Determinação do PIS com setas para cada um dos sujeitos.

Fig. 29. Comparação entre os pontos de igualdade subjetiva com e sem setas. As barras indicam o erro padrão da média. * $p < 0,005$.

Fig. 30. Porcentagem de acertos do sujeito 1 no ponto de igualdade PIS 42 nas três partes do teste.

Fig. 31. Porcentagem de acertos do sujeito 2 no ponto de igualdade PIS 40 nas três partes do teste.

Fig. 32. Porcentagem de acertos do sujeito 3 no ponto de igualdade PIS 28 nas três partes do teste.

* $p < 0,005$.

Fig. 33. Porcentagem de acertos do sujeito 4 no ponto de igualdade PIS 24 nas três partes do teste.

* $p < 0,005$.

Fig. 34. Porcentagem de acertos do sujeito 5 no ponto de igualdade PIS 36 nas três partes do teste.

Fig. 35. Porcentagem de acertos de todos os sujeitos do teste. As barras indicam o erro padrão da média. * $p < 0,001$.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comprimento das linhas nas tentativas de cada uma das sessões utilizadas para calcular o PIS sem setas

Tabela 2. Comprimento das linhas nas tentativas de cada uma das sessões utilizadas para calcular o PIS com setas.

Tabela 3. Comparação do número de tentativas necessário para atingir o critério de aprendizagem em cada fase. O asterisco indica diferenças significativas para um nível de significância de 5%.

Tabela 4. Número de tentativas agrupadas segundo a idade dos sujeitos em cada uma das fases. DESVPAD = desvio padrão da média.

Tabela 5. Número de tentativas agrupadas segundo o gênero dos sujeitos em cada uma das fases. DESVPAD = desvio padrão da média.

Tabela 6. PIS sem setas para cada um dos sujeitos com a diferença de comprimento correspondente entre as linhas. DESVPAD = desvio padrão da média.

Tabela 7. PIS com setas para cada um dos sujeitos com a diferença de comprimento correspondente entre as linhas. DESVPAD = desvio padrão da média.

Tabela 8. Comparação do desempenho dos sujeitos no PIS sem e com setas em função do gênero e a faixa etária. O valor de U e de p foram obtidos usando o teste U de Mann-Whitney.

Tabela 9. Porcentagem de acerto do par neutro para cada um dos sujeitos em cada dia de teste. Não foram obtidos dados para o dia 7 do sujeito 2 nem para o dia 6 do sujeito 4. DESVPAD = desvio padrão da média.

Tabela 10. Análise dos fatores Dias e Tratamento, e da interação entre eles, usando two-way ANOVA.

Tabela 11. Comparação do desempenho dos sujeitos dentro de cada parte do teste em função do gênero e a idade. O valor de Z e de p foram obtidos usando o teste U de Mann-Whitney.

LISTA DE ABREVIATURAS

¹ H-MRS	Espectroscopia de ressonância magnética protônica
5-HT	Serotonina
DA	Dopamina
GABA	Ácido Gama Aminobutírico
Glu	Glutamato
MAO	Monoamino Oxidase
MK-801	Dizocilpina
mg	Miligramas
µg	Microgramas
ml	Mililitro
NGL	Núcleo Geniculado Lateral
NMDA	N-metil-D-Aspartato
NMDAR	Receptor de tipo NMDA
PCP	Fenciclidina
PIO	Ponto de Igualdade Objetiva
PIS	Ponto de Igualdade Subjetiva
PPI	Inibição Pré-Pulso (Prepulse Inhibition)
SNC	Sistema Nervoso Central
V1	Córtex Visual Primário

RESUMO

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico altamente debilitante que atinge quase 1% da população mundial e, aproximadamente, a 2 milhões de pessoas no Brasil. É uma doença que apresenta componentes multifatoriais, uma vez que tanto fatores genéticos quanto ambientais já foram associados a ela, embora as causas do aparecimento da enfermidade ainda não estejam esclarecidas. Estudos recentes têm demonstrado que os indivíduos esquizofrênicos apresentam uma sensibilidade alterada nas ilusões visuais como a de Müller-Lyer. Foi demonstrado previamente, mediante uma pesquisa de nosso grupo, que os macacos pregos são também sensíveis a essa ilusão. O objetivo do presente trabalho foi estudar as possíveis alterações na percepção visual dos macacos *Sapajus* spp. no teste da Ilusão de Müller-Lyer usando uma droga que simula alguns dos sinais próprios da esquizofrenia. Para isso, foi desenvolvido um *script* no programa E-prime, que permite a implementação do teste e a manipulação dos estímulos visuais. Foram utilizados cinco animais (três fêmeas e dois machos). Os sujeitos foram treinados para escolher a menor entre duas linhas, independentemente do contexto (*i.e.*, da orientação das setas). Posteriormente, foi determinado o Ponto de Igualdade Subjetiva (PIS) sem setas e com setas, para cada um dos animais. Em seguida, os sujeitos foram testados no PIS correspondente ao longo de 12 dias: 4 dias com administração de veículo, 4 dias com administração de MK-801 e 4 dias pós-teste, sem injeções. Os resultados indicam que, depois da administração de MK-801, os sujeitos aumentaram a quantidade de respostas corretas no teste da ilusão em comparação com a administração do veículo e do pós-teste. Esta melhora sugere que o antagonismo de receptores glutamatérgicos NMDA diminui a sensibilidade do macaco-prego à ilusão de Müller-Lyer. Estes resultados, abrem a possibilidade de rastreamento de fármacos antipsicóticos em primatas não-humanos utilizando o MK-801.

Palavras-chave: Esquizofrenia; Ilusão de Müller-Lyer; MK-801; *Sapajus*.

ABSTRACT

Schizophrenia is a debilitating psychiatric disorder that affects almost 1% of global population and 2 million people in Brazil. This disease has multifactorial features, such as genetic and environmental factors. The causes for appearance of schizophrenia in certain subjects have not been determined yet. Recent studies have established that schizophrenic patients have altered sensibility to visual illusions, such as the Müller-Lyer's illusion. In a study conducted by our group, it was shown that capuchin monkeys are also sensitive to this visual illusion. The objective of the present work is to study the possible alterations in visual perception in the specie *Sapajus* spp., using a pharmacological model of schizophrenia and testing the Müller-Lyer's illusion. To achieve that, a script using the program E-prime was developed to test the illusion and to modify certain parameters of the illusion. Five animals were used (three were females and two were males). First, the animals had to be trained to choose the shorter between the two lines with arrows, regardless of the context (*i.e.*, the orientation of the arrows). Later, the Point of Subjective Equality (PSE) was determined for each animal. Finally, the subjects were tested, using their own previously determined PSE, for twelve days: four days with vehicle injections, four days with MK-801 injections and four days post-test without injections. Results indicate that, after the administration of MK-801, the number of correct choices made by the subjects in the task increased compared to vehicle or post-test trials. This suggests that NMDA glutamatergic receptor antagonism decreases sensitivity to Muller-Lyer's illusion. These results allow for future screening of anti-psychotic drugs in non-human primates.

Key words: Schizophrenia, Müller-Lyer's illusion, MK-801, capuchin monkey.

1. INTRODUÇÃO

1.1. PERCEPÇÃO VISUAL

A percepção pode ser definida como o processo de aquisição do conhecimento de fatos particulares acerca do mundo físico, por meio de nossos sentidos (Armstrong, 1966). Pode-se dizer que a percepção é a história de um evento contada pelo nosso cérebro (Mountcastle, 1975). Parte da informação que recebemos do ambiente acessa nosso cérebro pela via visual, e estima-se que cerca de 80% da percepção seja visual (Gregory e Colman, 1995).

Desta forma, a nossa visão do mundo não é só a imagem formada na retina dos olhos, mas a versão processada pelo nosso cérebro desta imagem. Todas as informações que ingressam pelas vias visuais são interpretadas e comparadas com informações armazenadas na memória de experiências anteriores, com o objetivo de atribuir um significado ao que foi captado. Assim, a mente percebe uma realidade física e a converte em uma realidade visual significativa (Miller, 2000). Um exemplo disso é a estereopsia, que é a habilidade do cérebro de formar uma imagem tridimensional a partir de duas imagens bidimensionais fornecidas pelos nossos olhos (Wheatstone, 1838).

As ilusões visuais exemplificam claramente a relação entre a imagem retinal “real” e a visão, ou seja, a imagem e a interpretação dessa imagem. Neste sentido, muitas ilusões são influenciadas pelo processamento neural que produz a constância visual. Na constância, um objeto é percebido com os seus atributos básicos, como algo constante, a despeito das variações de iluminação, distância, perspectiva. Graças a esta estratégia, o mundo apresenta-se com uma relativa estabilidade e os objetos não perdem sua identidade. No que diz respeito à visão, salientam-se as constâncias de tamanho, de forma e de cor.

O estudo das ilusões pode ajudar na compreensão de algumas características da visão, sendo que exibem algumas propriedades biológicas básicas: 1) não se pode ignorar uma ilusão mesmo

sabendo que não faz sentido fisicamente; 2) ela só necessita de algumas frações de segundo para ser percebida; 3) a maioria delas afeta pessoas de diferentes raças e culturas e de faixas etárias diferentes; 4) as ilusões podem ser percebidas ainda se a imagem for borrada (Miller, 2000). Isso corrobora a hipótese de que as ilusões visuais estão associadas a alguma propriedade básica do sistema nervoso central, fortemente conservada no histórico evolutivo dos animais, e que provavelmente estão relacionadas com mecanismos de sobrevivência.

As ilusões podem ser de diferentes tipos. Quando a imagem chega na retina, os neurônios que recebem as imagens podem inibir ou excitar os neurônios vizinhos, dependendo da sua conectividade, para aumentar o contraste. Esse processo gera, sob certas circunstâncias, as ilusões de inibição lateral, como a grade (Fig. 1) observada por Hermann (1870). A intensidade de um ponto no sistema visual é o resultado da transmissão da informação de um grupo de fotorreceptores à uma célula ganglionar, formando um campo receptivo. No centro do campo receptivo, os fotorreceptores excitam a célula ganglionar quando detectam um aumento na luminosidade. Na periferia do campo receptivo, os fotorreceptores inibem a célula ganglionar. Assim, em uma interseção de duas linhas brancas, o campo receptivo da célula ganglionar (disco vermelho superior esquerdo, Fig. 1, *b*) é estimulado (+) pelo campo receptivo central (centro *ON*) no cruzamento das duas linhas, mas é inibido (-) pelo campo receptivo externo (centro *OFF*) em quatro pontos diferentes. Assim, aparecem os pontos cinza nos cruzamentos das linhas brancas pela inibição do campo receptivo central. Ao observar uma linha, não aparecem pontos cinza já que a inibição ocorre em dois pontos, somente (disco vermelho inferior esquerdo, Fig. 1, *b*). Ao se fixar a visão diretamente sobre a interseção, dirigimos a parte da retina chamada de fóvea a esse setor do gráfico. Como os campos receptivos da fóvea são menores (disco vermelho superior e inferior direitos, Fig. 1, *b*) e cabem totalmente dentro da linha, os pontos cinza desaparecem.

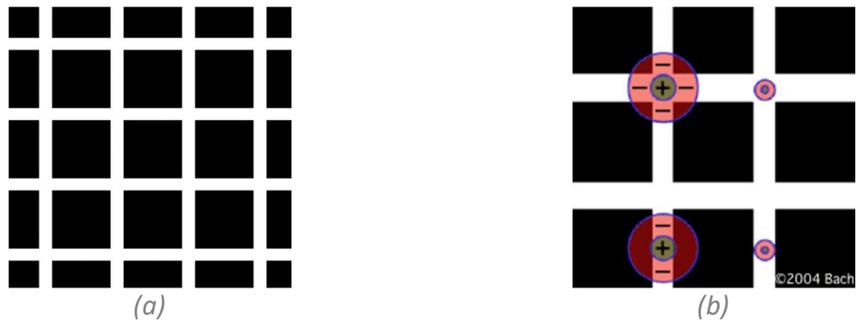


Fig. 1. (a) Ilusão visual de inibição lateral, conhecida como a grade de Hermann. Nesta ilusão, aparecem pontos ilusórios cinza nas interseções das linhas brancas (b) campos receptivos de células ganglionares (esquerda) e da fóvea (direita)

Outros tipos de ilusões são as de contornos subjetivos ou ilusórios. Nestas ilusões, o cérebro consegue perceber as bordas de um objeto, embora não tenha evidência visual direta da existência deste. Um exemplo de ilusão de contorno subjetivo é o quadrado de Kanizsa (1976), em que o quadrado formado pelos círculos parece ter o contorno bem definido ao olhar rapidamente, mas na verdade não existe (Fig. 2). Neurônios do córtex visual V1 (Grosf *et al.*, 1993) e V2 (Von der Heydt *et al.*, 1984) parecem estarem envolvidos, assim como uma interação intercortical (Lee e Nguyen, 2001). Esse mecanismo parece estar relacionado com a completção perceptual de uma presa ou de um predador parcialmente encobertos no campo visual e, portanto, estaria relacionado com os mecanismos de sobrevivência dos animais.

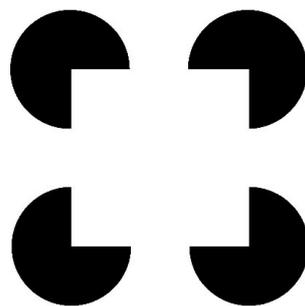


Fig. 2. Ilusão visual de contorno, o quadrado de Kanizsa, onde os círculos definem um quadrado não existente

As ilusões chamadas de efeitos posteriores são historicamente especiais porque, a partir delas, Hering (1880) propôs a sua teoria da visão de processos opostos. Nela, os sinais tricromáticos dos cones (Helmholtz, 1867) são enviados a neurônios subsequentes que apresentam processamentos opostos da cor (vermelho versus verde, amarelo versus azul e preto versus branco). Estas populações de neurônios estão sempre competindo entre elas e, se uma das subpopulações é fatigada, a outra subpopulação consegue dominar o controle da percepção por um breve momento (Sutherland, 1961). A ilusão de McCollough (Fig. 3) é um exemplo de ilusão de pós-imagem ou efeito posterior. Nesta ilusão, deve-se olhar alternativamente a cada um dos dois desenhos coloridos por um a dois minutos. Em seguida, deve-se dirigir a visão aos desenhos com trama de linhas horizontais e verticais brancas e negras à esquerda. Os quadrados com linhas horizontais apareceram vermelhos e os quadrados com linhas verticais, verdes. Contudo, a fadiga só ocorre se o estímulo luminoso for intenso ou prolongado. Um fator que contribui para a ilusão, pelo menos nos primeiros segundos, é a desinibição de neurônios. Se uma subpopulação A é inibida por um estímulo cromático X e excitada por outro Y, existe uma outra subpopulação B com reações opostas. Assim, quando o estímulo X é subtraído, os neurônios que antes estavam inibidos, disparam e conduzem a percepção para uma cor oposta ao estímulo anteriormente apresentado. Esta ilusão é um exemplo de como o estudo das ilusões visuais pode ajudar na descoberta dos processos neurais envolvidos na visão.

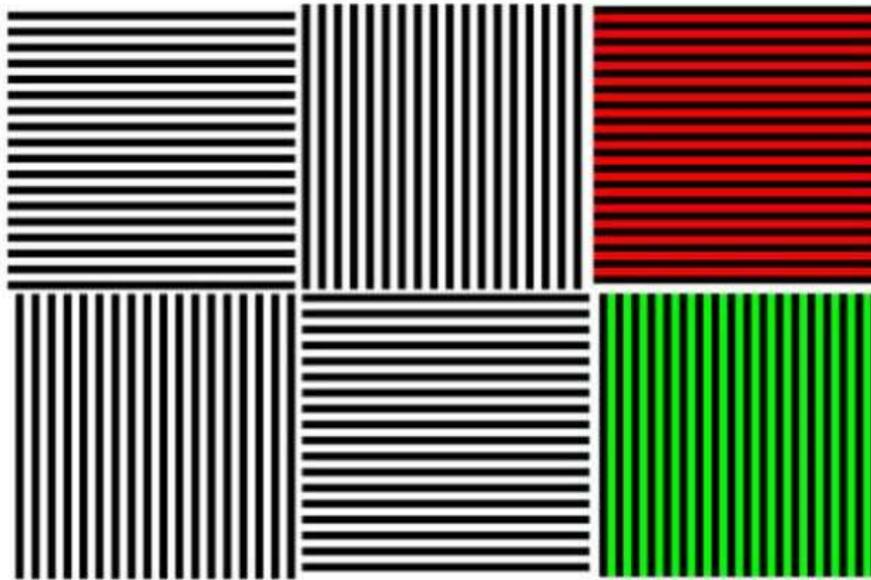


Fig. 3. Exemplo de ilusão visual de efeitos posteriores. Para apreciar a ilusão de McCollough, deve-se fixar a visão na imagem da direita por um ou dois minutos e passar a imagem da esquerda. Assim, os quadrados com linhas horizontais serão percebidos como vermelhos e aqueles com linhas verticais serão percebidos verdes.

A ilusão de Müller-Lyer está entre o tipo de ilusões visuais geométricas, como a ilusão de Ponzo ou de Zöllner (Fig. 4, *a* e *b*), em que a presença de um contexto gera uma percepção errônea de alguma característica da imagem. No caso da ilusão de Ponzo, a presença das linhas laterais faz o observador julgar como maior a linha superior, por parecer mais distante que a linha inferior (Robinson, 1998). Esta ilusão está ligada à constância visual de dimensão, que está relacionada à distância do objeto, à experiência do sujeito e ao ambiente que rodeia o objeto, e que contribui para eliminar o efeito da perspectiva. Na ilusão de Zöllner, as linhas maiores não parecem ser paralelas pela presença das linhas oblíquas transversais (Benar e Samuel, 1993).

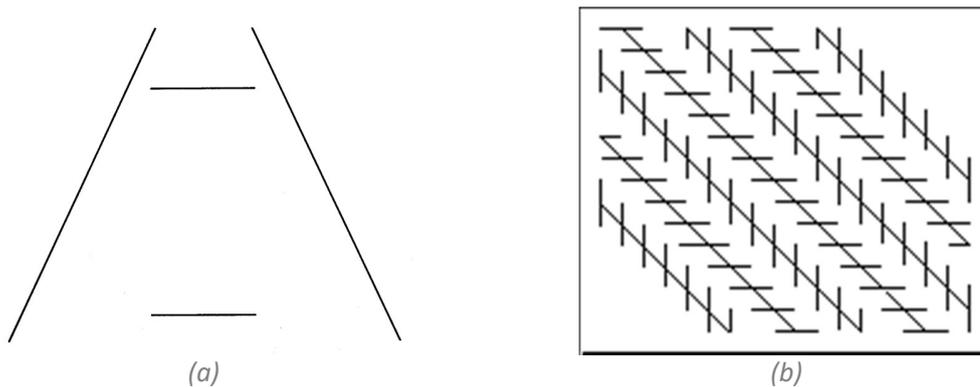


Fig. 4. Ilusões geométricas de (a) Ponzo. As duas linhas são do mesmo tamanho, mas a linha superior parece maior do que a inferior (b) de Zöllner. As retas verticais aparentam inclinadas em função da presença das retas transversais.

O estudo das ilusões visuais pode, então, ajudar na compreensão dos processos fisiológicos básicos da visão. Ademais, como a sensibilidade a muitas ilusões encontra-se alterada em algumas enfermidades mentais, a pesquisa em pacientes utilizando essas ilusões pode ajudar no esclarecimento dos processos fisiológicos envolvidos na fisiologia normal e nas alterações próprias da doença.

1.2. ILUSÃO DE MÜLLER-LYER

A ilusão de Müller-Lyer é uma das ilusões geométricas mais conhecidas e estudadas, tanto em seres humanos quanto em animais. Consiste em duas linhas retas de igual comprimento que apresentam em suas extremidades setas convergentes ou divergentes.



Fig. 5. Ilusão de Müller-Lyer

Apesar do comprimento das retas ser igual, o indivíduo normal percebe a linha com setas convergentes (a reta superior na Fig. 5) mais longa que a linha com setas divergentes (a reta inferior na Fig. 5).

1.2.1. Pesquisas em humanos com a Ilusão de Müller-Lyer

Foram adotadas majoritariamente duas metodologias para a investigação desta ilusão em humanos: 1) os sujeitos devem ajustar o comprimento de uma linha com setas convergentes móveis observando uma linha com setas divergentes para as duas terem o mesmo comprimento (Gregory, 1966), ou 2) a apresentação de uma única figura dividida em duas partes, apresentando uma seta convergente no extremo e uma seta divergente no outro extremo (Fig. 6). No centro há uma seta divergente móvel que deve ser ajustada na posição que o sujeito julgue que os dois segmentos de retas (a e b) terão comprimentos iguais (Candland, 1968). Neste teste, o centro real da linha, que a divide em duas partes fisicamente iguais, é denominado Ponto de Igualdade Objetiva (PIO). O ponto percebido como o centro, pelos sujeitos, é denominado Ponto de Igualdade Subjetiva (PIS).



Fig. 6. Desenho do aparelho experimental utilizado na segunda metodologia, onde a seta do meio é móvel e deve ser ajustada pelos sujeitos ao centro da reta.

Em humanos, o método utilizado para determinar o PIS é o denominado 'Método da média do erro'. Nele, o sujeito é apresentado com o aparelho experimental esquematizado na Figura 6, mas com a seta do meio colocada no extremo esquerdo da linha. O sujeito deve colocar a seta no ponto em que ele acredita ser a metade da linha. Esse processo é repetido, mas deslocando a seta do centro para a direita. A sequência de deslocamento à esquerda e direita é repetida três vezes mais, e o valor do PIS do sujeito é a média das médias dos deslocamentos à esquerda e das médias dos deslocamentos à direita (Sadza e Weert, 1984).

1.2.2. Pesquisa em animais com a Ilusão de Müller-Lyer

Há poucos estudos em que ilusão de Müller-Lyer foi testada em animais, como pombos (Warden e Bar, 1929), pintinhos (Winslow, 1933), papagaios (Pepperberg *et al.*, 2006) e peixes

(Sovrano, 2016), sendo todos eles sensíveis a ela. Também foi estudada a ilusão em tubarões (Fuss *et al.*, 2014), mas não foi possível lhes ensinar a regra de escolher uma das linhas segundo o comprimento (a escolha foi sempre ao acaso). Em quase nenhum destes trabalhos, no entanto, foi determinado o PIS dos animais. Até onde foi possível averiguar na literatura científica, o primeiro trabalho com animais que buscou determinar o PIS da ilusão de Müller-Lyer foi realizado em pombos por Warden e Bar (1929). O segundo trabalho que determinou o PIS em animais foi realizado por Suganuma *et al.* (2007), e demonstrou que macacos-prego (*Sapajus spp.*) também são sensíveis a esta ilusão, o que permitiu aventar a possibilidade de um modelo primata para testes psicofarmacológicos (Pessoa *et al.*, 2008).

1.2.3. Teorias da Ilusão de Müller-Lyer

Foram propostas muitas teorias desde a descrição da ilusão de Müller-Lyer, em 1889. A mais conhecida delas é a teoria cognitiva de Gregory, baseada na compensação inapropriada de constância de tamanho (Gregory, 1963). Nela, as setas são vistas como representando uma perspectiva, modificando a percepção das longitudes pelo observador. Assim, a linha com setas divergentes corresponderia a um objeto que está mais perto do observador do que a linha com setas convergentes, e, por isso, aparece como menor. Porém, a ilusão também ocorre quando as setas são substituídas por círculos ou quadrados, ou com a presença das setas, sem a linha (Fig. 7).

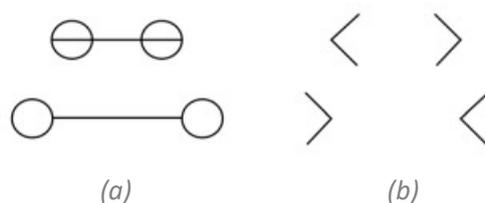


Fig. 7. A ilusão de Müller-Lyer pode ter várias formas: (a) com círculos nas pontas das linhas ou (b) sem a linha do centro.

Brigell *et al.* (1977) concluíram que a relação entre o comprimento total da figura, incluindo as setas, e o comprimento da linha determina a magnitude total da ilusão. Outras teorias surgiram ao longo dos anos, como a teoria da confusão (Chiang, 1968), teorias de modelos de campo (Walker, 1973) ou de centro de gravidade, baseada na retroalimentação dos comandos eferentes pelo movimento dos olhos (Festinger *et al.*, 1968), mas nenhuma dessas teorias pôde ser satisfatoriamente testada.

Estudos mais recentes de ressonância magnética funcional (fMRI) observaram um aumento do fluxo sanguíneo no córtex lateral occipital quando os sujeitos observavam a ilusão de Müller-Lyer em comparação com os controles (Weidner e Fink, 2007). Outros estudos demonstraram também a ativação do córtex temporal (e.g., Weidner *et al.*, 2010). Portanto, a via ventral visual pareceria estar envolvida no processamento da ilusão de Müller-Lyer. Estudos neurofisiológicos sugerem que o sistema visual analisa os estímulos em termos de conjuntos de filtros bidimensionais de espaço e frequência, denominados canais (Campbell e Robson, 1984). As informações de cada filtro parecem ser processadas simultaneamente para criar a imagem vista. Utilizando figuras com a ilusão de Müller-Lyer e um filtro de baixa frequência, Ginsburg (1979) observou que os comprimentos das linhas das imagens filtradas eram fisicamente diferentes, sendo a linha com setas divergentes menor do que a linha com setas convergentes. Assim, ele propôs que os canais correspondentes às baixas frequências espaciais de uma imagem parecem ser os responsáveis pela geração da maioria das ilusões. Dragoi e Lockhead (1999) sugeriram a presença de uma população de detectores de orientação no córtex visual, de modo que a ilusão surge como resultado da inibição lateral dos efeitos de orientação e da distância entre conexões horizontais de longo alcance. Esta teoria baseia-se na decomposição que o sistema visual realizaria das imagens usando filtros locais para certos estímulos, como frequência espacial e orientação. Eles propõem que, na percepção da ilusão, está envolvido o mesmo mecanismo responsável pelas modulações da sensibilidade visual quando o

contraste é baixo. Assim, quando a linha apresenta setas convergentes, o aumento no disparo das células excitatórias que tem o campo receptivo fixado sobre o final da linha é igual à taxa de disparo da mesma célula quando é estimulada por uma linha longa. Portanto, o comprimento da linha com setas convergentes seria sobrestimado. Similarmente, quando a linha apresenta setas divergentes, a diminuição da taxa de disparo da célula com o campo receptivo no final da linha é igual à taxa de disparo da mesma célula quando é estimulada por uma linha mais curta e o comprimento dela é subestimado (Dragoi e Lockheed, 1999). Foi estudado o córtex visual primário em saimiris, encontrando também uma relação entre preferência de orientação e a simetria axial das conexões laterais nas camadas superiores do córtex estriado (Fitzpatrick, 1996; Blasdel *et al.*, 1995)

A ilusão de Müller-Lyer pode ser um marcador de vulnerabilidade em pacientes com esquizofrenia incipiente. De fato, a susceptibilidade à Ilusão já foi sugerida como marcador do avanço do transtorno (Parnas *et al.* 1996). Neste sentido, evidências recentes sugerem que os esquizofrênicos apresentam sensibilidade alterada a essa ilusão (Letourneau, 1974; Tam *et al.* 1998; Weckowicz & Witney, 1960).

Usando a técnica de registro individual de neurônios em macacos, Ito e Komatsu (2004) demonstraram que a percepção dos estímulos como ângulos começa no córtex visual V2 e se dirige ao córtex visual V4 através da via visual ventral. Estudos de ressonância magnética funcional em pacientes esquizofrênicos demonstraram que a área V1 do córtex visual tem sinais equivalentes aos controles, mas as áreas corticais visuais superiores (V2, V3, V4) têm sinais reduzidos em comparação com os controles (Silverstein *et al.*, 2009). Isso sugere que as deficiências visuais estão relacionadas com uma debilitação do processo de integração visual, além das deficiências no registro sensorial, que impediria a percepção normal da ilusão de Müller-Lyer.

1.3. ESQUIZOFRENIA

A esquizofrenia é uma das desordens psiquiátricas mais debilitantes, que afeta 1% da população mundial (Perala *et al.*, 2007) e quase 2 milhões de pessoas no Brasil (Almeida *et al.*, 1992). A morbidez da esquizofrenia é grande, já que quase 80% das pessoas que sofrem da enfermidade são incapazes de trabalhar, e a mortalidade por suicídio chega a 10% das pessoas afetadas (McGrath *et al.*, 1995; Lewis & Lieberman, 2000; Messias *et al.*, 2005). O transtorno costuma aparecer durante a adolescência e os episódios se repetem ao longo da vida do indivíduo. É uma doença muito heterogênea, caracterizada por uma distorção da percepção da realidade, alterações das funções intelectuais e distúrbios motores, entre outros sintomas.

A patologia é de desenvolvimento neural, relacionada principalmente a uma redução das conectividades neuronais (Balu *et al.*, 2015). Por ser uma enfermidade de características multifatoriais, é improvável que esta resulte de um único fator causal. Assim, a interação dos genes relacionados à esquizofrenia, o mau desenvolvimento cerebral e questões ambientais parecem resultar em uma conectividade defeituosa entre algumas regiões cerebrais, como o núcleo accumbens, o tálamo e o córtex pré-frontal (Selemon & Goldman-Rakic, 1988).

1.3.1. Tipos de sintomas

Há três tipos de sinais: positivos, negativos e déficits cognitivos (Andreasen *et al.*, 1990). Os sintomas positivos se apresentam como uma hiperatividade ou alteração das funções normais, e se caracterizam principalmente por delírios, distorções perceptivas, desordens de pensamento e movimento e alucinações visuais ou auditivas. Os sintomas negativos se apresentam como uma diminuição ou perda das funções normais, como déficit da fala, embotamento afetivo e falta de socialização. Os déficits cognitivos incluem déficit de memória operacional, de funções executivas, de atenção e incoerência na fala (Goldman-Rakic, 1994; Dawson *et al.*, 1993). Sugeriu-se que esses

déficits cognitivos estão associados com uma mudança na representação interna da informação contextual (Cohen *et al.*, 1992).

Também foram descritas disfunções neurofisiológicas, em que o sujeito tem dificuldade para responder a estímulos externos. Há por exemplo, movimentos anormalmente suaves dos olhos, que impedem o paciente seguir um objeto se movimentando no seu campo visual (Barnes *et al.*, 1991). As hipóteses possíveis que se têm desenvolvido para explicar o movimento anormal dos olhos são possíveis defeitos no processamento motor, ou na ligação entre a informação motora e os movimentos dos olhos, ou na retenção da informação motora na memória a curto prazo (Kojima *et al.*, 2001; Beedie *et al.*, 2011; Benson *et al.*, 2012).

1.3.2. Teorias da esquizofrenia

Têm sido propostas muitas hipóteses ao longo dos anos para explicar o porquê da aparição da esquizofrenia em certos indivíduos. Como os estudos estão muito fragmentados, é difícil propor um modelo coerente para explicar o desenvolvimento da patologia (Marcotte *et al.*, 2001).

O primeiro modelo proposto surgiu ao se descobrir que certas substâncias com efeito antipsicótico bloqueiam os receptores de dopamina D2 no cérebro, reduzindo fortemente os sintomas psicóticos. A dopamina (DA) é um dos principais neurotransmissores moduladores no cérebro. Assim, pensou-se que a existência de um sistema dopaminérgico hiperativo nos neurônios da via mesolímbica poderia ser a causa da esquizofrenia (Carlsson *et al.*, 1963). Além disso, essa teoria se baseia no fato de que fármacos antagonistas de receptores D2, os antipsicóticos típicos, como por exemplo o haloperidol, têm como características controlar os sintomas positivos da esquizofrenia (Tollefson *et al.*, 1997) e que substâncias agonistas dopaminérgicas, como anfetaminas, L-DOPA ou fenciclidina (PCP), podem induzir ou agravar quadros psicóticos. Esse mecanismo não é, necessariamente, o único possível para o desenvolvimento da atividade psicótica,

já que o descobrimento da hiperatividade dopaminérgica não levou a uma compreensão mais abrangente da patofisiologia ou às causas das desordens psicóticas, nem ao descobrimento de melhores tratamentos para essas enfermidades (Gardner *et al.*, 2005). Também, alguns pacientes não respondem às terapias convencionais antipsicóticas baseadas na hiperatividade dopaminérgica (Wolkin *et al.*, 1989; Pilowsky *et al.*, 1992).

Um outro neurotransmissor envolvido na patofisiologia da esquizofrenia é o glutamato. A hipótese da hipofunção glutamatérgica foi proposta a partir de estudos que observaram os efeitos psicóticos de drogas como fenciclidina (PCP), ketamina e MK-801, que são substâncias que bloqueiam a neurotransmissão dos receptores glutamatérgicos do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) (Javitt & Zukin, 1991; Coyle, 1996). A administração aguda dessas substâncias em indivíduos saudáveis provoca sintomas semelhantes aos observados em pacientes esquizofrênicos, como surtos psicóticos, afastamento social e déficits cognitivos (Krystal *et al.*, 1994; Lahti *et al.*, 1995; Seibt *et al.*, 2011; Adell *et al.*, 2012; Javitt *et al.*, 2012). No entanto, a PCP proporciona um modelo idôneo da esquizofrenia e é um agonista dopaminérgico e um bloqueador do receptor NMDA, razão pela qual foi proposta a hipótese de uma interação entre DA e glutamato no desenvolvimento da enfermidade (Adam *et al.*, 1998).

Sabe-se que o bloqueio de receptores NMDA no córtex pré-frontal diminui a liberação de GABA nesta região, causando os comportamentos esquizotípicos negativos e cognitivos (Enomoto *et al.*, 2011), ao passo que o bloqueio dos receptores NMDA no sistema límbico aumenta a liberação de dopamina e causa os sintomas positivos (Breier *et al.*, 1998; Kegeles *et al.*, 2000). Também foi constatado que cérebros de pacientes esquizofrênicos apresentam reduzida concentração de glutamato e baixa concentração de receptores glutamatérgicos (Pilowsky *et al.*, 2006). O aumento da atividade pré-frontal possivelmente ocorre porque essas substâncias bloqueiam

preferencialmente receptores NMDA localizados em neurônios GABAérgicos do circuito corticolímbico, o que prejudica a inibição cortical e consequentemente desinibe os neurônios glutamatérgicos piramidais associados com intensa atividade neuronal. A inibição farmacológica de neurônios GABAérgicos resulta em uma diminuição da liberação de GABA no córtex pré-frontal, o que induz alterações cognitivas, comportamentais e dopaminérgicas que são semelhantes as alterações na esquizofrenia (Adell *et al.*, 2012).

De fato, foram identificadas uma série de anormalidades nos sistemas GABAérgicos na esquizofrenia. A quantidade de células não piramidais no córtex pré-frontal, no núcleo cingulado anterior e no hipocampo está muito reduzida (Benes *et al.*, 2000). Estas células são tipicamente GABAérgicas, o que pode levar a uma perda da modulação inibitória nessa região. A inibição pré-pulso (PPI, pelas siglas em inglês, Prepulse Inhibition) é uma medida do controle inibitório do processamento da informação. No estudo de PPI em sujeitos saudáveis, há uma redução na magnitude do sobressalto quando o estímulo (pulso) é precedido por um pré-pulso de menos intensidade. Tem sido sugerido que o hipocampo participa da regulação da inibição do sobressalto depois do pulso (Caine *et al.*, 1991, 1992; Koch, 1999; Swerdlow *et al.*, 1992, 2001), e, como nessa região, a quantidade de neurônios GABAérgicos inibitórios é menor na esquizofrenia, não há inibição do sobressalto (ou seja, o sujeito sobressalta da mesma maneira com o sem pré-pulso). Assim, PPI é amplamente utilizado como uma medida da habilidade de captar informação motora e sensorial em modelos animais de esquizofrenia. Os antagonistas de receptores de tipo NMDA (como o MK-801) geram uma deficiência na inibição do sobressalto com o pré-pulso em ratos (Culm e Hammer, 2004; Mansbach e Geyer, 1989; Mansbach *et al.*, 1988; Schwabe *et al.*, 2005).

A hipótese serotoninérgica da esquizofrenia (Wooley & Shaw, 1954) surgiu ao observar que certas drogas alucinógenas com semelhança estrutural à serotonina (5-HT) geravam uma psicose

similar à observada em sujeitos esquizofrênicos. Porém, os estudos realizados oferecem resultados contraditórios sobre o papel da serotonina na esquizofrenia (Bennet *et al.*, 1979; Whitaker, Crow e Ferrier, 1981), sendo que foram identificados uma grande quantidade de receptores para serotonina. Mesmo assim, têm-se achado níveis elevados de 5-HT nas plaquetas e no sangue dos pacientes esquizofrênicos, junto com uma diminuição da atividade da enzima MAO (Monoamino Oxidase), responsável pela catálise da 5-HT (Perkovic *et al.*, 2016).

A serotonina tem um efeito modulador de tipo inibitório nos neurônios dopaminérgicos de tipo D2 do estriado e da substância negra (Jenner, Sheehy & Marsden, 1983), portanto, as alterações dos mecanismos serotoninérgicos no córtex pré-frontal dos esquizofrênicos podem resultar em uma hiperfunção dopaminérgica (Ohouha *et al.*, 1993). Evidência disso é o efeito vantajoso da administração da clozapina sobre outros fármacos antipsicóticos, sendo que a clozapina atua sobre os dois sistemas, dopaminérgico e serotoninérgico (Kapur *et al.*, 2001). A clozapina, além da afinidade pelos receptores dopaminérgicos de tipo D2, também tem uma alta afinidade pelos receptores serotoninérgicos de tipo 5-HT₂. Assim, a ativação/bloqueio destes receptores de 5-HT poderia modular a atividade do sistema dopaminérgico.

Também têm sido estudados peptídeos neuroativos, como as endorfinas. Foi proposto que há um excesso de endorfinas no córtex pré-frontal na esquizofrenia, que diminui depois do tratamento com neurolépticos (Volawka *et al.*, 1979). A hipótese da deficiência de endorfinas como consequência da alteração do funcionamento do sistema da proopiomelanocortina foi proposta depois de ser encontrados efeitos benéficos na administração de β -endorfina como coadjuvante da medicação tradicional (Kline *et al.*, 1977). A terceira hipótese proposta foi a presença de endorfinas anormais nos pacientes esquizofrênicos, sendo que alguns sintomas dos esquizofrênicos

melhoravam ao eliminar essas substâncias usando sessões de hemodiálise (Wagemaker e Cade, 1977.)

1.3.3. Evolução do sistema visual em primatas

A evolução do sistema visual nos primatas permitiu o reconhecimento de frutas coloridas se destacando das folhas verdes do fundo (Barton, 1998) e a detecção de predadores, *i.e.*, serpentes (Isbell, 2006). Para poder processar os finos detalhes do ambiente, o sistema visual utiliza dois canais separados: o sistema magnocelular, que é mais parecido ao sistema visual ancestral dos mamíferos, e o sistema parvocelular, que tem muita sensibilidade às diferentes longitudes de onda da luz e produz imagens visuais de alta resolução (Livingstone *et al.*, 1988). Em primatas, existe um terceiro canal, denominado canal koniocelular (Canal K), que se acredita estar envolvido na visão das cores azul e amarela (Martin *et al.*, 1997; White *et al.*, 1998). Os dois sistemas projetam-se da retina ao córtex visual primário (V1), passando pelo núcleo geniculado lateral (NGL). O sistema magnocelular consiste de poucos neurônios grandes, que transmitem informação de baixa resolução rapidamente, preferencialmente à via visual dorsal. Essa via dorsal encarrega-se da orientação espacial da atenção. Por outro lado, o sistema parvocelular transmite informação mais precisa e detalhada, mais lentamente, e se projeta preferencialmente à via visual ventral, que é fundamental no reconhecimento de objetos (Javitt, 2009b). Assim, o sistema parvocelular extrai informação mais detalhada do ambiente, mas faz isso mais lentamente do que o sistema magnocelular. A interação entre os dois sistemas é muito importante, já que o sistema magnocelular guia o processamento parvocelular, provendo um marco de baixa resolução para o ambiente, que depois é preenchido lentamente com detalhes provenientes do sistema parvocelular (Chen *et al.* 2007, Kveraga *et al.* 2007).

As células P enviam axônios às quatro capas dorsais da lâmina parvocelular do núcleo geniculado lateral (LGN na Fig. 8). Os axônios das células M projetam-se às camadas magnocelulares

do LGN e uma pequena parte dos axônios também se projeta ao colículo superior. O grupo de células K projeta diretamente no colículo superior (P_V na Fig. 8).

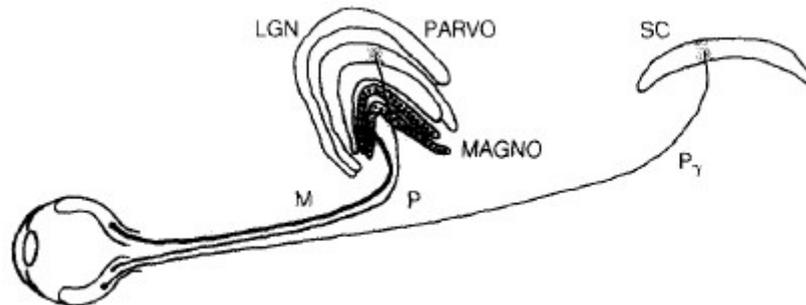


Figura 8. Esquema das projeções retiniais cruzadas das células ganglionares M e P e K ao núcleo geniculado lateral (LGN) e ao colículo superior (SC) nos primatas não-humanos (Shapley e Perry, 1986).

1.3.4. Disfunções visuais na esquizofrenia

A esquizofrenia é uma desordem complexa associada a deficiências neurocognitivas, incluindo disfunções de percepção visual gerada pela diminuição do processamento sensorial (Butler *et al.*, 2005). Por mais de 50 anos, as funções sensoriais na esquizofrenia foram consideradas como uma das poucas funções preservadas (Javitt, 2009a). Embora os pacientes geralmente relatassem experiências sensoriais alteradas, esses sintomas eram atribuídos a deficiências mais básicas em associações e emoções (Bleuler, 1950). Acreditava-se que as regiões primárias sensoriais do cérebro eram passivas e, somente, transmitiam informação sem processar às regiões corticais, onde ocorriam os processamentos cognitivos (Cowan, 1995). Posteriormente, foram documentadas falhas no processamento sensorial que não puderam ser atribuídas à atenção ou à emoção dos sujeitos (McGhie e Chapman, 1961) e começou a se apreciar a complexidade dos processos que ocorrem nas regiões sensoriais primárias.

Na esquizofrenia, os déficits fisiológicos afetam principalmente a via visual magnocelular, que se baseia em mecanismos do tipo NMDA. As vias visuais no cérebro usam glutamato como neurotransmissor principal. A administração de antagonistas de receptores de tipo NMDA no

sistema visual produz uma redução no ganho de contraste dos estímulos, afetando então o sistema magnocelular, que amplifica as respostas do cérebro a estímulos com baixo contraste (Kwon *et al.*, 1992). Porém, a complexa relação entre os dois sistemas resulta em alterações também no sistema parvocelular (Butler e Javitt, 2005). Foi demonstrada a deficiência do funcionamento tanto da via M quanto da via P na esquizofrenia (Brenner *et al.*, 2003; Butler *et al.*, 2001; Braus *et al.*, 2002), e foram encontrados déficits na percepção do movimento em pacientes com esquizofrenia, que podem refletir em uma deficiência na recepção de informação das duas vias simultaneamente (Brenner *et al.*, 2003). Até onde sabemos, ainda não foi pesquisada fisiologicamente a possibilidade de disfunções visuais na via K na esquizofrenia.

As contribuições das disfunções sensoriais nas deficiências cognitivas gerais podem ser conceituadas como *top-down* versus *bottom-up*. A informação sensorial processada de forma controlada e tardia é denominada *top-down*, ao passo que, a informação que ingressa de forma automática e pré-atencional, denomina-se processamento *bottom-up*. Originalmente, os modelos de esquizofrenia eram do tipo *top-down*, já que as regiões sensoriais primárias eram consideradas passivas, portanto, o processamento sensorial era feito pelas áreas corticais superiores. Posteriormente, começaram a ser pesquisados processos visuais de tipo *bottom-up* na esquizofrenia, como a detecção de movimento (Kim *et al.*, 2006), a habilidade de reconhecer objetos baseado em informações parciais (Doniger *et al.*, 2001) ou o reconhecimento de faces (Schneider *et al.*, 2006). Na esquizofrenia, nem todos os processos são disfuncionais nas regiões visuais no cérebro, mas há uma série de processos envolvida nas deficiências das regiões primárias visuais. O mesmo acontece em áreas superiores do cérebro, portanto, os déficits acontecem em processamentos inferiores e superiores da informação. Assim, pode-se pensar que a esquizofrenia apresenta um espectro de disfunções visuais, que podem ser caracterizadas como um conjunto de disfunções nos processamentos *top-down* e *bottom-up* (Javitt, 2009b).

Nos testes realizados em pacientes esquizofrênicos, geralmente não pode ser descartada a influência de déficits cognitivos. Precisa-se então, de tarefas que melhorem o desempenho dos sujeitos ao falhar um mecanismo específico ou diminuir a interação contextual. O aumento do número de respostas corretas no desempenho da tarefa não pode ser atribuído à influência dos déficits cognitivos dos pacientes. Assim, as ilusões visuais oferecem um modelo excelente para o estudo das deficiências visuais na esquizofrenia, já que uma redução da sensibilidade à ilusão implicaria um aumento na quantidade de respostas corretas, que não pode ser atribuído a fatores cognitivos gerais (Pessoa *et al.*, 2008).

Chapman (1966) sugeriu que os delírios primários podem ser atribuídos a distúrbios de percepção e cognição, como alterações no tamanho, distância e forma dos objetos, alterações na cor, ou no brilho ou contraste. Weckowicz e Blewet (1959) ligaram a formação conceitual anormal com o distúrbio da constância perceptiva visual, e propuseram que, nos pacientes esquizofrênicos, os processos cognitivos e, portanto, a percepção, são mais globais, menos diferenciados e menos analíticos do que em pessoas sadias. Isso se deve ao fato de que os esquizofrênicos pareceriam ter dificuldade em ignorar informações externas irrelevantes para a tarefa que estão realizando no momento e também, pareceriam ter problemas em se concentrar em uma parte determinada do campo visual. Assim, foi proposto o estudo de ilusões geométricas, como a ilusão de Müller-Lyer, que dependem da influência do campo visual total sobre uma parte determinada da imagem que capta a atenção.

A ilusão de Müller-Lyer foi estudada em pacientes com esquizofrenia, obtendo-se resultados contraditórios, desde um aumento da sensibilidade à ilusão até uma diminuição desta (Weckowicz e Witney, 1960; Letourneau, 1974; Parnas *et al.*, 2001). Essa variedade de resultados pode resultar das heterogeneidades próprias da enfermidade, das medicações dos sujeitos e do grau de avanço

da doença. O estudo conduzido por Parnas *et al.* (2001) indica que o grau de sensibilidade à ilusão depende do grau de avanço da enfermidade, sendo que sujeitos admitidos em primeira crise tem um desempenho melhor do que os controles (ou seja, são menos sensíveis à ilusão) e os pacientes crônicos são mais sensíveis, portanto o desempenho deles é pior do que o desempenho dos controles. Assim, a baixa sensibilidade à ilusão de Müller-Lyer pode ser um marcador da vulnerabilidade à esquizofrenia, desaparecendo com a progressão da enfermidade (Parnas *et al.*, 2001).

Os sujeitos com esquizofrenia também apresentam percepção errônea das próprias ações, como corrigir a posição dos membros ou lembrar das ações realizadas, se não tem *feedback* visual (Frith *et al.*, 1989, Mlakar *et al.*, 1994). Foi estudado, em humanos sadios, a presença de um sistema central de monitoramento da ação que permite detectar e corrigir erros de movimento em ausência de *feedback* visual muito rapidamente, de modo que também não utiliza nenhum outro tipo de *feedback* exteroceptivo. Isso sugere que as percepções errôneas do mundo exterior surgem porque as intenções do sujeito não produzem os efeitos adequados nas áreas perceptuais do cérebro que correspondem ao sistema central de monitoramento da ação (Frith, 1996, Frith *et al.*, 1997). Assim, a ilusão de Müller-Lyer permite estudar a dissociação entre percepção e ação (McCarley *et al.*, 2003) e entender as estratégias perceptuais na esquizofrenia.

1.4. MODELOS ANIMAIS DE ESQUIZOFRENIA

Os modelos animais de enfermidades psiquiátricas heterogêneas e complexas são ferramentas muito importantes no estudo das bases neurofisiológicas do distúrbio, já que oferecem uma plataforma rápida para estudar a progressão da enfermidade, permitem monitorar as mudanças fisiológicas e moleculares que estão por trás do aparecimento da doença e testar novas terapias.

Um modelo animal útil deve ter uma tríade de propriedades: homologia sintomática, validade construtiva e validade preditiva. Para a esquizofrenia, as anomalias comportamentais fundamentais que devem ser imitadas em um modelo animal para ter homologia sintomática com a enfermidade são os sintomas positivos (*i.e.*, hiperatividade, sensibilidade a estímulos, etc.), os sintomas negativos (*i.e.*, diminuição da interação social) e déficits cognitivos (*i.e.*, redução do re-aprendizado de uma tarefa). As anomalias neuroquímicas esperadas em um modelo animal para ter validade construtiva são: hiperfunção dopaminérgica mesolímbica, hipofunção dopaminérgica mesocortical, disfunção glutamatérgica cortical, alterações genéticas, supressão dos dendritos hipocampais e pré-frontais e perda das conexões sinápticas. A validade preditiva do modelo permitiria o descobrimento de novas informações sobre a enfermidade, o teste de possíveis fármacos antipsicóticos e o desenvolvimento de novos tratamentos. Assim, poderiam ser estabelecidos outros fatores etiológicos associados ao surgimento da enfermidade que propiciariam a aplicação de medicina preventiva nos pacientes (Jones *et al.*, 2011). Embora esses modelos animais permitam estudar alguns aspectos da enfermidade, muitos outros ficam por fora, por exemplo, a avaliação de alguns dos sintomas centrais das desordens psiquiátricas, como pensamentos, aprendizagem verbal e memória (Powell e Miyakawa, 2006). Geralmente, os estudos são projetados para monitorar certas tarefas e, a partir do desempenho e comportamento do sujeito, podem-se realizar inferências sobre algum dos sintomas principais ou do estado psiquiátrico do animal. Também, não foi descoberta ainda uma medicação que trate todos os sintomas da esquizofrenia, portanto, não existe um controle positivo que se pode usar em estudos pré-clínicos. Além disso, muitos fármacos antipsicóticos tem uma janela terapêutica muito pequena, sendo que doses um pouco maiores das utilizadas como antipsicótico geram sedação e outras supressões motoras não específicas no sujeito, perturbando as interpretações em tarefas projetadas para estudar os sintomas negativos e as funções cognitivas (Jones *et al.*, 2011; Marcotte *et al.*, 2001).

1.4.1. Dizocilpina (MK-801)

A dizocilpina (MK-801) é um antagonista do receptor de glutamato NMDA no SNC. O MK-801 foi originalmente desenvolvido como um agente neuroprotetor, anestésico e anticonvulsivante (Olney *et al.*, 1989; Kochhar *et al.*, 1991). Os efeitos neurofisiológicos da substância são similares aos gerados pela fenciclidina (PCP), que também é um antagonista do receptor de NMDA e induz alucinações e ilusões em sujeitos hígidos. Esses sintomas são similares aos observados no desenvolvimento da esquizofrenia.

Os modelos animais desenvolvidos pela administração de fármacos antagonistas dos receptores de NMDA a sujeitos adultos estão baseados na hipótese glutamatérgica da esquizofrenia, que supõe que a inibição dos receptores de NMDA gera a ativação do sistema dopaminérgico mesolímbico e a redução da taxa de disparo dos interneurônios inibitórios do córtex pré-frontal. Assim, o bloqueio dos receptores de NMDA gera psicoses e desinibição dos sistemas neurotransmissores (Homayoun e Moghaddam, 2007). Em função disso, alguns modelos da esquizofrenia já foram propostos utilizando o MK-801. Em macacos-prego, o MK-801 reduziu a resposta de inibição por pré-pulso (Saletti *et al.*, 2015), indicando o potencial deste composto para se explorar aspectos farmacológicos da esquizofrenia.

1.5. PRIMATAS COMO MODELO EXPERIMENTAL

Os primatas não humanos são muito usados como modelo para o estudo de processos básicos, especialmente em neurociências (King *et al.*, 1988), por serem evolutivamente próximos aos humanos e possuírem processos perceptuais básicos similares (Allman, 1977; Dominy *et al.*, 2004). Os macacos-prego estão amplamente distribuídos em grande parte da América do Sul e pode ser encontrado em praticamente todo o território brasileiro, o que é um indicativo de sua grande capacidade adaptativa (Janson & Boinski, 1992). São animais facilmente mantidos em cativeiro e podem ser utilizados como modelo para estudos neuropsicológicos por apresentarem grande

capacidade cognitiva, capacidade de solucionar problemas usando uma regra abstrata (Tavares e Tomaz, 2002), capacidade de utilizar ferramentas como auxílio na realização de atividades (Visalberghi e Limongelli, 1994) e comportamento cooperativo para obtenção de uma recompensa (De Waal e Berge, 2000). Os *Sapajus* são um dos primatas não-humanos com maior coeficiente de encefalização, ou seja, o volume cerebral em relação ao peso corporal, o que é aceito como um indicativo indireto de capacidade cognitiva (Jerison, 1973). Também possuem o córtex cerebral, o tálamo e o cerebelo tão desenvolvidos quando os de grandes primatas, que são o orangotango, o gorila, o chimpanzé, o bonobo e os humanos (Fragaszy *et al.*, 2004). Desta forma, estudos com modelos animais, principalmente primatas não-humanos, são importantes para auxiliar no entendimento dos mecanismos neurais de transtornos psiquiátricos humanos.

No presente trabalho, avaliou-se a variação da susceptibilidade à Ilusão de Müller-Lyer após a administração de MK-801 em macaco-prego. Já foi demonstrado que o macaco-prego é susceptível a esta ilusão (Suganuma *et al.*, 2007) e há vários trabalhos na literatura que estudam a sensibilidade alterada à ilusão em pacientes esquizofrênicos. Portanto, objetiva-se estudar, no presente trabalho, as variações na percepção visual da ilusão de Müller-Lyer nos macacos prego após a administração de um antagonista do receptor glutamatérgico de tipo NMDA. A hipótese é que a percepção vai ser modificada pela administração do antagonista, baseado nos estudos realizados em pacientes esquizofrênicos. Deste modo, o uso deste modelo, utilizando animais do gênero *Sapajus* como sujeitos experimentais, poderia esclarecer os processos fisiológicos que geram a ilusão e as deficiências presentes na esquizofrenia. Os resultados advindos de tais estudos poderiam permitir, também, a realização de testes de novas substâncias potencialmente antipsicóticas com melhor ação e menos efeitos adversos, em um animal de fácil manipulação e filogeneticamente próximo do ser humano.

1.6. OBJETIVOS

1.6.1. Objetivo geral

Avaliar os efeitos da administração de MK-801 na percepção da ilusão de Müller-Lyer em uma espécie de primata (*Sapajus spp.*).

1.6.2. Objetivos específicos

- Desenvolver um *script* do programa de computador E-prime que permita a implementação do teste da ilusão de Müller-Lyer em *Sapajus spp.*;
- Treinar os sujeitos na escolha da linha de menor comprimento;
- Verificar o Ponto de Igualdade Subjetiva (PIS) em estímulos sem setas e com setas em *Sapajus spp.*;
- Avaliar as variações no desempenho no Ponto de Igualdade Subjetiva (PIS) após a administração de forma intramuscular de MK-801 em *Sapajus spp.*

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. ASPECTOS ÉTICOS

O presente projeto foi aprovado, previamente à sua execução, pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (UnB), conforme a declaração apresentada (Anexo A).

2.2. LOCAL DE REALIZAÇÃO

O estudo foi realizado no Centro de Primatologia (CP) localizado na Fazenda Água Limpa (FAL) da Universidade de Brasília. O CP é um criadouro de primatas para fins científicos credenciado pelo Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis – IBAMA (Registro IBAMA, 1/53/1999/000006-2). O CP dispõe de viveiros situados em meio à vegetação local, onde estão alojados os animais, que possuem substrato natural de terra e serragem, com balanços de corda ou mangueira e caixas ninho. Cada viveiro possui dimensões de 4m de largura, 2,5m de profundidade e 3m de altura, onde os animais estão dispostos em pares ou trios (Fig. 9).



(a)



(b)

Fig. 9. Vista dos viveiros dos *Sapajus* spp. (a) externa (b) interna

Os viveiros dos animais têm uma porta guilhotina que permite separar o viveiro em duas partes, uma interna e outra externa. A área da parte interna onde os experimentos serão realizados é de 1,5 m de largura, 1,5 m de profundidade e 1,8 m de altura. Os animais a serem treinados ou em experimento são separados dos demais habitantes do viveiro mediante o uso da porta guilhotina (Fig. 10).



Fig. 10. Teste realizado dentro do viveiro mediante o uso da porta guilhotina para a separação dos animais.

2.3. SUJEITOS

Participaram deste estudo 14 macacos-prego (*Sapajus spp.*) jovens e adultos, sendo 6 machos e 8 fêmeas, pesando entre 2 kg e 4,5 kg (Fig. 11). Os animais estão alojados nos viveiros descritos acima, e são mantidos em cativeiro em condições que estão de acordo com as normas estabelecidas pelo IBAMA. Dos 14 sujeitos que iniciaram os treinos, somente 5 (3 fêmeas entre 2 e 2,5 kg e 2 machos de 4 e 4,5 kg, com jovens e adultos nos dois grupos) atingiram os critérios de aprendizado até a última fase. Os dados dos demais sujeitos não foram empregados na fase de testes. Todos os macacos já tinham experiência prévia com o uso de tela sensível ao toque.



Fig. 11. Macaco prego (*Sapajus spp.*)

Os animais são alimentados uma vez por dia com uma dieta a base de fruta, fibras, legumes, ovos, tenébrios e frango, e possuem água e ração *ad libitum*. Os macacos prego são mantidos em pares ou tríades e são alimentados todos os dias de manhã, aproximadamente às 7:30 da manhã, exceto segundas e quintas, que comem à tarde (aproximadamente às 14 h). Não se privou nenhum animal de comida para realizar os treinos. Um dos sujeitos, que ocasionalmente deixava de trabalhar na metade dos treinos, foi submetido a 4 horas de jejum antes de realizar o teste.

2.4. EQUIPAMENTO

Para a coleta de dados, se utilizou um computador portátil (Sony® Vaio®, modelo SVE141D11X, Brasil) com um processador Intel Core i3 de 2,4 GHz y 4 GB de memória RAM. O computador estava acoplado a um monitor *touchscreen* de 15" (Bematech®, EUA). Estes equipamentos foram montados sobre um armário de madeira com quatro rodas que permite o deslocamento entre os diferentes viveiros.

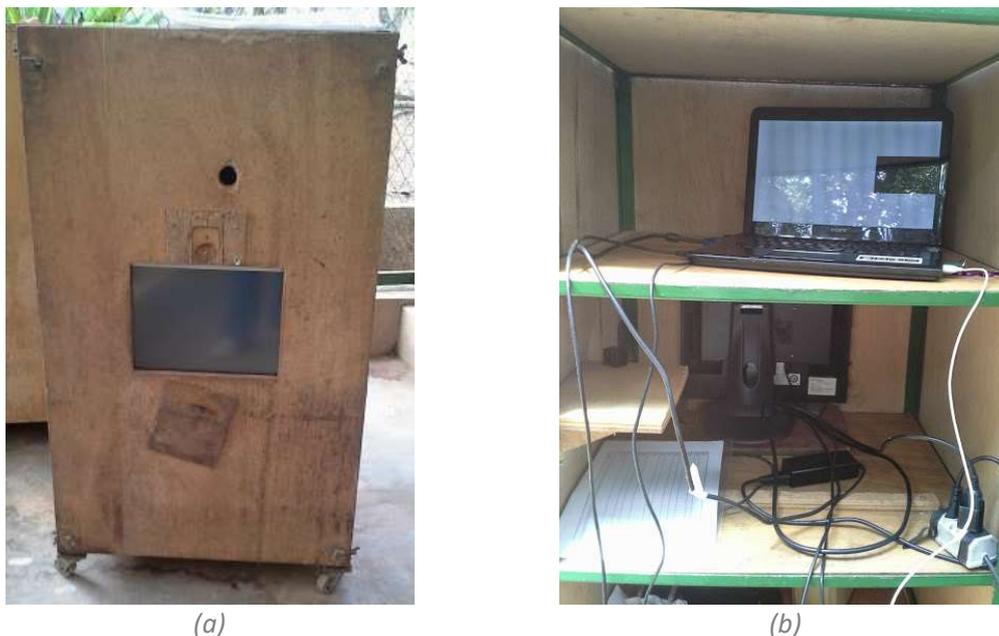


Fig. 12. Aparato experimental (a) parte frontal (b) parte posterior.

A parte frontal do armário possui uma abertura através da qual o monitor sensível ao toque fica exposto aos macacos (Fig. 12, a). O armário também tem uma abertura circular na parte frontal, desenhada para entregar o reforço ao sujeito, mas não foi utilizada. A parte posterior do armário permite o acesso dos experimentadores ao computador e outros equipamentos (Fig. 12, b).

2.5. SOFTWARE UTILIZADO

O *software* utilizado para desenvolver o *script* para treinar os animais e avaliar os testes de ilusão visual é o E-Prime, de *Psychology Software Tools Inc*[®]. Ele permite desenhar e implementar experimentos psicológicos, e analisar os dados recolhidos.

O treino realizado foi desenhado utilizando este programa, que permite a apresentação de diversos estímulos, assim como a coleta de uma ampla variedade de dados, tais como tempo de reação, grau de acerto ou erro, data e hora de início da coleta e ordem das figuras testadas. O programa permite também a modificação de diferentes parâmetros, como a ordem dos estímulos (aleatórios ou sequenciais), o intervalo entre estímulos e o número de tentativas (Fig. 13).

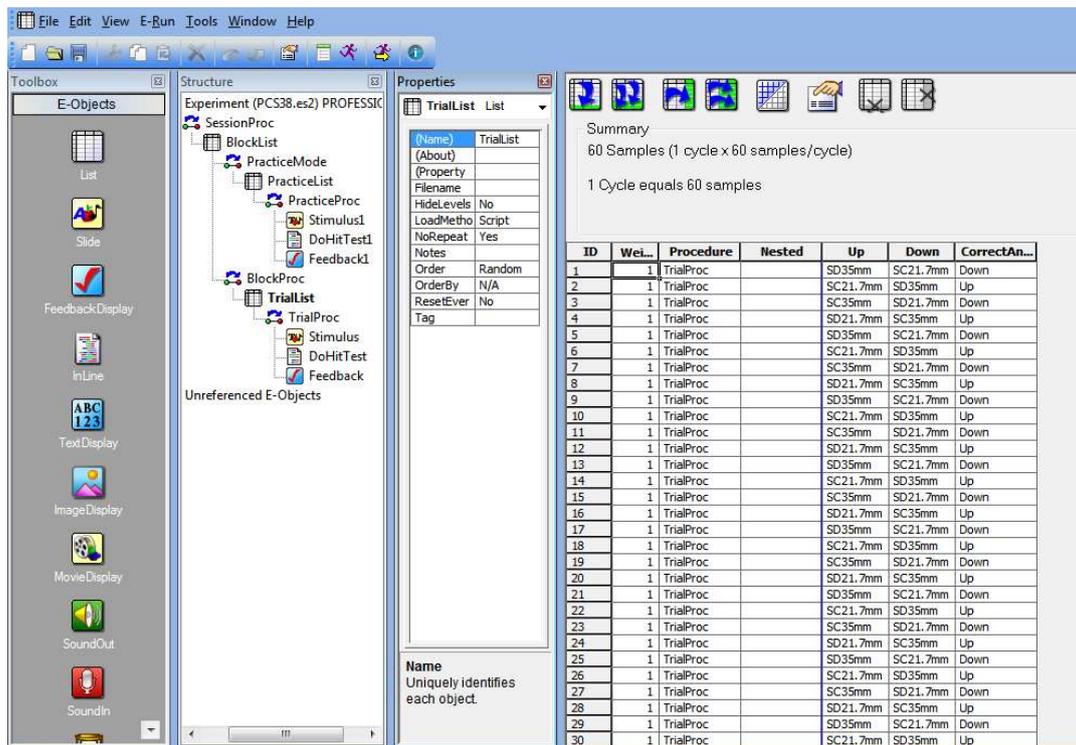


Fig. 13. Tela principal do programa e-Prime, com a lista de imagens a ser apresentadas ao sujeito

As respostas corretas ou erradas do sujeito eram acompanhadas de estímulos sonoros distintos. Os dados foram coletados automaticamente pelo programa, mas uma planilha à parte, em papel, foi utilizada para registrar paralelamente os dados pelos experimentadores. Durante o procedimento, os acertos e os erros dos sujeitos eram registrados.

As imagens utilizadas como estímulo foram desenhadas utilizando o *software* CorelDraw X5. Foram desenhadas linhas retas de diferentes comprimentos e linhas com setas convergentes e divergentes para realizar o treino e o teste da ilusão nos animais (Fig. 14). Todas as linhas tinham orientação horizontal.



Fig. 14. Retas com setas (a) divergentes (b) convergentes

As linhas retas sem setas tinham comprimentos variando entre 2 cm e 10,5 cm, e uma espessura de 0,5 cm. As linhas eram apresentadas individualmente, na parte superior ou inferior da tela, ou em pares, com uma de maior comprimento e outra de menor comprimento, segundo o treino correspondente. A separação entre as linhas apresentadas em pares era de 8,5 cm (Fig. 15).

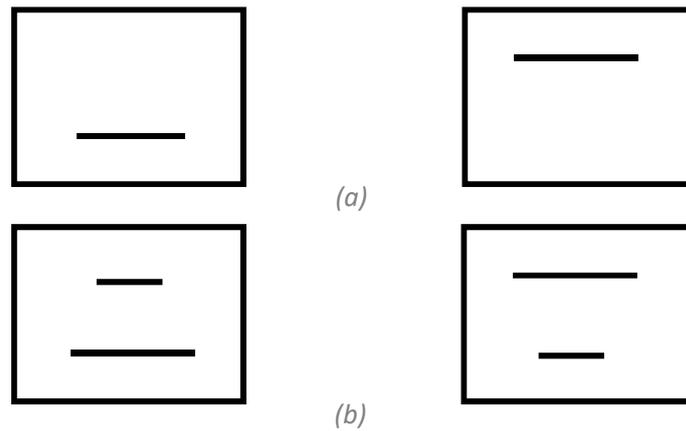


Fig. 15. Linha sem setas apresentada (a) individualmente ou (b) em pares.

As linhas com setas tinham comprimentos variando entre 2 cm e 10 cm, com uma espessura de 0,5 cm. As setas foram desenhadas usando o 25% do comprimento da linha, formando um ângulo de 90° entre elas e um ângulo de 45° com a horizontal no caso das setas divergentes e de 135° com a horizontal no caso das setas convergentes (Fig. 16). As linhas com setas foram apresentadas em pares com orientação igual ou diferente, segundo o treino correspondente. A distância de separação entre as linhas com setas apresentadas em pares era de 8,5 cm.

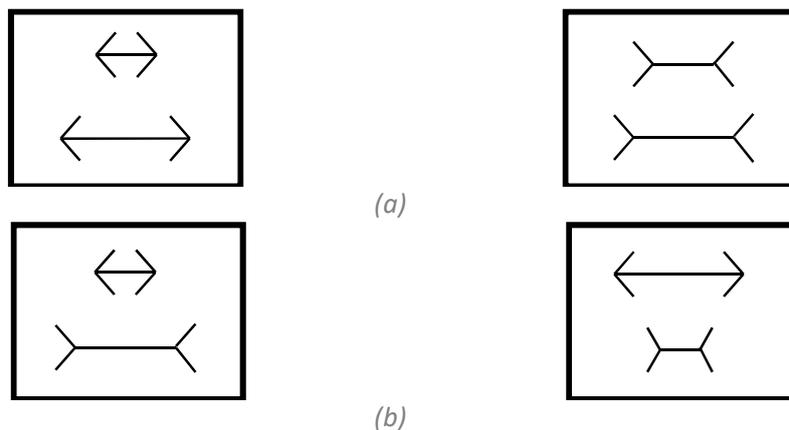


Fig. 16. Linhas com setas apresentadas em pares com (a) igual orientação das setas, (b) orientação diferente das setas.

A tabela completa dos estímulos apresentados encontra-se no Apêndice A. Os estímulos foram apresentados aos sujeitos de forma binocular e monocromáticos (pretos).

2.6. EXPERIMENTADORES

Todas as fases dos treinos e os experimentos foram realizados pela mesma experimentadora, que ficava sentada do lado externo ao viveiro entregando a recompensa, para reforçar as respostas corretas do sujeito. Um segundo experimentador auxiliou no preenchimento da tabela de acertos e erros de cada sujeito e anotou informações adicionais sobre o desempenho dos animais em cada sessão realizada. A tabela de desempenho encontra-se no Apêndice B.

2.7. PROCEDIMENTO

Todos os procedimentos aplicados no presente projeto, descritos abaixo, foram adaptados de Suganuma *et al.*, (2007).

Os animais foram testados dentro dos seus próprios viveiros para evitar o estresse de captura e restrição física, utilizando a porta guilhotina para separar o sujeito a treinar dos outros animais do viveiro. O animal tinha livre movimento dentro da área subdividida interna do viveiro. Em alguns casos, utilizou-se uma caixa de madeira (Fig. 16) de 40 cm de largura, 40 cm de profundidade e 40 cm de altura, com aberturas circulares nos lados, de modo que o animal pudesse estar livre para

entrar e sair da caixa e evitar o estresse da restrição. O objetivo desta caixa é diminuir a área de movimentação do animal e a interferência de possíveis distrações, aumentando a concentração do sujeito na tarefa (Fig. 17).



Fig. 17. Caixa de madeira utilizada em alguns casos para melhorar o desempenho no treino

Em todos os casos, utilizaram-se cortinas, dispostas na frente e aos lados do viveiro, para isolar visualmente o sujeito sendo treinado do ambiente externo e dos animais dos viveiros adjacentes. A recompensa (reforço) foi entregue pelo experimentador, sentado do lado de fora do viveiro.

Após isolar o sujeito na área interna do viveiro, o armário contendo o equipamento era colocado na frente do viveiro do sujeito. A parte frontal do armário, com a abertura para o monitor, ficava na frente do viveiro, a uns 20 cm de distância da grade do viveiro. Para tocar o monitor e escolher entre os estímulos, era necessário que o sujeito estendesse o braço através da grade do viveiro.

A recompensa utilizada como reforço positivo foi uva passa, que era entregue manualmente ao sujeito pela experimentadora após cada resposta correta.

O procedimento foi dividido em três etapas: o treino, a avaliação do ponto de igualdade subjetiva (PIS) e o teste. Na etapa de treino, o objetivo era (1) acostumar os sujeitos ao monitor, (2) ensinar a escolha pela linha de menor comprimento e (3) desconsiderar o contexto das linhas (ou seja, se as linhas eram apresentadas com setas convergentes ou divergentes). Na avaliação do PIS, o objetivo era determinar a diferença de comprimento das duas linhas a partir da qual o sujeito não é capaz de distinguir a menor entre ambas (escolha ao acaso).

A ordem temporal de cada uma dessas etapas encontra-se na Fig. 18. Todas as etapas serão explicadas a seguir.

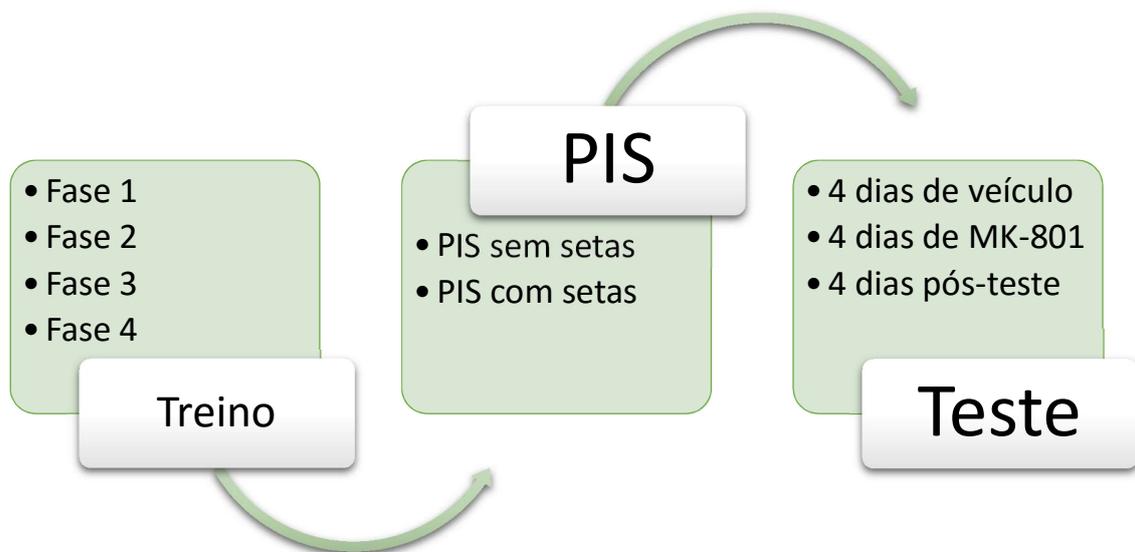


Fig. 18. Sequência de realização das etapas do procedimento treino, PIS e teste

2.7.1. Treino

Os sujeitos foram submetidos a 4 fases de treino, cada uma com o seu próprio objetivo, que será discutido a seguir. Foi realizada uma sessão por dia por sujeito, com uma duração aproximada de 4 a 10 minutos (dependendo do sujeito). A quantidade de tentativas por sessão de treino variou de fase em fase. Foi estabelecido como acerto (ou resposta correta) o toque no estímulo (na Fase 1) e a escolha da linha de menor tamanho (nas fases 2, 3, 4, determinação do PIS e Teste). Qualquer

outra resposta era considerada um erro. O critério de aprendizagem para passar à fase seguinte era 90% de acertos em duas sessões consecutivas. O intervalo entre cada uma das tentativas era de 2 segundos, para dar tempo ao sujeito de ingerir o reforço. Para alguns sujeitos foi necessária uma fase de inicial de aproximação sucessiva, para os acostumar com os aparatos e experimentadores. Assim que estes começavam a interagir com o monitor, iniciava-se a Fase 1 propriamente dita.

2.7.1.1. Fase 1

O objetivo da Fase 1 era ensinar o sujeito a reconhecer o estímulo e tocar nele. As primeiras sessões foram também para o sujeito se aproximar da tela e saber a quantidade de força necessária para acionar a tela sensível ao toque. Nas primeiras sessões, a experimentadora ficou com a mão na frente do estímulo na tela segurando uma uva passa até o sujeito se aproximar. O macaco recebia o reforço ao tocar em qualquer parte do monitor. Gradativamente, começou a se reforçar só os toques perto dos estímulos e finalmente só os toques sobre o estímulo.



Fig. 19. Estímulos da Fase 1 localizados na parte (a) inferior ou (b) superior da tela.

Nesta fase, o estímulo consistiu em linhas sem setas, uma linha por tentativa, localizada na parte superior ou inferior do monitor (Fig. 19). A apresentação de linhas de diferentes comprimentos (10,5 cm; 9,5 cm; 8,25 cm; 7 cm; 5,5 cm e 4 cm) foi aleatória. Cada sessão consistia de 45 tentativas. A resposta correta era o toque no estímulo. O critério de aprendizagem era atingir 90% (41 de 45 tentativas por dia) de acertos em duas sessões consecutivas, portanto os sujeitos tinham que acertar pelo menos 82 de 90 tentativas nos dois dias.

2.7.1.2. Fase 2

O objetivo da Fase 2 era discriminar entre duas linhas com comprimentos distintos, escolhendo a linha de menor tamanho. Assim, o sujeito só recebia a recompensa se a linha que ele tocava era aquela de menor comprimento.



Fig. 20. Estímulos da Fase 2 onde o sujeito tem que escolher a reta de menor tamanho, localizada na parte (a) superior ou (b) inferior da tela.

Esta fase consistiu na apresentação aleatória de pares de linhas de comprimentos diferentes (10,5/2,5 cm; 10,5/4 cm; 9,5/2,5 cm; 8,25/2,5 cm). A localização da linha de menor comprimento, na parte de cima ou de baixo do monitor, era também aleatória para evitar a associação da resposta com a posição (Fig. 20). A resposta certa era a escolha da linha de menor tamanho. Cada sessão consistia de 45 tentativas e o critério de aprendizagem era o mínimo de 90% (41 de 45 tentativas por dia) de acerto em duas sessões consecutivas. Assim, o sujeito teria que acertar pelo menos 82 de 90 tentativas nos dois dias para passar à fase seguinte.

A Fase 2 do treino foi a de maior duração. Nesta fase, ia-se aprender uma regra de escolha entre dois estímulos (*i.e.*, a escolha da linha mais curta). O estímulo menor costuma atrair menor atenção e, portanto, é menos provável de ser naturalmente escolhido. Além disso, os primeiros treinos feitos foram realizados com a linha mais longa como correta e, após 30 dias de treino, a regra foi alterada para a escolha da linha mais curta, o que incrementou a duração desta fase para alguns sujeitos.

2.7.1.3. Fase 3

O objetivo da Fase 3 era discriminar entre duas linhas com comprimentos distintos, porém desconsiderando o contexto da linha. Eram apresentadas duas linhas de comprimentos distintos com setas divergentes ou com setas convergentes (as duas setas iguais), sendo a escolha correta a linha de menor comprimento, independente da presença das setas.



Fig. 21. Estímulos da Fase 3 onde o sujeito tem que escolher a reta de menor tamanho, independentemente das setas, que podem ser (a) divergentes ou (b) convergentes.

Essa fase consistiu na apresentação de pares de linhas de comprimentos diferentes (9,5/4 cm; 8,25/2,5 cm) com setas convergentes ou divergentes. A linha de menor tamanho era apresentada tanto na parte de cima ou de baixo do monitor, com setas divergentes ou convergentes. A posição das linhas no monitor e o contexto (setas divergentes ou convergentes) eram apresentados em ordem aleatória para evitar associação da resposta com estes fatores (Fig. 21). A resposta certa era a escolha da linha de menor tamanho. Cada sessão consistia de 45 tentativas. Antes de iniciada a sessão, eram realizadas 5 tentativas iniciais contendo somente as linhas, sem setas (assim como na Fase 2), para reforçar que a regra continuava sendo a mesma (a escolha certa era a linha de menor comprimento). Os dados dessas 5 tentativas iniciais não foram usados, nem contabilizados ao calcular a porcentagem de acertos. O critério de aprendizagem consistia em atingir uma porcentagem de acertos maior a 90% (41 de 45 tentativas) em duas sessões consecutivas, portanto o sujeito deveria acertar pelo menos 82 de 90 tentativas nos dois dias.

2.7.1.4. Fase 4

O objetivo da fase 4 era discriminar entre duas linhas com comprimentos distintos, independentemente da orientação das setas. Desta maneira, cada tentativa consistia de duas linhas de comprimentos distintos, uma com as setas divergentes e a outra com as setas convergentes. A escolha correta é a linha de menor tamanho, sem importar a orientação ou a presença das setas.



Fig. 22. Estímulos da Fase 4 onde o sujeito tem que escolher a reta de menor tamanho, que pode ser (a) convergente ou (b) divergente.

Assim como na fase anterior, esta fase consistiu na apresentação de pares de linhas de comprimentos diferentes (9,5/4 cm; 8,25/2,5 cm) com setas convergentes ou divergentes. A linha de menor tamanho era apresentada tanto na parte de cima ou de baixo do monitor, com setas divergentes ou convergentes. A posição das linhas no monitor e o contexto (setas divergentes ou convergentes) eram apresentados em ordem aleatória para evitar associação da resposta com estes fatores (Fig. 22). A resposta certa era a escolha da linha de menor tamanho. Cada sessão consistia de 45 tentativas. Além destas 45 tentativas, eram realizadas 5 tentativas iniciais e 5 tentativas ao fim do treino sem setas (assim como na Fase 2), para reforçar que a regra continua sendo a mesma (a escolha certa é a linha de menor comprimento). Os dados destas 10 tentativas de prática não foram usados, nem contabilizados ao calcular a porcentagem de acertos. O critério de aprendizagem para passar à próxima etapa era de, no mínimo, 90% (41 de 45 tentativas por sessão) de acerto em duas sessões consecutivas. Portanto o sujeito deveria acertar pelo menos 82 de 90 tentativas nos dois dias.

2.7.2. Ponto de igualdade subjetiva (PIS)

O Ponto de Igualdade Subjetiva (PIS) é a diferença mínima de comprimento entre as duas linhas a partir da qual o sujeito não é capaz de distinguir a menor entre ambas. A partir desta diferença o sujeito perceberia as linhas como tendo o mesmo comprimento e, conseqüentemente, seu desempenho na tarefa não superaria o nível do acaso (50%). O PIS permite, no caso das linhas com setas, determinar o grau de ilusão próprio de cada sujeito.

2.7.2.1. PIS sem setas

O objetivo da determinação do PIS sem setas foi obter o limite diferencial de detecção dos sujeitos diante de linhas de comprimentos diferentes no contexto 'sem setas'. A menor diferença perceptível para o sujeito entre duas linhas de tamanhos diferentes foi considerada como o PIS sem setas.

Para determinar esse ponto, foram apresentados pares de linhas, inicialmente com a diferença máxima de comprimento (50% de diferença entre as linhas, com a linha maior de 10,5 cm de comprimento e a menor de 5,25 cm de comprimento). Gradativamente, no curso das sessões, foram apresentados pares com diferenças menores, aumentando-se a dificuldade da tarefa. Assim como nas fases anteriores, a posição da linha no monitor (em baixo ou em cima) foi apresentada de maneira aleatória. A resposta certa era a escolha da linha de menor tamanho. O treino consistia de 60 tentativas com 5 tentativas de prática no começo e 5 no final, que não foram contabilizadas ao calcular a porcentagem final de acertos.

Nesta fase, cada sessão consistia de 60 pares com igual diferença de comprimento entre as linhas. O critério para passar à sessão seguinte (com pares de menor diferença entre si) era um desempenho acima do nível do acaso. O nível do acaso para cada sessão foi estabelecido a partir de um intervalo exato de 95% de confiança usando o teste binomial. Assim, para 60 tentativas (uma

sessão), o limite superior calculado do intervalo foi de 63,19%. Ou seja, o sujeito deveria acertar 38 de 60 tentativas para passar à fase seguinte. Para 120 tentativas (duas sessões), o limite superior do intervalo foi de 59,26%, portanto o sujeito deveria acertar acima de 72 tentativas das 120 para passar à fase seguinte.

Na primeira sessão, o sujeito era submetido a tentativas com uma diferença de comprimento de 50% entre as linhas (como a linha maior era de 10,5 cm, a menor era de 5,25 cm). Se o sujeito atingisse a porcentagem de acerto calculado para uma única sessão (*i.e.*, 63,19%), ele passava para a sessão seguinte, com uma diferença entre as linhas 10% menor do que a anterior (ou seja, se o sujeito atingiu a porcentagem requerida na sessão de 50% de diferença, ele passava para a sessão de 40% de diferença entre as linhas). Se o sujeito não atingisse a porcentagem de acertos em uma única sessão, uma nova sessão com a mesma diferença de comprimento era realizada. O cálculo de porcentagem de acertos então incluiria 120 tentativas, sendo 59,26% de acerto o critério de aprendizagem. Se em duas sessões consecutivas, o critério não fosse alcançado, o sujeito passava para uma sessão com uma diferença de comprimento 8% maior do que a anterior. Por exemplo, se um sujeito não alcançou o critério em duas sessões consecutivas de 10%, ele passaria à pares com diferença de 18%. Se o critério era então atingido, ele passaria a fazer o treino com diferença de 16% e assim por diante. Caso contrário, o ponto de igualdade deste sujeito era determinado como a última diferença em este atingiu a porcentagem de acertos requerida, ou seja, a última diferença entre as linhas que ele consegue distinguir (ver Fig. 23).

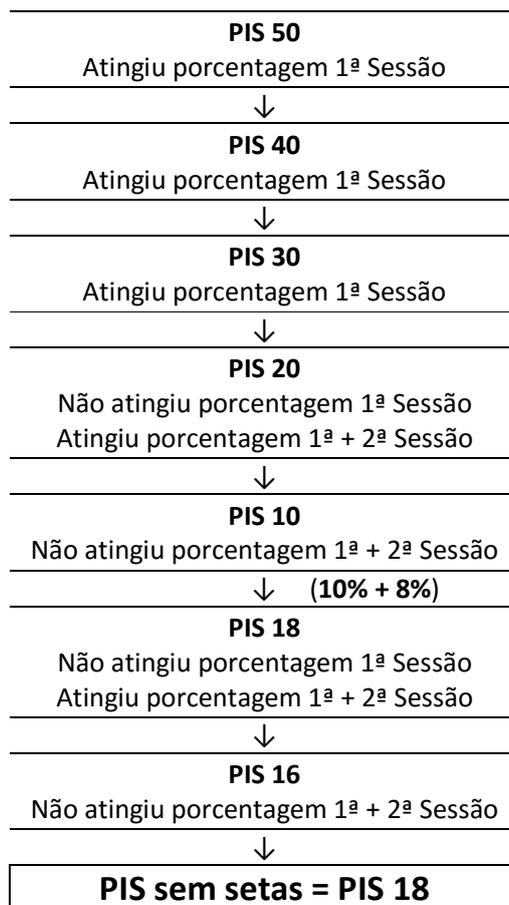


Fig. 23. Ilustração da sequência utilizada para calcular o PIS sem setas em um sujeito hipotético.

No total, cada sujeito foi submetido a uma sequência diferente de pares de linhas, dependendo do desempenho do sujeito e do ponto de igualdade próprio do animal. Os comprimentos das diferentes linhas utilizadas para todos os sujeitos estão indicados na Tabela 1.

<i>Diferença entre linhas (%)</i>	<i>Comprimento da linha maior (cm)</i>	<i>Comprimento da linha menor (cm)</i>	<i>Diferença (cm)</i>
50	10,5	5,25	5,25
40	10,5	6,3	4,2
30	10,5	7,35	3,15
20	10,5	8,4	2,1
12	10,5	9,24	1,26
10	10,5	9,45	1,05
8	10,5	9,66	0,84
6	10,5	9,87	0,63

Tabela 1. Comprimento das linhas nas tentativas de cada uma das sessões utilizadas para calcular o PIS sem setas

2.7.2.2. PIS com setas

O objetivo desta etapa é obter o limite diferencial de detecção dos sujeitos diante de linhas com setas de comprimentos diferentes.

Para determinar o PIS, começou-se com a apresentação aleatória de pares de linhas com setas com diferença de comprimento máximo (50% de diferença entre as linhas, tendo a maior 9,5 cm de comprimento e a menor, 4,75 cm de comprimento) e, em sessões consecutivas, diminuindo a diferença de comprimento entre as linhas com setas. A localização da linha com seta de menor tamanho foi aleatorizada (na parte de cima ou de baixo da tela do monitor) para evitar a associação com a posição. A resposta certa era a escolha da linha de menor tamanho. O treino consistia de 60 tentativas com 5 tentativas de prática no começo e 5 no final, que não foram contabilizadas ao calcular a porcentagem final de acertos. Das 60 tentativas, 30 eram do tipo ‘par ilusão’ e 30 do tipo ‘par neutro’. O ‘par ilusão’ é aquele em que a linha de menor tamanho possui as setas convergentes e a linha de maior tamanho, setas divergentes. Neste contexto, estabelece-se a ilusão de Müller-Lyer propriamente dita, em que a linha de menor apresenta comprimento aparente maior e a linha maior apresenta comprimento aparente menor. O ‘par neutro’ apresenta o efeito denominado “ilusão de Müller-Lyer reversa”. A linha de maior comprimento tem as setas convergentes e a linha

menor, setas divergentes, acentuando-se assim a diferença aparente entre ambas linhas. Desta maneira, o 'par neutro' funciona como um controle positivo da tarefa (Fig. 24).



Fig. 24. Esquema do (a) 'par neutro' e (b) 'par ilusão' da etapa de PIS com setas.

Assim como na etapa anterior, empregou-se aqui o mesmo critério para progressão a pares com menor diferença de comprimento. Cada sessão consistia de 30 'pares neutros' e 30 'pares ilusão'. Entretanto, somente o 'par ilusão' foi utilizado para determinar o desempenho de cada sujeito. De acordo com o teste binomial, o intervalo de confiança para 30 tentativas é de 68,7% e, portanto, o sujeito deveria acertar 21 das 30 tentativas para avançar ao próximo par de linhas.

Por conta do desenho experimental do treino, que se discutirá a seguir, o ponto de igualdade foi determinado como aquele em que o sujeito conseguia acertar 21 tentativas de 30 em 4 dias consecutivos (ou seja, não foi calculado o intervalo de confiança para 120 tentativas já que o sujeito deveria acertar acima do limite cada um dos 4 dias). Da mesma maneira que a etapa de PIS sem setas, começou-se pelos pares com maior diferença entre as linhas e, gradativamente, apresentando pares com menor diferença nas sessões consecutivas. Se o sujeito atingisse o critério de acerto em 4 dias consecutivos, passava-se à um par com diferença 10% menor no comprimento das linhas com setas. Assim, se o sujeito acertasse pelo menos 21 tentativas de 30 em cada um dos 4 dias com o par de 50% de diferença, ele passaria para 4 sessões com um par de 40% de diferença. Se, com este novo par, ele não alcançasse o critério em algum dos 4 dias, ele passaria para outras novas 4 sessões com um par de 48% de diferença entre as linhas (acrescentando 8% a diferença de comprimento entre as linhas). A partir deste ponto, os decrementos entre sessões passavam a ser

de 2%. Se o sujeito não alcançasse o critério em algum desses pares (e.g., 46%), o PIS era estabelecido como a última diferença entre as linhas que ele conseguiu distinguir (ver Fig. 25).

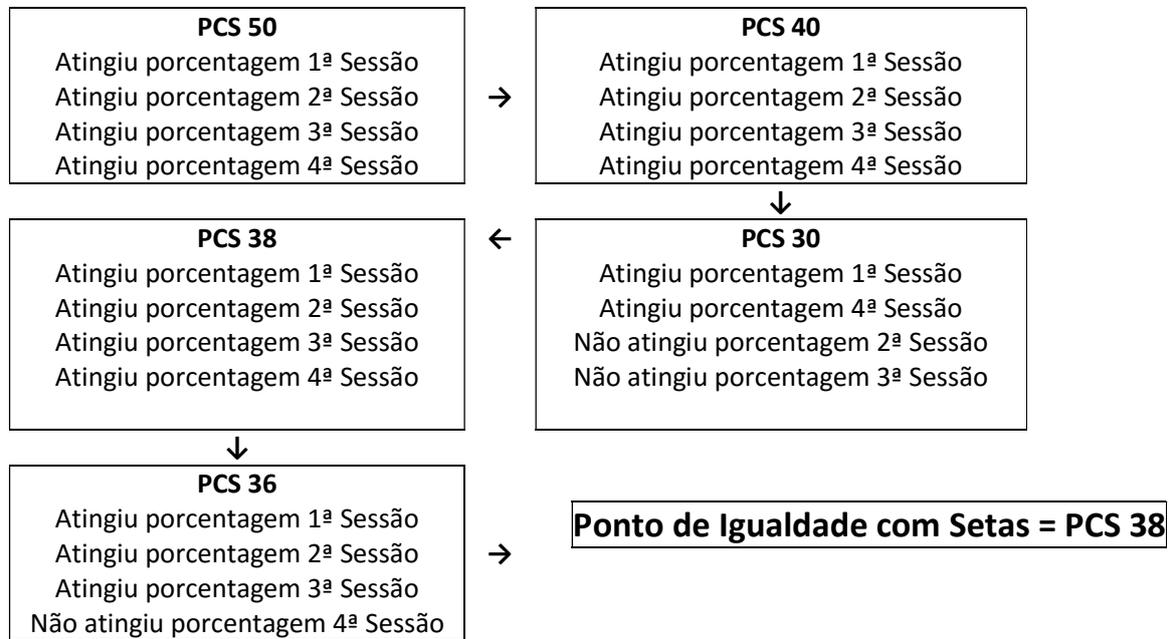


Fig. 25. Ilustração da sequência utilizada para calcular o PIS com setas em um sujeito hipotético.

Cada sujeito foi submetido a uma sequência diferente de pares de linhas, dependendo do desempenho do sujeito e do ponto de igualdade próprio do animal. Os comprimentos das diferentes linhas utilizadas para os sujeitos estão indicados na Tabela 2.

Diferença entre linhas (%)	Comprimento da linha maior (cm)	Comprimento da linha menor (cm)	Diferença (cm)
60	9,5	3,8	5,7
50	9,5	4,75	4,75
48	9,5	4,94	4,56
46	9,5	5,13	4,37
44	9,5	5,32	4,18
42	9,5	5,51	3,99
40	9,5	5,70	3,80
38	9,5	5,89	3,61
36	9,5	6,08	3,42
34	9,5	6,27	3,23
32	9,5	6,46	3,04
30	9,5	6,65	2,85
28	9,5	6,84	2,66
26	9,5	7,03	2,47
24	9,5	7,22	2,28
20	9,5	7,6	1,90

Tabela 2. Comprimento das linhas nas tentativas de cada uma das sessões utilizadas para calcular o PIS com setas.

2.8. TESTE

Esta parte do procedimento foi dividida em três etapas: administração de veículo, administração de MK-801 e pós teste. O objetivo do teste foi avaliar as possíveis variações do PIS próprio de cada um dos sujeitos durante a administração do fármaco MK-801. Cada uma destas etapas teve uma duração de 4 dias consecutivos e foi avaliado o PIS com setas determinado previamente para cada sujeito (Ver Fig. 26). As doses escolhidas foram baseadas em estudos prévios com primatas não-humanos (Harder *et al.*, 1998; Saletti *et al.*, 2015), bem como o período em que o fármaco será administrado (Tsukada *et al.*, 2005). Para garantir o entendimento da regra de cada tarefa e o controle positivo dos testes, o limite inferior da média do desempenho no ‘par neutro’ foi estabelecido em 90% de acertos.

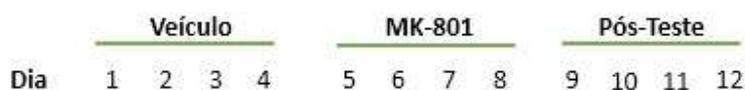


Fig. 26. Sequência temporal aplicada para realizar cada uma das etapas do teste

2.8.1. Veículo

O objetivo desta etapa foi avaliar o desempenho dos sujeitos no ponto de igualdade subjetiva determinado previamente depois de atravessar o estresse da captura, confinamento e injeção. Foi injetado 1 ml/kg de peso de veículo, por via intramuscular (Tween 80 e solução salina de NaCl 0,9% em concentração 1:19) em cada um dos sujeitos e, após 25 minutos, foi realizada uma sessão no PIS com setas próprio de cada indivíduo. Esse protocolo foi realizado por 4 dias consecutivos com cada um dos sujeitos.

2.8.2. Administração de MK-801

O objetivo neste caso foi avaliar o desempenho dos sujeitos no PIS com setas, determinado previamente, após a administração do fármaco MK-801. Foi administrado 1 ml/kg peso por via intramuscular com uma concentração de 5,6 µg/ml de MK-801. Após 25 minutos, foi realizada uma sessão no PIS com setas próprio de cada indivíduo. Esse protocolo foi realizado por 4 dias consecutivos com cada um dos sujeitos.

No começo, a dose utilizada foi de 0,01 mg/kg de peso (France *et al.*, 1989; Saletti *et al.*, 2015), mas provocou ataxia nos sujeitos, impedindo completar as sessões. A dose foi posteriormente reduzida a 5,6 µg/kg de peso (Harder *et al.*, 1998) sem ser observada ataxia nos sujeitos. Foi desenhado um protocolo de administração semi-crônica do fármaco (Tsukada *et al.*, 2005), com uma injeção de MK-801 por dia, por 4 dias consecutivos. A sessão começava após 25 minutos da administração do MK-801 (Harder *et al.*, 1998; Saletti *et al.*, 2015).

2.8.3. Pós-Teste

O objetivo do pós-teste foi avaliar o desempenho dos sujeitos e comparar os acertos obtidos com as outras etapas do teste: veículo e administração de MK-801. Neste caso, só se procedeu a realizar o PIS com setas de cada sujeito, sem administração de fármaco ou veículo e sem captura.

Foi realizado por 4 dias consecutivos com cada um dos sujeitos após a realização das outras duas etapas.

2.9. ANÁLISE DOS DADOS

Para o processamento estatístico dos dados foi utilizado o programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS) 20.0, de IBM.

2.9.1. Treino

A análise paramétrica dos dados foi feita utilizando o teste de Shapiro-Wilk. O número de tentativas nas diferentes fases do treino foi analisado usando o teste não paramétrico de Wilcoxon. O teste U de Mann-Whitney foi utilizado a fim de estudar a influência do gênero e da idade dos sujeitos no número de tentativas necessárias para passar à fase seguinte. O nível de significância estabelecido para todos os testes foi de 5% ($\alpha = 0,05$).

2.9.2. Ponto de Igualdade Subjetiva (PIS)

Foi determinada a porcentagem mínima individual de diferença entre dois linhas com e sem setas que os sujeitos eram capazes de distinguir. A análise paramétrica dos dados foi feita utilizando o teste de Shapiro-Wilk. Foi utilizado o teste U de Mann-Whitney para analisar a influência da idade e o gênero na determinação do ponto de igualdade subjetiva. A comparação do PIS sem setas e o PIS com setas, a fim de estudar o grau da ilusão nos sujeitos, foi feito utilizando o teste T para amostras pareadas. O nível de significância estabelecido para todos os testes foi de 5% ($\alpha = 0,05$).

2.9.3. Teste

A análise paramétrica dos dados foi feita utilizando o teste de Shapiro-Wilk. Foi realizado o teste de ANOVA para múltiplas medições para estudar o desempenho de cada sujeito nas três partes do teste (veículo, administração de MK-801 e pós-teste). Como teste post hoc, foi usado o teste de Bonferroni. Os dados correspondentes a todos os animais foram analisados usando two-way ANOVA

para múltiplas medições e o teste de Bonferroni como post-hoc, para estudar as variações no desempenho em cada uma das fases do teste. Também, foi analisada a possível influência do gênero e da idade no desempenho dos sujeitos usando o teste U de Mann-Withney. O nível de significância estabelecido para todos os testes foi de 5% ($\alpha = 0,05$).

3. RESULTADOS

3.1. TREINO

As diferentes fases do treino foram analisadas para os 5 sujeitos. Foi analisado o número de tentativas realizadas em cada uma das fases para a aquisição do critério de aprendizagem entre cada fase do treino. Para esta análise, foi utilizado o teste de Wilcoxon. Foi encontrada diferença estatística significativa entre a quantidade de tentativas necessárias para atingir o critério de aprendizagem na fase 2 em comparação com todas as outras fases. Ou seja, a fase 2 foi a que mais tentativas necessitou, ao passo que as outras fases tiveram duração estatisticamente similar (ver Tabela 3).

<i>Fase</i>	<i>Z</i>	<i>P</i>
<i>F1xF2</i>	-2,023	0,043*
<i>F1xF3</i>	-1,761	0,078
<i>F1xF4</i>	-0,816	0,414
<i>F2xF3</i>	-2,023	0,043*
<i>F2xF4</i>	-2,023	0,043*
<i>F3xF4</i>	-1,826	0,068

Tabela 3. Comparação do número de tentativas necessário para atingir o critério de aprendizagem em cada fase. O asterisco indica diferenças significativas para um nível de significância de 5%.

Foram comparadas a quantidade de tentativas necessárias para passar à fase seguinte dos sujeitos em relação à diferença de gênero e da faixa etária. Para realizar esta comparação, usou-se o teste U de Mann-Whitney. Não foram encontradas diferenças significativas entre o número de tentativas dentro de cada fase e o gênero, nem entre o número de tentativas dentro de cada fase e a faixa etária dos sujeitos.

Na Tabela 4, observam-se os valores obtidos para os animais segundo a diferença da faixa etária.

Faixa etária	Sujeito	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4
Jovem	2	225	945	405	360
	4	270	2520	225	225
	5	225	495	360	270
Média (DESVPAD)		240 (25,98)	1320 (1063,31)	330 (93,67)	285 (68,64)
Adulto	1	225	2070	450	225
	3	225	1440	360	225
Média (DESVPAD)		225 (0)	1775 (445,48)	405 (63,64)	225 (0)

Tabela 4. Número de tentativas agrupadas segundo a idade dos sujeitos em cada uma das fases.
DESVPAD = desvio padrão da média.

Na Tabela 5, tem-se os valores dos sujeitos segundo o gênero.

Gênero	Sujeito	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4
Fêmea	1	225	2070	450	225
	2	225	945	405	360
	5	225	495	360	270
Média (DESVPAD)		225 (0)	1170 (811,24)	405 (45)	285 (68,64)
Macho	3	225	1440	360	225
	4	270	2520	225	225
Média (DESVPAD)		247,5 (31,82)	1980 (763,68)	292,5 (95,46)	225 (0)

Tabela 5. Número de tentativas agrupadas segundo o gênero dos sujeitos em cada uma das fases.
DESVPAD = desvio padrão da média.

3.2. PONTO DE IGUALDADE SUBJETIVA (PIS)

A quantidade de tentativas para cada sujeito na determinação do PIS variou de acordo com desempenho individual, portanto o número de sessões necessárias para achar o PIS próprio de cada um dos sujeitos foi muito variável. Foram analisados o PIS determinado (com e sem setas) e o número necessário de sessões para cada um dos sujeitos.

3.2.1. PIS sem setas

O ponto de igualdade sem setas foi determinado para cada um dos sujeitos. O PIS está expresso em função da porcentagem de diferença entre as duas linhas. Assim, um PIS de 8, por exemplo, significa que a linha menor tinha um comprimento 8% menor do que a linha maior. Como o comprimento da linha maior é constante (10,5 cm), a linha menor então terá um comprimento de 9,66 cm (tem 92% do tamanho da linha maior). Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 6.

Sujeito	PIS sem setas	Diferença entre as linhas (cm)
1	8	0,84
2	8	0,84
3	6	0,84
4	10	1,05
5	12	1,26
Média (DESVPAD)	8,80 (2,28)	

Tabela 6. PIS sem setas para cada um dos sujeitos com a diferença de comprimento correspondente entre as linhas. DESVPAD = desvio padrão da média.

O número de sessões necessário para determinar o PIS sem setas foi próprio de cada sujeito, e determinado pelo desempenho deles em sessões sucessivas. Como dito anteriormente, era necessário que cada sujeito atingisse uma porcentagem de acertos maior que 63,19% em uma sessão (ou seja, acertar 38 de 60 tentativas). Se esta porcentagem não fosse alcançada, realizava-se mais uma sessão no mesmo ponto, sendo que, dessa vez, o sujeito deveria acertar 59,26% das tentativas das duas sessões somadas (ou seja, acertar 72 de 120 tentativas)¹.

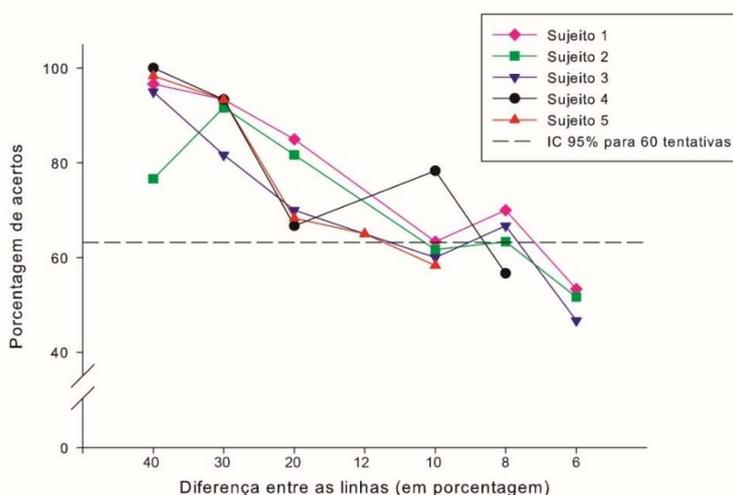


Fig. 27. Determinação do PIS sem setas para cada um dos sujeitos

Na figura 27, pode-se ver que o número de sessões é diferente para cada sujeito. Por exemplo, o sujeito 5 foi o único que precisou fazer o PIS 12 e não atingiu a porcentagem necessária no PIS 10,

¹ Essa porcentagem foi obtida calculando o limite superior de um intervalo binomial com um 95% de confiança (Ver seção 2.7.2.1 de Materiais e Métodos).

ao passo que os sujeitos 1,2 e 3 fizeram PIS 6 como última sessão e o sujeito 4 não conseguiu atingir o critério no PIS 8.

3.2.2. PIS com setas

O ponto de igualdade com setas foi determinado para cada um dos sujeitos. A quantidade de sessões necessária para determinar o PIS com setas dependeu do desempenho de cada um dos sujeitos. O valor do PIS está expressado em função da porcentagem de diferença entre as duas linhas. Assim, um PIS de 40, por exemplo significa que a linha menor tinha uma diferença de comprimento de 40% em relação a maior. Como o comprimento da linha maior é constante (9,5 cm), a linha menor então terá um comprimento de 5,7 cm (tem 60% do tamanho da linha maior). Do mesmo modo que no caso do PIS sem setas, quanto maior é a porcentagem do PIS, maior a diferença entre os comprimentos das linhas. Os resultados obtidos se encontram na Tabela 7.

<i>Sujeito</i>	<i>PIS com setas</i>	<i>Diferença entre linhas (cm)</i>
1	42	3,99
2	40	3,8
3	28	2,66
4	24	2,28
5	38	3,61
Média (DESVPAD)	34,40 (7,92)	

Tabela 7. PIS com setas para cada um dos sujeitos com a diferença de comprimento correspondente entre as linhas. DESVPAD = desvio padrão da média.

O número de sessões necessário para determinar o PIS com setas foi próprio de cada sujeito, segundo o desempenho deles em sessões sucessivas. O sujeito tinha que atingir uma porcentagem de acertos maior a 68,7% em cada uma das quatro sessões consecutivas que foram realizadas (ou seja, acertar 21 de 30 tentativas cada um dos dias)².

² Essa porcentagem foi obtida calculando o limite superior de um intervalo binomial com um 95% de confiança (Ver seção 2.7.2.2 de Materiais e Métodos).

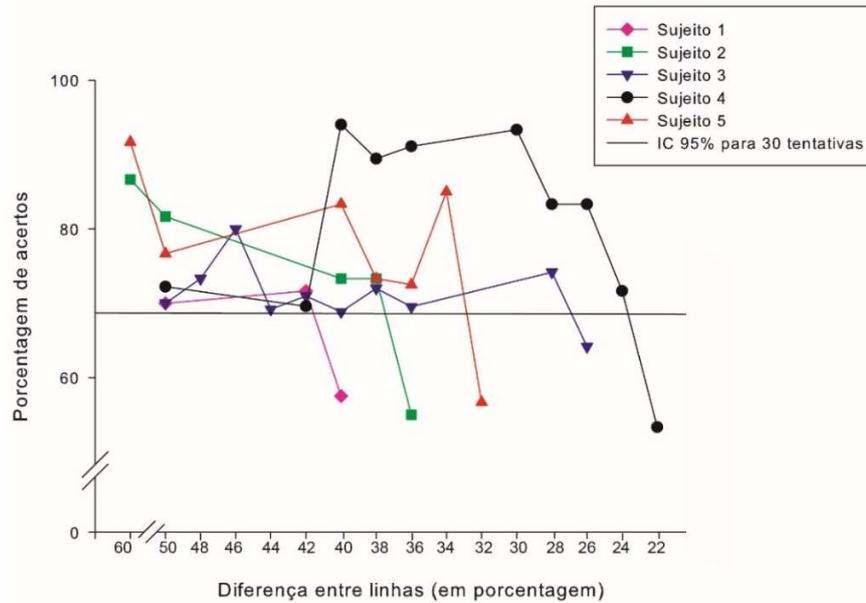


Fig. 28. Determinação do PIS com setas para cada um dos sujeitos

Na figura 28, pode-se observar a média da porcentagem de acertos de cada um dos sujeitos em cada uma das fases. A quantidade e o tipo de sessões foram diferentes para cada sujeito. Por exemplo, o sujeito 1 só precisou de três sessões diferentes para determinar o ponto de igualdade, enquanto o sujeito 4 precisou de 10 sessões diferentes até achar o ponto de igualdade.

Ao serem comparadas as médias entre o PIS nos diferentes contextos, encontrou-se que as diferenças de porcentagem obtidas eram estatisticamente significativas entre o PIS sem setas e o PIS com setas (Figura 29; $t = 7,111$, $p = 0,002$).

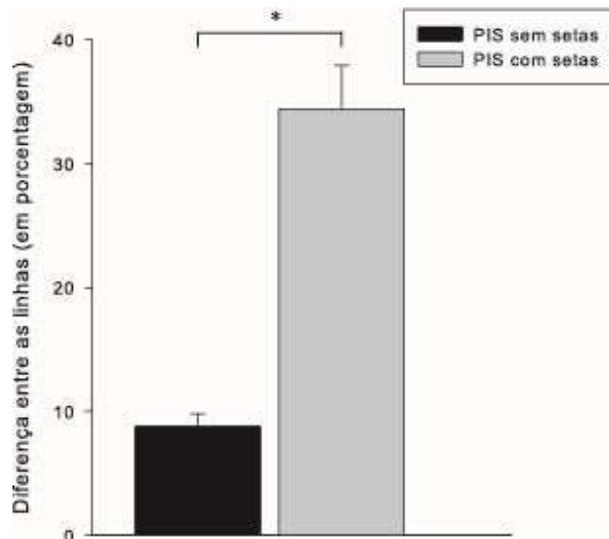


Fig. 29. Comparação entre os pontos de igualdade subjetiva com e sem setas. As barras indicam o erro padrão da média. * $p < 0,005$.

Foram analisadas as possíveis diferenças nos pontos de igualdade agrupadas por gênero e por faixa etária dos sujeitos usando o teste U de Mann-Whitney. Quando os pontos de igualdade determinados foram agrupados por gênero, não foram encontradas diferenças significativas entre fêmeas e machos no PIS sem setas nem no PIS com setas. Também não foram encontradas diferenças significativas no PIS sem setas nem no PIS com setas analisando em função da faixa etária dos sujeitos. Portanto, apesar das diferenças individuais de cada sujeito, o desempenho do grupo foi homogêneo.

	<i>PIS sem setas</i>	<i>PIS com setas</i>
<i>Gênero</i>	U = 2,000 p = 0,554	U = 0,000 p = 0,564
<i>Faixa etária</i>	U = 0,500 p = 0,139	U = 2,000 p = 0,564

Tabela 8. Comparação do desempenho dos sujeitos no PIS sem e com setas em função do gênero e a faixa etária. O valor de U e de p foram obtidos usando o teste U de Mann-Whitney.

3.3. TESTE

Uma vez determinados os pontos de igualdade de cada um dos sujeitos, foi realizada a etapa de teste. O teste foi dividido em três blocos: veículo, administração de MK-801 e pós-teste. Cada

uma das partes foi realizada em 4 dias consecutivos. Assim, foram 12 dias no total para completar a fase de teste. Foi utilizada a sessão correspondente ao ponto de igualdade com setas de cada sujeito, determinado previamente, em cada um dos 12 dias de teste.

Utilizou-se ANOVA para medições repetidas para testar as possíveis diferenças estatísticas nas medidas realizadas e o teste de Bonferroni como post hoc.

3.3.1. Resultados individuais

A escolha dos sujeitos no teste não pode estar condicionada à orientação das setas, ela deve ser feita pelo comprimento das linhas. Assim, o objetivo é que os sujeitos escolham a linha de menor comprimento, sem ter em conta o contexto. Deste modo, foi estipulado um desempenho médio mínimo de 90% para cada um dos sujeitos no 'par neutro', que apresenta uma diferença aparente acentuada entre ambas linhas, funcionando como um controle positivo da tarefa.

<i>Dia</i> \ <i>Sujeito</i>	1	2	3	4	5
1	100,00	93,33	90,00	90,00	93,33
2	90,00	96,67	93,33	93,33	90,00
3	90,00	93,33	100,00	90,00	93,33
4	90,00	100,00	93,33	96,67	100,00
5	100,00	100,00	90,00	96,67	100,00
6	96,67	96,67	93,33	---	90,00
7	100,00	---	90,00	96,67	96,67
8	96,67	96,67	100,00	100,00	90,00
9	86,67	100,00	96,67	90,00	90,00
10	93,33	100,00	96,67	86,67	93,33
11	100,00	100,00	96,67	96,67	86,67
12	100,00	96,67	90,00	93,33	90,00
Média (DESVPAD)	95,15	97,54	94,09	93,55	92,69
	(5,02)	(2,62)	(3,79)	(4,07)	(4,22)

Tabela 9. Porcentagem de acerto do 'par neutro' para cada um dos sujeitos em cada dia de teste. Não foram obtidos dados para o dia 7 do sujeito 2 nem para o dia 6 do sujeito 4. DESVPAD = desvio padrão da média.

Foi realizada a sessão do ponto de igualdade determinado previamente para o sujeito 1, ou seja, o PIS 42 (a linha de maior tamanho e a de menor tamanho tem uma diferença de comprimento

de 42%). Não foi encontrada diferença significativa entre as diferentes etapas do experimento (Figura 30; $F = 2,442$; $p = 0,167$).

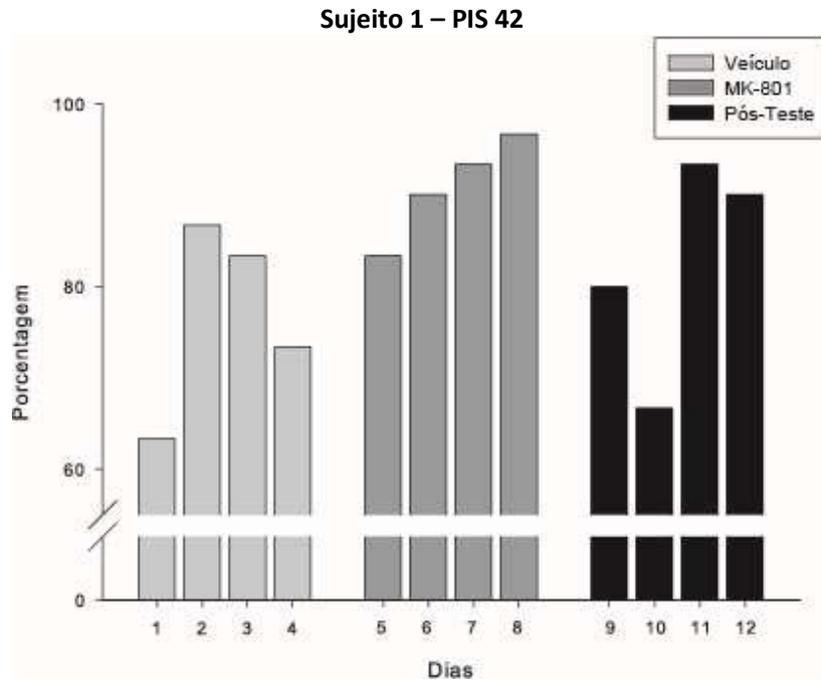


Fig. 30. Porcentagem de acertos do sujeito 1 no ponto de igualdade PIS 42 nas três partes do teste.

Para o sujeito 2, foi realizada a sessão do ponto de igualdade determinado previamente, ou seja, o PIS 40 (a linha de maior tamanho e a de menor tamanho tem uma diferença de comprimento de 40%). No terceiro dia da administração da droga, a sessão não pode ser concluída por interferência de outros animais e, portanto, não foi possível obter dados para esse dia. Não foi encontrada diferença significativa entre as diferentes etapas do experimento (Figura 31; $F = 0,175$; $p = 0,884$).

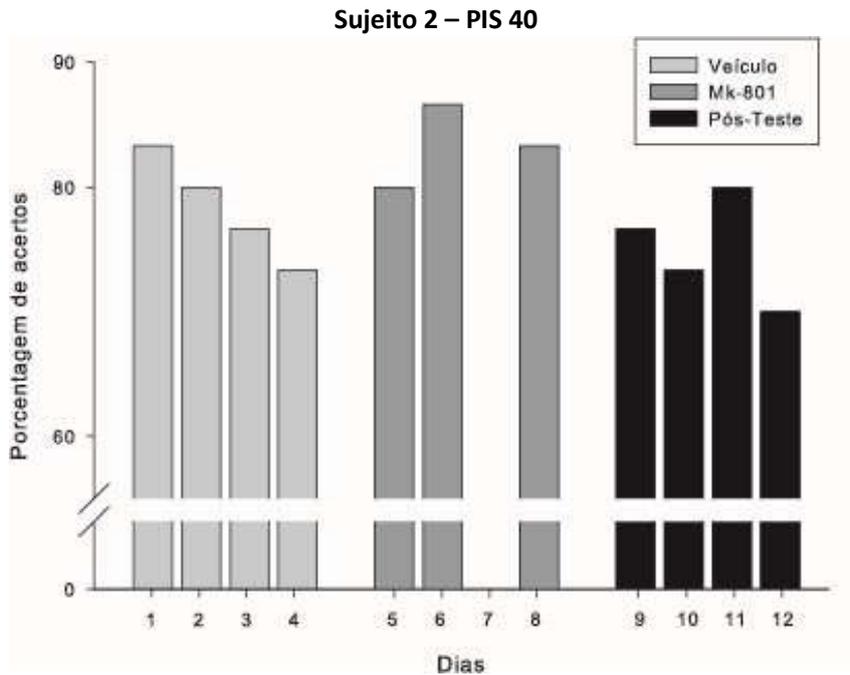


Fig. 31. Porcentagem de acertos do sujeito 2 no ponto de igualdade PIS 40 nas três partes do teste.

Para o sujeito 3, foi realizada a sessão do ponto de igualdade determinado previamente, ou seja, o PIS 28 (a linha de maior tamanho e a de menor tamanho tem uma diferença de comprimento de 28%).

Foi encontrada diferença significativa entre as diferentes etapas do experimento (Figura 32; $F = 7,588$; $p = 0,023$). Foi realizado o teste post hoc de Bonferroni, e foi encontrada diferença significativa entre os dias de veículo e os dias de administração de MK-801 ($p = 0,037$).

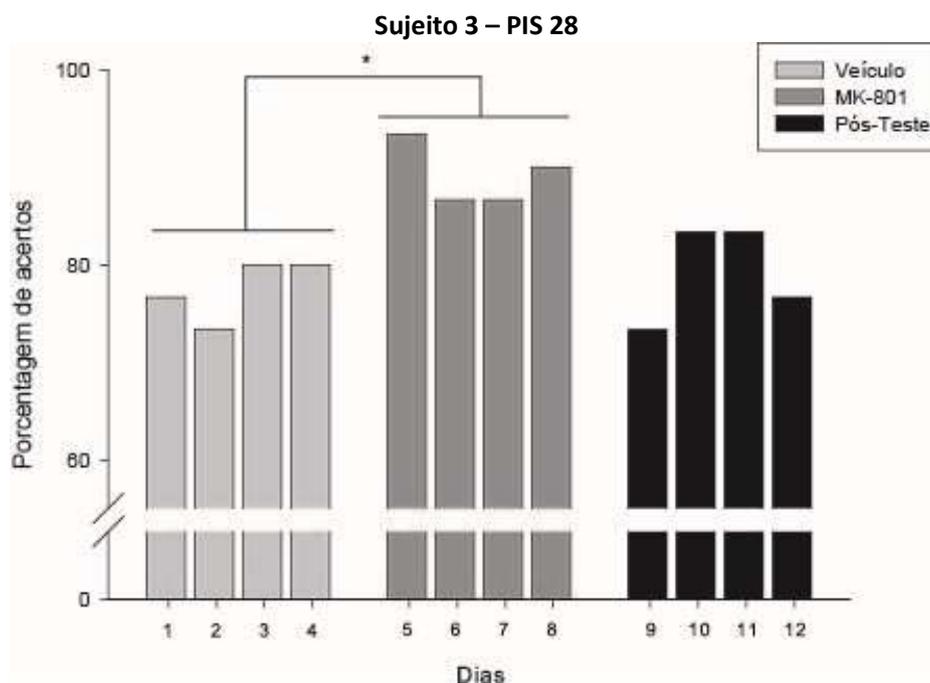


Fig. 32. Porcentagem de acertos do sujeito 3 no ponto de igualdade PIS 28 nas três partes do teste. * $p < 0,005$.

Para o sujeito 4, foi realizada a sessão do ponto de igualdade determinado previamente, ou seja, o PIS 24 (a linha de maior tamanho e a de menor tamanho tem uma diferença de comprimento de 24%). No segundo dia da administração da droga, a sessão não pode ser concluída e, portanto, não foi possível obter dados para esse dia.

Foi encontrada diferença significativa entre as diferentes etapas do experimento (Figura 33; $F = 7,053$; $p = 0,049$). Foi realizado o teste post hoc de Bonferroni, e foi encontrada diferença significativa entre os dias de veículo e os dias de administração de MK-801 ($p = 0,024$).

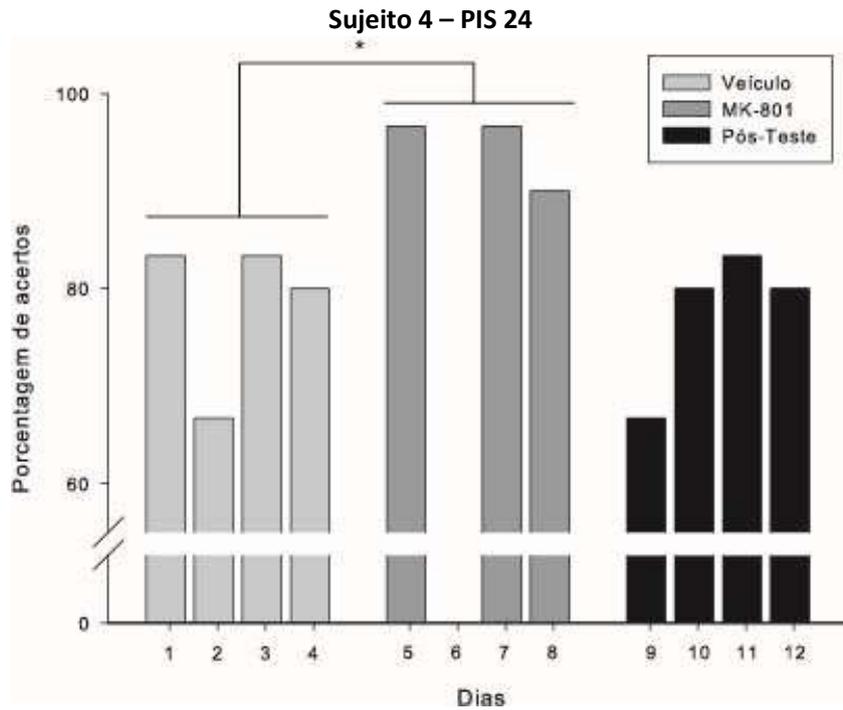


Fig. 33. Porcentagem de acertos do sujeito 4 no ponto de igualdade PIS 24 nas três partes do teste. * $p < 0,005$.

Para o sujeito 5, foi realizada a sessão do ponto de igualdade determinado previamente, ou seja, o PIS 36 (a linha de maior tamanho e a de menor tamanho tem uma diferença de comprimento de 36%). Não foi encontrada diferença significativa entre as diferentes etapas do experimento (Figura 34; $F = 1,563$; $p = 0,284$).

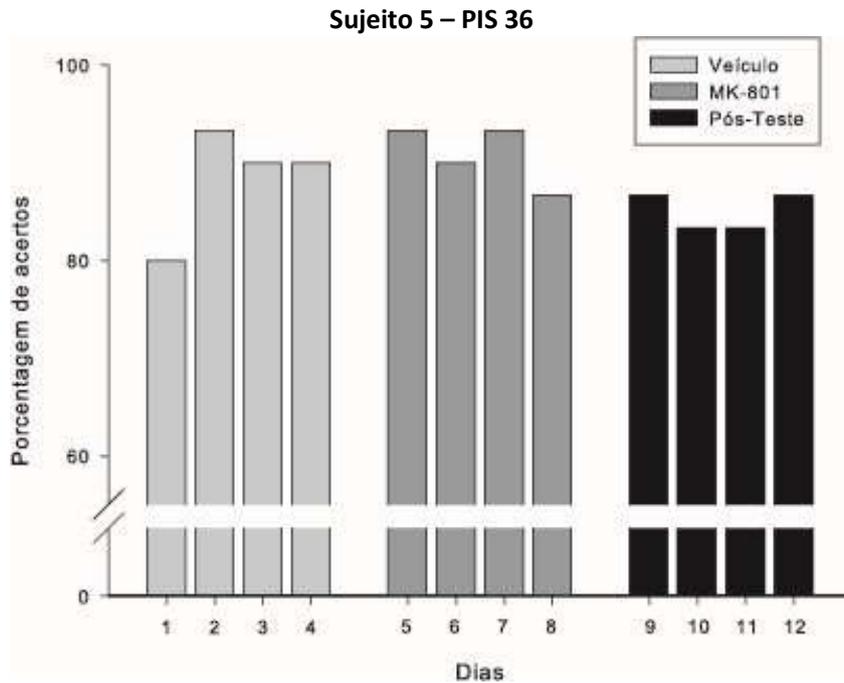


Fig. 34. Percentagem de acertos do sujeito 5 no ponto de igualdade PIS 36 nas três partes do teste.

3.3.2. Resultados agrupados

Analisaram-se os dados de todos os sujeitos para cada uma das partes do teste. Foi utilizado o two-way ANOVA e foi encontrada diferença significativa no tratamento, mas não nos dias nem na interação entre dias e tratamento (Tabela 10).

	<i>F</i>	<i>p</i>
<i>Dias</i>	2,072	0,205
<i>Tratamento</i>	7,407	0,045
<i>Dias*Tratamento</i>	0,772	0,606

Tabela 10. Análise dos fatores *Dias* e *Tratamento*, e da interação entre eles, usando two-way ANOVA.

Como foi encontrada diferença estatística no tratamento, foi rejeitada a hipótese nula, segundo a qual não há diferença no desempenho dos macacos em cada um dos tratamentos.

Para determinar entre que partes do teste há diferença estatística, foi utilizado o teste de Bonferroni. Foi encontrada diferença estatística nos sujeitos entre os dias de veículo e os dias de

administração de MK-801 (Figura 35; $p < 0,001$) e os dias de administração do MK-801 e os dias pós-teste (Figura 35; $p < 0,001$).

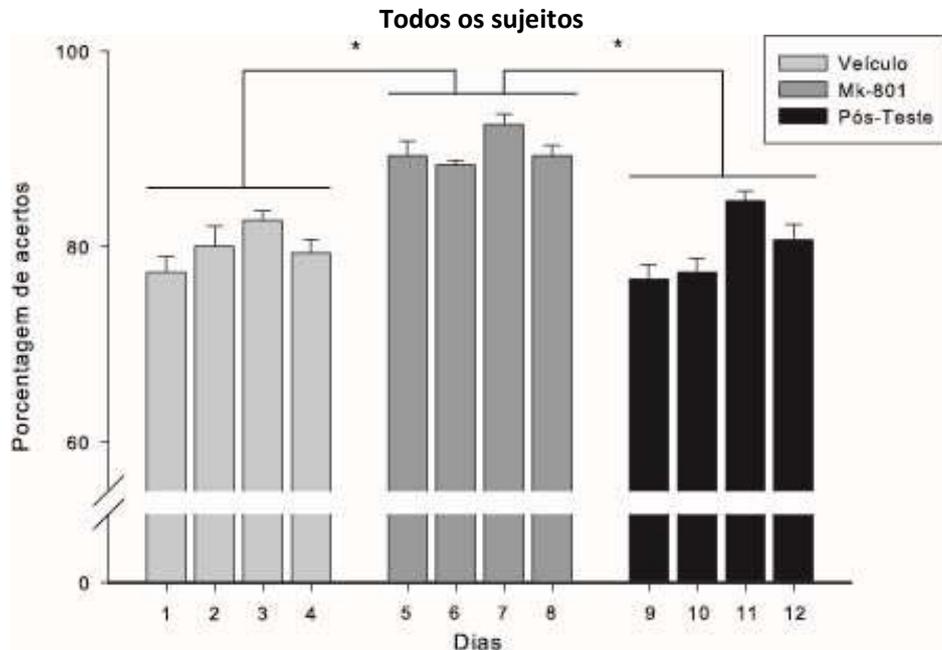


Fig. 35. Porcentagem de acertos de todos os sujeitos do teste. As barras indicam o erro padrão da média. * $p < 0,001$.

Foram analisadas as possíveis diferenças no desempenho segundo o gênero e a faixa etária dos sujeitos usando o teste U de Mann-Whitney. Quando as partes do teste foram agrupadas segundo o gênero dos sujeitos, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na porcentagem de acertos entre fêmeas e machos. Tampouco foi encontrada diferença estatisticamente significativa quando o desempenho foi agrupado segundo a faixa etária dos sujeitos (Ver Tabela 11).

	Veículo	MK-801	Pós-Teste
Gênero	Z = 0,978 p = 0,343	Z = 1,015 p = 0,328	Z = 0,821 p = 0,427
Faixa Etária	Z = 1,330 p = 0,208	Z = 0,045 p = 0,965	Z = 0,391 p = 0,734

Tabela 11. Comparação do desempenho dos sujeitos dentro de cada parte do teste em função do gênero e a idade. O valor de Z e de p foram obtidos usando o teste U de Mann-Whitney.

4. DISCUSSÃO

Os resultados obtidos no presente estudo corroboraram a presença do efeito ilusório da ilusão de Müller-Lyer em macaco-prego, que já foi estudado pelo nosso grupo (Suganuma *et al.*, 2007). Também, foi observado um aumento na quantidade de respostas corretas no teste da ilusão de Müller-Lyer após a administração de MK-801. Portanto, nos sujeitos, a sensibilidade à ilusão parece diminuir após a administração de um antagonista de receptores glutamatérgicos do tipo NMDA.

4.1. TREINO

O treino dos sujeitos foi necessário, antes de implementar o teste, para que os animais aprendessem as regras e para poder determinar o PIS com setas de cada indivíduo.

Todos os animais já tinham experiência utilizando tela sensível ao toque, portanto a quantidade de tentativas dos sujeitos na fase 1 foi similar em todos os casos. O estímulo nesta fase foi uma linha negra na parte superior ou inferior da tela branca. A linha destacava contra o fundo branco, chamando a atenção dos sujeitos e facilitando o aprendizado e a escolha da linha na tela. No trabalho de Suganuma *et al.* (2007), foram treinados nove animais (5 fêmeas e 4 machos) e foi encontrada diferença estatisticamente significativa na quantidade de tentativas realizadas para a aquisição do critério de aprendizagem entre os animais na fase 1. Isso pode ter acontecido porque alguns dos animais treinados não eram experientes ao uso de tela sensível ao toque. Assim, foi necessária uma maior quantidade de sessões para aqueles animais sem experiência do que para aqueles que já tinham experiência com o monitor. No presente trabalho, todos os animais já tinham sido treinados em outros projetos com o monitor, portanto não houve diferença estatisticamente significativa na quantidade de tentativas necessárias para avançar à fase seguinte.

A fase 2 foi uma fase mais demorada, pois implicava o aprendizado de uma regra nova. Na fase 1, a regra era só tocar no estímulo. Na fase 2, era necessário também escolher a linha de menor

tamanho entre duas linhas de comprimentos diferentes. Também, pode-se explicar a duração desta fase porque a linha maior sobre o fundo branco é um estímulo muito mais forte que a linha menor, então os sujeitos tendem a escolher a maior dentre as duas. Assim, é necessária uma maior quantidade de tentativas até o sujeito compreender que a escolha certa é a linha de menor tamanho. De fato, a fase 2 teve uma quantidade de tentativas estatisticamente maior do que as fases 1, 3 e 4. Isso também foi observado no trabalho de Sukanuma *et al.*, (2007), onde a fase 2 foi estatisticamente diferente das outras três fases, provavelmente pela aparição de uma regra nova, como já foi explicado anteriormente. Os sujeitos 1 e 3 iniciaram a fase 2 escolhendo a linha de maior comprimento e, após um mês, passaram para a escolha da linha de menor comprimento. Essa alteração se refletiu em um maior número de sessões para passar à fase 3, comparado com os demais sujeitos.

As fases 3 e 4 apresentaram uma quantidade menor de tentativas necessárias para passar à fase seguinte, porque a regra continuou sendo a mesma, e a presença de contexto (as setas nas linhas) não afetou a escolha dos sujeitos. No trabalho de Sukanuma *et al.* (2007), após a fase 1, não houve diferença estatisticamente significativa na quantidade de tentativas entre os sujeitos. Ou seja, depois de que os animais não experientes aprenderam o uso do monitor com tela sensível ao toque, o desempenho deles foi homogêneo. Finalmente, foi avaliada a quantidade de tentativas necessárias em cada uma das fases em função da faixa etária e do gênero dos sujeitos e não foi encontrada diferença estatisticamente significativa. Portanto, o desempenho dos sujeitos foi considerado homogêneo.

4.2. PONTO DE IGUALDADE SUBJETIVA (PIS)

A diferença de comprimento entre as linhas no ponto de igualdade subjetiva com setas foi significativamente maior que a diferença de comprimento entre as linhas ao determinar o ponto de igualdade subjetiva sem setas. Assim, a presença das setas influencia a percepção do comprimento

das linhas no macaco-prego, como já foi determinado em estudos prévios do nosso grupo (Suganuma *et al.*, 2007).

O valor médio encontrado para o PIS com setas foi de 34,4%, ao passo que o trabalho de Suganuma *et al.* (2007) encontrou um valor menor, de 24% de diferença no comprimento das linhas. Essa diferença entre os resultados pode ter sido influenciada pelos diferentes métodos de obtenção do PIS com setas. O procedimento de obtenção do PIS com setas em Suganuma *et al.* (2007) é similar ao método utilizado no presente trabalho para determina o PIS sem setas. Ou seja, o sujeito era apresentado com linhas de comprimentos diferentes, começando com 50% de diferença e, à medida que o sujeito conseguia alcançar o critério, o comprimento ia diminuindo a 40%, 30%, e assim sucessivamente. Cada sessão tinha 40 tentativas, 20 com 'par ilusão' e 20 com 'par controle'. Portanto, se o sujeito não atingisse o critério, ele teria 6 sessões consecutivas (120 tentativas) para atingir a porcentagem limite. O critério de aprendizagem para 120 tentativas é de 60%. No presente projeto, o sujeito deveria que acertar 70% das 30 tentativas cada dia durante quatro dias. Dessa maneira, método de determinação do PIS, no presente estudo, foi mais rigoroso, uma vez que um número menor de erros era tolerado. Além disso, como não foi utilizada média entre os dias, desempenhos ruins em uma sessão não poderiam ser compensados nas demais.

Igualmente, foram analisadas as possíveis diferenças nos valores determinados individualmente nos PIS sem e com setas em função da faixa etária e do gênero dos sujeitos. Não foi encontrada diferença estatística, portanto, embora os valores sejam diferentes em cada um dos sujeitos, o desempenho do grupo pode ser considerado como homogêneo. Em humanos, de igual forma, não foi encontrada nenhuma influência da faixa etária nem do gênero na sensibilidade à ilusão de Müller-Lyer (Crosland *et al.*, 1927; Hartmann & Friche, 1933).

A ilusão de Müller-Lyer foi testada em outros animais, como pombos (Warden e Bar, 1929), papagaios (Pepperberg *et al.*, 2006) e peixes (Sovrano, 2016), sendo todos eles susceptíveis a ela. Uma vez que esta ilusão foi identificada em tão ampla gama de taxa, corrobora-se a hipótese de que seu mecanismo perceptual esteja associado a alguma propriedade básica do sistema nervoso central, fortemente conservada no histórico evolutivo dos animais (Weckowicz e Blewett, 1959).

4.3. TESTE

No teste, ao analisar os dados agrupados por gênero e por faixa etária, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas. Portanto, pode-se concluir que, apesar das diferenças individuais, o desempenho dos sujeitos foi homogêneo. Das pesquisas realizadas em pacientes com esquizofrenia sobre a ilusão de Müller-Lyer, somente Weckowicz *et al.* (2009) fizeram distinção no desempenho dos sujeitos segundo o gênero. Eles não encontraram diferença estatística entre mulheres e homens na susceptibilidade à ilusão, em concordância com os achados do presente estudo. A susceptibilidade à ilusão de Müller-Lyer parece variar com a idade, sendo adultos menos sensíveis à ilusão do que crianças (Walters, 1942; Wohlwill, 1960). Até os dez anos de idade, as crianças ainda não apresentam coordenadas espaciais estáveis, e as suas habilidades motoras lentas podem gerar uma susceptibilidade maior à ilusão (Brosvic *et al.*, 2002; Dawson *et al.*, 1973). Outras pesquisas sugerem que, entre os 20 e os 65 anos de idade, aproximadamente, a susceptibilidade à ilusão não se altera (Porac e Coren, 1981; Wapner *et al.*, 1960). Os primeiros sintomas da esquizofrenia costumam aparecer no final da adolescência ou no começo da vida adulta (Ochoa *et al.*, 2006). Deste modo, a faixa etária dos sujeitos não foi um problema nos estudos da ilusão realizados anteriormente em pacientes com esquizofrenia, já que todos eles eram adultos. O fármaco MK-801 foi administrado a fim de induzir alguns sintomas da esquizofrenia. O aumento da porcentagem de respostas corretas dos sujeitos durante a administração do fármaco indicaria que houve uma diminuição da susceptibilidade à ilusão. Nesse sentido, foi encontrada diferença

significativa no desempenho dos sujeitos nos quatro dias de administração do fármaco MK-801 com relação aos quatro dias de veículo e os quatro dias de pós-teste. Não foi encontrada diferença estatística entre os dias de veículo e pós-teste. Assim, a porcentagem de respostas corretas dos sujeitos nos dias de administração de MK-801 foi maior que a porcentagem de acerto dos sujeitos nos dias de administração de veículo ou nos dias de pós-teste. Os sujeitos tiveram um desempenho estatisticamente similar nos dias de veículo e nos dias de pós-teste. Isso permite afirmar que os sujeitos não modificaram a regra previamente aprendida, e que eles escolheram a linha de menor comprimento, independentemente do contexto (ou seja, da orientação das setas).

Foi analisado também o par de setas denominado 'par neutro' para cada um dos sujeitos. Neste par, a linha de menor comprimento tem setas divergentes ao passo que a linha de maior comprimento tem setas convergentes. Estas acentuam a percepção de diferença entre as linhas, ao inverso da ilusão de Muller-Lyer. Assim, a linha que tem maior comprimento aparenta ser ainda maior, ao passo que a de menor comprimento parece menor. O 'par neutro' seria, então, um controle de que a escolha da linha não está relacionada à orientação das setas. A média do desempenho deles neste par foi sempre acima de 90%, o que também permite afirmar que não houve modificação da regra ao longo do teste.

De forma geral, os estudos da ilusão de Müller-Lyer em pacientes esquizofrênicos apresentam dados contraditórios a respeito do desempenho dos sujeitos ao ser testada a ilusão. Em 2001, Parnas e col. estudaram a susceptibilidade à ilusão de Müller-Lyer em quatro grupos: pacientes prodrômicos ou incipientes, pacientes em primeira crise, pacientes crônicos (várias vezes readmitidos no hospital) e um grupo controle. Os resultados obtidos indicaram que os pacientes prodrômicos tiveram um desempenho superior a todos os outros grupos, incluindo os controles. Ou seja, os pacientes prodrômicos seriam menos susceptíveis à ilusão do que os outros três grupos. Os

pacientes crônicos tiveram um desempenho pior do que os outros três grupos, o que significa que eles são mais susceptíveis à ilusão de Müller-Lyer. O desempenho do grupo controle e dos pacientes na primeira crise foi comparável, portanto, pode-se concluir que eles são igualmente susceptíveis à ilusão. Assim, os autores propõem que o aumento do desempenho pode ser um marcador de vulnerabilidade à enfermidade que desaparece com a progressão da doença, e por isso foi detectada somente no grupo prodromico. Entretanto, é importante ressaltar, que em experimentos com humanos geralmente não podem ser completamente controladas algumas variáveis como o regime e dose de medicação de pacientes esquizofrênicos. Estes fatores podem ajudar a explicar os resultados conflitantes em diferentes experimentos.

No presente trabalho, foi demonstrado que, no modelo farmacológico de esquizofrenia gerado pelo fármaco MK-801, a susceptibilidade do macaco-prego à ilusão diminui e, portanto, aumenta o desempenho dele (*i.e.*, aumenta o número de respostas corretas). Desta forma, a alteração perceptual na ilusão de Müller-Lyer induzida pela administração de MK-801 seria similar às alterações perceptuais observadas em pacientes prodromicos. A variação na concentração do neurotransmissor glutamato no percurso da enfermidade pode ser uma das razões deste achado. Utilizando espectroscopia de ressonância magnética protônica (¹H-MRS), foram estudados pacientes esquizofrênicos crônicos e com desordenes esquizoafetivos estabilizados e medicados. Os níveis de glutamato encontrado no núcleo caudado dos pacientes foram menores que os níveis dos controles (Theberge *et al.*, 2003; Lutkenhoff *et al.*, 2008) ou não foram diferentes dos controles (Wood *et al.*, 2007; Reid *et al.*, 2010). Também, foram estudados, usando ¹H-MRS, pacientes prodromicos e pacientes em primeira crise, os dois grupos sem medicação, encontrando altos níveis de glutamato no núcleo caudado comparado aos controles (de la Fuente-Sandoval *et al.*, 2011). A atividade glutamatérgica excessiva está associada à degeneração dos neurônios, que pode gerar uma deterioração intelectual e funcional. Assim, como os pacientes em um estágio mais avançado

da enfermidade não apresentam altos níveis de glutamato, poderia ser sugerido que se trata de um processo neurotóxico que caracteriza a fase prodrômica e os primeiros estágios da enfermidade (Lahti e Reid, 2011).

O fármaco MK-801 é, na verdade, um antagonista do receptor de glutamato de tipo NMDA (NMDAR), então, a administração desta substância gera um bloqueio desses receptores, simulando a hipofunção dos receptores de NMDA teorizada na hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. Foi sugerido que o antagonismo de receptores de NMDA induz, também, um aumento da liberação de glutamato na fenda sináptica (Moghaddam *et al.*, 1997). Este mecanismo provocaria uma superestimulação de receptores glutamatérgicos de tipo não-NMDA, o que produziria os sintomas psicóticos. Assim, a liberação de glutamato produzida pelo MK-801 geraria uma concentração deste neurotransmissor nos sujeitos similar às concentrações encontradas nos pacientes prodrômicos. Então, os sintomas produzidos pelo MK-801 seriam similares aos sintomas encontrados em pacientes esquizofrênicos incipientes, e diferentes dos sintomas dos pacientes crônicos, que apresentam uma baixa concentração de glutamato no núcleo caudado.

Bubeníková-Valesová e colaboradores (2008) afirmam que a administração de um antagonista de NMDA produz mudanças metabólicas nos sujeitos que são consistentes com as que ocorrem em pacientes com estados psicóticos agudos. Os sintomas básicos de pacientes prodrômicos geralmente são: experiências subjetivas de pensamentos, de linguagem ou de percepção, distúrbios motores, sensações corporais reduzidas, tolerância ao estresse reduzida, desordenes emocionais, de pensamento, de concentração e de memória e distúrbios em funções sociais (Schultze-Lutter *et al.*, 2010). As intoxicações acidentais ou por abuso de substâncias em humanos com antagonistas de NMDA provocam os seguintes sintomas clínicos similares: psicoses, comportamentos bizarros ou depressão, distúrbios de pensamento, períodos de letargia seguidos

de agitação, distúrbios de linguagem, distúrbios motores, redução da dor (Bey e Patel, 2007). O fármaco MK-801 é menos estudado em humanos, mas, em ratos, foi demonstrado que ele induz tanto os sintomas positivos (hiperlocomoção, disfunção do PPI) como negativos (afastamento social) da esquizofrenia (Rung *et al.*, 2005). Em macacos, o tratamento com MK-801 produz déficits na aprendizagem, déficits nas tarefas visuo-espaciais e dificuldade perceptual em tarefas de discriminação (Harder *et al.*, 1998).

O primeiro trabalho realizado estudando a susceptibilidade à ilusão de Müller-Lyer em pacientes esquizofrênicos foi realizado por Weckowicz e Witney (1960). Eles propuseram que os pacientes esquizofrênicos apresentam um tipo de percepção mais global, mais analítica e menos diferenciada que os sujeitos sadios, que os impede de descartar informações irrelevantes do ambiente ao realizar uma tarefa. Isso os tornaria mais sensíveis às ilusões geométricas e, em particular, à ilusão de Müller-Lyer. Assim, eles estudaram esta ilusão em três grupos: pacientes esquizofrênicos, pacientes com enfermidades mentais diferentes da esquizofrenia e controles. Eles encontraram que os pacientes com esquizofrenia eram mais susceptíveis à ilusão (*i.e.*, a porcentagem de erros no julgamento do comprimento das linhas era maior) que os outros dois grupos. Kantrovitz *et al.*, (2009) testaram a ilusão de Müller-Lyer em um grupo de pacientes esquizofrênicos com uma média $17,3 \pm 1,4$ anos de enfermidade. Neste estudo, também encontraram uma sensibilidade aumentada à ilusão para os pacientes esquizofrênicos em comparação com os controles. As diferenças observadas com os resultados obtidos no presente trabalho podem dever-se a que, nos estudos anteriores (Weckowicz e Witney, 1960; Kantrovitz *et al.*, 2009), o teste foi realizado em um grupo de pacientes crônicos. Como já foi discutido previamente, o modelo farmacológico de esquizofrenia gerado pela administração de MK-801 parece ter características fisiológicas e sintomáticas similares aos pacientes incipientes ou prodrômicos da enfermidade.

Além de reproduzir alguns dos sintomas esperados na fase prodrômica de esquizofrenia, o presente modelo permite um estudo longitudinal do desempenho dos sujeitos no teste da ilusão de Müller-Lyer, já que cada um dos animais passou por todas as fases do teste. Assim, a comparação realizada é do desempenho do sujeito antes e depois da administração do fármaco. O trabalho de Parnas *et al.*, (2001) permitiu encontrar uma diferença no desempenho dos sujeitos nas diferentes fases da enfermidade, mas fazendo comparações entre grupos de pacientes. Outros modelos farmacológicos que apresentem semelhanças com outras fases da enfermidade podem ser utilizados para realizar o teste e comparar o desempenho dos sujeitos também de modo longitudinal. Segundo Howes *et al.*, (2012), o aumento na capacidade de sintetizar dopamina está associado com uma maior severidade dos sintomas apresentados. Eles encontraram que a concentração de dopamina está elevada na fase prodrômica da esquizofrenia, e aumenta com o desenvolvimento da enfermidade. Portanto, um modelo farmacológico que modele as etapas posteriores do desenvolvimento da esquizofrenia pode ser gerado utilizando agonistas da dopamina (*i.e.* a anfetamina). Assim, o uso de uma série de modelos farmacológicos da esquizofrenia pode permitir o estudo da ilusão de Müller-Lyer em diferentes fases da enfermidade.

A dose de MK-801 foi menor do que as utilizadas em alguns estudos prévios com macacos (Wang *et al.*, 2013; Tsukada *et al.*, 2005a e b; Harder *et al.*, 1998; Saletti *et al.*, 2015), já que em doses maiores os sujeitos apresentavam ataxia, o que impedia a execução da tarefa no monitor. Entretanto, já foram realizados testes cognitivos com macacos utilizando doses menores de MK-801 (Harder e Ridley, 2000; Buffalo *et al.*, 1994; Ogura e Aigner, 1993) às utilizadas no presente trabalho. Futuros estudos poderiam visar determinar uma dose melhor baseado em uma curva dose-resposta do MK-801 para os macacos-prego, e um estudo comportamental dos sujeitos que estude a geração dos sintomas esperados em um modelo farmacológico de esquizofrenia, mas sem ataxia como efeito secundário da administração do fármaco.

Outra vantagem deste modelo é que permite a comparação do desempenho dos sujeitos antes e depois da administração do MK-801. Essa característica permite a comparação do desempenho do sujeito com veículo, sob o efeito do MK-801 e após a administração de um fármaco antipsicótico. Propõe-se que depois da administração do antipsicótico, o desempenho do sujeito na ilusão de Müller-Lyer seria similar ao desempenho no veículo. Portanto, esse modelo também pode ser utilizado como um método de rastreamento em primatas não-humanos de novas substâncias antipsicóticas.

O mesmo modelo desenvolvido poderia ser utilizado no estudo da síndrome autista, já que foi estudado que a susceptibilidade à ilusão de Müller-Lyer diminui em função do aumento dos traços autísticos (Chouinard *et al.*, 2013). Assim, substâncias que induzem sintomas similares aos transtornos do espectro autista podem ser utilizadas para testar a ilusão e para rastrear possíveis fármacos que ajudem no tratamento da doença.

5. CONCLUSÕES

Os resultados do presente trabalho indicam, primeiramente, que os macacos-prego são susceptíveis à ilusão de Müller-Lyer, corroborando trabalhos prévios do nosso grupo (Suganuma *et al.*, 2007). A determinação de um PIS com setas maior do que o PIS sem setas ilustra como o julgamento do comprimento das linhas foi afetado pelas pistas contextuais (*i.e.*, setas convergentes e divergentes). Como já foi determinado em estudos prévios, os pacientes esquizofrênicos apresentam uma sensibilidade alterada à ilusão de Müller-Lyer, portanto, a conclusão de que o macaco-prego é sensível a esta ilusão permite o posterior estudo da alteração desta sensibilidade em um modelo farmacológico de esquizofrenia utilizando primatas não humanos como sujeitos experimentais.

O seguinte passo deste trabalho foi a utilização do modelo proposto acima, mediante a administração de MK-801. Assim, foi demonstrado que a administração deste fármaco gera um aumento na quantidade de respostas corretas nos sujeitos, comparado com o desempenho deles nas fases de veículo e pós-teste. Estudos prévios realizados em humanos indicam que, na fase prodrômica da enfermidade, os pacientes esquizofrênicos apresentam um aumento no número de respostas corretas no teste da ilusão. Portanto, o modelo de esquizofrenia gerado pela administração do fármaco MK-801 parece ter um efeito de tipo prodrômico nos sujeitos. O aumento da liberação de glutamato provocada pela administração de antagonistas do receptor glutamatérgico de tipo NMDA corroboraria essa hipótese, já que foi encontrado uma concentração maior do neurotransmissor glutamato nos pacientes em fase prodrômica do que nos pacientes crônicos estabilizados.

Um aspecto relevante deste estudo foi o desenvolvimento do programa computacional que permite o treino dos sujeitos, a determinação dos PIS próprios de cada um dos animais e a aplicação do teste. Ademais, foi criado um protocolo experimental para a investigação da alteração da

percepção da ilusão de Müller-Lyer no modelo farmacológico de esquizofrenia. Este mesmo protocolo permite a utilização do modelo como um método de rastreamento de novos fármacos antipsicóticos em primatas não-humanos, estudando as variações no desempenho dos sujeitos ao administrar MK-801 e depois da administração dos antipsicóticos. O mesmo protocolo experimental desenvolvido neste trabalho pode ser utilizado em modelos farmacológicos de diferentes enfermidades que apresentam sensibilidade alterada à ilusão de Müller-Lyer, como pode ser o autismo. Neste caso, também permitiria o rastreamento de possíveis fármacos que ajudem a mitigar os sintomas presentes nesta enfermidade.

6. REFERÊNCIAS

Adams B, Moghaddam B. Corticolimbic dopamine neurotransmission is temporally dissociated from the cognitive and locomotor effects of phencyclidine. *J Neurosci*. 1998; 18: 5545-5554.

Adell A, Jiménez-Sánchez L, López-Gil X, Romón T. Is the Acute NMDA Receptor Hypofunction a Valid Model of Schizophrenia? *Schizophr Bull*, 2012; 38:9–14.

Albanese A, Altavista MC, Rossi P. Organization of Central Nervous System Dopaminergic Pathways. *J Neural Transm*, 1986; 22: 3-17

Allman J. 1977. Evolution of the visual system in the early primates. In: *Progress in Psychobiology and Physiological Psychology* (eds. J. M. Sprague and A. N. Epstein), vol. 7, pp. 1–53. Academic Press.

Almeida NF, Mari JJ, Coutinho ESF, França JF, Fernandes JG, Andreoli SB. Estudo multicêntrico de morbidade psiquiátrica em áreas urbanas brasileiras (Brasília, São Paulo, Porto Alegre). *Rev ABP-APAL*, 1992; 16:93-104.

Andreasen N, Ban TA, Freeman AM, Gottfries CG, Levy R, Pinchot P, Poldinger W. Positive and negative symptoms: historical and conceptual aspects. *Modern problems in pharmacopsychiatry*, 1990, pp. 1, S Karger, Basel.

Armstrong DM. *La percepción y el mundo físico*. Ed. Tecnos, Madrid. 1966. 235p.

Balu DT, Coyle JT. The NMDA receptor 'glycine modulatory site' in schizophrenia: D-serine, glycine, and beyond. *Curr Opin Pharm*, 2015; 20:109–115.

Barnes GR, Asselman PT. The mechanism of prediction in human smooth pursuit eye movements. *J Physiol.* 1991; 439:439-461.

Barton RA. Visual specialization and brain evolution in primates. *Proc Biol Soc.* 1998; 265:1933–1937.

Beedie SA, Benson PJ, St Clair DM. Atypical scanpaths in schizophrenia: evidence of a traitor state-dependent phenomenon? *J Psych & Neuroscience*, 2011; 36: 150–164.

Benar E, Samuel D. Visual Illusions in the baboons (*Papio Anubis*). *Animal learning and Behavior*, 1982; 10 (1): 115-119.

Bennet JP, Enna SJ, Bylund DB, Gillin JC, Wyatt RJ. Neurotransmitter receptors in frontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, 1979; 36, 927-934.

Benson PJ, Beedie SA, Shephard E, Giegling I, Rujescu D, *et al*. Simple viewing tests can detect eye movement abnormalities that distinguish schizophrenia cases from controls with exceptional accuracy. *Biol Psychiatr*, 2012; 72: 716–724.

Bey T, Patel A. Phencyclidine Intoxication and Adverse Effects: A Clinical and Pharmacological Review of an Illicit Drug. *Cal J Emergency Med*, 2007; 8: 9-14.

Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol.* 2001; 134: 845–852.

Blasdel G, Obermayer K, Kiorpes L. Organization of ocular dominance and orientation columns in the striate cortex of neonatal macaque monkeys. *Visual Neuroscience*, 1995; 12: 589–603.

Braus DF, Weber-Fahr W, Tost H, Ruf M, Henn FA. Sensory information processing in neuroleptic naive first episode schizophrenic patients: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 2002; 59: 696-701.

Breier A, Adler CM, Weisenfeld N, Su TP, Elman I, Picken L, Malhotra AK, Pickar D. Effects of NMDA antagonism on striatal dopamine release in healthy subjects: application of a novel PET approach. *Synapse*, 1998; 29:142–147.

Brenner CA, Wilt MA, Lysaker PH, Koyfman A, O'Donnel BF. Psychometrically matched visual processing task in schizophrenia spectrum disorders. *J Abnorm Psychol*, 2003; 112:28-37.

Brigell M, Uhlarik J, Goldhorn P. Contextual influences on judgements of linear extent. *J Exp Psychol.: Human Perception & Performance*, 1977; 3: 105-118.

Brosvic GM, Dihoff RE, Fama J. Age-relates susceptibility to the Müller-Lyer and the horizontal-vertical illusions. *Perceptual and Motor Skills*, 2002; 94: 229-234.

Bubeníková-Valesová V, Horáčěk J, Vrajová M, Höschl C. Models of schizophrenia in humans and animals based on inhibition of NMDA Receptors. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2008; 32: 1014–1023.

Buffalo EA, Gillam MP, Alleni RR, Paule MG. Acute Behavioral Effects of MK-801 in Rhesus Monkeys: Assessment Using an Operant Test Battery. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1994; 48(4): 935-940.

Butler PD, Javitt DC. Early-stage visual processing deficits in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, 2005; 18: 151-157.

Butler PD, Martiez A, Foxe JJ, Kim D, Zemon V, Silipo G, Mahoney J, Shpaner M, Jalbrzikowski M, Javitt DC. Subcortical visual dysfunction in schizophrenia drives secondary cortical impairments. *Brain*, 2007; 130: 417-430

Caine SB, Geyer MA, Swerdlow NR. Carbachol infusion into the dentate gyrus disrupts sensorimotor gating of startle in the rat. *Psychopharmacology*. 1991; 105: 347–354.

Caine SB, Geyer MA, Swerdlow NR. Hippocampal modulation of acoustic startle and prepulse inhibition in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*, 1992; 43: 1201–1208.

Campbell FW, Robson JG. Application of Fourier analysis to the visibility of gratings. *J. Phys.*, 1968; 197: 551-566.

Carlsson A, Lindquist L. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 1963; 20:140-145.

Chen CM, Lakatos P, Shah AS, Mehta AD, Givre SJ, *et al.* Functional anatomy and interaction of fast and slow visual pathways in macaque monkeys. *Cereb Cortex*. 2007; 17: 1561–69.

Chiang CA. A new theory to explain geometrical illusions by crossing lines. *Percept Psychophys* 1968; 3: 174-176.

Chouinard PA, Noulty WA, Sperandio I, Landry O. Global processing during the Müller-Lyer illusion is distinctively affected by the degree of autistic traits in the typical population. *Exp Brain Res*, 2013; 230: 219–231.

Cohen JD, Servan-Schreiber D. Context, cortex, and dopamine: a connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia [review]. *Psychol Rev*. 1992; 99:45-77

Cowan, N. Attention and Memory: An Integrated Framework. New York: Oxford Univ. Press; 1995.

Cox MD, Leventhal DB. A multivariate analysis and modification of preattentive, perceptual dysfunction in schizophrenia. *J Nerv Mental Dis*, 1978; 166:709-718.

Coyle JT. The glutamatergic dysfunction hypothesis for schizophrenia. *Harvard Review of Psychiatry*, 1996; 3:241-253.

Crippa JAS, Zuardi AW, Hallak JEC. Therapeutical use of the cannabinoids in psychiatry. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2010; 32:56-65.

Cristino L, De Petrocellis L, Pryce G, Baker D, Guglielmotti V, Di Marzo V. Immunohistochemical localization of cannabinoid type 1 and vanilloid transient receptor potential vanilloid type 1 receptors in the mouse brain. *Neuroscience*, 2006; 139: 1405-1415.

Crosland HR *et al*. Intelligence and susceptibility to the Muller-Lyer illusion. *J. Exp. Psycho.*, 1927; 10: 40-51.

Culm KE, Hammer Jr RP. Recovery of sensorimotor gating without G protein adaptation after repeated D2-like dopamine receptor agonist treatment in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 487–94.

Dawson JLM, Young BM, Choi PPC. Developmental Influences on Geometric Illusion Susceptibility among Hong Kong Chinese Children. *J Cross-Cultural Psychology*, 1973; 4: 49-74.

Dawson ME, Hazlett EA, Filion DL, Nuechterlein KH. Attention and schizophrenia: Impaired modulation of the startle reflex. *J Abnorm Psychol*, 1993; 102: 633-641.

De Waal FBM, Berger ML. Payment for labor in monkeys: Capuchins will voluntarily shape with other monkeys that helped to secure them. *Nature*, 2000; 404:563.

Dominy NJ, Ross CF, Smith TD. 2004. Evolution of the special senses in primates: Past, present, and future. *Anat. Rec.* 281, 1078–1082.

Doniger GM, Silipo G, Rabinowicz EF, Snodgrass JG, Javitt DC. Impaired sensory processing as a basis for object-recognition deficits in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2001; 158: 1818–26.

Dragoi V, Lockhead GR. Context-Dependent Changes in Visual Sensitivity Induced by Muller-Lyer Stimuli. *Vision Research*, 1999; 39: 1657-1670.

Egelman DM. Visual Illusions and neurobiology. *Nature*, 2001; 920-926.

Enomoto T, Tse MT, Floresco SB. Reducing prefrontal gamma-aminobutyric acid activity induces cognitive, behavioral, and dopaminergic abnormalities that resemble schizophrenia. *Biol Psys*, 2011; 69:432–441.

Farde L, Nordstrom AL, Wiesael FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:538-44.

Festinger L, White CW, Allyn MR. Eye movements and decrement in the Müller-Lyer illusion. *Percept. Psychophys*, 1968; 3: 376-382.

Fitzpatrick D. The functional organization of local circuits in visual cortex: insights from the study of tree shrew striate cortex. *Cerebral Cortex*, 1996; 6: 329–341.

Fragaszy DM, Visalberghi E, Fedigan LM. The complete capuchin: the biology of the genus *Cebus*. 1a ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2004; pp. 339.

France CP, Woods JH, Ornstein P. The competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonist CGS 19755 attenuates the rate-decreasing effects of NMDA in rhesus monkeys without producing ketamine-like discriminative stimulus effects. *European Journal of Pharmacology*, 1989; 159: 133-139.

Frith CD. The role of the prefrontal cortex in self-consciousness: the case of auditory hallucinations. *Phil Trans R Soc Lond B*, 1996; 351:1505-1512.

Frith CD, Dolan RJ. Brain mechanisms associated with top-down processes in perception. *Phil Trans R Soc Lond B*, 1997; 352: 1221-1230.

Frith CD, Done DJ. Experiences of alien control in schizophrenia reflect a disorder in the central monitoring of action, *Psychol Med*, 1989; 19: 359-363.

Gardner DM, Baldessarini RJ & Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *Canadian Medical Association Journal*, 2005; 172: 1703-1711.

Ginsburg A (1978) Visual Information Processing Based on Spatial Filters Constrained by Biological Data. Ph.D. thesis, Aerospace Medical Research.

Goldman-Rakic PS. Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsych Clinical Neurosciences*, 1994; 6: 348-357.

Gregory RL. *Eye and Brain: The psychology of seeing*. New York; McGraw Hill, 1974.

Gregory RL. Distortion of visual space as inappropriate constancy scaling. *Nature*, 1963; 199:678-680.

Grosf DH, Shapley RM, Hawken MJ. Macaque V1 neurons can signal 'illusory' contours. *Nature*, 1993; 365: 550–552.

Gururajan A, Taylor DA, Malone DT. Effect of cannabidiol in a MK-801-rodent model of aspects of Schizophrenia. *Behavioral Brain Research*, 2011; 222:299-308.

Harder JA, Aboobaker AA, Hodgetts TC, Ridley RM. Learning impairments induced by glutamate blockade using dizocilpine (MK-801) in monkeys. *British Journal of Pharmacology*, 1998; 125: 1013-1018.

Harder JA, Ridley RM. The 5-HT1A antagonist, WAY 100 635, alleviates cognitive impairments induced by dizocilpine (MK-801) in monkeys. *Neuropharmacology*, 2000; 39: 547–552

Hartmann GW, Friche A. Differential susceptibility of children and adults to standard illusions. *J. Genet. Psycho.*, 1933; 42: 493-498.

Hering E. Zur Erklärung der Farbenblindheit aus der Theorie der Gegenfarben. *Lotos, Jb. für Naturwiss*, 1880; 1: 76- 107

Hermann L. Eine Erscheinung simultanen Contrastes. *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie*, 1870; 3: 13–15

Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *J. Neurosci.*, 2007; 27: 11496–11500.

Howes OD, Fusar-Poli P, Bloomfield M, Selvaraj S, McGuire P. From the prodrome to chronic schizophrenia: the neurobiology underlying psychotic symptoms and cognitive impairments. *Curr Pharm Des.* 2012; 18(4): 459–465.

Isbell L. Snakes as agents of evolutionary change in primate brains. *J Hum Evol.* 2006; 51:1–35.

Ito M, Komatsu H. Representation of Angles Embedded within Contour Stimuli in Area V2 of Macaque Monkeys. *J Neuroscience*, 2004; 24(13): 3313–3324.

Javitt DC. Sensory Processing in Schizophrenia: Neither Simple nor Intact. *Schizophrenia Bulletin*, 2009a; 35 (6): 1059–1064

Javitt DC. When Doors of Perception Close: Bottom-up Models of Disrupted Cognition in Schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol.* 2009b; 5: 249–275.

Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 1991; 148:1301–1308.

Janson CH, Boinski S. Morphological and behavioral adaptations for foraging in generalist primates: the case of cebines. *Animal Journal of physician and Anthropology*, 1992, 88: 483-498.

Jenner P, Sheehy M, Marsden CD. NA and 5-HT modulation of brain dopamine function: implications for the treatment of Parkinson's disease. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1983; 15 (sup. 2), 277s-289s

Jerison H. *Evolution of brain and intelligence*, New York, Academic Press, 1973.

Jones CA, Watson DJG e Fone KCF. Review: Animal Models of Schizophrenia. *British Journal of Pharmacology*, 2011; 164: 1162–1194

Kanizsa G. Subjective contours. *Sci. Am.*, 1976; 234: 48–52.

Kantrowitz JT, Butler PD, Schechter I, Silipo G, Javitt DC. Seeing the World Dimly: The Impact of Early Visual Deficits on Visual Experience in Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2009; 35(6): 1085–1094.

Kapur S, Remington G. Atypical Antipsychotics: New Directions and New Challenges in the Treatment of Schizophrenia. *Annu. Rev. Med.* 2001; 52: 503-517.

Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157:514-20.

Kegeles LS, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Rodenhiser-Hill J, Mann JJ, Van Heertum RL, Cooper T, Carlsson A, Laruelle M. Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2000; 48:627–640.

King FA, Yarbrough CJ, Anderson DC, Gordon TP, Gould KG. Primates. *Science*, 1988; 240: 1475-1482.

Kim D, Wylie G, Pasternak R, Butler PD, Javitt DC. Magnocellular contributions to impaired motion processing in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006; 82: 1–8.

Kline NS, Li CH, Lehmann HE, Lajtha A, Laski E, Cooper T. Beta-endorphin-induced changes in schizophrenic and depressed patients. *Archives of General Psychiatry*, 1977; 34:111-113.

Koch M. The neurobiology of startle. *Prog Neurobiol.*, 1999; 59: 107–128.

Kochhar A, Zivin JA, Mazarrella V. Pharmacologic studies of the neuroprotective actions of a glutamate antagonist in ischemia. *J. Neurotrauma*, 1991; 8: 175–186.

Kojima T, Matsushima E, Ohta K, Toru M, Han YH, *et al.* Stability of exploratory eye movements as a marker of schizophrenia—a who multi-center study. World Health Organization. *Schizophr Res*, 2001; 52: 203–213.

Kravariti E, Dixon T, Frith C, Murray R, McGuire P. Association of symptoms and executive function in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*, 2005; 74: 221–231.

Kwon YH, Nelson SB, Toth LJ, Sur M. Effect of stimulus contrast and size on NMDA receptor activity in cat lateral geniculate nucleus. *J Neurophysiol*. 1992; 68:182-196.

Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers MBJ, Charney DS. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Archives of General Psychiatry*, 1994; 51:199–214

Kveraga K, Boshyan J, Bar M. Magnocellular projections as the trigger of top-down facilitation in recognition. *J Neurosci*. 2007; 27: 13232–40.

Lahti AC, Koffel B, LaPorte D, Tamminga CA. Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 1995; 13: 9–19.

Lahti AC, Reid MA. Commentary: Is there Evidence for Neurotoxicity in the Prodromal and Early Stages of Schizophrenia? *Neuropsychopharmacology*, 2011; 36: 1779–1780.

Lee TS, Nguyen M. Dynamics of subjective contour formation in the early visual cortex. *Proc. Natl Acad. Sci.*, 2001; 98: 1907–1911.

Letourneau JE. The Oppel-Kundt and the Müller-Lyer illusions among schizophrenics. *Percept Mot Skills* 1974; 29:775-778.

Lewis DA, Lieberman JA. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. *Neuron*, 2000; 28:325-334.

Livingstone M, Hubel D. Segregation of form, color, movement and depth: anatomy, physiology and perception. *Science*, 1988; 240: 740-749.

Long LE, Malone DT, Taylor DA. Cannabidiol reverses MK-801- induced disruption of prepulse inhibition in mice. *Neuropsychopharmacology*, 2006; 31:795-803.

Lutkenhoff ES, van Erp TG, Thomas MA, Therman S, Manninen M, Huttunen MO, *et al.* Proton MRS in twin pairs discordant for schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2008; 15: 308–318.

Mansbach RS, Geyer MA. Effects of phencyclidine and phencyclidine biologs on sensorimotor gating in the rat. *Neuropsychopharmacology* 1989; 2: 299–308.

Mansbach RS, Geyer MA, Braff DL. Dopaminergic stimulation disrupts sensorimotor gating in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1988; 94: 507–14.

Marcote ER, Pearson DM, Srivastava LK. Animal models of schizophrenia: A critical review. *Journal of Psychiatry and neuroscience* 2001; 26(5):395-410.

Martin PR, White AJR, Goodchild AK, Wilder HD, Sefton AE. Evidence that blue-on cells are part of the third geniculocortical pathway in primates. *European J Neurosci*, 1997; 9: 1536—1541.

McCarley JS, Kramer AF, DiGirolamo GJ. Differential effects of the Müller-Lyer illusion on reflexive and voluntary saccades. *J Vision*, 2003; 3: 751-760

McGrath J, Murray RM. Risk factors for schizophrenia: from conception to birth. In: Hirsch S, Weinberger D, eds. *Schizophrenia*. Oxford, UK: Blackwell, 1995; 187-205.

Messias E, Chen CY, Eaton WW. Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths. *Psychiatr Clin North Am* 2007; 30(3): 323–338

Miller D. Creating visual stories and illusions around the retinal image. *The wisdom of the eye*, 2000; 103-132.

Miyashita Y, Hayashi T. Neural representation of visual objects: encoding and top-down activation. *Curr Opin Psychiatry*, 2000; 10:187-194.

Mlakar J, Jeusterle J, Frith CD. Central “monitoring” deficiency and schizophrenic symptoms. *Psychol Med*, 1994; 24:557-564

Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci* 1997; 17: 2921-7.

Moreira FA, Guimarães FS. Cannabidiol inhibits the hyperlocomotion induced by psychotomimetic drugs in mice. *Eur J Pharm*, 2005; 512:199-205.

Mountcastle, VB. *The View from Within: Pathways to the Study of Perception*. *John Hopkins Med J.*, 1975; 136: 109-131.

Müller-Lyer FC. Zur Lehre von den optischen Tauschungen über Kontrast und Konfluxion. *Zeitschr. Psychol.*, 1896; 9: 1-16.

Must A, Janka Z, Benedek G, Kéri S. Reduced facilitation effect of collinear flankers on contrast detection reveals impaired lateral connectivity in the visual cortex of schizophrenia patients. *Neurosci Lett*, 2004; 357: 131-134.

Ochoa S, Usall J, Villalta-Gil V, Vilaplana M, Márquez M, Valdelomar M, Haro JM. Influence of age at onset on social functioning in outpatients with schizophrenia. *Eur J Psychiat*, 2006; 20 (3): 157-163.

Ogura H, Aigner TG. MK-801 Impairs Recognition Memory in Rhesus Monkeys: Comparison with Cholinergic Drugs. *J Pharm Exp Therapeutics*, 1993; 266(1): 60-64.

Ohouha DC, Hyde TM, Kleinman JE. The role of serotonin in schizophrenia: an overview of the nomenclature, distribution and alterations of serotonin receptors in the central nervous system. *Psychopharmacology*, 1993; 112, S5-S15

Olney JW, Labruyere J, Wang G, Wozniak DF, Price MT, Sesma MA. NMDA antagonist neurotoxicity: mechanism and prevention. *Science*, 1991; 254: 1515–1518.

Parnas J, Vianin P, Saebye D, Jansson L, Volmer-Larsen A, Bovet P. Visual binding abilities in the initial and advanced stages of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103: 171-180.

Perala J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsa E, Pirkola S, Partonen T, Tuulio-Henriksson A, Hintikka J, Kieseppa T *et al.*: Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 2007, 64:19-28.

Pepperberg IM, Vicinay J, Cavanagh P. Processing of the Müller-Lyer illusion by a Grey parrot (*Psittacus erithacus*). *Perception*, 2008; 37: 765-781.

Perkovic NM, Strac SD, Erjavec NG, Uzun S, Podobnik J, Kozumplik O, Vlatkovic S, Pivac N. Monoamine oxidase and agitation in psychiatric patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016.

Pessoa VF, Monge-Fuentes V, Simon CY, Suganuma E, Henrique Tavares MC. The Müller-Lyer illusion as a tool for schizophrenia screening. *Reviews in Neuroscience*, 2008; 19: 91-100.

Pillowsky LS, Bressan RA, Stone JM. First in vivo evidence of an NMDA receptor deficit in medication-free schizophrenic patients. *Molecular psychiatry*, 2006; 11:118-119.

Pillowsky LS, Costa DC, Ell PJ, *et al.* Clozapine, single photon emission tomography and the D2 dopamine receptor blockade hypothesis of schizophrenia. *Lancet*, 1992; 340: 199-202.

Porac C, Coren S. Life-Span Age Trends in the Perception of the Müller-Lyer - Additional Evidence for the Existence of two Illusions. *Canadian Journal of Psychology Revue Canadienne De Psychologie*, 1981; 35(1): 58-62.

Powell CM, Miyakawa T. Schizophrenia-relevant behavioral testing in rodent models: a uniquely human disorder? *Biol Psychiatry*, 2006; 59: 1198–1207.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Pharmacology*. 5a ed. Loanhead: Churchill Livingstone, 2003; pp.797.

Reid MA, Stoeckel LE, White DM, Avsar KB, Bolding MS, Akella NS, Knowlton RC, den Hollander JA, Lahti AC. Assessments of Function and Biochemistry of the Anterior Cingulate Cortex in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2010; 68(7): 625–633.

Remington G. Understanding antipsychotic “atypicality”: a clinical and pharmacological moving target. *J Psychiatry Neurosci* 2003; 28:275-84.

Robinson JO. *The Psychology of visual illusions*. Dover Publications, New York, 1998; 220p.

Rosenkrantz H, Fleischman RW, Grant RJ. Toxicity of short-term administration of cannabinoids to rhesus monkeys, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1981; 58 (1): 118-131.

Roth BL, Meltzer HY. The role of serotonin in schizophrenia. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press. 1995; 1215-27.

Runga JP, Carlssona A, Markinhuhtab KR, Carlssona ML. (+)-MK-801 induced social withdrawal in rats; a model for negative symptoms of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2005; 9 (5): 827–832.

Sadza KJ, Weert CMM. Influence of color and luminance on the Müller-Lyer illusion. *Perception & Psychophysics*, 1984; 35(3): 214-220.

Saletti PG, Maior RS, Hori E, Nishijo H, Tomaz C. Sensorimotor gating impairments induced by MK-801 treatment may be reduced by tolerance effect and by familiarization in monkeys. *Front. Pharmacol*, 2015; 6:204.

Schneider F, Gur RC, Koch K, Backes V, Amunts K, *et al.* Impairment in the specificity of emotion processing in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2006; 163: 442–47.

Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Berning J, Maier W, Klosterkötter J. Basic symptoms and ultrahigh risk criteria: symptom development in the initial prodromal state. *Schizophr. Bull.*, 2010; 36: 182–191.

Schwabe K, Brosda J, Wegener N, Koch M. Clozapine enhances disruption of prepulse inhibition after sub-chronic dizocilpine- or phencyclidine-treatment in Wistar rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; 80: 213–9.

Seibt KJ, Piato AL, Oliveira RL, Capiotti KM, Vianna MR, Bonan CD. Antipsychotic drugs reverse MK-801-induced cognitive and social interaction deficits in zebrafish (*Danio rerio*). *Behav Brain Research*, 2011; 224:135-139.

Silverman J. Scanning-control mechanism and "cognitive filtering" in paranoid and nonparanoid schizophrenia. *J Cons Psych*, 1964; 28: 385-393.

Sinverstein SM, Berten S, Essex B, Kovacs I, Susmara T, Little, DM. An fMRI examination of visual integration in schizophrenia. *Journal of Integrative Neuroscience*, 2009; 8(2): 175–202

Shapley R, Perry VH. Cat and monkey retinalganglion cells and their visual functional roles. *Trends in Neurosciences*, 1986; 9: 229-235.

Sovrano VA, da Pos O, Albertazzi L. The Müller-Lyer illusion in the teleost fish *Xenotoca eiseni*. *Anim Cogn*, 2016; 19(1):123-132.

Stahl SM. *Psicofarmacologia*. Ed. Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, 2000; pp.608.

Stoet G, Snyder LH. Effects of the NMDA antagonist ketamine on task switching performance: evidence for specific impairments of executive controls. *Neuropsychopharmacology*, 2006; 31: 1675–1681.

Suganuma E, Pessoa VF, Monge-Fuentes V, Magalhães Castro B, Henrique Tavares MC. Perception of the Müller-Lyer illusion in capuchin monkeys. *Behav Brain Research*, 2007; 182: 67-72.

Sutherland NS. Figural after-effects and apparent size. *Q. J. Psychol.*, 1961; 8: 222–228.

Suhara T, Okauchi T, Sudo Y, Takano A, Kawabe K, Maeda J, *et al*. Clozapine can induce high dopamine D(2) receptor occupancy in vivo. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 160:107-12.

Swerdlow NR, Caine SB, Braff DL, Geyer MA. Neural substrates of sensorimotor gating of the startle reflex: preclinical findings and their implications. *J Psychopharmacol*, 1992; 6: 176–190

Swerdlow NR, Geyer MA, Braff DL. Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology*, 2001; 156: 194–215

Tam WCC, Sewell KW, Deng HC. Information processing in schizophrenia and bipolar disorder: a discriminating analysis. *J Nerv Ment Dis*, 1998; 186: 597-603.

Tavares MCH, Tomaz C. Working memory in capuchin monkeys (*Cebus apella*). *Behav Brain Research*, 2001; 131:131-137.

Theberge J, Al-Semaan Y, Williamson PC, Menon RS, Neufeld RW, Rajakumar N, *et al.* Glutamate and glutamine in the anterior cingulate and thalamus of medicated patients with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects measured with 4.0-T proton MRS. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 2231– 2233.

Tollefson GD, Beasley CM, Tran PV, Street JS, Krueger A, Tamura RN, *et al.* Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 457-65.

Tsukada H, Nishiyama S, Fukumoto D, Sato K, Kakiuchi T, Domino EF. Chronic NMDA Antagonism Impairs Working Memory, Decreases Extracellular Dopamine, and Increases D1 Receptor Binding in Prefrontal Cortex of Conscious Monkeys. *Neuropsychopharmacology*, 2005*a*; 30: 1861–1869.

Tsukada H, Miyasato K, Nishiyama S, Fukumoto D, Kakiuchi T, Domino EF. Nicotine Normalizes Increased Prefrontal Cortical Dopamine D1 Receptor Binding and Decreased Working Memory Performance Produced by Repeated Pretreatment with MK-801: A PET Study in Conscious Monkeys. *Neuropsychopharmacology*, 2005*b*; 30: 2144–2153.

Visalberghi E, Limongelli L. Lack of comprehension of cause-effect relations in tool-using capuchin monkey (*Cebus apella*). *J Comp Psych*, 1994; 108:15-22.

Volawka LG, Davis LG, Ehrlich YH. Endorphins, Dopamine and Schizophrenia. *Schizop Bull*, 1979; 5(2): 227—239.

Von der Heydt R, Peterhans E, Baumgartner G. Illusory contours and cortical neuron responses. *Science*, 1984; 224: 1260–1262.

Von Helmholtz, H. *Handbuch der Physiologischen Optik*. Voss, Hamburg, 1867.

Wagemaker H, Cade R. The use of hemodialysis in chronic schizophrenia. *American journal of Psychiatry*, 1977; 134:684-685.

Walker EH. A mathematical theory of optical illusions and figural aftereffects. *Percept Psychophys*, 1973; 13: 467-486.

Walters SA. A Genetic Study of Geometrical-Optical Illusions. *Genet Psychol monogr*, 1942; 25: 101-155.

Wang JH, Chena YM, Carlsonb S, Hua XT, Maa YY. Interactive effects of morphine and scopolamine, MK-801, propranolol on spatial working memory in rhesus monkeys. *Neuroscience Letters*, 2012; 523: 119– 124.

Wapner SH, Werner, Comalli PW. Perception of Part-Whole Relationship in Middle and Old Age. *Journal of Gerontology*, 1960; 15: 412-416.

Warden CJ, Baar J. The Müller-Lyer illusion in the ring dove, *Turtur risorius*. *J Comparative Psychology*, 1929; 9: 275-292.

Weckowicz TE, Blewett DB. Size constancy and abstract thinking in schizophrenic patients. *J Ment Sci.*, 1959 Oct; 105: 909-34.

Weckowicz TE, Witney GT. The Müller-Lyer Illusion in Schizophrenic Patients. *BJP*, 1960; 106: 1002-1007.

Weidner R, Fink GR. The neural mechanisms underlying the Müller-Lyer illusion and its visuospatial judgments. *Cereb Cortex*, 2007; 17: 878-884.

Weidner R, Boers F, Mathiak K, Dammers J, Fink GR. The temporal dynamics of the Müller-Lyer illusion. *Cerebral Cortex*, 2010; 20: 1586–1595.

Weinberger DR, Berman KF and Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1986; 43: 114–124.

Wheatstone C. Contributions to the Physiology of Vision. Part the First. On Some Remarkable, and Hitherto Unobserved, Phenomena of Binocular Vision. *Phil. Trans. Roy. Soc.*, 1838; 8: 371-394.

Whitaker PM, Crow TJ, Ferrier IN. Tritiated LSD binding in frontal cortex in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 1981; 38, 278-280.

White AJ, Wilder HD, Goodchild AK, Sefton AJ, Martin PR. Segregation of receptive field properties in the lateral geniculate nucleus of a New World monkey, the marmoset *Callithrix jacchus*. *J Neurophys*, 1998; 80: 2063—2076.

Winslow CN. Visual illusions in the chick. *Arch. Psychol.*, 1933; 153: 1–83.

Wohlwill JF. Developmental Studies of Perception. *Psychological Bulletin*, 1960; 57: 249-288.

Wolkin A, Barouche F, Wolf AP, *et al.* Dopamine blockade and clinical response: evidence for two biological subgroups of schizophrenia. *Am J Psych*, 1989; 146: 905-908.

Wood SJ, Yucel M, Wellard RM, Harrison BJ, Clarke K, Fornito A, *et al.* Evidence for neuronal dysfunction in the anterior cingulate of patients with schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study at 3 T. *Schizophr Res* 2007; 94: 328–331.

Wooley DW, Shaw E. A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1954; 40: 228-231.

Zuardi AW, Crippa JAS, Hallak JEC, Moreira FA, Guimarães FS. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2006; 39: 421-429.

7. APÊNDICES

7.1. APÊNDICE A

Fase 1	Fase 2	Fase 3 y Fase 4
105mm.bmp 92mm.bmp 79mm.bmp 66mm.bmp 52mm.bmp 39mm.bmp	105mm.bmp 92mm.bmp 79mm.bmp 66mm.bmp 52mm.bmp 39mm.bmp 26mm.bmp	SC95mm.bmp SC85mm.bmp SC40mm.bmp SC25mm.bmp SD95mm.bmp SD85mm.bmp SD40mm.bmp SD25mm.bmp
PIS com setas		PIS sem setas
SC92mm.bmp SC79mm.bmp SC73mm.bmp SC68mm.bmp SC66mm.bmp SC64mm.bmp SC62mm.bmp SC60mm.bmp SC58mm.bmp SC56mm.bmp SC54mm.bmp SC52mm.bmp SC50mm.bmp SC46mm.bmp SC44mm.bmp SC42mm.bmp SC40mm.bmp SC38mm.bmp SC36mm.bmp	SD92mm.bmp SD79mm.bmp SD73mm.bmp SD68mm.bmp SD66mm.bmp SD64mm.bmp SD62mm.bmp SD60mm.bmp SD58mm.bmp SD56mm.bmp SD54mm.bmp SD52mm.bmp SD50mm.bmp SD46mm.bmp SD44mm.bmp SD42mm.bmp SD40mm.bmp SD38mm.bmp SD36mm.bmp	105mm.bmp 100mm.bmp 97mm.bmp 95mm.bmp 92mm.bmp 88mm.bmp 86mm.bmp 84mm.bmp 79mm.bmp 76mm.bmp 74mm.bmp 66mm.bmp 63mm.bmp 52mm.bmp 39mm.bmp

Nesta tabela, as setas convergentes são denominadas SC e as setas divergentes, SD. Os números indicam o comprimento das linhas, em milímetros.

7.2. APÊNDICE B

Dia												
Sujeito												
N°												
Fase												
Sessão												
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												
16												
17												
18												
19												
20												
21												
22												
23												
24												
25												
...												
56												
57												
58												
59												
60												
Observações												

8. ANEXOS


Universidade de Brasília
Instituto de Ciências Biológicas
Comitê de Ética no Uso Animal

Brasília, 14 de agosto de 2014.


DECLARAÇÃO

Declaramos que o projeto intitulado "**DESENVOLVIMENTO DE UM MODELO DE RASTREAMENTO DE DROGAS ANTIPSICÓTICAS EM PRIMATAS NÃO-HUMANOS**", UnBDoC n.º 46077/2014, sob responsabilidade do Professor Rafael Plakoudi Souto Maior foi avaliado e aprovado pela Comissão de Ética no Uso Animal (CEUA) do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Brasília.


Msc. MV. José Luiz Jivago de Paula Rólio
Vice Coordenador da CEUA



*Este documento se restringe à avaliação ética do projeto supracitado e não substitui outras licenças e permissões que porventura se façam necessárias.