

Diferenças entre os sexos na esquizofrenia

Ana C Chaves

Departamento de Psiquiatria da Unifesp/ EPM

A proposta deste artigo é dar uma visão global e sucinta do papel do gênero em vários aspectos do transtorno esquizofrênico, e justificar por que esse tema tornou-se freqüente na literatura psiquiátrica nessa última década.

Epidemiologia e aspectos clínicos das diferenças entre os sexos

O ponto de origem dessa discussão foi a observação de que os homens têm uma idade de início da doença mais precoce que as mulheres. Essa observação pode ser considerada um dos achados mais consistentes de pesquisa em esquizofrenia, e independe do critério utilizado para início da doença.¹ Em geral, os homens têm um início em torno dos 18-25 anos e as mulheres em torno dos 25-35 anos. Essa diferença vai depender do critério diagnóstico utilizado para esquizofrenia. No início da adolescência, a razão homem/mulher é 2:1. Após os 50 anos, essa proporção se inverte e aproximadamente 3% a 10% das mulheres iniciam a doença após os 45 anos.²

Em relação à história natural da doença, estudos de seguimento mostram que o sexo é um importante fator preditivo no curso e na evolução da esquizofrenia. Independentemente da medida de desfecho clínico – tempo de permanência no hospital, número de recaídas, remissão de sintomas, adaptação social e número de suicídios –, as mulheres mostram um melhor desempenho que os homens.³

A pior evolução no sexo masculino pode estar relacionada à maior freqüência de fatores associados ao pior prognóstico na esquizofrenia – personalidade pré-mórbida mais comprometida, probabilidade maior de permanecer solteiro, idade de início mais precoce, sintomas negativos, pior resposta ao tratamento e alterações cerebrais estruturais.³

Hipóteses etiológicas

Existem várias teorias para justificar os achados epidemiológicos, mas a mais documentada é a de que o estrógeno atua como um fator protetor nas mulheres.

Desde o início dos anos 80, Seeman^{4,6} desenvolve uma teoria de que as diferenças entre os sexos na esquizofrenia estariam associadas a dois fatores principais. Primeiro, existiriam diferenças no desenvolvimento cerebral intra-uterino e, segundo, efeitos protetores do estrógeno agiriam no sexo feminino na vida adulta.

A velocidade do desenvolvimento cerebral intra-uterino é mais lenta no sexo masculino⁷ e esse processo parece estar associado à ação da testosterona no período da gestação.⁸ A maturação cerebral mais precoce levaria a uma menor suscetibi-

lidade aos traumas de nascimento nas mulheres. Essa ausência de proteção no sexo masculino pode ser um dos fatores responsáveis pela diferença mais constante encontrada na esquizofrenia – a idade de início da doença mais precoce nos homens.⁴ Outra possível conseqüência do trauma de nascimento são as anormalidades estruturais cerebrais,⁹ que estão mais associadas ao sexo masculino: idade de início mais precoce, sintomas negativos, alargamento dos ventrículos cerebrais, gravidade e cronicidade da doença.¹⁰⁻¹²

Häfner et al¹³ realizaram um estudo experimental em ratas e demonstraram como o estradiol é importante no sistema dopaminérgico durante o desenvolvimento cerebral, diminuindo o número de receptores D₂ disponíveis no cérebro.

Durante a vida adulta, os estrógenos teriam um efeito protetor nas mulheres pelos seus efeitos antidopaminérgicos e pela propriedade de aumentar as respostas dos neurolépticos.⁷ Riecher-Rossler et al¹⁴ mostraram que há uma associação inversa entre a sintomatologia e o nível de estradiol em pacientes esquizofrênicas internadas – quando os níveis de estradiol aumentavam havia uma melhora da sintomatologia psicótica. Esse achado poderá influenciar o tratamento e a prevenção de crises psicóticas. As doses de neurolépticos poderão ser adaptadas aos dias do ciclo menstrual, além da possibilidade de serem empregadas doses menores no tratamento agudo e de manutenção. Esses autores aventam a possibilidade de que no climatério poderia haver conjuntamente um tratamento hormonal de substituição, semelhante ao usado contra a osteoporose.

A teoria proposta por Murray¹⁵ sugere que as diferenças entre os sexos seriam resultantes da confluência de duas doenças. Uma estaria associada a um transtorno do neurodesenvolvimento, com pior evolução e que lembra a descrição da demência precoce de Kraepelin. Essa ocorreria mais no sexo masculino e teria como características um transtorno da personalidade pré-mórbida, início precoce da doença, anormalidades estruturais cerebrais, complicações obstétricas e maior número de canchotos. A outra doença ocorreria mais no sexo feminino, com os indivíduos sem prejuízo da personalidade pré-mórbida, apresentando mais sintomas afetivos, melhor prognóstico e história familiar de doenças afetivas ou de esquizofrenia com aspectos atípicos, mas com melhor evolução.

De Lisi¹⁶ propôs que a esquizofrenia seria o resultado de alterações genéticas nos fatores de crescimento cerebral – as neurotrofinas. Essas modulariam o formato dos centros corticais superiores durante o desenvolvimento cerebral. Como as

mulheres têm uma idade de início mais tardia, ocorreriam processos diferentes entre os sexos. Portanto, diferenças entre os sexos no controle genético da plasticidade cerebral, regulada pelos cromossomos sexuais, seriam o mecanismo responsável pela diferenças entre os sexos na esquizofrenia.

Para Crow,¹⁷ a esquizofrenia seria o resultado de uma menor assimetria cerebral, isto é, os hemisférios cerebrais se desenvolveriam na mesma proporção, não havendo, portanto, um hemisfério dominante. Isso seria secundário a uma alteração genética e remontaria a aspectos evolucionários na aquisição da linguagem pela espécie humana. Os genes associados à assimetria cerebral estariam localizados nas formas homólogas dos cromossomos X e Y, e, conseqüentemente, a expressão da doença seria diferente entre os sexos.

Conclusão

Sexo é um importante fator preditivo no curso e na evolução da esquizofrenia. Estudos mostram que as mulheres têm um prognóstico melhor que os homens em relação ao número de reinternações psiquiátricas, evolução clínica e funcionamento social. O suicídio é mais freqüente no sexo masculino e está associado com desesperança, depressão e falta de expectativas.

Os homens apresentam também freqüência maior de transtornos da personalidade pré-mórbida, maior probabilidade de permanecerem solteiros e idade de início da doença mais precoce. Todos esses aspectos podem ser considerados fatores preditivos de pior prognóstico.

As vicissitudes da esquizofrenia são diferentes entre os sexos. Isso requer que o programa de tratamento seja sensível a essas diferenças e considere todas as facetas do manejo clínico, inclusive preocupações familiares, influências psicossociais, terapia medicamentosa e questões psicodinâmicas. As responsabilidades e as preocupações dos pacientes também diferem segundo o sexo. As mulheres em geral são casadas ou separadas e têm de cuidar dos filhos. Os homens apresentam problemas ligados à solidão, ao uso de drogas e com a polícia.

Várias teorias tentam explicar quais seriam as influências e os fatores biológicos associados às diferenças entre os gêneros na esquizofrenia. Essas teorias são recentes, estão em fases preliminares e provavelmente sofrerão modificações com o avanço do conhecimento. Contudo, deve-se ter em mente que qualquer diferença biologicamente determinada entre homens e mulheres, e sua expressão no comportamento e no funcionamento social, será afetada profundamente pelos padrões culturais e sociais.

Referências

1. Häfner H, Heider W, Behrens S, Gattaz WF, Hambrecht M, Löffler W, et al. Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizo Bull* 1998;24(2):99-113.
2. Goldstein JM. The impact of gender in understanding the epidemiology of schizophrenia. In: Seeman MV, editor. *Gender and psychopathology*. Washington (DC): American Psychiatry Press; 1995. p. 159-99.
3. Chaves AC. Diferenças entre os sexos na evolução da esquizofrenia [dissertação]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 1994.
4. Seeman MV. Gender and the onset of schizophrenia: neurohumoral influences. *Psychiatric J Univ Ottawa* 1981;6(1):36-138.
5. Seeman MV. Gender differences in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1982;27:107-12.
6. Seeman MV. Sex and schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1985;30:313-5.
7. Seeman MV, Lang M. The role of estrogens in schizophrenia gender differences. *Schizophr Bull* 1990;16:185-94.
8. McEwen BS. Sex differences in the brain: what they are and how they arise. In: Notman MT, Nadelson CC, editors. *Women and Men: New perspectives on gender differences*. Washington (DC): American Psychiatric Press; 1991. p. 35-42.
9. Murray RM, Reveley AM, Lewis S. Family history, obstetric complications and cerebral abnormality in schizophrenia. In: Tsuang MT, Simpson JC, editors. *Handbook of Schizophrenia*. Vol.3: Nosology, Epidemiology and Genetics. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V.; 1988. p. 563-77.
10. Crow TJ. A Current view of the type II syndrome: Age of onset, intellectual impairment, and the meaning of structural changes in the brain. *Br J Psychiatry* 1989;155(Suppl 7):15-20.
11. Andreasen NC, Swayse II VW, Flaum M, Yates WR. Ventricular enlargement in schizophrenia evaluated with computed tomographic scanning. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:1008-15.
12. Flaum M, Swayse VW, O'Leary DS, Yuh WTC, Ehrhardt JC, Arndt SV et al. Effects of diagnosis, laterality, and gender on brain morphology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995;152:704-14.
13. Häfner H, Behrens S, Vry JD, Gattaz WF. Oestradiol enhances the vulnerability threshold for schizophrenia in women by an early effect on dopaminergic neurotransmission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neuroscin* 1991;241:65-8.
14. Riecher-Rössler A, Häfner H, Stumbaum M, Maurer K, Schmidt R. Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology? *Schizophr Bull* 1994;20:203-14.
15. Murray R. A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1992;18:319-32.
16. DeLisi LE. Is schizophrenia a lifetime disorder of brain plasticity, growth and aging? *Schizo Res* 1997;23(2):119-29.
17. Crow TJ. Is schizophrenia the price that *Homo sapiens* pays for language? *Schizo Res* 1997;28:127-41.

Correspondência: Ana Cristina Chaves

Coordenadora do Programa de Esquizofrenia (Proesq) do Departamento de Psiquiatria da Unifesp/EPM
Rua Machado Bittencourt, 222, Vila Clementino
CEP 04044-000 São Paulo, SP - E-mail: chaves@psiquiatria.epm.br