

## **Cancro e Esquizofrenia: uma Reflexão Pessoal\***

(\*Este artigo baseia-se numa apresentação efetuada no âmbito de um estágio opcional do internato de Psiquiatria no Serviço de Psico-Oncologia do Instituto Português de Oncologia do Porto, no qual o interno teve como orientadores de estágio a Dra. Assunção Tavares, Dra. Susana Sousa de Almeida e o Dr. Adoindo Pimentel;)

Filipe Arantes-Gonçalves<sup>1</sup>

### **Resumo**

Neste trabalho o autor propõe-se fazer uma reflexão pessoal sobre as relações entre Cancro e Esquizofrenia. Para tal, aborda as dificuldades clínicas do diagnóstico de Cancro nestes doentes, para depois descrever possíveis relações entre Cancro e Esquizofrenia tendo em conta o papel dos fármacos antipsicóticos, a Apoptose e o gene p53.

Por último, é feita uma discussão em relação às metodologias de investigação neste assunto, bem como uma conclusão que procura enquadrar do ponto de vista clínico a relevância desta questão.

Palavras-Chave: Cancro; Esquizofrenia; Anti-Psicóticos; Apoptose; gene p53;

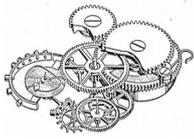
### **Abstract**

In this article the author works on a personal viewpoint concerning the relation between Cancer and Schizophrenia. For that purpose, addresses the clinical challenge of diagnosis of Cancer in these patients. Secondly, describes possible relations between Cancer and Schizophrenia regarding the role of Antipsychotics, Apoptosis and p53 gene.

Lastly, the research methods in this field are discussed, as well as a conclusion is pointed out about the clinical significance of this subject.

Key-Words: Cancer; Schizophrenia; Anti-Psychotics; Apoptosis; p53 gene;

<sup>1</sup> Médico Psiquiatra na Clínica de Saúde Mental do Porto; Vice-Presidente da Zona Centro e Coimbra da Sociedade Portuguesa de Psicossomática



Texto em colunas Arial Narrow Tamanho. 10

Sub-títulos tamanho 11 em negrito

## **Prestação de Cuidados aos Doentes com Esquizofrenia e Cancro**

Os especialistas em Psiquiatria e Saúde Mental apesar de acompanharem os doentes com Esquizofrenia durante muitos anos, frequentemente não se sentem confortáveis na avaliação da sua saúde física bem como na articulação com os médicos de outras especialidades. Por outro lado, os médicos oncologistas poderão apresentar dificuldades na comunicação com estes doentes devido ao estigma que a doença acarreta (Holland, JC. Breitbart, WS. Jacobsen, PB. Lederberg, MS. Loscalzo, MJ. McCorkle, R, 2010).

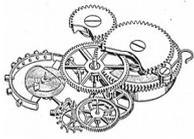
Os doentes com Esquizofrenia podem apresentar uma grande variedade de sintomas que podem dificultar o diagnóstico de cancro. Como exemplos temos os sintomas positivos (delírios somáticos, alucinações cinestésicas, discurso desorganizado), os sintomas negativos (apatia, isolamento, embotamento e incongruência afectiva) (Craun, 1997). Por outro lado, alguns estudos têm sugerido uma elevada tolerância à dor por parte destes doentes, o que poderá atrasar o diagnóstico de doenças somáticas como o cancro (Singh, 2006). Noutros casos, são os próprios doentes que negam as suas patologias psiquiátrica e somática mesmo na presença de sinais evidentes de ambas (Inagaki, 2006). Como exemplo, podemos citar o caso dos doentes com Esquizofrenia gravemente doentes e com deterioração cognitiva que negam a presença do seu cancro de pele, mesmo na presença de extensas lesões cutâneas (Kunkel, 1997).

Os doentes com Esquizofrenia apresentam uma esperança média de vida cerca de quinze anos mais curta que a população geral, o que tem sido atribuído à mortalidade por suicídio bem como inúmeros factores de risco tais como consumo de substâncias (tabaco, álcool, drogas ilícitas), sedentarismo, erros na dieta alimentar e

fraca adesão a tratamentos crónicos (Dickerson, 2006). Por último, os doentes com Esquizofrenia apresentam uma pior adesão a estratégias de prevenção e detecção precoce de cancro, como são os casos de exames ginecológicos e mamografias (Lindamer, 2003).

## **Cancro e Esquizofrenia: uma relação paradoxal?**

Existe controvérsia quanto à incidência de cancro nos doentes com Esquizofrenia, pelo que esta foi simultaneamente sugerida como sendo superior, inferior e semelhante à população geral (Barak, 2005). Um estudo longitudinal (1957-1984) dianamarquês sugeriu uma incidência diminuída de cancro respiratório, da próstata e da bexiga em doentes do género masculino (Mortensen, 1989). Em relação ao cancro respiratório, os autores avançam a hipótese de esta diminuição estar relacionada com a proibição de hábitos tabágicos em internamentos de Psiquiatria (Mortensen, 1989). Curiosamente, foi sugerido que os doentes com Esquizofrenia apresentam hábitos tabágicos muito superiores aos da população geral (Hogdson, 2010). Deste modo, seria de esperar uma maior incidência de cancro respiratório nestes doentes. Relativamente aos cancros da próstata e da bexiga desconhecem-se possíveis explicações para uma incidência diminuída. No caso do cancro da próstata, seria de esperar uma incidência aumentada, tendo em conta o efeito lateral de hiperprolactinémia de alguns anti-psicóticos. Nas doentes com Esquizofrenia sugeriu-se uma incidência de cancro sobreponível à da população geral, embora com ligeiro aumento da incidência de cancro de pâncreas e da mama, e com ligeira diminuição de cancro uterino (Mortensen, 1989). Em relação a este último cancro, foi avançada a hipótese de esta diminuição de incidência estar relacionada com reduzida actividade sexual nas doentes com Esquizofrenia (Rotkin, 1973). Relativamente ao cancro da mama, foi colocada a hipótese de este



aumento estar relacionado com a hiperprolactinémia provocada por alguns anti-psicóticos bem como pela baixa prevalência de gravidezes nestas doentes (Mortensen, 1989).

Num estudo longitudinal de cerca de onze anos de duração que avaliou a mortalidade em doentes com Esquizofrenia, foi sugerido que os vários tipos de cancro constituíssem a segunda causa de morte nestes doentes, com o suicídio em primeiro lugar e as doenças cardiovasculares em terceiro (Tran, 2009). Nos doentes do género masculino o cancro mais frequente foi o do pulmão, enquanto nas mulheres o mais prevalente foi o da mama (Tran, 2009).

Vários estudos apontam para a possibilidade de a Esquizofrenia constituir-se como um factor protector para o aparecimento de cancros (Hogdson, 2010). A este propósito, um estudo encontrou risco de cancro diminuído em familiares em primeiro grau dos doentes com Esquizofrenia, o que poderá sugerir um factor de protecção genética (Lichtermann, 2001). Outros autores têm sugerido que os doentes com Esquizofrenia, provavelmente, não vivem um número de anos suficiente para estarem em risco aumentado de desenvolver cancro, tendo em conta que as doenças neoplásicas são doenças que tendencialmente aparecem em idades mais avançadas (Kirkpatrick, 2008).

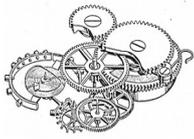
### **O papel dos Anti-psicóticos no Risco de Cancro**

Foi sugerido que as fenotiazinas parecem apresentar propriedades anti-proliferativas em células tumorais in vitro (Nordenberg, 1999). Estes resultados também foram encontrados em modelos animais (Pamucku, 1971). Pelo contrário, tem sido sugerido um aumento de risco de cancro da mama em doentes com Esquizofrenia do género feminino (Dalton, 2006). Por outro lado, um estudo longitudinal (1989-2002) que avaliou a incidência de cancro em doentes medicados com anti-psicóticos,

sugeriu uma diminuição para os cancros do cólon, recto e prostata, a qual foi observada em doentes com e sem Esquizofrenia, o que poderá indicar um possível efeito anti-neoplásico destes medicamentos (Dalton, 2006). Outros estudos, apontam para a possibilidade de anti-psicóticos como o Pimozide e a Tioridazina terem propriedades anti-proliferativas através do bloqueio da síntese de colesterol e lipídios nas células tumorais (Strobl, 1992). Contudo, um estudo mais recente sugeriu que a medicação anti-psicótica em doses terapêuticas não apresenta efeitos anti-tumorais (Catts, 2007). Um outro possível mecanismo, seria a potencial acção dos anti-psicóticos no aumento das células imunes "Natural-Killer", as quais são responsáveis pela destruição das células tumorais (McDaniel, 1990).

### **A Apoptose**

A Apoptose ou morte celular programada é um processo biológico que tem por objectivo a morte das células sem deixar resposta inflamatória (Arantes-Gonçalves, 2004). Ocorre em todas as células nucleadas como resposta a estímulos fisiológicos e patológicos (Evan, 1998). Em relação à sua importância fisiológica, podemos destacar o seu papel durante a embriogénese e morfogénese, na destruição de células superabundantes e desnecessárias, e o controle do tamanho dos tecidos (Fesik, 2000). Na sua componente patológica, podemos referir que apoptose em excesso poderá contribuir para doenças degenerativas e imuno-deficiência, enquanto que apoptose em defeito poderá facilitar processos de carcinogénese e auto-imunidade (Dixon, 1997). Na sua execução, a morte programada das células pode seguir uma de três vias: via dos receptores de morte, via mitocondrial e via do stress citotóxico (Green, 1998).



## Esquizofrenia, Apoptose e Cancro

As teorias mais recentes apontam para a possibilidade de um aumento da Apoptose provocar perturbações do neurodesenvolvimento e protecção contra neoplasias no caso das Esquizofrenias (Barak, 2005). A este nível, foi proposta a hipótese de um polimorfismo específico do gene supressor tumoral p53 que regula a Apoptose e que 'foi encontrado em doentes com Esquizofrenia, ser responsável por uma reduzida vulnerabilidade ao cancro, em particular do pulmão (Park, 2004). O p53 é um gene supressor tumoral que é apelidado de "guardião do genoma humano", uma vez que tem a função de manter a estabilidade do genoma e da Apoptose (Catts, 2000). Na presença de factores de stress celular (hipóxia e proteínas virais) o p53 passa do estado inactivo para o estado activo e aumenta a taxa de Apoptose das células que contêm Ácido Desoxirribonucleico (ADN) danificado e que são pré-cancerígenas, protegendo assim, o desenvolvimento do cancro (Ni, 2005). Também foi investigado que o aumento da expressão do gene p53 numa fase precoce de desenvolvimento pode causar lesão neuronal, a qual desencadearia Apoptose potencialmente capaz de explicar as anomalias neuromotoras encontradas nas Esquizofrenias (Ni, 2005). Deste modo, coloca-se a hipótese de um determinado polimorfismo do gene p53 se expressar em grandes quantidades na Esquizofrenia, o que teria efeito protector em relação ao cancro, nomeadamente o do pulmão, apesar dos elevados hábitos tabágicos destes doentes (Chiu, 2001). Esta hipótese foi reforçada numa amostra chinesa (Yang, 2004) mas não confirmada noutro estudo (Chiu, 2001).

## Discussão

Tal como já vem sendo habitual, os estudos sobre a Esquizofrenia apresentam muitos resultados contraditórios, sem se estabelecer bases sólidas e

consensuais acerca de inúmeras hipóteses de associação e causalidade. A este propósito, há a referir a grande heterogeneidade fenotípica deste grupo de doenças. Seria interessante, dividir os tamanhos amostrais em vários subtipos de Esquizofrenia (Paranóide, Hebefrénica, Catatónica e Simples) que, como é sabido, apresentam curso e prognóstico bem diversos entre si. No entanto, tal facto, teria o inconveniente de limitar os tamanhos amostrais, o que poderia, por sua vez, ter repercussões a nível estatístico (diminuição da precisão).

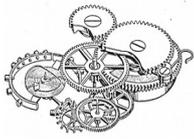
Por outro lado, outra questão também pertinente tem a ver com o factor confundidor da medicação anti-psicótica. De facto, é muito difícil e eticamente insustentável, realizar estudos em doentes com Esquizofrenia livres de medicação psiquiátrica. Deste modo, ficamos sem compreender se as hipóteses que estudamos se relacionam mais com a doença em si mesma ou com a medicação concomitante.

Em relação aos estudos de mortalidade há a referir a escassez de estudos que procurem esclarecer o papel do tipo histológico do tumor. Seria interessante compreender se os doentes com Esquizofrenia apresentam tipos histológicos mais agressivos e relacionar este dado com a mortalidade.

## Conclusão

O presente artigo coloca em destaque a importância que os psiquiatras idealmente deveriam dar à saúde física dos doentes com Esquizofrenia. Seria importante que os psiquiatras encorajassem os seus doentes com Esquizofrenia a fazerem rastreio das doenças oncológicas bem como corrigir alguns factores de risco para estas doenças.

Apesar de existir a hipótese de a incidência de cancro na Esquizofrenia poder ser inferior à da população geral, este facto não deverá fazer com que a atenção dos



psiquiatras para a possibilidade de doenças oncológicas seja menor.

## Bibliografia

Arantes-Gonçalves, F. Soares-Fortunato, JM. A Apoptose. Revista da Faculdade de Medicina de Lisboa. Série III. 2004; 9 (1): 13-18

Barak, Y. Achiron, A. Mandel, M. Mirecki, L. Aizenberg, D. Reduced Cancer Incidence among Patients with Schizophrenia. Cancer. 2005; 104: 2817-2821

Catts, VS. Catts, SV. Apoptosis and Schizophrenia: is the tumour suppressor gene, p53, a candidate susceptibility gene? Schizophr Res. 2000. 41: 405-15.

Catts, VS. Wiklund, ED. Catts, SV. Lutze-mann, LH. No in-vitro anti-cancer effect of antipsychotic drugs at doses used in the psychiatric clinic. Schizophr Bull. 2007. 33: 230.

Chiu, HJ. Wang, YC. Chen, JY. Hong, CJ. Tsai, SJ. Association study of the p53-gene Pro72Arg polymorphism in schizophrenia. Psychiatry Res. 2001. 105 (3): 279-83.

Craun, MJ. Watkins, M. Hefty, A. Hospice care of the psychotic patient. Am J Hosp Palliat Care. 1997; 14 (4): 205-208

Dalton, SO. Laursen, TM. Mellekjaer, L. et al. Risk for cancer in parents of patients with schizophrenia. American Journal of Psychiatry. 161: 903-908.

Dickerson, FB. Brown, CH. Daumit, GL. et al. Health status of individuals with serious mental illness. Schizophr

Bull. 2006; 32: 584-589

Dixon, SC. Soriano, BJ. Lush, RM. Borner, MM. Figg, DW. Apoptosis: Its role in the development of malignancies and its potential as a Novel Therapeutic Target. Ann of Pharmacoth. 1997. 31: 76-82

Evan, G. Littlewood, T. A Matter of life and cell death. Science. 1998; 281: 1317-1321.

Fesik, SW. Insights into programmed cell death through structural biology. Cell. 2000. 103: 273-282.

Green, DR. Apoptotic Pathways: the roads to ruin. Cell. 1998; 94: 695-698.

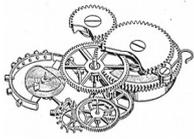
Hogdson, R. Wildgust, HJ. Bushe, CJ. Cancer and Schizophrenia: is there a paradox? J Psychopharmacology. 2010. 24 (4): 51-60.

Holland, JC. Breitbart, WS. Jacobsen, PB. Lederberg, MS. Loscalzo, MJ. McCorkle, R. Psycho-Oncology. 2010, second edition. Oxford University Press.

Inagaki, T. Yasukawa, R. Okasaki, S, et al. Factors disturbing treatment for cancer in patients with schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci. 2006; 60: 327-331.

Kirkpatrick, B. Messias, E. Harvey, PD. Fernandez-Egea, E. Bowie, CR. Is Schizophrenia a syndrome of accelerated aging. Schizophr Bull. 2008. 34: 1024-1032.

Kunkel, EJS. Woods, CM. Rodgers, C. Myers, RE. Consultations for 'maladaptive denial of illness' in patients with cancer: psychiatric disorders that result in noncompliance. Psychooncology. 1997; 6: 139-149



Lichtermann, D. Ekelund, J. Pukkala, E. et al. Incidence of cancer among persons with schizophrenia and their relatives. *Archives of General Psychiatry*. 2001. 58: 573-578.

Lindamer, LA. Buse, DC. Auslander, L, et al. A comparison of gynecological variables and service use among older women with and without schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2003; 54: 902-904

McDaniel, JS. Could natural killer cell activity be linked with to the reduced incidence of cancer in schizophrenic patients? *J Epidemiol Community Health*. 1990. 44 (2): 174.

Mortensen, PB. The incidence of cancer in schizophrenic patients. *Journal of epidemiology and Community Health*. 1989. 43: 43-47.

Ni, X. Trakalo, J. Valente, J. Azevedo, MH. Pato, M. Pato, CN et al. Human p53 gene and schizophrenia: case control and family studies. *Neurosci Lett*. 2005. 18: 173-8

Pamucku, AM. Wattenberg, LW. Price, JM. Bryan, GT. Phenothiazine inhibition of intestinal and urinary bladder tumours induced in rats by bracken fern. *J Natl Cancer Inst*. 1971. 47: 155-9.

Park, JK. Lee, HJ. Kim, JW. et al. Differences in p53 gene polymorphisms between korean schizophrenia and lung cancer patients, *Schizophr Res*. 2004. 67: 71-74

Rotkin, ID. Comparison review of key epidemiological studies in cervical cancer related to current searchers for transmissible agents. *Cancer Res*. 1973. 33: 1353-67.

Singh, MK, Giles, LL, Nasrallah, HA. Pain insensitivity in schizophrenia: trait or state marker? *J Psychiatr Pract*. 2006; 12 (2): 90-102

Strobl, JS. Peterson, VA. Tamoxifen-resistant human breast cancer cell growth: inhibition by thioridazine, pimozide and the calmodulin antagonist, W-13. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992. 263: 186-193.

Tran, E. Rouillion, F. Loze, JY. Casadebaig, F. Philippe, A. Vitry, F. et al. Cancer mortality in Patients with Schizophrenia. *Cancer*. 2009. 115 (15): 3555-3562.

Yang, Y. Xiao, Z. Chen, W. et al. Tumor suppressor gene TP53 is genetically associated with schizophrenia in the chinese population. *Neurosci Lett*. 2004; 369: 126-131.

