

Artigo de Revisão/Review Article

Factores de risco pré-natais e esquizofrenia

Prenatal risk factors and schizophrenia

Ana Eduarda Ribeiro*

*Hospital de Magalhães Lemos — Porto***ABSTRACT**

Schizophrenia is a chronic mental disorder with etiopathogenic mechanisms that are not fully understood. The latest research has focused on the relevance of the prenatal period in neurodevelopment, as a period of particular vulnerability to early environmental exposures. This knowledge has strengthened the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. A broad range of potential early environmental risk factors have been identified, such as gestation and delivery complications, exposure to influenza virus, maternal food deprivation, and Rh incompatibility, all of which have been consistently associated with a greater likelihood of developing schizophrenia. In spite of these associations, there are important limitations to currently available evidence, and it is still insufficient to establish a definite causal relationship. Moreover, the physiopathological mechanisms underlying these associations are still unknown.

Keywords: prenatal care; risk factors; schizophrenia

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma perturbação mental crónica, que habitualmente se manifesta entre a adolescência e o início da idade adulta, e cuja terapêutica disponível na actualidade é meramente sintomática. Afecta menos de 1% da população mundial, sendo a sua incidência discretamente superior nos indivíduos do sexo masculino e nos meios urbanos. Pode ser causa de incapacidade significativa e duradoura e exigir cuidados hospitalares regulares, bem como apoio na reabilitação psico-social, constituindo, nesses casos, um problema nuclear da saúde pública mundial.¹

Desconhecem-se os processos etiológicos da esquizofrenia.¹ Apesar dos avanços recentes da biologia molecular, nenhuma mutação genética tem sido con-

sistentemente associada a um risco superior de esquizofrenia, e a natureza precisa da contribuição da genética nesta perturbação permanece por esclarecer. A provável diversidade etiológica, os padrões complexos de interacção gene-ambiente e a ausência de esclarecimento da fisiopatologia da esquizofrenia encontram-se entre as explicações possíveis para a escassa compreensão da etiopatogénese da perturbação.²

Têm sido identificados vários factores de risco ambientais potenciais, como as complicações do parto ou gestacionais, a exposição às epidemias de *influenza*, a privação nutricional materna na gravidez, a incompatibilidade Rh ou as condições de nascimento. Estas intercorrências, globalmente designadas por complicações obstétricas, verificam-se sistematicamente mais frequentes em doentes esquizofrénicos do que em controlos sem a doença. As complicações mencionadas têm sido organizadas, pelos diversos autores,

* Interna Complementar de Psiquiatria

em intercorrências da gravidez (como hemorragias, diabetes gestacional, pré-eclâmpsia ou incompatibilidade Rh), atraso do crescimento e desenvolvimento intra-uterino (como baixo peso à nascença, malformações congénitas ou perímetro cefálico reduzido) e complicações do parto (como hipóxia fetal, cesariana de urgência ou trabalho de parto hipotónico).¹

A natureza destes factores ambientais tem sugerido que a esquizofrenia resulta de um processo patológico do neurodesenvolvimento, e tem tido um papel crucial na validação do modelo etiológico do desenvolvimento da esquizofrenia e da importância das influências ambientais muito precoces.^{1,3} Reforça ainda o pressuposto da existência de um período específico de maturação, de maior vulnerabilidade cerebral aos fenómenos ambientais.⁴ Contudo, os mecanismos fisiopatológicos exactos associados a estes factores permanecem desconhecidos.¹

Desta forma, a esquizofrenia tem sido reformulada como uma doença do neurodesenvolvimento.¹

COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS

A primeira referência à possível associação entre complicações obstétricas e esquizofrenia foi publicada no *American Journal of Psychiatry* em 1934 por Rosanoff *et al*, com base no estudo de 142 pares de gémeos. A esquizofrenia foi, então, interpretada como uma síndrome de descerebração resultante do traumatismo do parto.³

Em 1956, Pasamanick *et al* averiguaram a história prévia de complicações obstétricas em crianças com alterações comportamentais e propuseram uma teoria clássica - com grande impacto no campo da pedopsiquiatria - de um *continuum* de causalidade reprodutiva, segundo o qual a gravidez e o parto teriam o potencial de condicionar um gradiente de complicações na criança: morte fetal ou neonatal, paralisia cerebral, epilepsia, deficiência mental e perturbações do comportamento.³

Albert e Albee, em 1956, alertaram para o baixo peso ao nascer de 52 indivíduos esquizofrénicos, quando comparados com os seus irmãos saudáveis.³

A fase seguinte da literatura incidiu no desenho de “alto risco”, que focava a abordagem em filhos de indivíduos psicóticos - com risco de desenvolver esquizofrenia dez a quinze vezes superior -, estratégia

que foi abandonada em virtude da avalanche de resultados negativos.³

O desenvolvimento das técnicas de neuroimagem trouxe expectativas no que concerne à teoria do compromisso do neurodesenvolvimento da esquizofrenia, segundo a qual a doença é causada por uma lesão cerebral estática oriunda da interacção de factores genéticos e ambientais, que interferem com os normais processos de maturação cerebrais. Contudo, os avanços no conhecimento baseados na neuroimagem têm-se revelado lenta e subtilmente e desconhecem-se, por enquanto, lesões estruturais específicas responsáveis pela doença.^{1,3}

O primeiro estudo observacional de caso-controlo foi publicado em 1987 por Lewis e Murray e salientava o facto de os esquizofrénicos terem mais frequentemente história de complicações obstétricas do que os indivíduos com outras patologias psiquiátricas. Uma importante consequência deste estudo foi a introdução da escala de Lewis-Murray, de averiguação retrospectiva padronizada de 15 tipos de complicações obstétricas. A facilidade de realização dos estudos de caso-controlo e a disponibilidade de informação através dos registos clínicos deu origem a um rol de publicações que pretendiam esclarecer a associação entre complicações obstétricas e esquizofrenia, no início dos anos 1990s. Contudo, os estudos publicados continham diversas limitações metodológicas, como a ausência de grupos de controlos, o recurso a controlos irmãos, o uso de variações da escala de Lewis-Murray, a introdução de viés de selecção e de informação (memória), entre outros, questões que limitaram a interpretação dos achados. Esta “epidemiologia circular”, com perseverança num nível único de evidência, não permitiu elucidar a associação em causa.^{3,4}

Em 1995, Geddes e Lawrie publicaram uma meta-análise de doze estudos de caso-controlo que utilizavam a escala de Lewis-Murray, concluindo por uma modesta associação entre o que consideraram o laxo conceito de complicações obstétricas e esquizofrenia (OR = 2,0 IC 95% (1,6-2,4)). De forma a obterem maior precisão e poder estatístico suficiente para detectar associações entre complicações obstétricas específicas, os autores utilizaram os dados individuais dos 700 doentes e 835 controlos que entraram nos vários estudos que analisaram. Pela

primeira vez, averiguaram-se associações significativas entre esquizofrenia e complicações obstétricas específicas como a ruptura prematura de membranas (OR 3,11; IC 95% 1,39-6,95; $p=0,006$) e idade gestacional inferior a 37 semanas (OR=2,44; IC 95% 1,13-5,26; $p=0,023$); encontraram ainda uma associação entre esquizofrenia e a necessidade de reanimação ou de permanecer numa incubadora (OR=2,21; IC 95% 1,38-3,54; $p=0,001$). Embora esta meta-análise tivesse permitido investigar associações com complicações obstétricas particulares que individualmente constituíam eventos raros, o estudo apresentou diversas limitações. Utilizou apenas estudos que fizeram uso da escala de Lewis-Murray, facto que terá condicionado um viés de selecção e, eventualmente, uma sobrestimativa do risco. Ainda, o recurso à avaliação retrospectiva da exposição poderá ter dado origem a um viés de memória e, conseqüentemente, ameaçado a validade dos resultados. Os autores também previram viés de publicação, sob a suspeita que pequenos estudos com resultados negativos tivessem sido omitidos.^{3,5}

Desde o final dos anos 1990s que têm surgido múltiplos estudos prospectivos de grandes dimensões e base populacional, com riscos calculados para complicações obstétricas individuais e com ajustamentos (emparelhamento ou estatístico) para potenciais confundidores. Cannon *et al* (2002) publicaram uma meta-análise de oito estudos de coorte prospectivos de base populacional em que, pela primeira vez, foram sistematizados três grupos de complicações obstétricas significativamente associadas a esquizofrenia: 1) complicações da gravidez (hemorragia, diabetes, incompatibilidade Rh e pré-eclâmpsia); 2) atraso no crescimento/desenvolvimento fetal (baixo peso ao nascer, malformações congénitas e perímetro cefálico reduzido); 3) complicações do parto (trabalho de parto hipotónico, hipóxia fetal, cesariana de urgência).³ A teoria explicativa mais popular considera que o mecanismo patogénico comum e subjacente às complicações obstétricas associadas à esquizofrenia envolve a perturbação da circulação fetal, com subsequente hipóxia ou desnutrição fetal crónica.^{2,3,4} Sabe-se que as regiões cerebrais mais implicadas na esquizofrenia (ex. hipocampo) são particularmente sensíveis à hipóxia.¹ Desta forma, o efeito neurotóxico da hipóxia fetal condicionaria alterações no neurodesenvolvimento precoce e constituiria um factor de vulnerabilidade para

a esquizofrenia. Por isso mesmo, é consensual que em estudos posteriores se impõe a necessidade de um indicador de hipóxia mais específico.^{3,5} Foram ainda sugeridos mecanismos auto-imunes na associação entre incompatibilidade Rh e esquizofrenia. O baixo peso ao nascer foi também considerada uma variável relacionada com outra influência adversa, genética ou ambiental, do feto em desenvolvimento.³ Resumindo, os mecanismos que estão na base destas associações permanecem por estabelecer.¹

Em 2007 Byrne *et al* publicaram um estudo de caso-controlo aninhado na coorte do *Danish national register study*, trabalho pioneiro no controlo rigoroso do efeito de vários potenciais confundidores (factores de risco para esquizofrenia, como história familiar de doença psiquiátrica, idade parental, factores socioeconómicos ou demográficos (ex.: nascimento em local urbano)), ou variáveis modificadoras de efeito (as restantes complicações obstétricas, sexo, história familiar). Apurou-se um risco acrescido de esquizofrenia após infecção materna por *influenza* durante a gravidez, ameaça de parto pré-termo, parto pré-termo, pré-eclâmpsia e sépsis materna, resultados que foram de encontro aos obtidos em trabalhos anteriores. O facto de contemplar apenas esquizofrenias de início precoce (até aos 19 anos de idade) constituiu uma das maiores limitações deste estudo, não sendo os resultados generalizáveis para todos os tipos de esquizofrenia. Acresce-se ainda um pequeno poder estatístico, apesar de ser o mais abrangente até à data. Foi, no entanto, o trabalho que abordou a gama mais vasta de complicações obstétricas até ao momento, e um dos poucos que colocou o enfoque no período pré-natal.⁶

Recentemente, as coortes de nascimento têm constituído uma mais-valia na investigação de eventos (sociais, biológicos e ambientais) muito precoces do desenvolvimento implicados na esquizofrenia, com a vantagem de não se colocarem as limitações metodológicas de outros estudos observacionais. A título de exemplo, o *Northern Finland 1966 Birth Cohort Study* acompanhou 11017 recém-nascidos e permitiu a identificação de factores de risco para a esquizofrenia, nomeadamente o baixo peso ao nascer (OR=2,4) ou parto pré-termo (OR=3,5).^{7,8} Também o *Swedish National Birth Register* acompanhou 507516 nascimentos ocorridos

entre 1973 e 1977, tendo encontrado associações entre pré-eclâmpsia (OR=2,5), parto instrumental (OR=1,7) ou malformações neonatais (OR=2,4) e esquizofrenia.⁴

A título de curiosidade, alguns autores calcularam a fracção atribuível populacional que se revelou baixa - 7% (Jones et al, 1998) ou 3 a 7% (Geddes et al, 1999) -, sugerindo que, pelo menos naquelas populações, poucos casos de esquizofrenia seriam prevenidos pela supressão dos factores de risco pré-natais.⁴

PERÍODO PRÉ-NATAL

Ultimamente, a atenção científica tem-se centrado no período pré-natal, mais concretamente em variáveis como infecções víricas, alterações imunológicas, privação nutricional ou exposições tóxicas durante a gravidez. Se os estudos ecológicos permitiram levantar hipóteses de variáveis pré-natais específicas, das quais se destacam a exposição ao *influenza* ou a privação nutricional, posteriormente as coortes de nascimento têm-se revelado primordiais na avaliação prospectiva e mais fiável de potenciais factores de risco pré-natais para a esquizofrenia.^{1,3}

Mednick *et al* sugeriram, pela primeira vez, que os Finlandeses expostos à epidemia de 1957 do *influenza* tipo A2, durante o segundo trimestre de gravidez, tinham uma ocorrência superior de esquizofrenia do que os indivíduos não expostos. A posterior evidência que surge neste sentido ou tem um desenho ecológico, baseado nas epidemias de *influenza*, ou recorre aos relatos retrospectivos das mães para definir a exposição, questões que podem justificar os resultados inconsistentes que têm sido publicados.^{1,9} De forma a contornar estas limitações metodológicas, Brown *et al* realizaram, em 2004, um estudo de caso-controlo aninhado numa coorte de nascimento (*Prenatal Determinantes of Schizophrenia Study* – 1959 a 1966) que acompanhou cerca de 20000 mulheres grávidas da Califórnia do Norte, recorrendo pela primeira vez à análise do soro materno para definir a exposição à infecção. A infecção por *influenza* documentada serologicamente associou-se a um risco sete vezes superior quando ocorrida no primeiro trimestre, e três vezes superior quando considerada na primeira metade da gravidez. Os autores calcularam um risco atribuível populacional de cerca

de 14%, o que, em teoria, parece uma porção razoável de casos potencialmente evitáveis através de medidas simples como a vacinação de mulheres grávidas ou em idade reprodutiva.^{8,9}

Pensa-se que a expressão de citoquinas pró-inflamatórias e outros mediadores pró-inflamatórios consequentes à infecção possam interferir no normal desenvolvimento cerebral fetal, e que este insulto inflamatório precoce condiciona alterações cerebrais a longo prazo. Esta teoria tem recebido o apoio de estudos com modelos animais, nos quais têm sido detectadas alterações comportamentais, cognitivas e neuroquímicas em ratinhos após a exposição pré-natal ao *influenza*; algumas destas alterações melhoram após o tratamento com antipsicóticos. Estes resultados sugerem que alterações imunes pré-natais podem estar causalmente associadas a alterações comportamentais e farmacológicas *psychosis-like*.¹⁰

O trágico Dutch Hunger Winter de 1944 – 1945 constituiu uma oportunidade única de investigação do papel da desnutrição materna no desenvolvimento de *outcomes* psiquiátricos, devido à sua restrição no espaço e delimitação temporal bem conhecida. O *Dutch Famine Study* é um trabalho clássico de natureza ecológica – mas baseado em coortes de nascimento – que representou a primeira evidência de que a privação nutricional materna no período pré-concepcional aumenta em cerca de duas vezes o risco de esquizofrenia nos descendentes.¹¹

Posteriormente, também a Great Leap Forward Famine na China, decorrida entre 1959 e 1961, originou estudos no mesmo sentido. Song *et al* compararam três coortes de nascimento (antes, durante e após o período de fome) e verificaram que a exposição à fome no período pré-natal condicionou um aumento do risco de esquizofrenia em cerca de duas vezes, apenas nas zonas urbanas do país. Os autores salientaram que o seu estudo replicou os resultados obtidos na população holandesa, apesar das diferenças na dieta, etnia e gravidade da fome. O défice nutricional materno pré-natal, particularmente de folatos, parece ser a explicação mais plausível para estes factos, embora os efeitos psicológicos deletérios da experiência de fome não possam ser excluídos.^{12,13} Mais uma vez, a grande limitação deste estudo foi o facto de ser baseado num

desenho ecológico, logo o estado nutricional materno não foi documentado ao nível individual.⁴ No futuro, a privação nutricional deverá ser estudada com mais pormenor, impondo-se a distinção do papel dos vários macro- e micronutrientes individualmente.⁸

As exposições químicas (ex. chumbo) durante a gravidez também têm constituído um novo alvo de estudo dentro dos determinantes da esquizofrenia. A coorte de nascimento *Prenatal Determinants of Schizophrenia study* dedicou-se a esta exposição, tendo encontrado um risco de desenvolver esquizofrenia duas vezes superior nos indivíduos expostos ao agente.^{1,8}

CONCLUSÕES

A evidência das últimas décadas tem sublinhado a importância do período pré-natal como um momento crucial no neurodesenvolvimento, constituindo um período de particular vulnerabilidade aos potenciais factores de risco para a esquizofrenia.

Por enquanto, os resultados relativos aos eventuais determinantes obstétricos e pré-natais são inconclusivos, estando ainda longe de indiciar causalidade indubitável e consistente. Portanto, é difícil descartar a hipótese de que as associações encontradas se devam a efeitos de interacção ou a confundidores, como estilos de vida, factores socioeconómicos ou vulnerabilidade genética actualmente desconhecida. As limitações metodológicas, como a ausência de poder estatístico para detectar pequenos efeitos e interacções subtis, também incentivam a uma maior contenção na interpretação dos resultados dos estudos.

Contudo, e à luz do conhecimento actual, o risco tem sido evidente para algumas exposições pré-natais, sendo que as mesmas podem ser componentes causais nem necessárias nem suficientes para a esquizofrenia. Estas exposições parecem interagir num processo de relações dinâmicas entre os vários factores de risco ao longo da trajectória do neurodesenvolvimento. E a questão que se impõe, face a esta pletora de informação epidemiológica, é se existe a possibilidade de prevenção de casos de esquizofrenia face à optimização dos cuidados pré-natais.

No futuro, os modelos animais de esquizofrenia certamente terão um papel indispensável no esclari-

recimento da plausibilidade biológica e causalidade das hipóteses até agora geradas pela epidemiologia. O recurso a abordagens multidisciplinares será útil para elucidar os mecanismos que condicionam estas associações subtis mas importantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Buchanan RW, Carpenter WT. Schizophrenia and other psychotic disorders. In: Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry (8th Edition). Sadock B, Sadock V. (eds). Lippincott Williams & Williams;2005:1329-95.
2. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia Res* 2008;102:1-18.
3. Cannon M, Jones P, Murray R. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2002;159:1080-92.
4. Verdoux H, Sutter AL. Perinatal risk factors for schizophrenia: diagnostic specificity and relationships with maternal psychopathology. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2002;114:898-905.
5. Geddes JR, Verdoux H, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, et al. Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999;25:413-23.
6. Byrne M, Agerbo E, Bennedsen B, Eaton WW, Mortensen PB. Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: a Danish national register based study. *Schizophr Res* 2007;97:51-9.
7. Isohanni M, Jones P, Kempainen L, Croudace T, Isohanni I, et al. Childhood and adolescent predictors of schizophrenia in the Northern Finland 1966 birth cohort – a descriptive life-span model. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000;250:311-319.
8. Opler MGA, Susser ES. Fetal environment and schizophrenia. *Environ Health Perspect* 2005;113:1239-42.
9. Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M, et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:774-80.
10. Meyer U, Feldon J. Neural basis of psychosis-related behaviour in the infection model of schizophrenia. *Behav Brain Res* 2009;204:322-34.
11. Susser E, Hoek HW, Brown A. Neurodevelopmental disorders after prenatal famine: The story of the Dutch Famine Study. *Am J Epidemiol*, 1998;147:213-6;
12. Song S, Wang W, Hu P. Famine, death, and madness: schizophrenia in early adulthood after prenatal exposure to the Chinese Great Leap Forward Famine. *Soc Sci Med* 2009;68:1315-21.
13. Xu MQ, Sun WS, Liu BX, Feng GY, Yu L, Yang L, et al. Prenatal malnutrition and adult schizophrenia: further evidence from the 1959-1961 Chinese famine. *Schizophr Bull* 2009;35:568-76.
14. Verdoux H. Perinatal risk factors for schizophrenia: how specific are they? *Curr Psychiatry Rep* 2004;6:162-7.
15. Kunugi H, Nanko S, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: prenatal underdevelopment and subsequent neurodevelopmental impairment. *Br J Psychiatry Suppl* 2001;40:s25-9.
16. Clarke MC, Harley M, Cannon M. The role of obstetric events in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32:3-8.
17. Jones PB, Rantakallio P, Hartikainen AL, Isohanni M, Sipila P. Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 north Finland general population birth cohort. *Am J Psychiatry* 1998;155:355-64.
18. Brown AS, Susser ES. Prenatal nutritional deficiency and risk of adult schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34:1054-63.