

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica
Mestrado

**ASSOCIAÇÃO ENTRE MARCADORES FENOTÍPICOS
E GRAVIDADE DA DOENÇA EM
PACIENTES ESQUIZOFRÊNICOS**

Dra. Maria Inês Lobato

Orientador: Dr. Paulo Belmonte de Abreu

Porto Alegre, 1998

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Paulo Abreu, amigo e orientador.

A equipe do Ambulatório de Esquizofrenia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial Dra. Daniela Knijnik, Betina Teruschkin, Alexandre Henriques e Eduardo Ghisolfi.

A dactilopista sra. Rebeca Braga, sem a qual não seria possível este estudo.

Ao Dr. Mário Wagner pelo trabalho de estatística.

Ao Serviço de Psicologia do HCPA, em especial Marcia Knijnik.

Ao Serviço de Genética do HCPA, em especial Dra. Têmis Maria Félix.

Ao Serviço de Psiquiatria do HCPA, em especial Dr. Sidnei Schestatsky pela amizade e confiança e a secretária Mara Santos pela grande ajuda.

A equipe do Centro de Estudos Luís Guedes, em especial Viviane Castanho pela sua permanente disponibilidade.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	6
2. JUSTIFICATIVA.....	15
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	17
3.1 – Neuroembriogênese normal.....	17
3.1.1 – Mecanismo de migração.....	19
3.1.2 – Neuroembriogênese em esquizofrenia.....	20
3.2 – Sistema de neurotransmissão alterados em esquizofrenia.....	22
3.2.1 – Hipótese dopaminérgica.....	22
3.2.2 – Hipótese glutamatérgica.....	22
3.2.3 – Hipótese gabaérgica.....	23
3.2.4 – Hipótese dos fosfolípidos de membrana.....	24
3.3 – Marcadores cronológicos de neuroembriogênese alterados em esquizofrenia.....	24
3.3.1 – Dermatoglifos.....	25
3.3.2 – Anomalias físicas menores (AFM).....	30
3.4 – Fatores obstétricos.....	31
3.5 – Sazonalidade.....	33
3.6 – Infecções virais.....	34
3.7 – Critérios de gravidade.....	36
4. OBJETIVO.....	38
5. MATERIAL E MÉTODOS.....	39
6. RESULTADOS.....	44
6.1– Descrição da amostra.....	44
6.2– correlações com escores de gravidade global I.....	52
6.2.1 – Relação entre escore de gravidade global e escore AFM.....	54
6.2.2 – Relação entre escore de gravidade global I e dermatoglifos.....	55
6.2.3 – Relação de escores de gravidade global I com fatores de risco.....	56
6.3– Critérios de gravidade II.....	56
6.3.1 – Relação entre refratariedade e escores de AFM e dermatoglifos.....	57
6.3.2 – Relação entre deficitários e escores de AFM e dermatoglifos.....	58
6.3.3 – Relação entre o número de internações, AFM e dermatoglifos.....	59
6.3.4 – Relação entre idade da primeira internação, AFM e dermatoglifos.....	60
6.4– Sazonalidade.....	61
6.4.1 – Risco de exposição a viroses e escores de AFM e dermatoglifos.....	61
6.5– História familiar para transtorno psiquiátrico.....	62
6.5.1 – História familiar e gravidade global II.....	62
6.5.2 – História familiar positiva e risco de exposição a viroses.....	63
6.5.3 – História familiar positiva para esquizofrenia e gravidade global II.....	63
6.5.4 – História familiar para esquizofrenia e risco de exposição a viroses.....	64
7. DISCUSSÃO.....	65
7.1 – Método utilizado para avaliação da gravidade destes pacientes.....	65
8. CONCLUSÃO.....	73
9. PERSPECTIVAS.....	74
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	75

ANEXOS

ASSOCIAÇÃO ENTRE MARCADORES FENOTÍPICOS E GRAVIDADE DE DOENÇA EM PACIENTES ESQUIZOFRÊNICOS ¹

Autor: Maria Inês Rodrigues Lobato

Orientador: Paulo Belmonte de Abreu

SINOPSE

A esquizofrenia é uma doença complexa em que fatores genéticos e ambientais parecem operar de forma sinérgica, aumentando o risco para a sua ocorrência, sem ainda uma evidência clara do papel isolado de cada fator. Com objetivo de identificármos marcadores fenotípicos e sua relação com uma maior gravidade de doença, estudamos dois tipos de marcadores (anomalias físicas menores e dermatóglifos) de cinquenta pacientes portadores de esquizofrenia e sua associação com gravidade de doença. Foram considerados quatro parâmetros de gravidade (número de internações, idade da primeira internação, padrão de resposta a antipsicóticos e perda de potencial cognitivo medido através da escala Wechsler) e sua associação com marcadores de primeiro (anomalias físicas menores) e segundo (dermatóglifos) trimestre de gestação. Em relação as anomalias físicas menores nosso estudo não encontrou associação entre este fator e gravidade de doença, porém quanto aos marcadores dermatoglíficos encontramos diferença significativa entre diferença de linhas direita-esquerda e maior número de internações ($p=0,03$), contagem de linhas totais e idade da primeira internação ($p=0,05$), simetria de padrões dermatoglíficos e refratariedade ($p=0,02$). Nossos achados sugerem que fatores delétricos intra-uterinos durante o segundo trimestre de gestação podem estar relacionados com uma forma mais grave de esquizofrenia.

¹ Dissertação de Mestrado em Clínica Médica. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

ASSOCIATION BETWEEN PHENOTYPIC MARKERS AND DISEASE SEVERITY IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS ¹

Author : Maria Inês Rodrigues Lobato

Advisor: Paulo Belmonte de Abreu

SUMMARY

Schizophrenia is a complex disease where genetic and environmental factors seem to operate synergistically. Unfortunately, it is not clear the independent effect of each. The present study assessed the frequency of minor physical (MPA) and dermatoglyphical abnormalities and patterns in 50 DSM-IV Schizophrenic subjects and the association with indicators of illness severity. The study failed to detect association of MPA and disease severity indicators (DSI), but found association of three specific dermatoglyphic patterns with three DSI. The associations were 1: fingertip numbers between right and left hand and > n° of hospitalizations ($p=0,03$), 2: total fingertip count and age of onset ($p= 0,05$) and 3: symmetry patterns and antipsychotic response ($p=0,02$). These results can indicate that deleterious factors occurring during midgestational period without enough intensity to imprint MPAs may play a role in severity of schizophrenia.

¹ Dissertation presented to fulfill M. Sc requirements at the Post-Graduation Course of Medicine: Clinical Medicine, School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul. Porto Alegre (92 p.), December, 1998.

1. INTRODUÇÃO

Apesar de todos os avanços da Medicina, a esquizofrenia segue sendo, no final deste século, uma doença de conseqüências catastróficas sobre os indivíduos por ela acometidos e um fardo para a família e sociedade. Em 1990, um editorial do jornal da Associação Médica Norte-Americana descrevia a esquizofrenia como uma doença que ataca a humanidade das pessoas, afetando a capacidade de o indivíduo perceber-se um sujeito social, portador de uma existência e vontade próprias, e deixando esta pessoa incapaz de perceber adequadamente a existência dos outros como indivíduos diferentes dela e reduzindo sua capacidade de experimentar, reconhecer e interpretar emoções e intenções humanas. É um diagnóstico 80 vezes mais comum do que o da Doença de Huntington, 60 vezes mais comum do que o da distrofia muscular, 6 vezes mais freqüente do que o da diabete insulino-dependente e 5 vezes mais comum do que o da esclerose múltipla (1).

Nos últimos anos, ocorreu uma mudança dramática no conceito da patogenia da esquizofrenia. No passado, muitos psiquiatras consideravam que esquizofrenia era uma doença da mente e não do cérebro, porque pouco se conhecia sobre a anatomia e fisiologia do sistema cerebral, que se verifica hoje como associadas à esquizofrenia. Mais do que uma doença que se instala na idade adulta do indivíduo, as pesquisas têm se focalizado na hipótese de que a esquizofrenia instala-se durante o desenvolvimento inicial cerebral e esta passou

a ser a teoria dominante desde a metade da década passada (15,134). Este modelo neurodesenvolvimental não é um conceito novo e, sim, a retomada de um conceito definido há um século por Clouston que descreveu uma entidade nosológica denominada, "insanidade da adolescência" como uma condição psicótica que geralmente afligiria aqueles na idade entre 18 a 24 anos, particularmente homens, e, em 30% dos casos, precedia uma demência secundária. Na época, Kreapelin também observou que algumas anormalidades (fraqueza psíquica), freqüentemente, precediam a psicose. Bleuler descreveu alguns casos em que pessoas próximas dos futuros pacientes já se referiam a eles como "loucos" devido a características intelectuais peculiares destes em estágios vitais, quando a doença não era percebida de forma alguma (31). Os transtornos mais comumente relacionados com alterações neurodesenvolvimentais são retardo mental, déficit de atenção, transtornos da fala e se manifestam geralmente até os 10 anos de idade, por quadros de retardo motor ou mental e por distúrbios de movimento, postura ou comportamento. Raramente progridem, costumam melhorar com o tratamento e devem ser distingüidas dos processos que são originados devido a insultos perinatais. As causas subjacentes podem ser por alterações morfológico cerebrais (microcefalia, hidrocefalia, defeitos de migração), ou em anormalidades histológicas e bioquímicas específicas. Em estudos de seguimento de pacientes esquizofrênicos, as taxas de identificação de distúrbios de conduta prévios à instalação da doença não são pronunciados como se esperaria para este tipo de transtorno e, para alguns, deve ser considerado fator de risco e não um fator necessário ou suficiente para desenvolvimento da doença (60,82).

Jones (68) estudou 4746 crianças britânicas, nascidas em uma semana do ano de 1946 e fez um seguimento por 43 anos. Trinta tornaram-se esquizofrênicos e apresentaram características de algum grau de retardo de desenvolvimento neuropsicomotor. Caminharam 2 meses mais tarde, entre 4 e 6 anos de idade já demonstravam ter mais atividades isoladas, apresentavam dificuldades cognitivas na idade de 8 anos, aos 15 anos eram referidos por professores, por apresentarem traços de ansiedade. Apesar destes achados, não há consenso sobre a caracterização neurodesenvolvimental da esquizofrenia (133).

Segundo Stevens, a maioria dos pacientes esquizofrênicos apresentam um curso clínico mais próximo aos transtornos neurodegenerativos, que se caracterizam por atingirem um indivíduo previamente sadio, progredirem em meses ou anos e poderem apresentar exacerbações, remissões e formas frustradas, pressupondo que exista um grupo de pacientes que apresente uma doença que permita um retorno ao estado pré-mórbido (113).

Muito da popularidade da teoria neurodesenvolvimental baseia-se na falha de vários estudos em demonstrarem gliose. Define-se gliose como a resposta tecidual a um insulto dado pelo cérebro, após o nascimento, formando "cicatrizes gliares". Anormalidades cerebrais na ausência de gliose, provavelmente, indicam anormalidades do desenvolvimento cerebral fetal como oposição à degeneração. De 10 estudos revisados que procurou por gliose, nenhum encontrou qualquer evidência desta nos lobos temporal medial, cíngulo ou

tálamo (2). Outros estudos descreveram a presença de gliose em áreas subcorticais e periventriculares. A ausência de "gliose" pode sugerir que o processo patológico em esquizofrenia é lento e que a resposta tecidual seja sob a forma de apoptose. Durante o desenvolvimento cerebral, a proliferação neuronal ocorre nas zonas ventriculares e subventriculares e células corticais migram das zonas proliferativas, às posições finais, através das fibras gliares alinhadas radialmente. Os neurônios migram através das fibras gliares até se desprenderem e fazerem conexões nas suas posições finais. O decréscimo no número ou arranjo anômalo dos neurônios nas regiões corticais indicam um distúrbio de desenvolvimento cerebral (113).

Alguns estudos neuropatológicos demonstram que cérebros de esquizofrênicos são mais leves em aproximadamente 5-8% e menores em 4%, quando comparados a controles e é vista em MRI redução do volume cerebral (99,101). Nelson (1998), em estudo de metanálise de MRI, encontrou uma associação positiva entre esquizofrenia e redução de hipocampo bilateralmente e, provavelmente, da amígdala (94). Em estudos de primatas não humanos, encontrou-se que lesões de hipocampo implicariam em distúrbio de conduta similares à esquizofrenia (11). Akbarian encontrou redução nos neurônios portadores de NADPH-d camadas corticais mais externas e um excesso nas camadas inferiores de substância branca, na córtex frontal e temporal dos esquizofrênicos (5,6) e Arnold referiu anormalidades na cito arquitetura da córtex entorrinal (6,7,8,28). Em estudo com pacientes crônicos institucionalizados foram encontradas diminuição no peso cerebral total, diminuição no volume hemisférico,

diminuição no volume da córtex e da substância cinzenta, além de alargamento ventricular e sugere-se que este pode ser melhor entendido como fator de risco, mais do que um fator causal (21,22,29,111,115,126). O alargamento ventricular é encontrado em diversas patologias genéticas, neurodesenvolvimentais e em 15% a 30% dos pacientes esquizofrênicos. Geralmente, alargamento ventricular corresponde a uma perda de tecido neuronal após o completo crescimento do crânio e pode sugerir uma perda tecidual progressiva, mais presente em lobo temporal ou fornecer uma evidência quanto à severidade do fator causal. Uma publicação de metanálise de 39 estudos mostrou que o VBR dos pacientes esquizofrênicos é maior do que o dos controles (125) alargamento ventricular está presente na instalação da doença (39) e se tem pouca evidência que este progrida em um seguimento de 8 anos (64). Em 1994, Vita, em estudo que relacionava alargamento ventricular e história familiar positiva para esquizofrenia, não encontrou esta relação para pacientes do sexo masculino e confirmou a idéia de que alargamento ventricular é mais marcado em formas "não familiares" de esquizofrenia, pelo menos para homens (93,128,129). Apesar das diferenças quanto ao VBR serem menores do que havia sido proposto em estudos anteriores, este achado ainda tem valor indiscutível para o entendimento etiológico da doença, porém pouca relevância quanto ao diagnóstico e demonstra a grande "heterogeneidade" da doença (1,29).

Muitos esquizofrênicos apresentam uma habilidade alterada em realizar tarefas e presume-se estar envolvida comunicação inter-hemisférica via corpo caloso (36). A associação entre disgenesia do corpo caloso e esquizofrenia foi

primeiro notada por Lewis (75) e, posteriormente, foi confirmada por outros autores que inferem que desenvolvimento anormal do corpo caloso pode predispor à esquizofrenia. Estes achados localizam o insulto no "espaço", mas não no tempo, isto é, a perda das células cerebrais pode ter ocorrido em qualquer momento antes da avaliação. Este fato promove a questão da busca quanto ao período em que o desenvolvimento cerebral possa ter sido atingido e instalado o processo fisiopatológico envolvido com a etiologia da esquizofrenia. Para a maioria dos autores a interrupção no processo fisiológico do desenvolvimento cerebral em esquizofrenia, dá-se em estágios mais tardios de organização neuronal, entre o segundo e terceiro trimestre de gestação ou perinatalmente, quando axônios estão se desenvolvendo, formando suas ligações e tornando-se mielinizados, já que alterações em estágios gestacionais mais precoces levam a transtornos neurológicos e cognitivos mais marcados, geralmente já percebidos durante o desenvolvimento do indivíduo nos primeiros anos de vida, como atraso na linguagem, na atividade motora, etc., o que não é tão evidente em pacientes esquizofrênicos (113).

O tubo neural desenvolve-se do primitivo ectoderma, do lúmen do tubo neural origina-se o sistema ventricular e das paredes origina-se a substância cerebral (67). Fatores que influenciem adversamente o desenvolvimento cerebral espera-se que possam influenciar outros tecidos de origem ectodérmica como a pele. Os achados de Bracha, quanto à formação anatômica dermatológica, em gêmeos monozigóticos discordantes para esquizofrenia evidenciaram de forma contundente, que dermatóglifos podem servir como um fóssil (marcador

cronológico) para qualquer dos vários fatores que possam afetar um feto, diferentemente do outro, durante o segundo trimestre de gestação, visto que é um período de migração maciça das células neuronais e, coincidentemente, seja um período de migração das células dermais. No entanto, a migração neuronal da matriz germinal periventricular ainda segue após o término da migração dérmica e, portanto, alguns insultos mais tardios podem não produzir evidências de mau desenvolvimento nas mãos (polegares menores, microfalangia, hipotrofia tenar, linhas palmares distais e proximais com "quebra", menor contagem de linhas digitais) (18,19,108).

Anomalias físicas menores a assimetrias físicas de estruturas paralelas são marcadores antropométricos encontrados em esquizofrenia que refletem um insulto pré-natal mais precoce, relacionado ao primeiro trimestre de gestação. Diversos transtornos psiquiátricos, além da esquizofrenia, já foram associados com a presença de AFM, como síndrome hipercinética da infância, autismo e distúrbio de conduta. As anomalias físicas mais comuns localizam-se em região de face e membros e podem passar sem serem percebidas, nem pelo aspecto de malformação, nem pelo aspecto cosmético, no entanto, são úteis para identificação de possíveis insultos ao desenvolvimento fetal no primeiro trimestre de gestação (51,52,53,54,55,56,132). Em alguns estudos sugere-se que a presença de AFM em pacientes esquizofrênicos esteja associada com idade precoce de início da doença, pré-mórbido pobre e baixa performance nos testes de QI (51,53).

Inúmeros fatores têm sido associados com um aumento de risco para esquizofrenia, entre eles desnutrição materna, infecções virais, complicações obstétricas, stress materno, além do fator genético. Esse, apesar de ser o único mais claramente envolvido, quando tomado isoladamente, não consegue explicar a falha na concordância para esquizofrenia, que varia de 30 a 40 % em gêmeos monozigóticos (122). O mais aceito, atualmente, é que estes fatores operem de forma sinérgica até atingirem um limiar desencadeante da esquizofrenia (20,63,89,116,117,138).

Muitos estudos demonstram um excesso de complicações obstétricas em pacientes esquizofrênicos e uma associação com uma pior evolução. As complicações mais freqüentemente relatadas são as relacionadas com fatores hipóxicos, uso de fórceps, prematuridade e eclâmpsia. Alguns estudos sugerem uma possível ligação entre complicações obstétricas e alargamento ventricular (107,129,138) outros não confirmaram este achado. Também sugere-se que os homens sejam mais sensíveis às complicações obstétricas do que as mulheres, provavelmente, por diferenças em tempo de maturação cerebral .

A associação entre esquizofrenia e desnutrição materna tem sido considerada, porém o único achado definitivo é a associação de baixa ingestão de ácido fólico no primeiro trimestre de gestação, com aumento de risco para

maiores defeitos de tubo neural (espinha bífida, hidrocefalia, anencefalia) (20,116,117).

Vários estudos epidemiológicos associam um aumento de risco para esquizofrenia com exposição ao vírus Influenza durante o segundo trimestre de gestação (3,63,73,97,138). Desde os achados de Medinick, em relação à epidemia de Influenza finlandesa que ocorreu na década de 50, inúmeros estudos têm sido realizados com objetivo de replicação deste achado, sem terem sido conclusivos. O pico para risco seria exposição no quinto mês de gestação. Takei (118) relatou que os esquizofrênicos expostos a uma alta prevalência de influenza durante o quinto mês de gestação, mostram maior grau de alargamento da fissura silviana do que outros em que o meio da gestação ocorreu durante períodos livres de Influenza.

Uma questão importante a respeito da teoria neurodesenvolvimental é a questão sobre o porquê, se a lesão ocorreu durante fases tão precoces de desenvolvimento, ela manifestar-se-ia somente depois da puberdade? A implicação óbvia é que algum processo de maturação, durante a adolescência influencia o desenvolvimento da psicose (15). Na idade escolar, o cérebro das crianças atingiu, aproximadamente, o tamanho adulto, mas o volume da substância cinzenta em oposição à branca parece ser maior nas crianças do que nos adultos. Além disto, soma-se o fato de que as sintonias finas das conexões neuronais e a seletiva redução das estruturas cerebrais ocorrem durante

maturação cerebral. Um defeito genético no controle da maturação cerebral, como ao “pruning” cortical, durante a adolescência, pode explicar a tendência da instalação neste período. A presença de distúrbios em áreas como o corno temporal do ventrículo lateral esquerdo, onde está localizada a área de Broca, poderiam ser responsáveis pelas alterações na interpretação da linguagem interna e os fenômenos alucinatorios presentes na esquizofrenia (31,32,89,110)

Levando-se em conta esses aspectos executou-se o presente trabalho com objetivo principal de identificar marcadores neurodesenvolvimentais em esquizofrenia e a sua associação com gravidade de doença.

2. JUSTIFICATIVA

Estudos com amostragens populacionais européias e americanas demonstram que fatores ambientais associados a uma vulnerabilidade genética aumentam o risco de esquizofrenia e podem determinar formas de doença mais grave. Os trabalhos que associam fatores deletérios intra-uterinos tentam identificar marcadores fenotípicos, fatores de risco ambientais, formas familiares de doença e padrão de curso.

Em nosso meio temos carência de uma caracterização de nossos pacientes quanto a história clínica, desde a vida intra-uterina, condições de parto e neonatais, desenvolvimento neuropsicomotor, exposição a estresses ambientais como epidemias virais, desnutrição, maus tratos além da caracterização das formas de curso, devido a grande falha de nosso sistema de registro médico.

Na tentativa de respondermos alguns aspectos acima citados em nossos pacientes realizamos esta pesquisa que além da identificação de marcadores fenotípicos, buscou caracterizar condições de gestação e parto, padrão de desenvolvimento neuropsicomotor, identificação de possíveis fatores de risco ambientais e padrões de evolução de doença através de entrevista com familiar

e obtermos desta forma parâmetros comparativos com outras amostragens populacionais.

Estudos com amostragens populacionais européias e americanas demonstram que fatores ambientais associados a uma vulnerabilidade genética aumentam o risco de esquizofrenia e podem determinar formas de doença mais grave. Os trabalhos que associam fatores deletérios intra-uterinos tentam identificar marcadores fenotípicos, fatores de risco ambientais, formas familiares de doença e padrão de curso.

Em nosso meio temos carência de uma caracterização de nossos pacientes quanto a história clínica, desde a vida intra-uterina, condições de parto e neonatais, desenvolvimento neuropsicomotor, exposição a estresses ambientais como epidemias virais, desnutrição, maus tratos além da caracterização das formas de curso, devido a grande falha de nosso sistema de registro médico.

Na tentativa de respondermos alguns aspectos acima citados em nossos pacientes realizamos esta pesquisa que além da identificação de marcadores fenotípicos, buscou caracterizar condições de gestação e parto, padrão de desenvolvimento neuropsicomotor, identificação de possíveis fatores de risco ambientais e padrões de evolução de doença através de entrevista com familiar e obtermos desta forma parâmetros comparativos com outras amostragens populacionais.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os fatores em estudo neste trabalho e que podem ter relação com esquizofrenia são neuroembriogênese, fenômeno migratório neuronal, sistema de neurotransmissão e fatores de risco para gravidade de doença: marcadores cronológicos (dermatóglifos e anomalias físicas menores), fatores gestacionais e de parto e marcadores de gravidade.

3.1 - Neuroembriogênese normal

No décimo oitavo dia de gestação, inicia-se a potencial formação do sistema nervoso central, que ocorre através do espessamento da camada ectodérmica da região dorsal do embrião. O tubo neural precoce é constituído de uma zona ventricular (V), zona de células mitóticas e de uma zona marginal (M), zona de processamento celular. Com a proliferação celular contínua inicia-se a migração celular e formação de uma zona intermediária. Entre a oitava e décima semanas de gestação, a zona intermediária alarga-se e forma uma região onde a córtex se desenvolve é o disco cortical precoce e uma zona subventricular, que é uma zona secundária onde a proliferação celular continua por várias semanas. A formação cortical dá-se através da migração celular que se origina das camadas mais profundas para as mais superficiais, ocorrendo a segunda onda migratória na décima primeira à décima quinta semana de gestação e espessa grandemente o disco cortical. A proliferação e migração celular varia grandemente dentro do

SNC, de área para área e de estágio para estágio. Pensa-se que a proliferação celular está completa no sexto mês de gestação, mas células da glia podem continuar a ser produzidas na zona subventricular além desta data. Não se sabe, exatamente, todos os fenômenos envolvidos na migração celular, porém duas explicações são possíveis: 1) orientação mecânica através das fibras radiais e 2) quimioespecificidade. As fibras radiais são células gliais radialmente orientadas da superfície ventricular para a basal e parecem ser responsáveis pela migração neuronal. Além disto, existe um deslocamento celular tardio, caracterizado por um deslocamento celular de dentro para fora e é considerado um deslocamento passivo mais que um processo ativo. No cerebelo, a migração diferencia-se por ser um processo de fora para dentro. Entre a nona e a décima terceira semana de gestação, células germinais da zona ventricular produzem neuroblastos que migram das camadas mais externas para as zonas mais internas. Esta migração ocorre durante o primeiro ano de vida (67). Define-se como fenômeno migratório o deslocamento do corpo celular neuronal de seu lugar de origem, isto é, a divisão celular final na zona proliferativa, para sua destinação final no cérebro maduro. Este fenômeno deve ser distinguido daquele envolvido na formação das sinapses, que ocorre em estágios mais tardios e se encontra sob diferentes mecanismos celulares e moleculares. O fenômeno migratório é particularmente extenso em todos os cérebros de mamíferos, podendo variar de menos de 300 microns de extensão no telencéfalo do rato, até várias milhares de microns no cérebro humano. Apesar da extensão da migração poder variar nas diferentes espécies, o tamanho dos neurônios é aproximadamente o mesmo. A migração inicia-se com o deslocamento de células pós-mitótica de outros elementos da

zona proliferativa ventricular que, inicialmente, faz pontes fortes de ligação, que é seguido por um movimento ativo de neurônios indiferenciados. O fenômeno migratório pode apresentar-se de diversas formas. Em termos de orientação, este pode ser radial (da zona ventricular para zona pial) ou tangencial (correndo paralelo na superfície cerebral). Quando se considera o feixe seguido, por neurônios, estes podem ser classificados em gliofílicos (seguem feixes de fibras gliares), neurofílicos (seguem superfícies axoniais) e bifílicos que têm afinidades que variam temporalmente ou regionalmente entre superfícies gliares ou neuronais. A forma gliofílica de migração, que ocorre através das fibras gliares radiais, ocorre no telencéfalo dos mamíferos durante a formação da neocórtex e hipocampo. Todos os neurônios corticais são produzidos na zona proliferativa localizada perto do ventrículo lateral (58,65,67,105)

3.1.1 - Mecanismo de migração

O mecanismo de deslocamento celular pode ser explicado pela forte adesão entre neurônios e as superfícies das células gliares. As células gliares radiais fazem uma contenção lateral facilitando o direcionamento do disco cortical através do complexo processo de desenvolvimento da parede cerebral. Um aparente problema para o entendimento do mecanismo de movimento migratório neuronal é se estes estão tão fortemente aderidos às fibras gliares radiais, como esta afinidade poderia permitir o movimento de um através do outro? A explicação para esta aparente contradição seria que as membranas dos neurônios e os eixos gliais estão fixados em qualquer lugar da sua interface, de

tal forma que os neurônios movem-se fazendo com isto, que o seu núcleo e citoplasma transfiram-se para uma nova posição pela adesão de novos componentes de membrana. Anomalias podem ocorrer dentro do desenvolvimento normal, mas são usualmente, eliminadas mais tarde, dentro do processo de morte celular seletiva. Anomalias que persistem em fases mais tardias do desenvolvimento são raras e estão implicadas na etiologia de algumas formas de retardo mental, dislexia e esquizofrenia. Três grandes categorias de defeitos podem ocorrer: 1) interrupção das células migratórias através dos feixes; 2) localização aberrante de neurônios pós-mitóticos dentro do trajeto estrutural e 3) falha completa de migração. Estudos sugerem que os erros migratórios estejam na dependência de um ou vários genes (105).

Durante os fenômenos migratórios ocorrem 2 fenômenos associados com a estruturação celular: 1) *agregação* - formação de massa celular do sistema nervoso central (chama-se laminação e precede a diferenciação celular) e 2) *citodiferenciação* - envolve 4 processos (desenvolvimento do corpo celular, morte celular seletiva, desenvolvimento de axônio e dendrito e formação de conexões sinápticas). O processo de morte celular seletiva parece ser um fenômeno bastante abrangente e de grande magnitude no SNC. Pensa-se que este controle tem programação genética e que ocorreria no momento dos contatos sinápticos. Este processo está relacionado com fenômenos de plasticidade de áreas cerebrais e de maturação de áreas individuais, antes que o fenômeno de amadurecimento global ocorra. Medidas de densidade sináptica e volume demonstram que um número total de sinapses muda durante a vida do indivíduo

em velocidades e regiões diferentes do cérebro. Na córtex frontal ocorre um lento declínio de 35%, que continua no primeiro ano de vida até a idade adulta. Inúmeras anormalidades são encontradas nos cérebros dos esquizofrênicos, entre elas, orientação anormal dos neurônios hipocampais e alterações na citoarquitetura do giro parahipocampal (105).

3.1.2 - Neuroembriogênese em esquizofrenia

Estas alterações morfológicas da córtex temporal medial dos esquizofrênicos foram interpretadas como resultado de um distúrbio na migração neuronal, que ocorre durante os neurônios jovens que se originam do neuroepitélio localizado nas paredes ventriculares da zona intermediária do hemisfério cerebral em desenvolvimento, para atingir suas posições definitivas no disco cortical. O disco cortical é uma estrutura transitória envolvida na formação de conexões da córtex cerebral em desenvolvimento. Neurônios intersticiais, presentes normalmente na substância branca subcortical no cérebro adulto, escaparam da morte celular fisiológica programada que elimina a maioria dos neurônios do disco cerebral. Segundo Akbarian, haveria uma má distribuição de uma população de neurônios intersticiais da região pré-frontal na substância branca dos cérebros de alguns esquizofrênicos, sugerindo um defeito no subdisco durante o desenvolvimento cerebral (6,7). Cérebros de pacientes esquizofrênicos mostram uma mudança significativa na distribuição de 3 populações de neurônios. Neurônios microtubulares associados com a proteína 2 imunoreativos à não fosforilação neurofilamentosa, mostraram um decréscimo de

densidade na camada superficial da substância branca e aumento da densidade em camadas profundas. Neurônios nicotinimida adenina dinucleotídeo fosfato diasforase estavam reduzidos nas camadas superficiais da substância branca e mostraram densidades variáveis em camadas mais profundas da substância branca. Trinta e cinco por cento dos cérebros dos pacientes esquizofrênicos mostram má distribuição de neurônios, através das camadas de neurônios da substância branca, em pelo menos 2 dos 3 marcadores. Nenhum cérebro dos controles tinham alterações. As mudanças na distribuição neuronal não eram ligadas à idade, sexo, tempo de autólise ou subtipo de esquizofrenia. A conclusão é que estes achados podem indicar alterações migratórias nos neurônios do subdisco ou no padrão de morte seletiva programada. Ambas as alterações podem provocar defeitos na circuitaria neuronal dos cérebros dos esquizofrênicos.(6,7,67,79).

Até o momento, o entendimento dos mecanismos que fazem o controle de morte seletiva não são bem entendidos. Um decréscimo da imunoreatividade para receptores do fator de crescimento neuronal de baixa afinidade coincide com o processo de morte celular maciça que, normalmente, ocorre no subdisco. Uma alteração temporal ou espacial na expressão do fator de crescimento neuronal poderia causar um desequilíbrio na quantidade de morte celular programada, com um acréscimo nos compartimentos superficiais do subdisco e um decréscimo compensatório nas regiões mais profundas do subdisco. O subdisco humano é instalado no início do segundo trimestre de gestação, alcança seu máximo no final do segundo e início do terceiro trimestres e, gradualmente,

diminui de tamanho no período de gestação tardio e período pré-natal precoce. Como o período (segundo trimestre de gestação) em que atuam diversos fatores de risco para esquizofrenia, coincide com o período em que o subdisco é importante para o desenvolvimento cortical, qualquer ruptura no desenvolvimento do subdisco tem potenciais consequências para a formação e conexão dos neurônios do subdisco que são responsáveis pela formação de vias aferentes que se originam do prosencéfalo e tálamo e para axônios eferentes que se originam, durante este processo. Portanto, destruição seletiva do subdisco embrionário causa um crescimento desorganizado dos aferentes talamocorticais e defeito nas conexões corticotálâmicas, sem mudança na estrutura e citoarquitetura da córtex (65,67,114).

3.2 - Sistema de neurotransmissão alterado, em esquizofrenia

Alterações como defeito primário do sistema de neurotransmissão glutamatérgico e dopaminérgico, entre outros, estão implicadas nos possíveis mecanismos fisiopatológicos da doença.

3.2.1 - Hipótese dopaminérgica

A hipótese dopaminérgica já foi grandemente estudada e teve sua origem com a era dos antipsicóticos e baseia-se na ação central de bloqueio dopaminérgico pós-sináptico, principalmente em receptor D2, além da observação de que substâncias como anfetamina causavam sintomas psicóticos semelhantes aos da esquizofrenia em indivíduos previamente hígidos e piora dos

sintomas psicóticos em esquizofrênicos . O efeito terapêutico dos antipsicóticos está associado ao bloqueio dopaminérgico na via mesolímbica; estudos recentes de PET e SPECT demonstram que haja um aumento de "turn-over" de dopamina no corpo estriado de esquizofrênicos sem tratamento farmacológico.(72,120)

3.2.2 - Hipótese glutamatérgica

A hipótese glutamatérgica foi primeiramente formulada como mecanismo causal da esquizofrenia por Kim et al., em 1982, baseada no achado de baixas concentrações de glutamato no líquido, em uma amostra de pacientes esquizofrênicos. A teoria da hipofunção glutamatérgica explica-se a partir da função de mantenedor do tônus cerebral através do controle gabaérgico. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório da córtex e está contido nas células piramidais. As células piramidais são unidades chave no processo de informação da córtex, a qual é mediada por funções cerebrais altas, que estão claramente anormais em esquizofrenia. O modelo glutamatérgico propõe que uma diminuição da função glutamatérgica diminuiria a função inibitória GABA, levando a uma estimulação córtico-límbica errática (98,119). A suscetibilidade a essa possível hipofunção de receptores de NMDA surgiria somente a partir da puberdade, momento em que estas vias neurais amadurecem. Um exemplo disto seria o fato da ketamina, utilizada como anestésico, ser capaz de produzir sintomas psicóticos em adultos, mas não em crianças. Os sistemas glutamatérgico, GABA e dopaminérgico interagem grandemente com isto (72). Estados de hiperfunção dopaminérgica podem levar a uma diminuição da

liberação de glutamato cortical. Deakin (40) mediu ligantes de N-metil-aspartato localizados em corpos celulares e dendritos e encontrou déficit destes marcadores em, pelo menos, algumas áreas corticais. Sugere uma hipótese alternativa em que o aumento de marcadores glutamatérgicos reflete uma presença anormal das sinapses de glutamato, possivelmente por erro no processo de morte celular programada, e que este fato estaria associado à esquizofrenia.

3.2.3 - Hipótese gabaérgica

Outros achados da córtex de esquizofrênicos como redução na captação GABA e defeito na sua liberação, sugerem que haja problemas de transmissão. Não se sabe ainda se as reduções nos números de interneurônios na córtex individual podem estar diretamente relacionadas ao distúrbio migratório (13). Também não está claro se o aumento na capacidade de ligação implica uma resposta suprareguladora como reação à redução da liberação de GABA ou redução da biosíntese de GABA em neurônios inibitórios. A enzima chave na síntese de GABA nos interneurônios inibitórios é o ácido glutâmico descarboxilase e é regulada de forma dependente nos cérebros dos primatas. O decréscimo da imunorreação da GAD está associado com níveis diminuídos de RNAm, sugerindo que a regulação cortical de longo tempo do GABA depende da expressão do gene GAD. A córtex prefrontal hipoativa dos esquizofrênicos poderia estar associada com uma subreguladora da expressão gênica do GAD e, possivelmente, de outras moléculas neurotransmissoras (16).

3.2.4 - Hipótese dos fosfolipídeos de membrana

A hipótese dos fosfolipídios de membrana baseia-se na observação de que pacientes esquizofrênicos são mais suscetíveis à depleção de ácido aracdônico e ácido decosahexanóico na membrana dos glóbulos vermelhos, têm um aumento no metabolismo de fosfolipídeos no córtex cerebral, bem como uma atividade aumentada da enzima fosfolipase A2 (PLA2). Algumas observações a respeito de achados clínicos de pacientes esquizofrênicos, como a menor incidência de doenças inflamatórias, limiar aumentado para a dor e remissão de sintomas psicóticos em doenças febris, podem ser explicadas através da depleção de ácido aracdônico (109).

3.3 - Marcadores cronológicos de neuroembriogênese alterados em esquizofrenia

Marcadores cronológicos de neuroembriogênese referem-se a características antropométricas que refletem um insulto pré-natal. Os 2 marcadores investigados nesta pesquisa foram as anomalias físicas menores e os dermatóglifos. Diversos transtornos psiquiátricos, além da esquizofrenia, já foram associados com a presença de AFM e com alterações dermatoglíficas como síndrome hipercinética da infância, autismo e crianças com distúrbio de conduta. As anomalias físicas menores encontram-se em região cefálica, mãos, pés e podem indicar de forma objetiva um problema neurodesenvolvimental ocorrido em primeiro trimestre de gestação e as alterações dermatoglíficas

referem-se a alterações localizadas nas linhas cutâneas digitais e palmares e que indicam problema neurodesenvolvimental de segundo trimestre de gestação (17,18,51,52,53,54,55,56,131).

3.3.1 - Dermatóglifos

Dermatóglifos é o termo dado para as configurações formadas pelas linhas epidérmicas da pele das polpas digitais, palma das mãos e pés de todos os primatas. Aproximadamente na décima sexta semana de gestação as linhas epidérmicas já estão bem desenvolvidas, mas o processo não estará concluído até a vigésima quarta semana de gestação. Uma vez completas, as linhas não se alteram até o fim da vida do indivíduo, exceto pelo crescimento em tamanho.

Dermatóglifos não usuais foram primeiramente descritos em pacientes portadores de Síndrome de Down, por Cummins, em 1939. Em 1966, Alter resumiu dermatóglifos não usuais em 68 transtornos clínicos, incluindo não somente, aberrações cromossômicas e doenças monogênicas, mas, também, doenças de transmissão genética incerta, como transtorno cardíaco congênito e psoríase e transtornos devido a fatores tóxicos ambientais como a talidomida e rubéola (2,90,95,103,104,136,).

Apesar dos dermatóglifos serem predominantemente determinados geneticamente, vem sendo demonstrado que fatores deletérios intra-uterinos, como as infecções virais, especialmente durante os primeiros dois terços do

segundo trimestre de gestação, podem alterar a sua forma. Dermatóglifos, diferentemente de outros marcadores de desenvolvimento, são uma característica permanente que não é alterada após o nascimento. As únicas condições ambientais capazes de alterar a contagem de dermatóglifos são as intra-uterinas e, por isto, são (37,38,77) marcadores úteis para demonstrar e marcar experiências intra-uterinas deletérias. Devido ao fato de que não houve evidência que um único gene possa causar esquizofrenia, renovou-se o interesse em estudos de gêmeos monozigóticos para examinar os possíveis "fatores liberadores de genótipos" na etiologia multifatorial da esquizofrenia (12,49,50,61,62,64,93).

A natureza dos liberadores ou estressores tem longamente sido estudada. Dados coletados pelo National Institut of Mental Health, sugerem que as diferenças em relação aos dermatóglifos dos gêmeos monozigóticos correspondem, de forma mais evidente, aos efeitos deletérios do segundo trimestre de gestação (18). Anormalidades dermatoglíficas também têm sido relatadas em certos tipos de anormalidades do desenvolvimento cerebral como anormalidades na capacidade de leitura, certos tipos de retardo mental, síndrome alcohólica fetal e infecções fetais intra-uterinas (2,66,104,121,135). Condições do segundo trimestre de gestação, que poderiam causar dano cerebral associado a uma discrepância no tamanho cerebral entre gêmeos monozigóticos, incluem anemia, anóxia, abuso de álcool ou drogas, exposição materna a toxinas e síndrome do gêmeo transfundido. Todas estas condições podem causar diminuição do tamanho fetal e, com isto, uma diminuição na contagem de

dermatóglifos. Em contraste com infecções pré-natais, que produzem edema fetal generalizado, ocasionam uma contagem de dermatóglifos maior (18).

Os achados dermatoglíficos tornam-se especialmente interessantes quando são considerados o desenvolvimento cerebral e os vários achados neurológicos encontrados em gêmeos discordantes para esquizofrenia que incluem redução nos complexos hipocampo-amígdala, dilatação de ventrículos e altos escores de alterações neurológicas nos gêmeos afetados.

As características neurológicas e epidérmicas dividem aspectos comuns de desenvolvimento tais como: origem ectodérmica, rápido desenvolvimento durante a décima segunda e décima sexta semanas de gestação, ambas são influenciadas no crescimento pelo fator de crescimento neuronal (100). O fator de crescimento cerebral e o fator de crescimento epidérmico são influenciados pela testosterona, que está presente em ambos os sexos, durante o desenvolvimento dermatoglífico. Sabe-se que o fator de crescimento epidérmico estimula a divisão dos astrócitos, após o início da diferenciação das células da glia na décima segunda semana de gestação e que estas células de glia emergentes têm um importante papel na formação da barreira hematoencefálica.

Os achados de Bracha (17), obtidos no estudo de gêmeos monozigóticos discordantes para esquizofrenia, confirmaram de forma bastante confiável achados prévios sobre contagem de dermatóglifos em pacientes esquizofrênicos

e é evidência direta de efeito deletério durante o quarto e o sexto mês de gestação. Segundo este autor, o marcador fenotípico mais precocemente encontrado seria a diferença na contagem total de linhas a-b palmares e a diferença na contagem de linhas direita-esquerda (décima terceira a décima quinta semana de gestação), sugerindo um padrão de assimetria. Utilizando como parâmetro o ângulo ATD, Bracha não encontrou diferença quanto ao crescimento nos casos estudados após esta data. É importante salientar que gêmeos monozigóticos e dizigóticos não têm necessariamente ambiente pré-natal similar. Um dos grandes determinantes do ambiente pré-natal é a placenta. Aproximadamente, um terço dos gêmeos monozigóticos e todos dizigóticos são dicoriônicos (16). Bogle, em estudo comparativo em gêmeos monozigóticos quanto à contagem de linhas a-b palmares, observou que gêmeos monozigóticos e monocoriônicos apresentam maior variabilidade intrapares do que gêmeos monozigóticos dicoriônicos, sugerindo que este aspecto reflete influências competitivas herdadas que determinam, por exemplo, peso de nascimento (16,96).

O aumento de assimetria, encontrada em gêmeos monozigóticos discordantes para esquizofrenia, levanta-nos questões interessantes (77,78,83,84,106). Teoricamente, os 2 lados do organismo desenvolvem-se sob o mesmo e idêntico controle genético, mas este controle pode ser alterado por fatores ambientais que provocam uma forma de assimetria flutuante. Estudos demonstram que há correlação entre o grau de assimetria e o estressor. Medidas da magnitude da assimetria flutuante em estruturas bilaterais oferecem um

significado indireto para acessar a estabilidade no desenvolvimento do indivíduo (83, 84, 108, 135).

A assimetria flutuante é um marcador biológico ambiental que evidencia uma ruptura do processo fisiológico neurodesenvolvimental e pode ser útil em estudos pós-natais de teratógenos (135). Apesar de não ser tão útil na informação quanto à possível natureza do dano (edema ou isquemia), é bastante útil na definição quanto ao período. Além disso, o estudo das diferenças direita-esquerda do mesmo indivíduo é útil em estudos de não-gêmeos, dando uma informação de cada indivíduo sobre a capacidade de tamponamento aos fatores exógenos (85). Difere das assimetrias, que ocorrem em todas as espécies, como o número de lobos do pulmão direito comparado com o esquerdo. Alguns indivíduos são mais capazes do que outros de lidar com as interferências ambientais no desenvolvimento, provavelmente, por uma influência genética própria. Indivíduos heterozigóticos lidam melhor com os fatores ambientais que influenciam o desenvolvimento do que os homozigóticos. A consequência disto é que altos níveis de heterozigose estão associados com altos graus de simetria (83,84).

Em humanos, um número de defeitos congênitos são hipotetizados estarem sob o controle de múltiplos fatores genéticos, que agem aditivamente. Um certo número de alelos são necessários para alcançar o limiar de expressão. Quando este é alcançado, espera-se que o indivíduo seja homozigótico para uma série de

fatores, em um número de locais responsável pelos traços. Esta hipótese já foi testada em defeito de lábio leporino com ou sem fenda palatina. Através de evidências de que portadores de lábio leporino, com fenda palatina, apresentam maior assimetria flutuante e que esta seria maior em familiares de primeiro grau (83,84).

Tem-se demonstrado que esquizofrenia tem uma base familiar, porém a exata base de transmissão ainda não foi elucidada. Espera-se que indivíduos com maior número de fatores genéticos apresentem formas mais graves dos traços e maior assimetria. Em esquizofrenia, uma medida de gravidade ou grau de predisposição é o momento da instalação da doença. Em estudo que correlacionou grau de assimetria para a linha palmar a-b (contagem de linhas localizadas entre os 2 triradii localizados na região palmar entre o segundo e terceiro dedo) e gravidade da doença, encontrou-se que a assimetria a-b está inversamente relacionada com a idade da primeira internação. Esquizofrênicos possuíam maior assimetria flutuante do que qualquer outro grupo controle, sugerindo que o risco de esquizofrenia estava relacionado com uma base poligênica (83,84). Fanãnas (1989) em estudo relacionando contagem de linhas a-b e história familiar positiva para esquizofrenia sugeriu que as alterações dermatoglíficas encontradas, não estariam relacionadas com o "background" genético e, sim, com eventos intra-uterinos que colocariam o indivíduo entre o grupo de alto risco para esquizofrenia (45).

O processo de avaliação dos dermatóglifos baseia-se na dactiloscopia (*do grego Daktylos - dedos, Skopêin - examinar*), processo clássico de identificação humana que tem como postulado a variabilidade das linhas digitais e palmares, cujos desenhos mudam de pessoa para pessoa e que, nem mesmo gêmeos univitelinos, teriam impressões digitais idênticas. A dactiloscopia divide-se em 3 áreas de interesse e estudo: a civil que trata da identificação pessoal; a criminal que trata da identificação de indivíduos envolvidos ou não, em crimes e a clínica que trata da identificação de características comuns em padrões digitais para ajuda no diagnóstico de determinadas moléstias.

As polpas digitais apresentam-se com formas geometricamente simples como arcos em alça, até formas mais complexas como as figuras definidas pelo anexo 7. Segundo a Scotland Yard, a incidência de padrões complexos nos indivíduos normais é de 25%. A contagem de linhas das polpas dos dedos é obtida a partir do ponto mais extremo, definido como Y até o centro definido como X, a soma total é obtida pela mais alta contagem de cada um dos 10 dedos. Holt definiu que a média normal de contagem para indivíduos é de 145 (59). As linhas de flexão palmares são geralmente discutidas, juntamente com os dermatóglifos, entretanto possuem origem anatômica diferente. São linhas largas que acompanham as junções articulares metacarpofalangianas. Quando duas linhas fundem-se em uma única horizontal, são referidas como linha simiesca. Formas de transição podem ocorrer na população normal e são referidas quando as linhas 1 e 2 são ligadas por uma ponte. A triradii é outro elemento importante dos padrões palmares o qual forma-se um y, onde 3 linhas encontram-se. A mão

normal tem pelo menos 5 triradii, 4 estão localizados na base dos 4 dedos, a partir do indicador, chamados a,b,c,d. Pelo menos um triradii medial está presente na palma, entre as áreas tenar e hipotenar. O triradii medial proximal (PMT), chamado T e comumente chamado de triradii axial e outro triradii distal (DMT), que pode estar ou não presente. A contagem a-b é obtida através da contagem de linhas que são cortadas por uma linha desenhada entre o triradii a e b. A média de linhas contadas na população conforme Fang é de 85. Linhas principais referem-se às linhas que emergem de cada um dos triradii a,b,c,d. As 4 linhas principais geralmente cortam a mão de forma transversa, exceto pela A que, em geral, é longitudinal. Padrões hipotenares complexos são encontrados em 34% da população e sem padrão na área tenar, primeira interdigital, segundo Cummins e Midlo. A contagem das linhas a-b palmares seriam mais propensas a sofrerem influências de fatores embriopáticos por terem um período de formação mais longo do que outros marcadores dermatoglíficos (102,103).

Outros autores sugerem que o ângulo ATD seria mais sensível a insultos. Já Martin (85) sugere a contagem de linhas digitais como marcador dermatoglífico mais sensível.

3.3.2 - Anomalias físicas menores (AFM)

Marcadores neurodesenvolvimentais são características físicas medidas nos adultos e que refletem processos neurodesenvolvimentais anômalos ocorridos durante a gestação ou antes do nascimento. As anomalias físicas individuais são,

geralmente, pouco importantes tanto do ponto de vista clínico como cosmético. Muitas pessoas normais podem apresentar de uma a 4 destas anomalias, entretanto a presença de AFM além da média está associada com problemas de conduta na infância e sugerem influências genéticas ou neurodesenvolvimentais. Waldrop (132) elaborou uma escala atribuindo escores para 18 diferentes anomalias envolvendo a cabeça, mãos e pés que surgem durante o primeiro trimestre de desenvolvimento. Estão incluídas como AFM implantação baixa de orelhas, hipertelorismo, linha palmar única, palato ogival, microcefalia. Vários pacientes com doenças neurológicas como epilepsia, retardo mental e dificuldades de aprendizagem são referidos como portadores destas anomalias. Estudos que compararam pacientes esquizofrênicos com controles normais acharam um excesso de AFM em pacientes esquizofrênicos (51,52,53,54,55,56). O exame das AFM é realizado através de um procedimento simples e bastante confiável que envolve a inspeção e medidas de variáveis a serem pesquisadas (perímetro cefálico, distância interductal, etc.) (57). Em estudo que correlacionou AFM com "performance" em Escala Wechsler, encontrou-se uma forte correlação com escores mais baixos de QI verbal e com ajustamento pré-mórbido pobre (53). O autor sugere que aberrações de primeiro trimestre de gestação levam à presença de AFM e que podem resultar em alguns tipos de anormalidades neurológicas que predispondo o indivíduo para dificuldades de adaptação às exigências sociais e, talvez, para esquizofrenia (53).

É importante termos em mente, que a presença de AFM é um preditor inespecífico de uma psicopatologia potencial. AFM em esquizofrenia aponta para

uma aberração de primeiro trimestre de gestação. Green (51), realizou estudo não comparado e encontrou a presença de AFM associada à idade precoce de instalação da doença (menor que 18 anos). Em estudo posterior, comparando pacientes esquizofrênicos, bipolares e familiares, encontrou maior prevalência de AFM entre os pacientes esquizofrênicos, quando comparados com bipolares e familiares, confirmando achado prévio de que AFM relaciona-se com idade precoce de instalação da doença e pré-mórbido pobre e sugeriu que a presença de AFM determinaria uma forma não genética de esquizofrenia e que possivelmente seria causada por um insulto sistemático pré-natal que coloca sob risco para o desenvolvimento da doença (54).

3.4 - Fatores obstétricos

Existem evidências de que algumas complicações obstétricas são fator de risco importante para, pelo menos, algumas formas de esquizofrenia. O conceito de complicações obstétricas é, entretanto, muito abrangente para permitir idéias específicas do seu papel real.

Complicações obstétricas representam uma variedade de diferentes desvios somáticos com, provavelmente, conseqüências variadas para o risco de esquizofrenia e suas variantes (63).

Pacientes esquizofrênicos com fator de risco genético alto, com história de complicações graves de parto, anóxia, hemorragia secundária e complicações de

nascimento são mais propensos a ter aumento de terceiro ventrículo e alargamento do sulco cortical, aumento do dano em tecido periventricular, junto a um perfil de predomínio de sintomatologia negativa (138). Kendell (70) encontrou um excesso de complicações obstétricas em um estudo retrospectivo comparado, realizado na Escócia, estudando as fichas obstétricas de pacientes nascidos entre 1971-1974 e que, posteriormente, foram internados com diagnóstico de esquizofrenia. Entre os achados chama atenção a maior incidência de pré-eclâmpsia, o que sugere que esta, entre outras complicações, poderia estar relacionada à etiologia da doença, presumindo-se um provável mecanismo anóxico (43).

Algumas complicações obstétricas têm sua origem no período pré-natal e vários autores sugerem que mais do que uma causa, as complicações obstétricas podem ser conseqüência. Turner encontrou correlação positiva entre trauma físico precoce e aumento de VBR e Reveley correlacionou aumento de VBR e formas não familiares de esquizofrenia com complicações obstétricas, principalmente, prematuridade (107,124). Sugere-se que fetos com alto risco genético para desenvolverem esquizofrenia ou que sofram por dano intra-uterino prévio, possam ser, excepcionalmente, mais suscetíveis à asfixia e a apresentações anômalas, da mesma forma como os fetos com malformação (26). Alguns relatos de baixo peso ao nascer em alguns esquizofrênicos apontam para um problema no desenvolvimento fetal. Similarmente, os achados de alargamento ventricular como de tamanho celular ou composição de várias regiões cerebrais, incluindo a substância cinza do tálamo, gânglios da base e hipocampo, podem

ser mais facilmente entendidas como anormalidades de desenvolvimento pré-natal na formação, migração ou diferenciação neuronal (63).

3.5 - Sazonalidade

Estudos epidemiológicos no mundo têm mostrado um predomínio de nascimentos de esquizofrênicos no final do inverno e início da primavera. Achados similares, mas menos marcados, têm sido relatados também para transtornos bipolares, mas não para transtornos neuróticos ou de personalidade. Sugere-se que o excesso de nascimentos no inverno e primavera resulta de anormalidades sazonais de hábitos procriacionais dos pais, que poderá ser devido a hábitos hereditários, classe social ou idade, mas pesquisas não conseguiram confirmar qualquer destas explicações. Por outro lado, é refutada a possibilidade destes achados deverem-se a artefatos ou a uma acentuação de sazonalidade observada para os nascimentos em geral (123).

É regra pensar que alguma variação sazonal do ambiente causa danos, tanto para o feto quanto para o bebê em crescimento e, assim, pode aumentar o risco de esquizofrenia (63). Os fatores ambientais que são sugeridos para explicar a sazonalidade de nascimentos em esquizofrenia incluem agentes infecciosos, fatores nutricionais, variações de temperatura no momento da concepção e uma interação destes fatores com fatores genéticos, segundo Crow (1987), com a possibilidade de ocorrência de mutação gênica. Destes, viroses pré-natais com incidências típicas são a explicação mais corrente (34,35).

Fañanas (1989) usando como grupo controle uma amostra estratificada para as variáveis sexo, idade, local de nascimento e classe social, não encontrou diferença significativa e sugeriu que o padrão sazonal encontrado poderá dever-se a uma estratificação seletiva da população de pacientes, baseado em variáveis que podem ou não estar relacionadas à doença (46).

Muitas doenças infecciosas são sazonais, com picos de incidência típicos; para isto, considera-se o pico de rubéola que se dá no outono, que segue a infecção materna durante a primavera (estação de pico para a rubéola no adulto). A sazonalidade para bebês anencefálicos, anormalidades congênitas e retardo mental são explicadas da mesma forma. Entretanto, mesmo esta sazonalidade ou qualquer outro fator ambiental que explique a etiologia da doença, não necessariamente deve ocorrer pré-natalmente (63).

O sistema nervoso central é imaturo no momento do nascimento e o cérebro em desenvolvimento durante a infância precoce ou tardia pode passar por períodos críticos de desenvolvimento mesmo vários meses ou anos após o nascimento. Nos setembros pós-natais, a criança que nasceu na primavera está em estágios diferentes de desenvolvimento que às nascidas no fim do verão ou outono (63,142).

3.6 - Infecções virais

Vários estudos epidemiológicos mostram que exposição materna ao vírus Influenza ou outras infecções viróticas respiratórias, durante o segundo trimestre de gestação, parecem aumentar a incidência de esquizofrenia no adulto.

A controvérsia sobre o possível papel viral na etiologia da esquizofrenia é imensa, visto que a única evidência direta desta associação nunca foi confirmada e dar-se-ia através da identificação do anticorpo antivírus ou do vírus propriamente ou dos seus efeitos no soro, líquido ou tecido cerebral em pacientes portadores de esquizofrenia. Soma-se a este fato, a questão sobre porque a exposição a um vírus no segundo trimestre de gestação deve causar esquizofrenia 20 ou 30 anos mais tarde (3,4,10,25,34,35,112,138).

Murray e Wright (137) publicaram uma revisão sobre o papel do influenza pré-natal e autoimunidade na esquizofrenia. Segundo os autores, desde 1838, Esquirol já havia notado "epidemias" de doenças psicóticas e afirmava a existência de alguns anos em que a "insanidade" parecia envolver um grande número de indivíduos. Logo, Kraepelin descreveu "demência precoce" e hipotetizou que as infecções "em anos de desenvolvimento" pudessem ter alguma significação como fator causal. Esta idéia era encorajada pela natureza endêmica de diversas infecções bacterianas e virais no início deste século, tendo sido envolvidas a sífilis, tuberculose, tifo, cólera e, mesmo, Influenza após a pandemia de 1917. Citam diversos trabalhos sobre o assunto como o de Malis (1961), que afirmou ter encontrado um aumento nos níveis séricos de anticorpos

antivirais em esquizofrênicos; Torrey (1973), que sugere um vírus de ação lenta como fator etiológico; Morozov (1954), que relatou ter encontrado partículas tipo "vírus-like" em secreção nasal de 46 e no líquido de 26 entre 60 esquizofrênicos; Crow et al. (1979) e Tyrrel et al. (1979), encontraram um agente "vírus-like" com efeitos citopáticos em cultura de células do líquido de 13 entre 38 pacientes, além dos achados com evidências indiretas, como altos níveis de alfa interferon, aumento nos títulos de anticorpos anti-herpes em líquido, altos níveis de imunoglobulinas em líquido. O mecanismo pelo qual as viroses podem causar danos em relação ao nível do SNC é ainda pouco conhecido.

Sabe-se que as várias viroses neurotróficas como Influenza, Epstein-Barr ou Citomégalo atravessam a barreira hemato-encefálica, possuem a neuroamidase capsular que pode alterar a "sialic moiéticos ácidos", que são enzimas das moléculas de adesão neuronal, reguladoras da migração neuronal durante a neuroembriogênese. Também é possível que anticorpos maternos para as viroses, poderiam agir como anticorpos anticerebrais fetais, já que estes anticorpos, igualmente, podem atravessar a placenta. É possível que alguns efeitos inespecíficos da infecção, como febre ou anóxia, poderiam ser o mecanismo fisiopatológico.

Estudos populacionais mais recentes encontraram associação positiva entre risco de exposição viral intra-uterina e esquizofrenia quando avaliaram epidemias de Influenza em 1954, 1957 e 1959, na Austrália e Japão. O estudo japonês

encontrou associação com aumento de risco para o sexo feminino. McGarph sugeriu uma diferença quanto ao mês de provável exposição (excesso de nascimentos de homens, 4 meses após instalação da epidemia de 1954 e de mulheres, 5 meses após a de 1957), não houve associação na de 1959 (73,87).

Outro fator indireto é o uso materno de analgésicos durante a gestação. Este tem sido associado com aumento de risco de anencefalia e outros defeitos congênitos do SNC. O ácido acetil salicílico é, sabidamente, um potente anticoagulante e pode, provavelmente, aumentar a chance de ocorrer hemorragias cerebelares fetais de pequena magnitude. O uso de aspirina e outros analgésicos decresceu drasticamente, desde 1960, na Finlândia e Escandinávia, resta saber sobre a possível relação com o decréscimo na incidência de esquizofrenia observado em 1990 (63).

3.7 - Critérios de gravidade

Alguns fatores são considerados para avaliação de gravidade de doenças, com objetivo de tentar traduzir de forma objetiva o quadro clínico do paciente, como o estadiamento realizado em doenças oncológicas. Em psiquiatria este tipo de "estadiamento" é bastante limitado, visto que não dispomos de parâmetros objetivos, como as avaliações laboratoriais utilizadas em outras especialidades médicas, apesar dos grandes avanços ocorridos com os exames de neuroimagem nas últimas décadas. Neste contexto, utilizam-se parâmetros clínicos subjetivos e objetivos, através da elaboração de escalas tanto de auto-

resposta como de observação clínica, que tentam preencher itens relacionados com padrão de sintomas, curso clínico e padrão de resposta terapêutica.

Em esquizofrenia, tem se considerado alguns parâmetros como úteis para a tradução do quadro do paciente. Consideram-se características sintomáticas o grau de controle de sintomas, a necessidade de internações e a queda na “performance” psicossocial. Segundo Leon, é possível a categorização do quadro do paciente através da classificação, conforme grupo de sintomas, em 6 categorias. Estas categorias abrangem desde classificação 1 (quadros com recuperação completa), até grau 6, que pressupõe estado de perda psicossocial comparável ao quadro demencial. Outros parâmetros que podem ser utilizados são os que informam sobre a capacidade produtiva do paciente, nível de relacionamento social e estado marital (74,130).

Mason, 1996 após estudo de seguimento por 13 anos de 67 pacientes, sugeriu que o curso da esquizofrenia seria relativamente estável após o primeiro surto, não incluindo no conceito de curso, tanto deterioração como recuperação e descarta a possibilidade de uma recuperação tardia. O estudo considerou como parâmetros prognósticos: tempo de internação, número de internações e nível de ajustamento social (86).

Em nosso estudo definimos como parâmetros de gravidade dados objetivos da história clínica do paciente como padrão de resposta aos antipsicóticos, idade

da primeira internação psiquiátrica, número de internações psiquiátricas e perda funcional cognitiva através das diferenças entre os escores de execução e verbal da escala Wechsler, combinando parâmetros utilizados por outros estudos já referidos. Estes parâmetros têm sido utilizados por diversos autores que consideram idade de início da doença, resposta a antipsicóticos, perdas cognitivas, estado funcional, etc., como fatores de estudo prognósticos (47,51,53,74,83,84).

4. OBJETIVO

Este estudo foi delineado com o objetivo de registrar a frequência de marcadores de alterações neurodesenvolvimentais (dermatóglifos e anomalias físicas menores) em pacientes portadores de esquizofrenia e relacioná-los com 4 marcadores de gravidade (instalação precoce da doença, número de internações, refratariedade a tratamentos medicamentosos e baixa “performance” em testagem Wechsler). Secundariamente, buscou verificar associação destes marcadores com ocorrência de fatores deletérios ao desenvolvimento pré e perinatais (história gestacional com complicações, fatores obstétricos desfavoráveis e história de passagem de segundo trimestre em estação do ano com maior taxa de infecções virais).

5. MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 50 pacientes portadores de esquizofrenia conforme critérios do DSM-IV (APA, 1994), com objetivo de investigar possíveis marcadores de insulto intra-uterino durante o primeiro e segundo trimestres de gestação e relacionar com marcadores de gravidade. Os pacientes foram comparados com parâmetros populacionais de indivíduos composto por irmãos dos pacientes e com parâmetros populacionais quanto aos marcadores dermatoglíficos e foram comparados entre si, quanto a presença de marcadores dermatoglíficos, anomalias físicas menores, marcadores de gravidade e outros fatores de risco. Foram excluídos do grupo indivíduos portadores de transtorno bipolar, síndrome demencial, psicose reativa breve, depressão maior, transtorno delirante paranóide, abuso ou dependência de substâncias psicoativas (DSM-IV) (41). Os pacientes estudados foram recrutados consecutivamente, entre os que estavam em atendimento no Ambulatório de Esquizofrenia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com diagnóstico de esquizofrenia curso crônico, com idades entre 20 e 40 anos, em uso de medicação antipsicótica variada. Tanto pacientes como controles foram submetidos a uma entrevista em que foi aplicado o inventário da DSM-IV (DSM-IV-Checklist) com objetivo de confirmação diagnóstica e determinação da existência de critérios de exclusão. Uma vez satisfeitos os critérios de inclusão no estudo, foi aplicado protocolo (anexo 1), preferencialmente a familiares dos casos em estudo, que incluiu dados de identificação, história da doença, idade de início da doença (foi considerada

idade de início, a da primeira internação), número de internações, número e tipos de medicações utilizados, dados sobre as condições de gestação (uso de antiinflamatórios não esteróides, história de virose definida durante a gestação) e parto (uso de fórceps, eclâmpsia, anóxia, prematuridade), história de desenvolvimento neuropsicomotor até o segundo ano de vida, história familiar de doença psiquiátrica (parentesco e diagnóstico provável) Wechsler (5), avaliação de anomalias físicas menores. Foi aplicada a Escala Waldrop (132) (anexo 3), adaptada para a verificação de medidas antropométricas consideradas para este estudo (perímetro cefálico, distância interductal interna, implantação e aderência de lobos de orelhas, caracterização do palato e quantificação de redemoinhos no couro cabeludo). Os parâmetros de AFM foram determinados por membros da equipe treinados no Serviço de Genética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, conforme orientações anexas (48,86), (anexo 6). Foram estudados dermatóglifos, através da inspeção visual de todos os pacientes, para investigação de padrões anômalos de dermatóglifos entre pacientes. Foram comparados padrões dermatoglíficos quanto à contagem total das linhas digitais, linhas a-b palmares, simetria no indivíduo quanto à diferença na contagem direita-esquerda (total digitais direita-esquerda e a-b) e padrões. Os dados foram coletados através de métodos convencionais de impressão a tinta e foram medidos de forma cega, através da inspeção visual, por técnico em identificação (Instituto de Identificação do Estado do Rio Grande do Sul). A mão normal tem 11 áreas significativas onde sulco e linhas formam diferentes padrões. Estas áreas são a polpa dos 5 dedos, as 4 áreas interdigitais, eminência tenar e a eminência

hipotentar da palma. A aplicação da escala Wechsler foi realizada pelo Serviço de Psicologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Os dados foram analisados inicialmente, com objetivo de identificar marcadores neurodesenvolvimentais de primeiro e segundo trimestres de gestação e relacioná-los com a gravidade do quadro clínico. Foram considerados marcadores de gravidade idade de início da doença, número de medicações utilizadas, número de internações e perda de pontos na escala Wechsler entre QI verbal - QI execução. Estas variáveis foram ponderadas conforme a sua importância clínica e elaborou-se uma escala representativa da soma de pontos atribuídos à presença ou não destes fatores, no quadro clínico de cada paciente. O critério de gravidade foi estabelecido através de um escore multivariado que utilizava as informações dos diversos fatores. Foram classificados conforme o escore entre grau grave (\geq ou $>$ que 10) e não grave ($<$ que 10).

Quanto ao número de internações foram usados níveis e estimados pesos de:

- 1 a 4 internações = peso 1;
- 5 a 10 internações = peso 2;
- mais que 10 internações ou institucionalização = peso 4.

Quanto ao número de medicações foram estimados pesos:

- até 3 medicações antipsicóticas associadas = peso 2;
- 4 ou medicação atípica = peso 4.

Quanto à idade de início da doença foram estimados 3 níveis :

- idade de início abaixo dos 16 anos = peso 4;
- entre 16 e 18 anos = peso 2;
- acima de 18 anos = peso 1.

Quanto à “performance” na Escala Wechsler foi estimada a diferença entre o QI verbal e QI de execução:

- QI verbal - QI execução < 3 = peso 1;
- QI verbal - QI execução > ou = 3 = peso 4.

Os pacientes foram, então, classificados quanto ao escore na escala de gravidade em 2 grupos, soma dos pesos < que 10 = grau não grave ou > ou = 10 grave. Esta classificação foi submetida a 2 psiquiatras da equipe, que conheciam os pacientes e que, de forma cega, confirmaram a classificação dos pacientes, com um grau de concordância de 96%.

Em uma segunda etapa os dados dos pacientes foram recalculados conforme critérios de gravidade mais rígidos, na tentativa de definirmos um grupo

mais homogêneo para estudo. O grupo de pacientes foi reclassificado em 2 grupos, conforme critérios definidos: pacientes com idade da primeira internação (idade de início da doença) < ou > ou = 18 anos; refratariedade (uso ou não de clozapina), < ou > ou = 10 internações ou institucionalização, e diferença no escore de QI verbal - QI de execução > ou = 9 pontos.

Os marcadores neurodesenvolvimentais de primeiro trimestre considerados foram 6 características localizadas em região cefálica e estimados pesos conforme parâmetros populacionais, já previamente valorados ou adaptados de escores já estabelecidos pelos autores da Escala Waldrop:

1. *Perímetro cefálico*: considerado peso = 1 quando dentro da média de 57.63cm para homens com $dp = 2.16/55.03$ cm, para mulheres com $dp = 1.19$ cm considerado peso = 2, quando o PC encontrava-se um desvio padrão abaixo da média.

2. *Distância interductal interna*: considerado peso = 1 quando dentro da média de 3.07cm para homens com $dp = 0.32/2.97$ cm, nas mulheres com $dp = 0.32$ cm considerado peso = 2, quando a distância interductal interna encontrava-se um desvio padrão abaixo da média.

3. *Implantação de orelhas*: considerado peso = 1 para implantação entre os olhos e o nariz e peso = 2 para abaixo do nariz.

4. *Lobos de orelhas aderidos*: considerado peso = 1 quando não foi observada a aderência e peso = 2 quando o achado foi positivo.

5. *Palato Ogival*: considerado peso = 0 para palatos normais e peso = 1 para palatos definitivamente ogivais.

6. *Número de redemoinhos em couro cabeludo*: considerado peso = 0 para um redemoinho e peso = 2 para 2 redemoinhos.

Os marcadores dermatoglíficos dos pacientes foram considerados de forma separada e comparados entre si e com parâmetros populacionais:

1. Número total de linhas digitais;
2. Diferença mão direita-esquerda quanto ao número de linhas digitais;
3. Número total de linhas a-b palmares;
4. Diferença mão direita-esquerda quanto ao número de linhas a-b palmares;
5. Assimetria quanto aos padrões comparando mão direita-esquerda.

O grupo de pacientes foi estudado pela relação entre marcadores neurodesenvolvimentais e terem tido seu segundo trimestre de gestação em meses de risco, em nosso meio, para viroses. Foram considerados de risco os meses maio, junho, julho e agosto.

O grupo de pacientes foi estudado comparando-se gravidade da doença, marcadores neurodesenvolvimentais com complicações obstétricas, uso de AINE durante a gestação e história familiar positiva para transtorno psiquiátrico. Foram

consideradas complicações obstétricas a referência feita pela mãe, de qualquer uma dentre estas complicações: asfixia, fórceps, eclâmpsia, prematuridade.

Inicialmente foram realizadas análises descritivas tanto para as variáveis quantitativas como para as variáveis qualitativas. Nas variáveis quantitativas utilizamos média desvio padrão e escore z (escore normal reduzido). Para algumas variáveis quantitativas foi também utilizada a mediana.

As comparações entre os grupos foram feitas utilizando-se os seguintes testes estatísticos: teste T de Student, para amostras independentes, teste U (Mann-Whitney), teste de χ^2 e exato de Fischer. Estes testes foram selecionados de acordo com os níveis de medidas e normalidades das variáveis.

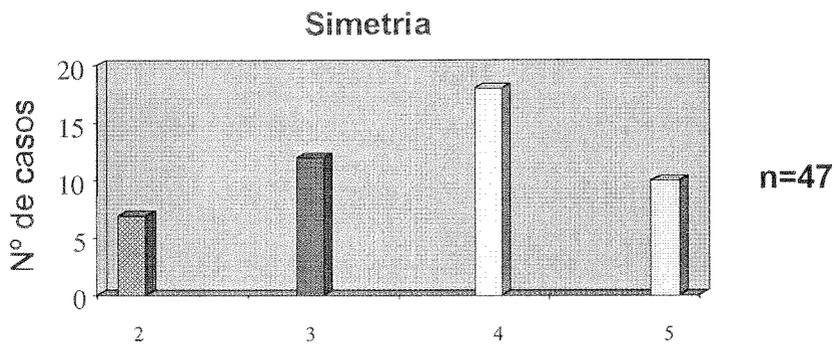
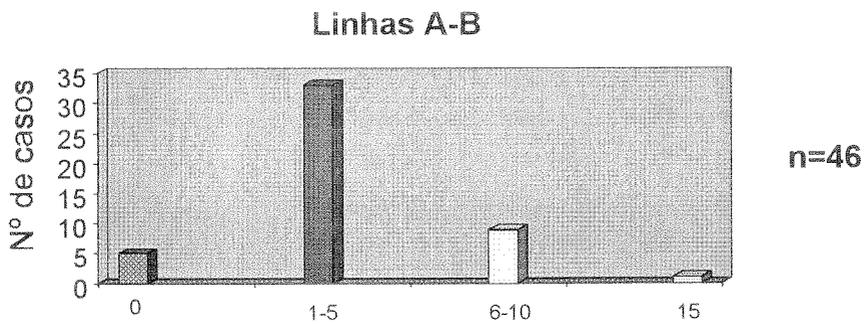
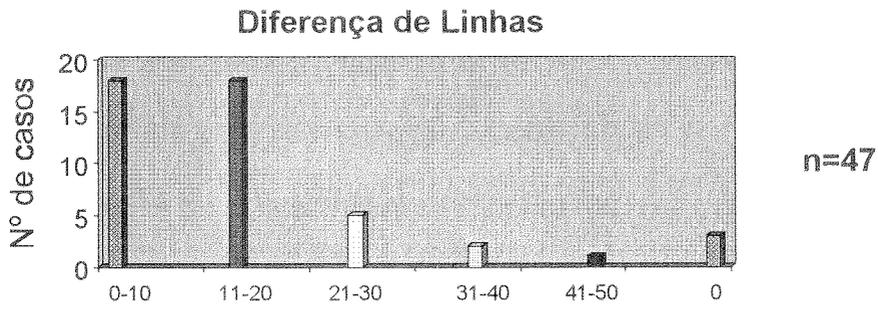
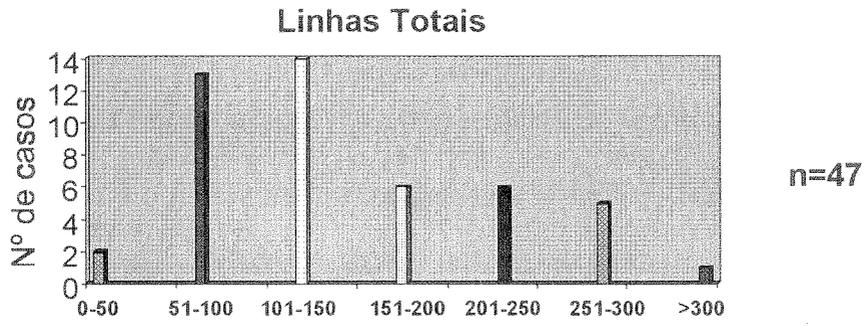
6. RESULTADOS

6.1 - Descrição da amostra

Foram estudados 50 pacientes portadores de esquizofrenia (44 homens e 6 mulheres), com idade média de 33,6 anos (idade mínima de 22 e máxima de 48 anos), recrutados de forma consecutiva entre pacientes em atendimento dentro do Ambulatório de Esquizofrenia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A média de idade da primeira internação psiquiátrica foi 18,2 com um mínimo de 7 e máximo de 33 anos. O número médio de internações foi de 16, com um mínimo de 1 e um máximo de institucionalização. A média de antipsicóticos associados por paciente foi de 3,5, com um mínimo de 1 e um máximo de 4. Quanto ao mês de nascimento, houve um predomínio entre os meses de maio (10,4 %), junho e julho (29,2 %) e outubro e novembro (33,4%). Complicações obstétricas foram referidas em 16 casos (16%), asfixia em 9 casos (20%), fórceps em 6 casos (13%), prematuridade em 5 casos (11,1%), eclâmpsia em 3 casos (6,7%). Em 8 casos (17,8%) houve referência de uso de antiinflamatórios não esteróides durante a gestação. Em 3 casos (6,8%) foi referida virose definida durante a gestação. Em 1 caso foi referido retardo de desenvolvimento neuropsicomotor. Em 32 casos (71,1%) houve resposta positiva para história familiar de doença psiquiátrica e, destes, 23 (23%) tinham diagnóstico de esquizofrenia. A média do QI total foi de 80,6, com um mínimo de 51 e um máximo de 122; a média de QI verbal foi de 83,5, com um mínimo de 56 e um máximo de 120 e a média do QI de execução foi de 79,3, com um mínimo de 53 e um máximo de 126. Quanto

aos dermatóglifos, a média de linhas totais foi de 146,3, com um mínimo de 6 e um máximo 327 linhas. A média das diferenças de linhas totais (mão direita/mão esquerda) foi de 13,1, com um mínimo de 0 e um máximo de 46; a média de diferenças entre o número de linhas a-b da mão direita/mão esquerda foi de 3,4, com um mínimo de 0 e um máximo de 15 e a média de simetria quanto aos padrões dérmicos foi de 3,6, com um mínimo de 2 e um máximo de 5. Encontrou-se uma média de 57cm para a medida do perímetro cefálico, com um mínimo de 54 e um máximo de 63cm. A média da distância interductal interna foi de 29,8mm, com um mínimo de 23 e um máximo de 37mm. Em 26 casos (52%) encontrou-se o palato ogival em 45 casos (91,8%) redemoinho único, 4 casos (8,2%) de aderência de lobos e nenhum caso de implantação anômala de orelhas. O escore médio total de AFM foi de 5,7, com um mínimo de 4 e um máximo de 9.

Tabela 15 – Dermatóglifos



média de linhas totais = 146,3 (mínimo de 6, máximo de 327)
 média de dif de linhas totais = 13,1 (mínimo de 0, máximo de 46)
 média de dif. de linhas a-b = 3,4 (mínimo de 0, máximo de 15)
 média de simetria = 3,6 (mínimo de 2, máximo de 5)

6.2 - Correlações com escore de gravidade global I

Quanto aos critérios de gravidade global I encontramos 23 casos (46,95%) com até 4 internações, 11 casos (22,4%) entre 5 e 9 internações e 15 casos (30,6%) com 10 ou + ou institucionalização; em 34 casos (70,8%) utilizavam 3 ou + que 3 ou clozapina como esquema de medicação antipsicótica, 14 casos (29,2%) com uso de até 2 antipsicóticos associados. Encontramos 15 casos (30,6%) com idade da primeira internação abaixo de 16 anos, 13 casos (26,5%) entre 16 e 18 anos e 21 casos (42,9%) acima de 18 anos. Quanto à diferença entre o escore verbal e o de execução encontramos em 24 casos (54,5%) diferença de escore $>$ ou $=$ que 3 e em 20 casos (45,5%) diferença inferior a 3. Quanto à gravidade global I, encontramos 33 (68,8%) casos com escore $>$ ou $=$ à 10 e 15 (31,3%) com escores $<$ que 10. A média do escore de gravidade I foi de 10,6, com um mínimo de 5 e um máximo de 16.

6.2.1 - Relação entre escore de gravidade global I e escore AFM

Não se encontrou associação entre o escore de gravidade global e escore AFM (médias 5,7 para 1; 5,9 para 2; $p = 0,55$, $mw = 0,96$).

Na análise individual dos escores dos fatores antropométricos perímetro cefálico (médias 57,9 para 1; 58,2 para 2; $p = 0,65$; $mw = 0,52$; $zpc = 0,40$ para 1, $zpc = 0,27$ para 2, $p = 0,64$; $mw = 0,77$), aderência de lobos $p = 1$; palato ogival $p = 0,74$; número de redemoinhos $p = 0,58$ em relação ao escore de gravidade.

Quanto a distância interductal interna encontrou-se uma tendência (médias 29,34 para 1; 30,80 para 2, valores brutos; $p = 0,13$; $mw = 0,12$; $zdi = -0,37$ para 1; 0,03 para 2; $p = 0,18$ $mw = 0,18$). Nenhum paciente apresentou anormalidade quanto a implantação de orelhas.

6.2.2 - Relação entre escore de gravidade global I e dermatóglifos

Na análise dos marcadores dermatoglíficos relacionados ao escore de gravidade não se encontrou relação entre simetria (médias 3,7 para 1; 3,4 para 2; $p = 0,38$; $mw = 0,40$); total de linhas (154,9 para 1; 132,7 para 2; $p = 0,38$; $mw = 0,40$); diferença de linhas a-b (3,8 para 1; 3,2 para 2; $p = 0,54$; $mw = 0,95$); diferença de linhas dta-esq. (14,0 para 1; 11,6 para 2; $p = 0,49$; $mw = 0,46$).

abel

6.2.3 - Relação de escores de gravidade global I com fatores de risco

Na análise dos fatores de risco relacionados com o escore de gravidade não se encontrou associação com complicações obstétricas (referência de pelo menos uma entre eclâmpsia, prematuridade, asfixia e fórceps) ($p = 0,74$); ou, quando relacionada individualmente, asfixia ($p = 0,68$); fórceps $p = 0,33$; prematuridade ($p = 1,0$); eclâmpsia ($p = 0,50$). Não se encontrou associação entre uso de AINE ($p = 0,40$); virose gestacional ($p = 1,0$); história familiar de doença psiquiátrica ($p = 0,71$); história familiar de esquizofrenia ($p = 0,30$) e o escore de gravidade .

Tabela 25 - Gravidade global e fatores de risco-composição dos 2 grupos**6.3 - Critérios de gravidade II**

Na reclassificação dos grupos, encontramos 20 casos (40%) em uso de clozapina e denominado de grupo de "refratários" e 30 casos (60%) de não usuários de clozapina, "não refratários"; 25 casos (51%) com idade da primeira internação abaixo de 18 anos e denominados de "início precoce" e 24 casos (49%) de início acima de 18 anos, "início tardio"; 15 casos (30,6%) com 10 ou mais do que 10 internações e 34 casos (69,4%) com menos de 10 internações; 16 casos (32%) com queda na "performance" na Escala Wechsler = ou > do que 9 pontos denominado de grupo de "deficitários" e 33 casos de queda inferior a 9 pontos "não deficitários".

6.3.1 - Relação entre refratariedade e escores de AFM e dermatóglifos

Não se encontrou associação entre refratariedade e escores de AFM: z distância interductal interna (média de - 0,32 para 1, - 0,17 para 2, $p = 0,59$, $mw = 0,44$); Z perímetro cefálico (média de 0,56 para 1, 0,24 para 2, $p = 0,26$, $mw = 0,26$); lobos aderidos ($p = 0,63$); palato ogival ($p = 0,51$); número de redemoinhos ($p = 1,0$). Nenhum paciente apresentou anormalidade quanto à implantação de orelhas. Quanto à relação entre refratários e marcadores dermatoglíficos não se encontrou relação com: diferença de linhas totais (média de 14,1 para 1, 12,5 para 2, $p = 0,61$, $mw = 0,74$); diferença de linhas a-b (média 4,1 para 1, 3,1 para 2, $p = 0,32$, $mw = 0,71$); contagem de linhas totais (média de

163 para 1, 134 para 2, $p = 0,20$, $mw = 0,14$). Encontrou-se diferença significativa quando foi considerado o grau de simetria (média de 4,0 para 1, de 3,39 para 2, $p = 0,02$, $mw = 0,02$).

6.3.2 - Relação entre deficitários e escores de AFM e dermatóglifos

Não se encontrou associação entre os grupos quanto à diferença no escore Wechsler e escores de AFM: z distância interductal interna (média de - 0,38 para 1, - 0,15 para 2, $p = 0,44$, $mw = 0,65$); z perímetro cefálico (média de 0,56 para 1, 0,25 para 2, $p = 0,29$, $mw = 0,50$); palato ogival, ($p = 0,84$), aderência de lobos ($p = 1,0$) e número de redemoinhos ($p = 1,0$). Não se encontrou qualquer caso de implantação anômala de orelhas. Quanto à relação entre diferenças de escores e marcadores dermatoglíficos não se encontrou relação quanto à diferença de linhas a-b (média de 4,5 para 1, 3,2 para 2, $p = 0,21$, $mw = 0,18$); simetria (média de 3,8 para 1, 3,6 para 2, $p = 0,55$, $mw = 0,45$), contagem de linhas totais (média de 151,8 para 1, 145,9 para 2, $p = 0,80$, $mw = 0,61$). Encontrou-se uma forte tendência quanto a diferença de linhas dta-esq (média de 16,5 para 1, 11,4 para 2, $p = 0,12$, $mw = 0,08$).

6.3.3 - Relação entre número de interações, AFM e dermatóglifos

Na análise da associação entre número de interações e escores AFM: não se encontrou diferença entre os grupos quanto à z distância interductal interna (média de - 0,36 para 1, - 0,20 para 2, $p = 0,60$, $mw = 0,60$); z perímetro cefálico

(média de 0,27 para 1, 0,44 para 2, $p = 0,56$, $mw = 0,51$); não se encontrou associação quanto à aderência de lobos ($p = 0,57$), palato ogival ($p = 0,69$) e número de redemoinhos ($p = 0,29$). Não se encontrou qualquer caso de implantação anômala de orelhas. Quanto à relação entre número de internações e marcadores dermatoglíficos não se encontrou associação quanto à contagem de linhas totais (média de 161,3 para 1, 140,0 para 2, $p = 0,38$, $mw = 0,37$); diferença de linhas a-b (média de 4,73 para 1, 3,03 para 2, $p = 0,08$, $mw = 0,03$); simetria (média de 3,53 para 1, 3,70 para 2, $p = 0,57$, $mw = 0,59$); encontrou-se diferença significativa quanto à diferença de linhas dta-esq (média de 18,1 para 1, 11,1 para 2, $p = 0,03$, $mw = 0,06$).

6.3.4 - Relação entre idade da primeira internação, AFM e dermatoglífos

Não se encontrou diferença entre os grupos quanto à idade da primeira internação e escores de AFM: z distância interductal interna (média - 0,37 para 1, -0,14 para 2, $p = 0,40$, $mw = 0,39$); z perímetro cefálico (média de 0,30 para 1, 0,47 para 2, $p = 0,55$, $mw = 0,26$); aderência de lobos ($p = 0,60$); palato ogival ($p = 0,56$); número de redemoinhos ($p = 1$). Não se encontrou nenhum caso de implantação anômala de orelhas. Quanto a idade da primeira internação e marcadores dermatoglíficos: não se encontrou associação entre diferença de linhas dta-esq (média de 12,91 para 1, 13,91 para 2, $p = 0,74$, $mw = 0,78$); diferença de linhas a-b (média de 3,60 para 1, 3,56 para 2, $p = 0,94$, $mw = 0,91$); simetria (média de 3,60 para 1, 3,69 para 2, $p = 0,77$, $mw = 0,89$). Encontrou-se diferença significativa entre os grupos quanto à contagem de linhas totais (média de 168,9 para 1, 125,0 para 2, $p = 0,05$, $mw = 0,06$).

abe

6.4 - Sazonalidade

6.4.1 - Risco de exposição a viroses e escores de AFM e dermatóglifos

Não foi encontrada associação entre risco de exposição a viroses e marcadores de AFM: z distância interductal interna (média de -0,23 para 1, -0,23 para 2, $p = 0,99$, $mw = 0,87$); z perímetro cefálico (média de 0,47 para 1, 0,32 para 2, $p = 0,61$, $0,53$); lobos aderidos ($0,56$); palato ogival ($p = 0,35$); número de redemoinhos ($0,56$). Não se identificou qualquer caso com anormalidades de implantação de orelhas. Quanto aos marcadores dermatoglíficos não se encontrou associação entre diferença de linhas dta-esq (média de 10,0 para 1, 14,0 para 2, $p = 0,22$, $mw = 0,09$); diferença a-b (média de 3,6 para 1, 3,5 para 2, $p = 0,84$, $mw = 0,74$); simetria (média de 3,5 para 1, 3,72 para 2, $p = 0,50$, $mw = 0,43$), contagem de linhas totais (média de 130,47 para grupo 1, 155,33 para 2, $p = 0,28$, $mw = 0,20$).

6.5 - História familiar para transtorno psiquiátrico

6.5.1 - História familiar e gravidade global II

História familiar positiva para transtorno psiquiátrico apresentou relação significativa com o grupo de não refratários ($p = 0,04$); uma tendência no grupo de não deficitários ($p = 0,12$) e sem associação quanto à idade de início ($p = 0,30$) e quanto ao número de internações ($p = 0,25$).

6.5.2 - História familiar e risco de exposição a viroses

Não encontrou-se associação entre maior risco de exposição a viroses no segundo trimestre de gestação e história familiar positiva para transtorno psiquiátrico ($p = 0,69$).

6.5.3 - História familiar positiva para esquizofrenia e gravidade global II

Encontrou-se associação significativa entre história familiar positiva com o grupo de não refratários ($p = 0,006$) e com o grupo de menor número de internações ($p = 0,05$), uma tendência quanto à idade da primeira internação ($p = 0,11$) e sem associação quanto ao grupo de deficitários ($p = 1,0$).

6.5.4 - História familiar para esquizofrenia e risco de exposição a viroses

Não se encontrou associação entre história familiar positiva de esquizofrenia e risco de aumento de exposição a viroses ($p = 0,65$).

7. DISCUSSÃO

A análise dos resultados gera questionamentos sobre o método e sobre os fatores de estudo em si.

7.1 - Método utilizado para avaliação da gravidade destes pacientes

Foram estabelecidos 4 parâmetros de gravidade (número de internações, diferença de escore na Escala Wechsler, idade de início da doença e resposta a tratamento) com definidores de gravidade. O escore final equivaleu à soma dos pesos de cada um dos parâmetros citados, tendo sido 10 o ponto de corte definidor dos grupos (grave e não grave). O grupo considerado grave correspondeu a 33 casos (68,8%) e não grave a 15 casos (31,3%). O ponto de corte utilizado mostrou-se limitado na caracterização de um grupo de pacientes graves, tendo sido pouco discriminante e nos levou à busca de parâmetros de maior gravidade, na tentativa de se isolar um grupo mais homogêneo quanto às características do quadro clínico. Cabe salientar que foram encontrados índices de concordância de 96%, quando se submeteu o escore de pesquisa a 2 psiquiatras que assistiam os casos do estudo. Apesar das tentativas de se ajustar os pesos da forma mais fidedigna possível, foram encontradas

dificuldades no ajuste dos pesos atribuídos a 2 parâmetros (número de internações e idade da primeira internação). A população estudada de pacientes, de forma geral, possui familiares bastante envolvidos com o tratamento, participantes dos programas de treinamento de cuidados em esquizofrenia o que, possivelmente, altera de forma positiva os níveis de estresse familiar, adesão ao tratamento e continência aos sintomas, ocasionando uma diminuição no número de internações. Outra questão levantada foi o uso de Clozapina, que, por si só, muda de forma positiva a evolução da doença em cerca de 60% dos pacientes esquizofrênicos refratários. A questão idade da primeira internação também torna-se relevante quando a utilizamos como marcador de início da doença. Sabe-se que os sintomas deficitários podem preceder os sintomas positivos e que esses seriam os "provocadores" de hospitalização (113) . Certamente, se estaria desprezando um intervalo de tempo entre o início da doença e a internação; porém, para fins de pesquisa foi o objetivo disponível. Apesar destas dificuldades relatadas, como os escores foram considerados bastante confiáveis por técnicos envolvidos no atendimento destes pacientes, sugerindo que a escala poderá ser útil como parâmetro de acompanhamento populacional .

Outra dificuldade quanto ao método, relaciona-se à obtenção de informações de história da doença, através de entrevista familiar. Diversas variáveis estão envolvidas neste método, entre elas nível intelectual dos familiares, condições sócio-econômicas, além de alguns procedimentos habituais de filtragem de informações dos serviços médicos para familiares. É relativamente comum que muitas intercorrências durante o parto e período

neonatal sejam omitidas pelos médicos aos familiares e, com isto, somente um estudo estruturado em dados do prontuário médico poderá dar informações reais quanto às condições de nascimento e de período pré-natal e neonatal (70).

Os marcadores neurodesenvolvimentais utilizados (dermatóglifos e anomalias físicas menores) já foram estudados de forma isolada, mas não combinada, comparando com marcadores de severidade, tanto quanto é do nosso conhecimento (56). O presente estudo não confirmou achados anteriores quanto à identificação de marcadores de primeiro trimestre de gestação e quanto à relação destes com uma forma mais grave de doença ou com algum fator de risco pesquisado.

Também surgem questionamentos quanto ao tamanho da amostra e também quanto ao método. Em relação ao tamanho da amostra, comparando com estudos anteriores, verificamos que nossa amostragem não difere significativamente das já estudadas por outros autores quanto ao fator AFM. Uma diferença, no entanto, foi o número de marcadores estudados. Nos trabalhos de Grenn, Waldrop a escala de anomalias físicas menores foi utilizada na íntegra, tentando identificar marcadores de malformação de diversas partes do corpo, fornecendo índices totais, sem a discriminação de itens e, por este motivo, é possível que tenham encontrado índices globais mais elevados de AFM quando comparados ao nosso estudo. Outra diferença é que a maioria dos estudos realizou comparações de freqüências de anomalias físicas menores

entre pacientes esquizofrênicos e controles normais e com populações com outros diagnósticos, sem a comparação intra-grupo realizada por nós. Ainda deve considerar-se, entre as anomalias mais encontradas pelo estudo de Green, a observação de anomalia de palato, que em nosso estudo foi muito freqüente e tendemos a desconsiderar por ser pouco discricionária quanto ao fator causal; outros itens referidos pelo autor, anomalia de língua e anomalia de dedos, não foram por nós investigados. Em pelo menos um estudo, Green encontrou 65% dos pacientes esquizofrênicos com índices de AFM irrelevantes e índices de AFM significativos em 5% dos controles normais, sugerindo que AFM refletiria um tipo de fator de risco neurodesenvolvimental (52). Não foi possível comparar os escores semelhantes por dados de publicação, tendo sido feito contato com autores para a obtenção de dados brutos.

Tabela 41 - Anomalias físicas menores

Guy (1983)	controles n = P < 0,001 QI verbal p < 0,05
Green (1987)	início ↓ de 18 anos (p=0,05 e 0,09)
Green (1994)	controles n = p < 0,0001 bipolar = p < 0,01
Gualtieri (1982)	controles na = p < 0,01
Lobato (1998)	gravidade global I e II p > 0,05

A primeira análise (GI), quando foram considerados parâmetros mais amplos, os dermatóglifos não foram discriminantes de nenhum grupo de

pacientes, quando utilizamos parâmetros mais restritos (GII), encontramos diferenças entre os grupos. Os pacientes com parâmetros de gravidade II diferenciaram-se do outro grupo por apresentarem diferença significativa quanto à diferença de linhas dta-esq e número de interações ($p = 0,03$) e uma forte tendência quanto a diferença de linhas a-b palmares ($p = 0,08$); contagem de linhas totais e idade de primeira internação ($p = 0,05$); simetria de padrões dermatoglíficos e refratariedade ($p = 0,02$) e uma tendência quanto à diferença de linhas dta-esq. e o grupo de deficitários ($p = 0,12$).

Os achados estão de acordo com estudos anteriores que encontraram alterações dermatoglíficas em pacientes esquizofrênicos. Segundo alguns autores, os estudos que buscam investigar marcadores de assimetria seriam mais adequados para estudos de populações de não gêmeos, como é o nosso caso. Em pelo menos um parâmetro (número de interações) encontramos esta relação (diferença linhas dta-esq), porém não a confirmamos quanto à contagem de linhas a-b palmares, como seria o esperado, apesar de termos encontrado uma forte tendência ($p = 0,08$), sugerindo que, se aumentássemos o número de casos, possivelmente, encontraríamos esta relação. A questão da assimetria baseia-se na premissa teórica de que os 2 lados do organismo desenvolvem-se sob o mesmo idêntico controle genético e que este controle, poderá ser alterado por fatores ambientais que provocariam uma forma de assimetria flutuante e alguns estudos sugerem que haja uma correlação entre o grau de assimetria e o estressor. Há muita controvérsia a respeito do melhor parâmetro a ser investigado quanto aos marcadores dermatoglíficos. Segundo alguns autores,

seriam as linhas a-b palmares as mais propensas a sofrerem influências embriopáticas, pelo período de formação mais longo e mais precoce; outros sugerem a contagem de linhas digitais, já Bracha sugere uma equivalência entre estes 2 parâmetros.

Um achado inesperado foi quanto ao parâmetro simetria de padrões digitais e refratariedade, visto que não confirma a hipótese operacional pela qual supõe-se que, além do aspecto neurodesenvolvimental, mais assimetria estaria relacionada também com um padrão de doença mais grave (24,75,127). Os estudos revisados na literatura, no entanto, sugerem que pacientes esquizofrênicos teriam um predomínio de algum tipo de padrão, maior densidade das linhas secundárias do que a população em geral, sem referências à abordagem específica realizada em nosso estudo. Possíveis razões para esta discrepância nos resultados poderão dever-se a problemas metodológicos nestes estudos, quanto ao tamanho da amostra e quanto a uma possível comorbidade com deficiência mental.

Outro achado positivo do estudo foi quanto à contagem de linhas totais. Sabe-se que há grande variabilidade quanto ao número de linhas totais na população em geral em torno da média (média = 145), porém variações extremas sugerem alterações neurodesenvolvimentais. Deve-se salientar que este parâmetro, quando utilizado, deverá ser analisado de forma associada a outros,

já que alterações isoladas em contagem de linhas não estão implicadas em processos patológicos como os parâmetros de assimetria.

Tomando como um todo, encontramos em nosso estudo as alterações dermatoglíficas esperadas e sua relação com um padrão de doença mais grave, conforme os parâmetros utilizados nesta pesquisa, que confirmam a existência de marcadores de um possível insulto durante o período intra-uterino de pacientes esquizofrênicos e reforçam a hipótese que a exposição a fatores deletérios ao desenvolvimento cerebral estaria associada a uma forma mais grave de esquizofrenia.

Quanto aos outros fatores de risco para gravidade em esquizofrenia avaliados (complicações obstétricas e história gestacional) foi encontrada uma baixa positividade como um todo. Alguns fatores associados a dificuldades do método já foram abordados neste capítulo como os possíveis responsáveis por este fato, no entanto cabe tecer comentários sobre os achados positivos.

Foram encontrados 2 picos sazonais I em na população estudada. Em 40% dos casos, os nascimentos ocorreram em meses de início do inverno e em 33,4% no início do verão. Em estudo prévio do mesmo grupo, comparando nascimentos de pacientes esquizofrênicos com controles, foi encontrada uma maior frequência de nascimentos de esquizofrênicos no quarto trimestre (outubro, novembro e dezembro), quando comparados a controles normais ($p < 0,05$). Os

pacientes que nasceram no período de alto risco tiveram uma internação mais precoce, mais disfunção social e não houve diferença quanto ao gênero e classe social. No presente estudo, considerando os mesmos parâmetros e definindo sazonalidade como o período de maior de risco para exposição para viroses no segundo trimestre de gestação, se leva a considerar meses de maior risco, os meses de maio a agosto. Apesar de não se ter identificado, de forma contundente, qualquer epidemia nas proporções das referidas na literatura como as ocorridas na década de 50 e 60 já citadas, é de conhecimento informal o aumento da incidência sazonal no Rio Grande do Sul picos de viroses tipo influenza nos meses referidos. O estudo não encontrou evidências que sugerissem uma correlação positiva entre maior risco de exposição a viroses e marcadores de segundo trimestre de gestação.

Quanto ao parâmetro história familiar de transtorno psiquiátrico, foi encontrada uma taxa de positividade 32/50, HF+ e destes 23/50 HF+ para esquizofrenia. Segundo alguns autores, o fator genético implicaria maior gravidade do quadro clínico. No estudo, foi encontrado que quanto a 2 parâmetros de gravidade II, o fator familiar mostrou-se até "protetor" (HF+ e não refratariedade "p = 0,04" e tendência quanto aos não deficitários "p = 0,12", HF+ p/esq. não refratariedade "p = 0,06" e menor número de internações "p = 0,05") e, sob outros 2 parâmetros, mostrou-se sem associação (idade da primeira internação e déficit cognitivo). É provável que o fator familiar opere de forma independente quanto ao aumento de risco para esquizofrenia, através do aumento da vulnerabilidade para infecções, anóxia, etc. e, não diretamente,

quanto à gravidade do quadro que, para alguns, sugere-se estar relacionado com a intensidade e tipo de insulto. Para muitos, a esquizofrenia é semelhante à epilepsia que apresenta, além da história familiar positiva, fatores de risco adicionais como infecções ou insultos perinatais (50,72,73).

Tabela 42 – Comparativa – irmãos

Casos	Escore Grau I	Escore AFM	Simetria	Totais	Dif. Linhas	Dif. a-b
PRS	11	6	3	90	2	1
ALS	8	5	3	39	19	7
NC	7	5	2	55	3	2
GA	8	6	2	128	8	2
MF	6	7	5	255	1	3
HF	12	-	4	279	17	-
RB B.F	12	7	3	76	4	1
RG B.F	11	7	5	62	12	1
CAM	10	4	-	-	-	-
JAM	13	6	4	152	6	0
JBM	9	5	2	202	18	2
OVM	13	6	4	89	15	4

Cabe comentar que, no grupo de pacientes, havia 6 pares de irmãos e que destes, um correspondia a um par de gêmeos monozigóticos. Não se

encontrou diferenças significativas entre eles, quanto ao grau de severidade e nem quanto aos marcadores neurodesenvolvimentais, provavelmente devido a um erro tipo 2, porém se planeja dar continuidade a este estudo, incluindo maior número de famílias multiplamente afetadas.

Crow (33), Jones e Murray (69) sugeriram que o efeito genético em esquizofrenia poderia dar-se através de mutações em genes que controlam o processo precoce de desenvolvimento cerebral e que a assimetria cerebral normal é grandemente determinada geneticamente. Em estudo com MRI examinou-se famílias multiplamente afetadas por esquizofrenia e achou-se perda da assimetria em ambos esquizofrênicos e seus familiares, que parecem ser carregadores da transmissão. Isto implica que genes que predispõem para esquizofrenia familiar estão associados ao controle do desenvolvimento da assimetria cerebral. Fatores ambientais que operam durante estágios fetais tardios podem interferir no desenvolvimento cerebral normal. Já que o lobo temporal esquerdo geralmente se desenvolve mais tardiamente do que o direito, pode ser mais suscetível a injúrias do último semestre de gestação e perinatais.

Inúmeras linhas de pesquisa têm buscado identificar marcadores em nível cromossômico, como o envolvimento do braço curto do cromossoma 4 e maior suscetibilidade à psicose, a síndrome relacionada ao cromossoma 22q que provoca alterações faciais, cardíacas e psicose (92), além de estudos dos cromossomas 3, 5, 6, 8, 9, 15, 20 ou gênicos através da identificação de

marcadores em receptores dopaminérgicos em linhas de estudo de famílias multiplamente afetadas, ainda sem achados conclusivos (9,42,44,72). Expansões de trinucleotídeos através de repetições têm sido identificadas como mecanismo mutante em um variado número de transtornos neuropsiquiátricos, ataxias cerebelares, Doença de Huntington, síndrome do "x" frágil e distrofia mioclônica. A expansão patológica de trinucleotídeos são seqüências de DNA herdadas, e que, em um estado patológico, tornam-se instáveis, podendo expandir-se. Estas expansões através de repetições podem influenciar a expressão gênica, estabilidade da mensagem e estrutura protéica. Burgess (1998) encontrou este tipo de associação com esquizofrenia infantil (23). Linhas de pesquisa que visem à identificação destes marcadores em famílias multiplamente afetadas em esquizofrenia, deverão revelar a ocorrência ou não desta associação em adultos (27).

Apesar de vários achados inconsistentes e da inabilidade de replicação de alguns resultados, não se deve pensar que isto enfraqueceria as evidências consideráveis que surgiram nas últimas 3 décadas, implicando fatores genéticos à etiologia da esquizofrenia (72,80,91).

8. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste trabalho permitem confirmar a hipótese que em pelo menos para um grupo de pacientes a esquizofrenia se instala por uma combinação de risco genético e fatores ambientais que provavelmente operam durante o segundo trimestre de gestação e que este fato está associado com uma forma mais grave de doença.

9. PERSPECTIVAS

São colocadas como perspectivas de estudos a seguir:

1. Ampliação da amostra para confirmação de resultados negativos, para exclusão de erro tipo II.
2. Aplicação da escala de anomalias físicas menores na íntegra, para a para confirmação de resultados negativos na identificação de marcadores fenotípicos de primeiro trimestre de gestação.
3. Estudo de famílias multiplamente afetadas buscando a identificação de marcadores fenotípicos em não afetados.
4. Associação de outros marcadores (VBR, P50, P300, S100 β , potenciais evocados) com marcadores fenotípicos de segundo trimestre de gestação.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. ABREU, P.B. *Estudos de fatores de risco para esquizofrenia*. Porto Alegre: UFRGS, 1995. Tese (Doutorado em Clínica Médica) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1995.
02. ACHS, R. et al. Unusual dermatoglyphic findings associated with rubella embryopathy. *N. Engl. J. Med.*, v. 274, n. 3, p. 148-150, 1966.
03. ADAMS, W. et al. Epidemiological evidence that maternal influenza contributes to the aetiology of schizophrenia: an analysis of scottish, english, and danish data. *B. J. Psychiatry*, n. 163, p. 522-534, 1993.
04. ADAMS, W.; KENDELL, R.E. Influenza and schizophrenia. *B. J. Psychiatry*, v. 169, n. 2, p. 252-3, 1996, comments.
05. ADULT Intelligence Scale-Revised Wechsler. Ed. Psychological Corporation, 1981.
06. AKBARIAN, S. et al. Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch. Gen. Psychiatry*, v. 50, p. 169-177, 1993.
07. AKBARIAN, S. et al. Distorted distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. *Arch. Gen. Psychiatry*, v. 50, p. 178-187, 1993.
08. ARNOLD, S.E. et al. Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, v. 48, p. 625-632, 1991.

09. ASHERSON, P. et al. A study of chromosome 4p markers and dopamine D5 receptor gene in schizophrenia and bipolar disorder. *Mol. Psychiatry*, v. 3, p. 310-320, 1998.
10. BARR, C.E. et al. Exposure to Influenza epidemics during gestation and adult schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, v. 47, p. 869-874, 1990.
11. BEAUREGARD, M.; BECHAVALIER, J. Neonatal insult to the hippocampal region and schizophrenia: a review and a putative animal model. *Can. J. Psychiatry*, v. 41, p. 446-456, 1996.
12. BELMAKER, R. et al. A follow-up of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, v. 30, p. 219-222, 1974.
13. BENES, F. Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch. Gen. Psychiatry*, v. 48, p. 996-1001, 1991.
14. BENES, F. et al. Myelination of cortical-hippocampal relays during late adolescence. *Schizophr. Bull.*, v. 15, n. 4, p. 585-593, 1989.
15. BOGERTS, B. Recent advances in the neuropathology of schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, v. 19, n. 2, p. 431-445, 1993.
16. BOGLE, A.C. Within-pair differences in a-b ridge count asymmetry in monozygotic twins: evidence for a placental proximity effect. *Hum. Hered.*, v. 44, p. 162-168, 1994.
17. BRACHA, H.S. et al. Second-trimester markers of fetal size in schizophrenia: a study of monozygotic twins. *Am. J. Psychiatry*, v. 149, n. 10, p. 1355-1360, 1992.
18. BRACHA, H.S. et al. Subtle signs of prenatal maldevelopment of the hand ectoderm in schizophrenia: a preliminary monozygotic twin study. *Biol. Psychiatry*, v. 30, p. 719-725, 1991.

19. BRACHA, H.S. Etiology of structural asymmetry in schizophrenia: an alternative hypothesis. *Schizophr. Bull.*, v. 17, n. 4, p. 551-553, 1991.
20. BROW, A.S. et al. Neurobiological plausibility of prenatal nutritional deprivation as a risk factor for schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.*, v. 184, n. 2, p. 71-85, 1996.
21. BROWN, R., et al. Postmortem evidence of structural brain changes in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, v. 43, p. 36-42, 1986.
22. BRUTON, C. et al. Schizophrenia and the brain: a prospective clinico-neuropathological study. *Psychol. Med.*, v. 20, p. 285-304, 1990.
23. BURGESS, C.E. et al. Large CAG/CTG repeats are associated with childhood-onset schizophrenia. *Mol. Psychiatry*, v. 3, p. 321-327, 1998.
24. CANNON, M. et al. Further evidence of anomalies in the hand-prints of patients with schizophrenia: a study of secondary creases. *Schizophr. Res.*, v. 13, p. 179-183, 1994.
25. CANNON, M. et al. Prenatal exposure to the 1957 Influenza epidemic and adult schizophrenia: a follow-up study. *B. J. Psychiatry*, n. 168, p. 368-371, 1996.
26. CANTOR-GRAAE, E. et al. Are neurological abnormalities in well discordant monozygotic co-twins of schizophrenic subjects the result of perinatal trauma? *Am. J. Psychiatry*, v. 151, n. 8, p. 1194-1199, 1994.
27. CARDNO, A.G. et al. Expanded CAG/CTG repeats in schizophrenia: a study of clinical correlates. *B. J. Psychiatry*, v. 169, p. 766-771, 1996.
28. CHRISTISON, G.W. et al. A quantitative investigation of hippocampal pyramidal cell size, shape, and variability of orientation in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, v. 46, p. 1027-1032, 1989.

29. CHUA, S.E.; McKENNA, P.J. Schizophrenia - a brain disease? a critical review of structural and functional cerebral abnormality in the disorder. *B. J. Psychiatry*, v. 166, p. 563-582, 1995.
30. COGER, R.W; SERAFETINIDES, E.A. Schizophrenia, corpus callosum, and interhemispheric communication: a review. *Psychiatry Res.*, v. 34, p. 163-184, 1990.
31. CONNELL, P.W.R. et al. Developmental insanity or dementia praecox: was the wrong concept adopted? *Schizophr. Res.*, v. 23, p. 97-106, 1997.
32. CRICHTON, P.; MONCRIEFF, J. "Audible thoughts" and "speech defect". *B. J. Psychiatry*, v. 169, p. 249-254, 1996.
33. CROW, T.J. et al. Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry: a postmortem study and a proposal concerning the genetic basis of the disease. *Arch. Gen. Psychiatry*, v. 46, p. 1145-1150, 1989.
34. CROW, T.J. Prenatal exposure to influenza as a cause of schizophrenia there are inconsistencies and contradictions in the evidence. *B. J. Psychiatry*, v. 164, p. 588-592, 1994.
35. CROW, T.J; DONE, D.J. Prenatal exposure to influenza does not cause schizophrenia. *B. J. Psychiatry*, v. 161, p. 390-393, 1992.
36. DAVID, A.S. Tachistoscopic tests of colour naming and matching in schizophrenia: evidence for posterior callosum dysfunction? *Psychol. Med.*, v. 17, p. 621-630, 1987.
37. DAVIS, J.O. et al. Prenatal development of monozygotic twins and concordance for schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, v. 21, n. 3, p. 357-366, 1990.
38. DAVIS, J.O.; BRACHA, S. Prenatal growth markers in schizophrenia: a monozygotic co-twin control study. *Am. J. Psychiatry*, v. 153, n. 9, p. 1166-1171, 1996.

39. de LISI, L. et al. The timing of brain morphological changes in schizophrenia and their relationship to clinical outcome. *Biol. Psychiatry*, v. 31, p. 241-254, 1992.
40. DEAKIN, J.F.W. et al. Familial and developmental abnormalities of frontal lobe function and neurochemistry in schizophrenia. *J. Psychopharmacol.*, v. 11, n. 2, p. 133-142, 1997.
41. *DSM-IV - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*. 4. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1995.
42. DURANY, N. et al. Homozygosity at the dopamine D3 receptor gene in schizophrenic patients. *Neurosci. Lett.*, n. 220, p. 151-154, 1996.
43. FALKOWSKI, I. et al. Obstetric complications and schizophrenia. *B. J. Psychiatry*, v. 169, n. 3, p. 383, 1986.
44. FAÑANAS, L. et al. Complement genetic markers in schizophrenia: C3, BF and C6 polymorphisms. *Hum. Hered.*, v. 42, p. 162-167, 1992.
45. FAÑANAS, L. et al. Quantitative dermatoglyphics in schizophrenia: study of family history subgroups. *Hum. Biol.*, v. 62, n. 3, p. 421-427, 1990.
46. FAÑANAS, L. et al. Seasonality of birth schizophrenia: an insufficient stratification of control population? *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.*, v. 24, p. 266-270, 1989.
47. FAUSTMAN, W. et al. Season of birth and neuropsychological impairment in schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.*, v. 180, n. 10, p. 644-648, 1992.
48. FEINGOLD, M.; BOSSERT, W.H. Normal values for selected physical parameters: an AIDS to syndrome delineation. *Birth Defects*, v. 10, n. 13, p. 2-16, 1974.
49. GORWOOD, P. et al. Anticipation in schizophrenia: new light on a controversial problem. *Am. J. Psychiatry*, v. 153, n. 9, p. 1173-1177, 1996.

50. GOTTESMAN, I.I.; BERTELSEN, A. Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, v. 114, p. 867-872, 1989.
51. GREEN, M.F. et al. Relationship between physical anomalies and age at onset of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, v. 144, n. 5, p. 666-667, 1987.
52. GREEN, M.F. et al. Minor physical anomalies in schizophrenia patients, bipolar patients, and their siblings. *Schizophr. Bull.*, v. 20, n. 3, p. 433-440, 1994.
53. GREEN, M.F. et al. Minor physical anomalies in schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, v. 15, n. 1, p. 91-99, 1989.
54. GREEN, M.F. et al. Preliminary evidence for an association between minor physical anomalies and second trimester neurodevelopment in schizophrenia. *Psychiatry Res.*, v. 53, p. 119-127, 1994.
55. GUALTIERI, C.T. Minor physical anomalies in alcoholic and schizophrenic adults and hyperactive and autistic children. *Am. J. Psychiatry*, v. 139, n. 5, p. 640-643, 1982.
56. GUY, JD. et al. The incidence of minor physical anomalies in adult male schizophrenics. *Schizophr. Bull.*, v. 9, n. 4, p. 571-582, 1983.
57. HALL, J. et al. *Handbook of normal physical measurements*. Oxford:Oxford University Press , 1989, cap. 7.
58. HARRIS, J.C. *Developmental neuropsychiatry: assessment, diagnosis and treatment of developmental disorders*. New York:Oxford University, 1995. v. 2.
59. HOLT, S.B. Quantitative genetics of finger-print patterns. *Brit. Med. Bull.*, v. 17, n. 3, p. 247-250, 1961.
60. HUBER, G. Longitudinal studies of schizophrenia patients. *Schizophr. Bull.*, v. 6, n. 4, p. 592-605, 1980.

61. HUTCHINSON, G. et al. Increased rate of psychosis among african-caribbeans in britain is not due to an excess of pregnancy and birth complications. *B. J. Psychiatry*, v. 171, p. 145-147, 1997.
62. HUTCHINSON, G. et al. Morbid risk of schizophrenia in first-degree relatives of white and african-caribbean patients with psychosis. *B. J. Psychiatry*, v. 169, p. 776-780, 1996.
63. HUTTUNEN, M.O. et al. Prenatal factors in the pathogenesis of schizophrenia. *B. J. Psychiatry*, v. 164, p. 15-19, 1994, supplement 23.
64. ILLOWSKY, B. et al. Stability of CT scan findings in schizophrenia: results of na 8 year follow-up study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, v. 51, p. 209-213, 1988.
65. INSEL, T.R. The development of brain and behavior. In: BLOOM, FE.; KUPFER, DJ. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. Chapter 60, p. 683-694, New York:Raven Press, 1995.
66. JAMISON, C.S. Palmar dermatoglyphics of dyslexia. *Am. J. Phys. Anthropol.*, n. 76, p. 505-513, 1988.
67. JOHNSTON, M.C. Understanding human embryonic development. In: STEVENSON, R.E.; HALL, J.G; GOODMAN, R.M. (Eds.). *Human malformations and related anomalies*. Oxford:Oxford University Press, 1993.
68. JONES, P. et al. Child developmental risk factors for adult schizophrenia in the british 1946 birth cohort. *Lancet*, v. 344, p. 1398-1402, 1994.
69. JONES, P.; MURRAY, R. The genetics of schizophrenia is the genetic of neurodevelopment. *B. J. Psychiatry*, v. 158, p. 615-623, 1991.
70. KENDELL, R.E. et al. Obstetric complications and schizophrenia: a case control study based on standardised obstetric records. *B. J. Psychiatry*, v. 168, p. 556-561, 1996.

71. KENDLER, K.S. et al. Age at onset in schizophrenia and risk of illness in relatives: results from the Roscommon family study. *B. J. Psychiatry*, v. 169, p. 213-218, 1996.
72. KNABLE, M.B.; KLEIMAN, J.E.; WEINBERGER, D.R.. Neurobiology of schizophrenia. In: SCHATZBERG, A.; NEMEROFF, C. eds. *The American Psychiatric Press textboob of psychopharmacology*. 2nd ed. Washington, American Psychiatry Press, 1998. cap. 28, p. 589-607.
73. KUNUGI, H. et al. Schizophrenia following utero exposure to the 1957 influenza epidemics in Japan. *Am. J. Psychiatry*, v. 152, n. 3, p. 450-52, 1995.
74. LEÓN, C.A. Clinical course and outcome of schizophrenia in Cali, Colombia a 10-year follow-up study. *J. Nerv.Ment. Dis.*, v. 177, n. 10, p. 593-606, 1989.
75. LEWIS, S. et al. Clinical correlates of septum pellucidum cavities: an anusual association with psychosis. *Psychol. Med.*, v. 15, p. 43-54, 1985.
76. LOESCH, D.Z.; PRZYBYLA, B. Dermatolgyphic variation and weight and length at birth. *Am. J. Phys. Anthropol.*, v. 75, p. 101-106, 1988.
77. LOHR, J.B.; BRACHA, H.S. A monozygotic mirror-image twin pair with discordant psychiatric illnesses: a neuropsychiatric and neurodevelopmental evaluation. *Am. J. Psychiatry*, v. 149, n. 8, p. 1091-1095, 1992.
78. LYKKEN, D.T. Research with twins: the concept of emergenesis. *Psychophysiol. Res.*, v. 19, n. 4, p. 361-373, 1982.
79. LYON, M. et al. Fetal neural development and schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, v. 15, n. 1, p. 149-161, 1989.
80. MALHOTRA, A.K. et al. A functional serotonin transporter (5-HTT) polymorphism is associated with psychosis in neuroleptic-free schizophrenics. *Mol. Psychiatry* v. 3, p. 327-332, 1998.

81. Maose, J. The physical examination in dysmorphology. In: AASE, JM. *Diagnostic. Dysmorphology* New York:Plenum, 1990, cap. 4.
82. MARC, C.M. et al. Behavioural vigilance in schizophrenia - evidence for hyperattentive processing. *B. J. Psychiatry*, v. 169, p. 781-789, 1996.
83. MARKOW, T.A. Fluctuating dermatoglyphic asymmetry and the genetics of liability to schizophrenia. *Psychiatry Res.*, v. 19, p. 323- 328, 1986.
84. MARKOW, T.A.; Gottesman, II. Fluctuating dermatoglyphic asymmetry in psychotic twins. *Psychiatry Res.*, v. 29, p. 37-43, 1989.
85. MARTIN, N.G. et al. A genetical analysis of diversity and asymmetry in finger ridge counts. *Hum. Hered.*, v. 48, n. 3, p. 393-405, 1982.
86. MASON, N.G. et al. The course of schizophrenia over 13 years: a report from the international study on schizophrenia (ISoS) coordinated by the world health organization. *B. J. Psychiatry*, v. 169, p. 580-586, 1996.
87. McGRATH, J. et al. Schizophrenia and influenza epidemics of 1954 and 1959: a southern hemisphere study. *Schizophr. Res.*, v. 14, p. 1-8, 1994.
88. McGUIRE, P.K. et al. The neural correlates of inner speech and auditory verbal imagery and schizophrenia: relationship to auditory verbal hallucinations. *B. J. Psychiatry*, v. 169, p. 148-159, 1996.
89. MEDNICK, S.A. et al. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch. Gen. Psychiatry*, v. 45, p. 189-192, 1988.
90. MELLOR, C.S. Dermatoglyphics in schizophrenia - part I: qualitative aspects. *B. J. Psychiatry*, v. 114, p. 1387-1397, 1968.
91. MOLDIN, S.O.; Gottesman, II. At issue: genes, experience, and chance in schizophrenia – positioning for the 21st century. *Schizophr Bull.*, v. 23, n. 4, p. 547-561, 1997.

92. MURPHY, K.C.; Owen, MJ. Schizophrenia, CATCH 22 and FISCH. *B. J. Psychiatry*, v. 168, p. 397-398, 1996.
93. MYHRMAN, A. et al. Unwantedness of a pregnancy and schizophrenia in the child. *B. J. Psychiatry*, v. 169, p. 637-640, 1996.
94. NELSON, M. Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging. *Arch. Gen. Psychiatry*, v. 55, p. 433-440, 1998.
95. NEWELL-MORRIS, L.L. et al. Prenatal psychological stress, dermatoglyphic asymmetry and pregnancy outcome in the pigtailed macaque (*macaca nemestrina*). *Biol Neonate*, v. 56, p. 61-75, 1989.
96. NYLANDER, P.P.S. Fingerprints and the dermination of zygoty in twins. *Am. J. Psychiatry Anthropol.*, v. 35, p. 101-108, 1971.
97. O'CALLAGHAN, E. et al. Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A₂ Influenza epidemic. *Lancet*, v. 337, n. 25, p. 1248-1250, 1991.
98. OLNEY, J.W.; Farber, NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, v. 52, p. 998-1007, 1995.
99. PAKKENBERG, B. Post-mortem study of chronic schizophrenic brains. *B. J. Psychiatry*, v. 151, p. 744-752, 1987.
100. PATTERSON, P.H. Neuronal growth and differentiation factors and synaptic plasticity. In: *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. BLOOM, F.E.; KUPFER, D.J. New York: Raven Press, 1995, cap. 55, p. 619-629.
101. POWCHIK, P. et al. Postmortem studies in schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, v. 24, n. 3, p. 325-341, 1998.
102. PURVIS-SMITH, G.S. et al. Dermatoglyphic defects and rubella teratogenesis. *JAMA*, v. 209, n. 12, 1969.

103. PURVIS-SMITH, S.G.; MENSER, M.A. Genetic and environmental influences on digital dermatoglyphics in congenital rubella. *Pediatr. Res.*, v. 7, p. 215-219, 1973.
104. QAZI, Q.H. et al. Dermatoglyphic abnormalities in the fetal alcohol syndrome. *Teratology*, v. 21, p. 157-160, 1980.
105. RAKIC, P. Defects of neuronal migration and the pathogenesis of cortical malformations. *Prog. Brain Res.*, v. 73, p. 15-37, 1988.
106. REED, T. et al. Genetic analysis of dermatoglyphic patterns in twins. *Hum. Hered.*, v. 25, p. 263-275, 1975.
107. REVELEY, A.M.; MURRAY, R.M. Cerebral ventricular enlargement in non-genetic schizophrenia: a controlled twin study. *B. J. Psychiatry*, v. 144, p. 89-93, 1984.
108. ROSE, R.J. et al. Asymmetry of a-b ridge count and behavioral discordance of monozygotic twins. *Behav. Genet.*, v. 17, n. 2, p. 125-140, 1987.
109. ROSS, B.M. et al. Increased phospholipid breakdown in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, v. 54, p. 487-494, 1997.
110. ROTH, M. et al. Commentaries on "audible thoughts" and "speech defect". *B. J. Psychiatry*, v. 168, p. 536-539, 1996.
111. SELEMON, L. et al. Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex. *Arch. Gen. Psychiatry*, v. 52, p. 805-818, 1995.
112. SHAM, P.C. et al. Schizophrenia following prenatal exposure to Influenza epidemics between 1939 and 1960. *B. J. Psychiatry*, v. 160, p. 461-466, 1992.
113. STEVENS, J. Anatomy of schizophrenia revisited. *Schizophr. Bull.*, v. 23, n. 3, p. 366-383, 1997.

114. STEVENSON, R.E.; HALL, J.G. Terminology. In: STEVENSON, R.E.; HALL, J.G.; GOODMAN, R.M. (Eds.). *Human malformations and related anomalies*. Oxford:Oxford University Press, 1993, cap. 2, p. 21-30.
115. SUDDATH, R.L. et al. Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N. Engl. J. Med.*, v. 322, n. 12, p. 789-794, 1990.
116. SUSSER, E. et al. Schizophrenia after prenatal exposure to the dutch hunger winter of 1944-1945. *Arch. Gen. Psychiatry*, v. 49, p. 983-988, 1992.
117. SUSSER, E. et al. Schizophrenia after prenatal famine. *Arch. Gen. Psychiatry*, v. 53, p. 25-31, 1996.
118. TAKEI, N. et al. Prenatal exposure to influenza and increased cerebrospinal fluid spaces in schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, v. 2, n. 3, p. 521-534, 1996.
119. TAMMINGA, C.A. Schizophrenia and glutamatergic transmission. *Crit. Rev. Neurobiol.*, v. 12, p. 21-36, 1998.
120. TAYLOR, M.A. *The neuropsychiatric guide to modern everyday psychiatry*. New York: The Free Press, 1993.
121. TILLNER, I.; MAJEWSKI, F. Furrows and dermal ridgers of the hand in patients with alcohol embryopathy. *Hum. Genet.*, v. 42, p. 307-314, 1978.
122. TORREY, E.F. Are we overstimating the genetics contribution to schizophrenia? *Shizophr. Bull.*, v. 13, n. 2, p. 159-170, 1992.
123. TORREY, E.F.; RAWLINGS, RR. Fluctuations in schizophrenic births by year. *B. J. Psychiatry*, v. 169, p. 772-775, 1996.
124. TURNER, S.W. et al. Computerized tomographic scan changes in early schizophrenia-preliminary findings. *Psychol. Med.*, v. 16, p. 219-225, 1986.

125. van HORN, J. et al. Ventricular enlargement in schizophrenia. a metanalysis of studies of the ventricular brain-ratio. *B. J. Psychiatry*, v. 160, p. 687-697, 1992.
126. van OS, J.V. et al. Increased intracerebral cerebrospinal fluid spaces predict unemployment and negative symptoms in psychotic illness. *B. J. Psychiatry*, v. 166, p. 750-758, 1995.
127. VARMA, S.L. et al. Dermatoglyphic patterns in schizophrenic patients. *Acta Psychiatr. Scand*, v. 91, p. 213-215, 1995.
128. VITA, A. et al. Brain morphology in schizophrenia: a 2- to 5-year CT scan follow-up study. *Acta Psychiatr. Scand*, v. 78, p. 618-621, 1988.
129. VITA, A. et al. A reconsideration of the relationship between cerebral structural abnormalities and family history of schizophrenia. *Psychiat. Res.*, v. 53, p. 41-55, 1994.
130. von ZERSSEN, D. et al. Care strategies for schizophrenic patients in a transcultural comparison. *Compr. Psychiatry*, v. 31, n. 5, p. 398-408, 1990.
131. WAKITA, Y. et al. Multivariate analysis of dermatoglyphics of severe mental retardates: an application of the constellation graphical method for discriminant analysis. *Acta Med. Okayama*, v. 42, n. 3, p. 153-168, 1988.
132. WALDROP, M.F. et al. Minor physical anomalies and behavior in preschool children. *Children Dev.*, cap. 39, p. 391-400, 1968.
133. WALKER, E.F. et al. Neuromotor precursor of schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, v. 20, n. 3, p. 441-451, 1994.
134. WEINBERGER, D. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, v. 44, p. 660-669, 1987.

135. WILBER, E. et al. Dermatoglyphic asymmetry in fetal alcohol syndrome. *Biol. Neonate*, v. 64, p. 1-6, 1993.
136. WRIGHT, H.T. et al. Unusual dermatoglyphic findings associated with cytomegalic inclusion disease of infancy - a first report and practical review. *Calif. Med.*, v. 116, p. 14-20, 1972.
137. WRIGHT, P.; Murray, RM. Schizophrenia: prenatal influenza and autoimmunity. *Ann. Med.*, v. 25, p. 497-502, 1993.
138. WRIGHT, T. et al. Maternal influenza, obstetric complications, and schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, v. 152, p. 1714-1720, 1995.

ANEXO 1

Nº QUEST. _____

Ambulatório de Esquizofrenia
Serviço de Psiquiatria do HCPA
Estudo de Marcadores Fenotípicos e sua Correlação com Gravidade da Doença em Esquizofrenia

PROTOCOLO TESEIdentificação:

-Nome: _____
 -Idade: _____
 -Nascimento(d/m/a): ____/____/____
 -Sexo: _____
 -Naturalidade: _____
 -Endereço: _____ n°: _____
 Cidade : _____ Estado : _____ CEP: _____
 -Telefone: _____
 -Nº prontuário: _____

História da doença:

- Idade de início: ____ anos
 - Nº de internações: _____
 - Medicções utilizadas: _____

Dados sobre as condições de gestação e parto: (1=sim ;2=não)
 asfixia (), fórceps (), TP prematuro (), eclâmpsia ()
 uso de antiinflamatórios não esteróides durante a gestação ()
 história de virose definida durante as 24 primeiras semanas de gestação ()

Dados de história neurodesenvolvimental do primeiro ano de vida :
 (retardo; crises convulsivas; datas de: riso social, firmar cabeça, sentar, caminhar e falar)

História familiar de doença psiquiátrica (parentesco e diagnóstico provável):

Diagnóstico conforme critérios DSM-IV :

Escore escala WECHSLER:

(escore total ____, QI verbal ____, QI de execução ____)

QI Total : Superior (120 - 129); médio superior (110 - 119); médio (90 - 109); médio inferior (80 - 89); limítrofe (70 - 79); retardo mental (abaixo de 69).

Padrão de dermatóglifos:

-número de linhas _____
 totais direita _____ esquerda _____
 a-b dta. _____ a-b esq. _____
 -padrão de simetria _____

ANEXO 2

FLUXOGRAMA DE MARCADORES FENOTÍPICOS QUE ESTIMAM IDADE GESTACIONAL

Padrões dérmicos

número de linhas digitais

contagem das linhas a-b palmares

ângulo ATD (até adolescência)

semanas	8	12	16	20
meses	2	3	4	5

1) Identificação de marcadores fenotípicos entre sexta e décima semana de gestação: assimetria e padrões dérmicos

se negativo

2) Identificação de marcadores fenotípicos entre décima e décima terceira semana de gestação- contagem absoluta de linhas digitais e assimetria

se negativo

3) Identificação de marcadores fenotípicos de décima terceira e décima quinta semana de gestação- assimetria na contagem de linhas a-b palmares

se negativo

4) Identificação de marcadores fenotípicos acima da décima quinta semana de gestação - diferenças no ângulo ATD

este ângulo relaciona comprimento versus espessura da mão

influenciado pelo crescimento do indivíduo até adolescência

ANEXO 3

ESCALA WALDROP: PERCENTAGEM DE PACIENTES COM ANOMALIAS (adaptada)

CABEÇA

Dois ou mais redemoinhos

Microcefalia

OLHOS

Distância interductal interna

ORELHAS

Implantação baixa de orelhas

Lobos aderidos

BOCA

Palato ogival

* Média de circunferência da cabeça: - nos homens = 57.63cm, DP = 2.16; - nas mulheres = 55.03cm, DP = 1,19

* Média de distância interductal: - nos homens = 3.07cm, DP = 0.32; - nas mulheres = 2.97cm, DP = 0.32

Cf. WALDROP, P. and Bell, in "Child Development", 1968, 39, 391-400

ANEXO 4

ESCALA WALDROP: PERCENTAGEM DE PACIENTES COM ANOMALIAS	
CABEÇA	
Cabelo muito fino	
Cabelo fino	
Dois ou mais redemoinhos	
Macrocefalia	
Microcefalia	
OLHOS	
Epicanto coberto completamente	
Epicanto coberto parcialmente	
Grande distância interductal	
Pequena distância interductal	
ORELHAS	
Implantação baixa de orelhas	
Lobos aderidos	
Orelha mal formada	
Orelha assimétrica	
Orelha mole e dobrada	
BOCA	
Palato alto:	
- plano estreito	
Língua com rugas	
Língua enrugada ou lisa	
MÃOS	
Quinto dedo curvado:	
- marcadamente	
- levemente	
Linha palmar única	
PÉS	
Terceiro dedo:	
- maior que o segundo	
- igual ao segundo	
Sindactilia	
Fenda entre o 1º e 2º dedos	
Média de circunferência da cabeça: - nos homens = 57.63cm, DP = 2.16; - nas mulheres = 55.03cm, DP = 1,19	
Média de distância interductal: - nos homens = 3.07cm, DP = 0.32; - nas mulheres = 2.97cm, DP = 0.32	
Cf. WALDROP, P. and Bell, in "Child Development", 1968, 39, 391-400	

ANEXO 5

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica
Serviço de Psiquiatria - Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Ambulatório de Esquizofrenia

Eu, _____, declaro ter conhecimento a respeito da pesquisa que se está desenvolvendo nesta Instituição à respeito de "Marcadores Fenotípicos relacionados com a Esquizofrenia" e de suas finalidades, com a qual colaboro voluntariamente, através do preenchimento de um protocolo, cuja origem das informações será mantida ao abrigo do sigilo médico. Fui também informado(a) sobre a inexistência de qualquer risco para a minha saúde bem como de que serão analisados meus dermatóglifos digitais e linhas das mãos, colhidos mediante método de impressão a tinta. Consinto com a verificação de minhas medidas antropométricas (distância interductal interna; perímetro cefálico; análises do palato anterior, da implantação e aderência auricular externa e da quantificação de redemoinhos no couro cabeludo).

Porto Alegre, ___ / ___ / 19__

DE ACORDO:

a. _____
(paciente)

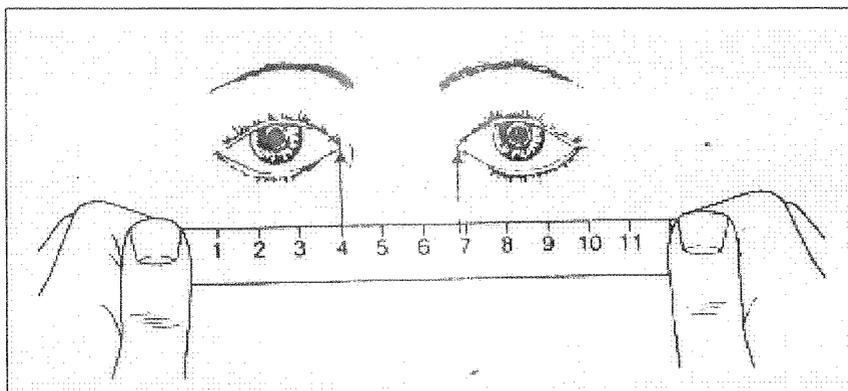
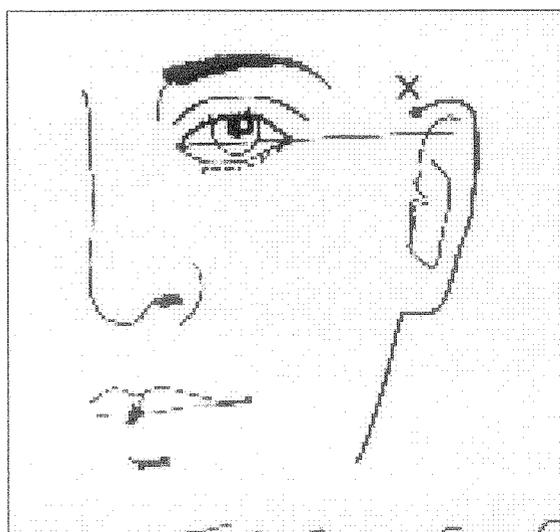
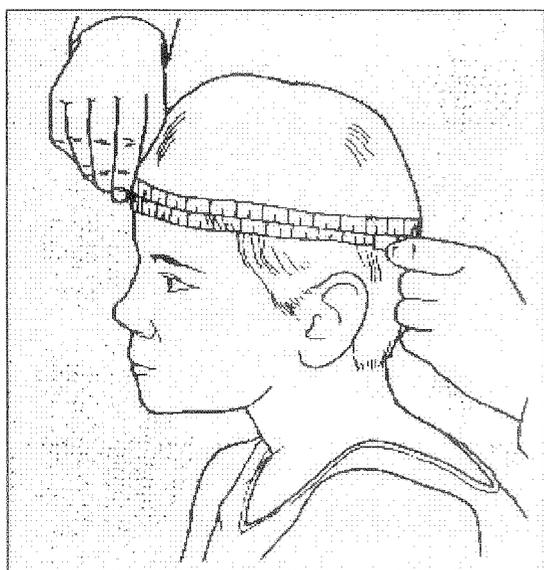
a. _____
(responsável pelo paciente)

a. _____
(controle)

a. Dra. Maria Inês Rodrigues Lobato
(responsável pela pesquisa)

ANEXO 6

Figura 1. Anomalias Físicas menores



ANEXO 7

Figura 2 - Dermatóglicos

