

Receptores da dopamina e esquizofrenia

Alexandra Sousa*, José Soares Fortunato**, Jorge Correia Pinto***

Resumo

As diversas acções fisiológicas da dopamina são mediadas por cinco receptores ligados a proteínas G. Dentro dos receptores dopaminérgicos considera-se a existência de dois grupos: os receptores do tipo D₁ (D₁ e D₅) e os do tipo D₂ (D₂, D₃ e D₄). Os primeiros estão ligados a proteínas G_s e activam a adenil-cícclase, conduzindo ao aumento dos níveis de cAMP, enquanto que os últimos estão associados a proteínas G_p, que inibem esta enzima, e activam também canais de potássio.

Existem diversas variantes de cada receptor resultantes da ocorrência de "splincing" alternativo, da existência de pseudogenes e polimorfismos, dos genes que codificam estas proteínas. Porém, a maior parte destas variantes corresponde a receptores não-funcionais e inactivos.

Os receptores da dopamina no SNC, são difusamente expressos e estão envolvidos no controlo da locomoção, na cognição, nas emoções e afectividade, e na secreção neuroendócrina.

A esquizofrenia é uma patologia psiquiátrica, caracterizada por perturbações do pensamento, da percepção, da actividade social, dos sentimentos e do comportamento motor, que normalmente surge no fim da adolescência ou no início da idade adulta. A dopamina está desde há muito relacionada com esta doença, de tal forma que o tratamento da esquizofrenia passa pelo bloqueio dos receptores tipo D₂. Contudo, os fármacos utilizados estão, por um lado, relacionados com efeitos laterais extremamente desagradáveis, e por outro, nem sempre são eficazes. Daí que seja importante o estudo dos receptores dopaminérgicos e sua farmacologia, para que sejam descobertos fármacos com menos efeitos laterais, e mais eficazes no tratamento desta doença.

Palavras-chave: Esquizofrenia; Dopamina; Receptores dopaminérgicos.

INTRODUÇÃO

A dopamina (DA) é a catecolamina predominante no cérebro dos mamíferos¹, sendo responsável por inúmeras funções como a actividade locomotora e o controlo motor, a cognição, as emoções, o reforço positivo, a ingestão de alimentos e algumas funções endócrinas^{1,2}. Esta catecolamina tem também importantes papéis fora do SNC, onde actua

* Aluna da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

** Regente da Disciplina de Fisiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

*** Assistente da Disciplina de Fisiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

como modulador da função cardiovascular, da libertação de outras catecolaminas, da secreção hormonal, do tónus vascular, da função renal e da motilidade gastrointestinal¹.

O sistema dopaminérgico tem sido alvo de muita investigação e pesquisa ao longo dos últimos 30 anos, uma vez que diversas patologias, nomeadamente a doença de Parkinson^{1,2,3,4}, a esquizofrenia^{1,2,3,4,5,6}, o síndrome de Tourette¹, a coreia de Huntington³ e situações de hiperprolactinemia¹, estão de alguma forma relacionadas com a desregulação da transmissão dopaminérgica. Este sistema compreende três vias neuronais principais: a nigroestriatal, a mesocorticolímbica e a tuberoinfundibular. Pensa-se que a via mesocorticolímbica, composta por neurónios das áreas tegmentar ventral e límbicas, esteja envolvida na estabilidade emocional, contribuindo para a etiologia da esquizofrenia; enquanto que a primeira (constituída por neurónios da substância negra que produzem dopamina e por neurónios do estriado que respondem a este neurotransmissor) e a última (composta por neurónios do hipotálamo que produzem dopamina, posteriormente libertada na circulação porta-hipofisária e transportada para a hipófise onde controla a secreção de prolactina) estão de algum modo relacionadas com a doença de Parkinson, e com a lactação e a fertilidade, respectivamente⁴.

As diferentes acções do sistema dopaminérgico estão dependentes da interacção da dopamina com vários receptores. Em 1978 foram propostos

dois tipos de receptores da dopamina: um tipo estaria ligado à adenilciclase (AC) sendo capaz de estimulá-la e o outro seria independente desta enzima. Em 1979, Keibabian e Calne, chamaram D₁ ao receptor que estimulava a AC e D₂ ao receptor que não estava ligado a esta enzima¹. Avanços tecnológicos, nomeadamente no desenvolvimento do PCR⁷, permitiram, mais recentemente, a identificação de novos receptores, muito semelhantes aos anteriormente descobertos^{1,4,7}.

Considerando a doença de Parkinson resultado da degeneração da via nigroestriatal e a esquizofrenia consequência de uma hiperactividade dos receptores da DA, as investigações neste campo orientaram-se de forma a que, por um lado, fosse possível a activação de receptores da dopamina subestimulados devido à degeneração das células secretoras de dopamina, e por outro, impedir a ligação da dopamina aos seus receptores⁴. Assim, foram desenvolvidos agonistas dos receptores da DA para atenuar a hipocinesia característica da doença de Parkinson^{1,3,4}, e antagonistas destes receptores para o tratamento das alucinações e delírios típicos dos doentes esquizofrénicos^{1,3,4,5,6,8,9,10,11,12}. Porém, uma vez que o bloqueio dos receptores da DA (terapêutica anti-psicótica) pode conduzir a um estado semelhante ao da depleção de DA, e doses elevadas de DA (terapêutica do parkinsonismo) podem provocar psicoses, o tratamento destas duas patologias está inevitavelmente ligado a efeitos laterais indesejáveis^{1,4,6,10-12}. Daí a importância do estudo dos re-

ceptores da DA, seus agonistas e antagonistas, de forma a encontrar um fármaco para o tratamento destas patologias, que não provoque efeitos secundários, responsáveis pela fraca adesão de alguns pacientes à terapêutica.

CLASSIFICAÇÃO DOS RECEPTORES DA DOPAMINA

Os receptores da dopamina foram inicialmente classificados em dois grupos principais – D_1 e D_2 . Actualmente, reconhece-se a existência de cinco receptores dopaminérgicos (D_1 a D_5), os quais se enquadram na classificação original. Os receptores que se assemelham a D_1 – receptores tipo D_1 – englobam os receptores D_1 e D_5 ; enquanto que os receptores tipo D_2 incluem os receptores D_2 , D_3 e D_4 ^{1,3}.

Os receptores tipo D_1 interagem com a proteína G_s , resultando na ac-

tivação da AC e no aumento da concentração dos níveis intracelulares de AMPc; os receptores tipo D_2 interagem com a proteína G_i inibindo a produção de AMPc^{1,4}, se bem que tal não aconteça exactamente desta forma com o receptor D_3 , que parece não estar ligado a proteínas G ^{1,4,7}. Os receptores tipo D_2 são também responsáveis pela activação de canais de potássio¹.

ESTRUTURA DOS RECEPTORES DA DOPAMINA

A análise da estrutura primária de receptores da DA clonados, revelou que eles pertencem à superfamília dos receptores ligados a proteínas G, pois como os membros desta, todos eles apresentam sete domínios transmembranares (TM) e uma elevada conservação na sequência de amino ácidos destas regiões (Fig. 1). Além disso, es-

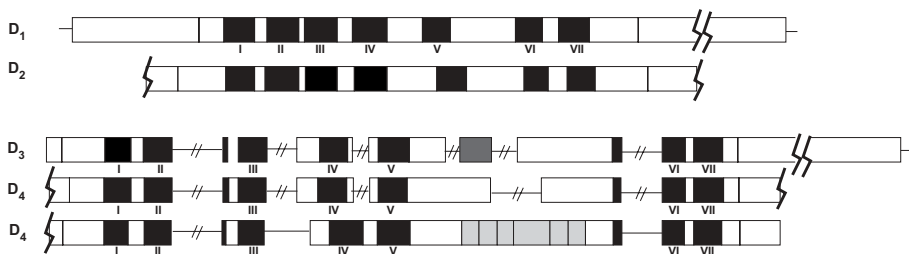


Fig. 1 - Organização genómica dos genes humanos dos receptores da dopamina. // - intrões; ■ - localização dos domínios TM; □ - regiões não traduzidas do mRNA cor-respondente; ■ - exão no gene de D_2 que sofre splicing alternativo originando D_{2s} e D_{2p} ; ■ - as sete unidades de repetição encontradas em alguns genes dos receptores D_4 .

tes receptores apresentam as suas terminações amina e carboxílica, localizadas fora e dentro da célula, respectivamente, o que é comum aos receptores ligados a proteínas G. Os sete domínios TM encontram-se ligados entre si por três ansas peptídicas intracelulares e outras tantas extracelulares^{1,4,7} (Fig. 2).

Apesar destes receptores serem bastantes semelhantes entre si e a outros receptores ligados a proteínas G, verificou-se que existiam diferenças consideráveis entre as duas subfamílias tipo D₁ e tipo D₂, e semelhanças significativas entre os membros do mesmo grupo^{1,7}.

Comparando a sequência de amino ácidos dos receptores D₁ e D₂, verifica-se uma homologia de apenas 24%, principalmente nas regiões transmembranares⁷. Relativamente aos membros da mesma subfamília: os receptores D₁ e D₅ apresentam uma homologia de 80^{1,7} e 50%⁷, relativamente às regiões TM e a toda a cadeia polipeptídica, respectivamente; os receptores tipo D₂ possuem cerca de 125 amino ácidos idênticos (homologia global de ~30%) e são muito semelhantes no tamanho da cadeia polipeptídica, apresentando uma homologia relativa no que diz respeito às regiões TM — 75% entre D₂ e D₃ e 53% entre D₂ e D₄¹.

A terminação amina de cada receptor tem um número similar de amino ácidos em todos os subtipos e apresenta um número variável de locais de N-glicosilação^{1,4,13}.

A terminação carboxílica é sete vezes maior na subfamília tipo D₁ que na

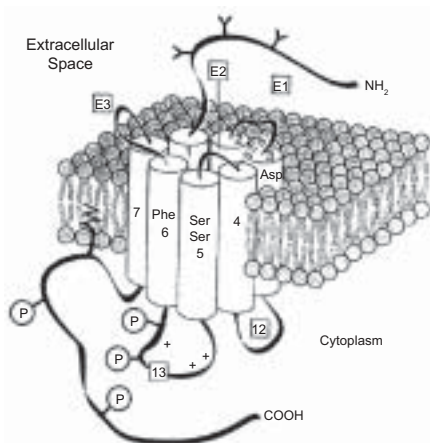


Fig. 2 – Estrutura dos receptores tipo D₁. Os receptores tipo D₂ são caracterizados por uma terminação COOH mais curta e uma terceira ansa intracelular (I3) maior. Locais potenciais de fosforilação estão representados em I3 e no terminal COOH. Locais potenciais de glicosilação estão representados no terminal NH₂. E1-E3: ansas extracelulares; 1-7: domínios transmembranares; I2-I3: ansas intracelulares

tipo D₂, sendo rica em resíduos de serina e treonina. Possui ainda um resíduo conservado de cisteína^{1,4}, responsável pela ligação da cadeia polipeptídica destes receptores à própria membrana^{1,4,7}. Estes receptores apresentam ainda dois resíduos de cisteína nas ansas extracelulares 2 e 3, os quais formam uma ligação dissulfido intramolecular, que estabiliza toda a estrutura proteica do receptor¹.

A terceira ansa intracelular, ao contrário da terminação carboxílica, é maior nos receptores tipo D₂.

Nos receptores D_1 e D_5 esta ansa é similar em tamanho mas diverge em termos de sequência de aminoácidos, enquanto que as ansas citoplasmáticas 1 e 2 são altamente conservadas, de modo que qualquer diferença na biologia destes receptores, está provavelmente relacionada com a terceira ansa citoplasmática e com o terminal-COOH^{1,7}.

Nos receptores D_2 , a terceira ansa citoplasmática é maior e a terminação carboxílica mais pequena, o que parece ser uma característica importante para a sua ligação a proteínas G_i ⁷.

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DOS RECEPTORES DA DOPAMINA

Apesar dos perfis farmacológicos dos receptores tipo D_1 e tipo D_2 serem substancialmente diferentes, ainda não foi descrito um ligando selectivo que permitisse diferenciar completamente cada elemento dentro de cada subfamília^{1,3} (Quadro 1).

A sensibilidade dos receptores D_1 e D_5 para os antagonistas é muito semelhante^{1,3}, apesar destes compostos apresentarem maior afinidade (ligeira) para os primeiros, sendo o (+)-butaclamol o mais discriminativo¹.

Quadro 1 - Perfil farmacológico dos receptores da DA^{1,3,6,12}. Valores de K_i em nM

	Receptores $D1$ -like		Receptores $D2$ -like		
	D_1	D_5	D_2	D_3	D_4
ANTAGONISTAS					
(+)-butaclamol	0,5/5	5/50	0,5/5		5/50
Clorpromazina	~90	~130	3	4	35
Clozapina	~170	~330	~230	~170	21
Haloperidol	~80	~100	1,2	~7	2,3
Nemonapride			0,06	0,3	0,15
Raclopride	18000		1,8	3,5	2400
Remoxipride			~300	~1600	~2800
SCH23390	~0,2	0,3	~1100	~800	~3000
Spiperona	~350	~3500	0,06	0,6	0,08
S-Sulpirida	~45000	77000	~15	~13	1000
R-Sulpirida	~19000	29000	~900	~400	970
AGONISTAS					
Dopamina	500/5000	50/500	50/500	5/50	5/50
Quinpirole	1900		500/5000	5/50	5/50
7-OH-DPAT	~5000		10	~1	650
SKF38393	1	~0,5	~150	~5000	~1000

Relativamente aos agonistas, é difícil obter dados concretos que permitam comparações totalmente correctas, uma vez que os receptores da DA nos tecidos nativos podem apresentar um estado de alta ou de baixa afinidade para o agonista, enquanto que os receptores de células em cultura variam na sua capacidade de apresentar um estado de alta afinidade de acordo com o tipo de células utilizadas³. Porém, a dopamina tem cerca de 10 vezes mais afinidade para o receptor $D_5^{1,3,4}$.

A análise dos perfis farmacológicos das duas isoformas do receptor D_2 , mostrou que não existem compostos capazes de discriminá-las. Relativamente aos receptores D_3 e D_4 , apesar de ambos se ligarem a ligandos selectivos de D_2 com elevada afinidade, eles possuem características farmacológicas distintas¹.

Existem determinados agonistas e antagonistas que permitem diferenciar D_3 de D_2 . A dopamina tem uma afinidade 20 vezes maior para o D_3 do que para o D_2 . Dentro dos agonistas as substâncias mais discriminativas são o quinpirole e a 7-OH-DPAT, com afinidades 100 e 10 vezes maior para o D_3 do que para o D_2 , respectivamente^{1,3}. A maioria dos neurolépticos têm afinidades semelhantes para ambos os receptores, porém o haloperidol e a spiperona apresentam uma afinidade 10 a 20 vezes maior para os receptores D_2 . Existem vários antagonistas com maior afinidade para os D_3 , como é o caso de UH-232, AJ-76, entre outros^{1,4}.

O receptor D_4 apresenta elevada afinidade para a clozapina (um

neuroléptico atípico)^{1,3,4}; por outro lado, o raclopride, o remoxipride e a cloropromazina, apresentam uma afinidade 10 a 20 vezes inferior para este receptor^{1,3}. Apesar de não existir nenhum fármaco altamente selectivo para os receptores D_4 , eles podem ser medidos indirectamente no tecido cerebral, utilizando [3 H]nemonapride e [3 H] raclopride. Uma vez que o primeiro fármaco se liga rapidamente aos três receptores (D_2 , D_3 e D_4), enquanto que o segundo tem uma afinidade muito baixa por D_4 , a diferença nas densidades de ligação aos dois fármacos indicará a densidade dos receptores D_4 ³. Apesar deste método ser bastante utilizado, existem alguns estudos que contestam a sua validade, como é o caso dos trabalhos de Reynolds⁵ e de Seeman e Van Tol¹⁴.

DISTRIBUIÇÃO E FUNÇÕES DOS RECEPTORES DA DOPAMINA NO SNC

Devido à ausência de ligandos específicos para cada subtipo de receptores, a hibridização *in situ* foi o método mais utilizado para estudar a distribuição dos mRNAs dos receptores dopaminérgicos no SNC¹.

Relativamente aos níveis de mRNAs de D_1 e D_2 , estes são elevados no núcleo caudado e putamen, núcleo accumbens e tubérculo olfactivo, e baixos na área septal, no hipotálamo e no córtex^{1,4}. A substância negra, a área tegmentar ventral e o hipocampo, são áreas em que existe grande quantidade de mRNAs de

D₂, mas não de D₁, ocorrendo o contrário na amígdala. Comparativamente com os mRNAs dos receptores D₃, D₄ e D₅, os mRNAs dos D₁ e D₂ são muito mais abundantes⁴.

No Quadro 2 estão indicadas as áreas onde foram detectadas os mRNAs de cada tipo de receptor.

A actividade motora é principalmente regulada pelo estriado ventral através da activação dos receptores D₁, D₂ e D₃. A activação dos auto-receptores D₂ (principalmente receptores D_{2s}¹⁵) provoca a diminuição da quantidade de dopamina libertada, o que diminui a actividade locomotora, enquanto que a activação dos receptores D₂ pós-sinápticos (principalmente D_{2l}¹⁵) aumenta a locomoção. A activação dos D₁ tem pouco ou nenhum efeito na locomoção, mas existe uma interacção sinérgica entre os receptores D₁ e D₂, de tal forma que é essencial a estimulação simultânea dos receptores D₁, para que os agonistas de D₂ sejam capazes de es-

timular ao máximo a locomoção. Os receptores D₃, na sua maioria pós-sinápticos e localizados no núcleo *accumbens*, têm uma acção essencialmente inibitória sobre a locomoção¹. Estes três receptores, estão também envolvidos nos mecanismos de reforço, presentes, por exemplo, nos casos de auto-administração de drogas. No caso particular do consumo de cocaína, verificou-se que os receptores D₂ incentivavam a procura de cocaína, enquanto que os D₁, reduzem a vontade de obter cocaína¹⁶; os D₃, por sua vez inibiam a auto-administração de cocaína em cobaias. Os receptores tipo D₁ e tipo D₂, do hipocampo e do córtex pré-frontal, são também importantes na aprendizagem e memória¹. Por outro lado, o papel dos receptores D₃ e D₄ não está ainda completamente esclarecido; porém, como eles são selectivamente expressos nas regiões límbicas e corticais, relacionadas com o controlo das emoções e cognição, pensa-se que tenham im-

Quadro 2 - Localização dos mRNAs dos receptores da DA^{1,4}

Tipo de receptor	Localização dos mRNAs
D ₁	Estriado > amígdala > tálamo > mesencéfalo > hipotálamo = medula
D ₂	Estriado > mesencéfalo > medula > hipotálamo > hipocampo
D ₃	Tubérculo olfactório – ilhotas de Calleja > > núcleo accumbens = hipotálamo > estriado > substância negra
D ₄	Medula = amígdala > cérebro médio = córtex frontal > > estriado > tubérculo olfactório > hipocampo
D ₅	Hipocampo – hipotálamo – núcleo mamilar lateral do hipotálamo e núcleo parafascicular do tálamo (níveis muito baixos)

portante papel nestas funções e que estejam de algum modo relacionados com determinadas patologias, nomeadamente, a esquizofrenia^{1,4}. O receptor D₅ está possivelmente envolvido em mecanismos relacionados com a afectividade e a dor, e ainda com funções neuroendócrinas⁴, provavelmente através da interacção com receptores GABA_A¹⁷. Os receptores tipo D₂ são também capazes de estimularem a mitogénese e a acidificação extracelular em sistemas recombinantes¹⁸.

ESQUIZOFRENIA

A esquizofrenia não é considerada uma doença única, mas sim um grupo de doenças heterogéneas do ponto de vista fenomenológico e etiológico¹⁰. Descrita nos finais do século XIX, pelo psiquiatra alemão E. Kraepelin¹¹, a esquizofrenia caracteriza-se por perturbações do pensamento, da percepção (na forma de alucinações auditivas e visuais), da actividade social, dos sentimentos (com fragilidade emocional e incongruência entre afecto, pensamento e acção), da volição e comportamento motor (apresentando rigidez muscular e agitação ou imobilidade)^{10,11,12}. Esta doença costuma surgir no final da adolescência ou no início da idade adulta, de forma repentina ou gradual^{10,12}, e neste caso progredindo desde um isolamento social e distorções perceptivas a um estado crónico de delírios e alucinações.

Os pacientes esquizofrénicos podem apresentar sintomas positivos (alucinações, delírios, linguagem de-

sorganizada, e sentimentos incongruentes) ou negativos (afastamento do meio social, isolamento, perda da volição, depressão). Estes últimos predominam em 30% da população esquizofrénica e estão associados a um prognóstico a longo prazo pouco animador e a uma resposta deficiente aos medicamentos^{6,10,12}. De acordo com o predomínio de um ou outro sintoma, a esquizofrenia pode ser classificada em diferentes tipos: *Residual* – apenas estão presentes sintomas negativos, sendo, por isso, o tipo mais difícil de diagnosticar; o quadro progride durante anos, levando lentamente à destruição da personalidade. Na sua fase inicial, os indivíduos afectados demonstram indiferença para com familiares e amigos, negligenciam as suas obrigações sociais e apresentam uma amabilidade superficial para com estranhos; *Desorganizada* – caracteriza-se pela incoerência do pensamento, sentimentos e comportamento. Estão presentes os sintomas negativos; a capacidade de concentração está muito debilitada e estes indivíduos sentem-se atraídos por ideias pseudocientíficas ou pseudofilosóficas e consideram-se capazes de realizar grandes descobertas e invenções, sem que para isso façam alguma coisa; *Catatónica* – os doentes exibem profundas alterações da actividade motora (estados de rigidez, excitação, posturas bizarras ou imobilidade transitória que pode demorar minutos ou horas, e que podem surgir acompanhados de medos e alucinações), negativismo e ecolalia ou ecopraxia; *Paranóide* – caracterizada por delírios e alucinações, ansiedade

e violência; é o tipo mais homogêneo e menos variável; *Indiferenciada* – com sintomas que não podem ser classificados nas categorias anteriores ou quando preenchem simultaneamente os critérios para mais de um tipo^{10,11}.

O diagnóstico de esquizofrenia é um diagnóstico de exclusão, um vez que nenhum dos sintomas clínicos é patognômico^{10,11}, e os testes bioquímicos, neuro-radiológicos, fisiológicos e psicológicos relacionados, não possuem a sensibilidade e a especificidade necessárias para um diagnóstico decisivo¹¹. Desta forma, para estabelecer um diagnóstico de esquizofrenia, o indivíduo deverá apresentar uma disfunção significativa nas áreas social e ocupacional e ter pelo menos seis meses de duração, e deve estar excluída qualquer hipótese de que tais sintomas possam ter uma causa orgânica ou sejam resultantes do consumo de drogas. Estudos recentes afirmam que a identificação de níveis elevados de mRNA dos receptores D_3 nos linfócitos sanguíneos, contribui para o diagnóstico da esquizofrenia¹⁹.

Estudos epidemiológicos identificaram três factores de risco principais para a esquizofrenia: predisposição genética, complicações durante a gestação e/ou o parto, e o facto do nascimento se verificar no Inverno. Existem ainda autores, como T. J. Crow, que consideram a predisposição para a esquizofrenia, uma componente da espécie humana resultante da sua evolução relacionada com a capacidade da linguagem²⁰.

A DOPAMINA E A ESQUIZOFRENIA

A hipótese dopaminérgica da esquizofrenia baseia-se no facto de que substâncias que diminuem a actividade dopaminérgica dos neurónios mesolímbicos, exercem efeitos benéficos na redução dos sinais e sintomas agudos da psicose, nomeadamente, a agitação, ansiedade, delírios e alucinações^{10,11,21}. Por outro lado, fármacos que estimulem a libertação de DA (como a anfetamina^{6,22}), aumentam os sintomas da psicose em indivíduos esquizofrénicos e são capazes de provocar sintomas psicóticos em indivíduos normais^{10,11,21}. Apoiando esta hipótese está a correlação entre a eficácia clínica dos fármacos antipsicóticos e a sua capacidade de bloquear os receptores $D_2^{3,5,6,12,23}$, e o facto de estudos *post-mortem* demonstrarem um aumento do número de receptores $D_2^{5,6,12,14}$ e D_4^{14} , de DA ou de ácido homovanílico (metabolito da DA)^{6,11}, no cérebro de pacientes esquizofrénicos. Porém, tal não se verifica em pacientes que nunca foram submetidos a tratamentos antipsicóticos, pelo que se considera que estas elevações no número de receptores e na quantidade de DA e ácido homovanílico, sejam consequência do tratamento farmacológico^{5,6,12,23}.

Na sua forma clássica, a hipótese dopaminérgica da esquizofrenia apenas explica os sintomas positivos da doença, uma vez que a administração de fármacos antagonistas dos receptores D_2 , contribuem para a melhoria das alucinações e delírios, mas não

conseguem diminuir os sintomas negativos^{11,21}. Por outro lado, os sintomas negativos tendem a melhorar quando fármacos que estimulam a libertação de DA são administrados²¹. Por estes e outros motivos, esta hipótese foi reformulada, considerando-se agora a coexistência de uma actividade hipodopaminérgica no sistema mesocortical, da qual resultam os sintomas negativos, e de uma actividade hiperdopaminérgica no sistema mesolímbico, responsável pelos sintomas positivos¹¹.

Alguns investigadores realizaram estudos tentando associar a esquizofrenia com alguma anormalidade ou variação genética, relacionada com os receptores dopaminérgicos. Em 1993, Ying Su e seus colaboradores excluam a ligação entre a esquizofrenia e o gene do receptor D₂ na região cromossómica 11q²⁴. Um ano mais tarde, T. Arinami e seus colegas analisaram uma variante do gene do receptor D₂, e concluíram que a existência dessa variante (em que o resíduo 311 de serina era substituído por cisteína) poderia ser encarada como um factor de risco genético para determinados tipos de esquizofrenia²⁵. Ainda neste mesmo ano, outro grupo estudou diversas variantes do gene do receptor D₄, chegando à conclusão de que não existia ligação entre a esquizofrenia e o gene em questão (pelo menos nas condições em que se realizou o estudo), não excluindo, no entanto, a possibilidade de elementos reguladores do gene do receptor D₄, localizados noutro local dentro do genoma, estarem implicados na etiologia da

esquizofrenia²⁶. Outros investigadores associaram a homozigotia para o gene de D₃, com um risco aumentado para a esquizofrenia¹.

Outros estudos mostraram ainda que existe uma distribuição dos receptores D₂ altamente organizada no lobo temporal, em bandas ricas e pobres em receptores, no encéfalo de cadáveres normais. Nos pacientes esquizofrénicos parece existir uma distribuição anormal dos receptores D₂ (particularmente das bandas ricas em receptores) nas regiões do lobo temporal relacionadas com alucinações auditivas, volume tecidular reduzido, alterações no metabolismo da glicose, entre outros. A distribuição anormal destes receptores provoca uma degradação no funcionamento normal de determinados circuitos neuronais, levando à ocorrência de alucinações auditivas, enquanto que uma distribuição normal, faz com que estas situações sejam inibidas²¹.

Apesar da hipótese dopaminérgica da esquizofrenia ser a mais aceite e difundida, existem outras, que consideram que outros neurotransmissores, incluindo a serotonina, a acetilcolina, o glutamato e o GABA, contribuem para a fisiopatologia da doença^{10,11}.

TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA

O tratamento da esquizofrenia passa pela melhoria dos sintomas, prevenção de uma recaída e reabilitação social e ocupacional do paciente¹¹.

Os receptores D_2 -like são o local de acção dos fármacos antipsicóticos clássicos, daí a sua importância no tratamento da esquizofrenia^{3,5,6}. Apesar da sua eficácia em muitos casos, uma proporção substancial de pacientes não melhora, e muitos outros sofrem efeitos laterais indesejáveis^{1,5,6,11,12} (Quadro 3).

A era moderna da farmacoterapia da esquizofrenia começou em 1952 com a introdução do fármaco clorpromazina, o primeiro tratamento com acção específica sobre os sintomas da doença^{6,11}. Este e os outros fármacos clássicos, como o haloperidol, têm em comum o facto de todos eles bloquearem os receptores D_2 e de provocarem efeitos laterais extremamente desagradáveis, nomeadamente parkinsonismo, discinesias e acatisia^{5,6}, resultantes principalmente do bloqueio destes receptores no estriado^{1,5}, e que são responsáveis pela fraca adesão de alguns pacientes ao tratamento^{11,12}. Além disso, estes fármacos apenas provocam melhoria dos sintomas positivos da doença, e nem todos os pacientes respondem a este tratamento^{5,12}.

Anos mais tarde, surgiram novos fármacos, como a clozapina^{1,3,6,11,12} e sulpiride^{1,6}, neurolépticos atípicos, com elevada afinidade para os receptores D_4 e D_3 , respectivamente^{1,4}, o que não acontece com os outros neurolépticos cuja afinidade para os receptores D_2 é extremamente elevada^{1,3,4,5,6,11}. Ao contrário dos neurolépticos clássicos, que após uma administração prolongada, inibem a actividade da maioria do sistema dopaminérgico

Quadro 3 – Efeitos laterais associados ao tratamento anti-psicótico⁶

Sintomas extra-piramidais agudos

Parkinsonismo: acinesia/hipocinesia, tremor e rigidez muscular

Acatisia: impossibilidade de o doente se sentar ou manter sentado

Distonia: contrações musculares tónicas sustentadas

Discinesia tardia

Movimentos anormais, principalmente da face e língua, mas também do tronco e membros

Aumento de peso

Amenorreia e galactorreia

Sedação

Hipotensão postural

Outros efeitos autónomos

Diminuição da salivação

Obstipação

Diminuição da eficácia do reflexo de acomodação

cerebral, e provocam efeitos secundários, os neurolépticos atípicos, têm uma acção mais específica, inibindo apenas as células dopaminérgicas da área tegmentar ventral que inervam o sistema mesolímbico, além do que estão associados a uma baixa incidência de efeitos laterais⁶. O uso de clozapina está relacionado com aparecimento de agranulocitose^{6,11,12} em cerca de 1 a 2% dos pacientes¹¹, pelo que os indivíduos sujeitos a este tipo de tratamento devem ter um acompanhamento hematológico⁶. Apesar dos neurolépticos atípicos não terem

efeitos significativamente benéficos na melhoria dos sintomas negativos, são particularmente eficazes nos pacientes que não respondem aos fármacos clássicos^{1,5,12}.

Devido à pequena expressão dos receptores D_3 e D_4 nos estriado e a sua abundância no sistema mesolímbico, pensa-se que as acções antipsicóticas dos neurolépticos, sejam mediadas principalmente por estes receptores, enquanto que os efeitos laterais resultem do bloqueio dos receptores D_2 , expressos em níveis elevados no estriado¹. É, por isso, necessária a descoberta de novos fármacos que, por um lado, bloqueiem selectivamente os receptores D_3 e D_4 , por forma a diminuir a incidência de efeitos laterais, e por outro consigam melhorar os sintomas negativos da esquizofrenia, sem agravarem os sintomas positivos.

Abstract

Dopamine physiological activities are mediated by five distinct G proteins-coupled receptors. We have two types of receptors: D_1 -like (D_1 and D_5) and D_2 -like (D_2 , D_3 and D_4). D_1 -like receptors activate adenylyl-cyclase and increase cAMP whereas the later activate K^+ channels hyperpolarizing the post-synaptic cell.

There are some variants of these receptors according to alternative splicing and to the occurrence of pseudogenes and polymorphisms of the genes that codify receptor structures. However, most of them are inactive or functionless.

Dopamine receptors are extensively expressed in CNS and are involved in motor control, cognitive, emotive and

affective activities and also in neuroendocrine secretion.

Schizophrenia is a psychiatric illness, in which thought, perception, social activities, feelings and motility are disturbed, frequently beginning in adolescence or in the early adulthood.

Dopamine receptors blockade can improve some manifestations of the disease, which suggests that this neurotransmitter has a pathogenic role. Unfortunately these drugs have a lot of side effects and therapeutic handicap, so more pharmacological studies on new anti-dopamine drugs are needed in order to find a more effective and less harmful management of the disease.

Key-words: Schizophrenia; Dopamine; Dopamine receptors.

BIBLIOGRAFIA

1. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: From structure to function. *Physiological Reviews* 1998; 78: 189-225.
2. Oak JN, Oldenhof J, Van Tol HH. The dopamine D_4 receptor: One decade of research. *Eur J Pharmacol* 2000; 405: 303-27.
3. Seeman P, Van Tol HHM. Dopamine receptor pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 1994; 15: 264-270.
4. Civelli O, Bunzow JR, Grandy DK. Molecular diversity of the dopamine receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1993; 32: 281-307.
5. Reynolds GP. Dopamine receptors and schizophrenia. *Biochem Soc Trans* 1996; 24: 202-205.
6. Reynolds GP. Developments in the drug treatment of schizophrenia. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 116-121.

7. O'Dowd BF. Structures of dopamine receptors. *J Neurochem* 1993; 60: 804-816.
8. Bigliani V, Mulligan RS, Acton PD, Visvikis D, Ell PJ, Stephenson C, *et al*. In vivo occupancy of striatal and temporal cortical D₂/D₃ dopamine receptors by typical drugs. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 231-8.
9. Schmauss C. Enhanced cleavage of an atypical intron of dopamine D₃ receptor pre-mRNA in chronic schizophrenia. *J Neurosci* 1996; 16: 7902-9.
10. Reus VI. *Distúrbios psiquiátricos*. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, *et al*, editors. Harrison Medicina Interna. 14^a Ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill. 1998: 2651-2654.
11. Carpenter WT Jr, Buchanan RW. Schizophrenia. *N Engl J Med* 1994; 330: 681-690.
12. Kane JM. Schizophrenia. *N Engl J Med* 1996; 334: 34-41.
13. Coley C, Woodward R, Johansson AM, Strange PG, Naylor LH. Effect of multiple serine/alanine mutations in the transmembrane spanning region V of the D₂ dopamine receptor on ligand binding. *J Neurochem* 2000; 74: 358-366.
14. Seeman P, Van Tol HHM. Dopamine D₄-like elevation in schizophrenia: cloned D₂ and D₄ receptors cannot be discriminated by raclopride competition against [³H] nemonapride. *J Neurochem* 1995; 64: 1413-1415.
15. Usiello A, Baik JH, Rouge-Pont F, Picetti R, Dierich A, LeMeur M, *et al*. Distinct functions of the two isoforms of dopamine D₂ receptors. *Nature* 2000; 408: 199-203.
16. Self DW, Barnhart WJ, Lehman DA, Nestler EJ. Opposite modulation of cocaine seek-behaviour by D₁- and D₂-like dopamine receptor agonists. *Science* 1996; 271: 1586-1589.
17. Liu F, Wan Q, Pristupa ZB, Yu XM, Wang YT, Niznik HB. Direct protein-protein coupling enables cross-talk between dopamine D₅ and γ -aminobutyric acid A receptors. *Nature* 2000; 403: 274-280.
18. Swarzenski B, Tang L, Oh YJ, O'Malley KL, Tood RD. Morphogenic potentials of D₂, D₃ and D₄ dopamine receptors revealed in transfected neuronal cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 649-653.
19. Ilani T, Ben-Shachar D, Strous RD, Mazor M, Sheinkman A, Kotler M *et al*. A peripheral marker for schizophrenia: Increased levels of D₃ dopamine receptor mRNA in blood lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 625-628.
20. Crow TJ. Schizophrenia as the price that Homo Sapiens pays for language: A resolution of the central paradox in the origin of the species. *Brain Res Rev* 2000; 31: 118-129.
21. Goldsmith SK, Shapiro RM, Joyce JN. Disrupted pattern of D₂ dopamine receptors in the temporal lobe in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 649-658.
22. Breier A, Su TP, Saunders R, Carson RE, Kolachana BS, Bartolomeis A, *et al*. Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: Evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 2569-74.
23. Pilowsky LS, Costa DC, Ell PJ, Verhoeff NPLG, Murria RM, Kerwin RW. D₂ Dopamine receptor binding in the basal ganglia of antipsychotic-free schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 16-26.
24. Su Y, Burke J, O'Neill A, Murphy B, Nie L, Kipps B, *et al*. Exclusion of linkage between schizophrenia and the D₂ dopamine receptor gene region of chromosome 11q in 112 Irish multiplex

- families. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 205-211.
25. Arinami T, Itokawa M, Enguchi H, Tagaya H, Yano S, Shimizu H, *et al.* Association of dopamine D₂ receptor molecular variant with schizophrenia. *Lancet* 1994; 343: 703-4.
26. Macciardi F, Petronius A, Van Tol HHM, Marino C, Cavallini MC, Smeraldi E, *et al.* Analysis of the D₄ dopamine receptor gene variant in an italian schizophrenia kindred. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 288-293.