

ALTERAÇÕES NEUROQUÍMICAS E ESTRUTURAIS NA ESQUIZOFRENIA — CORRELAÇÃO COM O QUADRO CLÍNICO

ANTÓNIO OLIVEIRA GAMITO

H. Miguel Bombarda. Lisboa.

RESUMO

Este artigo faz uma revisão de progressos alcançados na compreensão da patogenia da esquizofrenia. Aborda a evidência de alterações bioquímicas e estruturais e conclui que ambas estão presentes e poderão relacionar-se com diferentes componentes do quadro clínico da doença.

SUMMARY

Neurochemical and structural changes in schizophrenia — correlation with the clinical picture

This article reviews progress in elucidating the nature of the disease process in schizophrenia. It discusses the evidence for biochemical and structural changes and concludes that both are present and perhaps can be related to different components of the clinical picture.

INTRODUÇÃO

O progresso das ciências básicas conduziu a importantes avanços na pesquisa biológica em torno da natureza da esquizofrenia. Nos dias de hoje, são muitos os ramos que se congregam num esforço comum — compreender os processos materiais que determinam a sua origem e o seu desenvolvimento.

ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS NA ESQUIZOFRENIA

NEUROTRANSMISSORES CLÁSSICOS

Dopamina — De entre todos os neurotransmissores, a dopamina é o mais consistentemente apontado como estando implicado na génese da esquizofrenia. Esta convicção baseia-se na existência de hiperactividade do sistema dopaminérgico e no aumento do número dos receptores D2 para a dopamina em pacientes esquizofrénicos.

Estudos post-mortem em cérebros de doentes esquizofrénicos mostraram concentrações aumentadas de dopamina (DA) no nucleus acumbens¹. Todavia estes resultados não foram confirmados em outras investigações¹. Um achado interessante foi o que revelou concentrações aumentadas de DA nas amígdalas com concentrações mais elevadas na amígdala esquerda². Não foram encontrados aumentos ou assimetrias da concentração de noradrenalina, acetilcolina ou 5—hidroxitriptamina³. Assim, a concentração aumentada de DA parece ter especificidade neuroquímica. Se for confirmada por outros estudos, o aumento da concentração dopaminérgica na amígdala esquerda unificará duas hipóteses correntes sobre a génese da esquizofrenia: uma, baseada na neuropsicologia e psicofarmacologia que defende a hiperfunção de certos sistemas dopaminérgicos; a outra, baseada na neuropsicologia e neurologia que sugere ser a esquizofrenia o resultado de uma disfunção do lobo temporal esquerdo.

O aumento dos receptores D2 para a dopamina tem sido demonstrado no caudado, putamen e nucleus acumbens em doentes esquizofrénicos^{4,5}. A questão está em saber se estes resultados experimentais têm a ver com a psicopatologia da doença ou se são um resultado do bloqueio por tratamento com neurolépticos. Três provas experimentais são a favor do primeiro argumento: pacientes que nunca tomaram neurolépticos apresentam um aumento dos receptores D2; os sintomas produtivos da esquizofrenia correlacionam-se com o número de receptores; em estudos em animais os neurolépticos levam a um aumento de todos os tipos de receptores^{6,5}.

De uma forma geral, considerando a informação experimental disponível, poderemos dizer que há alterações funcionais do sistema dopaminérgico na esquizofrenia. Todavia, um modelo mais complexo sobre a sua patogénese só será possível com o conhecimento dos princípios que regem a interação entre os diferentes sistemas bioquímicos no cérebro humano.

Noradrenalina — Alguns estudos apontam para um aumento da concentração de NA, em certas áreas cerebrais, em doentes com esquizofrenia paranóide¹.

GABA — A diminuição da concentração de GABA (nucleus acumbens, tálamo) foi evidenciada em alguns trabalhos¹. A confirmação destes resultados poderia explicar a hiperactividade do sistema DA na esquizofrenia. Um facto a favor desta hipótese é o mecanismo de acção das butirofenonas que actuam inibindo a recaptação pré-sináptica de GABA.

NEUROPEPTÍDOS

Colecistoquinina — Parece ser um neuromodulador tendo um papel funcional na libertação de DA⁷. A redução

QUADRO I — Duas Síndromes na Esquizofrenia*

	Tipo I	Tipo II
Sintomas característicos	Alucinações, delírio, alterações do pensamento	Embotamento afectivo, pobreza do discurso
Tipo de doença onde é observado mais frequentemente	Esquizofrenia aguda	Esquizofrenia crónica
Resposta aos neurolépticos	Boa	Pobre
Evolução	Reversível	Irreversível (?)
Deterioração intelectual	Ausente	Frequentemente presente
Processo patológico postulado	Aumento dos receptores dopaminérgicos	Perda de neurónios e alterações estruturais

* Crow, T.J.: Molecular pathology of schizophrenia: More than one disease process? *Br. Med. J.*, 1980; 280: 66-68.

da sua concentração no córtex temporal e na amígdala, em pacientes esquizofrénicos, foi observada experimentalmente ⁸.

Somatostatina — Investigações recentes mostraram um aumento da sua concentração no tálamo, em doentes esquizofrénicos ⁸.

Outros — Estudos envolvendo as endorfinas, neurotensina e substância P revelaram resultados contraditórios ^{9,10,11}.

MONOAMINOXIDASE

Neste momento parece não haver dúvidas de que a actividade da MAO, nas plaquetas, está reduzida na esquizofrenia ^{12,13}. Como resultado das investigações efectuadas, essa depressão de actividade poderá ser explicada por factores genéticos e não por influência da doença ou do seu tratamento ¹⁴⁻¹⁶.

ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS E DETERIORAÇÃO COGNITIVA

Estudos efectuados em esquizofrénicos crónicos sugerem a existência de alterações estruturais, que essas alterações estão predominantemente localizadas no lobo temporal e que há selectividade para o hemisfério esquerdo ¹⁷. As modificações estruturais determinam deterioração cognitiva ¹⁷.

O CONCEITO DAS DUAS SÍNDROMES

Poderemos dividir os sintomas da esquizofrenia em dois grupos: os sintomas produtivos e os sintomas negativos. Os sintomas produtivos (delírio e alucinações), respondem frequentemente à terapêutica neuroléptica e estariam relacionados com distúrbios bioquímicos e os seus efeitos na transmissão dopaminérgica. Os sintomas negativos (embotamento afectivo, pobreza do discurso) que respondem mal aos neurolépticos, estariam relacionados com alterações estruturais. Foi assim sugerido que os sintomas produtivos e negativos definem síndromes separadas com patogenias de base diversas ¹⁷.

De entre os vários trabalhos que confirmaram a relação da síndrome tipo I com alterações dopaminérgicas, salienta-

mos o realizado por Angrist et al ^{18,19} que revelou que os sintomas produtivos eram exacerbados pelo uso de anfetaminas e melhorados pela utilização de neurolépticos, enquanto que os sintomas negativos não sofriam grandes alterações pelo uso daquelas drogas.

Estudos neuroquímicos, post-mortem, correlacionaram a síndrome tipo II com a perda de neurónios no hipocampo e amígdala ¹⁷.

As duas síndromes não representam tipos diferentes de doença esquizofrénica. Muitos doentes apresentam sintomas de ambos os tipos, particularmente nos estádios crónicos ¹⁷.

BIBLIOGRAFIA

1. KLEINMAN, J., BRACHA, M.: Postmortem Neurochemistry in schizophrenia. *Psychiatric Clin N America* 1986; 9: 133-144.
2. REYNOLDS, G.: Increased concentrations and lateral asymmetry of amygdala dopamine in schizophrenia. *Nature* 1983; 305: 527-529.
3. REYNOLDS, G.: Neurochemical asymmetry of the limbic system in schizophrenia: Evidence of a left temporal lobe dysfunction?. *Clin Neuropharmacol.* 1984; 7: 914-915.
4. LEE, T., SEEMAN, P.: Elevation of brain neuroleptic dopamine receptors in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 191-197.
5. OWEN, F., CROW, T., PAULTER, M.: Increased dopamine receptor sensitivity in schizophrenia. *Lancet* 1978; 2: 223-225.
6. CROSS, A., CROW, T., OWEN, F.: 3h — flupenthixol binding in postmortem brains of schizophrenics: Evidence for a selective dopamine D2 receptors. *Psychopharmacology* 1981; 74: 122-124.
7. TAMMINGA, A., LITTMAN, L., ALPHS, D.: Cholecystokinin: A neuropeptide in the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacol. Bull* 1986; 22: 129-32.
8. FERRIER, I., ROBERTS, G., CROW, T.: Reduced cholecystokinin — like and somatostatin — like immunoreactivity in limbic lobe is associated with negative symptoms in schizophrenia. *Life Sci* 1983; 33: 475-482.
9. NEMEROFF, B.: The interaction of neurotensin with dopaminergic pathways in the central nervous system. *Psychoendocrinology* 1986; 11: 15-37.
10. PRILIPKO, L.: Biological studies of schizophrenia in Europe. *Schizophr Bull* 1986; 12: 83-100.
11. VAN REE, M., VERHOVEN, H., WIED, D.: Animal and Clinical research on neuropeptides and schizophrenia. *Prog Brain Res* 1987; 72: 249-67.
12. SANDLER, M., REVELEY, M., GLOVER, V.: Human platelet monoamine oxidase in health and disease — A review. *Journal of Clinical Pathology* 1982; 34: 292-302.
13. WYATT, R., POTKIN, S., MURPHY, D.: Platelet monoamine oxidase activity in schizophrenia: a review of the data. *American Journal of Psychiatry* 1979; 136: 377-385.
14. REVELEY, M., GLOVER, V., SANDLER, M., SPOKES, E.: Brain amine oxidase activity in schizophrenics and controls. *Archives of General Psychiatry* 1981; 38: 663-665.

15. REVELEY, M., REVELEY, A., CLIFFORD, C., MURRAY, R.: Genetics of platelet MAO activity in discordant schizophrenic and normal twins. *British Journal of Psychiatry* 1983; 142: 560-568.
16. WINTER, H., HERSCHEL, M., PROPPING, P., FRIEDL, W., VOGEL, F.: Twin study of three enzymes (DBH, COMT, MAO) of catecholamine metabolism. *Psychopharmacol* 1978; 57: 63-69.
17. CROW, J., FERRIER, N., JOHNSTONE, C.: The two-syndrome concept and neuroendocrinology of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 1986; 9: 99-113.
18. ANGRIST, B., ROTROSEN, J., GERSHOW, S.: Responses to amphetamine, apomorphine and neuroleptics in schizophrenic subjects. *Psychopharmacology* 1980; 67: 31-38.
19. ANGRIST, B., ROTROSEN, J., GERSHOW, S.: Positive and negative symptoms in schizophrenia: Differential response to amphetamine and neuroleptics. *Psychopharmacology* 1980; 72: 17-19.

Pedido de Separatas:
 António Gamito
 1.ª Enfermaria de Mulheres
 Hospital Miguel Bombarda
 Rua Dr. Almeida Amaral
 1100 Lisboa