

Juliana Cecília Freitas Silva

Genes Envolvidos na Determinação da Esquizofrenia



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto 2015

Genes Envolvidos na Determinação da Esquizofrenia

Juliana Cecília Freitas Silva

Projeto de Pós Graduação apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof^a. Doutora Inês Lopes Cardoso

Genes Envolvidos na Determinação da Esquizofrenia

Resumo

A esquizofrenia, face à sua complexidade, é vista como uma perturbação intrigante (Kay, 1991) sendo descrita como uma doença “heterogénea e multifatorial”, isto é pode estar associada a diversos fatores (Matos *et al.*, 2003).

Esta perturbação neuropsiquiátrica é caracterizada pela presença de um comportamento psicótico, de pensamento irrealista e desorganizado, além de uma marcada disfunção social. Os relacionamentos interpessoais estão comprometidos e alterados e a autoestima diminuída. A maioria dos indivíduos com esquizofrenia não chega a casar e uma grande percentagem mantém contatos sociais limitados (Matos *et al.*, 2003).

A esquizofrenia manifesta-se comumente na adolescência ou no início da idade adulta (Kaplan e Sadock, 1999). Quando a manifestação é precoce, as características clínicas são, em regra, menos graves do que as observadas quando esta ocorre na fase adulta. As manifestações clínicas apresentadas em crianças com esquizofrenia incluem alucinações visuais e nos casos de manifestação tardia da doença (por exemplo, após os 45 anos) a sintomatologia clínica apresenta delírios e alucinações paranoides. Nos casos com idade de início mais avançada (acima dos 60 anos), o paciente apresenta diminuição das capacidades sensoriais, tais como perda auditiva.

A esquizofrenia afeta cerca de 1% da população mundial (Kasai *et al.*, 2002) apresentando um elevado impacto a nível familiar (Johnson, 1990) e enormes gastos em saúde pública (Uhl e Grow, 2004).

A influência genética nesta patologia está bem caracterizada, no entanto, a natureza exata do modo de transmissão ainda não é clara (Chowdari e Nimgaonkar, 1999; Woolf, 1997; Maier e Schwab, 1998; Portin e Alanen, 1997; Schulz e Andreasen, 1999). Os dados disponíveis são compatíveis com a hipótese de que, na maioria dos casos, a componente genética consiste de múltiplos genes agindo de forma aditiva, sendo que o

genótipo predisponente à esquizofrenia só se manifesta quando o número de genes e de fatores não-genéticos presentes for maior do que um determinado número limiar.

Palavras-chave: Esquizofrenia, fatores genéticos, fatores não-genéticos, herança multifatorial, genética molecular, gémeos, adoção.

Abstract

Due to its complexity, schizophrenia is seen as an intriguing disorder (Kay 1991) being described as a "heterogeneous and multifactorial" disorder, i.e. it can be associated with several factors (Matos *et al.*, 2003).

This neuropsychiatric disorder is characterized by the presence of a psychotic behavior, unrealistic and disorganized thinking, and a marked social dysfunction. Patients show altered and compromised interpersonal relationships and diminished self-esteem. Most individuals with schizophrenia do not get married and a large percentage keeps limited social contacts (Matos *et al.*, 2003).

Symptoms of schizophrenia usually appear during adolescence or early adulthood (Kaplan and Sadock, 1999). In early manifestations, clinical features are usually less severe than those seen when this occurs in adulthood. Clinical symptoms in children with schizophrenia include visual hallucinations and in cases of late-onset disease (eg, after 45 years) the clinical symptomatology includes paranoid delusions and hallucinations. In cases with more advanced age onset (over 60 years), patients have decreased sensorial abilities, such as hearing loss.

Schizophrenia affects around 1% of world population (Kasai *et al.*, 2002) presenting a high impact at family level (Johnson, 1990) and huge expenditure on public health (Uhl and Grow, 2004).

The genetic influence in this pathology is well characterized, however, the exact nature of the type of transmission is not yet clear (Chowdari and Nimgaonkar, 1999; Woolf, 1997; Schwab and Maier, 1998; Portin and Alanen, 1997; Schulz and Andreasen, 1999). Available data are consistent with the hypothesis that, in most cases, the genetic component consists of multiple genes acting additively, being the genotype expressed only when the number of genes and non-genetic factors present is above a threshold number.

Keywords: Schizophrenia, genetic factors, non-genetic factors, multifactorial inheritance, molecular genetics, twins, adoption.

Metodologia

A realização deste trabalho teve como objetivo efetuar uma análise bibliográfica sobre a problemática da Esquizofrenia, com especial ênfase nos genes envolvidos na sua determinação.

Assim sendo, esta dissertação é de índole teórica, estando isenta de qualquer tipo de trabalho prático experimental.

Em termos metodológicos e tendo por base os objetivos delineados para o desenvolvimento da mesma, procedeu-se a uma recolha de artigos científicos e outras publicações que permitissem elaborar uma revisão crítica da literatura publicada, num período compreendido entre os meses de novembro de 2014 e Abril de 2015, recorrendo a fontes de pesquisa científica tais como: *PubMed*, o *Science Direct* e a *B-On* e em motores de busca como o *Google Académico* e o *AltaVista Search*. A utilização das mesmas deve-se ao facto de serem as bases de dados que procedem à compilação dos artigos científicos mais recentemente publicados na área da saúde. As palavras utilizadas na pesquisa foram: Esquizofrenia, fatores genéticos, fatores não-genéticos, herança multifatorial, genética molecular, gémeos, adoção.

Os critérios utilizados na seleção dos artigos resultantes da pesquisa científica incluíram o interesse para o tema, limitando a pesquisa a artigos científicos e estudos escritos em inglês e português, com data de publicação de um período de 10 anos ou de anos anteriores cujo conteúdo e evidências experimentais fossem relevantes para o tema.

Agradecimentos

À Professora Doutora Inês Lopes Cardoso pela exigência, capacidade de trabalho, profissionalismo, conhecimento e ajuda.

Aos meus Pais por todo carinho e compreensão.

Ao António pela amizade, incentivo e harmonia.

À minha Família pelo apoio prestado.

A todas as pessoas que me ajudaram direta ou indiretamente para que este trabalho fosse passível de ser realizado. A todos Muito Obrigada.

Índice Geral

	Página
Resumo	i
Abstract	iii
Metodologia	v
Agradecimentos	vi
Índice de Figuras	ix
Índice de Tabelas	x
Abreviaturas	xi
1. Introdução	1
1.1. Evolução do Conceito	1
1.2. Epidemiologia	2
1.3. Início da Doença e Principais Sintomas	5
i) Fase pré-mórbida	6
ii) Fase prodrômica	6
iii) Progressão	6
iv) Estabilização	6
v) Quadro clínico	7
1.4. Diagnóstico	9
1.5. Causas da Esquizofrenia	11
i. Teorias Neuroquímicas	11
a) A Hipótese Dopaminérgica	11
ii. Esquizofrenia como Distúrbio do Neurodesenvolvimento	13
iii. Alterações Estruturais	14
iv. Teorias Psicológicas	14
v. Fatores ambientais	16

2. Genética da Esquizofrenia	20
3. Detecção precoce da Esquizofrenia	31
3.1. A importância da componente genética no diagnóstico precoce da esquizofrenia	32
3.2. A imagiologia no diagnóstico precoce da esquizofrenia	34
Conclusões	36
Bibliografia	38

Índice de Figuras

	Página
Figura 1. O Grito, 1893, óleo de Edvard Munch.	2
Figura 2. Cronograma Histórico da evolução do conceito de esquizofrenia.	3
Figura 3. Patologias psiquiátricas mais comuns.	4
Figura 4. Percentagem de internamentos para as patologias psiquiátricas mais comuns.	5
Figura 5. Mapeamento cerebral de um indivíduo normal (A) e de um indivíduo com esquizofrenia (B).	10
Figura 6. Ação da amfetamina sobre o processo de recaptação da dopamina na fenda pré-sináptica.	12
Figura 7. Risco relativo de desenvolvimento de esquizofrenia tendo em conta o mês de nascimento.	17
Figura 8. Fatores de risco e seu grau de influência no desenvolvimento de esquizofrenia.	19
Figura 9. Relação percentual entre a probabilidade de contrair esquizofrenia e a existência da patologia em familiares.	20
Figura 10. Metabolismo da dopamina.	27

Índice de Tabelas

	Página
Tabela 1. Sintomas frequentes na esquizofrenia.	8
Tabela 2. Genes ou regiões genómicas possivelmente associadas com a esquizofrenia.	23
Tabela 3. Estados mentais de risco associados ao desenvolvimento de esquizofrenia e outras psicoses.	33

Abreviaturas

ApoE - Apolipoproteína E

BPRS - *Brief Psychiatric Rating Scale*

CASH - *Comprehensive Assessment of Symptoms and History*

COMT - Catecol-O-metiltransferase

D2 - Recetor Dopaminérgico 2

D3 - Recetor Dopaminérgico 3

DA - Dopamina

DAO - D-aminoácido oxidase

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

DSM-IV - *Diagnostic and Statistical Manual*

DUP - *Duration of Untreated Psychosis*

ECT - Eletroconvulsoterapia

EE - Emoção Expressa

GAF - *Global Assessment of Functioning*

MiRNAs – microRNAs

NRG1 - Neuregulina 1

PET - Tomografia por Emissão de Positrões

RDA - *DNA microarrays*

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

SAGE - *Serial Analysis of Gene Expression*

SNC - Sistema Nervoso Central

TC - Tomografia Computadorizada

1. Introdução

"Eu sempre acreditei em números, nas equações, na lógica que leva à razão. Mas depois de uma vida inteira nesta jornada, pergunto-me. O que é realmente a lógica? Quem decide a razão? A minha busca levou-me pelos caminhos da física, da metafísica, e da ilusão... E de volta, eu fiz a descoberta mais importante da minha carreira. É apenas nas misteriosas equações do amor que qualquer lógica ou razão pode ser encontrada. Eu só estou aqui por causa de ti. Tu és a razão do meu ser. Tu és todas as minhas razões".

John Nash

A Alicia Nash na cerimónia de entrega do Prémio Nobel de Economia ("Uma Mente Brillhante")

1.1. Evolução do Conceito

As doenças psiquiátricas, nomeadamente, a esquizofrenia são patologias muito debatidas entre a comunidade científica que se tem debruçado sobre as mesmas ao longo dos anos. Existem várias teorias para a etiologia da esquizofrenia mas só algumas delas serão sinteticamente referidas neste trabalho.

Esta doença psiquiátrica foi muitas vezes representada por artistas como o norueguês Edvard Munch no seu famoso quadro "O Grito" de 1893, uma das obras mais importantes do movimento expressionista. Nele, o pintor expressou o seu inferno interior e o mal-estar que a loucura representava no seu quotidiano. O quadro representa um indivíduo num momento de profunda angústia e desespero existencial (figura 1).

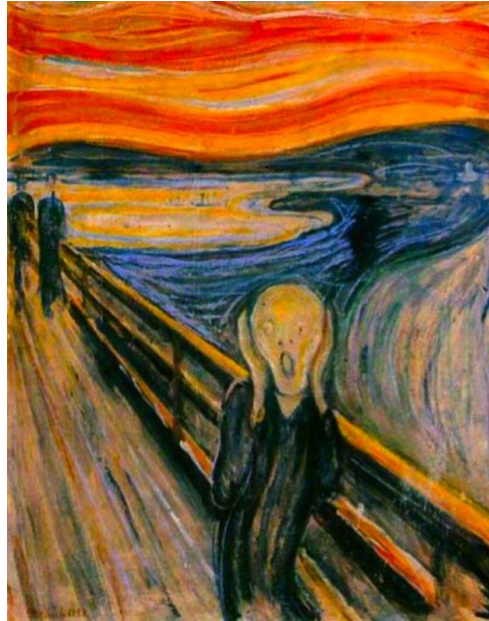


Figura 1. O Grito, 1893, óleo de Edvard Munch (<http://ulbrato.br/encena/2013/01/27/Angustia-e-desespero-existencial-O-Grito-de-Edvard-Munch>).

Na figura 2 encontra-se o cronograma da evolução histórica do conceito da esquizofrenia onde estão referidos autores desde Kraepelin, Bleuler, Schneider, Minkowski e Jaspers.

1.2. Epidemiologia

Como já foi referido, a esquizofrenia é um distúrbio mental grave de longa duração, incapacitante a nível social, profissional e interpessoal (Harrison e Law, 2006; Ross *et al.*, 2006).

Uma revisão de vários estudos epidemiológicos estimou a prevalência da esquizofrenia em cerca de 1% da população (Regier, 1988). Numa das revisões da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o impacto mundial da doença, Murray e Lopez (1996) relataram uma taxa de prevalência de 0,92% para homens e 0,9% para mulheres. Valores de prevalências mais elevadas, próximas a 1%, foram relatados em estudos realizados na América Latina e no Brasil (Vicente *et al.*, 1994; Almeida *et al.*, 1992).

4600 a.C.	Hipócrates descreve esquizofrenia como um <i>delirium</i> orgânico.
1851	Morel descreve esquizofrenia como demência precoce: uma perturbação que atinge indivíduos jovens que apresentam estados sucessivos de decadência cerebral com o aparecimento de uma fase terminal de dissolução psíquica.
1871	Ewald Hecker descreve hebefrenia como deterioração mental e comportamentos agressivos em indivíduos jovens.
1896	Kraepelin, nos dois tratados de psicologia, faz a distinção entre esquizofrenia e psicose maníaco-depressiva.
1899	Kraepelin agrupa o conceito de demência precoce em três formas clínicas: hebefrénica, catatónica e paranoide. O autor não acredita na recuperação dos indivíduos.
1902	Kraepelin verifica garantias de sucesso na recuperação.
1921	Jaspers, contrariamente a Bleuler, não considerou a psicose uma manifestação orgânica, no entanto, considera que a psicose ajuda na descoberta do lado psíquico de todo o ser humano.
1953	Minkowski descreve a esquizofrenia como um afastamento da realidade.
1993	Organização Mundial de Saúde (OMS) define os critérios de diagnóstico da esquizofrenia com base na classificação nacional de doenças (CID-10).

Figura 2. Cronograma Histórico da evolução do conceito de esquizofrenia.

Apesar do contributo destes autores ao longo dos tempos e da evolução do conceito de esquizofrenia a nível da terminologia, a definição conceptual e clínica da doença ainda está longe de ter consenso.

Esta é uma doença neuropsiquiátrica grave que apresenta taxas de suicídio 20 vezes maiores e uma esperança média de vida 20% menor que a da população em geral (Newman e Bland, 1991) e acarreta um enorme custo social quer direto associado às hospitalizações, atendimentos, medicações quer indireto devido à improdutividade e às repercussões familiares.

Entre 12 e 18 de Novembro de 2001 foi realizado o 3º Censos Psiquiátrico em Portugal nos quais participaram 66 instituições de saúde, das quais 45 (68,2%) públicas, 18 (27,3%) de ordens religiosas e 3 (4,5%) privadas. Como resultado deste estudo verificou-se que no conjunto as esquizofrenias foram as patologias mais frequentes (21,2%), seguidas das depressões (14,9%), das oligofrenias (13,3%), das alterações associadas ao consumo de álcool (8,8%), das neuroses (8,6%), correspondendo as restantes patologias a 33,2% (figura 3) (Censos Psiquiátrico, 2001).

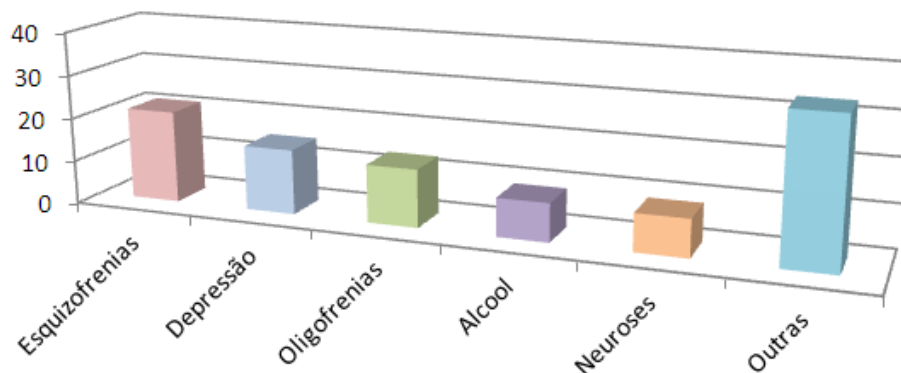


Figura 3. Patologias psiquiátricas mais comuns (Censos Psiquiátrico, 2001).

No internamento, as esquizofrenias foram também a principal causa de procura de cuidados de saúde seguindo-se as oligofrenias, as alterações associadas ao consumo de álcool, as psicoses afetivas (sem depressão) e as síndromes demenciais (figura 4).

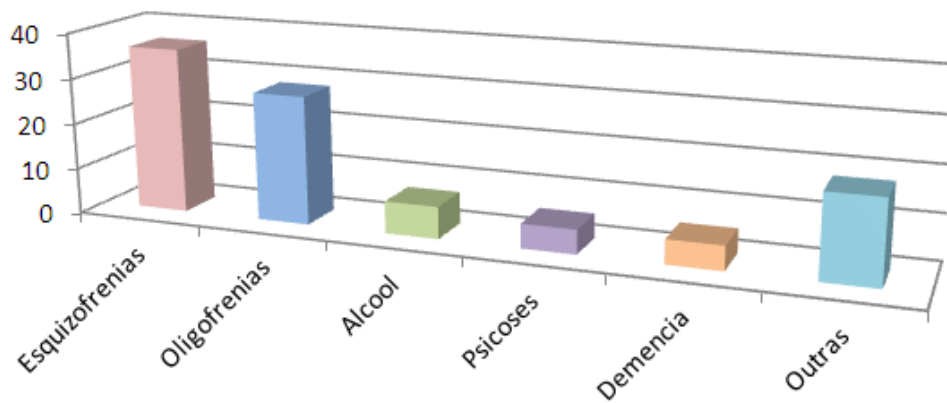


Figura 4. Percentagem de internamentos para as patologias psiquiátricas mais comuns (Censos Psiquiátrico, 2001).

Cerca de 29% das pessoas com esquizofrenia enfrentaram discriminação quer na procura quer na manutenção do emprego, e 42% dos doentes necessitam de omitir a sua condição clínica quando procuram emprego ou educação (Filmer, 2008).

Apesar de não existirem causas bem estabelecidas para esta patologia, é consenso entre a comunidade científica que se trata de um transtorno de etiologia multifatorial, sendo necessários fatores predisponentes nomeadamente, genéticos em concomitância com fatores ambientais para o desenvolvimento da doença.

As alterações manifestadas a nível cerebral são tanto de ordem química como estrutural. Em alguns casos, as alterações são induzidas por vírus e traumas encefálicos durante os primeiros meses de vida podem ser fatores relevantes (Lara e Abreu, 2000).

1.3. Início da Doença e Principais Sintomas

A progressão natural da esquizofrenia pode ser dividida em quatro etapas: pré-mórbida, prodrómica, progressão e estabilização:

i. Fase pré-mórbida

Nesta fase o indivíduo apresenta baixa sociabilidade, com predileção por atividades solitárias ou ansiedade social, e alterações cognitivas, principalmente deficits de memória verbal, atenção e funções executivas. Essas alterações no comportamento, observáveis desde a infância, podem progredir e estar associadas ao desenvolvimento de esquizofrenia (Alvarenga e Guerra, 2008; Andresasen e Black, 2009).

ii. Fase prodrômica

A fase prodrômica é caracterizada por um período de tempo variável, geralmente de meses, que antecede a psicose. Nesta fase o indivíduo pode apresentar um estado de apreensão e perplexidade sem um foco aparente, sendo comum o sentimento de que “algo está para acontecer”. Geralmente verifica-se uma mudança no comportamento do indivíduo que se apresenta mais isolado e o aparecimento de atitudes peculiares e excêntricas, podendo ocorrer sintomas psicóticos breves e transitórios (Alvarenga e Guerra, 2008; Andresasen e Black, 2009).

iii. Progressão

O período prodrômico culmina muitas vezes com o primeiro episódio de psicose, e é neste momento que se inicia a fase progressiva da esquizofrenia, podendo ocorrer deterioração do estado de saúde do indivíduo (Alvarenga e Guerra, 2008; Andresasen e Black, 2009).

iv. Estabilização

A esquizofrenia evolui para fase de estabilização do estado de saúde do indivíduo, sendo que este estado está sujeito a recaídas. Os sintomas negativos muitas vezes são detestáveis desde o princípio, ao passo que os sinais positivos ocorrem durante o período de exacerbação (Alvarenga e Guerra, 2008; Andresasen e Black, 2009).

v. Quadro clínico

O quadro clínico da doença inclui alterações em quase todas as funções da esfera psíquica, ou seja, percepção, pensamento, linguagem, memória e funções executivas. Os sintomas podem ser divididos em dois grupos: os positivos e os negativos. Segundo a tabela 1, os sintomas positivos são caracterizados pela presença de manifestações psíquicas que deveriam estar ausentes, enquanto os negativos se caracterizam pela ausência de manifestações psíquicas que deveriam estar presentes (Alvarenga e Guerra, 2008; Andresasen e Black, 2009).

Como já foi referido, a esquizofrenia manifesta-se durante a adolescência ou início da idade adulta (15-35 anos), com incidência mais precoce nos homens, cuja primeira admissão hospitalar ocorre em média aos 25 anos e nas mulheres por volta dos 30 anos (Kelly *et al.*, 2005). No entanto, em indivíduos com história familiar de transtornos psicóticos em parentes de primeiro grau, a manifestação da esquizofrenia é mais precoce não existindo diferença quanto à idade de início da patologia entre homens e mulheres (Albus *et al.*, 1994).

Após o primeiro episódio psicótico manifestam-se sintomas comportamentais ligeiros mas progressivos, tais como: dificuldades de adaptação familiar, social e ocupacional (Green, 2006).

Os primeiros sintomas estão relacionados com a dificuldade de concentração, estados de tensão de origem desconhecida, insónia e desinteresse pelas atividades sociais com consequente isolamento (Albus *et al.*, 1994; Carpenter e Buchanan, 1999).

Após uma fase inicial, que pode durar meses, os sintomas agravam-se e o paciente apresenta uma conversa estranha, irreal e passa a ter experiências diferentes e não usuais (Riecher-Rossler *et al.*, 2006).

Tabela 1. Sintomas frequentes na esquizofrenia (Adaptado de Andresasen, 1987).

Sintomas Negativos	Sintomas Positivos
<p>Alteração afetiva Expressão facial inalterada Diminuição dos movimentos espontâneos Pobreza de gestos expressivos Pouco contato visual Diminuição ou ausência de resposta afetiva Afeto inapropriado Falta de modulação vocal</p>	<p>Alucinações Auditivas Vozes que fazem comentário Vozes que conversam entre si Somáticas Táteis Olfativas Visuais</p>
<p>Alogia Pobreza de fala Pobreza de conteúdo da fala Bloqueio do pensamento Maior latência de resposta</p>	<p>Delírios Persecutórios De ciúmes Culpa Pecado Grandiosidade Religiosos Somáticos De referência De ser controlado De leitura da mente Transmissão de pensamento Inserção de pensamento Retirada de pensamento</p>
<p>Abulia-apatia Deficiência nos cuidados pessoais e na higiene Falta de persistência no trabalho ou nos estudos Anergia física</p>	<p>Comportamento bizarro Roupas Aparência Comportamento social Comportamento sexual Agressivo/agitado Repetitivo/estereotipado</p>
<p>Anedonia Poucos interesses Poucas atividades recreativas Comprometimento das relações afetivas Poucos relacionamentos com amigos</p>	<p>Alteração formal do pensamento Descarrilamento Incoerência Falta de lógica Fala acelerada Reverberação Neologismo</p>
<p>Atenção Diminuição de concentração</p>	

Os sintomas positivos são caracterizados por alucinações e delírios. As alucinações auditivas como falsos sons, tais como ouvir vozes são as mais comuns. Contudo, os delírios são alterações do pensamento de caráter persecutório, paranoide ou bizarro. Os sintomas psicóticos ocorrem geralmente entre os 17 e os 40 anos. No entanto, a maioria dos pacientes apresenta alguns sintomas leves de esquizofrenia antes do primeiro episódio psicótico. Depois deste acontecimento inicial, a ocorrência destes sintomas psicóticos ocorre esporadicamente e é intercalada por períodos de remissão (American Psychiatric Association, 1994).

Já os sintomas negativos ocorrem na fase inicial da doença. Podem coexistir com os sintomas positivos e tipicamente persistem após tratamento. Os sintomas mais comuns são: dificuldades afetivas, avolição, anedonia e alogia. Estes sintomas refletem-se na baixa autoestima, falta de emoções, e perda geral de interesse pela vida. Os sintomas negativos tendem a ser mais comuns em pacientes mais velhos do que nos mais jovens (American Psychiatric Association, 1994).

Os sintomas desorganizados incluem a falta de atenção, pensamento e fala desorganizados, comportamento desorganizado ou catatônico e afeto inadequado. A descoordenação entre as ideias pode ser extrema a ponto de o discurso do paciente se tornar incoerente. Os danos cognitivos podem ocorrer ao longo do desenvolvimento de outros sintomas, como, por exemplo, as alucinações que podem aparecer esporadicamente (American Psychiatric Association, 1994).

1.4. Diagnóstico

Não existe um exame específico para o diagnóstico da esquizofrenia, sendo este realizado através da análise conjunta dos sintomas que o paciente apresenta e pela história clínica de como estes surgiram e se desenvolveram. Técnicas de mapeamento cerebral têm sido desenvolvidas com o intuito de permitir detetar ou determinar a existência de sinais de perda tecidual em partes do cérebro ou correlacionar estruturas anormais com sintomas específicos (Banduda *et al.*, 2001; Sanches, 2004).

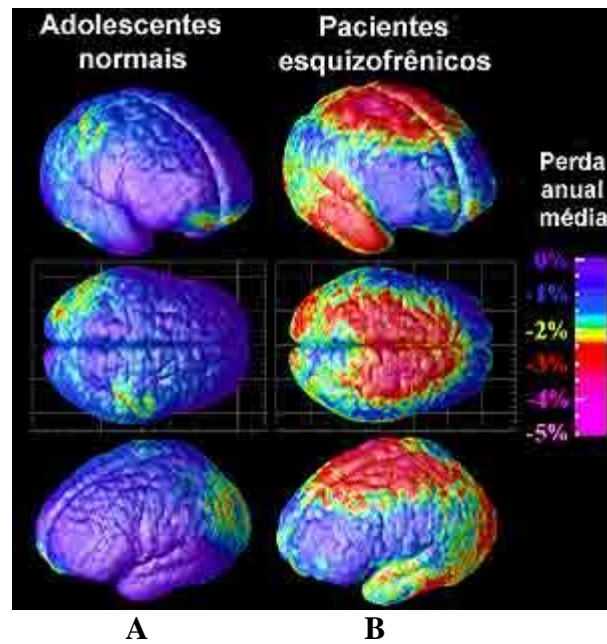


Figura 5. Mapeamento cerebral de um indivíduo normal (A) e de um indivíduo com esquizofrenia (B) (http://users.ioni.usc.edu/~thompson/MEDIA/PNAS/ch_online.html).

A Ressonância Magnética Nuclear (RMN), tanto estrutural quanto funcional, é uma ferramenta particularmente útil para avaliar o cérebro com um elevado grau de detalhe. Outra técnica de mapeamento é a tomografia computadorizada de emissão de positrões, que proporciona informações de fluxo sanguíneo e metabolismo cerebral (Bandura *et al*, 2001; Sanches, 2004).

Segundo o *Diagnostic and Statistical Manual* (DSM-IV) da Associação Americana de Psiquiatria, a esquizofrenia é diagnosticada quando se observarem dois dos cinco tipos de sintomas: alucinações, delírios, desorganização da fala, desorganização do comportamento e sintomas negativos. Uma vez preenchidos estes requisitos, o indivíduo esquizofrênico tem de mostrar uma deterioração a partir de um nível anterior de funcionamento, em áreas como trabalho, relações sociais e cuidados de si mesmo. Para confirmar o diagnóstico, os sintomas devem provocar disfunção social/ocupacional e persistir por um período mínimo de seis meses. A utilização/efeito de substâncias psicotrópicas deve ser excluída para a realização do diagnóstico (American Psychiatric Association, 1994).

Segundo o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV 1994), a esquizofrenia é classificada nos seguintes subtipos, conforme a manifestação sintomática: paranoide, desorganizada, catatônica, indiferenciada e residual. O curso longitudinal da doença é variado, com melhor prognóstico entre as mulheres e para o subtipo paranoide (American Psychiatric Association, 1994).

1.5. Causas da Esquizofrenia

As causas da esquizofrenia ainda são desconhecidas, contudo, sabemos que é uma patologia complexa e multifatorial, podendo atribuir-se a desorganização da personalidade verificada na esquizofrenia à interação de variáveis culturais, psicológicas e biológicas, entre as quais se destacam as de natureza genética (Schork *et al.*, 2006).

i. Teorias Neuroquímicas

Embora existam várias hipóteses bioquímicas desenvolvidas para explicar a gênese da esquizofrenia, a hiperfunção dopaminérgica é atualmente bem investigada e mais aceita.

No entanto, sabe-se que além do sistema dopaminérgico, outros neurotransmissores centrais estão associados à esquizofrenia, sendo provável que vários sistemas estejam envolvidos simultaneamente (Lieberman *et al.*, 1998).

a) A Hipótese Dopaminérgica

A teoria dopaminérgica da esquizofrenia é baseada na ação de certas drogas sobre o estímulo da neurotransmissão da dopamina (DA). Verificou-se que o psicostimulante, a anfetamina, quando administrada em doses altas e repetidas, causa uma psicose tóxica com características muito idênticas às da esquizofrenia paranoide em fase ativa. A semelhança é tão grande que poderá originar erros no diagnóstico. Sabe-se que a anfetamina atua nos terminais dopaminérgicos aumentando a liberação de DA, além de impedir a sua inativação na fenda sináptica, através da inibição do mecanismo neuronal de recaptção da dopamina na fenda pré-sináptica (figura 6). Assim sendo, é possível que os sintomas esquizofrênicos tais como: a agitação psicomotora, as alucinações

auditivas, e as ideias delirantes do tipo persecutório se devam ao excesso de atividade dopaminérgica determinado pela anfetamina. Com efeito, estes sintomas cessam rapidamente após a administração de neurolépticos bloqueadores dos receptores dopaminérgicos, sobretudo do tipo D2 (Graeff, 2004).

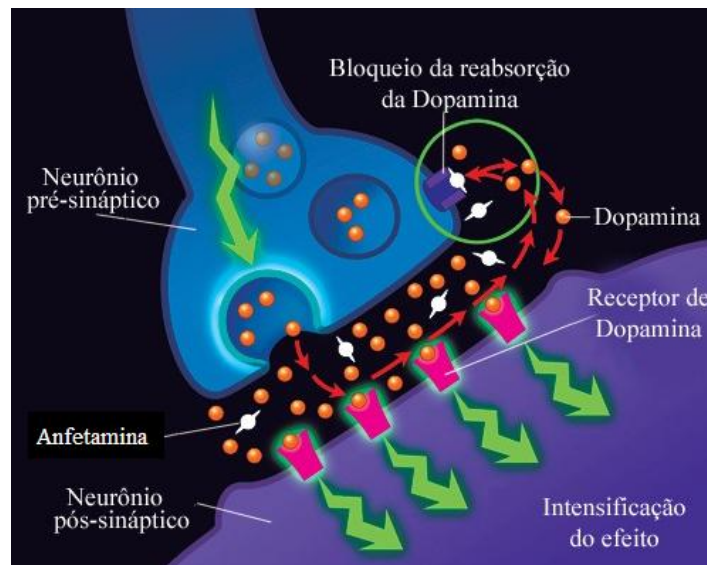


Figura 6. Ação da anfetamina sobre o processo de re-captção da dopamina na fenda pré-sináptica (adaptado de: <http://www.biomedicinapadiao.com.br/2011/07/como-cocaina-age-no-cerebro.html>).

Além disso, alguns pacientes com doença de Parkinson, quando tratados com L-DOPA (fármaco que aumenta a formação de DA), desenvolvem sintomas psicóticos semelhantes (Graeff, 1989, 2004).

A dopamina foi investigada por muitos anos, observando-se, a princípio, que certas drogas que reduzem a sua ação no cérebro também reduzem os sintomas psicóticos. Por outro lado, as drogas que aumentam a atividade da dopamina aumentam estes sintomas ou agravam a esquizofrenia. Alguns estudos também demonstram que baixa atividade dos receptores D₁ da dopamina no córtex pré-frontal do cérebro pode estar relacionada com o desenvolvimento de sintomas negativos da esquizofrenia (Alfimova *et al.*, 2006). Em suma, hoje em dia, os especialistas sugerem que um desequilíbrio dopaminérgico é um fator associado ao aparecimento da síndrome da esquizofrenia.

Existem outros neurotransmissores que supostamente podem estar relacionados com a esquizofrenia, nomeadamente, o glutamato, a glicina, a serina, a serotonina e a adenosina (Murray e Lopez, 1996; Lara e Abreu, 2000).

ii. Esquizofrenia como Distúrbio do Neurodesenvolvimento

Durante as últimas duas décadas, estudos científicos levaram a uma hipótese baseada em processos associados ao desenvolvimento cerebral como estando relacionados com o desenvolvimento de esquizofrenia. Existem vários estudos que sugerem que a ocorrência de distúrbios durante a vida intrauterina ou logo após o nascimento podem ser fundamentais na etiologia de uma percentagem de casos de esquizofrenia.

A má nutrição do feto, envolvendo especialmente redução no fornecimento de oxigénio, iodo, glicose e ferro podem interferir no desenvolvimento normal de determinadas estruturas cerebrais, tornando o indivíduo suscetível ao desenvolvimento desta doença.

Para além da má nutrição do feto que parece aumentar o risco de desenvolvimento da esquizofrenia, também diabetes, doença pulmonar crónica, anemia, deficiência alimentar materna durante o primeiro trimestre de gestação parecem estar envolvidas (Akil e Weinberger, 2000). Mais ainda, o nascimento prematuro (antes de 33 semanas gestacionais) pode aumentar o risco de desenvolvimento de esquizofrenia (Akil e Weinberger, 2000). Eventos perinatais e complicações durante o parto originando hipoxia ou isquemia podem causar danos no hipocampo e córtex cerebral (Akil e Weinberger, 2000). No entanto, embora significativos, os efeitos referidos anteriormente são de pequena magnitude e apenas podem explicar uma pequena percentagem dos casos de esquizofrenia (Akil e Weinberger, 2000).

iii. Alterações Estruturais

Na metade da década de 70, estudos utilizando a tomografia computadorizada (TC) permitiram detetar sinais consistentes de atrofia cerebral, incluindo alargamento dos ventrículos cerebrais, mais pronunciado em cornos posteriores, e aumento de sulcos corticais numa proporção considerável de pacientes esquizofrénicos crónicos e agudos,

independentemente da idade do indivíduo, do uso de neurolépticos ou eletroconvulsoterapia (ECT) (Hopkins e Lewis, 2000).

Estudos mais recentes sugerem que os cérebros de alguns pacientes esquizofrênicos são menos pesados e de menores dimensões comparativamente a indivíduos normais (Hopkins e Lewis, 2000).

As áreas cerebrais cujas alterações morfológicas se associam à esquizofrenia são as porções mediais dos lobos temporais, sobretudo hipocampo e o giro para-hipocampal. A diminuição nas áreas frontais, tálamo, gânglios da base e corpo caloso têm sido também sugeridas. A descoberta de alterações estruturais nos lobos temporais mediais tem despertado particular interesse, uma vez que alterações nestas áreas podem estar relacionadas com a origem dos sintomas esquizofrênicos já que estas psicoses esquizofreniformes são frequentes em pacientes com epilepsia do lobo temporal (Hopkins e Lewis, 2000).

A partir da década de 80 os dados de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) confirmaram a presença de reduções volumétricas especificamente nos lobos temporais mediais, sendo mais pronunciadas no hemisfério esquerdo. Outras áreas temporais também implicadas nesta patologia são as envolvidas na produção de linguagem, como o giro temporal superior. A consistência dos dados de RMN e neuropatológicos tem sugerido que as alterações estruturais nos lobos temporais estão invariavelmente presentes na doença, variando em intensidade de paciente para paciente (Hopkins e Lewis, 2000).

iv. Teorias Psicológicas

A partir da década de 40, foram colocadas teorias psicológicas que tentam explicar a esquizofrenia tendo como base os relacionamentos familiares patológicos. Nesta altura os padrões de comunicação interpessoal aberrantes ganharam força, influenciando certas escolas do pensamento psiquiátrico. Em 1948, Fromm-Reichmann introduziu a ideia da “mãe esquizofrenogênica”, observando que determinados padrões de comportamento materno, incluindo hostilidade e rejeição, pareciam ser frequentes em mães de

indivíduos com esquizofrenia. Contudo, a falta de estudos empíricos fez com que esta teoria entrasse em desuso.

Mais recentemente, existem duas correntes que têm demonstrado que se os fatores psicossociais não são os fatores primários responsáveis pela etiologia da doença, estes influenciam a forma como esta aparece e como se desenvolve ao longo dos anos. Uma destas correntes diz respeito ao ambiente familiar de pacientes esquizofrênicos. O conceito de emoção expressa (EE) tornou-se importante nesta área pois descreve determinados tipos de atitudes hostis ou do excesso de envolvimento emocional por parte de familiares de esquizofrênicos. Estudos utilizando metodologia adequada têm demonstrado que altos índices de EE na família aumentam consideravelmente a percentagem de recaídas e readmissão hospitalar de esquizofrênicos. Apesar do mecanismo pelo qual a EE leva a recaída não ser ainda conhecido, as descobertas anteriores têm implicações fundamentais não só para o esclarecimento da relação fatores psicossociais *versus* sintomas esquizofrênicos, mas também para a formulação de estratégias terapêuticas e psico-educativas com o objetivo de prevenir recaídas (Brown *et al.*, 1972).

A segunda corrente de investigação nesta área relaciona-se com o estudo da influência de “eventos psicossociais stressantes” no curso da doença. Sabe-se que o curso de diversas doenças de etiologia biológica pode ser influenciado por “eventos psicossociais stressantes” como perda de familiar próximo, mudança de morada, desemprego, exames escolares etc.. Estudos recentes sobre a influência destes *life-events* no curso da esquizofrenia sugerem que pacientes esquizofrênicos podem desencadear o agravamento dos sintomas perante este tipo de stress (Zubin e Spring, 1977).

Diversos modelos relativos à etiologia da esquizofrenia têm procurado relacionar os fatores psicossociais com os fatores biológicos. O modelo da “vulnerabilidade *versus* stress” parte do princípio que pacientes esquizofrênicos apresentam uma vulnerabilidade para a doença de caráter biológico, genético e/ou resultantes de agressões ambientais precoces, mas reconhece também que o aparecimento dos sintomas pode estar diretamente relacionado com o grau de stress psicossocial ao qual o indivíduo esteve submetido. Neste prisma, a forma, a intensidade e o curso dos sintomas

esquizofrénicos são vistos como um balanço entre o grau de vulnerabilidade biológica do paciente e a intensidade de stress ambiental. O modelo “vulnerabilidade *versus* stress psicossocial” integra assim aspetos biológicos e psicossociais da doença, e justifica a necessidade de uma abordagem mais global no tratamento do paciente esquizofrénico, levando em conta não só a eliminação dos sintomas, mas também o controlo e prevenção de fatores ambientais stressantes.

v. Fatores ambientais

Uma das formas mais simples de compreender como os fatores ambientais contribuem para uma qualquer condição consiste em examinar o modo como essa condição é partilhada por gémeos idênticos. Se a condição de doença é integralmente genética, então, se um dos gémeos idênticos a desenvolver, o outro gémeo também a desenvolverá. Isto designa-se de concordância a 100%. Se a taxa de concordância for inferior a 100% então outros fatores também devem contribuir para o desenvolvimento da condição. Na esquizofrenia, estudos com gémeos indicam que as taxas de concordância entre gémeos idênticos a nível mundial são da ordem dos 41-65%, sugerindo que fatores genéticos e não-genéticos desempenham um papel significativo. Contudo, definir os fatores genéticos e ambientais não é simples.

Desde a fecundação até aos 24 meses de vida os fatores nutricionais são fundamentais no desenvolvimento estrutural e funcional do organismo (Kaludjerovic e Vieth, 2010). Os indivíduos nascidos no inverno e início da primavera têm risco acrescido de desenvolver esquizofrenia numa percentagem entre 5 e 15%, dependendo da severidade do inverno. Por outro lado a esquizofrenia com predomínio de sintomas negativos, está associada com nascimentos no verão, principalmente nos meses de junho e julho (figura 7) (Brown, 2011; Kallel *et al.*, 2007; Mino e Oshima, 2006; Tandon, 2008).

Estudos demonstraram que indivíduos esquizofrénicos nascidos no inverno apresentam um perímetro cefálico menor ao nascimento. Este facto é muitas vezes apontado como resultado da alteração da vitamina D, devido às suas flutuações sazonais. Por conseguinte, os ambientes urbanos aumentam o risco de desenvolvimento da doença

não só devido ao stress mas também à maior prevalência de hipovitaminose D, por diminuição das atividades no exterior e acesso a raios UVB (Takagai *et al.*, 2006).

Por outro lado, latitudes elevadas, fraca qualidade do ar e pele escura, principalmente em climas frios, diminuem a capacidade da pele sintetizar vitamina D3, a forma mais biodisponível (Kaludjerovic e Vieth, 2010; Kinney *et al.*, 2009; McGrath *et al.*, 2010).

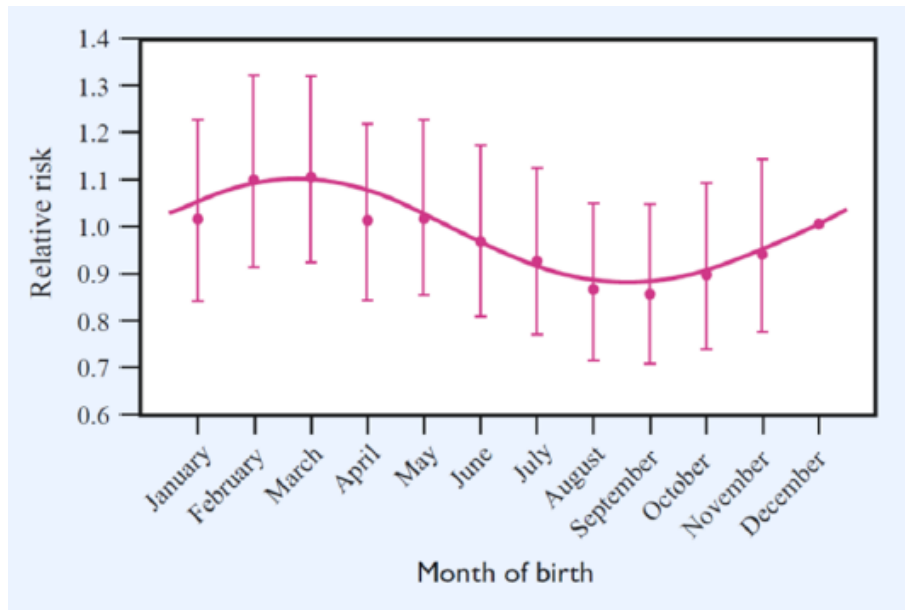


Figura 7. Risco relativo de desenvolvimento de esquizofrenia tendo em conta o mês de nascimento (Stefan *et al.*, 2002).

É frequente que mulheres grávidas, supostamente saudáveis, apresentem défice de 25-hidroxi-vitamina D. Assim, a hipovitaminose D pré-natal, nomeadamente até ao segundo ano de vida, pode ser apontada como uma das etimologias da esquizofrenia (McGrath *et al.*, 2010).

Também a exposição pré-natal ao chumbo, um neurotóxico, parece estar associada à duplicação do risco de desenvolvimento de esquizofrenia. Dados preliminares em ratos parecem indicar sinergismo entre a exposição ao chumbo e mutações no gene DISC1, produzindo comportamento semelhante à esquizofrenia (Guilarte *et al.*, 2012; Opler *et al.*, 2008).

Infeções víricas, nomeadamente a infeção por *Influenza* quando ocorre no segundo ou terceiro trimestres da gravidez, aumentam a percentagem de complicações no parto. Por outro lado, a formação do complexo amígdalo-hipocampal, associado à etiologia da esquizofrenia, ocorre no segundo trimestre de gestação sendo o seu desenvolvimento afetado pela temperatura febril (Marshall, 2007; Venables *et al.*, 2007).

Também a infeção aguda por *T. gondii*, um parasita intracelular teratogénico do Sistema Nervoso Central (SNC), responsável pela toxoplasmose, está frequentemente associada a sintomatologia psiquiátrica. Calcula-se que um terço da população mundial esteja infetada por este parasita e, apesar de durante muitos anos ser considerada uma infeção assintomática, atualmente esta patologia está relacionada com sérias consequências na saúde física e psíquica, principalmente esquizofrenia (Brown, 2006; Flegr, 2010). Tal como o *T. gondii*, o parasita responsável pela rubéola, *vírus Rubella*, é também um teratógeno do SNC. Quando ocorre exposição à rubéola antes do nascimento, existe um risco 10 a 20 vezes superior de desenvolvimento de esquizofrenia na idade adulta. Foi ainda descrita a relação entre infeção vírica do SNC na infância por citomegalovírus ou paramixovírus e o desenvolvimento de esquizofrenia no adulto (Flegr, 2010; Fekadu *et al.*, 2010; Webster e McConkey, 2010).

Outros estudos demonstraram que indivíduos com otites médias/agudas apresentam um risco 6,4 vezes superior de desenvolver alucinações auditivas e que este risco aumenta para 10 vezes se a otite for do lado da dominância cerebral (Dalman *et al.*, 2008; Murphy, 2010).

Outra questão a ter em conta são os pródromos da doença. Uma descoberta curiosa mostrou que, em gémeos dizigóticos, a divergência nas capacidades escolares entre eles leva a que o primeiro surto psicótico ocorra com uma diferença em cerca de 10 anos (Selten e Cantor-Graae, 2007).

Mais ainda, a prevalência da esquizofrenia em áreas urbanas é cerca do dobro das áreas rurais. Esta diferença é muitas vezes associada às características ambientais, nomeadamente, à fragmentação social, à desorganização e instabilidade, com ausência

de comunicação entre os habitantes e não ao indivíduo *per si* (Brown, 2011; Zammit *et al.*, 2010).

Entre os fatores ambientais associados à etimologia da esquizofrenia, o uso abusivo de algumas drogas psicotrópicas, incluindo a maconha, é muitas vezes apontado como fator desencadeador da patologia, pelo menos em indivíduos predispostos. Os recetores canabinóides estão distribuídos em regiões que têm sido implicadas na esquizofrenia, tais como: o córtex pré-frontal, os gânglios da base, o hipocampo e o córtex cingulado anterior. Assim sendo, as alterações no sistema endocanabinóide nestas regiões parecem estar relacionadas com os sintomas negativos da esquizofrenia. Por outro lado, existem interações funcionais entre dopamina e canabinóides: estas drogas bloqueiam o recetor dopaminérgico D2, diminuindo os sintomas positivos da esquizofrenia (Oliveira e Moreira, 2007).

Como é evidente, há fatores ambientais que afetam a expressão de genes que se encontram normalmente expressos na esquizofrenia (figura 8). Por exemplo, os fumadores têm uma maior expressão de genes que codificam enzimas envolvidas no metabolismo do fumo do tabaco do que os não-fumadores (Reed e de Bellerocche, 2011).

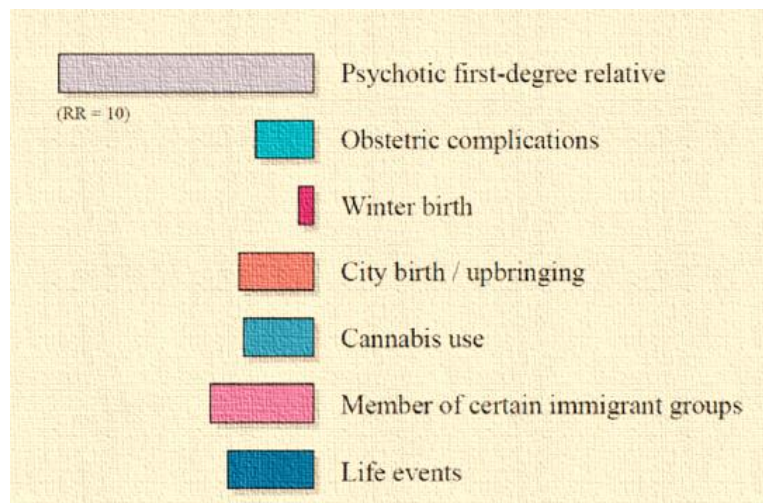


Figura 8. Fatores de risco e seu grau de influência no desenvolvimento de esquizofrenia (Stefan *et al.*, 2002).

2. Genética da Esquizofrenia

A partir do século XIX, os alienistas começaram a associar a esquizofrenia a determinadas famílias. Durante décadas foram realizados vários estudos com familiares de doentes esquizofrênicos que demonstraram uma forte correlação entre o grau de parentesco e a probabilidade de desenvolver a doença. Indivíduos com predisposição familiar para esquizofrenia possuem diversas alterações estruturais no cérebro, incluindo tamanho reduzido e ventrículos aumentados, que são características dos doentes com esquizofrenia (Stefan *et al.*, 2002).

De acordo com a figura 9, indivíduos sem nenhum familiar esquizofrênico têm 1% de probabilidade de virem a desenvolver a doença; para os que têm algum familiar distante com esta patologia essa probabilidade aumenta para 3 a 5%. No caso de indivíduos com um familiar direto com a doença, o risco é de 10%, e de aproximadamente 40% se a doença afetar os dois progenitores. No caso de gêmeos verdadeiros a probabilidade aumenta para cerca dos 65% (Stefan *et al.*, 2002).

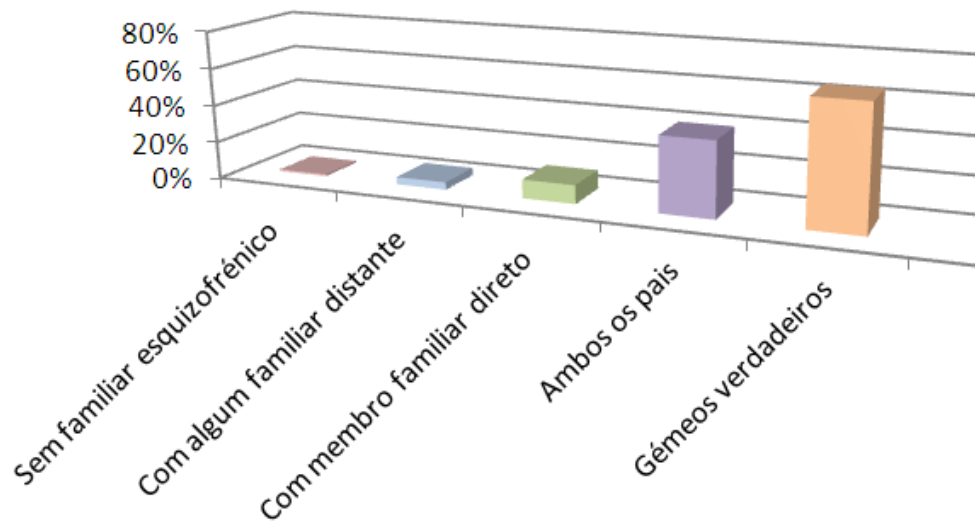


Figura 9. Relação percentual entre a probabilidade de contrair esquizofrenia e a existência da patologia em familiares (Stefan *et al.*, 2002).

No entanto, a hereditariedade não explica todos os casos da doença, aproximadamente 60% dos portadores de esquizofrenia não possuem parentes próximos com a doença (Murray e Lopez, 1996; Anokhin *et al.*, 2006). Assim, a componente genética explica uma grande percentagem da etiologia da doença mas não a sua totalidade, contudo, é inegável a presença desta componente na etiologia da esquizofrenia.

Para além disso, análises extensivas do ácido desoxirribonucleico (DNA) sugerem que não existe um único gene envolvido na esquizofrenia; pelo contrário, vários genes parecem estar relacionados com a doença, e o seu efeito pode ser independente ou cumulativo (tabela 2) (Ojopi *et al.*, 2004).

Apesar dos enormes esforços para identificar genes de suscetibilidade, até ao momento têm sido poucos os resultados de estudos de genética molecular de esquizofrenia. Esta pequena evolução pode ser explicada por diversas razões nomeadamente a presença de fatores ambientais que possuem um enorme impacto no desenvolvimento da doença e que podem distorcer as descobertas genéticas.

O padrão de herança da esquizofrenia não está completamente esclarecido e geralmente não segue um modelo de herança mendeliano, sendo que a maioria dos casos é esporádica (Gottesman e Shields, 1976). Por outro lado, a diversidade clínica da esquizofrenia e as ferramentas de diagnóstico disponíveis atualmente podem não ser as mais adequadas e precisas.

Do mesmo modo que se observam progressos na neuroquímica e nas técnicas de imagiologia para a análise da esquizofrenia, o uso apropriado da genómica poderá ajudar na elucidação das causas da esquizofrenia. Os estudos genéticos devem ter em conta uma série de aspetos, tais como (Ojopi *et al.*, 2004):

- i) Descoberta génica: regiões genómicas amplas, possivelmente envolvidas no desenvolvimento da doença e que já foram sequenciadas. Contudo, a procura de genes utilizando métodos computacionais não é por si só suficiente, é necessário um estudo detalhado das potenciais regiões codificadoras e o mapeamento de dados para uma melhor identificação dos genes e das regiões reguladoras

potencialmente envolvidas. A genómica comparativa usando DNA de outros primatas poderá evidenciar importantes regiões reguladoras da expressão do nosso genoma.

- ii) A compreensão de variações genéticas e do seu papel na génese das doenças e na resposta aos quimioterápicos.

- iii) Análise das isoformas proteicas resultantes de processamento génico alternativo: estas diferentes isoformas foram já descritas em cerca de 50% dos genes humanos. Este estudo em esquizofrenia é uma área promissora.

- iv) Análise de expressão génica diferencial: estas análises, feitas com o uso de técnicas tais como *DNA microarrays* (RDA) e *Serial Analysis of Gene Expression* (SAGE) demonstraram ser técnicas promissoras para a análise de doenças complexas como o cancro e a hipertensão. A utilização destas técnicas está em fase inicial no estudo da esquizofrenia.

- v) Estudo de vias metabólicas de interesse: a seleção de genes pertencentes a vias metabólicas como as do metabolismo dos fosfolípidos, neurogénese ou sinaptogénese, em conjunto com informações de mapeamento, permitirão a seleção de genes candidatos para estudos de associação, baseados num somatório de critérios de seleção.

Atualmente, uma das maiores dificuldades nas investigações biomédicas, também limitadora para a esquizofrenia, é o fato das populações apresentarem *backgrounds* étnicos diferentes, com frequências alélicas distintas entre os diversos polimorfismos genéticos.

Além disso, a categoria étnica do indivíduo influencia os estudos de haplótipos, visto que os blocos genómicos podem variar entre esses grupos. Outros fatores que influenciam essa variação são o género (feminino ou masculino) e a idade do indivíduo.

Tabela 2. Genes ou regiões genómicas possivelmente associadas com a esquizofrenia (Ojopi *et al.*, 2004).

Localização Cromossómica	Gene Candidato	Descrição	Função génica	Marcador
1q21-q22	KCNN3	Canal ativado por baixa condutância potássio/cálcio, subfamília N, membro 3	Proteína integral de membrana que forma um canal de cálcio dependente de voltagem com três outras subunidades de ligação à calmodulina	D1S1653-D1S1679
1q23	RGS4	Regulador de sinalização de proteína G4	Membros da família de reguladores de sinalização de proteína G. RGSs são moléculas reguladoras que agem como proteínas ativadoras de GTPases (GAPs)	
1q23.3	–	–	–	D1S196
2p13-p14	–	–	–	D2S358
2q12-q13	–	–	–	D2S135
2q37	–	–	–	D2S427
3q13.3	DRD3	Recetor da dopamina D3	Este gene codifica o subtipo D3 do recetor de dopamina. Inibe a adenilciclase através de proteínas G inibidoras. É expresso em regiões cerebrais responsáveis por emoção e funções cognitivas.	
4p16.1-p15.3	DRD5	Recetor da dopamina D5	Este gene codifica o subtipo D5 do recetor de dopamina, um recetor acoplado à proteína G que estimula a atividade de adenilciclase. É expresso em neurónios de regiões límbicas do cérebro	D4S615
5p14.1-13.1	–	–	–	D5S111
5q32-q33	–	–	–	D5S422
6p21.3	NOTCH4	Homólogo 4 de NOTCH (Drosófila)	Membros desta família de proteínas transmembranares do tipo 1 possuem características estruturais comuns, incluindo um domínio extracelular que consiste em repetições semelhantes ao fator de crescimento epidermal (EGF), e um domínio intracelular que consiste de múltiplos tipos de domínios diferentes. NOTCH estão envolvidos em diversos processos de desenvolvimento através do controlo do destino celular	
6p23	–	–	–	D6S309-D6S1578
6q25	–	–	–	D6S253
8p21-p12	NRG1	Neuroregulina 1	Neuroregulina 1 (NRG1) foi originalmente identificada como uma glicoproteína de 44kD que interage com o recetor tirosina cinase NEU/ERBB2, aumentando a sua fosforilação em resíduos de tirosina. Pelas interações com recetores ERBB, as isoformas de NRG1 induzem o crescimento e diferenciação de células epiteliais, neuronais, gliais entre outras	
11p15.5	DRD4	Recetor da dopamina D4		
11q23	DRD2	Recetor da dopamina	Este gene codifica o subtipo D2 do recetor	

		D2	de dopamina, um recetor acoplado à proteína G que inibe a atividade de adenilciclase	
12q24	DAO	D-aminoácido oxidase	Este gene codifica a enzima peroxissomal D-aminoácido oxidase, com função biológica não conhecida; pode estar envolvida no balanço ácido-base do rim	
13q12-22	–	–	–	D13S894
13q31-q32	–	–	–	D13S793
13q32	–	–	–	D13S174
13q33.1	G72	Proteína putativa LG72	G72 e DAO podem interagir, resultando na ativação de DAO. DAO é expressa no cérebro, onde oxida D-serina, um potente ativador de um recetor de glutamato do tipo N-metil-D-aspartato	
15q14	CHRNA7	Recetor colinérgico, nicotínico, polipéptido alfa 7	Os recetores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) são membros da superfamília de canais de iões dependentes de ligantes que mediam a rápida transmissão de sinal das sinapses	D15S118
15q15	–	–	–	D15S1042-D15S659
18p	GNAL	Proteína de ligação ao nucleótido guanina (proteína G), ativador alfa da atividade do polipéptido, tipo olfativo	A subunidade alfa da proteína G é componente de complexos heterotrímicos de proteína G. O heterotrímero faz a sinalização entre recetores acoplados à proteína G e efetores intracelulares	
21q22.3	S100β	Proteína de ligação ao cálcio S100, beta (neural)	S100B é uma proteína de ligação a cálcio produzida pelas células gliais. Tem sido utilizada como marcador de danos cerebrais	
22q11.21	PRODH	Prolina desidrogenase (oxidase) 1	PRODH2 codifica a prolina desidrogenase, uma enzima mitocondrial que converte prolina em Δ1-pirrolino-5-carboxilato. Está envolvida na transferência de potenciais redox através da membrana mitocondrial	
	DGCR6	Região crítica do gene 6 da síndrome DiGeorge	O produto génico é similar à proteína gonadal de <i>Drosófila</i> , que participa no desenvolvimento das células germinativas. Forma, em conjunto com a cadeia gama-1 de laminina humana, uma molécula de laminina, que se liga às células através de interações com um recetor. Tem funções relacionadas com ligação celular, migração e organização tecidual durante o desenvolvimento	
	COMT	Catecol-O-metiltransferase	A Catecol-O-metiltransferase catalisa a transferência de uma metil-S-adenosilmetionina para catecolaminas, incluindo dopamina, epinefrina, e norepinefrina. Esta O-metilação faz parte de uma importante via de degradação de transmissores de catecolaminas	D22S315
22q11-q13	–	–	–	D22S278 D22S279- D22S276

Se um gene tem uma maior (ou menor) expressão num indivíduo com esquizofrenia em relação a indivíduos não afetados, então, esse gene pode estar envolvido na esquizofrenia (como uma causa ou consequência da doença).

Como é evidente, os genes que são expressos variam de tecido para tecido. Esta é uma das razões pelas quais os tecidos são diferentes. Assim sendo, técnicas de imagiologia cerebral em exames pós-morte ajudaram a definir quais as principais regiões cerebrais afetadas pela esquizofrenia. Uma destas regiões chave é o córtex frontal, responsável pelo planeamento complexo. As lesões ao nível desta região resultam numa perda de motivação, semelhante aos sintomas negativos da esquizofrenia (Reed e de Bellerche, 2011).

Quando se analisaram as funções dos 49 genes cujas expressões são diferentes entre pessoas saudáveis e pessoas com esquizofrenia, verificou-se que estavam envolvidos nas vias bioquímicas que afetam funções específicas no cérebro, nomeadamente, a neurotransmissão sináptica, a transdução de sinais, a dinâmica do citoesqueleto e o desenvolvimento neuronal (Reed e de Bellerche, 2011).

Genes que se encontram expressos em indivíduos com esquizofrenia estão envolvidos em processos cerebrais fundamentais que determinam a forma como as células cerebrais respondem a sinais externos e a impulsos nervosos provenientes de outras zonas do cérebro. Estas respostas incluem alteração na densidade das espinhas dendríticas na sinapse, facto este consistente com as diminuições da densidade sináptica observadas microscopicamente em exames pós-morte de cérebros de indivíduos com esquizofrenia. Estas modificações ao nível da sinapse são fundamentais para que o indivíduo se adapte a mudanças que ocorrem durante a aprendizagem e para o desenvolvimento das alterações designadas por plasticidade sináptica.

A alteração da expressão genética evidenciada em indivíduos com esta patologia sugere que a esquizofrenia bloqueia a plasticidade sináptica no córtex pré-frontal, o que origina deficiências de aprendizagem e de interação social, características normalmente associadas à esquizofrenia.

De acordo com os estudos epigenéticos, os recetores da dopamina e da serotonina apresentam grande afinidade pelos agentes antipsicóticos, permitindo antever a sua relação com o desenvolvimento da esquizofrenia (Ojopi *et al.*, 2003).

Como já foi referido, os genes que podem estar envolvidos na epigénese da esquizofrenia estão distribuídos por várias regiões do genoma humano, desta forma, os *loci* genéticos com maior suscetibilidade para o desenvolvimento da esquizofrenia têm sido mapeados em diversos cromossomas, tais como: 1q21-22, 6p25, 8p21, 10p14, 13q32, 18p11 e 22q11-13 (Berrettini, 2000; Brzustowics *et al.*, 2000; Straub *et al.*, 1995; Blouin *et al.*, 1998; Ekelund *et al.*, 2001). Apesar dos estudos efetuados nesta área e do aumento de genes candidatos, até ao momento nenhum gene foi associado diretamente à esquizofrenia.

Indivíduos que apresentam uma microdeleção no cromossoma 22 (q11) são portadores do chamado Síndrome Velocardiofacial. Estes indivíduos apresentam um maior risco de desenvolvimento de doenças psiquiátricas, incluindo a esquizofrenia (Sagiv *et al.*, 2002). Murphy e seus colaboradores verificaram que num grupo de pacientes com Síndrome Velocardiofacial, cerca de 20 a 30% desenvolveram esquizofrenia (Murphy *et al.*, 1999). O gene codificador da catecol-O-metiltransferase (COMT) é um dos genes que está ausente do cromossoma 22q11 em indivíduos com este síndrome, podendo ser um dos responsáveis pela incidência de esquizofrenia nestes pacientes. Esta é uma das enzimas metabolizadoras das catecolaminas, nomeadamente a dopamina (figura 10) (Egan *et al.*, 2001; Sagiv *et al.*, 2002). Foram estudados dois polimorfismos existentes nos codões 108 e 158 do gene codificador da COMT que levam à substituição de valina (maior atividade da enzima) por metionina (menor atividade da enzima), contudo, não se observou uma correlação significativa com a esquizofrenia (Fan *et al.*, 2005).

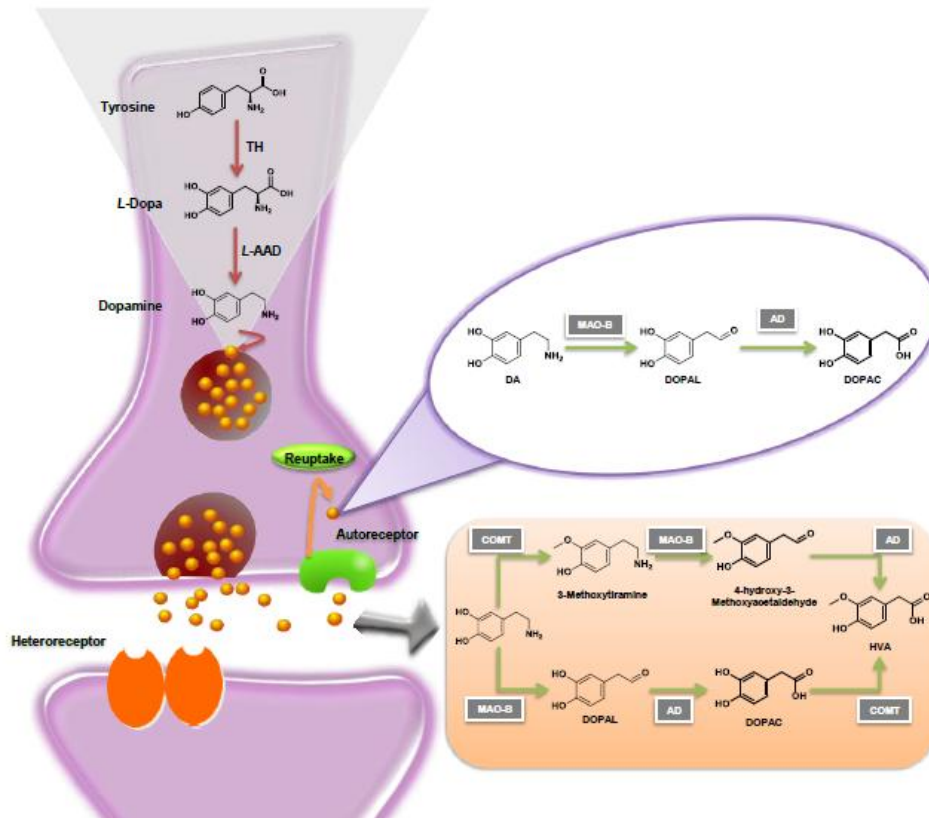


Figura 10. Metabolismo da dopamina (Milhazes, 2007).

A função biológica da COMT e a sua relação com a microdeleção q11 do cromossoma 22 tornam o seu gene codificador um candidato a marcador molecular da esquizofrenia (Egan *et al.*, 2001; Sagiv *et al.*, 2002).

Outra região cromossômica apontada pelos investigadores como um possível marcador para a esquizofrenia é a do cromossoma 13 (q34), nomeadamente, o gene G72 e o gene codificador da proteína D-aminoácido oxidase (DAO) havendo um efeito sinérgico entre eles no aumento da suscetibilidade à esquizofrenia. A DAO estimula a produção de N-metil-D-aspartato, que é um estimulante dos recetores de glutamato no cérebro. A diminuição do glutamato está relacionada ao mau desempenho do lóbulo frontal e da função do hipocampo, pois a sua diminuição pode afetar a função da dopamina o que o associa à esquizofrenia (Chumakov *et al.*, 2002).

O gene codificador da neuroregulina 1 (NRG1) é outro candidato a marcador para a esquizofrenia (Harrison e Law, 2006). Este gene é expresso nas sinapses do SNC e

atua na expressão e ativação dos recetores dos neurotransmissores, incluindo os recetores glutamatérgicos. O gene NRG1 codifica a proteína neuregulina-1, cujos níveis alterados foram associados à esquizofrenia. Uma alteração neste gene tem como consequência um aumento na quantidade circulante da proteína neuregulina-1, provocando disfunções nos neurotransmissores (Harrisson e Law, 2006).

Também o gene codificador da disbindina, localizado no cromossoma 6 na região p22.3 cujo produto se liga à distrobrevina, encontra-se associado a esquizofrenia. Esta associação deve-se à possível participação da disbindina nas sinapses glutamatérgicas (Schwab *et al.*, 2003).

O gene codificador do recetor dopaminérgico D3 foi investigado com o objetivo de se encontrar uma possível associação entre um polimorfismo deste gene e a esquizofrenia. Estudos neste gene relatam uma mudança nucleotídica de adenina por guanina que resulta na substituição de serina por glicina na proteína. Esta alteração poderia influenciar a inserção do recetor na membrana neuronal, no entanto, não foi observada associação entre este polimorfismo e a esquizofrenia (Rangel e dos Santos, 2013).

Cordeiro e colaboradores fizeram estudos do gene codificador do transportador de dopamina (SLC6A3) localizado no cromossoma 5 (p15.3). Este transportador exerce uma importante função na regulação dos níveis de dopamina, atuando na recaptção da dopamina sináptica *de novo* para os neurónios. Estes estudos sugerem que um polimorfismo deste gene (SLC6A3 A1343G) possa estar associado ao desenvolvimento da esquizofrenia pois a presença deste polimorfismo altera a disponibilidade do transportador e consequentemente a quantidade de dopamina sináptica (Rangel e dos Santos, 2013).

Também o gene que codifica o recetor dopaminérgico D2 (DRD2) foi investigado. O recetor DRD2 atua como auto-recetor em corpos celulares dopaminérgicos e como recetor pós-sináptico. Este gene está localizado no cromossoma 11. Indivíduos com esquizofrenia apresentam normalmente maior frequência do alelo-141Cins, o que parece levar ao aumento da expressão deste gene (Rangel e dos Santos, 2013). Esta descoberta apoia a hipótese dopaminérgica, indicando que a presença deste alelo pode estar

associada à hiperatividade da dopamina. Para além do alelo do gene DRD2 referido anteriormente outros dois polimorfismos deste gene são também comumente associados com doenças neuropsiquiátricas: DRD2 TaqIA e DRD2 / Del (Grandy *et al.*, 1993; Hauge *et al.*, 1991).

Estudos *in vivo* com PET (*Positron emission tomography*) em indivíduos saudáveis demonstraram que existe uma grande variabilidade na densidade de recetores D2 no cérebro. Esta variabilidade pode ser explicada por variação genética individual ou pela influência de fatores ambientais. No entanto, outros fatores tais como: a idade, o consumo de drogas neurolépticas, de álcool, nicotina, cocaína e opiáceos podem afetar a densidade de recetores D2. Contudo, a maior variação observada (até 3 vezes superior) sugere um forte contributo genético (Jönsson *et al.*, 1999a).

O gene que codifica o recetor D3 da dopamina (DRD3) localizado no cromossoma 3 (q13.3) é constituído por seis exões e cinco intrões, contendo mais de 40.000 bp (Lannfelt *et al.*, 1992). Este gene apresenta um polimorfismo de um único nucleótido (alteração de adenina por guanina no exão 1 do gene) (Lannfelt *et al.*, 1992), que leva à substituição do aminoácido serina por glicina no terminal N do domínio extracelular do recetor D3 (Ser9Gly). Quanto às alterações fenotípicas associadas com este polimorfismo, um estudo funcional demonstrou diferenças na afinidade para dopamina entre os alelos. Células homozigóticas para glicina apresentavam maior afinidade para a dopamina do que células heterozigóticas ou homozigóticas Ser/Ser. Provavelmente, a substituição de um resíduo polar de serina por um resíduo apolar de glicina altera a estrutura terciária do recetor D3, e por conseguinte, a afinidade de ligação da dopamina ao recetor (Basile *et al.*, 2002).

O gene OKSC12b foi relatado em estudos com gémeos monozigóticos, como um gene que poderia codificar proteínas que protegem o gémeo saudável contra a esquizofrenia. Essa teoria foi fundamentada no fato de que esse gene era expresso em linfócitos apenas do gémeo saudável. Com base nesse relato um estudo caso controlo foi realizado e esperava-se que a ausência de expressão desse gene poderia ser um marcador periférico da doença, mas os resultados não confirmaram essa diferença de expressão do gene (Zumárraga *et al.*, 2004).

Alguns estudos sugerem que o sistema serotoninérgico pode estar relacionado com o desenvolvimento da esquizofrenia. A serotonina está associada à função sensorial, motora e cortical. A hipótese de que o sistema serotoninérgico possa estar relacionado com o desenvolvimento da esquizofrenia baseia-se no fato de que o aumento de serotonina pode desencadear esquizofrenia. Assim sendo, foram realizados estudos nos genes codificadores dos recetores de serotonina que controlam a sua libertação nos neurónios. O polimorfismo G681C localizado no gene do recetor 5HT1DB foi investigado como fator de risco, mas não foram encontradas evidências para o associar à esquizofrenia (Bertola *et al.*, 2007). Um polimorfismo presente no gene do recetor 5HT2A também foi investigado. Este recetor é um dos principais alvos dos antipsicóticos atípicos e foi mapeado no cromossoma 13. Este polimorfismo (C516T) não apresentou associação com a esquizofrenia (Bertola *et al.*, 2007).

A atividade da adenosina foi associada com o desenvolvimento da esquizofrenia por modular a maioria dos neurotransmissores. A ativação do recetor A1R da adenosina diminui a excitabilidade neuronal, inibe a atividade sináptica e inibe a libertação de neurotransmissores como glutamato, dopamina e serotonina. Neste sentido, sugeriu-se que a redução de adenosina possa estar envolvida no desenvolvimento da esquizofrenia. A enzima adenosina desaminase (ADA) atua na manutenção dos níveis de adenosina, catalisando a sua desaminação em inosina. Assim, o polimorfismo mais frequente do gene codificador da ADA deve-se à transição de G por A no nucleótido 22, resultando na substituição da asparagina por ácido aspártico que origina uma diminuição da atividade da enzima, consequentemente interferindo nos níveis de adenosina (Dutra *et al.*, 2010).

O gene codificador da apolipoproteína E (ApoE) localizado na região cromossómica 19q13.2 foi alvo de estudos para diversas desordens neurodegenerativas. A ApoE é a principal lipoproteína expressa no cérebro no líquor e nas membranas mielínicas. Estudos revelam que o alelo 4 deste gene tem efeito no desenvolvimento da esquizofrenia, e aumenta o risco da doença numa idade precoce (Tovilla-Zárate *et al.*, 2008).

O gene NOS1AP codifica a proteína adaptadora de óxido nítrico sintase neuronal 1 ou CAPON. Esta proteína está envolvida em vários processos fisiopatológicos que podem estar relacionados com a esquizofrenia. Este gene está associado às diversas formas de plasticidade neuronal, neurotoxicidade, libertação de neurotransmissores e neurotransmissão do glutamato. Observou-se um aumento da expressão deste gene em amostras pós-morte do córtex pré-frontal de pacientes com esquizofrenia, e verificou-se a relação entre os marcadores dentro do gene NOS1AP (rs4657181, rs945713, rs4592244, rs108000405, rs4145621) e a dimensão clínica da esquizofrenia concluindo-se que este gene pode influenciar a suscetibilidade e modificar as características clínicas da esquizofrenia (Garcia *et al.*, 2012).

3. Detecção precoce da Esquizofrenia

A identificação de indivíduos com risco de desenvolver psicoses, antes de qualquer manifestação da doença, é ainda um desafio para a ciência. Como já foi referido, existem vários fatores de risco associados à esquizofrenia, contudo, sendo esta uma doença de baixa incidência, torna-se inviável, até ao momento, utilizá-los como marcadores de risco para esquizofrenia.

Regra geral, a esquizofrenia inicia-se com sintomas não específicos ou sintomas negativos. O período que vai desde o aparecimento desses primeiros sintomas de doença até ao diagnóstico é conhecido como “duração de doença não-tratada”. Pouco tempo depois, aparecem os primeiros sintomas positivos, está-se na “duração de psicose não-tratada” (*Duration of Untreated Psychosis - DUP*), período que vai desde o início dos sintomas psicóticos até ao diagnóstico e tratamento. Estudos mostram que esses períodos são longos podendo chegar a meses ou anos (Louzã, 2007).

A avaliação dos “estados mentais de risco” (*ultra high risk mental states*) através dos sintomas ou comportamentos indicadores permite prever a possibilidade de doença futura e não o “pródromo” de doença (Louzã, 2007).

Para a identificação de um indivíduo com risco para desenvolvimento de esquizofrenia, definiram-se critérios operacionais que incluem três possibilidades: sintomas psicóticos

intermitentes, breves e limitados; sintomas psicóticos positivos, atenuados e risco genético associado à deterioração recente, de acordo com a tabela 3.

A avaliação destes estados mentais de risco é feita através da realização de entrevistas padronizadas e escalas de avaliação, acompanhando os pacientes por um período de meses ou um ano. A percentagem de indivíduos acompanhados que desenvolveram a doença é de cerca de 40% (Louzã, 2007).

3.1. A importância da componente genética no diagnóstico precoce da esquizofrenia

A esquizofrenia está associada a mutações genéticas, assim sendo, um teste genético seria essencial no seu diagnóstico.

Enquanto doença com etimologia genética hereditária, outros elementos da família do doente podem ser também portadores da mutação genética.

A história médica fornece orientações importantes relativamente à potencial idade de aparecimento dos primeiros sinais e sintomas numa mesma família. No entanto, em algumas famílias verifica-se uma ligeira antecipação da idade de aparecimento dos sintomas de geração para geração. É fundamental educar os familiares de doentes no sentido de compreenderem melhor a doença e da importância do diagnóstico precoce.

A deteção precoce desta patologia é essencial pois permitirá ao médico iniciar o tratamento mais cedo, aumentando a probabilidade de recuperação do doente.

Tabela 3. Estados mentais de risco associados ao desenvolvimento de esquizofrenia e outras psicoses (Louzã, 2007).

A. Sintomas psicóticos breves intermitentes limitados
<ol style="list-style-type: none"> 1. BPRS com pelo menos um dos seguintes: <ol style="list-style-type: none"> i) ≥ 3 em alucinações ii) ≥ 4 em conteúdo não-usual do pensamento iii) ≥ 4 em desconfiança iv) ≥ 4 em desorganização conceitual 2. Sintomas mantidos com convicção (≥ 3) conforme o definido na escala CASH (delírios): 3. Duração menor que 1 semana 4. Sintomas desaparecem espontaneamente 5. Sintomas ocorreram no último ano
B. Sintomas psicóticos atenuados
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ideias de referência, pensamento mágico, distúrbios de percepção, ideação paranoide, pensamento e discurso bizarros. 2. No BPRS pelo menos um dos seguintes: <ol style="list-style-type: none"> i) 1-2 em alucinações ii) 2-3 em conteúdo não usual do pensamento iii) 2-3 em desconfiança iv) 2-3 em desorganização conceitual 3. Convicção de delírios na CASH com dois dos seguintes: 4. Frequência: várias vezes em uma semana 5. Duração: > 1 semana no último ano
C. Risco genético e deterioração genética
<ol style="list-style-type: none"> 1. Parente de 1º grau com história de psicose ou transtorno esquizotípico 2. Indivíduo com transtorno esquizotípico 3. Queda de 30 pontos na escala GAF por pelo menos 1 mês (> 1 mês e < 5 anos)

BPRS - *Brief Psychiatric Rating Scale*; CASH - *Comprehensive Assessment of Symptoms and History*; GAF - *Global Assessment of Functioning* (Adaptado de Phillips, 2000).

Na esquizofrenia, idealiza-se poder intervir antes de surgirem os primeiros sintomas da doença, no entanto, os instrumentos de diagnóstico atualmente disponíveis não são suficientes para que tal aconteça. Neste sentido, têm-se realizado vários estudos com a finalidade de desenvolver um método de diagnóstico precoce da esquizofrenia.

O diagnóstico das doenças mentais como a esquizofrenia, é difícil e discutível. Como a patologia só pode ser confirmada a partir do exame do cérebro pós-morte, os profissionais de saúde mental dependem da avaliação psicológica e sintomática para diagnosticar os pacientes.

Os estudos de microRNAs (miRNAs) têm sido amplamente utilizados nos estudos de distúrbios das doenças neurodegenerativas e psiquiátricas, incluindo esquizofrenia. No entanto, os biomarcadores para esquizofrenia apenas tinham sido encontrados nas células nervosas do cérebro, que só podem ser recolhidas após a morte do doente. Contudo, o epitélio olfativo é um dos poucos tecidos neurais acessíveis que contém neurónios e células estaminais. Estudos anteriores demonstraram que os tecidos derivados do epitélio olfativo e as células estaminais podem ser facilmente recolhidas *in vivo* proporcionando um método mais eficaz na determinação da esquizofrenia. Um estudo recente de marcadores com tecido neuronal olfativo, demonstrou que a expressão do miR-382 (miR-382-5p) que regula diretamente a expressão de dois genes, FGFR1 e SPRY4, é mais elevada nas células olfativas cultivadas de indivíduos com esquizofrenia comparativamente a indivíduos não-esquizofrénicos. Os produtos dos genes FGFR1 e SPRY4 estão envolvidos na via de sinalização do fator de crescimento de fibroblastos. A alteração da regulação destes genes pode desencadear o desenvolvimento e funcionamento anormal do cérebro associado com a esquizofrenia. Apesar de promissor ainda é prematuro considerar este método um método de diagnóstico para a esquizofrenia, uma vez que a alteração da expressão do miR-382 poderá ocorrer quando a doença já se desenvolveu. No entanto, se este resultado for confirmado poderá evoluir para um teste relativamente simples e preciso de diagnóstico que ajudará o médico a identificar e prevenir os sintomas da doença, e o paciente a se preparar para os desafios desta doença (Mor *et al.*, 2013).

3.2. A imagiologia no diagnóstico precoce da esquizofrenia

Os modelos mais atuais de natureza neuropsicológica da esquizofrenia resultam dos avanços da imagiologia cerebral em tempo real, nomeadamente, da tomografia por emissão de positrões (PET) e da RMN. Estas técnicas permitiram reconhecer que o cérebro de um indivíduo com esquizofrenia sofre mudanças físicas. De acordo com o

estudo de Sharma, as diferenças cerebrais características da esquizofrenia estão presentes num estágio bastante precoce da doença e as imagens do cérebro podem-se tornar um poderoso indicador do prognóstico desta doença. Este estudo revelou diferenças em três áreas do cérebro, sugerindo que as mudanças ocorrem antes dos pacientes começarem a apresentar sintomas (Salgado-Pineda e Pere Vendrell, 2004).

Conclusões

A esquizofrenia é uma patologia com um componente hereditário considerável, descrito como uma diátese ou vulnerabilidade do organismo humano que pode ou não evoluir para doença e cuja evolução é afetada por fatores ambientais. Daqui pode resultar o risco de estigmatização de uma pessoa que não tem ainda a doença e pode mesmo nunca a ter.

A sequenciação do genoma humano representa um grande avanço na compreensão da biologia humana e no planeamento racional das pesquisas biomédicas. Contudo, é importante notar que a sequenciação de um dado genoma é apenas uma parte de um complexo “mapa” associado à esquizofrenia. A informação genética deve ser usada como um guia, a partir do qual se inicia a compreensão da base das doenças e a importância da variação genética através da análise da complexidade e do comportamento das regiões reguladoras, dos genes, das proteínas, das funções génicas e dos sistemas celulares.

Apesar dos enormes esforços para identificar genes candidatos, até ao momento os resultados dos estudos de genética molecular de esquizofrenia ainda são modestos. O uso apropriado da genómica poderá ajudar na elucidação da etimologia da esquizofrenia, permitindo avaliar o papel de novos genes, das variações genéticas, das variações de expressão génica e de vias metabólicas de interesse. A convergência de dados bioquímicos, imagiológicos, de neuroanatomia, farmacológicos, clínicos e genéticos permite antever que podemos estar próximos de uma melhor compreensão das bases biológicas da esquizofrenia. A disponibilidade destes avanços terá um enorme impacto na pesquisa desta doença.

Os tratamentos medicamentosos, embora eficazes, têm efeitos secundários. Por outro lado, o período inicial da doença é uma “janela de oportunidade” para o tratamento e que numa fase inicial aumenta as probabilidades de recuperação do indivíduo.

Atualmente, os estudos mostram que medidas terapêuticas na fase inicial da doença parecem reduzir o risco de desenvolvimento da esquizofrenia ou melhorar o prognóstico da doença, na medida em que diminui o risco de deterioração clínica e biológica.

No futuro, espera-se que a descoberta de marcadores biológicos preditores mais específicos, bem como a melhor delimitação dos estados mentais de risco, possibilitem a detecção e a intervenção precoces na esquizofrenia e, quem sabe, a prevenção dessa doença.

Bibliografia

Akil, M. e Weinberger, D. (2000). Neuropathology and the neurodevelopmental model. In P. J Harrison & G. W. Roberts (Eds.), *The neuropathology of schizophrenia. Progress and interpretation*, New York, Oxford University Press.

Albus, M. *et al.* (1994). The impact of familial loading on gender differences in age at onset of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 89, pp. 132-134.

Alfimova, M.V. *et al.* (2006). Dopamine system genes interaction and neurocognitive traits in patients with schizophrenia, their relatives and healthy controls from general population. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 106(7), pp. 57-63.

Almeida, M. M. *et al.* (2003). Diagnóstico diferencial entre esquizofrenia, transtornos invasivos do desenvolvimento e transtorno obsessivo-compulsivo na infância. *Rev. psiquiatr. clín.*, 30(5), pp. 173-176.

Alvarenga, P. e Guerra, A. (2008). *Fundamentos em psiquiatria*. São Paulo: Manole.
American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM- IV*. 4. ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association.

Andreasen, N. C. (1987). Creativity and mental illness: prevalence rates in writers and their first-degree relatives. *Am. J. Psychiatry*, 144, pp. 1288-1292.

Andreasen, N. C. e Black, D. W. (2009). *Introdução à psiquiatria*. Porto Alegre: Artmed.

Anokhin, A. P. *et al.* (2006). Genetic and environmental influences on sensory gating of mid-latency auditory evoked responses: A twin study. *Schizophr Res*, Berrettini, W. H.

(2000). Are schizophrenic and bipolar disorders related? A review of family and molecular studies. *Biol Psychiatry*, 48, pp. 531-538.

Bandura, F. *et al.* (2001). A study of cranial computer tomograms in very early and early onset schizophrenia. *J Neural Transm*, 108(11), pp. 1335-1344.

Basile, V. S. *et al.* (2002). Pharmacogenomics in schizophrenia: the quest for individualized therapy. *Human Molecular Genetics*, 11(20), pp. 2517-2530.

Berrettini, W. H. (2000). Are schizophrenic and bipolar disorders related? A review of family and molecular studies. *Biol Psychiatry*, 48, pp. 531- 538.

Bertola, V. *et al.* (2007). Association analysis between the C516T polymorphism in the 5-HT_{2A} receptor gene and schizophrenia. *Arq Neuro-Psiquiatr*, 65(1), pp. 11-14.

Blouin, J. L. *et al.* (1998). Schizophrenia susceptibility loci on chromosomes 13q32 and 8p21. *Nature Genet*, 20, pp. 70-73.

Brown, A. S. (2006). Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 32(2), pp. 200-202.

Brown, A. S. (2011). The environment and susceptibility to schizophrenia. *Progress in neurobiology*, 93(1), pp. 23-58.

Brown, G. W. *et al.* (1972). Influence of family life on the course of schizophrenia: A replication. *British Journal of Psychiatry*, 21, pp. 241-258.

Brzustowicz, L. M. *et al.* (2000). Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22. *Science*, 288, pp. 678-682.

Carpenter, W. T. e Buchanan, R. W. (1999). Esquizofrenia: introdução e panorama geral: Kaplan, H. I., Sadock, B. J. Tratado de psiquiatria. Trad. Andrea Callefi *et al.* 6. ed. Porto Alegre, Artmed, pp. 959-972.

Chowdari, K. V. e Nimgaonkar, V. L. (1999). Esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatria*, 21, pp. 8-13.

Chumakov, I. *et al.* (2002). Genetic and Physiological data implicating the new human gene G72 and gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *PNAS*, 99(21), pp. 13675-13680.

Dalman, C. *et al.* (2008). Infections in the CNS during childhood and the risk of subsequent psychotic illness: a cohort study of more than one million Swedish subjects. *The American journal of psychiatry*, 165(1), pp. 59-65.

Dutra, G. P. *et al.* (2010). Lower frequency of the low activity adenosine desaminase allelic variant (ADA1*2) in schizophrenic patients. *Rev Bras Psiquiatr*, 32(3), pp. 275-278.

Egan, M. F. *et al.* (2001). Effect of COMT Val 108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for a schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98, pp. 6917-6922.

Ekelund, J. *et al.* (2001). Chromosome 1 loci in Finnish schizophrenia families. *Hum Mol Genet*, 10, pp. 1611-1617.

Fan, J. B. *et al.* (2005). Catechol-O-methyltransferase gene Val/Met functional polymorphism and risk of schizophrenia: a large-scale association study plus meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 57(2), pp. 139-144.

Fekadu, A. *et al.* (2010). Toxoplasmosis as a cause for behaviour disorders - overview of evidence and mechanisms. *Folia parasitologica*, 57(2), pp. 105-113.

Filmer, D. (2008). Disability, poverty and schooling in developing countries: results from 14 household surveys. *The World Bank Economic Review*, 22, pp. 141-163.

Flegr, J. (2010). Influence of latent toxoplasmosis on the phenotype of intermediate hosts. *Folia Parasitol (Praha)*. 57(2), pp. 81-87.

García, V. J. *et al.* 2012. Asociación de esquizofrenia y sus dimensiones clínicas con el gen NOS1AP en población colombiana, *Rev Colomb Psiquiatr*, 41(2), pp. 249-272.

Gottesman, I. I. e Shields, J. (1976). A critical review of recent adoption, twin, and family studies of schizophrenia: behavioral genetics perspectives. *Schizophr Bull.*, 2, pp. 360-401.

Graeff, F. G. (1989). Antipsicóticos. In *Drogas psicotrópicas e seu modo de ação*, São Paulo, E.P.U.

Graeff, F. G. (2004). Serotonin, the periaqueductal gray and panic. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews*, 28(3), pp. 239-259.

Grandy, D. K. *et al.* (1993). PCR detection of the TaqA RFLP at the DRD2 locus. *Human Molecular Genetics*, 2, pp. 2197-2121.

Green, M. F. (2006). Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 67, Suppl 9:3- 8, Discussion, pp. 36-42.

Guilarte, T. R. *et al.* (2012). Is lead exposure in early life an environmental risk factor for Schizophrenia? Neurobiological connections and testable hypotheses. *Neurotoxicology*, 33(3), pp. 560-574.

Harrison, P. J. e Law, A. J. (2006). Neuregulin 1 and schizophrenia: genetics, gene expression, and neurobiology. *Biol Psychiatry.*, 60(2), pp. 132-140.

Hauge, X. Y. *et al.* (1991). Detection and characterization of additional DNA polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene. *Genomics*, 10, pp. 527-530.

Hopkins, R. e Lewis, S. (2000). Structural imaging findings and macroscopic pathology. In P. J. Harrison; G. W. Roberts (Eds.), *The neuropathology of schizophrenia. Progress and interpretation*, New York, Oxford University Press.

Johnson, J. M. (1990). Is schizophrenia genetically transmitted?. *J. Am. Osteopath Assoc.*, 90, pp. 346-351.

Jönsson, E. G. *et al.* (1999a). Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Molecular Psychiatry*, 4, pp. 290-296.

Kallel, L. *et al.* (2007). Summer birth and deficit schizophrenia in Tunisia. *Psychiatry research*, 152(2-3), pp. 273-275.

Kaludjerovic, J. e Vieth, R. (2010). Relationship between vitamin D during perinatal development and health. *Journal of midwifery & women's health*, 55(6) pp. 550-560.

Kaplan, H. I. e Sadock, B. (1999). *Tratado de Psiquiatria*. Porto Alegre, Artes Médicas.

Kasai, K. *et al.* (2002). Neuroanatomy and neurophysiology in schizophrenia. *Neurosci Res*, 43, pp. 93-110.

Kay, S. R. (1991). *Positive and Negative Syndromes in Schizophrenia: Assessment and Research*. Monograph Series of the Departement of Psychiatry (Albert Einstein College of Medical of Yeshiva University- Montefiore Medical Center), Bronx, N.Y., Buner/Mazel Publishers.

Kelly, D. L. (2005). First-episode schizophrenia: a focus on pharmacological treatment and safety considerations. *Drugs*, 65(8), pp. 1113-1138.

Kinney, D. K., *et al.* (2009). Relation of schizophrenia prevalence to latitude, climate, fish consumption, infant mortality, and skin color: a role for prenatal vitamin d deficiency and infections? *Schizophrenia bulletin*, 35(3), pp. 582-595.

Lannfelt, L. *et al.* (1992). Amino acid substitution in the dopamine D3 receptor as a useful polymorphism for investigating psychiatric disorders. *Psychiatry Genet.*, 2, pp. 249-256.

Lara D. R. e Abreu P. B. Esquizofrenia. In: Kapczinski, F.; Quevedo, J.; Izequiedo, I. (2000). (eds.). *Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos*. Porto Alegre: Artmed, pp. 109-117.

Lieberman, J. A. *et al.* (1998). Serotonergic basis of antipsychotic drug effects in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 44, pp. 1099-1117.

Louzã, M. (2007). Detecção precoce: é possível prevenir a esquizofrenia?. *Rev. Psiqu. Clín.* 34(supl 2), pp. 169-173.

Maier, W. e Schwab, S. (1998). Molecular genetics of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, 11(1), pp. 19-25.

Marshall, E. J. (2007). Hyperthermia in utero due to maternal influenza is an environmental risk factor for schizophrenia. *Congenital anomalies*, 47(3), pp. 84-89.

Matos, M. B. *et al.* (2003). *Esquizofrenia de A a Z*, Lisboa, Climepsi Editores.

McGrath, J. (2010). Is it time to trial vitamin D supplements for the prevention of schizophrenia? *Acta psychiatrica Scandinavica*, 121(5), pp. 321-324.

McGrath, J. J. *et al.* (2010). Developmental vitamin D deficiency and risk of schizophrenia: a 10- year update. *Schizophrenia bulletin*, 36(6), pp. 1073-1108.

McGrath, J. J. *et al.* (2010). Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study. *The British journal of nutrition*, 102(6), pp. 876-881.

Milhazes, N. (2007). Obtenção e Análise de Metabólitos e Intermediários de Síntese - Estudos de Correlação entre Estrutura, Propriedades Físico-Químicas e Actividade Biológica. Tese de Doutoramento. FCUP.

Mino, Y. e Oshima, I. (2006). Seasonality of birth in patients with schizophrenia in Japan. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 60(2), pp. 249-252.

Mor, E. *et al.* (2013). MicroRNA-382 expression is elevated in the olfactory neuroepithelium of schizophrenia patients. *Neurobiology of Disease*, 55, pp. 1-10.

Murphy, B. P. (2010). Beyond the first episode: candidate factors for a risk prediction model of schizophrenia. *International review of psychiatry*, 22(2), pp. 202-223.

Murphy, K. C. *et al.* (1999). High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatric*, 56, pp. 940-945.

Murray, C. J. L. e Lopez, A. D. (1996). The global burden of disease. Harvard School of Public Health.

Newman, S. C. e Bland, R. C. (1991). Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry*, 36, pp. 239- 245.

Ojopi, E. P. B. *et al.* (2004). O genoma humano e as perspectivas para o estudo da esquizofrenia. *Rev. Psiq. Clín.*, 31(1), pp. 9-18.

Oliveira, V. e Moreira, E. (2007). Maconha: fator desencadeador de esquizofrenia? *Semina. Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina*, 28(2), pp. 99-108.

Opler, M. G. *et al.* (2008). Prenatal exposure to lead, delta-aminolevulinic acid, and schizophrenia: further evidence. *Environ Health Perspect*, 116(11), pp. 1586-1590.

Portin, P. e Alanen, Y. O. (1997). A critical review of genetic studies of schizophrenia, II Molecular genetic studies. *Acta Psychiatr Scand*, 95, pp. 73-80.

Rangel, B. L. e dos Santos, A. (2013). Aspectos genéticos da esquizofrenia-Revisão de literatura. ISSN online 2178-2571, 16(3), pp. 27-31.

Reed, L. e de Bellerocche, J. (2011). Investigando as causas da esquizofrenia. **[Em linha]. Disponível em:** <http://www.scienceinschool.org/ro/node/2388>. **[Consultado em 20 de janeiro de 2015].**

Regier, D. A. *et al.* (1988). One-month prevalence of mental disorders in the United States. Based on five epidemiologic catchment area sites. *Arch Gen Psychiatry*, 45, pp. 977-986.

Riecher-Rossler, A. *et al.* (2006). Early detection and treatment of schizophrenia: how early? *Acta Psychiatr Scand, Suppl.*, 429, pp. 73-80.

Ross, C. A. *et al.* (2006). Neurobiology of Schizophrenia. *Neuron*, 5, 52(1), pp. 139-153.

Sagiv, S. *et al.* (2002). A Highly Significant Association between COMT haplotype and schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet*, 71, pp. 1296-1302.

Salgado-Pineda, P. e Pere Vendrell, P. (2004). La imagen por resonancia magnética en el estudio de la esquizofrenia. *Anales de Psicología*, 20(2), pp. 261-272.

Sanches, R. F. *et al.* (2004). Proton magnetic resonance spectroscopy of the frontal lobe in schizophrenics: a critical review of the methodology. *Rev. Hosp. Clin.*, 59 (3), pp. 145-152.

Schork, N. J. *et al.* (2006). Statistical Genetics Concepts and Approaches in Schizophrenia and Related Neuropsychiatric Research. *Schizophr Bull*, 33(1), pp. 95-104.

Schulz, S. K. e Andreasen, N. C. (1999). Schizophrenia. *Lancet*, 353, pp. 1425-30.

Schwab, S. G. *et al.* (2003). Support for association of schizophrenia with genetic variation in the 6p22.3 gene, dysbindin, in sib-pair families with linkage in an additional sample of triade families. *Am. J. Hum. Genet.*, 72, pp. 185-190.

Selten, J. P. e Cantor-Graae, E. (2007). Hypothesis: social defeat is a risk factor for schizophrenia? *The British journal of psychiatry*. Supplement, 51, pp. s9-12.

Stefan, M. *et al.* (2002). 2002. *An Atlas of Schizophrenia*. Londres: The Parthenon Publishing Group.

Straub, R. E. *et al.* (1995). A potential vulnerability locus for schizophrenia on chromosome 6p24-22: evidence for genetic heterogeneity. *Nature Genet*, 11, pp. 287-293.

Takagai, S. *et al.* (2006). Increased rate of birth complications and small head size at birth in winter-born male patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 83(2-3), pp. 303-305.

Tandon, R. *et al.* (2008). "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia research*, 102(1-3), pp. 1-18.

Tovilla-Zárate, C. *et al.* (2008). Estudio de asociación y metaanálisis del gen de la apolipoproteína E y esquizofrenia / Association study and meta-analysis of the apolipoprotein gene and schizophrenia. *Gac Med Mex*, 144(2), pp. 79-83.

Uhl, G. R. e Grow, R.W. (2004). The burden of complex genetics in brain disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*, 61, pp. 223-229.

Venables, P. H. *et al.* (2007). Prenatal influenza exposure and delivery complications: implications for the development of schizophrenia. *Family & community health*, 30(2), pp. 151-159.

Vicente, B. *et al.* (1994). Transtornos psiquiátricos en diez comunas de Santiago: Prevalência de seis meses. *Rev Psiquiatr Chile*, 4, pp. 194-202.

Webster, J. P. e McConkey, G. A. (2010). *Toxoplasma gondii*-altered host behaviour: clues as to mechanism of action. *Folia Parasitol (Praha)*, 57(2), pp. 95-104.

Wolf, C. M. (1997). Does the genotype for schizophrenia often remain unexpressed because of canalization and stochastic events during development?. *Psychol Med*, 27(3), pp. 659-668.

Zammit, S. *et al.* (2010). Individuals, schools, and neighborhood: a multilevel longitudinal study of variation in incidence of psychotic disorders. *Archives of general psychiatry*, 67(9), pp. 914-22.

Zubin, J. e Spring, B. (1977). Vulnerability – A new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 86, pp. 103-129.

Zumárraga, M. *et al.* (2004). Expression in normals and in subjects with schizophrenia of a novel gene fragment originally isolated from monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Genet Mol Biol*, 27(1), pp. 17-21.