

# Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia

## Glutamatergic hypothesis of schizophrenia

Rodrigo A Bressan<sup>a, b</sup> e Lyn S Pilowsky<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). São Paulo, SP, Brasil. <sup>b</sup>Section of Neurochemical Imaging, Institute of Psychiatry, King's College London. London, UK

**Resumo** A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico devastador cuja fisiopatologia ainda está para ser esclarecida. Apesar de uma disfunção dopaminérgica estar bem estabelecida na esquizofrenia, há uma série de evidências sugerindo o envolvimento do sistema glutamatérgico na fisiopatologia do transtorno. Este artigo faz uma breve revisão de alguns aspectos básicos do funcionamento dos receptores glutamatérgicos com ênfase nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Apresenta evidências científicas sugerindo uma disfunção do sistema glutamatérgico na esquizofrenia (hipofunção de receptores NMDA). E discute as interações entre os sistemas dopaminérgico e glutamatérgico; mais especificamente como os estados hiperdopaminérgicos encontrados na esquizofrenia podem estar associados a uma alteração glutamatérgica.

**Descritores** Glutamato. Receptores NMDA. Esquizofrenia. Dopamina.

**Abstract** Schizophrenia is a devastating psychiatric disorder whose pathophysiology has not been fully clarified yet. Although dopamine dysfunction in schizophrenia is unequivocal, there are many evidences suggesting the involvement of the glutamatergic system. This paper briefly describes some basic knowledge regarding the functioning of the glutamatergic receptors with emphasis on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. Presents evidence for glutamatergic dysfunction in schizophrenia, more specifically NMDA receptor hypofunction. Finally the paper discusses the interaction between the dopaminergic and the glutamatergic systems; in special how hyperdopaminergic state found in schizophrenia can be associated to glutamatergic dysfunctions.

**Keywords** Glutamate. NMDA receptors. Schizophrenia. Dopamine.

### Introdução

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico devastador que acomete aproximadamente 1% da população ao longo da vida. Os indivíduos geralmente são acometidos no auge do seu potencial produtivo e o curso da doença é crônico e debilitante. Apesar dos progressos no tratamento da esquizofrenia, como a introdução de antipsicóticos atípicos, as medicações continuam sendo bastante limitadas na sua eficácia clínica.<sup>1</sup> Poucos são os indivíduos que voltam a ter o funcionamento compatível com as expectativas pré-morbidas. Diferentes abordagens científicas (ex: modelos animais, estudos neuroendocrinológicos, *post-mortem*, psicofarmacológicos, genéticos e de neuroimagem) têm sido empregadas para investigar a esquizofrenia. Entretanto, a sua

fisiopatologia ainda está para ser esclarecida. Uma melhor compreensão da fisiopatologia da esquizofrenia é essencial para que tratamentos mais eficazes sejam desenvolvidos.

Apesar de inúmeros achados científicos demonstrarem uma disfunção dopaminérgica na esquizofrenia, uma série de evidências indica que outros sistemas neuroreceptores estão envolvidos na fisiopatologia do transtorno.<sup>2,3</sup> Pesquisas recentes têm sugerido que os receptores glutamatérgicos tipo *N-methyl-D-aspartato* (NMDA) estão envolvidos na fisiopatologia da esquizofrenia e podem ser alvo para tratamentos psicofarmacológicos. O sistema glutamatérgico é o maior sistema excitatório do sistema nervoso central (SNC) humano. Ele se distribui na maior parte das estruturas do SNC e está envolvido em

funções cognitivas fundamentais tais como memória e aprendizado. Os receptores glutamatérgicos tipo NMDA são sofisticados neuroreceptores ionotrópicos essenciais para a plasticidade neuronal, incluindo os mecanismos de “long-term potentiation” (LTP), sinaptogenesis e excitotoxicidade.<sup>4</sup> Alterações do sistema glutamatérgico estão envolvidas não apenas na esquizofrenia, mas também em doenças neurológicas como epilepsia, isquemias, doença de Alzheimer e doença de Huntington e transtornos psiquiátricos como dependência de substâncias, transtornos obsessivo-compulsivo e afetivo bipolar, entre outros.

Este artigo descreve alguns aspectos relevantes do funcionamento dos receptores glutamatérgicos tipo NMDA e faz uma revisão das evidências do seu envolvimento na fisiopatologia da esquizofrenia. O artigo mostra também como as disfunções do sistema dopaminérgico podem estar relacionadas a alterações do sistema glutamatérgico. E, finalmente, discute as perspectivas em relação ao estudo de receptores NMDA *in vivo* em pacientes com esquizofrenia.

### Receptores glutamatérgicos

O sistema glutamatérgico envolve uma série de receptores que são ativados pelo aminoácido glutamato.<sup>5</sup> O glutamato é considerado o maior neurotransmissor excitatório do SNC. O sistema glutamatérgico inclui receptores ionotrópicos e receptores metabotrópicos (Tabela 1). Os receptores glutamatérgicos metabotrópicos (mGluR) agem através de segundos mensageiros via ativação da proteína C. Em condições fisiológicas, a ativação de mGluRs via glutamato produz uma corrente pós-sináptica lenta. Os mGluRs estão presentes em todas as regiões do cérebro e vêm sendo considerados um dos maiores moduladores de segundo mensageiros no SNC em mamíferos. Os receptores ionotrópicos contêm canais iônicos que quando ativados permitem a entrada de Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup> favorecendo a despolarização do neurônio. Eles são divididos em receptores NMDA e receptores não-NMDA, que, por sua vez incluem os receptores *alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4 lisoxazole propionic acid* (AMPA) e kainato. Os receptores AMPA e kainato se localizam em regiões telencefálicas e mediam a transmissão rápida em sinapses excitatórias. Quando ativados, estes receptores induzem uma despolarização rápida do neurônio pós-sináptico que dura somente alguns milissegundos.

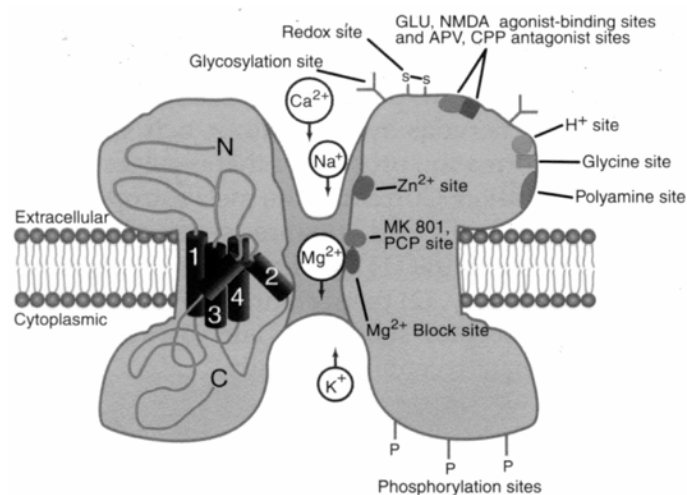
### Receptores NMDA

Os receptores NMDA são canais iônicos formados por diferentes proteínas heteroméricas chamadas subunidades: NMDA

R1 (isoforms A-G) e NMDA R2 (isoforms A-D) (Tabela 1).<sup>6</sup> Diferentes combinações de subunidades determinam especificidades na capacidade funcional de cada receptor, como, por exemplo, afinidade pelo glutamato e limiar para abertura do canal iônico. Os receptores NMDA controlam a condutância de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> e em especial do Ca<sup>2+</sup> através da membrana neuronal. A atividade dos receptores NMDA é regulada por uma série de fatores que em última instância determinam a abertura do canal iônico e a entrada de Ca<sup>2+</sup>. A Figura mostra os diversos sítios de ligação que regulam a atividade do receptor NMDA. Quando o receptor está em repouso, íons de Mg<sup>2+</sup> ficam ligados a um sítio dentro do canal iônico e impede o influxo de Ca<sup>2+</sup>. O canal só é ativado quando 3 fatores ocorrem simultaneamente: 1) ligação do neurotransmissor glutamato; 2) ligação de glicina (co-agonista obrigatório); e 3) despolarização da membrana pós-sináptica. Estes 3 fatores provocam uma mudança na conformação alostérica do receptor diminuindo a afinidade pelo Mg<sup>2+</sup> que é deslocado, permitindo assim o fluxo de íons através do canal iônico. A ativação dos receptores NMDA é voltagem dependente e ocorre através de receptores AMPA que estão localizados ao lado de receptores NMDA. Quando ativados, os receptores NMDA agem no sentido de aumentar ainda mais a despolarização iniciada pelos receptores AMPA.

Em contraste com os receptores não-NMDA, a ativação dos receptores NMDA é voltagem-dependente, desencadeia influxo de Ca<sup>2+</sup> que, por sua vez, aumenta a intensidade e prolonga a duração da despolarização do neurônio pós-sináptico por até 500 milissegundos. Este fenômeno é denominado “long term potentiation” (LTP) e é fundamental em fenômenos neurofisiológicos complexos como memória e aprendizado.<sup>5</sup>

Existem vários agonistas e antagonistas para os diferentes sítios de ligação no receptor NMDA (Tabela 2). O sítio de ligação comum a phencyclidina (PCP), dizocilpina (MK801) e ketamina é especialmente importante para a compreensão da esquizofrenia, pois é onde agem as drogas psicotogênicas. Drogas agindo neste sítio de ligação são chamadas de antagonistas



Adaptado a partir de Waxman MN. Neurotransmitter receptors. In: Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR, eds. Fundamental neuroscience. London: Academic Press; 1999.

Figura – Ilustração representando os sítios de ligação receptor NMDA.

Tabela 1 – Receptores glutamatérgicos.

| Receptores Ionotrópicos | Subunidade  | Receptores Metabotrópicos | Group     |
|-------------------------|---|---------------------------|-----------|
| NMDA                    | NMDAR1A-G<br>NMDAR2A-D                                    | mGluR1 e mGluR5           | Group I   |
| Kainate                 | GluR5-7<br>(baixa afinidade)<br>KA1-2<br>(alta afinidade) | mGluR2 e mGluR3           | Group I   |
| AMPA                    | GluR1-4   | mGluR4 e mGluR 6-8        | Group III |

**Tabela 2 – Agonistas e antagonistas dos sítios regulatórios do receptor NMDA.**

| Sítio Regulatório                              | Agonista             | Antagonista  |
|--|----------------------|--|
| Sítio do Glutamato                             | Glutamato            | AP5, AP7   |
|  | Aspartato            | CGS19755   |
|  | Homocysteato         | CPP  |
|  | NMDA                 | CPP-ene  |
| Sítio da Glicina                               | Quinolinato          | MDL 105,572  |
|  | Glicina              |  |
|  | D-Serina             |  |
| Sítios do Canal Iônico**                       | D-Cycloserina*       | Mg <sup>2+</sup> , Co <sup>2+</sup><br>n-Alkyl diaminas        |
|  |                      |  |
| Sítio da Phenciclidina (PCP) no canal Iônico** |                      | Ketamina***<br>MK801 (dizocilpina)***<br>CNS1102 (cerestat)*** |
| Phenciclidina (PCP)***                         |                      |  |
|  |                      |  |
| Memantina***                                   |                      |  |
| Dextromethorphan***                            |                      |  |
| Sítio da Polyamina                             | Spermina, Spermidina | Ifenprodil   |
| Sítio de Redox                                 | Glutathione          | DTNB   |
| Sítio de Protons                               |                      | H+   |
| Sítio do Zn <sup>2+</sup>                      | Zn <sup>2+</sup>     | Zn <sup>2+</sup> , Cd <sup>2+</sup>                            |
| Sítio de Fosforilação                          | Kinases da Tyrosine  | Fosfatases de Proteínas  |

\*Agonista parcial;

\*\*A ligação nestes sítios só é possível quando o canal iônico se encontra aberto (ativado);

\*\*\*Bloqueadores do canal iônico, impedem a passagem de ions pelo canal; (Adaptado a partir de Cotman et al, 1995; Dingledine et al, 1999).

não-competitivos, pois não competem pelo mesmo sítio de ligação que o glutamato. É interessante notar que este sítio de ligação só pode ser acessado quando o canal iônico está aberto (Mg<sup>2+</sup> deslocado), portanto, os antagonistas não-competitivos agem somente nos receptores NMDA ativos.

### Hipótese de hipofunção de receptores NMDA na esquizofrenia

#### Disfunção de receptores glutamatérgicos na esquizofrenia

Kim et al<sup>7</sup> publicaram um estudo pioneiro sugerindo que pacientes com esquizofrenia apresentavam diminuição na concentração de glutamato no líquido céfalo-raquidiano. Alguns grupos reproduziram este achado,<sup>8,9</sup> mas outros grupos não.<sup>10-12</sup> Embora este achado não tenha sido consistentemente reproduzido, ele originou uma teoria sugerindo déficit de glutamato na esquizofrenia e deu impulso para uma série de estudos na área. A hipótese foi posteriormente modificada baseada em evidências mais sólidas que serão discutidas adiante.

#### Psicose induzida por antagonistas do receptor NMDA

A fonte de evidências mais substancial do envolvimento de receptores NMDA na esquizofrenia está relacionada aos efeitos psicotogênicos da PCP. A PCP foi desenvolvida para ser um anestésico dissociativo, mas foi amplamente usada como droga de abuso popularmente conhecida como “angel dust”. Usuários de PCP desenvolvem com grande frequência sintomas psicóticos que muito se assemelham ao quadro esquizofrênico.<sup>13</sup> A reprodução destes achados em voluntários sadios levou à formulação do modelo explicativo da esquizofrenia chamado “psicose induzida por PCP”. Somente 30 anos mais tarde, Lodge & Anis<sup>14</sup> foram capazes de estabelecer que o bloqueio de receptores NMDA é o mecanismo pelo qual a

PCP induz psicose. Posteriormente, estudos controlados mostraram que inúmeros antagonistas do receptor NMDA agindo no mesmo sítio de ligação da PCP (ex: ketamina e MK801) ou no sítio de ligação do glutamato (ex: CPP e CPP-ene) também induzem sintomas psicóticos. Estas evidências fizeram com que os pesquisadores propusessem que a hipofunção dos receptores NMDA estaria envolvida na complexa fisiopatológica da esquizofrenia.<sup>15,16</sup>

Dentre os modelos farmacológicos da esquizofrenia, o modelo de hipofunção NMDA é o que produz quadros psicóticos que mais se assemelham à esquizofrenia. Tal como os modelos de psicose induzida por anfetamina e o modelo do ácido lisérgico (agonista serotoninérgico), os antagonistas NMDA induzem sintomas positivos (ex: delírios e alucinações) em voluntários sadios. Além destes sintomas, os antagonistas NMDA induzem uma série de sintomas que são típicos da esquizofrenia, tais como sintomas negativos (ex: embotamento afetivo, retraimento emocional e pensamento estereotipado), transtorno do pensamento (ex: circunstancialidade, tangencialidade e desagregação do pensamento) e déficits neuropsicológicos similares aos observados na esquizofrenia (ex: memória semântica e fluência verbal).<sup>17,18</sup> Recentemente Hetem et al<sup>19</sup> avaliaram os efeitos da ketamina na memória de voluntários sadios e acharam alterações no processo de codificação (“encoding”), mas não o processo de recuperação (“retrieval”) das informações armazenadas. Estes achados sugerem que as alterações de memória induzidas pela ketamina sejam mais semelhantes às alterações encontradas na fase aguda da esquizofrenia do que as alterações de memória encontradas na fase crônica.

A administração de antagonistas NMDA a pacientes com esquizofrenia induz exacerbação do quadro psicótico e o padrão de sintomas psicóticos é semelhante ao padrão previamente experienciado pelos pacientes durante episódios psicóticos agudos.<sup>20-22</sup>

Um aspecto interessante do modelo de psicose induzida por antagonistas NMDA é o fato de que estas drogas raramente induzem psicose em crianças. Por esta razão, a ketamina tem sido mais utilizada em anestesia pediátrica do que em adultos, já que a incidência de colaterais (sintomas psicóticos) em adultos é bastante comum. Isto sugere que os efeitos psicotogênicos dos antagonistas NMDA dependem de uma maturação do SNC, assim como os quadros de esquizofrenia que se iniciam na adolescência e muito raramente acometem crianças.<sup>16</sup>

Mohn et al<sup>23</sup> desenvolveram uma espécie de camundongo que expressa somente 5% dos níveis normais da subunidade NMDAR1, peça fundamental para que os receptores NMDA sejam funcionais. Os camundongos apresentaram alterações de comportamento tradicionalmente associadas a modelos animais de esquizofrenia, tais como aumento da atividade motora, estereotipias, déficit em interações sociais e sexuais. Interessantemente, estes comportamentos foram revertidos com tratamento antipsicótico (haloperidol e clozapina). Tanto os achados com antagonistas do receptor NMDA como os estudos com ratos transgênicos apontam para uma hipofunção de receptores NMDA na esquizofrenia.

### **Hipofunção de receptores NMDA e aumento da liberação de glutamato**

Alguns autores sugerem que a indução de sintomas psicóticos via antagonismo de receptores NMDA, na verdade, produz um aumento da liberação de glutamato na fenda sináptica, e a conseqüente superestimulação de receptores glutamatérgicos não-NMDA é que induziria a psicose.<sup>24</sup> Essa hipótese é reforçada pelo fato de que substâncias antagonistas da liberação de glutamato, como, por exemplo, mGluRs agonistas (subtipos II/III) revertem os efeitos da PCP em ratos.<sup>25</sup> Estudos em humanos também têm apresentado alguns resultados nessa direção. A lamotrigina, uma droga anticonvulsivante que inibe a liberação de glutamato, atenua os efeitos psicogênicos da ketamina.<sup>26</sup>

### **Tratamento da esquizofrenia com agonistas NMDA**

Vários grupos de pesquisa vêm tentando estratégias farmacológicas que facilitem a ação de receptores NMDA no sentido de reverter à hipotética hipofunção destes receptores na esquizofrenia. Portanto, agonistas do receptor NMDA poderiam tratar esquizofrenia revertendo a hipofunção destes receptores. Os mais potentes agonistas do receptor NMDA agem no sítio de ligação do glutamato. Entretanto, estes agentes não podem ser usados na clínica, pois induzem uma série de efeitos colaterais, tais como problemas de memória e neurotoxicidade (incluindo convulsões e lesão neuronal).<sup>27</sup>

A principal estratégia que vem sendo empregada utiliza agonistas ou agonistas parciais do sítio de ligação da glicina que não é sensível a estriquinina. A glicina tem basicamente dois sítios de ligação no SNC: um que se localiza principalmente na medula e é sensível à estriquinina e um que se localiza no receptor NMDA. A glicina funciona como um co-agonista obrigatório do receptor NMDA, isto é, apesar da glicina por si só não ser capaz de ativar o receptor, sem ela, não há ativação. Em experimentos com animais foi demonstrado que a administração de agentes glicinérgicos minimiza os efeitos de antagonistas do receptor NMDA.<sup>27</sup>

Vários ensaios clínicos exploratórios foram conduzidos para estabelecer os melhores agentes glicinérgicos e a estratégia terapêutica mais conveniente para tratar esquizofrenia (para revisão ver Heresco-Levy,<sup>27</sup> Bressan & Pilowsky<sup>28</sup>). Recentemente, foram realizados três ensaios clínicos “duplo-cego” controlados utilizando agentes glicinérgicos juntamente com antipsicóticos típicos. Tsai et al<sup>29</sup> usaram D-serine em 31 pacientes com esquizofrenia e acharam melhora significativa em sintomas positivos, negativos e no desempenho cognitivo. Goff et al<sup>30</sup> trataram 47 pacientes esquizofrênicos com D-cycloserine e observaram melhora significativa de sintomas negativos (23%), mas não em sintomas positivos e desempenho cognitivo. Heresco-Levy et al<sup>31</sup> avaliaram 21 pacientes esquizofrênicos resistentes a tratamento em um ensaio clínico cruzado com glycine (61 g/d) e acharam melhora significativa de sintomas negativos. Este mesmo grupo reproduziu estes achados em pacientes tratados com os antipsicóticos atípicos risperidona e olanzapina.<sup>32</sup> Em contraste com estes achados, ensaios clínicos utilizando agentes glicinérgicos em pacientes tratados com

clozapina têm mostrado resultados opostos. Há uma piora significativa de sintomas negativos.<sup>33,34</sup>

Estes achados dão sustentação à hipótese de hipofunção de receptores NMDA na esquizofrenia e abrem perspectivas para novas abordagens farmacológicas para tratar sintomas negativos neste transtorno. O efeito paradoxal dos agentes glicinérgicos em pacientes tratados com clozapina sugere que a clozapina interage de alguma forma com o receptor NMDA, dando margem à especulação de que este seja um dos motivos por que a clozapina é mais efetiva do que os demais antipsicóticos em pacientes resistentes ao tratamento.

### **Hipótese dopaminérgica**

O sistema dopaminérgico é o mais profundamente estudado na esquizofrenia. A hipótese de hiperfunção dopaminérgica continua sendo o modelo neuroquímico mais aceito para explicar a esquizofrenia. As duas principais fontes de evidência sustentando esta hipótese são: 1) indução de quadros psicóticos por anfetamina (agente que induz liberação de dopamina); 2) o efeito terapêutico das drogas antipsicóticas se dá através do bloqueio de receptores dopaminérgicos tipo D<sub>2</sub>.<sup>1</sup> A hiperfunção do sistema dopaminérgico via anfetamina induz somente sintomas positivos, tais como delírios e alucinações. As drogas antipsicóticas são mais efetivas para tratar sintomas positivos do que para sintomas negativos (delírios e alucinações). Portanto, a hipótese dopaminérgica se restringe aos sintomas positivos, deixando de lado sintomas fundamentais da esquizofrenia como os sintomas negativos, alterações cognitivas e o transtorno do pensamento.

As bases da hipótese dopaminérgica ficaram abaladas quando estudos de neuroimagem de receptores questionaram a associação entre resposta clínica e bloqueio de receptores. Os estudos vêm demonstrando que um certo nível de bloqueio de receptores é necessário (>65%),<sup>35,36</sup> mas não suficiente para garantir resposta clínica. Muitos pacientes exibem altos níveis de bloqueio dos receptores D<sub>2</sub> sem apresentar resposta clínica adequada.<sup>37</sup> Além do mais, drogas como a clozapina e a quetiapina são eficazes no tratamento da esquizofrenia, apesar de bloquear um número muito menor de receptores de DA (<60%).<sup>38,39</sup> Estes dados sugerem que outros sistemas neurotransmissores, além do sistema dopaminérgico, estão envolvidos na psicofarmacologia da esquizofrenia.

Estudos de neuroimagem de receptores utilizando desafios farmacológicos com anfetamina trouxeram novos *insights* sobre o envolvimento do sistema dopaminérgico na esquizofrenia. Laruelle et al<sup>40</sup> observaram que pacientes com esquizofrenia liberam maior quantidade de dopamina do que controles sadios quando submetidos a mesma dose de anfetamina. Estes achados sugerem que o sistema dopaminérgico de pacientes com esquizofrenia está hiperresponsivo.

Dois outros estudos posteriores confirmaram estes achados em pacientes esquizofrênicos.<sup>41,42</sup> Abi-Darghan et al<sup>42</sup> mostraram que a liberação de dopamina foi mais intensa nos pacientes que estavam na fase de exacerbação dos sintomas psicóticos, sugerindo que este fenômeno está diretamente implicado na ocorrência de sintomas psicóticos. A hiperresponsividade

do sistema dopaminérgico é transitória, pois nas fases de remissão de sintomas psicóticos o sistema dopaminérgico se comporta como o dos voluntários sadios.

Uma série de evidências sugere que as anormalidades do sistema dopaminérgico não são uma consequência de um problema primário dos neurônios dopaminérgicos, mas uma alteração nas vias neuronais que controlam do fluxo de DA.<sup>43</sup> Neste sentido, muitos pesquisadores têm se interessado pelos sistemas que modulam ou regulam tónus dopaminérgico, tais como o sistema glutamatérgico.<sup>44</sup>

### Interações entre os sistemas dopaminérgicos e glutamatérgicos

As vias neuronais envolvidas no modelo NMDA da esquizofrenia estão possivelmente integradas com as vias do modelo dopaminérgico, pois ambos os sistemas têm uma grande interação no SNC.<sup>44</sup> Sabe-se que a exposição a *stress* aumenta a atividade dopaminérgica em várias regiões cerebrais,<sup>45</sup> em especial no sistema dopaminérgico mesocortical, sugerindo que a ativação da transmissão dopaminérgica pelo *stress* tem papel fundamental no desencadeamento de episódios psicóticos.<sup>46</sup> Estudos com roedores sugerem que a atividade dopaminérgica desencadeada por *stress* é regulada por projeções glutamatérgicas provenientes do córtex pré-frontal (para revisão ver: Moghaddam<sup>47</sup>). Alterações do córtex pré-frontal na esquizofrenia são um achado freqüente na esquizofrenia (para revisão ver: Weinberger et al<sup>48</sup>). Recentemente, Bertolino et al<sup>49</sup> avaliaram integridade celular através de espectroscopia (ressonância magnética), acharam uma correlação entre lesão no córtex pré-frontal e hiperresponsividade do sistema dopaminérgico à anfetamina. Um segundo estudo avaliando simultaneamente fluxos sanguíneos cerebral e atividade dopaminérgica confirmou estes achados. O estudo mostrou que as alterações no sistema glutamatérgico do córtex pré-frontal estão associadas à disfunção dopaminérgica observada na esquizofrenia.<sup>50</sup> Em conjunto, estes achados sugerem que as alterações do sistema dopaminérgico observadas na esquizofrenia estão associadas a disfunções na integração entre os sistemas dopaminérgico e glutamatérgico.

### Avaliação do sistema glutamatérgico *in vivo*

Como ilustrado acima, existem fortes evidências provenientes de pesquisas com animais e estudos indiretos com humanos sugerindo o envolvimento do sistema glutamatérgico na esquizofrenia. É essencial fazer estudos *in vivo* em pacientes com esquizofrenia através de técnicas de neuroimagem, mas o avanço destas técnicas está limitado à disponibilidade de radiotraçadores específicos para determinados receptores. Radiotraçadores são considerados essenciais para a investigação psicofarmacológica, mas não existem radiotraçadores disponíveis para investigação *in vivo* do sistema glutamatérgico.<sup>28</sup> Vários grupos de pesquisa vêm tentando desenvolver radiotraçadores, sendo que maior interesse tem se concentrado no desenvolvimento de radiotraçadores para o sítio de ligação da PCP no receptor NMDA.<sup>28</sup> Poucos destes radiotraçadores foram usados em pesquisa com humanos, dentre eles se destacam dois para PET, [<sup>11</sup>C]-ketamina<sup>51</sup> e [<sup>18</sup>F]-memantina,<sup>52</sup> e um para SPET, [<sup>123</sup>I]-CNS1261.<sup>53</sup>

Na falta de radiotraçadores que permitam a direta investigação de receptores NMDA, vários pesquisadores vêm se empenhando em avaliar as interações dos sistemas dopaminérgico e glutamatérgico através de estudos de neuroimagem de receptores *in vivo*. Estes estudos avaliam o impacto de antagonistas não-competitivos do receptor NMDA no sistema dopaminérgico através de radiotraçadores para receptores D<sub>2</sub> ([<sup>11</sup>C]-raclopride) e PET. Desafios farmacológicos com ketamina produzem uma diminuição da ligação do radiotraçador em voluntários normais, indicando aumento de liberação de dopamina.<sup>54</sup> A diminuição da ligação do radiotraçador se correlacionou com a ocorrência de sintomas psicóticos induzidos pela ketamina.<sup>54</sup> Adler et al<sup>57</sup> estenderam estes estudos para pacientes com esquizofrenia e verificaram que a ketamina induz liberação de dopamina ainda maior em pacientes com esquizofrenia do que em voluntários sadios. Novamente, a diminuição da ligação do radiotraçador se correlacionou positivamente aos sintomas psicóticos e mais especificamente ao transtorno do pensamento. Isto sugere que a alteração da modulação glutamatérgica via antagonistas do receptor NMDA pode ser o mecanismo determinante da hiperresponsividade do sistema dopaminérgico em pacientes com esquizofrenia.

Um estudo de microdiálise em roedores mostrou que pré-tratamento com MK801 quase dobra a liberação de dopamina induzida por anfetamina.<sup>58</sup> Baseado nestes achados, o grupo que achou hiperresponsividade dopaminérgica na esquizofrenia utilizando o modelo de liberação de dopamina induzida por anfetamina<sup>40</sup> decidiu avaliar o impacto de antagonistas do receptor NMDA neste modelo. Utilizando o mesmo modelo, Kegeles et al<sup>59</sup> fizeram desafios farmacológicos com anfetamina em voluntários sadios pré-tratados com ketamina e acharam que a liberação de dopamina frente à anfetamina era o dobro de quando os voluntários não tomavam ketamina. Este padrão de liberação de dopamina é similar em magnitude ao padrão observado em pacientes com esquizofrenia. Estes dados sugerem que um estado de deficiência do receptor NMDA induzido por ketamina é uma hipótese plausível para explicar a hiperresponsividade dopaminérgica na esquizofrenia.

### Conclusão

Uma série de evidências sugere o envolvimento dos receptores glutamatérgicos tipo NMDA na esquizofrenia. Antagonistas do receptor NMDA tais como a PCP causam um quadro clínico que muito se assemelha à esquizofrenia, incluindo sintomas positivos, negativos e desagregação do pensamento. Ensaio clínico com agentes glicinérgicos (co-agonistas NMDA) associados a antipsicóticos têm demonstrado eficácia no tratamento de sintomas negativos da esquizofrenia. Estes achados são a base da hipótese de hipofunção de receptores NMDA na esquizofrenia. É necessário o esclarecimento desta hipótese *in vivo* em pacientes com esquizofrenia.

Estudos de neuroimagem de receptores (PET e SPET) têm feito importantes contribuições para o entendimento da fisiopatologia da esquizofrenia. Um dos achados mais importantes em esquizofrenia é a hiperresponsividade do sistema dopaminérgico durante a fase de exacerbação da doença.<sup>43</sup> A hiper-

responsividade dopaminérgica da esquizofrenia parece ser regulada por vias glutamatérgicas, já que antagonistas do receptor NMDA produzem aumento de liberação de dopamina,<sup>54-57</sup> provenientes do córtex pré-frontal.<sup>49,50</sup> Assim como no caso do sistema dopaminérgico, novos radiotraçadores para PET e SPET que permitam a avaliação *in vivo* de receptores glutama-

térgicos serão um grande avanço na pesquisa da esquizofrenia. Com estes radiotraçadores será possível a elucidação da hipótese de hipofunção de receptores NMDA na esquizofrenia, que, por consequência, podem ter implicações clínicas e neurofarmacológicas, tais como desenvolvimento de medicações mais eficazes e com menos efeitos colaterais.

## Referências

1. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001;158:360-9.
2. Deakin JF, Simpson MD. A two-process theory of schizophrenia: evidence from studies in post-mortem brain. *J Psychiatr Res* 1997;31:277-95.
3. Deakin JF, Slater P, Simpson MD, Gilchrist AC, Skan WJ, Royston MC, et al. Frontal cortical and left temporal glutamatergic dysfunction in schizophrenia. *J Neurochem* 1989;52:1781-6.
4. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993;361:31-9.
5. Cotman CW, Kahle JS, Miller SE, Ulas J, Bridges RJ. Excitatory amino acid neurotransmission. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. In: Borroni E, Kupfer DJ, eds. New York: Raven Press Ltd; 1995.
6. Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF. The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev* 1999;51:7-61.
7. Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett* 1980;20:379-82.
8. Macciardi F, Lucca A, Catalano M, Marino C, Zanardi R, Smeraldi E. Amino acid patterns in schizophrenia: some new findings. *Psychiatry Res* 1990;32:63-70.
9. Bjerkenstedt L, Edman G, Hagenfeldt L, Sedvall G, Wiesel FA. Plasma amino acids in relation to cerebrospinal fluid monoamine metabolites in schizophrenic patients and healthy controls. *Br J Psychiatry* 1985;147:276-82.
10. Gattaz WF, Gattaz D, Beckmann H. Glutamate in schizophrenics and healthy controls. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1982;231:221-5.
11. Perry TL. Normal cerebrospinal fluid and brain glutamate levels in schizophrenia do not support the hypothesis of glutamatergic neuronal dysfunction. *Neurosci Lett* 1982;28:81-5.
12. Korpi ER, Kaufmann CA, Marnela KM, Weinberger DR. Cerebrospinal fluid amino acid concentrations in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res* 1987;20:337-45.
13. Luby ED, Cohen BD, Rosebumb P, Gottlieb JS, Kelley R. Study of a new schizophrenomimetic drug, Sernyl. *Arch Neurology Psychiatry* 1959;81:363-9.
14. Lodge D, Anis NA. Effects of phencyclidine on excitatory amino acid activation of spinal interneurons in the cat. *Eur J Pharmacol* 1982;77:203-4.
15. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991;148:1301-8.
16. Olney JW, Farber NB. NMDA antagonists as neurotherapeutic drugs, psychotogens, neurotoxins, and research tools for studying schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 1995;13:335-45.
17. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:199-214.
18. Newcomer JW, Farber NB, Jevtovic-Todorovic V, Selke G, Melson AK, Hershey T, et al. Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis. *Neuropsychopharmacol* 1999;20:106-18.
19. Hetem LA, Danion JM, Diemunsch P, Brandt C. Effect of a subanesthetic dose of ketamine on memory and conscious awareness in healthy volunteers. *Psychopharmacol (Berl)* 2000;152:283-8.
20. Itil T, Keskiner A, Kiremitci N, Holden JM. Effect of phencyclidine in chronic schizophrenics. *Can Psychiatr Assoc J* 1967;12:209-12.
21. Lahti AC, Koffel B, LaPorte D, Tamminga CA. Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1995;13:9-19.
22. Malhotra AK, Pinals DA, Adler CM, Elman I, Clifton A, Pickar D, Breier A. Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 1997;17:141-50.
23. Mohn AR, Gainetdinov RR, Caron MG, Koller BH. Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia. *Cell* 1999;98:427-36.
24. Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci* 1997;17:2921-7.
25. Moghaddam B, Adams BW. Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor agonist in rats. *Science* 1998;281:1349-52.
26. Anand A, Charney DS, Oren DA, Berman RM, Hu XS, Cappiello A, Krystal JH. Attenuation of the neuropsychiatric effects of ketamine with lamotrigine: support for hyperglutamatergic effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:270-6.
27. Heresco-Levy U. N-Methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-based treatment approaches in schizophrenia: the first decade. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000;3:243-58.
28. Bressan RA, Pilowsky LS. Imaging the glutamatergic system in vivo—relevance to schizophrenia. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1723-31.
29. Tsai G, Yang P, Chung LC, Lange N, Coyle JT. D-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998;44:1081-9.
30. Goff DC, Tsai G, Levitt J, Amico E, Manoach D, Schoenfeld DA, et al. A placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:21-7.
31. Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Mordel C, Silipo G, Lichtenstein M. Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:29-36.
32. Heresco-Levy U, Ermilov M, Shimoni J, Shapira B, Silipo G, Javitt DC. Placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics, olanzapine, or risperidone in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:480-2.
33. Potkin SG, Jin Y, Bunney BG, Costa J, Gulasekaram B. Effect of clozapine and adjunctive high-dose glycine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:145-7.
34. Tsai GE, Yang P, Chung LC, Tsai IC, Tsai CW, Coyle JT. D-serine added to clozapine for the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:1822-5.
35. Nordstrom AL, Farde L, Wiesel FA, Forslund K, Pauli S, Halldin C, Uppfeldt G. Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1993;33:227-35.
36. Kapur S, Barseou SC, Seeman P. Dopamine D(2) receptor blockade by haloperidol. (3)H-raclopride reveals much higher occupancy than EEDQ. *Neuropsychopharmacol* 2000;23:595-8.

37. Pilowsky LS, Costa DC, Ell PJ, Murray RM, Verhoeff NP, Kerwin RW. Antipsychotic medication, D2 dopamine receptor blockade and clinical response: a 123I IBZM SPET (single photon emission tomography) study. *Psychol Med* 1993;23:791-7.
38. Farde L, Nordstrom AL. PET analysis indicates atypical central dopamine receptor occupancy in clozapine-treated patients. *Br J Psychiatry Suppl* 1992;30-33.
39. Pilowsky LS, Costa DC, Ell PJ, Murray RM, Verhoeff NP, Kerwin RW. Clozapine, single photon emission tomography, and the D2 dopamine receptor blockade hypothesis of schizophrenia. *Lancet* 1992;340:199-202.
40. Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, et al. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:9235-40.
41. Breier A, Su TP, Saunders R, Carson RE, Kolachana BS, de 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 U S A* 1997;94:2569-74.
42. Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J, Baldwin RM, Seibyl JP, Bowers M, et al. Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *Am J Psychiatry* 1998;155:761-7.
43. Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R, Kegeles L, Innis R. Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biol Psychiatry* 1999;46:56-72.
44. Moore H, West AR, Grace AA. The regulation of forebrain dopamine transmission: relevance to the pathophysiology and psychopathology of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;46:40-55.
45. Deutch AY, Roth RH. The determinants of stress-induced activation of the prefrontal cortical dopamine system. *Prog Brain Res* 1990;85:367-402.
46. Abercrombie ED, Keefe KA, DiFrischia DS, Zigmond MJ. Differential effect of stress on in vivo dopamine release in striatum, nucleus accumbens, and medial frontal cortex. *J Neurochem* 1989;52:1655-8.
47. Moghaddam B. Stress activation of glutamate neurotransmission in the prefrontal cortex: implications for dopamine-associated psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2002;51:775-87.
48. Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK, et al. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;50:825-44.
49. Bertolino A, Knable MB, Saunders RC, Callicott JH, Kolachana B, Mattay VS, et al. The relationship between dorsolateral prefrontal N-acetylaspartate measures and striatal dopamine activity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;45:660-67.
50. Meyer-Lindenberg A, Miletich RS, Kohn PD, Esposito G, Carson RE, Quarantelli M, et al. Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nat Neurosci* 2002;5:267-71.
51. Hartvig P, Valtysson J, Antoni G, Westerberg G, Langstrom B, Ratti ME, Oye I. Brain kinetics of (R)- and (S)-[N-methyl-11C]ketamine in the rhesus monkey studied by positron emission tomography (PET). *Nucl Med Biol* 1994;21:927-34.
52. Ametamey SM, Bruehlmeier M, Kneifel S, Kocik M, Honer M, Arigoni M, et al. PET studies of 18F-memantine in healthy volunteers. *Nucl Med Biol* 2002;29:227-31.
53. Bressan RA, Erlandsson K, Mulligan RS, Campbell I, Ell PJ, Everall IP, Pilowsky LS. In vitro and in vivo characterisation of [<sup>123</sup>I]-CNS1261, a novel SPET ligand for the NMDA receptor ion channel. *Schizophrenia Res* 2001;49:191.
54. Breier A, Adler CM, Weisenfeld N, Su TP, Elman I, Picken L, Malhotra AK, Pickar D. Effects of NMDA antagonism on striatal dopamine release in healthy subjects: application of a novel PET approach. *Synapse* 1998;29:142-7.
55. Smith GS, Schloesser R, Brodie JD, Dewey SL, Logan J, Vitkun SA, et al. Glutamate modulation of dopamine measured in vivo with positron emission tomography (PET) and 11C-raclopride in normal human subjects. *Neuropsychopharmacol* 1998;18:18-25.
56. Vollenweider FX, Vontobel P, Oye I, Hell D, Leenders KL. Effects of (S)-ketamine on striatal dopamine: a [11C]raclopride PET study of a model psychosis in humans. *J Psychiatr Res* 2000;34:35-43.
57. Adler CM, Malhotra AK, Elman I, Carson RE, Pickar D, Breier A. Effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine on striatal dopamine release in esquizofrenia. *Schizophrenia Res* 1999;36:299.
58. Miller DW, Abercrombie ED. Effects of MK-801 on spontaneous and amphetamine-stimulated dopamine release in striatum measured with in vivo microdialysis in awake rats. *Brain Res Bull* 1996;40:57-62.
59. Kegeles LS, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Rodenhiser-Hill J, Mann JJ, Van Heertum RL, et al. Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000;48:627-40.

---

**Correspondência:**

Rodrigo A. Bressan

Section of Neurochemical Imaging

De Crespigny Park, Denmark Hill, London, UK, SE5 8AF

E-mail: r.bressan@iop.kcl.ac.uk