

**CLÁUDIA MÁRCIA DUTRA**

**BASES ETIOLÓGICAS DA ESQUIZOFRENIA**

**Rumo a uma nova frenologia?**

**Belo Horizonte**

**2004**

**CLÁUDIA MÁRCIA DUTRA**

## **BASES ETIOLÓGICAS DA ESQUIZOFRENIA**

### **Rumo a uma nova frenologia?**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Neurociência e Comportamento do Instituto de Ciências Biológicas, da Universidade Federal de Minas Gerais.

Orientador: Prof. Antônio Lúcio Teixeira Jr.

**Belo Horizonte**

**2004**

043 Dutra, Cláudia Márcia.  
Bases etiológicas da esquizofrenia: rumo a uma nova frenologia? [manuscrito]  
/ Cláudia Márcia Dutra. - 2004.

37 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Prof. Antônio Lúcio Teixeira Jr.

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Neurociência e  
Comportamento do Instituto de Ciências Biológicas, da Universidade Federal de  
Minas Gerais.

1. Neurociências - Teses. 2. Esquizofrenia - Teses. 3. Frenologia. I. Teixeira Jr,  
Antônio Lúcio. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências  
Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Hudson, pela compreensão, incentivo e apoio.

A minha querida família, por entenderem a necessidade da ausência.

Ao Professor Antônio Lúcio Teixeira Júnior, pela orientação deste trabalho.

Aos colegas do Curso de Neurociência e Comportamento de 2004, pela rica oportunidade de compartilhar experiências e de fazer amizades.

A Deus, o responsável por tudo isso.

## RESUMO

Doença que representa ainda um certo mistério para os neurocientistas, a esquizofrenia ainda não teve sua(s) causa(s) especificamente determinadas. Ao longo dos anos várias teorias vêm tentando explicar o surgimento da doença e os tratamentos são destinados a remissão dos sintomas. Considerando a complexidade etiopatogênica da doença, este trabalho faz uma revisão das principais hipóteses etiológicas da esquizofrenia e discute o (re)surgimento da idéia do determinismo (localizacionismo) cerebral, antes anatômico-funcional e agora neuroquímico.

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	5
1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	6
1.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	6
1.2 NEURODEGENERAÇÃO <i>VERSUS</i> NEURODESENVOLVIMENTO.....	10
1.3 ASPECTOS NEUROANATÔMICOS.....	12
1.4 ASPECTOS BIOQUÍMICOS.....	14
1.5 ASPECTOS TERAPÊUTICOS.....	15
2 OBJETIVO.....	17
3 METODOLOGIA.....	17
4 DESENVOLVIMENTO.....	17
4.1 HIPÓTESES ETIOLÓGICAS.....	17
4.1.1 Genética.....	17
4.1.2 Neuroimunoviológica.....	20
4.1.3 Relacionadas a complicações durante a gravidez e/ou parto.....	22
4.2 TEORIAS NEUROQUÍMICAS.....	22
4.2.1 Hipótese dopaminérgica.....	22
4.2.2 Hipótese serotoninérgica.....	25
4.2.3 Hipótese glutamatérgica/GABAérgica.....	26
4.3 OUTRAS TEORIAS.....	28
4.3.1 Retinóides e hormônios da tireóide.....	28
4.3.2 Fosfolipase A2.....	29
5 DISCUSSÃO.....	30
6 REFERÊNCIAS.....	33

## INTRODUÇÃO

Descrita, muitas vezes, como a pior doença que pode acometer o ser humano, por sua capacidade de afetar pessoas muito jovens além de poder ser crônica e altamente incapacitante, a esquizofrenia é uma doença cerebral que se manifesta com vários sinais e sintomas envolvendo pensamento, percepção, emoção e comportamento, sem que nenhum deles seja específico da doença. (CARPENTER JR, W. T. et al, 1995; LARA, D. R., et al, 2004)

Trata-se de uma síndrome heterogênea, de etiologia desconhecida, mais provavelmente causada por diferentes mecanismos etiopatológicos (BRAFF, D. L., 2002).

O diagnóstico é baseado em avaliação clínica e categorização de sinais e sintomas da síndrome (TEIXEIRA JR., A. L., et al, 2003; LARA, D. R., et al, 2004). É demorado e complicado pela semelhança de sintomas com outras doenças, devendo ser descartadas as possibilidades de transtornos do humor.

Os tratamentos utilizados apresentam efeitos apenas sintomáticos, já que a grande possibilidade de fatores etiológicos dificulta o combate à causa da doença.

Considerando a grande importância de se conhecer a etiologia da esquizofrenia para um tratamento específico e mais eficiente dos pacientes, este trabalho descreve as diversas hipóteses etiológicas e as alterações neuroquímicas desse transtorno, que atinge cerca de 1% da população mundial (CARPENTER JR, W. T. et al, 1995) e

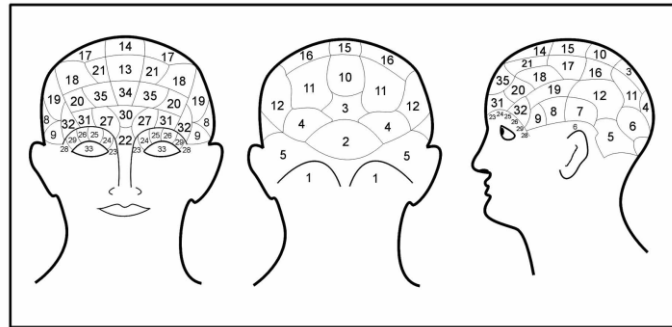
que, além de comprometer o paciente, sobrecarrega a vida de familiares e representa um grande custo para toda a sociedade.

## **1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **1.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

Doença que aflige a humanidade por toda a história, a esquizofrenia tem seus sintomas descritos desde o século XV a.C., mas, até o século XVIII d.C. ainda não era considerada digna de estudo e tratamento (CARPENTER, W. T., et al, 1995). Até o século XIX, os transtornos psicóticos eram vistos como demência ou loucura e, a partir de então, começa verdadeiramente o estudo científico do cérebro, particularmente, com a descoberta das localizações cerebrais. É nesta época que surge a Frenologia, divisão e estudo das áreas cerebrais com suas respectivas funções, numa tentativa de associar as funções mentais com a morfologia do cérebro. Criada por Franz J. Gall (1758-1828), esta teoria sustentava que as diferenças intelectuais e morais entre os homens deviam-se a diferenças entre seus cérebros e essas características poderiam ser claramente perceptíveis através da análise da superfície do crânio. Acreditava-se que o desenvolvimento das faculdades mentais das pessoas causava protuberâncias características em determinadas partes do crânio e, através da craniometria, poderia-se medir as funções mentais e avaliar a personalidade do indivíduo. Usando esta teoria as pessoas escolhiam pessoas para se casarem, contratavam seus empregados e faziam diagnósticos de doenças mentais que, nesta época, eram tratadas “aplicando-se à cabeça remédios variados como água fria e contra-irritantes

(substâncias diversas que criavam pústulas e deixavam escapar do cérebro os vapores negros da doença)” (LENT, R., 2004). Assim diagnosticadas, as pessoas com transtornos mentais, sem alternativas de tratamentos farmacológicos, eram consideradas inconvenientes a sociedade e retiradas do ambiente social.



**FIGURA 1** — Representação esquemática da tese de Gall, conhecida como frenologia. Este modelo preconizava 35 faculdades mentais localizadas precisamente no córtex cerebral. Sem técnicas que permitissem uma abordagem das funções das diversas regiões do encéfalo o modelo representava a localização das faculdades mentais no crânio do indivíduo e não no encéfalo propriamente dito. FONTE: [www.psicobio.com.br](http://www.psicobio.com.br)

A Frenologia tornou-se um grande sucesso popular, mas foi derrubada quando evidências experimentais mostraram resultados que não correspondiam à teoria. O principal oponente de Gall foi o fisiologista Pierre Flourens (1794-1867) e foi ele quem veio a demonstrar que as explicações da frenologia estavam equivocadas. Os experimentos de Flourens mostraram que a remoção cirúrgica de partes do cérebro de pombos impedia a manifestação de determinadas funções apenas por um certo período. Com o passar do tempo, tais funções recuperavam-se espontaneamente. Flourens encontrou evidências apenas para a localização das funções motoras no cerebelo e das funções vitais na medula, não havendo evidências para as localizações descritas pela frenologia. Ou seja, a idéia de localização funcional estava correta, mas sua aplicação prática não.

O primeiro a utilizar o termo Esquizofrenia foi Eugen Bleuler, um psiquiatra suíço, em 1911, sobre pacientes que tinham as características de *desligamentos de seus processos de pensamentos e respostas emotivas*. O termo confere a idéia de divisão da mente, não no sentido de dupla personalidade, mas de cisão da personalidade. O termo é adequado para descrever um quadro de sintomas típicos, incluindo alucinações, desordem de pensamentos e redução de respostas emotivas. Estes sintomas são agrupados, freqüentemente, em três categorias: sintomas positivos, negativos e de desorganização (Quadro 1). Os sintomas positivos são os primeiros a serem notados no indivíduo. Os negativos são mais graves e podem ser divididos em primários e secundários, sendo que os últimos podem ser devido a efeito adverso ao medicamento, a institucionalização crônica ou ao isolamento como resposta a delírios e alucinações. Os sintomas primários caracterizam-se por mudança no padrão de interação social e do afeto e, posteriormente, evoluem para os sintomas positivos.

Quadro 1 Classificação dos sintomas em Esquizofrenia

Sintomas positivos	Alucinações Delírios
Sintomas negativos	Embotamento afetivo Avolição (falta de vontade e iniciativa) Anedonia (falta de prazer) Alogia (discurso empobrecido) Déficit de atenção
Sintomas de desorganização	Comportamento bizarro Desorganização do pensamento Afeto inapropriado

FONTE: LARA, D. R. et al, 2004 (modificado)

A depressão também é um sintoma presente nos pacientes esquizofrênicos, em todas as fases da doença, contribuindo para redução da qualidade de vida e aumento das taxas de suicídio (TEIXEIRA JR., A. L. et al, 2002).

A taxa de suicídio entre os pacientes esquizofrênicos é de 10% e o período de maior risco é a primeira década da doença (YOUNG, A. S. et al, 1996). O comportamento suicida na esquizofrenia tem sido relacionado a vários fatores: hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (PLOCKA-LEWANDOWSKA, M. et al, 2001), desespero (KIM, C. H. et al, 2003), abuso de substâncias, entre outros (POTKIN, S. G. et al, 2003).

A esquizofrenia pode ser dividida em quatro subtipos principais, de acordo com a predominância dos sintomas (modificado de LARA, D. R. et al, 2004):

- Paranóide
- Catatônica
- Desorganizada ou hebefrênica
- Indiferenciada

Quanto aos aspectos cognitivos, os esquizofrênicos apresentam déficits mais proeminentes em determinados domínios cognitivos do que em outros, contrastando com a idéia de um comprometimento global e homogêneo. Há uma visão de que os déficits cognitivos tornam-se progressivamente piores ao longo da doença e outra que sugere que eles permanecem relativamente estáveis. São comprometidas de maneira mais evidente a inteligência, a atenção e a memória (GOLDBERG, T. E. et al, 2002).

A doença é observada em todas as sociedades e áreas geográficas e acomete igualmente homens e mulheres, sendo que em homens o pico de incidência é entre 15 e 25 anos e em mulheres ocorre entre 25 e 35 anos. Existem alguns estudos que relacionam esse início mais demorado em mulheres ao estrogênio. O resultado de um estudo feito em animais sugeriu que o estradiol poderia agir como um modulador protetor na esquizofrenia pelo aumento do limiar para a psicose através da diminuição da neurotransmissão dopaminérgica (HÄFNER, H. et al, 1991). Entretanto, recentemente, um estudo utilizando estrógenos conjugados associados com haloperidol no tratamento de pacientes esquizofrências não mostrou o efeito antipsicótico dos estrógenos conjugados esperado pelos autores (LOUZÃ-NETO, M. R. et al, 2004).

A esquizofrenia é uma doença cara para a saúde pública. Segundo dados do trabalho da Dra. Raquel Jales Leitão, a doença gerou gastos de R\$ 222 milhões para o governo de São Paulo, em 1998, o que corresponde a 2,2% do total de gastos em saúde no setor público. Há estimativa de 177.000 pacientes esquizofrênicos no Estado, sendo que 81,5% deles estão sob cobertura do setor público. Embora apenas 6% destes estejam internados, eles são responsáveis por 80% dos gastos (LEITÃO, R. J., 2000).

## **1.2 NEURODEGENERAÇÃO *VERSUS* NEURODESENVOLVIMENTO**

Desde o século XIX, pesquisadores tentam definir se a esquizofrenia é uma doença do neurodesenvolvimento ou neurodegenerativa, isto é, ela surge devido a uma

falha do cérebro em seu desenvolvimento normal ou surge por um processo de doença que altera seu desenvolvimento normal?

Nos anos 80, vários grupos de pesquisadores propuseram que a doença poderia ter um significativo componente do neurodesenvolvimento, o que ficou conhecido como hipótese do neurodesenvolvimento (Figura 2). Na última década foram elaboradas diferentes teorias causais reafirmando a esquizofrenia como uma doença sistêmica de desenvolvimento e de metabolismo. Hoje, embora haja algumas restrições à hipótese do neurodesenvolvimento, acredita-se que, provavelmente, alterações no desenvolvimento do cérebro contribuam, pelo menos em parte, para o surgimento da doença. Além disso, enquanto por um lado achados anatomopatológicos têm apoiado esta hipótese, por outro lado a falta de sinais de neurodegeneração desacredita a hipótese neurodegenerativa.

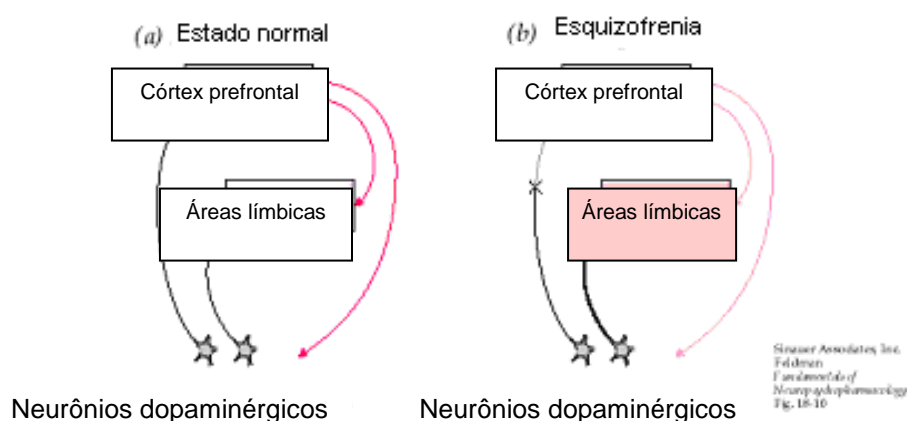


FIGURA 2 – representação esquemática do modelo neurodesenvolvimental.

- (a) estado normal: via mesocortical e as área pré-frontal fornecem feedback para as áreas límbicas  
 (b) esquizofrenia: um defeito primário ( x ) reduz a função mesocortical, causando os sintomas negativos, e subseqüentemente remove o controle inibitório das estruturas límbicas, produzindo os sintomas positivos associados com a hiperatividade subcortical de dopamina.

Há ainda alguns estudos que propõem uma possível hipótese mista de desenvolvimento e degeneração neural para fisiopatologia da esquizofrenia. Esses estudos mostram alteração dos nível de proteínas específicas em diferentes fases da doença, como a S100 $\beta$ , que é produzida e liberada nos astrócitos. Ela tem um papel no desenvolvimento e manutenção do sistema nervoso, porém, em níveis elevados no líquido cefalorraquidiano ou no soro tem sido usada como marcador de lesão cerebral e poderiam indicar ativação ou morte de astrócitos ou uma disfunção na barreira hematoencefálica. Estudos indicam que a S100 $\beta$  pode ser considerada um marcador biológico de estado (GATTAZ, W. et al, 2000; WIESMANN, M. et al, 1999; LARA, D. R. et al, 2001). Outro estudo propõe uma desestabilização sináptica decorrente da gliose encontrada nessa população. O aumento da gliose no cérebro de pacientes esquizofrênicos pode ser observado através do aumento de outra proteína específica, a GFAP (glial fibrillary acidic protein), presente no citoesqueleto das células da glia e essencial para manter a citoarquitetura dos astrócitos (ENG, L. F. et al, 2000).

Os resultados desses estudos ainda não são conclusivos mas a determinação de marcadores gliais como a S100 $\beta$  e a GFAP pode ser útil na compreensão da fisiopatologia da esquizofrenia.

### **1.3 ASPECTOS NEUROANATÔMICOS**

As anormalidades no desenvolvimento e maturação do cérebro são observadas ainda no período pré-natal, mas podem continuar por toda a infância e as mudanças

observadas durante esse período devem ter conseqüências para o circuito e a conectividade neuronal.

As avançadas técnicas de neuroimagem têm proporcionado a identificação de um grande número de anormalidades cerebrais na esquizofrenia, sendo que a anormalidade estrutural mais consistentemente replicada em cérebro de pacientes com a doença crônica é o aumento do volume ventricular, o que reflete uma diminuição de tecido cerebral (Figura 3). Outros achados incluem diminuição das estruturas do lobo temporal medial (como amígdala, hipocampo e giro parahipocampal) e há também algumas evidências de anormalidades no lobo frontal, particularmente na substância cinzenta pré-frontal (estima-se que haja uma diminuição de 5 a 10% do volume cerebral, principalmente da massa cinzenta). Já foram observadas também alterações no lobo parietal e subcorticais (núcleos da base, corpo caloso e tálamo) (GOURION, D. et al, 2004).

Entretanto, ainda de acordo com Gourion (GOURION, D. et al, 2004), é possível que as anormalidades cerebrais observadas em pacientes esquizofrênicos não sejam apenas devido a anormalidades do neurodesenvolvimento, mas também a uma alteração nos processos de plasticidade cortical e de maturação que ocorrem ao longo do curso da doença.

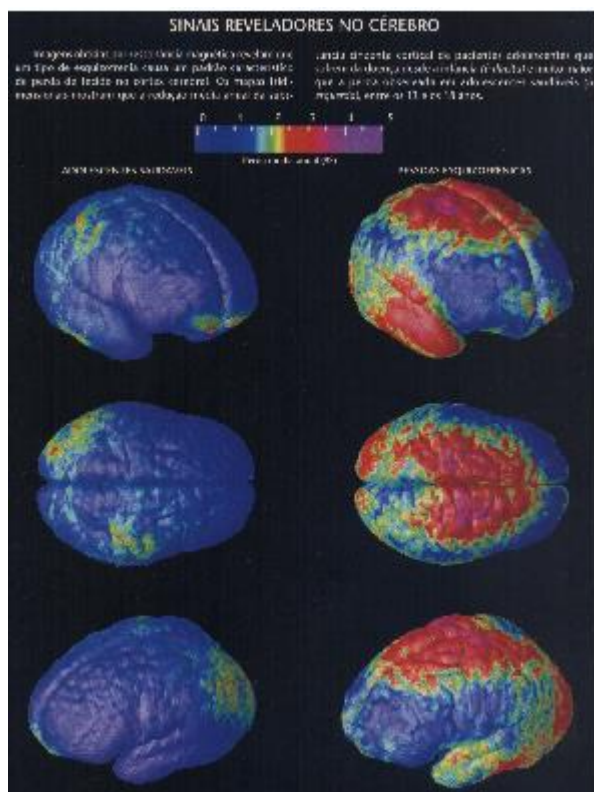


FIGURA 3 – Perda de tecido do córtex cerebral em pacientes esquizofrênicos e em jovens saudáveis.  
 FONTE: Revista Viver Mente&Cérebro, setembro 2004

#### 1.4 ASPECTOS BIOQUÍMICOS

Embora a etiologia da esquizofrenia não seja ainda conhecida, qualquer que seja sua causa primária, a fisiopatologia da doença é, provavelmente, mediada por alterações neuroquímicas.

O estudo da bioquímica da esquizofrenia é baseado em dois principais fatores. Um deles é um aumento da compreensão dos sistemas de neurotransmissão envolvidos em vários circuitos cerebrais e como esses circuitos estão relacionados com comportamento. O outro é o conhecimento do mecanismo de ação de drogas que

#### SINAIS REVELADORES NO CÉREBRO

Imagens obtidas por ressonância magnética revelam que um tipo de esquizofrenia causa um padrão característico de perda de tecido no córtex cerebral.

Os mapas tridimensionais mostram que a redução média anual da substância cinzenta cortical de pacientes adolescentes que sofrem da doença desde a infância (à direita) é muito maior que a perda observada em adolescentes saudáveis (à esquerda), entre os 13 e os 18 anos.

podem induzir comportamentos esquizofrênicos ou alterações da expressão de sintomas em pacientes com esquizofrenia.

## 1.5 ASPECTOS TERAPÊUTICOS

O tratamento farmacológico da doença é feito com medicamentos antipsicóticos (ou neurolépticos), que são classificados em três categorias: típicos ou convencionais, atípicos e os fármacos de terceira geração. Porém, até meados da década de 50 não havia tratamento farmacológico para os sintomas da esquizofrenia, o que resultava em grande número de doentes sendo institucionalizados por longo tempo em hospitais psiquiátricos. Com a descoberta do primeiro antipsicótico, os pacientes puderam ser tratados em casa e ter uma melhor qualidade de vida (Figura 4).

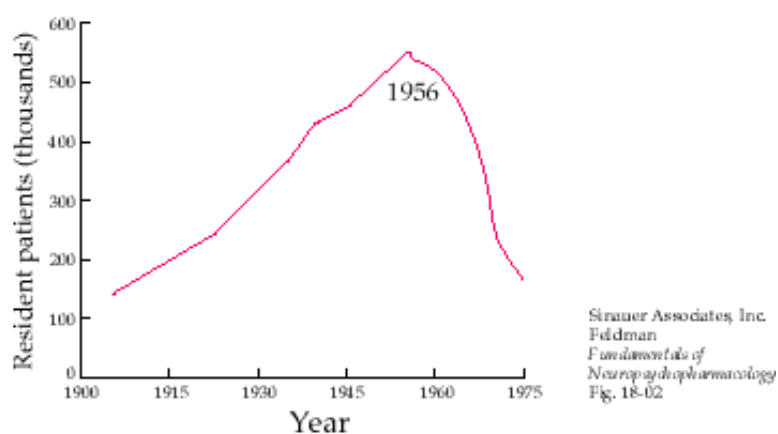


FIGURA 4 – pacientes internados em hospitais psiquiátricos públicos de 1900 a 1975, EUA.

Desde os anos 50, com a introdução da clorpromazina no tratamento dos pacientes esquizofrênicos, os medicamentos usados no tratamento da esquizofrenia têm sido desenvolvidos baseados na hipótese de hiperatividade dopaminérgica. Dessa forma, os antipsicóticos convencionais relacionam sua potência à afinidade com receptores

tipo  $D_2$  da dopamina e os efeitos estão relacionados à taxa de ocupação desses receptores. Entretanto, esses medicamentos tinham o inconveniente de provocar alta taxa de pacientes refratários, além de ter baixa eficácia sobre os sintomas negativos e provocar reações adversas como os efeitos extrapiramidais. Tudo isso estimulou o desenvolvimento dos antipsicóticos atípicos, representados pela clozapina. Eles foram propostos para apresentar uma eficácia similar aos convencionais, porém com menos efeitos colaterais. A clozapina, diferentemente das drogas convencionais, tem alta afinidade por receptores da serotonina ( $5-HT_2$ ) e baixa afinidade por receptores  $D_2$  da dopamina (quando comparada com os típicos, uma vez que também se liga, ainda que moderadamente, a esses receptores). Alguns autores sugerem que esta característica é que confere a atipicidade à droga. O fármaco que tem sido denominado de terceira geração, representado pelo aripirazol, é agonista parcial de  $D_2$  e  $5-HT_2$ . Possui perfil de atípico, com eficácia sobre os sintomas positivos e negativos, além de baixa taxa de efeitos adversos neurológicos e de concentração sérica de prolactina. Tem o efeito de reduzir a atividade dopaminérgica, quando em excesso, sem bloqueá-la completamente, e estimulá-la quando reduzida (MARDER, S. R. et al, 2003).

O tratamento não farmacológico inclui terapia individual e de grupo para o paciente e também para sua família, visando a reintegração psicossocial do doente (LEHMAN, A. F., 2002).

## **2 OBJETIVO**

A partir de uma revisão das hipóteses etiológicas e neuroquímicas da esquizofrenia bem como dos aspectos terapêuticos relacionados à doença, discutir criticamente suas propostas etiológicas. Analisar também a relação entre a busca de associação da esquizofrenia com a disfunção de determinadas substâncias químicas, o que poderia corresponder, a grosso modo, às pesquisas frenológicas iniciadas no século XIX.

## **3 METODOLOGIA**

Este trabalho baseia-se em uma revisão da literatura especializada. Para realizá-lo foi feita ampla pesquisa bibliográfica, através de consulta a periódicos e artigos científicos disponíveis no Portal de Periódicos da CAPES e ainda em livros e revistas relacionados ao tema Esquizofrenia.

## **4 DESENVOLVIMENTO**

### **4.1 HIPÓTESES ETIOLÓGICAS**

#### **4.1.1 Genética**

Vários estudos mostram que a esquizofrenia ocorre numa proporção aumentada entre parentes biológicos de pacientes. A maior evidência é entre gêmeos monozigóticos, onde a taxa de aparecimento da doença é 4 a 5 vezes a taxa de

aparecimento em gêmeos dizigóticos ou em parentes de primeiro grau. Além disso, a taxa de ocorrência de esquizofrenia é mais alta entre os parentes biológicos de uma pessoa adotiva que desenvolve a doença do que entre parentes não biológicos que criam o paciente, acrescentando evidências que sugerem uma significativa contribuição genética para a etiologia da esquizofrenia (Quadro 2) (TSUANG, M. T. et al, 2002; KARNØ, M. et al, 2002).

Contudo, os modelos de transmissão genética são desconhecidos e nenhum modelo atual (modelo dominante/recessivo, modelo poligênico ou modelo multifatorial) é satisfatoriamente adequado para explicá-los. Além disso, os estudos com gêmeos monozigóticos demonstram que pessoas que são geneticamente vulneráveis à esquizofrenia não se tornam inevitavelmente esquizofrênicos. Gêmeos monozigóticos compartilham 100% de seus genes e, se ambos os membros de um par de gêmeos têm esquizofrenia, eles são considerados concordantes para a doença. Entretanto, vários estudos demonstraram que a taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos é menor do que 100% (aproximadamente 50%), ao contrário do que se poderia esperar de uma herança exclusivamente genética (TSUANG, M. T. et al, 2002).

Tabela - Risco para desenvolvimento de esquizofrenia ao longo da vida em parentes de pacientes esquizofrênicos (*modificado de Gottesman, 1991*).

Grau de parentesco	Risco para esquizofrenia (%)
Primeiro grau	
Pais	6
Filhos (pais não afetados)	13
Filhos (com pai e mãe esquizofrênicos)	46
Irmãos	9
Irmãos (com um progenitor afetado)	17
Segundo grau	
Meio-irmãos	6
Netos	5
Sobrinhos	4
Tios	2
Terceiro Grau	
Primos	2
População geral	1

QUADRO 2 – Riscos de desenvolvimento de esquizofrenia entre parentes de um indivíduo afetado. FONTE: [www.scielo.br](http://www.scielo.br)

Os genes que devem estar envolvidos estão distribuídos em muitas regiões do genoma humano e *loci* genéticos que parecem conferir suscetibilidade ao desenvolvimento da esquizofrenia têm sido mapeados em diversos cromossomos, como 1q21-22 (KCNN3), 6p25, 8p21-p12 (NRG1), 10p14, 13q31-32, 18p (GNAL) e 22q11-q13, entre outros (OJOPI, E. P. B. et al, 2004).

Esses resultados sugerem um importante papel de fatores ambientais que, juntamente com a vulnerabilidade genética, poderiam estar causando a doença. Dentre os fatores ambientais incluem-se complicações gestacionais e no parto e, provavelmente, abuso de substâncias. Essas condições podem influenciar no desenvolvimento cerebral sem exigir a presença de fatores genéticos, mas, conforme explica a teoria do neurodesenvolvimento, a combinação de ambos é que poderia favorecer o desencadeamento dos sintomas da esquizofrenia.

#### 4.1.2 Neuroimunoviológica

As hipóteses imunológica e viral têm sido consideradas há muitos anos na etiologia da esquizofrenia, porém existe dificuldade em estabelecer um marcador para um processo imune ou viral associado com a doença. Existem várias hipóteses sobre como uma infecção poderia causar esquizofrenia: poderia ser resultado direto de uma infecção ativa, que destrói o funcionamento celular e molecular; poderia também agir em uma via sutil, por exemplo imitando neurotransmissores e receptores do sistema nervoso central (SNC); a doença poderia ser causada por um vírus latente ou por material genômico integrado no DNA da célula; e, finalmente, que a responsável pelo surgimento da doença seria a resposta imune à infecção (KOPONEN, H., 2004).

Segundo Norbert Muller (MÜLLER, N., 2004), um estudo feito na Finlândia em 1966 constatou que infecções no SNC na infância aumentavam o risco de se tornar um psicótico, apontando a infecção (viral) no SNC na infância como um fator de risco para o início da esquizofrenia. Esta associação pode estar relacionada a anormalidades nos mediadores imunes, tais como citocinas ou anticorpos aumentados, desencadeados por uma infecção (KOPONEN, H. et al, 2004). Isso demonstra que processos virais e imunitários na infância estariam interferindo no desenvolvimento cerebral.

De acordo com Wrang e colaboradores (WRANG, Xiao-Fen et al, 2003), muitos estudos sugerem que pode haver linfócitos associados com psicose aguda e outros ainda sugerem que anticorpos que reagem com o cérebro podem estar presentes no

soro de pessoas com esquizofrenia. Este autor demonstrou que 5% da amostra de esquizofrênicos (e nenhuma das pessoas do grupo controle) apresentou anticorpos direcionados contra uma proteína chamada HSP-60 (*heat shock protein 60kDa*), indicando intensa expressão desta proteína em alguns indivíduos com esquizofrenia. Isso sugere que pode haver formação de auto-anticorpos em alguns pacientes esquizofrênicos. Já em outro trabalho (CAZZULLO, C. L. et al, 2003) sugere um papel do sistema imune na patogênese da doença, pois observou modificações do perfil das citocinas em pacientes esquizofrênicos, indicando que a melhora clínica está associada com uma redução na inflamação presente naqueles pacientes não tratados. Leweke e col. (LEWEKE, F. M. et al, 2004) mostraram que indivíduos com início recente de esquizofrenia não tratados tinham níveis alterados de anticorpos contra citomegalovirus, *Toxoplasma gondii* e herpesvirus humano tipo 6, enquanto os níveis desses anticorpos em indivíduos com recente início da doença tratados eram similares aos dos controles.

A hipótese viral da esquizofrenia tem sido suportada também pela observação de que grande número de esquizofrênicos nasceram durante os meses do inverno, sugerindo a presença de um fator sazonal (KAPLAN, 1995). Alguns estudos associam esse fato com as epidemias virais que ocorrem no período do inverno, principalmente se as grávidas se expõem a este ambiente no segundo trimestre da gravidez. Entretanto, ainda não há dados conclusivos sobre esta hipótese.

### **4.1.3 Relacionadas a complicações durante a gravidez e/ou parto**

Crianças que nascem após complicações durante a gravidez ou no parto têm risco aumentado de desenvolver esquizofrenia quando adultos e as razões para este aumento ainda são desconhecidas. Uma das propostas é que essas complicações poderiam alterar o desenvolvimento cerebral devido à hipóxia, uma vez que muitos dos problemas na gestação e no nascimento registrados estão associados com a falta de oxigênio, além do que, o hipocampo, o córtex cerebral e os núcleos da base, regiões cerebrais diretamente relacionadas à esquizofrenia, estão entre as áreas do desenvolvimento cerebral mais sensíveis aos efeitos adversos da hipóxia (CARPENTER, W. T. et al, 1995).

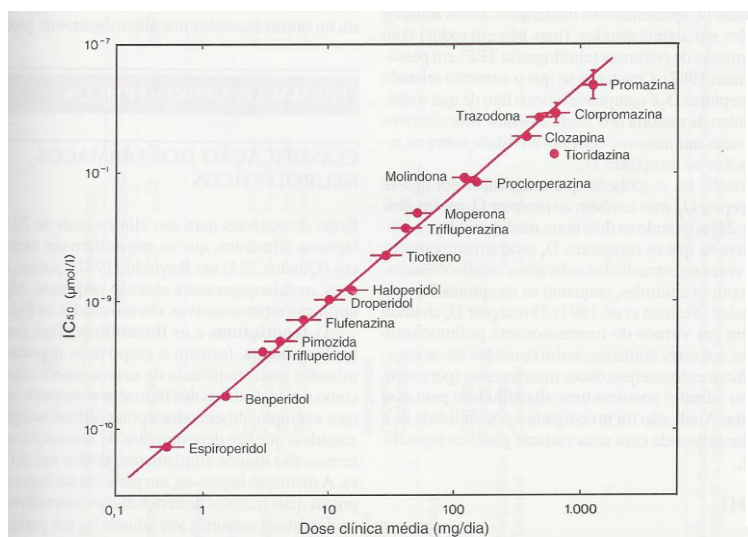
Smits e colaboradores (SMITS, L. et al, 2004) investigaram se os riscos da doença estariam aumentados quando há pequeno intervalo entre as gestações, associando o aparecimento da esquizofrenia à deficiência de folato, já que a gravidez sobrecarrega as reservas de folato, as quais somente estão totalmente repostas após um ano. O resultado mostrou que a depleção de folato materno pode desempenhar um papel nesta associação, porém não se pode excluir outras explicações tais como estresse materno durante a gravidez e infecções na infância.

## **4.2 TEORIAS NEUROQUÍMICAS**

### **4.2.1 Hipótese Dopaminérgica**

Várias evidências convergem para um estado de hiperatividade dopaminérgica na esquizofrenia. A principal delas é observada através de fármacos que aumentam a

atividade dopaminérgica, como as anfetaminas. Elas podem produzir no homem uma síndrome muito parecida com os sintomas positivos da doença em pessoas saudáveis e exacerbar os sintomas dos pacientes esquizofrênicos. Além disso, os antagonistas de dopamina são eficazes no controle dos sintomas positivos da doença e na prevenção das alterações comportamentais induzidas pelas anfetaminas. Os neurolépticos promovem também um aumento dos níveis do ácido homovanílico (AHV), produto da degradação enzimática da dopamina no cérebro, sem alterar os níveis de dopamina no tecido nervoso. Este efeito mostra a aceleração da taxa de metabolização da dopamina, que é uma resposta adaptativa compensatória ou de retroalimentação negativa ao bloqueio dos receptores pós-sinápticos dopaminérgicos, por disponibilizá-los por menos tempo nas sinapses. Outra evidência do envolvimento da dopamina é que existe uma relação entre a potência terapêutica dos antipsicóticos e a ocupação de receptores  $D_2$  da dopamina.



**Figura 5 – Correlação entre potência clínica e afinidade pelos receptores da dopamina entre os fármacos antipsicóticos.** Potência clínica é enunciada como a dose diária usada no tratamento da esquizofrenia e afinidade de ligação é enunciada como a concentração necessária para produzir inibição de 50% na fixação do haloperidol. (De: Seeman P et al 1976 Nature 261:717)

(Fonte: Rang, H. P. et al. Farmacologia. 3ª Ed.)

As principais vias dopaminérgicas envolvidas nas ações dos neurolépticos são:

- Via nigrostriatal, que envia projeções da substância negra para os núcleos da base e é importante no controle motor;

- Vias mesolímbicas, seguindo desde grupos de células no mesencéfalo até partes do sistema límbico, especialmente o núcleo *accumbens*, e está envolvida com comportamentos, especialmente na produção de delírios e alucinações;
- Via túbero-infundibular seguindo desde o hipotálamo até a glândula hipófise, envolvida na regulação de hormônios, como da prolactina.

Tanto os efeitos terapêuticos das drogas como os adversos estão relacionados à ocupação de receptores  $D_2$  (o efeito terapêutico relacionado a ocupação de  $D_2$  na via mesolímbica e os efeitos extrapiramidais ao bloqueio desses receptores no corpo estriado). Assim, uma taxa de ocupação desses receptores superior a 80% pode causar, em alguns pacientes, efeitos extrapiramidais (LARA, D. R. et al, 2004).

Baseado em estudos *postmortem* que evidenciaram que receptores  $D_4$  da dopamina estariam aumentados no corpo estriado de esquizofrênicos, sugeriu-se que a esquizofrenia estaria mais ligada a este receptor (LARA, D. R. et al, 2004). Assim, a descoberta da clozapina fortaleceu a hipótese dopaminérgica. Ela age com menor potência no bloqueio aos receptores  $D_2$ , maior ocupação dos receptores  $D_1$  e  $D_4$  e ainda apresenta afinidade por receptores de serotonina ( $5-HT_2$ ). Após outros estudos não terem conseguido mostrar aumento de receptores  $D_4$  no estriado, observou-se que a clozapina pode ocupar até 80% de receptores  $D_2$  sem causar efeitos extrapiramidais. Isso é devido a ocorrência de uma ligação com menor afinidade pelo receptor, isto é, mais facilmente deslocável pela dopamina endógena. (SEEMAN, P. et al, 1998). Recentemente, descobriu-se que essa explicação aplica-se somente a clozapina e a quetiapina (MELTZER, H. Y. et al, 2003).

Embora a teoria da hiperatividade dopaminérgica seja uma boa explicação para os sintomas positivos da esquizofrenia e seja sustentada pela observação dos efeitos das drogas que modulam a transmissão dopaminérgica, estudos recentes encontraram evidências de que pode ocorrer também uma deficiência dopaminérgica em alguns pacientes esquizofrênicos. Assim, a baixa atividade dopaminérgica no córtex pré-frontal e outras regiões corticais poderia explicar os sintomas negativos e os prejuízos cognitivos observados na doença e o excesso de dopamina nas regiões subcortical e límbica estaria relacionado aos sintomas positivos (LARA, D. R. et al, 2004).

Sabe-se que os sistemas dopaminérgico e serotoninérgico interagem em vários pontos e, em geral, eles se opõem, isto é, a inibição da atividade serotoninérgica está relacionada ao aumento da atividade dopaminérgica em algumas regiões cerebrais. Por isso as drogas atípicas são tão eficazes quanto as convencionais e causam menos efeitos adversos que estas, pois agem simultaneamente nas duas vias.

#### **4.2.2 Hipótese Serotoninérgica**

O envolvimento serotoninérgico na esquizofrenia foi proposto nos anos 50, sugerido pelos efeitos do LSD (*lysergic acid diethylamide*), um composto quimicamente similar a serotonina e que ocupa sítios nos receptores serotoninérgicos, causando alucinações e distúrbios sensoriais semelhantes a uma crise aguda de esquizofrenia, o que reforçou a hipótese hiposerotoninérgica da doença. Porém, posteriormente observou-se que as drogas que diminuía a atividade desse neurotransmissor

levavam a uma redução dos sintomas esquizofrênicos. Por isso, passou-se a investigar a hipótese do excesso de serotonina causando a psicopatologia da esquizofrenia (KAPLAN, 1995). Estudos *post-mortem* de cérebros de pacientes esquizofrênicos têm demonstrado anormalidades nos transportadores de serotonina e nos seus receptores 5-HT1A e 5-HT2A (CARPENTER, W. T. et al, 1995). De fato, as vias serotoninérgicas têm um papel importante na fisiopatologia da esquizofrenia. Isso pode ser observado através dos efeitos das drogas atípicas, cuja ação se dá, principalmente, através dos receptores da serotonina. Receptores 5-HT1A e 5-HT2A localizados nos neurônios piramidais glutamatérgicos no córtex e no hipocampo, 5-HT2A nas células dopaminérgicas na área tegmentar ventral e substância negra e interneurônios GABAérgicos no córtex e hipocampo, e 5-HT1A nos núcleos da rafe são, provavelmente, importantes sítios de ação das drogas atípicas (MELTZER et al, 2003). Um estudo demonstrando que a distribuição dos receptores 5-HT1A na região no núcleo amigdalár de pacientes esquizofrênicos está diminuída em relação aos controles concluiu que isso pode estar relacionado aos sintomas negativos e depressão/ansiedade na esquizofrenia (YASUNO, F. et al, 2004).

#### **4.2.3 Hipótese Glutamatérgica/Gabaérgica**

O Glutamato é um dos principais neurotransmissores excitatórios. Ele age através de receptores ionotrópicos (cainato, AMPA, NMDA) e metabotrópicos, sendo o NMDA o mais estudado e mais provavelmente envolvido na esquizofrenia, pois ao ser bloqueado por um antagonista produz efeitos parecidos aos observados em esquizofrênicos. Além disso, estudos *post-mortem* recentes têm fornecido evidências de hipofunção de receptores NMDA na esquizofrenia (OLNEY, J. W. et al, 1999).

Recentemente o alvo dos estudos tem sido substâncias que podem aumentar a função do receptor NMDA, como a glicina, um aminoácido que interage com um sítio do receptor NMDA. Um desses estudos (TSAI, G. et al, 2004) usou a sarcosina (um antagonista endógeno do transportador da glicina, isto é, potencializa a ação da glicina em seu sítio de ligação no receptor NMDA) associado ao antipsicótico usado no tratamento de pacientes esquizofrênicos. Foi observada melhora nos sintomas positivos, negativos, cognitivos e psiquiátricos em geral, reafirmando a hipótese do envolvimento da hipofunção do receptor glutamatérgico NMDA na esquizofrenia.

Estudos eletrofisiológicos e farmacológicos sugerem que os receptores NMDA vulneráveis na esquizofrenia podem estar concentrados nos interneurônios GABAérgicos na região cortiço-límbica, relacionando os dois neurotransmissores à patologia da doença (COYLE, J. T., 2004). Um circuito neuronal considerado na hipótese glutamatérgica/GABAérgica foi descrito por OLNEY, J. W. et al, 1999. Ele propõe que o glutamato poderia ativar receptores NMDA de neurônios GABAérgicos, causando uma inibição das vias excitatórias que inervam principalmente o sistema límbico. Isso levaria a uma hiperestimulação de outros sistemas neurotransmissores no sistema límbico. Dessa forma, alterações nos neurônios GABAérgicos seriam equivalentes ao estado de hipofunção NMDA e causariam as mesmas disfunções (Figura 6).

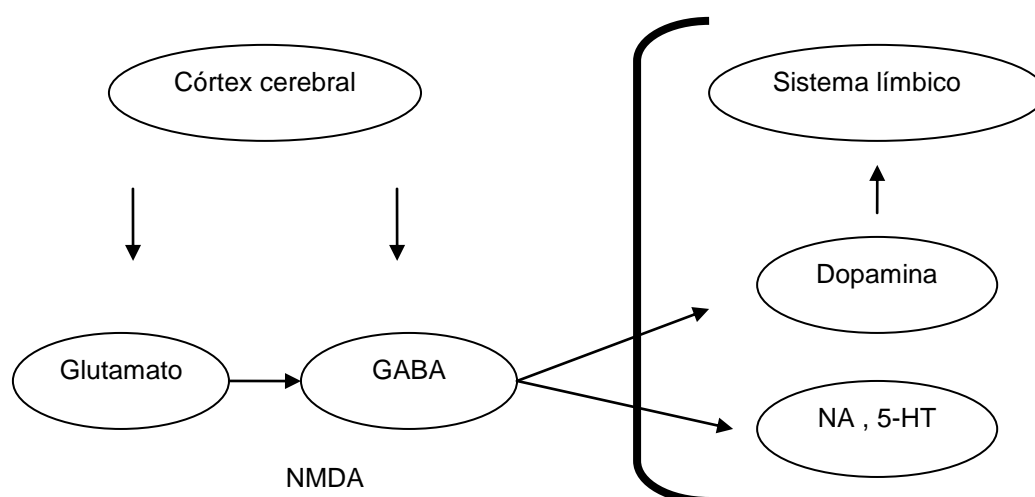


FIGURA 6 – Esquema simplificado da modulação da atividade GABAérgica por neurônios glutamatérgicos (via receptores NMDA) e a alteração proposta para esquizofrenia. FONTE: LARA, D. R. et al, 2004.

Baseados nas evidências dessa hipótese poderiam ser propostos tratamentos que aumentem a atividade dos dois neurotransmissores, porém o excesso de glutamato pode ser citotóxico. Já o tratamento de esquizofrênicos com benzodiazepínicos (para aumentar a atividade GABAérgica) mostrou que entre 30 e 50% dos pacientes melhoraram (LARA, D. R. et al, 2004).

### 4.3 OUTRAS TEORIAS

#### 4.3.1 Retinóides e hormônios da Tireóide

Alguns estudos têm demonstrado o envolvimento do ácido retinóico (derivado da vitamina A) e dos hormônios tireoidianos na fisiopatologia da esquizofrenia (LaMANTIA, A. L., 1999; GOODMAN, A. B. et al, 1998). Sabe-se que os hormônios da tireóide são essenciais para o desenvolvimento normal do sistema nervoso

central e que a vitamina A e seus derivados são importantes no desenvolvimento embrionário e também na manutenção do organismo adulto. A deficiência ou excesso de ambas as substâncias estão relacionadas com alterações no desenvolvimento e causam problemas semelhantes aos encontrados em pessoas esquizofrênicas, como alargamento ventricular e distúrbios do pensamento (reforçando a teoria do neurodesenvolvimento da esquizofrenia). Os mecanismos de ação ainda não são claros. Uma possibilidade seria o envolvimento da proteína transtirretina (TTR), uma proteína de origem hepática que transporta no plasma tanto retinol quanto tiroxina (T4). Esse mecanismo é sugerido pela observação que seus níveis estão diminuídos no líquido de pacientes com depressão, doença de Alzheimer e esquizofrenia (LARA, D. R. et al, 2004). Entretanto, um experimento com animais mostrou que a TTR não é necessária para o acesso ou distribuição do hormônio tireoidiano no cérebro de ratos (PALHA, J. A. et al, 2002).

#### **4.3.2 Fosfolipase A2**

Muitas pesquisas têm relacionado a atividade da fosfolipase A2 à etiopatologia da esquizofrenia. Os fosfolípidos são componentes das membranas celulares que regulam, no sistema nervoso central, funções como liberação e captação de neurotransmissores, atividades de canais iônicos e produção de segundos mensageiros (LARA, D. R. et al, 2004). A fosfolipase A2 é uma enzima chave no metabolismo de fosfolípidos e vários estudos têm evidenciado aumento de sua atividade em pacientes esquizofrênicos. Gattaz (GATTAZ, W. et al, 1987) mostrou significativo aumento da atividade da enzima no plasma de pacientes esquizofrênicos, que era reduzida após algumas semanas de tratamento com

neurolépticos. Esse resultado foi replicado em 1995 (GATTAZ, W. et al, 1995) e sugeriu-se que na esquizofrenia há uma quebra acelerada da membrana fosfolipídica no córtex frontal. Recentemente, essa idéia foi reafirmada e relacionada com diminuição da mielinização e disfunção oligodendrócita, baseado na avaliação da composição lipídica da membrana (através da extração lipídica e cromatografia de camada fina) (SCHMITT, A. et al, 2004). A partir desses resultados podem ser pensadas novas drogas para o tratamento da esquizofrenia.

## **5 DISCUSSÃO**

Como mostrado ao longo deste trabalho, a origem da esquizofrenia, assim como da maioria das demais doenças mentais, não pode ser atribuída a um fator somente.

Vimos que a pré-disposição genética é fundamental para o desenvolvimento da doença, porém não é exclusivamente responsável pelo surgimento desta. Parece que o mais importante na etiologia da esquizofrenia é a interação entre os fatores genéticos e o meio ambiente. Quando se fala em meio ambiente, deve-se levar em conta todos os possíveis fatores estressantes aos quais um indivíduo geneticamente susceptível pode estar sujeito, entre eles condições sócio-econômicas e exposição a infecções viróticas, entre outras, já que há relatos que um episódio agudo é quase sempre precedido por uma situação de estresse (as situações de estresse liberam ACTH e endorfinas na circulação e aceleram a velocidade de síntese e liberação de dopamina no sistema nervoso central). Nesse aspecto, poderíamos considerar a população do terceiro mundo uma população de risco, pois nesses países é grande o número de estressores que poderiam desestabilizar o estado mental das pessoas,

embora os dados epidemiológicos não mostrem diferenças de prevalência entre países do terceiro e do primeiro mundo.

A teoria do neurodesenvolvimento da esquizofrenia parece realmente ser a mais plausível, já que a doença não mostra sinais de neurodegeneração, como na Doença de Alzheimer, por exemplo, embora o declínio clínico do paciente não possa deixar de ser considerado degeneração. Os sinais de alterações neurodesenvolvimentais podem ser vistos nos achados de alterações neuroanatômicas, como perda tecidual em determinadas regiões cerebrais (aumento dos ventrículos laterais). A evolução das técnicas de neuroimagem tem contribuído significativamente para mostrar esses achados (GOLDBER, T. E. et al, 2002).

Os neurotransmissores estão claramente envolvidos no aparecimento dos sintomas da doença, o que pode ser visto através da ação dos medicamentos antipsicóticos, que atuam modulando alguns sistemas neurotransmissores. Entretanto, ainda faltam estudos que investiguem o envolvimento de outros aspectos além das sinapses, como, por exemplo, cascatas de segundos mensageiros.

Entre tantas tentativas de explicar a esquizofrenia, podemos supor o seguinte esquema para o seu surgimento: fatores estressantes durante a gravidez e/ou parto poderiam levar a uma falha durante o desenvolvimento cerebral de um indivíduo geneticamente suscetível, provocando alterações neuroanatômicas que, por sua vez, provocariam um desequilíbrio de neurotransmissores, o que seria responsável pelo surgimento dos sintomas observados na doença.

A esquizofrenia não tem medidas preventivas primárias (vacinas, por exemplo), ou seja, não há como evitar que a doença ocorra. Medidas preventivas secundárias e terciárias, entretanto, são válidas, pois a detecção precoce de um distúrbio pode melhorar o prognóstico e impedir seu agravamento (LOUZÃ NETO, M. R., 2004). Muitos dos estudos atuais têm investigado sobre um possível gen determinante da doença e tentam descobrir alvos mais específicos para a ação das drogas, principalmente para o controle dos sintomas negativos e a fim de causar menos efeitos adversos possíveis e melhor qualidade de vida ao doente.

A tentativa de se explicar a esquizofrenia através de uma única disfunção neuroquímica, como a hipótese dopaminérgica, nos remete à frenologia do século XIX. A idéia de localizacionismo neuroanatômico agora dá lugar ao localizacionismo neuroquímico. Entretanto, num processo patológico tão complexo como este, possivelmente um evento isolado não poderá ser considerado o responsável pelo seu surgimento e sim uma combinação de fatores co-relacionados.

## 6 REFERÊNCIAS

1. ALVARENGA-SILVA, H.; TEIXEIRA-JR, A. L. Delírios, organização semântica e vivências de significação idiossincrática. *Revista Psiq. Psicanal. Crianças Adolesc.*, n. 3, v. 9, p. 55-62.
2. ALVARENGA-SILVA, H.; TEIXEIRA-JR, A. L. Depressão e esquizofrenia. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, n.1, v.51, p.7-17, 2002.
3. ALVARENGA-SILVA, H.; TEIXEIRA-JR, A. L.; SOUZA, G. F. J. Sintomas alucinatórios persistentes: uma discussão nosológica e psicopatológica. *Psiquiatria Biológica*, n.8, v. 1, p. 9-14, 2000.
4. BRAFF, D. L.; FREEDMAN, R. Endophenotypes in studies of genetics of schizophrenia. In: DAVIS, K. L. et al. *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p.703-716.
5. CARPENTER, W. T.; BUCHANAN, R. W. Schizophrenia: introduction and overview. In: KAPLAN, H. I.; SADOCK, B. J. *Comprehensive textbook of psychiatry*. 6ª. Ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1995.
6. CAZZULLO, C. L. et al. Research on psychoimmunology. *World J. Bio. Psychiatry*, v. 4, n. 3, p. 119-23, 2003.
7. COYLE, Joseph T. The GABA-glutamate connection in schizophrenia: which is the proximate cause? *Biochemical Pharmacology*, 2004.
8. COYLE, Joseph T.; TSAI, G. The NMDA receptor glycine modulatory site: a therapeutic target for improving cognition and reduction negative symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacology*, v.174, n. 1, p. 32-8, 2004.
9. ENG, L. F. et al. Glial fibrillary acidic protein: GFAP – thirty – one years (1969-2000). *Neurochemical Research*, v. 25, n. 9-10, p. 1439-51, 2000.
10. GATTAZ, Wagner F. et al. Decrease of S100- $\beta$  protein in schizophrenia: preliminary evidence. *Schizophrenia Research*, v. 43, n. 2-3, p. 91-95, 2000.

11. GATTAZ, Wagner F. et al. Increased plasma phospholipase A2 activity in schizophrenic patients: reduction after neuroleptic therapy. *Biological Psychiatry*, v. 22, n.4, p. 421-426, Apr 1987.
12. GATTAZ, Wagner, SCHMITT, Andrea; MARAS, Athanasios. Increased platelet phospholipase A2 activity in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, v. 16, n.1, p. 1-6, July, 1995.
13. GOLDBERG, T. E.; GREEN, M. F. Neurocognitive functioning in patients with schizophrenia: an overview. In: DAVIS, K. L. et al. *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p. 641-55.
14. GOODMAN, A. B. Congenital anomalies in relatives of schizophrenic probands may indicate a retinoid pathology. *Schizophrenia Research*, v. 19, n.2-3, p. 163-70, 1996.
15. GOODMAN, A. B. Three independent lines of evidence suggest retinoid as causal to schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 23, n.95 (13), p. 7240-7244, 1998.
16. GOURION, D. et al. Neurodevelopmental hypothesis in schizophrenia. *Encephale*, v. 30, n. 2, p. 109-18, 2004.
17. HÄFNER, H. et al. An animal model for effects of estradiol on dopamine-mediated behavior: implications for sex differences in schizophrenia. *Psychiatry Research*, v. 28, n. 2, p. 125-134, Aug 1991.
18. KARNO, M.; NORQUIST, Grayson S. et al. Schizophrenia: epidemiology. In: KAPLAN, H. I.; SADOCK, B. J. *Comprehensive textbook of psychiatry*. 6<sup>a</sup>. Ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1995.
19. KIM, C. H.; JAYATHILAKE, K.; MELTZER, H. Y. Hopelessness, neurocognitive function, and insight in schizophrenia: relationship to suicidal behavior. *Schizophrenia Research*, v. 1, n. 60(1), p. 71-80, 2003.
20. KOPONEN, H. et al. Childhood central nervous system infections and risk for schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, n.254, p. 9-13, 2004.

21. LaMANTIA, A. S. Forebrain induction, retinoic acid, and vulnerability to schizophrenia: insights from molecular and genetic analysis in developing mice. *Biological Psychiatry*, v.1, n. 46, p. 19-30, 1999.
22. LARA, D. R. et al. Esquizofrenia. In: KAPCZINSKI, F. et al. *Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos*. Porto Alegre: Artmed, 2004. p. 285-297.
23. LEHMAN, Anthony F. Schizophrenia: psychosocial treatment. In: KAPLAN, H. I.; SADOCK, B. J. *Comprehensive textbook of psychiatry*. 6ª. Ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1995.
24. LEITÃO, Raquel Jales. Os custos da esquizofrenia para o setor público do Estado de São Paulo. *Jornal da Paulista*, São Paulo, Universidade Federal de São Paulo, ano 14, n. 150, dez 2000. Disponível em: <<http://www.unifesp.br>>
25. LENT, Robert. Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência. São Paulo: Atheneu, 2004.
26. LEWEKE, F. M. et al. Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, n.254, p. 4-8, 2004.
27. LOUZÃ-NETO, M. R. et al. Conjugated estrogens as adjuvant therapy in the treatment of acute schizophrenia: a double-blind study. *Schizophrenia Research*, v.66, n.2-3, p.97-100, Feb 2004.
28. LOUZÃ-NETO, M. R. Detecção precoce da esquizofrenia. *Viver Mente & Cérebro*, n.140, p. 24-31, setembro 2004.
29. MARDER, S. R. et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophrenia Research*, n. 61, p.123-136, 2003.
30. MELTZER, H. Y. et al. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Bio. Psychiatry*, v. 27, n.7, p. 1159-72, 2003.
31. MÜLLER, N. Immunological and infectious aspects of schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, n.254, p. 1-3, 2004.

32. OJOPI, E. P. B. et al. O genoma humano e as perspectivas para o estudo da esquizofrenia. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 31, n. 1, p. 9-18, 2004.
33. OLNEY, John W.; NEWCOMER, J. W.; FARBER, N. B. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, v. 33, n.6, p. 523-533, 1999.
34. PALHA, J. A. et al. Thyroid hormone distribution in the mouse brain: the role of transthyretin. *Neuroscience*, n. 10, p. 837-847, 2002.
35. PLOCKA-LEWANDOWSKA, M. et al. Dexamethasone suppression test and attempts in schizophrenic patients. *Eur. Psychiatry*, v.16, n. 7, p. 428-431, 2001.
36. POTKIN, S. G. et al. Neurocognitive performance does not correlate with suicidality in schizophrenic and schizoaffective patients at risk for suicide. *Schizophrenia Research*, v. 1, n. 59(1), p. 59-66, 2003.
37. POTKIN, S. G. et al. Predicting suicidal risk in schizophrenic and schizoaffective patients in a prospective two-year trial. *Biological Psychiatry*, v. 15, n. 54(4), p. 444-52, 2003.
38. SCHMITT, A. et al. Altered thalamic membrane phospholipids in schizophrenia: a postmortem study. *Biological Psychiatry*, v. 58, n.1, p. 41-45, 2004.
39. SEEMAN, P. et al. Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D2 receptors, yet occupy high levels of these receptors. *Molecular Psychiatry*, 1998 (3), p. 123-134.
40. SMITS, Luc et al. Association between short birth intervals and schizophrenia in the offspring. *Schizophrenia Research*, v. 70, p. 49-56, 2004.
41. TEIXEIRA JR, A. L. et al. Um caso de psicose de início tardio: considerações diagnósticas. *Casos Clín. Psiquiat.*, n. 1, v. 1, p. 21-23, 1999.
42. TEIXEIRA JR., A. L.; ALVARENGA-SILVA, H. Novas perspectivas no tratamento farmacológico da esquizofrenia: agonistas de glicina. *Psiquiatria Biológica*, n. 10, v.2, p. 73-80, 2002.

43. TEIXEIRA-JR, A. L.; ALVARENGA-SILVA, H. Clínica e terapêutica do primeiro episódio de esquizofrenia. *Psiquiatria Biológica*, n. 11, v.3, p.91-97, 2003.
44. TSAI, Gouchuan et al. Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, v. 1, n. 55(5), p. 452-456, 2004.
45. TSUANG, M. T.; OWEN, M. J. Molecular and population genetics of schizophrenia. In: DAVIS, K. L. et al. *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p.671-682.
46. WIESMANN, Martin et al. Elevated plasma levels of S-100 $\beta$  protein in schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, v. 45, n. 11, p. 1508-1511, 1999.
47. WRANG, Xiao-Fen et al. Studies characterizing 60Kda autoantibodies in subjects with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, n. 53, p. 361-375, 2003.
48. YASUNO, F. et al. Decreased 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding in amygdala of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, v. 1, n. 55(5), p. 439-44, 2004.
49. YOUNG, A. S. Suicidal ideation and behavior in recent-onset schizophrenia. *Biological Psychiatry*, v. 39, n. 7, p. 521, 1996.