

Desafios no tratamento da transtornos mentais: O caso da esquizofrenia

Prof^a Dr^a Yael Abreu Villaça

Departamento de Ciências Fisiológicas, IBRAG/UERJ

A esquizofrenia é um transtorno mental devastador que atinge aproximadamente 0,9% da população mundial. Esta doença não só reduz a qualidade mas também a expectativa de vida. Pessoas que não trabalham na área das Neurociências ou que não tem contato com pacientes, frequentemente associam a esquizofrenia à perda do contato com a realidade, ou seja, aos delírios e alucinações sofridos pelos pacientes, mas estes são somente parte dos sintomas. Além deles, chamados de sintomas positivos, os pacientes também apresentam sintomas negativos que incluem dificuldade de interação social, embotamento afetivo, entre outros e os sintomas cognitivos. Estes se manifestam principalmente como déficits na atenção seletiva e na memória de trabalho.

Os medicamentos disponíveis para o tratamento da esquizofrenia são chamados de antipsicóticos e são eficientes em controlar os sintomas positivos. Contudo, os demais sintomas, os quais tem grande impacto na vida dos pacientes, são pobremente tratados e tendem a se agravar com o curso da doença. Além disso, o tratamento continuado leva a efeitos colaterais sérios como a discinesia tardia e a síndrome metabólica. Assim, existe um consenso nos meios médico e científico de que formas de tratamento mais eficientes são necessárias. Novos medicamentos podem ser combinados com os medicamentos atuais ou compor novas alternativas de tratamento. Contudo, apesar da evidente necessidade de mudanças, pouco avançamos na aprovação de novos medicamentos para o tratamento da esquizofrenia nas últimas décadas.

Esta estagnação ocorre em parte porque as causas e os mecanismos da esquizofrenia são somente parcialmente conhecidos. Sabe-se que vários sistemas de neurotransmissão estão envolvidos, entre eles o sistema dopaminérgico, o glutamatérgico, o GABAérgico e o colinérgico. Além disso, evidências se acumulam implicando outras vias como as envolvidas

no metabolismo energético e estresse oxidativo. Apesar disso, ainda há inúmeras lacunas na identificação do papel da desregulação desses sistemas e vias no desenvolvimento e curso da doença. Somente com esse conhecimento será possível o desenvolvimento de novos e mais eficientes fármacos.

Alguns fatores complicam a identificação dos mecanismos envolvidos na esquizofrenia. Entre eles está o fato de que uma vez diagnosticada a doença, ocorre o início do tratamento com os medicamentos disponíveis. Estes, por sua vez, alteram a neuroquímica cerebral, de forma que os pesquisadores, ao analisarem os pacientes, tem dificuldade de identificar quais alterações são relacionadas à esquizofrenia e quais são relacionadas ao tratamento. Uma forma de evitar esse problema é ter acesso aos pacientes imediatamente após o diagnóstico e antes do início do tratamento, o que exige eficiente colaboração entre as instituições de pesquisa e os hospitais. Além disso, frequentemente, estes pacientes já usam medicamentos psicoativos para tratamento de sintomas que se manifestam antes do diagnóstico e, assim, voltamos ao problema original. Outra forma de tentar evitar o fator de confusão - tratamento - é avaliar indivíduos chamados de “high risk”. Estes são adolescentes ou adultos jovens na fase prodrômica da esquizofrenia. Uma parte desses pacientes será diagnosticada nos anos subsequentes, assim, estudos que acompanham esses pacientes pode trazer informações úteis sobre os estágios iniciais e evolução da doença. Idealmente, estudos devem segregar indivíduos “high risk” que usam medicamentos psicoativos daqueles que não os utilizam, mas isso nem sempre é viável.

Outro fator complicador é o gênero. A esquizofrenia é brutal em ambos os sexos, mas há maior prevalência, mais precoce desenvolvimento da doença e maior gravidade de sintomas negativos e cognitivos em homens. Há também pior resposta ao tratamento com medicação antipsicótica. Esses dados sugerem que os hormônios sexuais tem papel importante no desenvolvimento e curso da esquizofrenia. Contudo, novamente, os elementos biológicos subjacentes a estas diferenças

sexuais são subinvestigados e, conseqüentemente, pouco conhecidos. O conhecimento desses mecanismos pode levar ao desenvolvimento de antipsicóticos direcionados para homens ou mulheres.

Finalmente, uma questão que chama muito a atenção dos profissionais da área médica e, recentemente, dos pesquisadores, é a alta vulnerabilidade dos pacientes aos transtornos por uso de substâncias, incluindo a dependência à nicotina. Entre 50 e 90% dos pacientes com esquizofrenia fumam, uma prevalência 2 a 4 vezes maior do que aquela identificada em indivíduos sem transtornos mentais. Os pacientes também fumam mais e tem sintomas de retirada mais graves, o que dificulta o abandono do vício e tem impacto direto na qualidade e expectativa de vida, já que o tabaco aumenta o risco de doenças cardiovasculares, diferentes tipos de câncer, entre outras doenças.

Há estudos sugerindo que a nicotina, o principal componente psicoativo do tabaco, piora a psicose, contudo, há também evidências de efeitos pró-cognitivos dessa substância, de melhoras nos sintomas negativos, assim como de redução de efeitos colaterais de antipsicóticos. Esses efeitos benéficos podem explicar a alta prevalência e alto consumo de produtos derivados do tabaco em pacientes, que usariam a nicotina como forma de automedicação. Contudo ainda não há consenso sobre essa questão. Os efeitos da nicotina podem ser mediados diretamente pela sua ligação aos receptores colinérgicos nicotínicos, mas também podem resultar de efeitos indiretos em outros sistemas de neurotransmissores e/ou em outras vias e processos biológicos envolvidos na fisiopatologia da esquizofrenia. Essa ampla gama de possibilidades é uma faca de dois gumes. Por um lado, dificulta o direcionamento dos estudos desenhados para investigar a associação entre as duas doenças, mas por outro lado, também permite a investigação de possíveis novos alvos para o desenvolvimento de fármacos.

Há um longo caminho a ser percorrido para o desenvolvimento de fármacos. Os primeiros passos classicamente ocorrem em modelos animais. Assim, grande parte do que se sabe hoje sobre as causas, a

fisiopatologia, e os mecanismos envolvidos no desenvolvimento e curso da esquizofrenia, nas diferenças entre os sexos, e na associação entre dependência à drogas de abuso e esquizofrenia, tem como origem estudos em animais experimentais. Modelos animais tem a vantagem de permitir o controle de variáveis que dificultam a análise de dados em humanos. Existem vários bons modelos para o estudo da esquizofrenia. Estes podem ser classificados como farmacológicos, do neurodesenvolvimento e genéticos. Modelos genéticos incluem a manipulação de genes sabidamente envolvidos na esquizofrenia (ex. disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC-1)). Modelos do neurodesenvolvimento se baseiam em evidências que o risco de desenvolvimento da esquizofrenia aumenta em resposta a insultos como infecções maternas. Já nos modelos farmacológicos, há exposição dos animais a drogas que manipulam os sistemas de neurotransmissão afetados no transtorno. Um dos principais modelos é baseado no antagonismo glutamatérgico pelo uso de drogas como a ketamina, o MK-801 e a fenciclidina. Todos os modelos usados atualmente vêm contribuindo para o melhor entendimento da esquizofrenia pela avaliação do comportamento e da rede de alterações neuroquímicas associadas. Nesse aspecto, a existência de diferentes modelos é positiva. Dados similares obtidos em diferentes modelos aumentam a probabilidade do resultado ser translacional.

É importante notar que a utilidade do uso de modelos animais é potencializada quando os estudos focam em aspectos da doença que precisam ser esclarecidos e/ou que são difíceis de serem estudados em pacientes. Considerando o escrito acima, o desenvolvimento e uso de modelos que simulem estágios iniciais da esquizofrenia, que usem machos e fêmeas e que incluam grupos experimentais expostos a drogas de abuso, entre elas a nicotina, são particularmente importantes para o melhor entendimento desse transtorno mental e, conseqüentemente para a identificação de novos alvos farmacológicos e desenvolvimento de tratamentos mais direcionados e eficazes, levando assim a melhoria na qualidade de vida dos os pacientes.