

**FUNDAÇÃO FACULDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE PORTO ALEGRE**  
**DISCIPLINA DE GENÉTICA E EVOLUÇÃO**

**ESQUIZOFRENIA**

André LF Silva\*

Giovani Z Gheno\*

Paulo RDC Aguiar\*

Renan Lopes\*

Márcio Souza\*\*

Elizabeth C Castro\*\*\*

Claudio OP Alexandre\*\*\*

\* acadêmicos da 4ª série da FFFCMPA;

\*\* monitor orientador da disciplina de Genética da FFFCMPA;

\*\*\* professores da disciplina de Genética da FFFCMPA.

Porto Alegre, Novembro de 2000.

## RESUMO

A esquizofrenia é uma perturbação psiquiátrica caracterizada pela presença de comportamento psicótico (dissociação entre pensamento e realidade) ou amplamente desorganizado, além de marcada disfunção social. A esquizofrenia afeta aproximadamente 1% da população mundial, considerando-se critérios estreitos para a definição dos casos contabilizados. Uma importante influência genética já está bem caracterizada na esquizofrenia, no entanto a natureza exata da transmissão genética ainda não está clara. As informações disponíveis são compatíveis com a hipótese de que, na maioria dos casos, o componente genético predisponente consiste de múltiplos genes agindo de forma aditiva, sendo que o genótipo predisponente à esquizofrenia só seria manifesto quando o número de genes e de fatores não-genéticos presentes for maior do que um número limiar. Esse trabalho apresenta uma revisão dos aspectos epidemiológicos, clínicos e, principalmente, genéticos envolvidos na gênese da esquizofrenia. Uma ampla revisão atualizada da literatura acerca de estudos de genética molecular na esquizofrenia é apresentada.

## INTRODUÇÃO

### *Histórico*

A descrição de deterioração nas funções cognitivas e na personalidade, bem como delírios de grandeza e paranóia, já existiam no século XV A.C. Durante a idade média, a observação e o tratamento da esquizofrenia diminuíram muito, sendo que a doença reemergiu como uma condição médica digna de estudo e tratamento a partir do século XVIII. A descrição dos sintomas atualmente conhecidos e aceitos como de esquizofrenia foram embasados nos estudos de Emil Kraepelin (*Dementia Praecox and Paraphrenia*), publicados em 1919, que descreviam a demência precoce e a psicose maníaco-depressiva. Na mesma época, Eugen Bleuler sugeriu o termo “esquizofrenia” (divisão da mente) para o transtorno caracterizado pela perda da associação entre os processos de pensamento e entre pensamento, emoção e comportamento, indicando o quatro sintomas primários (os quatro “A”s): associações anormais, comportamento e pensamento autistas, afeto anormal e ambivalência. Existem outros modelos para a conceituação da esquizofrenia que, embora seriamente debatidos no passado, atualmente são considerados demonstravelmente inválidos ou tão seriamente reducionistas a ponto de não explicarem as principais observações associadas com a doença. Formulações anteriores, tais como a teoria da reação social (que sustentava que a esquizofrenia era uma reação saudável a um mundo insano), não explicam os fatos centrais da doença, nem levam à intervenção efetiva. <sup>(1)</sup>

### *Conceito e Implicações*

A esquizofrenia é uma perturbação psiquiátrica caracterizada pela presença de comportamento psicótico (isto é, com dissociação entre pensamento e realidade) ou amplamente desorganizado, além de marcada disfunção social, por pelo menos 6 meses, sem associação com

transtornos do humor, uso de drogas ou condição médica geral que possa manifestar sintomas semelhantes (figura 1).<sup>(2,3)</sup>

As manifestações causadas pela esquizofrenia constituem o principal problema de saúde pública enfrentado pela psiquiatria e um grande problema social, à medida que o risco populacional é de cerca de 1%, que é aproximadamente a sua prevalência, não variando muito geograficamente e mantendo-se relativamente constante ao longo de várias décadas. O custo financeiro da esquizofrenia é calculado em bilhões de dólares por ano. Isso ocorre não só pelos gastos com cuidados médicos e sociais, mas principalmente pela incapacidade dos pacientes de prestarem sua plena contribuição à sociedade. No entanto, maior e incalculável é o custo do sofrimento humano do paciente, família e amigos.

O início dos sintomas ocorre geralmente nos primeiros anos da vida adulta e o transtorno deixa variados graus de prejuízo residual.<sup>(4)</sup> As pessoas com esquizofrenia freqüentemente têm seu progresso educacional perturbado, geralmente sendo incapazes de terminar a escolarização ou manter um trabalho por períodos prolongados. Seus relacionamentos interpessoais são negativamente alterados e suas auto-estimas são invariavelmente diminuídas. A maioria dos indivíduos com esquizofrenia não se casa e a maior parte mantém contatos sociais limitados. A expectativa de vida para essas pessoas é menor que para a população em geral, sendo o suicídio um importante fator, uma vez que 10% dos indivíduos com esquizofrenia o cometem em virtude da qualidade insuportável dos sintomas.<sup>(1,3)</sup>

### *Epidemiologia*

A esquizofrenia afeta aproximadamente 1% da população mundial, considerando-se critérios estreitos para a definição dos casos contabilizados. O número de pessoas afetadas aumenta acentuadamente se os transtornos do espectro da esquizofrenia são incluídos nas estimativas de

prevalência. Taxas aproximadas de prevalência durante a vida no que se refere a esses transtornos são as seguintes: transtorno da personalidade esquizotípica, 1 à 4%; transtorno esquizoafetivo, 0,7%; psicoses atípicas e transtorno delirante, 0,7%.<sup>(1)</sup>

No Brasil, a esquizofrenia é responsável pela ocupação de 30% dos leitos de instituições hospitalares e psiquiátricas (cerca de 100 mil leitos/dia), representando 15% de todas as primeiras consultas em ambulatório de psiquiatria no país. A prevalência total fica em torno de 1% da população brasileira, seguindo tendências mundiais.<sup>(5)</sup>

As manifestações da esquizofrenia são observadas em indivíduos em todas as sociedades e áreas geográficas examinadas até o momento. Embora dados comparáveis sejam difíceis de obter, a incidência e prevalência durante a vida são basicamente as mesmas em qualquer parte do mundo. Os números sobre a incidência provavelmente são similares em populações urbanas e rurais, mas a prevalência da esquizofrenia é mais alta entre populações urbanas e de menor poder sócio-econômico. A maior prevalência é geralmente atribuída ao fenômeno da decadência social, na qual pessoas afligidas ou vulneráveis tendem a perder seus empregos e posições sociais, mudando-se para os bolsões de pobreza e áreas decadentes das cidades.<sup>(1,2)</sup>

O melhor estudo epidemiológico foi feito nos Estados Unidos e chamado de Área de Captação Epidemiológica (ECA), patrocinado pelo *National Institute of Mental Health* (NIMH). Entrevistaram face a face 17.803 pessoas em várias cidades norte-americanas e mais 1.379 pessoas residentes em asilos, prisões e hospitais psiquiátricos. A inclusão de um grande número de idosos, negros, hispânicos e residentes rurais neste estudo, a distribuição geográfica da amostra e a inclusão de residentes em instituições sugerem fortemente que os dados obtidos oferecem as melhores estimativas disponíveis de taxas de transtornos mentais numa determinada população.

Embora mulheres fossem consideradas inicialmente como tendo taxas superiores de esquizofrenia que os homens<sup>(6)</sup> foi descoberto que seu estado sócio-econômico (ESE) inferior e

maior frequência de separação e divórcio, fatores independentemente correlacionados com prevalência superior de esquizofrenia, explicavam este diferencial. Similarmente, as taxas aparentemente superiores para os negros desaparecem quando o ESE e estado civil são controlados.

O estado civil estava significativamente correlacionado com a probabilidade de esquizofrenia, estando as pessoas separadas ou divorciadas três a quatro vezes mais propensas a terem este diagnóstico.

Esta pesquisa pode incluir muitos casos de falso-positivo para esquizofrenia, visto que foi baseada no DSM-III; entretanto, os organizadores de estudos da Organização Mundial da Saúde relataram em suas pesquisas uma grande similaridade de prevalência seguindo padrões do DSM-III, DSM-III-revisado e DSM-IV em diversas culturas e nações do mundo inteiro. <sup>(1)</sup>

## CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DA ESQUIZOFRENIA

### *O Fenótipo da Esquizofrenia*

Dentre as doenças que são geneticamente influenciadas, a esquizofrenia destaca-se pela relativa dificuldade no estabelecimento de um fenótipo característico.<sup>(7)</sup> O modo mais utilizado para a caracterização da esquizofrenia tem sido o estabelecimento de critérios diagnósticos. Diversos critérios diagnósticos foram criados principalmente ao longo do século XX. Atualmente, os critérios mais aceitos são os da American Psychiatry Association, publicados em seu Manual Diagnóstico Estatístico de Doenças mentais, em sua quarta atualização<sup>(3)</sup>. Tais critérios permitem o diagnóstico não só de esquizofrenia, mas também de outros transtornos psicóticos potencialmente relacionados.

A utilização de estudos de neuroimagem, mais recentemente, e o conseqüente desenvolvimento da teoria neurodesenvolvimental na gênese da esquizofrenia estão tornando possível um novo tipo de caracterização fenotípica, de acordo com alterações estruturais e funcionais passíveis de objetiva constatação e aferição.

É importante manter em mente que, tanto do ponto de vista clínico como do ponto de vista genético, a idéia atualmente aceita é que a esquizofrenia seja uma entidade extremamente heterogênea. Considera-se prudente designar a esquizofrenia como uma síndrome clínica e há perspectivas de que exista mais uma entidade da doença passível de identificação.<sup>(1,2)</sup>

### *Características Clínicas e Critérios Diagnósticos*

Os sinais e sintomas característicos da esquizofrenia podem ser agrupados em positivos e negativos. Os sintomas positivos são alucinações (mais freqüentemente as auditivas), delírios (persecutórios, de grandeza, de ciúmes, somáticos, místicos, fantásticos), perturbações da forma e do curso do pensamento (como incoerência, tangencialidade, desagregação e falta de lógica),

comportamento desorganizado, bizarro, agitação psicomotora e mesmo negligência dos cuidados pessoais. Os sintomas negativos são pobreza do conteúdo do pensamento e da fala (alogia), embotamento ou rigidez afetiva, sensação de não conseguir sentir prazer ou emoções, isolacionismo, ausência ou diminuição de iniciativa (avoliação), de vontade, falta de persistência em atividades laborais ou escolares e déficit de atenção.<sup>(5)</sup> Sintomas negativos são de difícil avaliação porque ocorrem em uma linha contínua com a normalidade, são inespecíficos e podem decorrer de uma variedade de outros fatores (por exemplo, efeitos colaterais de medicamentos, transtorno do humor, subestimação ambiental ou desmoralização).<sup>(3)</sup>

O diagnóstico de esquizofrenia é feito baseado em um misto de sinais e sintomas característicos (dois ou mais dos seguintes: delírios, alucinações, discurso desorganizado, comportamento amplamente desorganizado ou catatônico e sintomas negativos) que estiverem presentes por um período de tempo significativo durante 1 mês (ou por um tempo menor, se tratados com sucesso), com alguns sinais do transtorno persistindo por pelo menos 6 meses. Esses sinais e sintomas estão associados com acentuada disfunção social ou ocupacional. A perturbação não é melhor explicada por um Transtorno Esquizoafetivo ou Transtorno do Humor com Características Psicóticas nem se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância ou de uma condição médica geral.<sup>(4)</sup>

A esquizofrenia geralmente manifesta-se primeiramente na adolescência ou no início da idade adulta <sup>(1)</sup>, sendo raro o início antes da adolescência. Nos casos de início precoce, as características clínicas costumam ser menos elaboradas do que as observadas em adultos, sendo que, em crianças, as alucinações visuais podem ser mais comuns. Os casos de início tardio (por exemplo, após os 45 anos) costumam ter na apresentação clínica delírios e alucinações paranóides. Entre os casos com idade de início mais avançada (com mais de 60 anos), déficits sensoriais, como perda auditiva, ocorrem com mais frequência do que na população em geral. <sup>(3)</sup>



Em geral, o transtorno inicia com um período de sintomas comportamentais sutis e progressivos, um tipo de fase prodrômica, manifestada por retraimento social, perda do interesse pela escola ou trabalho, deterioração da higiene e cuidados pessoais, comportamento incomum e ataques de raiva, culminando em um episódio psicótico exuberante, embora este possa aparecer subitamente em uma pessoa que não mostrou uma alteração discernível anterior no ajustamento pessoal e social.<sup>(1)</sup> Os pais, professores e amigos podem encontrar dificuldades para interpretar este comportamento, presumindo que essas mudanças são parte da adolescência normal e esperam que se dissipem à medida que a pessoa amadureça.<sup>(1,3)</sup>

A pessoa que passa por essas alterações comportamentais freqüentemente sente-se perplexa. Sentimentos, valores e percepções anteriormente tomados como naturais agora aparecem dissociados, exigindo a verificação e confirmação de sua validade. As sensações corporais podem assumir qualidade não familiares e assustadoras, e todo o corpo, seus limites e posição no espaço podem parecer distorcidos e instáveis. Os indivíduos com esquizofrenia às vezes são fisicamente desajeitados e podem exibir sinais neurológicos leves, como confusão entre esquerda/direita e déficit de coordenação. A aparência geral e o comportamento de pacientes com esquizofrenia crônica costumam refletir variados aspectos de uma integração defeituosa das qualidades que formam uma pessoa plena. Seus esforços para manter a higiene pessoal se tornam mínimos e, em geral, demonstram fraca consideração pelas amenidades sociais. O retraimento social e a falta de motivação são sintomas comuns e tornam difícil o relacionamento com seu examinador.<sup>(1)</sup>

Pacientes com esquizofrenia podem apresentar transtornos do pensamento e da fala, com associações não logicamente relacionadas a antecedentes (afrouxamento de associações), idéias incompreensivelmente combinadas com base no som ao invés do significado (associação reverberante), formação de novas palavras (neologismos), frases ou palavras repetidas de forma estereotipada (verbigeração) ou as palavras do examinador podem ser repetidas (ecolalia), além de

súbitos e inexplicáveis bloqueios de pensamento. Os comportamentos acessórios e entonações da fala podem ser anormais (aprosódia – o paciente usa modulação anormal de ênfase e volume, produzindo fala demasiadamente alta, muito baixa ou com sotaque incomum). Pode haver mutismo com duração variável de horas a dias, sendo que os pacientes tendem a restringir o contato com o entrevistador.<sup>(1)</sup>

É comum que pacientes com esquizofrenia apresentem afeto inadequado, perda de interesse ou prazer, humor disfórico na forma de depressão, ansiedade ou raiva, perturbações no padrão de sono, falta de interesse por alimentar-se e dificuldade de concentração.<sup>(3)</sup>

A idéia clássica de que a esquizofrenia é invariavelmente uma doença crônica, marcada por deterioração progressiva, tem sido mudada. Estudos nos quais pacientes esquizofrênicos foram acompanhados por muitos anos relataram evoluções variadas para a doença, com indivíduos exibindo exacerbações e remissões, enquanto outros permanecem cronicamente enfermos, de maneira que o curso da esquizofrenia se dá de forma heterogênea e alguns pacientes chegam à total remissão.<sup>(2)</sup>

#### *Subtipos de Esquizofrenia:*

A importância genética da devida caracterização de subtipos de esquizofrenia e das psicoses associadas advém de informações fornecidas por estudos familiares e de adoção. Esses estudos demonstraram existir uma maior ocorrência de formas leves de esquizofrenia ou de psicoses associadas entre parentes de probandos esquizofrênicos, sugerindo que algumas dessas doenças da personalidade possam representar expressões fenotípicas mais suaves decorrentes da presença de genes associados a esquizofrenia.<sup>(1, 2)</sup>

Os subtipos de esquizofrenia são definidos pela sintomatologia predominante à época da avaliação. Não raro, a apresentação clínica pode incluir sintomas característicos de mais de um

subtipo. As implicações para o prognóstico e tratamento dos subtipos são variáveis, porém, pouco se sabe sobre sua natureza etiológica e fenomenológica. Os tipos paranóide, desorganizado, catatônico (figura 2), indiferenciado e residual são os subtipos de esquizofrenia do DSM-IV.<sup>(1,3)</sup> Os tipos paranóide e desorganizado tendem a ser o menos e o mais severo, respectivamente. No tipo paranóide, há presença de delírios ou alucinações auditivas proeminentes no contexto de uma relativa preservação do funcionamento cognitivo e do afeto. O tipo desorganizado tem como característica essencial o afeto embotado ou inadequado e o discurso e o comportamento desorganizados. No tipo catatônico há uma acentuada perturbação psicomotora, que pode envolver imobilidade motora, atividade motora excessiva, extremo negativismo, mutismo, peculiaridades dos movimentos voluntários, ecolalia ou ecopraxia. Classificam-se como esquizofrenia do tipo indiferenciado os casos de pacientes que têm claramente esquizofrenia mas não podem ser facilmente encaixados em um dos outros tipos. De acordo com o DSM-IV, o tipo residual é caracterizado pela presença de evidências contínuas de perturbação esquizofrênica, na ausência de um conjunto completo de sintomas positivos ou sintomas suficientes para um outro tipo de esquizofrenia. As evidências são indicadas pela presença de sintomas negativos (como afeto embotado, discurso pobre ou avoliação) ou sintomas positivos atenuados (como comportamento excêntrico, discurso levemente desorganizado ou crenças incomuns).<sup>(1,3)</sup>

#### *Transtorno Esquizofreniforme:*

As características essenciais do transtorno esquizofreniforme são idênticas às da esquizofrenia, exceto por duas diferenças:<sup>(1)</sup> a duração total da doença é de pelo menos 1 mês, mas inferior a 6 meses e<sup>(2)</sup> não é exigido um prejuízo no funcionamento social ou ocupacional durante alguma parte da doença, embora possa ocorrer.<sup>(3)</sup>

### *Prognóstico*

A variabilidade na definição e na determinação da doença impossibilitam uma previsão acurada do resultado da esquizofrenia a longo prazo. Os sintomas positivos são particularmente suscetíveis ao tratamento e tipicamente diminuem, mas em muitos indivíduos os sintomas negativos persistem entre os episódios de sintomas positivos. Fatores relacionados ao melhor prognóstico incluem início agudo, idade mais tardia de aparecimento, eventos precipitadores, perturbação do humor associada, breve duração dos sintomas, as formas paranóide ou catatônica, um bom funcionamento social e pessoal prévio ao acometimento, ausência de anormalidades na estrutura cerebral, funcionamento neurológico normal, história familiar de transtorno do humor e ausência de história familiar de esquizofrenia.<sup>(2, 3)</sup>

### *Estudos de Neuroimagem e a Hipótese Neurodesenvolvimental*

Métodos de neuroimagem permitem o estudo do desenvolvimento, estrutura e função do cérebro. Além disso, fornecem dados para investigar hipóteses sobre etiologia e fisiopatologia da esquizofrenia.<sup>(9)</sup> A neuroimagem promove uma ponte entre as ciências básicas e a observação clínica permitindo-nos testar hipóteses sobre transmissão genética e a fisiopatologia da doença num modo mais direto.<sup>(10)</sup>

Existem evidências de que a esquizofrenia é uma doença neurodesenvolvimental ao invés de degenerativa, como se acreditava ser anteriormente.<sup>(11)</sup> A noção de que esquizofrenia é uma desordem neurodesenvolvimental tem ganho ímpeto devido a achados de anormalidades na estrutura cerebral consistentes com origem gestacional.<sup>(12,13)</sup> A maioria dos estudos têm demonstrado uma diminuição no volume total do tecido cerebral na esquizofrenia, assim como um aumento no líquido cerebrospinal.<sup>(10)</sup>

O aumento dos ventrículos cerebrais foi consistentemente replicado em estudos de neuroimagem por tomografia computadorizada. Foi relatado que parentes próximos de esquizofrênicos têm ventrículos cerebrais significativamente maiores do que controles correlatos. Gêmeos monozigóticos discordantes para esquizofrenia (critérios clínicos) foram significativamente concordantes no que se refere a aumento ventricular observado em TC e RNM. Foi demonstrado, ainda, que as anormalidades cerebrais já estavam presentes no início da doença, sem evidências de progressão em estudos de seguimento. A união desses achados com a ausência de gliose no cérebro de esquizofrênicos sugere uma origem neurodesenvolvimental das anormalidades cerebrais. <sup>(9)</sup> Estudos pós-morte de pacientes com esquizofrenia também não têm mostrado aumento no processo degenerativo como o visto na doença de Alzheimer. A ausência de patologia degenerativa sugere que a esquizofrenia deva resultar de um processo patológico neurodesenvolvimental. <sup>(10, 14, 15,16)</sup>

Há idéias divergentes na literatura quanto a determinação de quando e onde exatamente ocorram as alterações que dão início a esquizofrenia. Em um estudo recente, é sugerido que ocorra uma lesão cerebral específica, sendo a causa do início tardio da doença. <sup>(5)</sup> No entanto, o pensamento atual a respeito dos mecanismos da esquizofrenia, baseado em ressonância magnética, é de que há um rompimento generalizado de circuitos cerebrais, em detrimento de uma simples anormalidade em uma única região cerebral. <sup>(10, 18)</sup>

Há algumas restrições à hipótese neurodesenvolvimental:

- A observação de que cerca de um terço dos pacientes parecem ter um curso progressivo da doença e mais da metade dos pacientes observados ao longo de 10 anos apresentou declínio significativo de QI e de *status* ocupacional.
- O seguimento de pacientes para avaliar a progressão de alterações estruturais do cérebro de esquizofrênicos pode apresentar um resultado falso-negativo devido à pequena magnitude das

alterações originalmente detectadas ou também pelo fato de a maioria dos pacientes encontrarem-se em tratamento farmacológico.

- Alguns estudos com pacientes em diferentes estágios da doença mostraram que os ventrículos estão mais aumentados em pacientes crônicos do que em pacientes agudos.
- A hipótese não aborda o mecanismo bioquímico responsável pelas alterações do desenvolvimento cerebral e não relaciona alterações estruturais específicas com os sinais e sintomas da doença.
- A gliose reativa também não se manifesta em alguns modelos de neurotoxicidade, como a induzida por antagonistas glutamatérgicos.<sup>(5)</sup>

Apesar das restrições, é provável que alterações no desenvolvimento cerebral contribuam pelo menos em parte para o surgimento da doença.<sup>(14)</sup>

## INFLUÊNCIAS NÃO-GENÉTICAS NA GÊNESE DA ESQUIZOFRENIA

Fatores genéticos não são os únicos determinantes no desenvolvimento da esquizofrenia: influências ambientais precoces, tais como, complicações obstétricas são também importantes e interagem com a predisposição genética. <sup>(9)</sup> Estudos demonstram que as complicações obstétricas são mais comuns em pacientes esquizofrênicos, particularmente do sexo masculino, do que em controles. Verdoux & cols colheram dados de 11 grupos de pesquisa envolvendo 854 pacientes com esquizofrenia para comparar a idade de início da psicose com complicações obstétricas. Foi demonstrada relação entre o início do transtorno antes dos 22 anos e uma grande prevalência de transtornos obstétricos. <sup>(10)</sup>

Algumas explicações são plausíveis para se considerar a hipótese de complicações na gravidez como possíveis agentes na gênese da doença: os genes que condicionam vulnerabilidade à esquizofrenia podem também afetar o desenvolvimento inicial do embrião de uma forma que aumenta a probabilidade de complicações na gestação e no parto; influências adversas sobre o cérebro em desenvolvimento no início da gestação criam um risco para complicações no parto e, posteriormente, para a esquizofrenia. Um exemplo dessa última proposta são os achados de que fetos no segundo trimestre de gestação durante as epidemias de influenza estão em risco aumentado para o desenvolvimento de esquizofrenia quando adultos <sup>(10,1,19)</sup>. Dano hipóxico ou isquêmico no período pré ou perinatal poderia ser a fonte da lesão cerebral, e assim um candidato para o efeito ambiental <sup>(9,20)</sup>. A teoria da privação de oxigênio é atraente por duas razões: em primeiro lugar, muitas das complicações relatadas na gravidez e parto podem estar associadas com hipóxia temporária, em segundo lugar, o hipocampo, um componente do sistema límbico, o córtex cerebral e os gânglios da base – regiões cerebrais mais frequentemente implicadas como apresentando

desvios na esquizofrenia – estão entre as áreas mais sensíveis aos efeitos adversos da hipóxia no cérebro em desenvolvimento. <sup>(1)</sup>

Ainda não está esclarecido quando a hipóxia e outras complicações obstétricas aumentam o risco de esquizofrenia independentemente ou interagindo com desordens genéticas ou quando são apenas consequências das alterações gênicas. A associação de complicações obstétricas com esquizofrenia é uma linha de evidência implicando distúrbios neurodesenvolvimentais na etiologia da desordem. Visto que a maioria dos indivíduos expostos a complicações obstétricas associadas a hipóxia não desenvolvem esquizofrenia, outros fatores predisponentes são requeridos. <sup>(12)</sup>

Os resultados de estudos recentes nessa área dão suporte ao modelo no qual a hipóxia fetal e a predisposição genética à esquizofrenia atuam aditivamente ou interativamente no aumento do risco da expressão fenotípica. Poder-se-ia, assim, prevenir a esquizofrenia em proles geneticamente suscetíveis através de uma cuidadosa monitorização pré e perinatal, desde que se consiga determinar precocemente portadores de genes que conferem suscetibilidade aumentada a desordem. <sup>(12)</sup>

Foi proposto que temperaturas elevadas, decorrentes de doença materna em algum momento crítico do desenvolvimento fetal, possam facilitar a manifestação do fenótipo da doença em alguns fetos que, sem esse estressor ambiental, permaneceriam na categoria daqueles indivíduos que possuem o genótipo sem, no entanto, manifestar a doença. <sup>(17)</sup>

Outros estressores ambientais, além das complicações obstétricas, têm sido relatados como possíveis participantes no complexo de elementos que contribuem para a manifestação do fenótipo esquizofrênico. Alguns estudos sugerem que a época do ano em que ocorre o nascimento, zonas urbanas, deficiências nutricionais e infecções virais tenham uma participação modesta.

Pode existir relação positiva entre a ocorrência de esquizofrenia e o nascimento em meses de inverno. Assim como a ocorrência anormalmente maior em filhos mais jovens de grandes famílias e



primogênitos de pequenas famílias; entretanto, todos estes dados são inconsistentes e contém erros metodológicos nos estudos.

A hipótese viral é consistente com os excessos sazonais e diferenças geográficas, tendo sido relatado em alguns pacientes mudanças anatômicas no sistema nervoso central sugestivas de infecção viral. A exposição viral durante o segundo trimestre de gravidez pode aumentar o risco para desenvolver esquizofrenia. A relação entre vírus e auto-imunidade com a esquizofrenia é o foco de muito estudos atuais que observam o neurotropismo de vários tipos de vírus e as síndromes psicóticas tipo-esquizofrenia que ocorrem em pacientes com sífilis terciária, SIDA e lúpus eritematoso sistêmico. <sup>(1)</sup>

## GENÉTICA DA ESQUIZOFRENIA

### *O Padrão de Herança da Esquizofrenia*

Está bem estabelecido na literatura que um forte componente genético existe na esquizofrenia.<sup>(21,17,22,10,23)</sup> O padrão de herança da esquizofrenia tem sido amplamente estudado através de modelos matemáticos de heredogramas, dados provenientes de estudos de gêmeos e de adoção, além de análises complexas de segregação. A natureza exata da transmissão genética ainda não está clara<sup>(24)</sup>, contudo sabe-se que não segue um simples padrão recessivo ou dominante associado a um único gene.<sup>(10)</sup> As informações disponíveis são compatíveis com a hipótese de que, na maioria dos casos, o componente genético predisponente consiste de múltiplos genes agindo de forma aditiva<sup>(25)</sup>, sendo que o genótipo predisponente à esquizofrenia só seria manifesto quando o número de genes e de fatores não-genéticos presentes for maior do que um número limiar.<sup>(17)</sup> Em indivíduos acometidos, esse limiar poderia ser atingido através de diferentes combinações de fatores de risco genético e não-genéticos. Dessa forma, a presença isolada de um alelo que predisponha à doença pode não ser nem necessária e nem suficiente para que esta ocorra. Essa hipótese tem apoio em achados diversos, como a ausência de concordância completa entre gêmeos monozigóticos, o espectro de gravidade da doença e a queda abrupta na frequência da doença entre parentes de segundo e terceiro graus em relação àqueles de primeiro grau.<sup>(23)</sup>

### *Herança Multifatorial*

Herança multifatorial é um padrão de herança resultante da interação de múltiplos fatores não-genéticos com múltiplos genes. Traços multifatorial são geralmente de natureza quantitativa e freqüentemente estão distribuídos continuamente na população, seguindo um padrão de distribuição de frequências semelhantes a uma curva normal (gaussiana) (Figura 3)<sup>(26,27)</sup>

Quando maior o número de loci gênicos individuais contribuindo para um traço e quanto mais polimórficos forem os loci, mais provavelmente a distribuição da característica na população será uma curva normal lisa. O efeito de fatores não genéticos pode contribuir ainda mais para a obtenção do formato final da curva observada. <sup>(26)</sup>

Doenças poligênicas ocorrem em famílias; portanto, é importante definir o grau de relação genética de indivíduos estudados em relação a um probando afetado. Os parentes de primeiro grau compartilham metade do material genético com o probando, enquanto os parentes de segundo grau compartilham um quarto e os de terceiro, um oitavo. <sup>(26,27)</sup>

Quando se considera a existência de uma base genética multifatorial para uma doença, é fundamental lembrar que:

- 1) Não é a doença que é geneticamente determinada, mas sim a suscetibilidade para a doença. No caso da esquizofrenia, note que os genes não codificam os sintomas, mas sim proteínas envolvidas e funcionamento do sistema nervoso central. <sup>(9)</sup>
- 2) Diferentes fenômenos genéticos podem aumentar a suscetibilidade para a mesma doença, ou seja, determinantes genéticos das doenças multifatoriais podem ser heterogêneos. <sup>(26)</sup>

#### *Herança Multifatorial com Efeito do Limiar*

Esse é o padrão de herança mais aceito no que se refere à influência genética na esquizofrenia, sendo a base para a maior parte dos estudos realizados na área <sup>(21,17, 22, 10,23)</sup>. A inclusão do conceito de limiar ao de herança multifatorial visa explicar a ocorrência de traços de distribuição não-contínua provenientes de graus de suscetibilidade genética continuamente distribuídos. Alguns indivíduos acima de certo limiar de suscetibilidade genética (isto é, acima de um certo número de alelos predisponentes herdados) irão desenvolver a doença, especialmente se forem expostos aos desencadeantes ambientais apropriados. Esse modelo sugere que os indivíduos

afetados (os indivíduos que manifestam o fenótipo da doença) situam-se no extremo direito da curva de distribuição normal de suscetibilidade genética. (figura 4) <sup>(26)</sup>

Quanto maior o grau de parentesco da população estudada em relação a um probando esquizofrênico, maior o número de alelos de suscetibilidade compartilhados. Isso faz com que a curva de distribuição da suscetibilidade genética à esquizofrenia da população estudada seja deslocada para a direita da curva de suscetibilidade da população em geral, sendo que o limiar permanece o mesmo. (figura 5) De modo inverso, quando mais distante for o grau de parentesco de uma população em relação a um probando esquizofrênico, menor será o deslocamento da curva de suscetibilidade para a direita, havendo uma tendência a uma distribuição cada vez mais sobreposta a da população em geral. <sup>(26)</sup>

#### *Avaliação do Risco de Recorrência Segundo o Modelo da Herança Multifatorial com Efeito do Limiar*

O modelo multifatorial com efeito do limiar fornece algumas previsões quando ao risco de recorrência em parentes de probandos afetados. Esse risco de recorrência previsto deriva de dados empíricos, ou seja, decorrentes da observação da frequência do traço em diferentes graus de parentesco em relação a vários probandos e na população em geral. Isso difere significativamente dos traços mendelianos, nos quais a determinação do risco de recorrência é feita através da aplicação de padrões específicos de herança. <sup>(26,27)</sup>

- 1) Riscos de recorrência representam riscos médios e irão variar entre diferentes famílias.
- 2) O risco de recorrência aumenta com o número de parentes afetados: a ocorrência de um novo caso em uma mesma família não altera o risco por si, apenas é um fator indicador de que a família em questão possui uma maior quantidade de genes predisponentes distribuídos entre seus membros do que a população em geral.

- 3) O risco de recorrência aumenta com a severidade da doença nos indivíduos afetados de uma família. Isso reflete a idéia de que a severidade da doença relaciona-se com a quantidade de genes predisponentes herdados. Assim como o número de parentes afetados, a severidade da doença também é um fator indicador de que a família em questão possui uma maior quantidade de genes predisponentes distribuídos entre seus membros do que a população.
- 4) O risco de recorrência será tanto maior quando menor for a frequência da doença na população em geral. Quanto mais rara for uma doença na população em geral, maior será o limiar genético para a manifestação da doença. Assim, a ocorrência de um caso de uma doença multifatorial com efeito do limiar em uma família é um indicativo de que a família em questão possui uma maior quantidade de genes predisponentes distribuídos entre seus membros do que a população em geral.
- 5) Quando houver significativa predominância de um dos sexos entre os probandos afetados, a prole de um probando afetado do sexo menos frequentemente afetado estará em maior risco de recorrência. Isso ocorre pois o sexo menos afetado possui um limiar mais alto para a manifestação da doença, sendo necessária uma quantidade elevada de alelos predisponentes para que ocorra a doença nesse sexo. Quanto mais genes predisponentes existirem num indivíduo, maior a probabilidade de que a prole seja afetada.

O modelo da herança multifatorial com efeito do limiar fornece mecanismos úteis para fornecer aconselhamento genético a famílias com ocorrência de doenças hereditárias cuja transmissão não siga padrões mendelianos de herança. Para a maioria das doenças multifatoriais, o risco de recorrência na prole é de aproximadamente 5%.<sup>(26,27)</sup>

## ESTUDOS NA GENÉTICA DA ESQUIZOFRENIA

### *Estudos Familiares*

Esses estudos tem por objetivo avaliar se o distúrbio se agrega ou não nas famílias. Agregação familiar significa que um parente próximo de uma pessoa com um transtorno está em risco aumentado para este transtorno, comparada com uma pessoa selecionada ao acaso, da população geral. As informações provenientes de estudos familiares não são uma evidência conclusiva para a transmissão genética, visto que a semelhança entre parentes tende a variar com o grau de exposição a ambientes similares.<sup>(28)</sup> Assim, algo mais do que uma tendência familiar, geralmente é necessário para provar que uma característica não mendeliana está sob influência genética.<sup>(27)</sup>

Segundo esses estudos, o risco para esquizofrenia nos parentes em primeiro grau de probandos esquizofrênicos varia amplamente entre os estudos, de apenas 1,4 para até 8,9%. O risco para esquizofrenia nos parentes de probandos de controle não-psiquiátricos é similar entre os estudos, variando de apenas 0,2 a 1,1%, o que corresponde à faixa de riscos para a esquizofrenia encontrada nos estudos da população geral. Em média, os parentes de primeiro grau de probandos esquizofrênicos tinham um risco para esquizofrenia de 5 a 10 vezes superiores àquele encontrado nos parentes dos probandos controle.<sup>(1)</sup> Quando ambos os pais são afetados, o risco da prole ser também afetada é de 50%.<sup>(10)</sup>

Weinberger et al e Delisi et al relataram que os pais hígidos de esquizofrênicos têm ventrículos significativamente maiores que controles normais. Em famílias com múltiplos afetados, nas quais os fatores genéticos devam ter uma papel predominante, têm sido relatado aumento do volume ventricular nos membros afetados e em seus pais, enquanto que patologia do lobo temporal é mais freqüentemente vista nos membros afetados.<sup>(9)</sup>

Os estudos que avaliaram a agregação familiar na esquizofrenia mostraram consistentemente um risco muito maior para a esquizofrenia em parentes próximos de pessoas esquizofrênicas do que seria esperado na população geral.<sup>(1)</sup>

### *Estudos de Gêmeos*

Um dos objetivos da genética na psiquiatria é determinar o grau em que a agregação familiar para um transtorno como a esquizofrenia resulta de mecanismos ambientais versus mecanismos genéticos, aos quais podem ser atribuídas as semelhanças entre os parentes. Com o objetivo de avaliar a influência dessas duas variáveis realiza-se estudos de gêmeos. Esses estudos são baseados na suposição de que os gêmeos monozigóticos (MZ) e gêmeos dizigóticos (DZ) compartilham um ambiente comum quase no mesmo grau. Entretanto, os gêmeos MZ são geneticamente idênticos, enquanto os gêmeos DZ compartilham em média apenas metade de seus genes.

O modelo ideal de estudo de gêmeos seria o estudo de gêmeos MZ, separados ao nascimento e criados em ambientes inteiramente separados. No entanto, o estudo de gêmeos MZ separados apresentam muitas dificuldades técnicas:

- Existem muitos poucos gêmeos MZ na situação desejada; há problemas com amostragem insuficiente.
- A separação freqüentemente não foi total ou ocorreu somente decorrido algum tempo após o nascimento.
- Há um viés de averiguação; todos querem saber sobre gêmeos separados extremamente similares, contudo, gêmeos separados significativamente diferentes entre si não despertam igual interesse científico.

- Pesquisa em gêmeos separados não é capaz de distinguir causas não-genéticas intra-uterinas de causas genéticas em relação ao desfecho clínico estudado.

Todos os grandes estudos dessa categoria constataam que o risco para esquizofrenia no co-gêmeo de um gêmeo probando esquizofrênico é muito maior em monozigóticos que em dizigóticos, apesar de as taxas de concordância variarem imensamente. Estudos como os de Fischer (Dinamarca 1973), Gottesman e Shields (Inglaterra 1972), Tienari (Finlândia 1975), Kendler e Robinette (EUA 1983) e Onstad (Noruega 1991), apenas para citar os mais recentes, confirmam a maior prevalência de esquizofrenia em gêmeos monozigóticos. Um recente trabalho publicado por Gottesman sugere que a concordância entre gêmeos monozigóticos seja de 48%, significativamente maior que a taxa de concordância encontrada em dizigóticos, estimada em 17%. <sup>(1, 27)</sup>

Um melhor método para a comparação de resultados entre os estudos seria uma estatística reduzida baseada na concordância em gêmeos MZ e DZ. Com esse objetivo utiliza-se a herança de propensão, calculada a partir das correlações na propensão de gêmeos MZ e gêmeos DZ. Essa estatística varia de 0 se fatores genéticos não exercem uma papel na suscetibilidade a um transtorno, até 1,0 se os genes determinam inteiramente o risco para a doença. Os principais estudos com gêmeos concordam em estimar a herança de propensão para esquizofrenia como estando entre 0,6 e 0,9. Os resultados sugerem que fatores genéticos exercem um importante papel na transmissão familiar da esquizofrenia.

Uma revisão de todos os principais estudos com gêmeos até o momento sugere que fatores não genéticos podem exercer um papel modesto na transmissão da esquizofrenia. As estimativas da propensão para a esquizofrenia atribuível a fatores não-genéticos variam entre 0 e 0,3. <sup>(1, 29)</sup>

Já está bem estabelecido na literatura que existe um forte componente genético na esquizofrenia. Dados disponíveis são compatíveis com a hipótese de que o componente genético



consiste em múltiplos genes atuando de maneira aditiva, estando presente a esquizofrenia quando um número suficiente de genes ultrapassam um limiar. Estudos de gêmeos mostram que o genótipo da esquizofrenia não é expresso em alguns indivíduos que o possuem. Esse fenômeno de penetrância reduzida tem levado a diversas hipóteses sobre a etiologia da esquizofrenia. <sup>(17)</sup>

### *Estudos de Adoção*

O objetivo principal dos estudos de adoção é separar as influências genéticas das influências decorrentes de fatores não-genéticos. Esse tipo de estudo é considerado o modo mais eficiente de se obter uma distinção entre fatores ambientais e fatores genéticos. <sup>(28, 27)</sup>

Basicamente, dois modelos de estudos de adoção são possíveis:

- Modelo do adotado afetado: encontrar pessoas adotadas que sofram de uma doença em particular, que sabidamente ocorre em famílias, e pesquisar se essa doença ocorre em suas famílias biológicas ou adotivas.
- Modelo biológico de pais afetados: iniciar com probandos afetados cujos filhos tenham sido adotados longe da família biológica e questionar se esse afastamento protege a criança do risco de desenvolver a doença em questão.

Heston (1966) examinou filhos de mães esquizofrênicas que foram adotadas e comparadas com um grupo controle cujas mães não possuíam doenças psiquiátricas. Esse estudo encontrou aproximadamente 17% de risco de morbidade para esquizofrenia corrigido de acordo com a idade nos adotados de mães esquizofrênicas, o que se assemelha aos relatos de estudos familiares de crianças com mães esquizofrênicas não cedidas para adoção; nenhum controle adotado desenvolveu esquizofrenia. Um dos mais importantes estudos de adoção conhecidos foi realizado na Dinamarca através do uso do registro nacional de casos psiquiátricos e do registro de adoções. Kety e cols.

(1975) relataram que tanto a esquizofrenia como as chamadas doenças do espectro da esquizofrenia foram mais comuns nos parentes biológicos de probandos adotados que desenvolveram esquizofrenia do que nos parentes biológicos de adotados mentalmente saudáveis usados como grupo controle. Uma reanálise cega desses dados por Kendler e Gruenberg (1984), utilizando os critérios do DSM-III essencialmente replicou os resultados originais. Um importante estudo de adoção na Finlândia (Tienari, 1992) demonstrou resultados similares. Assim, os estudos de adoção demonstraram que a presença de um progenitor esquizofrênico aumenta o risco na prole não apenas para esquizofrenia, mas também para as doenças do espectro da esquizofrenia. <sup>(30)</sup>.

#### *Estudos de genética molecular*

Estudos de genética molecular visam identificar possíveis marcadores genéticos para esquizofrenia <sup>(31)</sup>, procurando por aqueles que possam estar ligados a genes muito influentes na doença (estudos de ligação) ou por genes que estejam diretamente associados com a esquizofrenia (estudos de associação). Evidências de ligação ou de associação de esquizofrenia com marcadores genéticos seriam particularmente persuasivas a cerca da influência de fatores genéticos na etiologia dessa doença.<sup>(2)</sup> Esses estudos têm envolvido alguns genes candidatos, como os genes que codificam os receptores dopaminérgicos e outros neurotransmissores. Entende-se por genes candidatos aqueles genes cujos produtos estão, de alguma forma, alterados na esquizofrenia.

Estudos de associação e ligação estão muito relacionados, visto que a associação entre uma doença e um alelo não é possível sem ligação entre a doença e um gene marcador. Entretanto, os dois métodos (ligação e associação) diferem pela capacidade de detectar o impacto de um gene na doença, dependendo do modo de transmissão e da intensidade do efeito do gene. As evidências empíricas mais recentes sugerem que muitos poligenes, agindo em conjunto, podem constituir um fator de risco para esquizofrenia, em associação com fatores ambientais.<sup>(21)</sup>

### *Estudos de ligação*

Ligação (*linkage*) em estudos de genética molecular refere-se ao fato de um gene estar localizado próximo a um marcador de DNA específico no cromossoma. Análises de ligação são baseadas em estudos de famílias e de *pedigree*. Estudos de ligação procuram definir a probabilidade de um marcador próximo a uma área suspeita ocorrer juntamente com o traço em estudo em uma família. Seus resultados são expressos sob a forma de logaritmo de “odds” ou *lod score*, que é a medida de intensidade da ligação, sendo valores entre 1,9 e 3,3 sugestivos de ligação e valores acima de 3,3 sendo considerados evidência de ligação.<sup>(22)</sup> Entretanto, em doenças complexas como a esquizofrenia, valores de lod score substancialmente maiores de 3 são necessários para que se estabeleça ligação.<sup>(21)</sup> O termo ligação significa simplesmente que o gene da doença e o locus marcador ocorrem juntos em uma proximidade relativamente estreita no mesmo cromossomo. Uma vez que segmentos adjacentes dos cromossomos humanos são geralmente passados como uma unidade dos pais para os filhos (na ausência de recombinação), a herança do gene de suscetibilidade para a doença estará correlacionada com a herança de determinados marcadores dentro de uma família.<sup>(1)</sup> Esses estudos verificam quando a doença é transmitida juntamente com um gene indicado por um marcador em famílias com múltiplos indivíduos afetados (co-segregação).<sup>(22)</sup>

Os marcadores genéticos utilizados nesses estudos são polimórficos, com muitas variantes e de localização conhecida no genoma.<sup>(22)</sup> Após anos de decepções, apenas regiões sugestivas de suscetibilidade foram encontradas em estudos de ligação.

Atualmente, 8 regiões no cromossomas 5q, 6p, 6q, 8p, 13q, 10p, 18p e 22q são particularmente promissoras<sup>(22, 23,32, 33, 34, 35)</sup>

Wildenauer et al relatou um lod score relacionado ao cromossomo 5q22-31 de 1,9, sendo sugestivo de ligação.<sup>(22)</sup> Dois anos após, Straub et al.encontraram um lod score de 3,35 para essa mesma relação.

Evidência de suscetibilidade no cromossomo 6p24-22 foi relatado pela primeira vez por Straub et al. encontrando um lod score de 3,5. Posteriormente, 14 grupos em colaboração confirmaram a suscetibilidade condicionada pelo cromossomo 6p24-22, contudo encontraram um lod score máximo de 2,68. Na literatura revisada, encontramos dois estudos relatando identificação de uma região de suscetibilidade à esquizofrenia no braço longo do cromossomo 6 (6q13-26), sendo que o lod score máximo para essa relação foi de 3,06.<sup>(36, 23)</sup>

Outra região de interesse está localizada no cromossoma 8p21, proposta pela primeira vez por Pulver et al, com um lod score máximo de 2,34 para o marcador D8S136. Outro estudo de Kendler et al demonstrou lod score máximo de 2,0 em D8S133, lod score de 2,52 em D8S1715 e lod score de 2,08 em D8S133, dando ainda mais consistência a existência de suscetibilidade no cromossoma 8p21<sup>(37)</sup> Mais recentemente, Boulin et al verificou um lod score de 3.64 para essa mesma relação.<sup>(23)</sup>

Faraone et al e Schwab et al relataram regiões de suscetibilidade identificadas a partir de estudos de ligação com o cromossomo 10p15-11, ambos encontrando valores de lod score ao redor de 3,2. Esses achados foram replicados por Straub et al.

Vários grupos obtiveram resultados com ligação positiva no cromossomo 13q32.<sup>(22)</sup> A evidência mais consistente veio de Bloin et al., com um lod score máximo de 4,18.<sup>(23)</sup>

O grupo de Wildenauer encontrou um lod score de 3,1 para ligação entre esquizofrenia e o cromossomo 18p.<sup>(23)</sup> No entanto, esse dado carece de replicações.

Uma análise combinada de 11 grupos independentes atribuíram modesta suscetibilidade ao cromossoma 22q12-13.<sup>(22)</sup> O maior lod score registrado de 2,85, pelo grupo de Pulvert.<sup>(23)</sup> Alguns outros estudos replicaram essa ligação.<sup>(38)</sup>

Alguns estudos foram feitos procurando ligações entre marcadores no cromossomo X. Até o momento os resultados não foram conclusivos.<sup>(29, 40, 41)</sup>

Para todos os estudos, houveram , em contrapartida, estudos que encontraram resultados divergentes, tendo alguns inclusive excluído a possibilidade de ligação.<sup>(42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51)</sup>

As razões mais importantes para explicar os resultados contraditórios dos estudos de ligação e associação são as que seguem:

- a) O diagnóstico de esquizofrenia não é preciso. De fato, há um grande continuum de desordens esquizofrênicas, desde as formas psicóticas brandas agudas até as mais severas apresentações da doença.
- b) É possível que a esquizofrenia seja um grupo heterogêneo de doenças ao invés de uma única doença, ou , ao menos, que os fatores etiológicos tenham pesos diferentes em diferentes casos.
- c) A elaboração de hipóteses simplificadas sobre a etiologia genética da doença, como a hipótese de um único gene dominante, têm levado a estratégias de pesquisa e a metas reducionistas.<sup>(21)</sup>

### *Estudos de Associação*

Estudos de associação procuram determinar quando uma variante genética (um alelo particular) é mais comum entre indivíduos afetados em relação a indivíduos não afetados. Por conseguinte, estudos de associação são estudos de caso-controle.<sup>(22)</sup> O sistema genético clássico usado para muitos testes de associação é o de genes de histocompatibilidade do sistema imunológico, conhecido como região do antígeno linfocitário humano ou HLA.<sup>(1)</sup> Estudos de associação são particularmente informativos se o alelo da doença contribui apenas com um pequeno efeito.<sup>(22)</sup>

Devido às hipóteses de influências virais e auto-ímmunes na etiologia da esquizofrenia, genes relacionados à função imunológica humana são considerados candidatos para estudos de marcadores genéticos. Os alelos do complexo do antígeno leucocitário humano (HLA) demonstraram ligação com esquizofrenia em alguns trabalhos.<sup>(28)</sup> O particular interesse pelo sistema

HLA decorre do fato da região 6p24-22 também demonstrar relação com esquizofrenia em alguns estudos de ligação.<sup>(22,23)</sup>

Outros genes candidatos no que se refere aos risco para esquizofrenia são os alelos que codificam produtos envolvidos na neurotransmissão no sistema nervoso central. Devido à constatação de anormalidades no metabolismo da dopamina na esquizofrenia, os receptores dopaminérgicos têm sido objeto de investigação. Diversos investigadores examinaram, recentemente, a associação entre a esquizofrenia e alelos dos receptores de dopamina.<sup>(52)</sup> Evidências preliminares de uma associação positiva entre a esquizofrenia e certos alelos do receptor de dopamina do tipo 3 (D3)<sup>(32,53)</sup> não foram amplamente replicadas.<sup>(1,22)</sup> Estudos também foram feitos com alelos do receptor de dopamina do tipo 4 (D4), sendo que a maioria dos grupos de pesquisa considera que não haja uma relação consistente entre esses alelos e a esquizofrenia.<sup>(54,55,56)</sup> Ainda na linha de pesquisa da neurotransmissão dopaminérgica, estudos de associação entre genes de receptores D5 e D2, genes para transportador de dopamina (DAT) e genes da dopamina beta-hidroxilase (DBH) apresentaram resultados negativos ou inconclusivos.<sup>(57, 58, 54, 55, 56, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67)</sup>

Diversos estudos investigaram associação entre os receptores 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> e 5-HT<sub>6</sub>, receptores para a serotonina, e esquizofrenia. No entanto, nenhum desses estudos deu suporte a essa possível associação.<sup>( 68, 69, 70, 71, 72, 23, 73, 74)</sup>

Outras associações investigadas incluem alelos para: (1) subunidades dos receptores ácido gama-amino-butírico (GABA); (2) monoaminoxidases A e B (MAO A e B); (3) canais de potássio (hSKCa3); (4) tirosina hidroxilase; (5) interleucinas; (6) catecol-orto-metil-transferase (COMT); (7) receptor sigma tipo I (receptor para certos anti-psicóticos); (8) NCAM (molécula de adesão de neurônios). Esses estudos encontraram indícios de possíveis associações com esquizofrenia somente

com os alelos para COMT e para receptor sigma tipo1. <sup>(75, 76, 77)</sup> Todas as demais associações produziram resultados negativos ou inconsistentes. <sup>(14,23,39,78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86)</sup>

A despeito do aumento em suas sofisticações, o sucesso dos estudos de associação e de ligação depende da classificação de fenótipos psiquiátricos de forma que reflita a base genética subjacente. <sup>(87)</sup> Conseqüentemente, a genética molecular é forçada a aplicar suas técnicas em um grupo heterogêneo de pacientes, alguns nos quais genes aberrantes possam desempenhar um papel muito maior do que outros. Além disso o caminho dos genes até os sintomas clínicos é longo e tortuoso; genes não codificam sintomas, mas sim proteínas envolvidas no desenvolvimento das estruturas cerebrais e do funcionamento dos sistemas cerebrais. <sup>(9)</sup>

## ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Alguns autores acreditam que os dados provenientes dos estudos de famílias, de gêmeos e de adoção realizados até o momento justificam o aconselhamento genético. Mesmo que o exato modo de transmissão da esquizofrenia ainda seja desconhecido, pode-se utilizar riscos médios para esquizofrenia em várias classes de parentes de esquizofrênicos baseando-se em dados observacionais.<sup>(2)</sup> Note que os dados disponíveis até o momento para fins de aconselhamento genético são válidos somente para famílias cujo probando afetado tenha esquizofrenia de qualquer subtipo, mas não para as famílias onde ocorrem apenas transtornos do espectro da esquizofrenia de menor gravidade.<sup>(2, 3)</sup>

- Os parentes biológicos em primeiro grau de indivíduos esquizofrênicos estão em risco 10 vezes maior para esquizofrenia do que a população em geral.<sup>(1,3)</sup>
- O risco de recorrência aumenta de acordo com a proximidade de parentes esquizofrênicos.<sup>(2)</sup>
- Embora existam indicadores de mau prognóstico, eles são preditores imperfeitos e podem gerar um sentimento de “predestinação” nos parentes de esquizofrênicos.
- Dados de estudos de adoção sugerem que personalidade esquizotípica aumentaria o risco para doenças do espectro da esquizofrenia em parentes de esquizofrênicos.<sup>(2)</sup>



## CONCLUSÃO

A esquizofrenia é uma doença de frequência significativa em povos de todo o mundo, e cujas características clínicas determinam sofrimento para o indivíduo afetado e seus familiares, além de grande prejuízo para a sociedade.

Uma base genética para a esquizofrenia está bem estabelecido e esforços devem ser feitos com o objetivo de determinar consistentemente o exato padrão de herança. Recentes estudos em genética molecular tem sido, até agora, incapazes de demonstrar um gene específico determinante da esquizofrenia. Pelo contrário, estudos de ligação e de associação tem demonstrado resultados negativos e contraditórios. O fato do fenótipo em questão desses estudos ser psiquiátrico, nem sempre consistentemente classificável, e a possibilidade cada vez mais plausível de a esquizofrenia apresentar uma heterogeneidade etiológica importante explica, em parte, as dificuldades em se estabelecer relações consistentes nos estudos de genética molecular.

Os estudos de ligação e associação no futuro irão se beneficiar de recentes progressos no entendimento da origem neurodesenvolvimental da esquizofrenia. Atualmente, genes que determinam o desenvolvimento do cérebro estão sendo mapeados, e muitos deles servirão como genes candidatos para futuras pesquisas. Embora o tamanho das amostras gerais disponíveis para localização de genes suscetíveis por estudos de ligação e associação sejam insuficientes para mapear os principais genes de suscetibilidade, o crescimento contínuo de amostras irá facilitar a sua localização.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaplan HI, Sadock BJ (eds). Tratado de Psiquiatria, 6ª edição, volume 1. Porto Alegre, Artes Médicas, 1999.
2. Emery, Rimoin (eds). Principles and Practice of Medical Genetics, 3ª edição, volume 2. NY, Churchill Livingstone, 1997.
3. DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 4ª edição. Porto Alegre, Artes Médicas, 1995.
4. Weiner IB. Early Identification of Schizophrenia. *Adolesc Med* 9(2):391-402, 1998.
5. Kapczinski FM, Quevedo J, Izquierdo I. Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos, 1ª edição. Porto Alegre, Artes Médicas, 2000.
6. Seeman MV. Women and Schizophrenia. *Medscape Womens Health* 5(2):2, 2000.
7. Robert JS. Schizophrenia Epigenesis?. *Theor Med Bioeth* 21:2, 191-215, 2000.
8. URL: <http://www.ufrgs.br/psiq/8833-sindromepsicotica.html>
9. Frangou S, Murray RM. Imaging as a Tool in Exploring the Neurodevelopment and Genetics of Schizophrenia. *British Medical Bulletin* 52(3):587-596, 1996.
10. Schulz SK, Andreasen NC. Schizophrenia. *Lancet* 353:1425-30, 1999.
11. Spila B. Present Views on Pathogenesis of Schizophrenia. *Psichiatr Pol* 33(3):377-85, 1999.
12. Cannon TD et al. A Prospective Cohort Study of Genetic and Perinatal Influences in the Etiology of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 26(2):351-363, 2000.
13. Thome J, Foley P, Riederer P. Neurotrophic Factors and the Maldevelopmental Hypothesis of Schizophrenic Psychoses: Review Article. *J Neural Transm* 105(1):85-100, 1998.

14. Weinberger DR. The Biological Basis of Schizophrenia: New Directions. *J Clin Psychiatry* 58(10):22-7, 1997.
15. Dean B. Signal Transmission, rather than reception, is the underlying neurochemical abnormality in schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 34(4):560-9, 2000.
16. Benes FM, Berretta S. Amygdalo-entorhinal inputs to the hippocampal formation in relation to schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* 911:293-304, 2000.
17. Woolf CM. Does the Genotype for Schizophrenia often Remain Unexpressed because of Canalization and Stochastic Events during Development?. *Psychological Medicine* 27(3):659-668, 1997.
18. Arnold SE. Cellular and molecular neuropathology of the parahippocampal region in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* 911:275-92, 2000.
19. Westergaard T et al. Exposure to prenatal and childhood infections and the risk of schizophrenia: suggestions from a study of sibship characteristics and influenza prevalence. *Arch Gen Psychiatry* 56(11):993-8, 1999.
20. Kendler KS et al. Gender and Schizophrenia: Results of an Epidemiologically-Based Family Study. *The British Journal of Psychiatry* 167(2):184-192, 1995.
21. Portin P, Alanen YO. A critical review of genetic studies of schizophrenia, II Molecular genetic studies. *Acta Psychiatr Scand* 95:73-80, 1997.
22. Maier W, Schwab S. Molecular genetics of schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry* 11(1):19-25, 1998.
23. Chowdari KV, Nimgaonkar VL. Esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr* 21:8-13, 1999.
24. Dawson PJ. Schizophrenia and Genetics: a review and critique for the psychiatric nurse. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 5(4):299-307, 1998.

25. Stöber G et al. Functional PAX-6 gene-linked polymorphic region: potential association with paranoid schizophrenia. *Biol Psychiatry* 45(12):1585-91, 1999.
26. Gelehrter TD, Collins FS, Ginsburg D (eds). *Principles of Medical Genetics*. 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1998.
27. Strachan T, Read AP (eds). *Human Molecular Genetics*. 2<sup>nd</sup> ed. New York, Wiley-Liss, 1997.
28. Hawi Z et al. Examination of new and reported data of the DRD3/Mscl polymorphism: no support for the proposed association with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 3(2):150-5, 1998.
29. Cannon TD et al. The inheritance of neuropsychological dysfunction in twins discordant for schizophrenia. *Ann J Hum Genet* 67(2):369-82, 2000.
30. Hales R, Yudofsky SC, Talbott, JA (eds). *Textbook of Psychiatry*. Washington, DC American Psychiatric Press, Inc, 1999.
31. Maier W et al. Family and Genetic Studies on the Relationship of schizophrenia to affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249(4):57-61, 1999.
32. Murphy KC et al. The molecular genetics of schizophrenia. *J Mol Neurosci* 7(2):147-57, 1996.
33. Kirov G, Murray R. The molecular genetics of schizophrenia: progress so far. *Mol Med Today* 3(3):124-30, 1997.
34. Mowry BJ et al. The molecular genetics of schizophrenia: an update. *Aust NZ J Psychiatry* 31(5):704-13, 1997.
35. Berrettini WH. Genetics of Psychiatric Disease. *Annu Rev Med* 51:465-79, 2000.
36. Levinson DF et al. Multicenter linkage study of schizophrenia candidate regions on chromosomes 5q, 6q, 10p and 13q: schizophrenia linkage collaborative group III. *Ann J Hum Genet* 67(3):652-63, 2000.

37. Kendler KS et al. Evidence for a Schizophrenia Vulnerability locus on chromosome 8p in the Irish study of high-density schizophrenia families. *American Journal of Psychiatric* 153(12):1534-1540, 1996.
38. Karayiorgou M et al. Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proc Natl Acad Sci USA* 92(17):7612-6, 1995.
39. Dann J et al. A linkage study of schizophrenia to markers within Xp11 near the MAOB gene. *Psychiatry Res* 70(3):131-143, 1997.
40. Laval SH et al. Evidence for linkage to psychosis and cerebral asymmetry on the X chromosome. *Am J Med Genet* 81(5):420-7, 1998.
41. DeLisi LE et al. Failure to establish linkage on the X chromosome in 301 families with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Med Genet* 96(3):335-41, 2000.
42. Stöber G et al. Linkage and family-based association study of schizophrenia and the synapsin III locus that maps to chromosome 22q13. *Am J Med Genet* 96(3):392-7, 2000.
43. Nimgaonkar VL et al. Association Study of Schizophrenia and the IL-2 receptor beta chain gene. *Am J Med Genet* 60(5):448-51, 1995.
44. Ohtsuki T et al. Mutational analysis of the synapsin III gene of chromosome 22q12-13 in schizophrenia. *Psychiatry Res* 94(1):1-7, 2000.
45. Chen CH et al. Identification of the BgII polymorphism of COMT gene, and association study with schizophrenia. *Am J Med Genet* 67(6):556-9, 1996.
46. Kendler et al. Clinical features of schizophrenia and linkage to chromosomes 5q, 6p, 8p, and 10p in the Irish Study of High Density Schizophrenia Families. *Am J Psychiatry* 157(3):402-8, 2000
47. Curtis et al. No evidence for linkage between schizophrenia and markers at chromosome 15q13-14. *Am J Med Genet* 4 88(2):109-12, 1999

48. Antonarakis et al. Lack of linkage or association between schizophrenia and the polymorphic trinucleotide repeat within the KCNN3 gene on chromosome 1q21. *Am J Med Genet* 8 88(4):348-51, 1999
49. Brzustowicz et al. Use of a qualitative trait to map a locus associated with severity of positive symptoms in familial schizophrenia to chromosome 6p. *Am J Hum Genet* 12 61(6):1388-96, 1997
50. Kennedy JL, Macciardi FM. Chromosome 4 workshop. *Psychiat Genet* 8(2):67-71, 1998
51. Mulcrone et al. Genetic linkage analysis of schizophrenia using chromosome 11q13-24 markers in Israeli pedigrees. *Am J Med Genet* 4 60(2):103-8, 1995
52. Amin et al. Genetic antecedents of dopamine dysfunction in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 5 45(9):1143-50, 1999
53. Shikh et al. Allelic association between a Ser-9-Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Hum Genet* 6 97(6):714-9, 1996
54. Serretti et al. Dopamine receptor D4 gene is not associated with major psychosis. *Am J Med Genet* 10 88(5):486-91, 1999
55. Petronis et al. Association study between the dopamine D4 gene and schizophrenia. *Am J Med Genet* 10 60(5):452-5, 1995
56. Kohn et al. Dopamine D4 receptor gene polymorphisms: relation to ethnicity no association with schizophrenia and response to clozapine in Israeli subjects. *Eur Neuropsychopharmacol* 2 7(1):39-43, 1997
57. Meszaros et al. Schizophrenia and the dopamine-beta-hydroxylase gene: results of a linkage and association study. *Psychiatr Genet* 6(1):17-22, 1996

58. Cubells JF et al. A haplotype at the DBH locus, associated with low plasma dopamine beta-hydroxylase activity, also associates with cocaine-induced paranoia. *Mol Psychiatry* 15(1):56-63, 2000
59. Maier et al. Genetic relationship between dopamine transporter gene and schizophrenia: linkage and association. *Schizophr Res* 520(1-2):175-80, 1996
60. Bodeal et al. No evidence for linkage or association between the dopamine transporter gene and schizophrenia in a French population. *Psychiatry Res* 1159(1-2):1-6, 1995
61. Persico AM, Macciardi F. Genotypic association between dopamine transporter gene polymorphisms and schizophrenia. *Am J Med Genet* 274(1):53-7, 1997
62. Breen et al. -141 C del/ins polymorphism of the dopamine receptor 2 gene is associated with schizophrenia in a British population. *Am J Med Genet* 888(4):407-10, 1999
63. Li et al. Case-control haplotype relative risk and transmission disequilibrium analysis of a dopamine D2 receptor functional promoter polymorphism in schizophrenia. *Schizophr Res* 732(2):87-92, 1998
64. Laruelle M, Gelernter J, Innis RB. D2 receptor binding potential is not affected by Taq 1 polymorphism at the D2 receptor gene. *Mol Psychiatry* 53(3):261-5, 1998
65. Williams et al. No evidence for the allelic association between schizophrenia and markers D2S278 and D2S283. *Am J Med Genet* 274(1):37-9, 1997
66. Goldman et al. Linkage and association of a functional DRD2 variant [Ser311Cys] and DRD2 markers to alcoholism, substance abuse and schizophrenia in southwestern American Indians. *Am J Med Genet* 774(4):386-94, 1997
67. Asherson et al. A study of chromosome 4p markers and dopamine D5 receptor gene in schizophrenia and bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 73(4):310-20, 1998

68. Hawy et al. No association or linkage between the 5-HT<sub>2a</sub>/T102C polymorphism and schizophrenia in Irish families. *Am J Med Genet* 7 74(4):370-3, 1997
69. Williams et al . Association between schizophrenia and T102C polymorphism of the 5-hydroxytryptamine type 2 a-receptor gene. European Multicentre Association Study of Schizophrenia (EMASS) Group. *Lancet* 5 347(9011):1294-6, 1996
70. Westergaard et al. Exposure to pre-natal and childhood infections and the risk of schizophrenia: sugestions from a study sibship characteristics and influenza prevalence. *Arch Gen Psyquiatry* 11 56(11):993-8, 1999
71. Ohara et al. Schizophrenia and the serotonin-2 A receptor promoter polymorphism. *Psychiatry Res* 2 85(2)221-4, 1999
72. Vogt et al. Investigation of the human serotoninine 6 [5-HT<sub>6</sub>] receptor gene in bipolar affective disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet* 4 96(2)217-21, 2000
73. Hauser J, Czarny M. The study of candidates' genes in psychiatric disease. I . Schizophrenia *Psychiatr Pol* 33(3):387-98, 1999
74. Fletcher et al. Schizophrenia-associated chromosome 11q21 translocation: identification of flanking markers and development of chromosome 11q a fragment hybrids as cloning and mapping resources. *Am J Hum Genet* 3 52(3):478-90, 1993
75. Kunugi et al. COMT polymorphisms and schizophrenia: a transmission disequilibrium in multiply affected families. *Psychiatr Genet* 8 7(3):97-101, 1997
76. de Chaldée et al. Linkage disequilibrium on the COMT gene in French schizophrenics and controls. *Am J Med Genet* 10 88(5):452-7, 1999
77. Ishiguro et al. Association between polymorphisms in the type 1 sigma receptor gene and schizophrenia. *Neuroci Lett* 11 257(1):45-8, 1998



78. Wey J, Hemmings GP. A study of linkage disequilibrium between polymorphic loci for MAO A and MAO B in schizophrenia. *Psychiatr Genet* 12 9(4):177-81, 1999
79. Stöber et al. Short CAG repeat within the hSKCa3 gene associated with schizophrenia: results of a family-based study. *Neuroreport* 11 9(16):3595-9, 1998
80. Hawy et al. No evidence to support the association of the potassium channel gene hSKCa3 CAG repeat with schizophrenia or bipolar disorder in the Irish population. *Mol Psychiatry* 9 4(5):488-91, 1999
81. Rohrmeier et al. hSKCa3 : no association of the polymorphic CAG repeat with bipolar affective disorder and schizophrenia. *Psychiatr Genet* 12 9(4):169-75, 1999
82. Meissner et al. hSKCa3 : a candidate gene for schizophrenia ? *Psychiatr Genet* 6 9(2):91-6, 1999
83. Wittekindt et al. Association between hSKCa3 and schizophrenia not confirmed by transmission disequilibrium test in 193 offspring/parents trios. *Mol Psychiatry* 5 4(3):267-70, 1999
84. Burgert et al. No association between the tyrosine hydroxylase microsatellite marker HUMTH 01 and schizophrenia or bipolar I disorder. *Psychiatr Genet* 8(2):45-8, 1998
85. Tatsumi et al. Genes for interleukin-2 receptor beta chain, interleukin-1 beta, and schizophrenia : no evidence for the association or linkage. *Am J Med Genet* 5 74(3):338-41, 1997
86. Vicente et al. NCAM and schizophrenia: genetic studies. *Mol Psychiatry* 1 2(1):65-9, 1997
87. Petronis A. The genes for major psychosis: aberrant sequence or regulation ? *neuropsychopharmacology* 23(1):1-12, 2000.

Figura 1 – Estes 4 quadros são do pintor Louis Wain que aos 57 anos começou a manifestar sintomas psicóticos. A deterioração de sua saúde mental mostra-se claramente na progressiva desintegração de seus retratos de gatos.

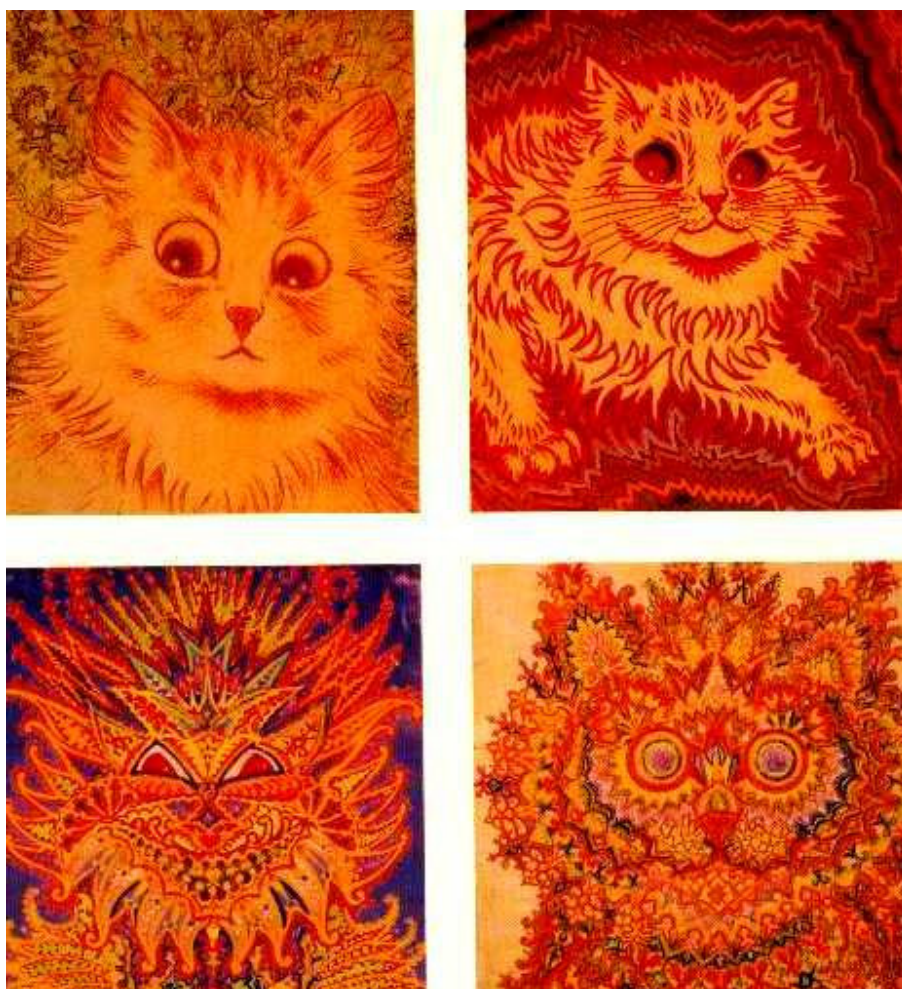


Figura 2 – Homem jovem com esquizofrenia do tipo catatônica.

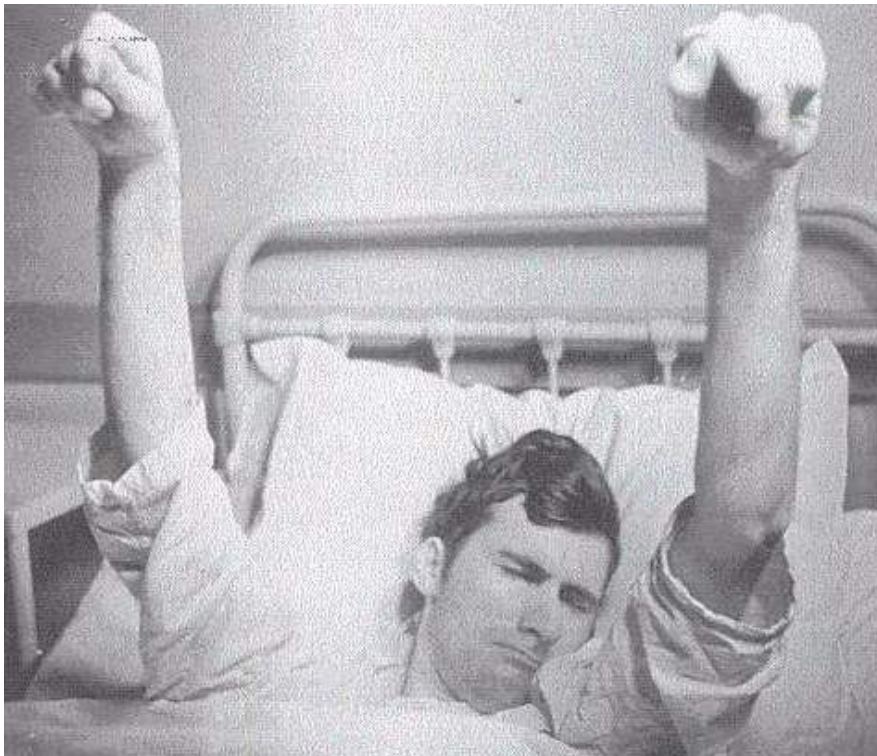


Figura 3 – Frequências de distribuição de um traço segundo um modelo de dois locus e dois alelos. Note o padrão contínuo.

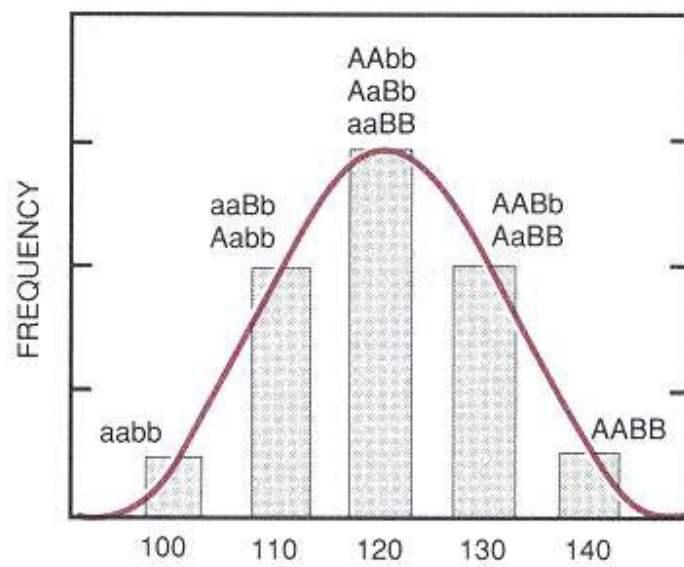


Figura 4 – Distribuição de suscetibilidade genética para uma determinada característica segundo o modelo da herança multifatorial com efeito do limiar.

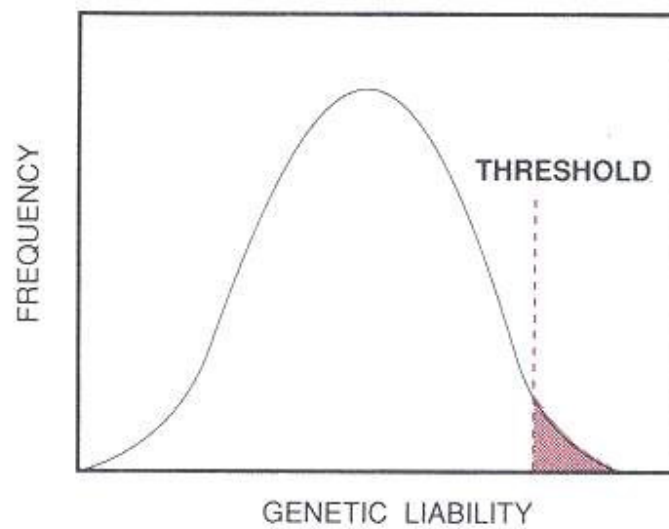


Figura 5 – Previsão do risco de recorrência em parentes de indivíduo portador de característica cujo padrão de herança seja multifatorial com efeito do limiar.

