



Fisiopatologia da esquizofrenia baseada nos aspectos moleculares da hipótese glutamatérgica

Pathophysiology of the schizophrenia based on the molecular aspects of glutamatergic hypothesis

Recebido em 09/11/2010

Aceito em 06/07/2011

Guilherme Cursino dos Reis & Ana Lucia Alves Arruda*

Universidade Católica Dom Bosco, Departamento de Farmacologia, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil

RESUMO

A hipótese que fundamenta a hipofunção dos receptores NMDA de glutamato para explicar as bases fisiopatológicas da esquizofrenia vem se tornando alvo de muita especulação científica. Estes receptores são extremamente importantes para o funcionamento normal do cérebro principalmente por possuírem várias propriedades neurofuncionais. Acredita-se que além de serem peculiares para o ótimo processamento cognitivo, estes receptores têm um envolvimento direto ou mesmo indireto com o sistema dopaminérgico e isto resulta em exacerbação dos sintomas psicóticos.

Palavras-chave: Esquizofrenia, fisiopatologia, glutamato, NMDA

ABSTRACT

The hypothesis that underlies the hypofunction of NMDA glutamate receptors to explain the pathophysiology of schizophrenia has become the subject of much scientific speculation. These receptors are extremely important for normal functioning of the brain mainly by having several properties neurofunctional. It is believed that apart from being peculiar to the great cognitive processing, these receptors have a direct or indirect involvement with the dopaminergic system and this results in exacerbation of psychotic symptoms.

Keywords: Schizophrenia, pathophysiology, glutamate, NMDA

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é considerada atualmente um distúrbio mental que afeta aproximadamente 1% da população mundial. Os seus sintomas são inúmeros, porém o que caracteriza de maneira essencial esta doença é a perda de envolvimento do indivíduo com a realidade, descaracterizando-o diante das relações interpessoais e limitando-o diante de tarefas rotineiras, tais como estudar e trabalhar (Mari & Leitão, 2000).

Muitos fatores podem contribuir para a manifestação dos chamados “surto psicóticos”. Atualmente o que está bem preconizado, segundo os especialistas, é que a precipitação das crises psicóticas fundamenta-se de acordo com uma mistura entre predisposição genética e fatores externos como estresse e uso de drogas ilícitas (Amâncio, 2010).

A hipótese mais aceita para explicar os fenômenos ilusórios que provém da esquizofrenia é uma alteração neuroquímica das funções dopaminérgicas. Acredita-se que a dopamina seja a protagonista da exacerbação de sintomas psicóticos não só relacionados a patologia mental

propriamente dita, como também àqueles sintomas decorrentes do uso de substâncias psicoativas, como as anfetaminas e seus derivados e a cocaína. Os sintomas positivos da esquizofrenia (que são alucinações, agitação, euforia, irritabilidade, agressividade e delírios) são provenientes de um aumento da interatividade dopaminérgica na via mesolímbica cerebral e os denominados sintomas negativos (apatia, desmotivação, perda de interesse pela vida e depressão) são caracterizados pela pouca interatividade dopaminérgica na região mesocortical cerebral (Stephen, 2006).

Inúmeros estudos estão especulando outras causas neuroquímicas para explicar a fisiopatologia da esquizofrenia, bem como uma perda proeminente de interatividade colinérgica – ocasionando principalmente distúrbios cognitivos; há evidências de uma alteração funcional de mediadores cerebrais como a adenosina e serotonina, as quais podem exercer papéis modulatórios nos mecanismos dopaminérgicos (Guimarães & Moreira, 2007; Ferré, 2004).

* **Contato:** Ana Lucia Alves Arruda, Universidade Católica Dom Bosco, Departamento de Farmacologia, Tel. (67) 3341-1451, (67) 9974-8383, CEP 79002-130, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil., e-mai: analu_arruda@hotmail.com

Outra teoria que tenta, recentemente, explicar as prováveis alterações cerebrais que propiciam o aparecimento de desordens psicóticas refere-se ao neurotransmissor glutamato. (Stephen, 2007).

Assim, neste contexto, o presente trabalho teve como objetivo abordar os principais aspectos moleculares da hipótese glutamatérgica que tentam explicar o surgimento da esquizofrenia.

MATERIAL E MÉTODO

Este artigo científico foi elaborado através de uma revisão apurada da literatura, principalmente por meio de buscas feitas pela internet através das bases de dados pubmed, scielo e Google artigos acadêmicos. As palavras chaves utilizadas para a busca de artigos relacionados a esta pesquisa foram: Glutamato e esquizofrenia, receptores NMDA, hipótese glutamatérgica, schizophrenia and glutamate, receptors NMDA e glutamatergic hypothesis.

Outra forma de pesquisa se baseou na busca de informações em livros de farmacologia e psicofarmacologia, bem como através da edição especial sobre esquizofrenia da revista *Mente e Cérebro*.

Glutamato e suas propriedades neurofuncionais

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central. O precursor do glutamato é o aminoácido glutamina, a qual é transportada para dentro da célula neuronal por meio de um transportador (Figura 1).

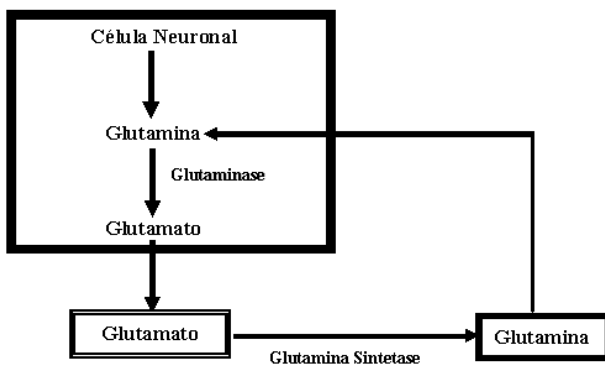


Figura 1. Síntese e Liberação do Glutamato.

As ações do glutamato como um neurotransmissor é essencial para que o processamento cognitivo seja bom ou satisfatório, pois este modula o aprendizado e memória (pela sua ação substancialmente importante no córtex cerebral) (Loh, Rolls and Deco, 2007).

O mecanismo de excitotoxicidade é também desempenhado pelo glutamato. Acredita-se que, além de ser um neuromodulador responsável pelo ótimo desempenho cerebral, em concentrações excessivas na região sináptica, o glutamato pode atrapalhar o desempenho cerebral por degenerar neurônios, sendo o cálcio um dos principais responsáveis para que este mecanismo se torne mais intensificado (Rang et al., 2004).

Já foram descobertos quatro subtipos de receptores de glutamato: N-metil-D-aspartato (NMDA), alfa-amino-3-hidroxi-5-methyl-4 lisoxazole propionic acid (AMPA) e kainato aos quais são ionotrópicos e um outro subtipo de

receptor que modula os sinais elétricos de longa duração, o qual é classificado como receptor metabotrópico ou vinculado à proteína G (Stephen, 2006).

Existe no âmbito da pesquisa uma atenção peculiar ao receptor NMDA, principalmente dentro dos entendimentos da neurociência e da psicofarmacologia. Trata-se de um receptor extremamente abundante no cérebro, principalmente, no córtex e tem como função modular o sistema dopaminérgico. Em nível molecular, este receptor exerce suas funcionalidades de acordo com um co-agonista peculiar, a glicina (Silva, 2006). A glicina, neurotransmissor inibitório, é de extrema importância para ativação do NMDA, ela complementa a ação do glutamato neste receptor, ou seja, quando o glutamato executa a sua ação agonista, não há evidentemente ativação do NMDA, pois os processos de ativação acontecem somente mediante ação da glicina (Silva, 2006).

Outros componentes, como os íons cálcio e magnésio, são responsáveis pela modulação ao nível molecular deste receptor. Os íons cálcio têm como função prolongar os disparos de potenciais de ação. O magnésio tem como função permitir um estado de repouso do receptor, permanecendo ligado dentro do canal iônico e impedindo o o influxo de cálcio (Bressan & Pilowsky, 2003).

Outras abordagens recentes ao nível molecular deste receptor merecem ser mencionadas. Sabe-se que a expressão aumentada do cálcio neste receptor pode intensificar a ativação NMDA. Porém existe outro elemento ao nível sináptico que pode, ao contrário do cálcio, reduzir a atividade NMDA. Este elemento é denominado calcineurina. A calcineurina é uma fosfatase que normalmente reduz a excitabilidade dos receptores NMDA. Acredita-se que a redução dos seus níveis pode aumentar a funcionalidade NMDA, promovendo uma resposta melhor nos déficits de memória e nos sintomas esquizofrênicos (Paz et al., 2008). Há um estudo exemplificando uma nova hipótese para caracterizar de maneira complementar as irregularidades moleculares da interatividade glutamatérgica, este sugere que uma alteração na quantidade de transportadores de glutamato pré-sinápticos denominados VGLUTs, pode contribuir para a diminuição da interatividade glutamatérgica em algumas regiões cerebrais e isto resultar em aumento de sintomas psicóticos, principalmente por possibilitar o surgimento de problemas cognitivos (Oni-Orisan et al., 2008)

Nos entendimentos da genética, descobriu-se que a redução da expressão do gene RS64, o qual é responsável por reduzir a ativação do receptor metabotrópico de glutamato (mGluR5), pode conseqüentemente resultar em ativação do NMDA, isto implica na idéia de que os receptores metabotrópicos de glutamato podem modular a atividade NMDA (Paz et al., 2008; Marek, 2010). Desta forma, alguns agonistas de receptores metabotrópicos de glutamato já foram sintetizados e prometem demonstrar uma atividade antipsicótica bastante especial, pelo fato de atuarem na diminuição dos principais sintomas esquizofrênicos (Seeman, 2009).

Cetamina e sua relação com o receptor NMDA

A cetamina é um anestésico muito utilizado em práticas cirúrgicas na pediatria, principalmente por exacerbar

poucos efeitos indesejáveis em crianças. Entretanto seu uso se disseminou como substância de abuso e o que foi percebido claramente é que este anestésico exacerbava sintomas psicóticos em indivíduos saudáveis. Ao contrário da cocaína e anfetamina que só produzem basicamente sintomas positivos, a cetamina passou a ser mais um modelo para explicar a fisiopatologia da esquizofrenia, principalmente por precipitar além de sintomas positivos, sintomas negativos. A farmacodinâmica desta droga se fundamenta por uma ação antagonista não competitiva em receptores NMDA (por isso não compete pelo mesmo sítio de ligação do glutamato). Ela atua por uma ligação específica no sítio de ligação da PCP (fenciclidina). A fenciclidina foi o primeiro anestésico desta classe química a ser descoberto e a cetamina nada mais é do que seu derivado (Vasconcelos et al., 2005).

NMDA e seu envolvimento com a esquizofrenia

Apesar de infelizmente a cetamina ser uma substância muito preocupante na psiquiatria clínica pelo seu uso frequente por jovens em festas e “baladas”, só desta forma foi determinado que esta substância precipita sintomas iguais aos desencadeados por esquizofrênicos (Vasconcelos et al., 2005).

O que é peculiarmente interessante é o fato destes efeitos psicóticos decorrentes do uso da cetamina não serem precipitados em crianças. Esta questão pode ser hipoteticamente respondida pelo seguinte critério: a maioria das crianças não possui maturidade cerebral o suficiente para o desencadeamento de distúrbios psicóticos (Stephen, 2006). Por isso é muito incomum na fase infantil o surgimento de surtos psicóticos mesmo se houver predisposição genética (Chaves, 2007). Quando ocorre uma maturidade neuronal a partir da adolescência, muitos neurônios podem ser desenvolvidos erroneamente e desta forma ocorrer então o primeiro episódio psicótico (Stephen, 2006).

A hipótese da hipofunção NMDA esta tomando patamares mais renomados no âmbito da psicofarmacologia, principalmente pela verificação dos efeitos da PCP (Vasconcelos et al., 2005). O que ocorre nos circuitos neuronais que explica esta nova hipótese é na verdade uma relação entre neurônios dopaminérgicos, glutamatérgicos e até mesmo gabaérgicos (Stephen, 2007).

Para explicar os sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia vale lembrar que o circuito neuronal glutamatérgico está supostamente envolvido com o dopaminérgico no córtex, e esta relação entre estes dois tipos de neurônios é direta, ou seja, o neurocircuito glutamatérgico interage diretamente com o dopaminérgico, funcionando como um acelerador deste último. Quanto mais glutamato interage em receptores NMDA na via mesocortical, mais dopamina é liberada nesta mesma via. Portanto, se há uma hipofunção glutamatérgica nesta via, conseqüentemente ocorrerá pouca liberação de dopamina no córtex e isto resulta em sintomas negativos e cognitivos (Stephen, 2007; Neto et al., 2007).

Em contrapartida, na via mesolímbica, a qual é responsável pelas atitudes emotivas, os neurônios glutamatérgicos freiam a liberação de dopamina através de neurônios intermediários que são gabaérgicos, explicitando

que a hipofunção NMDA mesolímbica estimula muito pouco os neurônios gabaérgicos intermediários, que desta forma não conseguem frear o suficiente a liberação de dopamina nesta região, ou seja, a dopamina interage com receptores D2 muito mais preponderantemente do que o normal e isto precipita sintomas positivos (Stephen, 2007; Neto et al., 2007).

A perspectiva desta nova hipótese proposta por Stephen é sustentada por outras evidências peculiares as quais revelam que pacientes esquizofrênicos já falecidos (sob estudos post-mortem) apresentavam níveis ínfimos de glutamato no organismo, bem como também alterações nos níveis de dois compostos (NAAG e ácido cinurênico) que abalam a atividade NMDA – evidentemente que estes dois compostos apresentaram altos níveis em esquizofrênicos (Javitt, 2010). Estudos comprovam que o aminoácido homocisteína também pode se apresentar elevado; este aminoácido, assim como o ácido cinurênico, interrompe atividade dos receptores NMDA no cérebro (Javitt, 2010). Estes novos achados sugerem que pacientes esquizofrênicos perdem a funcionalidade dos receptores NMDA em razão de moléculas prejudiciais que são acumuladas no cérebro, entretanto ainda não há um consenso nesta questão (Javitt, 2010).

Novas perspectivas

A hipofunção NMDA para explicar a fisiopatologia da esquizofrenia parece ser bastante contundente, e os agonistas dos receptores NMDA prometem ser a nova classe de antipsicóticos para minimizar principalmente os sintomas negativos e cognitivos desta doença, já que até os neurolépticos de última geração são ainda atuantes medianos nestes sintomas (Javitt, 2010).

Vale mencionar que a clozapina, um dos mais eficazes antipsicóticos que já surgiu, reverte consideravelmente os efeitos comportamentais do PCP, fato este não observado pelo uso dos antipsicóticos mais antigos (Javitt, 2010).

Pesquisadores da Universidade de Harvard perceberam que ao administrarem os aminoácidos glicina e D-serina a pacientes em tratamento com neurolépticos, houve um declínio de 30% a 40% nos sintomas cognitivos, negativos e ainda mensuraram uma melhora nos sintomas positivos (Javitt, 2010; Sawa; Snyder, 2003). A administração de D-ciclosserina (um antituberculoso) produziu resultados similares, pois esta droga apresenta reação cruzada com o receptor NMDA que estão localizados tanto na via límbica como na via cortical (Javitt, 2010).

Um dos maiores problemas quanto à administração destes componentes junto ao tratamento com neurolépticos seria a inviabilidade das doses, pois o Instituto Nacional de Saúde Mental dos EUA organizou testes clínicos em alguns hospitais para determinar a efetividade da D-ciclosserina e da glicina em pacientes esquizofrênicos e averiguo-se que estes agentes testados não se encontraram em conformidade para comercialização (Javitt, 2010).

Novamente pesquisadores do setor de neurociências de Harvard e de outras instituições estão buscando formas de melhorar esta problemática, por isso, há uma procedência de pesquisar caminhos alternativos como o estudo detalhado de moléculas que diminuam a remoção da glicina das sinapses (as chamadas inibidoras dos trans-

portes de glicina), as quais poderiam aumentar o tempo de atuação da glicina em receptores NMDA (Javitt, 2010). Outra linha de pesquisa é o estudo dos agentes que ativam diretamente os receptores de glutamato tipo AMPA, que podem possivelmente trabalhar em sintonia com os receptores NMDA. Além destes estudos, foram propostos os agentes que inibem ou previnem a degradação de glicina ou D-serina na região cerebral (Goff & Coyle, 2001).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Está muito claro que muitas linhas de pesquisa estão em busca de uma alternativa para o tratamento da esquizofrenia, entretanto a hipótese mais bem aceita no meio científico é a proposta por Stephen, o qual exalta a disfunção nas propriedades funcionais dos receptores NMDA.

Existem drogas em fase de testes clínicos que estão se mostrando eficazes para amenizar os sintomas esquizofrênicos e demonstram baixa propensão de exacerbar efeitos indesejáveis. Estes agentes atuam de forma agonista em receptores metabotrópicos de glutamato e percebeu-se que podem reverter consideravelmente os efeitos do PCP.

É importante avaliar que boa parte das drogas em etapas de não-comercialização podem se demonstrar muito efetivas e promissoras, porém somente a partir de medidas de farmacovigilância e avaliações pós-comercialização é que se consegue mensurar todas as vantagens e desvantagens, propriedades peculiares e não peculiares de tais substâncias lançada.

É muito saliente o envolvimento do glutamato para caracterizar a esquizofrenia em nível molecular, principalmente por modular a interatividade dopaminérgica em vias específicas que estão fortemente envolvidas na fisiopatologia da esquizofrenia. Além disso, os receptores NMDA possuem propriedades indiscutivelmente importantes que sem a atividade normal e harmônica destes no cérebro, é impossível manter uma homeostase neuronal, principalmente pelo fato destes receptores exercerem incontáveis ações de melhoria das performances cerebrais.

CONCLUSÃO

A hipótese glutamatérgica talvez seja o caminho alternativo para o surgimento de novas drogas que possam interferir em nível molecular no cérebro de psicóticos, pois esta nova perspectiva abriu a possibilidade de promover inúmeros estudos que estão principalmente focados nas propriedades neurofuncionais do receptor NMDA. Sabendo-se que a ciência está dando passos cada vez mais largos, é previsível que em pouco tempo as especulações nesta área resultarão em novas formas de atuação farmacológica que poderão, talvez, melhorar substancialmente a qualidade de vida de portadores do maior transtorno mental já descrito na psiquiatria, a esquizofrenia.

REFERÊNCIAS

Amâncio, E. *Mente desintegrada*. Revista *Mente e cérebro*; 4: 7-11, 2010.

Bressan, R. A. & Pilowsky, L. S. Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. *Rev. Brás. Psiq.*; 25(3): 177-83, 2003

Chaves, A. C. Primeiro episódio psicótico: uma janela de oportunidade para tratamento? *Revista Psiquiatria Clínica*. 34, suppl 2; 174-178, 2007.

Ferré, S. Adenosine A2A – dopamine D2 receptor – receptor heteromers. *Targets for neuro-psychiatric disorders. Parkinsonism and Related Disorders* (10): 265-271, 2004.

Goff, DC; Coyle, J. T. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *American Journal of psychiatry*. 158,(9): 1367-1377, 2001.

Javitt, D. C. De olho na orquestra cerebral. *Revista Mente e cérebro* (4): 21-27, 2010.

Loh, M; Rolls, ET & Deco, G. A Dynamical Systems Hypothesis of Schizophrenia. *PLoS Computational Biology*.(3): 2255-2263, 2007.

Marek, G J. Metabotropic glutamate2/3 (mGlu2/3) receptors, schizophrenia and cognition. *European Journal of Pharmacology*. 639: 81-90, 2010.

Mari, J J & Leitão, R J. A epidemiologia da esquizofrenia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 22 (Supli): 15-7, 2000.

Moreira, F.A & Guimarães, F. S. Mecanismos de Ação dos Antipsicóticos: Hipóteses Dopaminérgicas. *Medicina*. (Ribeirão Preto); 40 (1): 63-71, 2007

Neto, AGAA.; Bressan, R.A; Filho, G. B. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. *Rev. Psiq. Clín.* 34, suppl 2; 198-203, 2007.

Oni-Orisan, A Altered Vesicular Glutamate Transporter Expression in the Anterior Cingulate Cortex in Schizophrenia. *Bio. Psychiatry*. 63 (8): 766- 775, 2008.

Paz, RD.. Glutamaterg Dysfunction in Schizophrenia: from basic neuroscience to clinical psychopharmacology. *Rev. Eur. Neurop.* 18(11): 773-786, 2008.

Rang, HP; Dale, MM; Ritter, J.M; et al. *Farmacologia*. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. cap. 37, p. 598-601.

Seeman, P. Glutamate and dopamine components in schizophrenia. *Journ. Psychiatry Neur.* 34(2): 143-9, 2009.

Silva, P. *Farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap. 33, p. 297-328.

Sawa, A & SNYDER, S.H. Schizophrenia: Neural Mechanisms for Novel Therapy. *Mol. Medic.* 1 (2): 3-9, 2003.

Stephen, S. M. *Psicofarmacologia – Base Neurocientífica e Aplicações Práticas*. 2.ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap.11 p. 357-448.

Stephen, S. M. Beyond the Dopamine Hypothesis to the NMDA Glutamate Receptor Hypofunction Hypothesis of Schizophrenia. *Journal Spectrum CNS*. 12 (4): 265-268, 2007.

Vasconcelos, SMM. Cetamina: aspectos gerais e relação com a esquizofrenia. *Rev. Psiq. Clín.* 32 (1): 10-16, 2005.