

AUSÊNCIA DE EFEITO DE GÊNERO EM ESQUIZOFRENIA FAMILIAR UM ESTUDO BRASILEIRO

*GUILHERME P MESSAS**, *VALENTIM GENTIL***, *MICHAEL GILL****,
*ROBIN MURRAY*****, *HOMERO PINTO VALLADA******

RESUMO - Estudos epidemiológicos em esquizofrenia estabeleceram que a idade de início para o gênero masculino precede em alguns anos aquela para o feminino. No entanto, tal efeito de gênero não vem sendo observado para os casos de esquizofrenia familiar, em que pelo menos dois membros de uma mesma família recebam o mesmo diagnóstico. Nosso estudo examina pela primeira vez esta questão em uma população brasileira. Estudamos 31 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia pelos critérios RDC, provenientes de 13 famílias com dois ou mais afetados. Nossos resultados confirmam os da literatura internacional, não encontrando diferenças entre gênero masculino e feminino na idade de aparecimento dos sintomas. Estes resultados indicam a possibilidade da existência de influência genética na idade de início do transtorno e devem receber atenção de estudos em genética molecular.

PALAVRAS-CHAVE: esquizofrenia familiar, efeito de gênero, genética da esquizofrenia.

Lack of gender effect on familial schizophrenia: a Brazilian study

ABSTRACT - Epidemiological studies on schizophrenia have showed different age at onset between gender, in which male schizophrenics present symptoms earlier than females. However this gender effect is not observed within familial schizophrenia. The present study investigates the age at onset in 31 RDC-schizophrenics from 13 Brazilian families. No differences in age at onset were found between gender, confirming previous studies in other populations. This result may indicate genetic influences on age at onset in a subgroup of patients affected by schizophrenia and can be explored by molecular genetic studies.

KEY WORDS: familial schizophrenia, gender effect, genetics of schizophrenia.

A busca pelas causas da esquizofrenia é empreitada científica que já completa um século¹. As dificuldades encontradas pelos cientistas ao longo deste processo em estabelecer achados definitivos na área pode ser melhor explicada pela heterogeneidade do transtorno. O termo esquizofrenia, originalmente cunhado no plural², representa provavelmente distintos transtornos neuropsiquiátricos que têm como traço comum o prejuízo das funções cognitivas, senso-perceptivas e afetivas das populações afetadas. Neste quadro de heterogeneidade surge a importância da realização de estudos que procurem detectar subtipos do transtorno com homogeneidade etiológica. Como a importância de fatores hereditários na esquizofrenia ficou confirmada ao longo de décadas de estudos³, uma das mais férteis estratégias de pesquisa é buscar determinar os subtipos de maior influência genética em sua etiologia.

*Doutorando do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); **Professor Titular do Departamento de Psiquiatria da FMUSP; ***Senior Lecturer, Department of Psychiatry, Trinity Center for Health Sciences, Dublin, Irlanda; ****Professor of Psychiatry, Institute of Psychiatry, Londres, Inglaterra; *****Professor Associado do Departamento de Psiquiatria da FMUSP. Esta pesquisa resulta do projeto "London/São Paulo Collaborative Project on the Molecular Genetics of the Major Psychosis (Grant C11* - GT 92-0010) financiado pela Comunidade Econômica Européia. Homero Pinto Vallada Filho tem o suporte financeiro da FAPESP (Processos 96/10611-0 e 97/02850-7). Aceite: 18-março-2000.

Dr. Guilherme Peres Messas - Laboratório de Neurociências, Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP - Rua Dr. Ovídio Pires de Campos s/n - 05403-010 São Paulo SP - Brasil.

Os estudos de esquizofrênicos familiares – famílias em que dois membros, com primeiro grau de parentesco, tenham recebido o diagnóstico de esquizofrenia – vêm encontrando um dado interessante: a ausência do efeito de gênero na idade de início do transtorno. Os dados epidemiológicos gerais estabelecidos para idade de início de esquizofrenia^{4,5}, reproduzidos em dez países diferentes⁶, indicam um início do transtorno mais precoce no sexo masculino. Em contraste com estes achados, alguns estudos recentes^{7,8} não reproduziram este achado no grupo de esquizofrênicos familiares. Visto que a idade de início da esquizofrenia pode ser influenciada geneticamente⁹, este achado pode constituir-se numa importante pista para a investigação das causas do transtorno.

Enquanto recolhíamos dados de famílias com dois ou mais esquizofrênicos dentro de projeto mais amplo (apresentado abaixo), examinamos a idade de início do transtorno nos membros destas famílias, realizando a primeira análise desta questão em população brasileira.

MÉTODO

A amostra aqui estudada foi extraída de projeto de colaboração entre o Instituto de Psiquiatria de Londres e o Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP (financiado pela Comunidade Econômica Européia), intitulado “Genética das Psicoses”, que teve como objetivo a coleta de famílias com dois ou mais afetados por esquizofrenia ou doença afetiva bipolar, visando a detecção de genes de maior efeito envolvidos nas duas formas de patologias psiquiátricas. A partir do contato com outros profissionais da área e hospitais psiquiátricos, pôde-se fazer um levantamento de famílias com as características acima, sobretudo nas cidades de São Paulo, Florianópolis e João Pessoa. Uma família foi colhida no interior da Bahia e outra no interior do Estado de São Paulo. Uma pessoa da família sempre era eleita como chave para o contato com algum membro de nossa equipe. Inicialmente esclareciam-se os objetivos da pesquisa e, com seu auxílio, realizava-se um primeiro levantamento do heredograma familiar. Nas famílias em que surgiam mais de um afetado, o membro-chave se comunicava com os demais componentes da família, apresentando a pesquisa e solicitando uma primeira autorização para participação.

Todos os membros disponíveis das famílias (afetados ou não) foram entrevistados diretamente por algum membro da equipe de psiquiatras, em número de quatro, que tomou parte da seção brasileira do projeto. Geralmente apenas um dos membros da equipe ocupava-se da entrevista e coleta de sangue dos familiares disponíveis. Todas as entrevistas realizadas foram checadas posteriormente por dois membros mais experientes da equipe, que já haviam avaliado pessoalmente a aplicação destas pelos demais membros.

O instrumento diagnóstico utilizado foi o Roteiro Para Distúrbios Afetivos e Esquizofrenia – Versão Para a Vida Toda (SADS-L); sempre que necessário houve complementação de dados a partir de relatos familiares ou prontuários hospitalares. O SADS-L é um instrumento diagnóstico que utiliza critérios do “Research Diagnostic Criteria” (RDC)¹⁰, categorizando assim os diagnósticos: esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo-maníaco; transtorno esquizoafetivo-depressivo; transtorno esquizoafetivo-bipolar; doença afetiva bipolar; mania e depressão maior.

Neste estudo tomou-se em consideração apenas as famílias com diagnóstico de esquizofrenia no caso-índice, não sendo portanto considerados aquelas em que o diagnóstico deste tenha sido de doença afetiva bipolar ou qualquer outro transtorno do espectro da esquizofrenia. Foram analisadas apenas famílias em que pelo menos um parente de primeiro grau recebesse também o diagnóstico de esquizofrenia RDC.

Definimos idade de início do transtorno como aquela em que surgiram os primeiros sinais ou sintomas de doença mental. A idade de início pode ser definida a partir de distintos critérios, como a data da primeira hospitalização, a data do primeiro contato com profissionais de ajuda ou os primeiros sinais e sintomas do transtorno. Optamos por este último critério devido ao fato da população examinada ser muito heterogênea em termos de acesso a serviços médicos, tornando quaisquer critérios baseados nestes serviços de menor confiabilidade.

Para todo sujeito entrevistado houve a coleta de aproximadamente 20 ml de sangue venoso periférico para posteriores estudos moleculares. Cada coleta de sangue foi precedida pela assinatura de um termo de consentimento para sua execução, devidamente autorizado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da FMUSP.

A variável idade de aparecimento dos sintomas foi analisada através da observação de valores mínimos, máximos, médias, medianas, desvio padrão e amplitude. Os dados foram trabalhados através de análise de variância, tomando família e sexo como variáveis. A análise estatística foi realizada através do programa SPSS (ver. 6 para Windows).

RESULTADOS

Quarenta e seis famílias preencheram, inicialmente, o critério de dois ou mais membros com diagnóstico RDC de esquizofrenia ou doença afetiva bipolar, sendo 28 bipolares e 18 esquizofrênicos (considerado o indivíduo-índice).

Dentre as 18 famílias (num total de 103 indivíduos entrevistados) em que o probando tivesse inicialmente recebido o diagnóstico de esquizofrenia-RDC apenas 13 permaneceram, após revisão dos dados, com o diagnóstico mantido em pelo menos dois de seus membros. Das cinco famílias excluídas, em três apenas o probando manteve o diagnóstico de esquizofrenia-RDC, em uma não se ratificou nenhum esquizofrênico-RDC e os dados de outra não puderam ser confirmados. O número de membros afetados por esquizofrenia-RDC nas 13 famílias com mais de um afetado foi de 31.

A Tabela 1 apresenta as 13 famílias, com gênero e idade de início de aparecimento dos sintomas para todos os seus membros.

Não houve tendência à agregação por gênero no interior das famílias, ou seja, dentro das 13 famílias estudadas apenas em três casos os afetados (sempre em número de dois) foram do mesmo

Tabela 1: Gênero e idade de início de aparecimento dos sintomas em 31 esquizofrênicos familiares (critérios RDC), provenientes de 13 famílias com dois ou mais afetados.

| Família | Indivíduo | Gênero | Idade de início |
|---------|-----------|--------|-----------------|
| 1 | 1 | masc | 18 |
| | 2 | fem | 43 |
| | 3 | masc | 24 |
| 2 | 4 | masc | 36 |
| | 5 | fem | 30 |
| | 6 | fem | 31 |
| 3 | 7 | masc | 18 |
| | 8 | masc | 13 |
| 4 | 9 | fem | 20 |
| | 10 | masc | 26 |
| 5 | 11 | masc | 18 |
| | 12 | fem | 27 |
| | 13 | masc | 22 |
| 6 | 14 | fem | 38 |
| | 15 | fem | 20 |
| 7 | 16 | masc | 16 |
| | 17 | masc | 11 |
| 8 | 18 | fem | 17 |
| | 19 | masc | 17 |
| | 20 | fem | 24 |
| | 21 | fem | 16 |
| 9 | 22 | masc | 18 |
| | 23 | fem | 23 |
| 10 | 24 | masc | 21 |
| | 25 | masc | 18 |
| 11 | 26 | fem | 17 |
| | 27 | masc | 15 |
| 12 | 28 | masc | 18 |
| | 29 | fem | 18 |
| 13 | 30 | fem | 22 |
| | 31 | masc | 18 |

f= 2,08; p= 0,16

Tabela 2: Estudos investigando idade de início entre os gêneros em esquizofrenia familiar.

| Estudo (critério diagnóstico) | Amostra | Diferença entre gêneros |
|---|--------------------------|-------------------------|
| Gorwood et al. 1995 (DSM-III-R) ⁷ | 165 | n.s. |
| Albus & Mayer 1995 (RDC;DSM-III-R) ⁸ | 106 | n.s. |
| Albus et al. 1994 (DSM-III-R) ¹¹ | 63 | n.s. |
| Kirov et al. 1994 (DSM-III-R) ¹² | 50 | n.s. |
| DeLisi et al. 1994 (DSM-III-R) ¹³ | 164 (58 pares de irmãos) | n.s. |
| Leboyer et al. 1992 (DSM-III-R) ¹⁴ | 104 | n.s. |
| Murphy et al. 1994 (DSM-III-R) ¹⁵ | 169 | n.s. |
| Suvisaari et al. 1998 (DSM-III-R) ¹⁶ | 15008 | n.s. |

n.s., não-significativa; DSM-III-R, Diagnostic and statistic manual of mental disorders (terceira edição, revisada); RDC, Research diagnostic criteria.

gênero; em dois casos do masculino (Famílias 7 e 10) e em um do feminino (família 6). Para o gênero feminino a idade média de início dos sintomas é maior (24,7) que para o gênero masculino (19,2), sem que esta diferença apresente valores significativos ($p=0,16$).

DISCUSSÃO

Nossos achados reproduzem outros realizados em distintas populações, em que o efeito de gênero na idade de início da esquizofrenia familiar também não foi observado. A Tabela 2 resume os estudos que examinaram esta questão.

Os oito estudos, homogêneos em termos da ausência do efeito de gênero na esquizofrenia familiar, foram realizados em países do hemisfério norte, com nível sócio-econômico superior ao brasileiro. A reprodução do mesmo resultado em uma população que, em média, apresenta nível de escolaridade menor e sistema de saúde menos eficiente, indica que a ausência de efeito de gênero em esquizofrênicos familiares é achado consistente, com relativa independência de fatores ambientais. No mesmo sentido, o fato das famílias estudadas serem provenientes de três regiões díspares do país (São Paulo, João Pessoa e Florianópolis) reduz a probabilidade de que os resultados sejam devidos a fatores de influência regional. Em outras palavras, reforça a hipótese de um mecanismo genético latente para sua explicação, possivelmente atuando através de genes envolvidos no neurodesenvolvimento, que seriam responsáveis pelo surgimento do transtorno no subgrupo familiar¹⁷.

Duas hipóteses vêm sendo aventadas correlacionando genes de neurodesenvolvimento e esquizofrenia. Guildry & Kent¹⁸ propõem a herança de uma mutação em um alelo recessivo de um gene crucial para o neurodesenvolvimento. Uma ocasional mutação somática no alelo normal provocaria, se ocorrida em períodos críticos do neurodesenvolvimento, anormalidades desenvolvimentais responsáveis pela esquizofrenia. A outra hipótese¹⁹ sugere que genes agindo no neurodesenvolvimento pré-natal sejam responsáveis por um retardo do desenvolvimento cerebral intra-uterino que, finalmente, levariam à gênese da esquizofrenia anos mais tarde. Visto que genes associados ao neurodesenvolvimento, como Pax-6 e Gli-3, começam a ser investigados em suas correlações com a esquizofrenia como um todo²⁰ ou com alguns subtipos do transtorno²¹, estas hipóteses devem merecer atenção nos próximos anos.

Considerando que a ação de estrógenos como efeito protetor é uma das explicações para o início mais tardio da esquizofrenia em geral no gênero feminino²², o envolvimento dos genes de neurodesenvolvimento com a ação estrogênica é outro terreno que deve ser percorrido por novos estudos.

Dois aspectos metodológicos merecem destaque. Definimos como idade de início do transtorno a idade de aparecimento dos sintomas e não a idade na primeira hospitalização; poder-

se-ia objetar que os dois termos não são necessariamente sinônimos e que os resultados poderiam estar sujeitos a um viés. Como a idade de surgimento dos sintomas foi um dado tomado em retrospecto, através do relato de familiares, não estaria sujeita aos rigores dos prontuários hospitalares no que concerne à sua data exata. Entretanto, estudo de Häfner e col.⁵ mostrou que os efeitos de gênero se mantêm estáveis independentemente da definição empregada, diminuindo o risco de que tal viés tenha ocorrido. Por outro lado, a pequena amostra é a principal limitação deste estudo, tornando precece conclusões definitivas.

Entretanto, a reunião de todos os estudos acima apresentados, aliada aos nossos dados, revela a ausência do efeito de gênero na esquizofrenia familiar como importante pista para a investigação das causas genéticas do transtorno, sinalizando para a necessidade da realização de estudos moleculares específicos neste grupo. Genes implicados no neurodesenvolvimento, assim como o mecanismo pelo qual tais genes promovem sua ação, são candidatos a estudos vindouros que possam melhor esclarecer as causas da esquizofrenia.

Agradecimentos - À Prof. Dra. Mayana Zatz e às Dras. Valéria Lauriano, Sílvia Arcuri e Ana Maria Almeida, que também participaram do projeto.

REFERÊNCIAS

- Häfner H, Gattaz W, Janzarik W. Search for the causes of schizophrenia. Berlin: Springer-Verlag, 1987.
- Bleuler E. Demencia precoz: "el grupo das esquizofrenias". Buenos Aires: Horné, 1960.
- Gottesman I. Schizophrenia genesis. New York: Freeman, 1991.
- Faraone S, Chen W, Goldstein J, Tsuang M. Gender differences in age at onset of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1994;164:625-629.
- Häfner H, Maurer K, Löffler W, Riechler-Rössler A. The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1993;162:80-86.
- Hambrecht M, Maurer K, Häfner H, Sartorius N. Transnational stability of gender differences in schizophrenia? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992;242:6-12.
- Gorwood P, Leboyer M, Jay M, Payan C, Feingold J. Gender and age at onset in schizophrenia: impact of family history. *Am J Psychiatry* 1995;152:208-212.
- Albus M, Mayer W. Lack of gender differences in age at onset in familial schizophrenia. *Schizophr Res* 1995;18:51-57.
- DeLisi L. The significance of age of onset for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1992;18:209-215.
- Spitzer R, Endicott J. Schedule for affective disorders and schizophrenia: lifetime version. 3.Ed. Tradução: Gentil V et al. (São Paulo, 1989). New York: New York State Psychiatric Institute, 1979.
- Albus M, Scherer J, Hueber S, et al. The impact of familial loading on gender differences in age at onset of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:132-134.
- Kirov G, Jones P, Murray R. (Letter). *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90:236.
- DeLisi L, Bass N, Boccio A, Shields G, Morganti C, Vita A. Age of onset in familial schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:334-335.
- Leboyer M, Filteau M-J, Jay M, et al. No gender effect on age at onset in familial schizophrenia?. *Am J Psychiatry* 1992;149:1409.
- Murphy B, Burke J, Bray J, Walsh D, Kendler K. An analysis of the clinical features of familial schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:421-427.
- Suvisaari J, Haukka J, Tanskanen A, Lönnqvist J. Age at onset and outcome in schizophrenia are related to the degree of familial loading. *Br J Psychiatry* 1998;173: 494-500.
- Jones P, Murray R. The genetics of schizophrenia is the genetics of neurodevelopment. *Br J Psychiatry* 1991;158:615-623.
- Guidry J, Kent T. New genetic hypothesis of schizophrenia. *Med Hypotheses* 1999;52:69-75.
- Kunugi H, Takei N, Saito K, Akizuki S, Murray R, Nanko S. Relationship between impairment of prenatal brain growth and family history of psychosis in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1996;30:475-481.
- LaMantia A. Forebrain induction, retinoic acid, and vulnerability to schizophrenia: insights from molecular and genetic analysis in developing mice. *Biol Psychiatry* 1999;46:19-30.
- Stober G, Syagailo YV, Okladnova O, et al. Functional PAX-6 gene-linked polymorphic region: potential association with paranoid schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;45:1585-1591.
- Seeman M, Lang M. The role of estrogens in schizophrenia gender differences. *Schizophr Bull* 1990;16:185-194. *J Psychiatr Res* 1996;30:475-481.