

**UNIVERSIDADE DE RIO VERDE (UniRV)
FACULDADE DE FARMÁCIA**

KENIA PATRÍCIA FERREIRA ROSA

**FATORES GENÉTICOS E FATORES AMBIENTAIS
DA ESQUIZOFRENIA E O TRATAMENTO DOS
SINTOMAS.**

**RIO VERDE – GOIÁS
2016**

KENIA PATRÍCIA FERREIRA ROSA

**FATORES GENÉTICOS E FATORES AMBIENTAIS DA
ESQUIZOFRENIA E O TRATAMENTO DOS SINTOMAS.**

Monografia apresentada à Banca Examinadora do
Curso de Farmácia da Universidade de Rio Verde
como exigência parcial para obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof^ª. Ms. Carmen Weber Dalazen

RIO VERDE – GOIÁS

2016

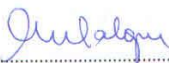
KÊNIA PATRÍCIA FERREIRA ROSA

**FATORES GENÉTICOS E FATORES AMBIENTAIS DA ESQUIZOFRENIA E
O TRATAMENTO DOS SINTOMAS**

Monografia apresentada à Banca Examinadora do Curso de Farmácia da Universidade de Rio Verde (UniRV) como exigência parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Rio Verde, GO, *02* de *dezembro* de 2016.

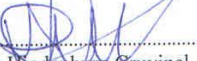
BANCA EXAMINADORA



.....
Prof.^a Ma Carmen Weber Dalazen – Orientador(a)
Universidade de Rio Verde (UniRV)



.....
Prof.^a Nayana Wohnrath Pereira
Universidade de Rio Verde (UniRV)



.....
Prof. Ms Hindenburg Cruvinel Guimaraes Costa
Universidade de Rio Verde (UniRV)

Dedico esta monografia a meus familiares, aos colegas de curso, aos professores e a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para esta conquista.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar, a Deus que me deu força e coragem, iluminou o meu caminho e foi o meu socorro presente na hora da angústia.

Agradeço a minha professora orientadora que teve paciência e que me ajudou bastante a concluir este trabalho.

Agradeço aos meus pais. Obrigada pela paciência, pelo incentivo, pela força e principalmente pelo carinho. Valeu a pena todo sofrimento, todas as renúncias. Valeu a pena esperar. Hoje estamos colhendo juntos, os frutos do nosso desempenho. Esta vitória, pai, é muito mais sua do que minha. Amo vocês.

Agradeço aos meus irmãos: Lásaro, Ricardo e Keyla, a minha cunhada, aos meus sobrinhos que, com muito carinho e apoio, não mediam esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

Agradeço também ao meu esposo, Ronério, que de forma especial e carinhosa me deu força e coragem, me apoiando nos momentos de dificuldades. Quero agradecer também ao presente que Deus me deu durante o curso, minha filha Heloísa que tanto amo.

Muito obrigada!

Nossa esperança está no Senhor. Ele é nosso auxílio e nossa proteção.

Sl. 33:20

RESUMO

A esquizofrenia é um tipo particular de psicose, caracterizada principalmente por uma consciência lúcida, porém com acentuado distúrbio do pensamento que acomete aproximadamente 24 milhões de pessoas da população mundial, sendo um transtorno duradouro, sem cura e altamente incapacitante. Seu tratamento é feito principalmente pela administração de drogas psicotrópicas na fase aguda da doença para reduzir os sintomas psicóticos e também entre as crises, para que seja possível prevenir novas recaídas. Assim, o presente estudo descreveu o desenvolvimento da esquizofrenia e as drogas utilizadas no tratamento. Para tanto, como metodologia, fez-se uso da revisão de literatura em livros e artigos sobre esta doença, visando identificar a evolução da terapia medicamentosa ao longo dos anos. Viu-se que existem antipsicóticos de primeira geração (típicos) e segunda geração (atípicos). Os de primeira geração atuam principalmente sobre os sintomas positivos (alucinações e delírios). Os de segunda geração compõem um grupo heterogêneo que produzem poucos ou nenhum efeito colateral, afastando principalmente o risco de tremores. Também atuam nos sintomas negativos, melhorando o retraimento social e as dificuldades afetivas. Por produzirem menos efeitos colaterais, potencializam a adesão do paciente ao tratamento, prevenindo recaídas. De todos os medicamentos vistos, ao final deste estudo constatou-se que o composto LASSBio-579 se mostrou o mais promissor entre os derivados avaliados por apresentar um perfil multirreceptor não seletivo, assim como o fármaco atípico clozapina, determinando a relevância deste perfil farmacológico no tratamento de doenças do sistema nervoso central, em especial a esquizofrenia.

Palavras-chave: Esquizofrenia. Tratamento. Neurotransmissores.

ABSTRACT

Schizophrenia is a particular type of psychosis, characterized mainly by a lucid consciousness, but with a marked disturbance of thought that affects approximately 24 million of the world population, and a lasting disorder, incurable and highly debilitating. The treatment is done primarily by the administration of psychotropic drugs in the acute phase of the disease to reduce psychotic symptoms and also between attacks, so that you can prevent further relapses. . Thus, this study describes the development of schizophrenia and drugs used in the treatment. Therefore, as a methodology, there was use of bibliographic research in books and articles about this disease, to identify the evolution of drug therapy over the years. We saw that there are first-generation antipsychotics (typical) and second generation (atypical). Grandfather The act mainly on positive symptoms (hallucinations and delusions). The second generation make up a heterogeneous group that produce few or no side effects, especially away from the risk of tremors. Also act in negative symptoms, improving social withdrawal and emotional difficulties. Because they produce fewer side effects, potentiate the patient adherence to treatment, preventing relapses. All seen drugs at the end of this study it was found that the LASSBio-1528 compound was the most promising among the derivatives evaluated by presenting a nonselective multireceptor profile, as well as clozapine atypical drug, determining the relevance of this pharmacological profile treatment of central nervous system disorders, in particular schizophrenia.

Keywords: Schizophrenia. Treatment. neurotransmitters.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Gênese do fármaco clorpromazina a partir da fenotiazina	41
FIGURA 2 - Planejamento do fármaco haloperidol a partir da meperidina	42
FIGURA 3 - Derivado <i>N</i> -fenilpiperazínico LASSBio-579, planejado como ligante dopaminérgico análogo à clozapina	44
FIGURA 4 - Deslocamento feito por LASSBio-579 à ligação de benzilato de 3-quinuclidinila (QNB), epibatidina, SCH-23390 e YM-09151-2 aos receptores muscarínico, nicotínico, D1- <i>like</i> e D2- <i>like</i> , respectivamente, em membranas de cérebro de ratos.	45
FIGURA 5 - Efeito de LASSBio-579 (15 mg/kg <i>v.o.</i>) no modelo de escalada induzido por apomorfina	46

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	10
1 ESQUIZOFRENIA	12
1.1 CONCEITO E EVOLUÇÃO HISTÓRICA	12
1.2 EVOLUÇÃO E ETIOLOGIA	16
1.3 TIPOS DE ESQUIZOFRENIA	17
1.4 EPIDEMIOLOGIA.....	17
1.5 SINTOMAS	18
2 FATORES DE RISCO	20
2.1 FATORES GENÉTICOS	22
2.1.1 Estudos de associação genômica completa - GWAS	24
2.1.2 Estudos de ligação	26
2.1.3 Sobreposição genotípica com o autismo	27
2.1.4 Sobreposição genotípica com o transtorno bipolar	28
2.2 FATORES DE RISCOS AMBIENTAIS PARA A ESQUIZOFRENIA	29
2.2.1 Fatores de riscos ambientais biológicos	29
2.2.2 Fatores de riscos ambientais psicossociais	31
2.3 MECANISMOS EPIGENÉTICOS NA ESQUIZOFRENIA.....	32
3 NEUROFISIOPATOLOGIA	35
3.1 HIPÓTESE DOPAMINÉRGICA.....	35
3.2 HIPÓTESE GLUTAMATÉRGICA	37
3.3 HIPÓTESE GABAÉRGICA	38
3.4 HIPÓTESE DO DESENVOLVIMENTO DA ESQUIZOFRENIA DURANTE A GRAVIDEZ.....	39
3.5 HIPÓTESE DO DESENVOLVIMENTO NEURAL.....	39
4 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO	40
4.1 ANÁLISE HISTÓRICA.....	40
4.2 INDICAÇÕES	47
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	50
REFERÊNCIAS	51

INTRODUÇÃO

Atualmente, a esquizofrenia é definida como um tipo particular de psicose, caracterizada principalmente por uma consciência lúcida, porém com acentuado distúrbio do pensamento. Este distúrbio acomete aproximadamente 24 milhões da população mundial, sendo que os sinais e sintomas geralmente aparecem no final da adolescência ou no início da fase adulta e manifestam-se clinicamente de um modo altamente diverso e complexo (TSOI et al., 2008).

O presente estudo objetivou descrever os fatores genéticos, fatores ambientais e o tratamento dos sintomas da esquizofrenia. Objetivou, ainda: esclarecer quais são as alterações que ocorrem no sistema nervoso central que desencadeiam o conjunto característico da esquizofrenia; relatar as alterações que predis põem a doença: apontar os fatores do ambiente do qual o sistema nervoso sofrerá o efeito patogênico, seja o ambiente interno ao corpo, seja o ambiente externo; Muitas pesquisas realizadas apontam que medicamentos antipsicóticos são fundamentais para o controle dos sintomas da doença esquizofrênica. Portanto, o presente trabalho pretende elucidar quais fármacos existentes no mercado.

O estudo se justifica e se faz relevante pois a esquizofrenia afeta aproximadamente 1% da população adulta brasileira. Os aspectos mais presentes na esquizofrenia são as alucinações e os delírios, transtornos de pensamento e fala, perturbação das emoções e do afeto, déficits cognitivos e avolição (incapacidade de iniciar ou persistir na busca de um objetivo). A esquizofrenia provavelmente possui múltipla etiologia, englobando fatores genéticos e ambientais e ocasionando complexa disfunção nervosa. Trata-se da patologia que mais desperta interesse em psiquiatria, sendo também a mais estudada, em seus diversos aspectos e sob a ótica de distintos pontos de vista sem razão de ser um transtorno cerebral grave, duradouro e debilitante (SILVA, 2006).

Além de ser um dos problemas relacionados à saúde pública da atualidade, exigindo consideráveis investimentos do Sistema de Saúde causando grandes transtornos para o portador e sua família. Estudos abordando o prognóstico ou diagnóstico e tratamento precoce da doença é uma das melhores estratégias para pacientes, desde que neste estágio seja possível uma boa adesão ao tratamento.

Para a realização desta pesquisa, foi realizada uma revisão bibliográfica em livros, revistas científicas, pesquisas em sites como: Google acadêmico, Scielo, PubMed, Lilacs,

Bireme, periódicos CAPES, para que assim fosse realizado o levantamento sobre o desenvolvimento da doença denominada esquizofrenia e os possíveis fármacos utilizados em seu tratamento.

1 ESQUIZOFRENIA

1.1 CONCEITO E EVOLUÇÃO HISTÓRICA

O termo esquizofrenia veio a ser cunhado pelo psiquiatra suíço Eugen Bleuler em 1908 e publicado em 1911, em sua obra intitulada *DementiapræcoxoderGruppe der Schizophrenien*. O termo esquizofrenia se origina do verbo grego *schizo* (que significa clivar) e do substantivo grego *phrén* (que significa espírito, inteligência). Segundo Bleuler, a característica central da doença era a dissociação do psiquismo (SILVEIRA, 2009).

O conceito bleuleriano distinguia-se fundamentalmente do conceito kraepeliniano em função de duas variáveis: 1) uma dilatação na idade de início do quadro, uma vez que o transtorno poderia aparecer tardiamente e não apenas precocemente como considerava Kraepelin; 2) e uma ênfase na valorização de alguns sintomas considerados fundamentais para o diagnóstico, os quais constituíam os famosos 6As e não 4As como normalmente se pensa: distúrbios das associações do pensamento; autismo; afeto embotado; ambivalência; distúrbios da atenção e a avolição. Sintomas como delírios e alucinações eram considerados secundários sendo denominados sintomas acessórios (ELKIS, 2000).

Bleuler considerava que a deterioração progressiva da condição poderia acontecer eventualmente e não como uma regra, podendo seu curso ser crônico ou intermitente, deter-se ou retroceder em qualquer etapa, sem haver, entretanto, uma restituição completa com relação ao estado pré-mórbido (SILVEIRA, 2009).

A apresentação clínica heterogênea do transtorno, que fez com que Bleuler o definisse como o “grupo das esquizofrenias”, levou à construção de diversos subtipos ao longo de toda a história de evolução do conceito. Como mencionado anteriormente, Kraepelin incluiu dentro do conceito de *dementiapræcox* três entidades até então distintas: a catatonia, a hebefrenia e os estados paranoides. Bleuler acrescentou a esquizofrenia simples aos subtipos catatônico, hebefrênico e paranoide para formar o grupo das esquizofrenias (SILVA, 2006).

Estas primeiras descrições exerceram considerável influência sobre os sistemas de classificação da síndrome ao longo do tempo, sendo substituídas, atualmente pelos chamados “subtipos clássicos” da esquizofrenia que incluem o subtipo paranoide, o hebefrênico, o indiferenciado, o residual e o catatônico. Entretanto, recentemente tem-se questionado a

validade clínica destes subtipos uma vez que há uma tendência em se utilizar apenas 2 ou 3 deles na prática médica (VALENCIA et al., 2010).

Um dos grandes nomes no estudo das psicoses e conseqüentemente da experiência esquizofrênica foi, sem dúvida, o médico e filósofo alemão Karl Jaspers. Na primeira edição de sua obra intitulada *Psicopatologia Geral*, de 1913, foi estabelecida uma clara dicotomia entre psicose e neurose, a qual consistia na base da classificação psiquiátrica do início daquele século. Segundo o autor, as psicoses eram o resultado de causas somáticas, consistindo em um processo, que se caracterizava por uma ruptura na história do indivíduo e tornava a condição incompreensível, apenas explicável, diferentemente das neuroses, que resultavam de causas psicológicas e se caracterizavam por um desenvolvimento, por uma continuidade na história individual e, portanto, ancorada na compreensão (BÜRKY, 2008).

Uma de suas principais contribuições ao terreno das psicoses foi a descrição das alterações da consciência do eu, as quais consistem basicamente em um comprometimento de quatro aspectos da consciência: atividade, quando o eu se sente controlado externamente; unidade, quando há uma perda do sentido de unidade do eu; identidade, quando há uma quebra no sentido de uma continuidade temporal do eu; e a oposição eu-mundo, na qual a fronteira entre o eu e o mundo é quebrada. Karl Jaspers foi o responsável pela introdução da Fenomenologia ao campo da psicopatologia ao realizar um minucioso estudo da experiência subjetiva interna das patologias mentais (BÜRKY, 2008).

Um dos mais famosos “pupilos” de Jaspers foi o psiquiatra alemão Kurt Schneider, que procurou identificar sintomas que fossem característicos da esquizofrenia. Desta forma, em 1948, Schneider definiu os chamados “sintomas de primeira ordem” (SPO) da esquizofrenia, que consistia em: ouvir os próprios pensamentos soando alto (sonorização do pensamento); escutar vozes sob a forma de argumento e contra-argumento; escutar, com comentários, vozes que acompanham as próprias atividades; ter vivências de influência corporal; ter roubo do pensamento e outras formas de influência do pensamento; sentir tudo como sendo feito ou influenciado pelos outros no campo dos sentimentos, pulsões e vontade; e ter percepção delirante (NORDGAARD, et al., 2008).

Vale notar que os SPO caracterizam-se, de um modo geral, por alterações na consciência do eu, o que demonstra a íntima relação entre os trabalhos de Jaspers e Schneider. Os SPO Schneiderianos exerceram grande influência sobre os diversos sistemas diagnósticos em psiquiatria, tendo sua relevância reconhecida até os dias atuais. A *Psicopatologia Clínica* de Schneider parece ter se tornado popular entre os psiquiatras de sua época especialmente

por seu caráter pragmático que reduzia as complexidades dos diagnósticos diferenciais entre a esquizofrenia e os quadros afetivos. Os SPO tiveram uma decisiva influência na elaboração do diagnóstico de esquizofrenia pelo *Present State Examination* (PSE), que foi a base para o exame de pacientes com esquizofrenia no Estudo Piloto Internacional da Esquizofrenia (*International Pilot Study of Schizophrenia*, IPSS), desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Os resultados do estudo mostraram que, embora os SPO tivessem uma grande especificidade para a esquizofrenia, não poderiam ser considerados exclusivos do transtorno, aparecendo em alguns pacientes com transtorno de humor (NORDGAARD et. al, 2008).

Em 1974, pesquisadores que participaram do IPSS subdividiram os sintomas da esquizofrenia em dois grandes grupos: positivos e negativos. O primeiro se caracterizava basicamente por delírios e alucinações, os chamados sintomas psicóticos enquanto o segundo por sintomas deficitários como embotamento afetivo, avolição, etc. Há uma grande similaridade entre os sintomas negativos e os sintomas fundamentais bleulerianos. Posteriormente, houve a divisão das “síndromes esquizofrênicas” em tipos I e II, sendo o tipo I caracterizado basicamente por sintomas positivos, de bom prognóstico e boa resposta ao tratamento farmacológico enquanto o tipo II era constituído por sintomas negativos, de pior prognóstico e pior resposta aos neurolepticos (ELKIS, 2000).

As definições da síndrome esquizofrênica elaboradas por Kraepelin, Bleuler e Schneider exerceram grande influência sobre os diversos manuais diagnósticos psiquiátricos. Entretanto, até a década de 70 do século passado havia uma grande disparidade entre o conceito de esquizofrenia nos EUA e na Europa. Enquanto nos EUA, a segunda edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-II), classificação de transtornos mentais da Associação Psiquiátrica Americana de 1968, elaborou um conceito muito amplo, considerando psicótico todo paciente que “era incapaz de atender às demandas da vida diária”, na Europa o conceito se manteve mais restrito devido à forte influência dos critérios kraepelinianos e schneiderianos (ELKIS, 2000).

O DSM-II era basicamente orientado por uma psiquiatria psicodinâmica, que interpretava os conceitos bleulerianos à luz da psicanálise. Entre 1966 e 1970, foi realizado um estudo colaborativo entre os Estados Unidos e a Europa, denominado projeto US-UK, que mostrou que os psiquiatras americanos diagnosticavam a esquizofrenia e outros transtornos mentais de uma forma muito mais ampla que os psiquiatras britânicos (ANDREASEN, 2007).

Com a publicação do DSM-III, em 1980, há uma clara mudança paradigmática na psiquiatria americana, passando de uma perspectiva psicodinamicamente orientada para uma

perspectiva estritamente descritiva, retomando o modelo classificatório kraepeliniano, por isto também, este novo sistema nosológico é chamado de neo-kraepeliniano. O DSM-III passou a se constituir em um modelo de classificação baseado estritamente nos sintomas que definiam entidades clínicas bem delimitadas, de forma categorial. Pretendia-se com isto, um aumento no grau de cientificidade da nosologia psiquiátrica, seguindo o modelo de classificação das doenças infecciosas. No caso da esquizofrenia, houve uma aproximação das definições dos Estados Unidos e da Europa, a partir da introdução no DSMIII tanto de critérios bleulerianos quanto de critérios schneiderianos. Além disto, considerava-se também a noção kraepeliniana de deterioração a partir de um nível prévio, sendo necessário um tempo mínimo de 6 meses de sintomas para o diagnóstico da patologia. As edições seguintes do DSM, incluindo o DSM-III-R e o DSM-IV mantiveram basicamente os mesmos critérios da edição anterior, tornando o conceito de esquizofrenia dos DSMs extremamente restrito. Com relação à Classificação Internacional de Doenças, da Organização Mundial da Saúde (OMS), a nona edição (CID-9) incluiu tanto os SPO quanto alguns sintomas bleulerianos, sem fazer referência, entretanto, ao tempo de duração da doença. Na décima edição (OMS, 2000), há referência a um tempo mínimo de duração do transtorno, estabelecido em 1 mês, além de se privilegiar a presença dos SPO para o diagnóstico. Deste modo, o conceito de esquizofrenia proposto pela CID-10 se torna muito mais amplo que o conceito definido pelo DSM-IV (HORWITZ; MAYES, 2005).

DSM-5, lançado em maio de 2013, apresentou pequena modificação com relação ao DSM-IV. Uma das modificações foi a extinção dos subtipos diagnósticos, uma vez que foram considerados de pouca validade, visto que o mesmo paciente apresentava variações de um subtipo a outro ao longo da evolução do transtorno ou mesmo sobreposição entre sintomas de subtipos diferentes. Eles serão agora utilizados como especificadores para prover um maior detalhamento do diagnóstico. Outra modificação foi a inclusão da categoria Síndrome da Psicose Atenuada (*AttenuatedPsychosisSyndrome* - APS) na seção III do manual enquanto uma categoria que necessita de mais investigação empírica para que possa ser validada como uma categoria nosológica oficial. Esta categoria busca a identificação precoce de indivíduos que apresentam sintomas psicóticos atenuados ou breves. No entanto, estudos recentes mostram que apenas cerca de 30 a 40% dos indivíduos incluídos na APS evoluem para um quadro psicótico franco (OLIVEIRA, 2012).

1.2 EVOLUÇÃO E ETIOLOGIA

A esquizofrenia tem sido debatida e amplamente discutida em todos os setores da saúde. E, de acordo com Hallak et al. (2013), a doença pode ser definida como um transtorno mental que se repete com bastante frequência, não pode ser resolvida em um curto prazo de tempo, podendo ter início na adolescência ou na idade adulta e nem mesmo escolhe raça, cultura ou classe social, sendo cada vez mais, denominada, um desafio a saúde pública em geral.

Os indivíduos atingidos por esta doença podem ser afetados no auge do seu potencial de produção, e como a doença, é por regra, recorrente, debilitando assim, toda a saúde do doente de maneira a apresentar déficits psicológicos, sociais, afetuosos e vocacionais (BRESSAN; PILOWSK, 2003).

O indivíduo que sofre de esquizofrenia apresenta delírios, perdendo o contato com a realidade tendo ilusões e até alucinações. O comportamento do doente é notoriamente alterado e estranho, com certa variação entre os indivíduos. O esquizofrênico pode sofrer sentimento de perseguição e pensamento desorganizado (SADOK et al., 2007 *apud* RANGEL et al., 2013).

A esquizofrenia que outrora foi considerada doença mental, é uma doença que evolui, ou seja, o não tratamento faz com que ela se agrave a cada momento da vida do indivíduo. Atribui-se inclusive a evolução da doença a uma escolha errônea do tratamento (LOUZÃ, 2007).

Para Silva (2006) a definição de esquizofrenia pode indicar um tipo de psicose recorrente, que aparenta um conjunto de diferentes doenças e sintomas que são semelhantes. A doença é ainda, originada por muitos fatores genéticos e também ambientais que podem estar associados.

Já Sallet (2012) concorda também que a esquizofrenia é uma doença de origem multifatorial, o que significa que diferentes fatores estão envolvidos no seu desencadeamento, podendo ressaltar os fatores genéticos e fatores ambientais.

Ao contrário do pensamento geral e equivocado da população, que é oriundo da falta de informação, a esquizofrenia é sim, motivo de preocupação com a Saúde Pública, uma vez que os pacientes chegam a ocupar cerca de 25% dos leitos de hospitais psiquiátricos e representando 50% do atendimento hospitalar (VALENCIA et al., 2010).

1.3 TIPOS DE ESQUIZOFRENIA

Segundo o manual de diagnóstico e estatístico das perturbações mentais (DSM IV, 2013, p 128-130) os tipos de esquizofrenia podem ser classificados da seguinte maneira:

- i. Esquizofrenia paranóide: predomina os sintomas positivos; os esquizofrênicos são desconfiados, reservados podendo ter comportamentos agressivos.
- ii. Esquizofrenia hebefrênica ou desorganizada: predominam os sintomas afetivos e as alterações do pensamento. Em alguns esquizofrênicos pode ocorrer uma irritabilidade marcada associada a comportamento agressivo. O contato com a realidade é muito pobre.
- iii. Esquizofrenia catatônica: predominam os sintomas motores, desde um estado de cansaço até excitação, podendo apresentar manifestações motoras.
- iv. Esquizofrenia indiferenciada: habitualmente o indivíduo, apresenta um isolamento social, uma diminuição no desenvolvimento intelectual. Nestes esquizofrênicos observa-se certa apatia e indiferença relativas ao mundo exterior.
- v. Esquizofrenia residual: predominância de sintomas negativos, isolamento social, embotamento afetivo e uma pobreza ao nível do conteúdo do pensamento.

Os três primeiros subtipos da esquizofrenia (demência paranóide, hebefrenia e catatonia) eram descritas como doenças separadas que Kraepelin reuniu sob o nome de demência precoce. Sendo assim, juntamente com a esquizofrenia simples, foi introduzida por Bleuler, os subtipos paranóide, hebefrênico e catatônico de Kraepelin formando o grupo de esquizofrenias de Bleuler (SILVA, 2006).

1.4 EPIDEMIOLOGIA

Estudos epidemiológicos feitos com famílias de pacientes portadores de esquizofrenia, tiveram resultados positivos relativos a associação de prevalência da doença nas famílias controladas em relação a outras. Dessa forma ficou confirmada a existência do fator genético que predispõe a esquizofrenia (CORDEIRO JÚNIOR et al 2005 *apud* RANGEL et al., 2013).

Existem dezenas de estudos de prevalência em esquizofrenia, realizados em todo o mundo. Estudos apresentam que a taxa de esquizofrenia é por volta de 0,9-11 por 1.000

habitantes. Já os trabalhos de incidência em esquizofrenia, infelizmente, são em menor número uma vez que são mais complexos, requerem uma avaliação longitudinal, com duas avaliações em diferentes e determinados períodos sobre uma mesma população. Então, a partir dessas avaliações, se podem determinar quantos novos casos aparecem em um mesmo intervalo. Sua incidência anual pode ser calculada entre 0,1-0,7 novos casos para cada 1.000 habitantes (SILVA, 2006).

Já Sallet et al. (2012), apresenta de acordo com seus estudos que a incidência anual hoje em dia é de cerca de 0,21 por 1.000 ao ano, podendo variar entre 0,7 e 0,11 por 1.000. Esses números refletem uma variação em diferentes partes do mundo. Em Vancouver no Canadá, por exemplo, os números são de 0,58 por 1.000. Já no Brasil chega-se a um percentual em torno de 0,47 por 1.000.

A esquizofrenia não escolhe regiões nem culturas. As evidências atuais descartaram a crença de que ela está dividida igualmente em diferentes populações. Um estudo recente, relacionado à distribuição da doença observou uma variação entre 7,7 e 43 casos por 100 mil indivíduos ao ano, onde constatou relevante incidência em regiões urbanas (MACGRATH, 2005 *apud* SALLET et al., 2012).

1.5 SINTOMAS

Um dos maiores impedimentos do tratamento da esquizofrenia é o seu diagnóstico, ou melhor, o seu descobrimento, uma vez que a doença faz parte de um grupo de síndromes que são caracterizadas por diversos sintomas em comum, mas, podem ser organizados em dimensões psicopatológicas de acordo com Sallet et al. (2012, p.73-75) da seguinte maneira:

a) Sintomas positivos: Os sintomas positivos comumente incluem delírios, alucinações, fala desorganizada e comportamento desorganizado e bizarro. Estes sintomas representam distorções ou exageros das funções cognitivas ou emocionais normais. As alucinações são geralmente alterações na percepção fazendo com que os esquizofrênicos ouçam vozes sem qualquer estímulo. Os delírios são uma distorção no pensamento inferencial, ou seja, interpretação errônea das informações, muitas de modo a sugerir perigo ou dano. A fala desorganizada é uma ruptura na linguagem e na comunicação, refletindo uma desorganização no pensamento. O comportamento desorganizado é uma ruptura no controle e na monitoração motor ou comportamental.

b) Sintomas negativos: Os sintomas negativos incluem alogia (pobreza de fala ou fala sem conteúdo), embotamento afetivo representado pela redução na habilidade de expressar-se emocionalmente, anedonia que se caracteriza pela incapacidade de experimentar prazer, perda de interesse pela interação social e avolição, que são a incapacidade de buscar por um objetivo.

Enquanto os sintomas positivos da esquizofrenia são, na maioria das vezes, exuberantes e chamam a atenção para a doença do paciente, os sintomas negativos prejudicam a capacidade de o indivíduo levar uma vida normal. Estes sintomas normalmente impedem que os pacientes esquizofrênicos consigam se relacionar normalmente com seus familiares, frequentem escolas, mantenham-se em um emprego ou vivenciem amizades e relacionamentos íntimos.

c) Sintomas cognitivos: Os sintomas cognitivos estão relacionados com problemas de atenção, memória, concentração, dificuldades de realizar abstrações ou planejar suas ações. Também, podem estar presentes, a distração e inabilidade de memória.

Guyton e Hall (2006) descrevem a disfunção em nível celular que vem a causar os sintomas sugerindo três possibilidades:

1. Perda de sensibilidade dos neurônios ao neurotransmissor glutamato, em áreas do lobo frontal. Neurotransmissores são componentes químicos responsáveis pela comunicação entre dois neurônios, e o glutamato estimula os neurônios no cérebro. Há indícios de que o córtex frontal seja a parte do cérebro mais envolvida na esquizofrenia pois foi possível induzir resposta mental similar à da doença em macacos ocasionando pequenas lesões nos lobos pré-frontais deles.

2. Excesso de excitação de neurônios que secretam a dopamina nos centros comportamentais do cérebro. A dopamina é outro neurotransmissor que foi relacionado a esquizofrenia por ter sido capaz de induzir sintomas da esquizofrenia em pacientes com Mal de Parkinson. Constatou-se que o tratamento do Mal de Parkinson é feito com medicamentos liberadores de dopamina.

3. Função anormal de parte do sistema límbico que atua no controle comportamental centrado no hipocampo. O sistema límbico é a área do cérebro responsável pelas emoções e comportamento e o hipocampo integra o sistema límbico. Em alguns pacientes esquizofrênicos a região do hipocampo mostra-se reduzida.

2 FATORES DE RISCO

Os fatores de risco genéticos e ambientais para a esquizofrenia parecem resultar nas perturbações do neurodesenvolvimento encontradas no transtorno. Vários dados corroboram a hipótese de que há um importante componente genético na esquizofrenia, como por exemplo, o fato da concordância em gêmeos monozigóticos ser em torno de 45 a 50%, e a concordância em gêmeos dizigóticos em torno de 15%, que é a mesma para outros irmãos. Entretanto, outros dados apontam para uma contribuição de fatores ambientais na gênese do transtorno. Se a esquizofrenia fosse completamente causada por fatores genéticos, as taxas de concordância entre gêmeos monozigóticos deveriam girar em torno de 100%. Como as taxas correspondem a aproximadamente 45% a 50%, constata-se que os fatores genéticos não são a única causa e que se trata de uma condição de causalidade múltipla. Além disto, o padrão de transmissão genética na esquizofrenia não corresponde a um padrão de herança mendeliano. Trata-se de uma doença multigênica, com grupamentos poligenéticos envolvidos e variações alélicas em inúmeros loci distribuídos na população, sendo necessária talvez, a combinação de vários destes loci para tornar o indivíduo susceptível a desenvolver o transtorno (ROTH et al., 2009).

Outro dado relevante é que os diversos genes variam com relação ao seu grau de penetrância (penetrance) (relação direta entre um gene específico e o fenótipo), a qual depende da interação ente um determinado alelo e o restante do genoma bem como com fatores ambientais. Por exemplo, um indivíduo pode herdar um grupo de genes que “programam” o crescimento da estatura, mas sem uma nutrição adequada pode jamais atingir a estatura previamente esperada. Portanto, a discordância em gêmeos monozigóticos na esquizofrenia pode ser, em parte, explicada pela reduzida penetrância do genótipo, o que tem sido confirmado pela observação de que há um risco aumentado para esquizofrenia entre os descendentes de gêmeos não acometidos de pares monozigóticos discordantes (ROTH et. al, 2009).

De tal modo, como em outras doenças poligênicas, tal como o diabetes e a hipertensão, a maioria das formas de esquizofrenia parece requerer não somente o acúmulo de vários distúrbios genéticos como também as ações de fatores desenvolvimentais e ambientais (KANDEL, 1998).

Roth et. al (2009) relatam que estudos epidemiológicos mostram que há uma complexa combinação entre fatores genéticos e fatores ambientais na gênese da esquizofrenia. De acordo com os autores, pode-se constatar que fatores de risco isolados, tanto genéticos quanto ambientais, geralmente não são suficientes para o desencadeamento do transtorno, sendo necessária uma combinação entre diversos destes fatores.

Com o intuito de se estabelecer uma separação entre fatores de risco genéticos e fatores de risco ambientais, tem-se realizado os chamados estudos de adoção. Wender et al. (*apud* ROTH et. al, 2009) compararam as taxas de esquizofrenia entre dois grupos de indivíduos adotados. O primeiro grupo constituído por indivíduos adotados com pais biológicos esquizofrênicos, mas criados por pais adotivos “normais” e o segundo grupo constituído por indivíduos adotados com pais biológicos “normais” e criados por pais adotivos diagnosticados com esquizofrenia após o processo de adoção. Os pesquisadores encontraram que as taxas de esquizofrenia dos indivíduos adotados foram de 18,8% no primeiro grupo e de 10,7% no segundo. Isto mostra que tanto contatos genéticos quanto ambientais com esquizofrenia constituem um fator de risco para a síndrome, embora sugira que os fatores de risco ambientais tenham um impacto menor que os fatores de risco genéticos.

Uma das questões mais intrigantes relacionadas ao padrão de herança da esquizofrenia é o fato da prevalência do transtorno permanecer praticamente inalterada ao longo de mais de um século, a despeito da condição ser associada com um decréscimo da fertilidade, devido às suas características sociais e comportamentais. Seria esperado, tratando-se de um transtorno genético, que os genes relacionados à síndrome fossem pouco a pouco sendo eliminados da população. É o chamado paradoxo etiológico ou paradoxo darwiniano (DIAS; RODRIGUES, 2010).

Algumas hipóteses têm sido levantadas para tentar dar conta do paradoxo. Uma delas é que os parentes de indivíduos com esquizofrenia poderiam ter um aumento compensatório na fertilidade. No entanto, pesquisas com grandes amostras não confirmam tal hipótese. Outra é que o fenótipo clínico teria uma pobre correlação com o genótipo subjacente e que as variáveis endofenotípicas - como características estruturais e funcionais da rede neural - constituiriam um melhor indicador dos efeitos dos genes subjacentes que os fenótipos clínicos. Entretanto, duas objeções podem ser feitas a esta hipótese. A primeira é que os estudos epidemiológicos e genéticos relacionados à esquizofrenia se baseiam no fenótipo

clínico e outra é que não há nenhuma evidência empírica que mostre que os endofenótipos sejam mais herdáveis que os fenótipos clínicos (GEJMAN et. al, 2010).

Uma das hipóteses mais plausíveis para dar conta do paradoxo é que haveria uma alta taxa de mutação, o que poderia ser justificado, por exemplo, por um dos fatores de risco para o transtorno: a idade parental avançada. Além disto, pode haver ainda uma seleção de mutações-poligênicas onde as mutações ainda precisam ser extintas, como muitas mutações antigas com efeitos individuais moderados que são removidas lentamente da população e mutações recentes mais raras, mas de grande impacto (alta penetrância), que não tiveram tempo suficiente ainda para diminuírem ao longo das gerações (GEJMAN et al., 2010).

Discutir-se-ão inicialmente os fatores de risco genéticos para a esquizofrenia e posteriormente os fatores de risco ambientais. Levar-se-á em consideração, obviamente, o fato de que os fatores genéticos têm um peso significativamente maior na etiologia do transtorno que os fatores ambientais.

2.1 FATORES GENÉTICOS

A etiologia da esquizofrenia não é bem conhecida até os dias atuais em função justamente da complexidade do transtorno. Sabe-se, entretanto, que se trata de um transtorno genético complexo, de padrão poligênico, não mendeliano, cuja taxa de hereditabilidade gira em torno de 80%. Hereditabilidade diz respeito à causa gênica da variação da doença em uma determinada população ou à variação fenotípica que pode ser atribuída ao genótipo. É obtida subtraindo-se a taxa de concordância em gêmeos monozigóticos pela taxa de concordância em gêmeos dizigóticos, multiplicando o resultado por dois. Nos transtornos genéticos complexos, acredita-se que muitos genes estejam envolvidos, cada um deles conferindo um pequeno efeito sobre o fenótipo. As evidências correntes sugerem que os transtornos complexos não resultam de funções anormais de genes individuais, mas de uma disfunção de toda a rede molecular, o que pode ser definido como um transtorno do sistema; além disto, o espectro de frequência de mutações nestes casos parece envolver uma mistura de mutações raras e comuns. O fato de se tratar de um transtorno genético não significa que não haja a participação de fatores ambientais na gênese da esquizofrenia, tanto de fatores ambientais biológicos quanto psicossociais. Talvez um termo mais apropriado então fosse transtorno predominantemente genético, uma vez que tudo indica que haja a participação de fatores

ambientais na sua causação. Entretanto, a participação destes fatores parece ser relativamente pequena (GEJMAN et. al, 2010).

Dentre os estudos sobre fatores de risco genéticos para a esquizofrenia, pode-se distinguir dois tipos diferentes de abordagem: os estudos de ligação, utilizados principalmente para doenças de herança monogênica ou oligogênica, nas quais um ou alguns poucos genes são responsáveis pelo aparecimento da afecção. Tais estudos visam a identificação de loci possivelmente responsáveis pela expressão fenotípica e se referem ao fato de que dois loci gênicos, situados no mesmo cromossomo e muito próximos um do outro, tendem a ser herdados conjuntamente (ligados) (VALLADA FILHO; SAMAIA, 2000).

Dentre os estudos de ligação na esquizofrenia, encontram-se os estudos de genes candidatos, que buscam estabelecer uma correlação do transtorno com genes específicos, além dos estudos que procuram por determinadas variantes genéticas estruturais como deleções ou duplicações em loci específicos. Cerca de 800 genes foram testados para associação com a esquizofrenia, o que torna a condição uma das mais estudadas através de um estudo de gene candidato. Nenhum destes estudos, entretanto, pode ser considerado definitivamente conclusivo, uma vez que os dados obtidos com amostras menores não se replicam em estudos maiores (GEJMAN et. al, 2010).

Outro tipo de estudos são os estudos de associação, utilizados principalmente para doenças de herança poligênica e que visam a identificação de um *locus* de susceptibilidade que aumenta a chance do indivíduo manifestar o fenótipo, mas não garante que este será expresso. Busca-se, por meio de estudos controlados casos-controle, estabelecer se há uma associação significativa entre os indivíduos afetados (casos) e uma determinada variação gênica. A vantagem destes estudos é que eles possibilitam a detecção de genes que apresentam efeitos discretos ou moderados na expressão de uma determinada doença ou fenótipo. Um dos principais estudos de associação utilizados na esquizofrenia são os estudos de associação genômica completa - *Genome-Wide Association Studies* (GWAS), que efetuam um estudo mais completo do genoma, avaliando todos os genes e a maioria das regiões intergênicas, buscando identificar tanto SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms* - polimorfismos de nucleotídeos únicos) quanto CNVs (*Copy Number Variants* – variantes de números de cópias, como deleções ou duplicações em determinadas regiões cromossômicas). Eles podem ser definidos como estudos genéticos complexos, por levarem em conta um grande número de variáveis - genéticas – que, combinadas entre si e com outras variáveis, - ambientais possivelmente - produzem um determinado resultado - a expressão fenotípica.

Estes estudos parecem mais úteis à avaliação de fenótipos complexos. Eles tornaram-se possíveis graças ao *HumanGenome Project* (Projeto Genoma Humano) (VALLADA FILHO; SAMAIA, 2000).

2.1.1 Estudos de associação genômica completa – GWAS

Need et al. (2009) realizaram uma revisão dos estudos de associação genômica completa (GWAS) feitos para a esquizofrenia, utilizados tanto para a detecção de SNPs quanto de CNVs. Os autores avaliaram cinco estudos que buscavam a identificação de SNPs associadas com a esquizofrenia. O primeiro estudo utilizou uma pequena amostra com 178 casos e 144 controles, todos os participantes se reconhecendo como caucasianos, recrutados nos EUA; houve a associação de uma SNP na região pseudoautossômica do cromossomo Y. O segundo estudo utilizou uma amostra de 600 casos e 2771 controles, todos judeus, e nenhuma associação significativa de “genoma completo” foi encontrada, embora tenha sido relatado um forte efeito de uma SNP no gene RELN, em mulheres apenas. O terceiro estudo com amostra de 574 casos de esquizofrenia e 605 indivíduos não afetados, todos recrutados na Bulgária, não encontrou nenhuma associação significativa. Outro estudo com 738 casos e 733 controles (dentre eles, 30% de afro-americanos, 56% de americanos-“europeus” e 14% de outras etnias) não encontrou nenhuma evidência para o envolvimento de SNPs comuns na esquizofrenia. O quinto estudo incluiu 479 casos comparados a 2937 controles replicando as SNPs “tops” em outros dois estudos, respectivamente com 1664 casos e 3541 controles e 6666 casos e 7897 controles. Estes estudos encontraram uma associação em três loci cromossômicos, sendo um deles na região do gene ZNF804A e os outros dois em regiões intergênicas. Os autores descreveram ainda quatro estudos de associação genômica completa para CNVs “grandes”. Dois destes estudos mostraram que deleções e duplicações raras e extensas (maiores que 100kb), que perturbam o funcionamento gênico, foram significativamente mais comuns em casos de esquizofrenia que em controles. Outro trabalho mostrou que de novo CNVs foram oito vezes mais frequentes em casos esporádicos de esquizofrenia que em casos “familiares” (que acometem indivíduos em uma mesma família) ou em indivíduos não afetados.

Estes trabalhos têm sugerido que variantes comuns parecem ser menos relevantes para a esquizofrenia que variantes raras e com efeitos altamente penetrantes. No entanto, os GWASs parecem apresentar consideráveis limitações para detectar SNPs comuns. Além disto,

a despeito dos significativos efeitos de CNVs raras e altamente penetrantes, não há evidências ainda que apontem para a contribuição de CNVs comuns enquanto um fator de risco para a esquizofrenia (NEED et. al, 2009).

Need et. al (2009) realizaram um estudo GWAS para investigar os efeitos de SNPs comuns e CNVs raras e comuns sobre o risco para a esquizofrenia. Os resultados mostraram que não houve nenhuma associação definitiva entre SNPs comuns e esquizofrenia, embora SNPs no gene ADAMTSL3 tenham sido fortemente associadas. Com relação às CNVs comuns, nenhuma evidência foi encontrada também. No entanto, muitas destas variantes não podem ser detectadas pelo método utilizado. Em concordância com os estudos descritos anteriormente, foi encontrada forte evidência de que uma parcela dos casos de esquizofrenia se deve a variantes estruturais raras e de alta penetrância. O mecanismo como estas variantes atuam predispondo o indivíduo à esquizofrenia parece ser menos devido à alteração estrutural e mais devido à perturbação da função gênica. Foram replicadas, a partir de estudos prévios, algumas CNVs em determinadas regiões gênicas, como aquelas que afetam o gene APBA2 bem como a região ao seu redor. Novas regiões foram também implicadas no risco para a esquizofrenia, como uma ampla deleção no cromossomo 16p13.11-p12.4, a qual também corresponde a um importante fator de risco para outras condições neuropsiquiátricas. Isto complexifica ainda mais os estudos dos transtornos psiquiátricos no campo da biologia molecular, uma vez que pacientes que apresentam uma mesma condição, como os indivíduos com esquizofrenia, podem ter diferentes marcadores genéticos enquanto indivíduos com diferentes expressões fenotípicas podem apresentar um genótipo mais ou menos semelhante (NEED et al., 2009).

Algumas limitações podem ser encontradas nos estudos de associação genômica completa, o que leva à dificuldade em se encontrar associações genéticas convincentes, em muitos ensaios. Dentre estas limitações - a qual vale para outros tipos de estudos também, como os de identificação de genes-candidatos - está o fato de que a esquizofrenia não parece ser uma condição homogênea e sim um grupo de várias síndromes geneticamente heterogêneas, classificadas juntas em função da sobreposição de determinados sintomas. Outra limitação inerente aos GWASs diz respeito ao tamanho das amostras utilizadas, o que impossibilita, muitas vezes, a detecção de polimorfismos comuns de pequeno efeito (NEED et al., 2009).

2.1.2 Estudos de ligação

Estes estudos buscam a identificação de genes candidatos e de variações cromossômicas estruturais associadas a uma determinada patologia, como deleções duplicações, translocações ou inversões, identificando um gene ou um loci cromossômico específico associado a uma determinada condição. Eles são mais indicados para o estudo de doenças genéticas simples. No caso de transtornos complexos, como é o caso da esquizofrenia, estes devem ser compreendidos como complementares aos estudos de associação genômica, uma vez que buscam identificar genes ou regiões intergênicas que terão que ser replicados nos GWASs (MAHER; LOTURCO, 2012).

O gene DISC1 vem sendo identificado como um dos genes candidatos para a esquizofrenia e outros transtornos mentais maiores devido a uma translocação cromossômica que resulta em uma mutilação do c-terminal do gene (*c-terminal truncation*). Estudos têm apontado que o DISC1 induz à síntese de uma rede de proteínas DISC1, que apresentam uma variedade de funções no desenvolvimento neural, e que o bloqueio da transcrição gênica por meio do RNAi (RNAinterferente, que inibe a ação do RNAm) em modelos de camundongos transgênicos, durante o desenvolvimento hipocampal e neocortical precoce, resulta na disrupção da neurogênese, da migração neuronal e em uma alteração da arborização dendrítica e da densidade espinhal. Os pesquisadores mencionados realizaram um estudo com camundongos modificados geneticamente, bloqueando parcialmente o gene DISC1, por meio do RNAi, que dificulta a transcrição gênica. Eles encontraram resultados semelhantes àqueles previamente descritos. Uma das evidências aponta para a participação do DISC1 na regulação da liberação de glutamato em terminais pré-sinápticos e que o DISC1 mutilado (*truncated*) altera esta regulação. Além disto, a expressão do DISC1 mutilado, no estudo realizado pelos autores, resultou em vários fenótipos e endofenótipos relacionados à esquizofrenia, como ventrículos laterais aumentados, diminuição nos níveis de dopamina cortical e anormalidades comportamentais (MAHER; LOTURCO, 2012).

O gene da catecol-O-metil transferase (COMT) é um dos importantes genes candidatos para a esquizofrenia, uma vez que ele codifica uma enzima – a qual lhe confere o nome – responsável pela metabolização da dopamina, neurotransmissor-chave de um dos principais sistemas de neurotransmissão envolvidos na fisiopatologia do transtorno. Um polimorfismo do gene – Val(158)Met se relaciona a uma disfunção do lobo frontal. Além

disto, uma deleção cromossômica no gene *COMT*, associada à síndrome facial velocardial, aumenta por si, só o risco para esquizofrenia (SCHAFFNER, 2008).

O gene neuroregulina-1 (*NRG1*) foi encontrado por Stefansson et al. (2002 *apud* SCHAFFNER, 2008) no cromossomo 8p21-22. Este gene produz uma substância que afeta o desenvolvimento e crescimento neuronal, bem como de células da glia, além de afetar a transmissão glutamatérgica e outras. O *NRG1* está envolvido no processo de mielinização cerebral e postula-se que ele seja regulado por um receptor celular pós-sináptico, o ErbB3/4. O efeito do *NRG1* parece ser pequeno. Contudo, em determinadas etnias, ele pode aumentar consideravelmente, sendo da ordem de aproximadamente 10% na população islandesa.

O gene *DTNBP1* foi descrito por Straub et al. (2002 *apud* SCHAFFNER, 2008), sendo encontrado na região cromossômica 6p22-24, que havia sido previamente vinculada à esquizofrenia em um estudo de família realizado na Irlanda. A associação deste gene com a esquizofrenia foi confirmada também em estudos subsequentes: um na Alemanha e outro em um estudo combinado Irlanda-Gales. Estudos mais recentes mostram 11 associações positivas e 3 associações negativas. Trata-se de um gene que representa fator de risco em populações brancas e “hispânicas”, mas não para os afro-americanos.

2.1.3 Sobreposição genotípica com o autismo

Tanto o autismo quanto a esquizofrenia vêm sendo cada vez mais reconhecidos, recentemente, como transtornos do neurodesenvolvimento. Alguns estudos recentes têm apontado para uma possível sobreposição genética entre as duas condições. Apesar da variabilidade etiológica e fenotípica encontrada nos dois transtornos, algumas variantes estruturais em comum têm sido identificadas. As novas tecnologias, que possibilitam o estudo de matrizes citogenômicas, têm mostrado a presença de CNVs recorrentes na esquizofrenia e no espectro autístico, incluindo, deleções nas regiões 1q21, 3q29, 15q13.3 e 22q11.2 bem como duplicações em 16p11.2 e 16p13.1. No entanto, nenhuma das mutações e CNVs encontradas aparecem em mais de 1 a 2% dos casos, o que aponta a heterogeneidade genética de ambos os transtornos. Uma maneira de lidar com esta heterogeneidade é analisar subgrupos de indivíduos com CNVs recorrentes, que se sobrepõem, para desta maneira, estabelecer correlações mais precisas entre o genótipo e o fenótipo. Embora raras, estas variantes genômicas podem ser utilizadas como ferramentas valiosas para a descoberta de novos genes candidatos e mecanismos moleculares compartilhados, que podem prover uma

melhor compreensão da fisiopatologia de alguns transtornos neurodesenvolvimentais (MORENO-DE-LUCA et al., 2010).

2.1.4 Sobreposição genotípica com o transtorno bipolar

De acordo com Craddock, O'Donovan e Owen (2006), há uma evidência crescente, sobretudo a partir dos estudos genéticos de ligação, que há, de fato, uma sobreposição genética entre a esquizofrenia e o transtorno bipolar. Os autores apresentam alguns estudos que mostram que alguns genes de susceptibilidade para a esquizofrenia também se relacionam com uma vulnerabilidade aumentada para o transtorno bipolar, como os genes COMT, BDNF, DTNBP1 (disbinidina), o DISC1 e o NRG1.

Na maioria dos casos, os estudos destes genes foram realizados, inicialmente, para a esquizofrenia e a evidência mais forte é para este fenótipo. Isto pode refletir, de fato, uma maior contribuição destes genes ao quadro esquizofrênico ou simplesmente apontar que mais recursos têm sido disponibilizados para o estudo da esquizofrenia (CRADDOCK et al., 2006).

Uma translocação no gene DISC1 mostra fortes evidências em estudos de ligação para os fenótipos relacionados à esquizofrenia, ao transtorno bipolar e à depressão recorrente. A translocação, no cromossomo 1, envolve frequentemente tanto o DISC1 quanto o DISC2. Entretanto, um dado que deve ser considerado é o fato de que translocações frequentemente podem influenciar a expressão de genes vizinhos. Ambos os genes, assim como o NRG1, parecem exercer seus efeitos mais fortemente sobre quadros com sintomatologia mista, como no transtorno esquizoafetivo. O DTNBP1 parece predispor predominantemente à esquizofrenia e se restringir ao transtorno bipolar caracterizado por sintomas psicóticos. O gene COMT vem sendo estudado menos nos transtornos de humor e é provável também que um polimorfismo neste gene, envolvendo os aminoácidos valina e metionina, se relacione a uma susceptibilidade aumentada ao longo do espectro das psicoses. Por outro lado, o gene BDNF, que codifica o fator neurotrófico derivado do cérebro – neurotrofina implicada nos processos de neurogênese e neuroplasticidade, como visto anteriormente – parece ser mais fortemente associado com o transtorno bipolar (CRADDOCK et. al, 2006).

2.2 FATORES DE RISCOS AMBIENTAIS PARA A ESQUIZOFRENIA

Os recentes estudos epidemiológicos têm apontado para a contribuição de uma série de fatores de risco ambientais na etiopatogênese da esquizofrenia, tanto fatores de risco biológicos quanto fatores de risco psicossociais. Estes fatores correspondem a aproximadamente 20% da causação do transtorno. Dentre os fatores de risco ambientais biológicos, desatacam-se: associação com o uso de *cannabis* e outras drogas; complicações peri-natais; influências ambientais pré-natais, como infecções pré-natais (estação do ano de nascimento), deficiência nutricional materna, idade parental avançada e incompatibilidade de fator Rh. Dentre os fatores de risco ambientais psicossociais recentemente descritos, encontram-se: crescimento em área urbanizada (também pode haver fatores biológicos presentes nesta variável); grupos minoritários; imigrantes; estresse materno pré-natal e traumas desenvolvimentais, como história de negligência e/ou abuso (físico, psicológico e/ou sexual) (VAN OS et al., 2010).

Um dos dados que apontam para a participação de fatores ambientais na etiologia do transtorno, possivelmente por meio de mecanismos epigenéticos, é a concordância incompleta entre gêmeos monozigóticos. A complexidade da causação do transtorno é possivelmente aumentada pela participação de interações gene-gene, denominadas epistasia, além das presumidas interações gene-ambiente, através da epigênese (VAN OS et al., 2010).

2.2.1 Fatores de risco ambientais biológicos

O principal dos fatores de risco ambientais biológicos que tem sido recorrentemente associado à esquizofrenia é, sem dúvida nenhuma, o uso de *cannabis sativa* na adolescência, em indivíduos vulneráveis.

Vários estudos recentes têm mostrado a associação entre o uso da *cannabis sativa* e esquizofrenia e outras síndromes psicóticas (HENQUET et al., 2008; VAN OS et al., 2010; CHADWICK et al., 2013). Alguns outros estudos têm mostrado também que pacientes diagnosticados com transtornos psicóticos, incluindo a esquizofrenia, fazem mais uso de maconha que a população geral. Este uso é frequentemente associado com um aumento no número de recaídas dos sintomas psicóticos e com um funcionamento psicossocial mais pobre. Entretanto, o uso de *cannabis* por indivíduos com síndromes psicóticas parece estar

associado à menor frequência de sintomas negativos e afetivos bem como a um aumento na frequência de afetos positivos, aceitação social e capacidade para lidar com afetos negativos (HENQUET et al., 2008). Estes efeitos aparentemente positivos do uso da droga entre os indivíduos com síndromes psicóticas remetem à ideia de um possível uso da substância como uma automedicação. De tal forma, a associação clara entre esquizofrenia e outras psicoses e o uso de maconha precisa ser definida se, de fato, o uso de *cannabis* é uma causa ou uma consequência dos sintomas psicóticos.

Alguns trabalhos que investigam a associação entre uso de cannabis e psicose por rGE vêm sendo realizados. Em um deles, Ferdinand et al. (2005 *apud* HENQUET et al., 2008) mostraram que sintomas psicóticos prodrômicos em crianças e adolescentes entre 4 e 16 anos de idade predispuseram ao uso tardio de maconha. Em outro estudo, de uma coorte germânica, incluindo, adolescentes e adultos jovens, não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre sintomas psicóticos subclínicos e o uso de *cannabis* 3 a 5 anos mais tarde. No *Christchurch Healthy and Development Study*, um estudo de coorte britânica com 1055 crianças, dados sobre uso de *cannabis* e sintomas psicóticos foram coletados nas idades de 18, 21 e 25 anos. Os resultados mostraram que o uso da *cannabis* teve um efeito positivo e estatisticamente significativo sobre os sintomas psicóticos e que os sintomas psicóticos tiveram, na verdade, um efeito negativo e mesmo inibidor sobre o uso posterior de *cannabis* (HENQUET et al., 2008).

Portanto, é difícil concluir que mecanismos de correlação geneambiente (rGE) são improváveis para explicar a associação entre o uso de maconha e sintomas psicóticos, uma vez que há apenas fracas evidências de que a predisposição genética para a psicose possa prever o uso futuro de *cannabis*.

Ao contrário dos estudos correlação geneambiente, os estudos de interações geneambiente vêm apontando cada vez mais para uma correlação entre o uso de maconha e o aparecimento tardio de sintomas psicóticos, em uma pequena parcela de indivíduos que fazem uso da droga, o que corrobora a hipótese de que haja uma predisposição genética neste grupo específico. Castle (2013) afirma, por exemplo, que a exposição à *cannabis* pode ser considerada um fator de risco causal para a esquizofrenia, que interage com outros componentes causais, mas que, ao mesmo tempo, este fator de risco não deve ser considerado nem uma condição necessária nem uma condição suficiente para a gênese do transtorno.

Outros fatores de risco ambientais biológicos descritos na esquizofrenia são os fatores pré e perinatais, como deficiência nutricional materna, incompatibilidade do fator Rh,

toxoplasmose pré-natal, infecções bacterianas e virais, além de complicações obstétricas (VAN OS et al., 2010). Entretanto, nestes casos, os dados são pouco conclusivos e não replicados em outros estudos.

2.2.2 Fatores de risco ambientais psicossociais

Uma ampla variedade de estudos recém-publicados tem mostrado uma relação entre o *status* de minoria étnica e de imigrante de “primeira” e “segunda geração” (filhos de imigrantes) com um risco aumentado para esquizofrenia. A grande questão destes estudos é conseguir cada vez mais qualificar os dados obtidos para se chegar aos fatores que, de fato, contribuem causalmente para a associação. A possibilidade de um viés cultural ou de uma migração seletiva – isto é, migração de indivíduos predispostos à psicose – tem sido examinada, mas nenhum impacto sobre a associação tem sido demonstrado (VAN OS et al., 2010).

A associação com grupos minoritários tem sido observada não só em imigrantes de primeira e segunda geração como também em minorias étnicas sem migração recente, o que indica que fatores relacionados à pré-migração ou à própria migração parecem improváveis para mediar os efeitos. Estudos realizados em diferentes países têm mostrado que os efeitos das minorias étnicas sobre as síndromes psicóticas dependem da densidade étnica da área na qual a pessoa está vivendo; deste modo, quanto maior a proporção do grupo étnico em uma determinada área, menor o risco de desenvolvimento de um quadro psicótico. Estes achados sugerem que não é o fator “grupo minoritário étnico”, em si, que aumenta o risco para a esquizofrenia, mas a relação que o grupo minoritário estabelece com o ambiente social mais amplo. Os efeitos associados aos grupos étnicos minoritários possivelmente são mediados pela adversidade social crônica e discriminações, resultando em um estado de marginalização social e de “anulação” social (de uma experiência crônica de uma posição inferior e exclusão social) (VAN OS et al., 2010).

Corcoran et al. (2009) realizaram um estudo de coorte populacional em Israel, conhecido como *Jerusalem Perinatal Cohort*. Eles avaliaram a incidência de esquizofrenia entre os filhos de imigrantes nascidos entre 1964 e 1976, com um N de 88829 indivíduos. Os países de nascimentos dos pais foram obtidos a partir dos certificados de nascimento e agrupados como: (1) Israel; (2) Ásia Ocidental; (3) Norte da África e (4) Europa e países industrializados. Destes indivíduos submetidos à pesquisa, 637 deram entrada em uma clínica

de cuidado psiquiátrico até 1998 com diagnósticos relacionados à esquizofrenia. Os resultados mostraram que a incidência do transtorno não foi aumentada entre os imigrantes de segunda geração em nenhum grupo específico. Os pesquisadores discutem os achados comparando a coorte de Jerusalém com os estudos realizados em outros países, como Reino Unido, Holanda, Dinamarca e Suécia. Em todos estes estudos, houve uma associação positiva entre imigrantes de primeira e segunda geração e risco aumentado para esquizofrenia. Um estudo anterior, também realizado em Israel, apontou uma associação positiva entre imigrantes oriundos da Etiópia e esquizofrenia. No Reino Unido, os imigrantes avaliados eram afro-caribenhos e na Holanda, oriundos de Marrocos e do Suriname. Um dado interessante foi obtido em uma meta-análise realizada com 18 estudos independentes de incidência populacional, a qual mostrou um risco relativo para esquizofrenia de imigrantes de segunda geração (4.5) maior que o risco relativo entre os imigrantes originais (2.7). Isto pode ser explicado, em parte, pela chamada “síndrome da aculturação”, que se caracteriza por uma perda e/ou ausência/fraqueza de identidade cultural, que ocorre mais fortemente, sem dúvida nenhuma, entre os filhos de imigrantes.

Outros fatores de risco psicossociais descritos para a esquizofrenia são: o crescimento em área urbanizada, estresse materno pré-natal e traumas desenvolvimentais, como negligência e abuso. Entretanto, os dados relacionados a estes fatores de risco são pouco conclusivos, principalmente, no que se refere ao estresse materno pré-natal e aos traumas desenvolvimentais (VAN OS et al., 2010).

2.3 MECANISMOS EPIGENÉTICOS NA ESQUIZOFRENIA

Os mecanismos epigenéticos mediam efeitos causais de fatores de risco ambientais, contribuindo, provavelmente, para as perturbações do neurodesenvolvimento na esquizofrenia.

Mecanismos epigenéticos podem ser compreendidos como mecanismos que atuam sobre o genoma, produzindo modificações nos padrões de regulação da expressão gênica. Estes mecanismos podem mediar tanto sinais oriundos do ambiente interno, no qual a célula se encontra, quanto sinais oriundos do ambiente externo, no qual o organismo se encontra. Deste modo, parece que mecanismos epigenéticos possibilitam a um organismo responder ao ambiente através de mudanças na expressão gênica. Células de um organismo multicelular são geneticamente homogêneas, mas estrutural e funcionalmente heterogêneas devido à expressão

diferencial dos genes. Muitas destas diferenças na expressão gênica ocorrem durante o desenvolvimento e são subsequentemente transmitidas através da mitose, produzindo alterações genômicas estáveis e duradouras por meio dos mecanismos epigenéticos envolvidos (JAENISCH; BIRD, 2003).

A maioria dos estudos recentes tem apontado para dois principais mecanismos moleculares envolvidos nos processos epigenéticos: a metilação de DNA e a modificação de histonas. Em 1975, foi proposto que a metilação de DNA poderia ser responsável pela manutenção estável de um padrão particular de expressão gênica por meio da divisão celular mitótica. Desde então, vários estudos corroboraram esta hipótese e a metilação de DNA é agora reconhecida como um dos principais mecanismos que contribuem para a estabilidade dos estados de expressão gênica, na maioria das vezes, “silenciando” determinados genes (JAENISCH; BIRD, 2003).

Outro mecanismo que possivelmente media os processos epigenéticos são as modificações de histonas. No núcleo da célula, o DNA é envolto por um octógono de diferentes proteínas histonas (H2A, H2B, H3 e H4), sendo a H1 a proteína que liga as demais. Várias modificações das histonas podem ocorrer, particularmente, nos resíduos de aminoácidos da cauda da proteína. Tais modificações incluem a acetilação ou metilação da lisina, a SUMoylation e a ubiquitinylation, a metilação da arginina, a fosforilação da serina e a isomerização da prolina. Dependendo do resíduo de aminoácido modificado, diferentes efeitos sobre a transcrição gênica podem se efetuar. Geralmente, a acetilação está ligada com a ativação gênica enquanto a SUMoylation está associada à repressão gênica. Estes efeitos se operam através de alterações na estrutura da cromatina. Uma cromatina condensada (heterocromatina), na qual o DNA e as proteínas histonas estão compactados, bloqueia o acesso de fatores de transcrição ao DNA e conseqüentemente se associa a uma transcrição suprimida. Por outro lado, uma conformação aberta de cromatina (eucromatina) permite à maquinaria transcricional (*transcriptional*) das células acessar o DNA e promover a ativação gênica. Entretanto, tal qual a metilação de DNA, a modificação de histonas é extremamente complexa e pode ser associada à ativação ou desativação dos genes dependendo da natureza das modificações (ROTH et al., 2009).

Mecanismos epigenéticos podem mediar também a influência de fatores ambientais externos sobre a regulação da expressão gênica. Os estados epigenéticos parecem ser reversíveis, podendo ser mais ou menos estáveis, e podem ser modificados por fatores ambientais, os quais por sua vez, podem contribuir para o desenvolvimento de fenótipos

“anormais”. Respostas fisiológicas normais a determinados estímulos ambientais também podem ser mediadas por mecanismos epigenéticos, como ocorre, por exemplo, na reação de vernalização de plantas que crescem em altas altitudes. Vernalização é uma resposta quantitativa à exposição a baixa temperatura, que causa um florescimento precoce progressivo. Acredita-se que o gene FLC (*FloweringLocus C*) tenha um importante papel na resposta de vernalização e sua atividade é controlada tanto pela metilação do DNA quanto pela expressão do gene inibitório VRN2 (JAENISCH; BIRD, 2003).

Outro fator ambiental possivelmente envolvido nos mecanismos de regulação da expressão gênica é a dieta. Suplementos dietéticos, por exemplo, como o folato e vitaminas, podem influenciar as taxas de manifestação de doenças e exercer significativos efeitos sobre a incidência de câncer de cólon. Taxas reduzidas de folato têm sido associadas com instabilidade genômica, defeitos do tubo neural e hipometilação genômica. Parece haver uma relação entre uma dieta deficiente em metil e câncer de fígado, que pode ser associada tanto à hipometilação quanto à expressão aumentada de oncogenes como o c-ras, c-myc e o c-fos. No entanto, não há evidência suficiente ainda que processos de desmetilação possam causar a expressão aumentada de oncogenes e mesmo que mudanças de metilação induzidas pela dieta possam resultar em uma expressão gênica alterada (JAENISCH; BIRD, 2003).

3 NEUROFISIOPATOLOGIA

3.1 HIPÓTESE DOPAMINÉRGICA

O sistema de neurotransmissão dopaminérgico não pode ser considerado nem excitatório, como o sistema glutamatérgico, nem inibitório, como o sistema gabaérgico, mas sim, um sistema modulador, sendo ora inibitório, ora excitatório. As principais projeções dopaminérgicas podem ser divididas em nigroestriatal, mesolímbica e mesocortical (VARGAS, 2009).

De acordo com Vargas (2009), a hipótese dopaminérgica da esquizofrenia teve seu início com a observação de que a anfetamina, um agonista dopaminérgico, podia levar à indução de sintomas psicóticos em pessoas saudáveis. Outro dado que corrobora esta hipótese é o fato de que as drogas anti-psicóticas bloqueiam receptores pós-sinápticos dopaminérgicos, o que resulta em diminuição dos sintomas positivos, especialmente, quando o bloqueio se dá sobre receptores D2, como ocorre com os chamados neurolépticos atípicos, que têm uma afinidade maior com estes receptores que os neurolépticos típicos.

Com os novos estudos relacionados às hipóteses neurodesenvolvimentais na esquizofrenia, tem havido uma mudança paradigmática com relação ao papel da via dopaminérgica na fisiopatologia do transtorno. À luz dos achados mais recentes das pesquisas neurodesenvolvimentais e epigenéticas neste campo, Howes e Kapur (2009) propõem uma nova hipótese vinculada à dopamina na dimensão da explicação etiológica do transtorno. Os autores a denominam de “hipótese dopaminérgica da esquizofrenia - versão III, a trilha final comum” (HOWES; KAPUR, 2009, p. 549). Segundo estes, a versão I corresponde à hipótese tradicional, de que a esquizofrenia seria o resultado de uma hiperdopaminergia; a versão II consiste em uma redefinição da primeira, sendo a patologia compreendida como secundária a uma hiperdopaminergia sub-cortical e uma hipodopaminergia pré-frontal. Como os receptores dopaminérgicos D2 estão localizados principalmente em regiões sub-corticais, como o corpo estriado e o núcleo acumbens, a hipótese é que a hiperatividade dopaminérgica esteja localizada na região mesolímbica (VARGAS, 2009); na versão III, proposta por Howes e Kapur (2009), haveria uma ligação entre os fatores de risco genéticos e ambientais e uma função dopaminérgica estriatal pré-sináptica aumentada. Deste modo, todos estes fatores combinados produziriam uma perturbação neurodesenvolvimental, que culminaria em uma

disfunção dopaminérgica estriatal, a qual seria a “trilha final comum” do transtorno, responsável pelos sintomas psicóticos da síndrome esquizofrênica.

Outra região cerebral sensível às ações da dopamina e implicada na esquizofrenia é o córtex pré-frontal dorso-lateral. Esta área está diretamente relacionada ao funcionamento executivo, como a memória de trabalho, o controle cognitivo e o raciocínio, que se encontram alterados na esquizofrenia. Como estas funções cognitivas mudam com o tempo, é importante considerar as mudanças que ocorrem nos receptores dopaminérgicos com o amadurecimento humano. Os receptores dopaminérgicos corticais podem ser divididos em duas categorias distintas: receptores “como D2” (D2 e D4) e receptores “como D1” (D1 e D5). A expressão dos receptores D2, D4 e D5 mostram um padrão predominante de mudança desenvolvimental, com altos níveis de expressão na infância, declinando com o passar do tempo. O D1, por outro lado, apresenta um padrão de expressão oposto aos demais receptores dopaminérgicos, mostrando níveis mais elevados de proteínas e RNAm D1 no córtex humano maduro (CATTS et al., 2013). Este receptor, possivelmente, ocupa um importante papel na aquisição de novas habilidades cognitivas.

Estes diferentes tipos de receptores mostram importantes diferenças também com relação ao padrão de estimulação eletroquímica. Estudos eletrofisiológicos, por exemplo, mostram que em neurônios corticais piramidais, o agonismo de receptores como D1 tem um padrão excitatório, portanto, aumentando a ação do NMDA. Por outro lado, o agonismo de receptores como D2 apresenta um padrão inibitório, atenuando as respostas glutamatérgicas (CATTS et al., 2013).

Partindo da hipótese de que o córtex cerebral na esquizofrenia encontra-se em um estado mais ou menos semelhante ao córtex imaturo, é de se esperar que o padrão de expressão dos receptores dopaminérgicos seja inverso àquele encontrado no neurodesenvolvimento considerado saudável. Entretanto, estudos investigando a expressão de RNAm dos 5 receptores dopaminérgicos não encontraram mudança na expressão dos receptores D3, D4 e D5 no DLPFC de pacientes com esquizofrenia. Por outro lado, vários estudos têm mostrado uma diminuição na expressão do receptor D1 – provavelmente relacionada a alterações na função executiva – e um aumento na expressão de receptores D2 no DLPFC, em conformidade, portanto, com a hipótese do córtex imaturo no transtorno (CATTS et al., 2013).

3.2 HIPÓTESE GLUTAMATÉRGICA

De acordo com Vargas (2009), a hipótese glutamatérgica da esquizofrenia recebeu considerável impulso com o achado de que a droga fenilciclidina bloqueava o canal iônico do receptor glutamatérgico NMDA (N-metil-D-aspartato). Posteriormente, foi observado que antagonistas do receptor NMDA, como a quetamina, geravam um quadro clínico semelhante à esquizofrenia, sobretudo, com relação à sintomatologia psicótica.

O glutamato parece estar envolvido em vários processos do neurodesenvolvimento normal, como a migração e crescimento neural, a sinaptogênese e a maturação sináptica. Além disto, o mecanismo do pruning (poda neural), que ocorre fisiologicamente por apoptose de neurônios supranumerários em determinadas regiões cerebrais, parece ocorrer em virtude da redução do glutamato. Segundo Vargas (2009), achados como migração neuronal atípica, diminuição de conexões sinápticas e perda neuronal na esquizofrenia, provavelmente, se relacionam a disfunções do sistema glutamatérgico. A poda neural parece ser maior em pacientes com esquizofrenia.

De acordo com Catts et al. (2013), a maioria das sinapses glutamatérgicas excitatórias, envolvidas nos processos de aprendizagem, encontram-se em dendritos espinhais pós sinápticos, com sinapses contendo tanto receptores glutamatérgicos ionotrópicos quanto receptores glutamatérgicos metabotrópicos. O receptor glutamatérgico que parece estar envolvido na esquizofrenia é, entretanto, o NMDA, um tipo de receptor ionotrópico, heterotetramérico, com sub-unidades NR1, NR2 (A-D) e NR3 (A-B), que assumem um importante papel na regulação do fluxo de cálcio para dentro e para fora das células e são responsáveis pela potenciação e depressão a longo-prazo.

Algumas alterações na expressão dos receptores NMDA parecem estar presentes na esquizofrenia. Foi demonstrado recentemente uma diminuição da proteína NR1 no córtex pré-frontal de pacientes com esquizofrenia, além de expressão diminuída de RNAm de subunidades NR1 e NR2C. Outro estudo, realizado pelo grupo de Meador-Woodruff, descreveu um significativo aumento de RNAm de receptores NR3A, sugerindo que os receptores NMDA estão em um estado mais imaturo na esquizofrenia, uma vez que, no “cérebro adulto”, há um aumento de NR1 e uma diminuição de NR3A. Além disto, expressões aumentadas de NR3A podem interferir com a plasticidade sináptica cortical apropriada à idade (CATTS et al., 2013). Estes pesquisadores afirmam que a eliminação da

expressão interneuronal de receptores NMDA maduros na vida pós-natal, mas anterior à fase da “adolescência”, resulta em um fenótipo semelhante à esquizofrenia em camundongos, sugerindo que o transtorno pode se caracterizar por um funcionamento neural imaturo, expresso, por exemplo, pela redução de NR1s e aumento de NR3As.

O sistema de neurotransmissão glutamatérgica apresenta uma íntima relação com o sistema neurotransmissor gabaérgico. O glutamato pode atuar como ativador dos receptores NMDA situados em neurônios gabaérgicos que, por sua vez, mantém um tônus inibitório sobre as vias excitatórias glutamatérgicas corticais e sub-corticais, especialmente, no sistema límbico (VARGAS, 2009). O autor afirma que o antagonismo dos receptores NMDA neste circuito neural diminui a inibição gabaérgica sobre essas vias excitatórias, resultando em uma hiper-estimulação córtico-límbica.

3.3 HIPÓTESE GABAÉRGICA

A principal via de neurotransmissão inibitória é a via gabaérgica, mediada pelo ácido gama amino-butírico (GABA), o qual se liga aos receptores gabaérgicos (GABA-A e GABA-B), promovendo uma hiperpolarização de neurônios adultos, mas uma despolarização de neurônios jovens. O GABA é sintetizado por duas enzimas: a GAD65 (GAD2) e a GAD67 (GAD1) (CATTS et al., 2013).

Algumas alterações nas vias gabaérgicas vem sendo descritas na esquizofrenia, como por exemplo, um déficit nos interneurônios corticais inibitórios em várias regiões corticais, incluindo o córtex pré-frontal dorso-lateral (dorsolateral pré-frontal córtex - DLPFC), relacionado a reduções consistentes na expressão da GAD67. Além disto, alguns estudos têm mostrado um aumento na expressão da subunidade alfa-2 dos receptores GABA-A no DLPFC de pacientes com esquizofrenia, mais especificamente, nos segmentos iniciais dos axônios. Este achado tem sido frequentemente replicado, mas não encontrado em todos os estudos. Contrariamente, dados mais robustos têm mostrado uma expressão diminuída das subunidades alfa-1 e alfa-5 dos receptores GABA-A, no DLPFC de pacientes com esquizofrenia. Estas mudanças nas subunidades GABA-A corroboram a hipótese de que o córtex cerebral na esquizofrenia se encontra em um estado mais imaturo, uma vez que, no neurodesenvolvimento considerado normal, o esperado seria encontrar um aumento da subunidade alfa-1 GABA-A e uma diminuição na expressão da sub-unidade alfa-2 dos receptores gabaérgicos GABA-A, no cérebro adulto (CATTS et al., 2013).

3.4 HIPÓTESE DO DESENVOLVIMENTO DA ESQUIZOFRENIA DURANTE A GRAVIDEZ

Para Rangel (2013) durante o desenvolvimento fetal podem ocorrer situações que podem estar relacionados com o desenvolvimento da esquizofrenia. A exposição durante o pré-natal a viroses, por exemplo, é um destes eventos que tem sido alvo de investigações que tentam associar a infecção por vírus ao desenvolvimento da esquizofrenia. “A explicação dessa possível relação com os efeitos causados por alguns vírus neurotóxicos ou por um transtorno autoimune endógeno que pode gerar anticorpos direcionados para o cérebro, são teorias que precisam ser mais estudadas para serem de fato comprovadas” (RANGEL e SANTOS,2013, p. 27).

3.5 HIPÓTESE DO DESENVOLVIMENTO NEURAL

Busatto Filho (2000) relata que achados epidemiológicos e clínicos dão suporte a hipótese de que alterações no desenvolvimento ainda em vida intra-uterina podem estar relacionadas ao desenvolvimento da esquizofrenia. Essas anormalidades compreendem alterações de citoarquitetura que comprometem a migração neuronal ocorrida durante a gestação. Como têm ocorrido grandes avanços nas técnicas de imagem os pesquisadores conseguiram verificar que existe uma perda de volume cerebral nos portadores da esquizofrenia, e que esta perda pode ser resultado da densidade reduzida de axônios, dendritos e sinapses que medeiam algumas funções associativas no cérebro.

Para Rangel e Santos (2013) outras anormalidades também foram encontradas, assim como aumento no tamanho ventricular, alterações no córtex pré-frontal e hipocampo, decréscimo no número de neurônios em algumas áreas do cérebro e significativa diminuição no número de interneurônios foram também, relatadas. Assim alguns autores consideraram a esquizofrenia como uma doença de neurodesenvolvimento com neurodegeneração.

4 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

4.1 ANÁLISE HISTÓRICA

Não se sabe a causa exata da esquizofrenia, porém estudos sugerem que alguns fatores estejam relacionados com o surgimento da doença, como os fatores genéticos, ambientais, neurobiológicos, psicológicos e sociais. Com o mapeamento do genoma humano esperava-se uma revolução na descoberta de fármacos para o SNC, cujos dados poderiam ser cruciais no entendimento de determinada patologia e a detecção de associações gene-doença, o que ainda não foi possível. No caso da esquizofrenia, mais de 30 associações genéticas são conhecidas, porém nenhuma se mostrou viável como alvo farmacológico. Curiosamente, o receptor dopaminérgico D2, o alvo principal de vários antipsicóticos, não estava entre essas associações (ENNA; WILLIAMS, 2009).

Conseqüentemente torna-se difícil o planejamento de fármacos antipsicóticos com o objetivo de melhorar ou até mesmo curar a esquizofrenia. Neste contexto, várias hipóteses envolvendo a participação de dopamina, serotonina, glutamato, GABA, ligantes de receptores muscarínicos, adenosina, ligantes de receptores de neurocinina e inibidores de fosfodiesterases foram desenvolvidas com base em evidências adquiridas de vários estudos tais como bioquímico, farmacológico, imagem, eletrofisiológico e comportamental (GRAY; ROTH, 2007). Dentre essas hipóteses, as mais relevantes são a dopaminérgica e a serotoninérgica.

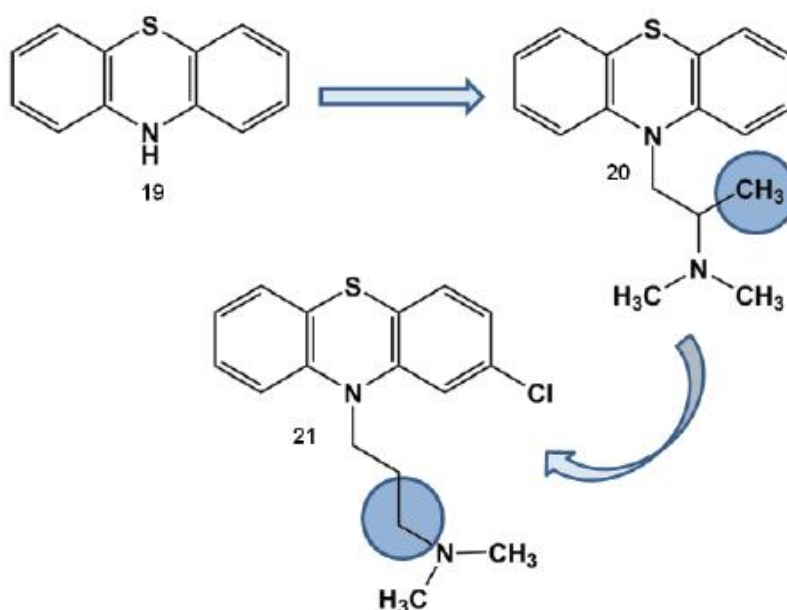
Todo o entendimento sobre a esquizofrenia é bastante recente. Até a década de 50 várias tentativas foram feitas com o objetivo de tratar os sintomas da esquizofrenia, tanto no âmbito farmacológico (exemplo terapia de choque com insulina), quanto no fisiológico (a citar as lobotomias no córtex pré-frontal), porém sem nenhum êxito. Embora os resultados desses tipos de intervenções fossem frequentemente trágicos, os profissionais de saúde não dispunham, à época, de tratamentos adequados, e as indústrias farmacêuticas não tinham êxito no desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento da esquizofrenia. No entanto, esse quadro começou a mudar a partir de 1952 (CRILLY, 2007).

Após a II Guerra Mundial, houve um grande interesse de grupos de pesquisa franceses em descobrir novos compostos com propriedades anti-histamínicas da classe das fenotiazinas. Estes compostos já eram conhecidos desde o final do século XIX e foram utilizados pela

indústria alemã de corantes, na década de 30, como antissépticos e anti-helmínticos e no tratamento da malária, sendo este último resultado dos estudos de Paul Ehrlich com o corante azul de metileno sobre o protozoário do gênero *Plasmodium* (KAUFMANN, 2008).

Em 1949, o cirurgião francês Henri-Marie Laborit inicia alguns experimentos com várias fenotiazinas com o objetivo de ser utilizado na prática anestésica como um agente potencializador e de estabilização autônoma, dentre os quais o anti-histamínico prometazina mostrou ser o mais eficaz. Vários derivados foram sintetizados por Paul Charpentier, baseados em modificações estruturais em prometazina, e avaliados farmacologicamente por Simone Courvoisier, resultando na descoberta do antipsicótico típico clorpromazina (Figura 1), no Laboratório Rhône-Poulenc - atual Sanofi-Aventis (WERMUTH, 2008).

FIGURA 1. Gênese do fármaco clorpromazina a partir da fenotiazina



Fonte: Wermuth (2008)

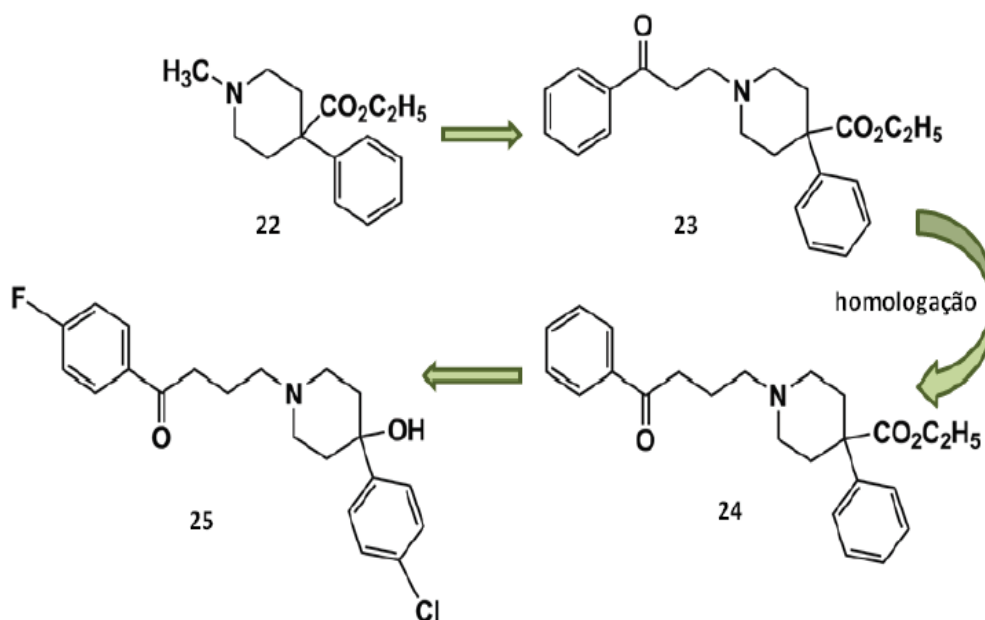
Siglas: 19. Fenotiazina 20. Prometazina 21. clorpromazina

Em 1952, após os bons resultados de triagem farmacológica conduzidos por Jean Delay e Pierre Deniker em pacientes esquizofrênicos, a clorpromazina foi lançada inicialmente na França e em 1954 foi aprovada mundialmente. Desta maneira, pequenas modificações estruturais em um anti-histamínico que tinha propriedades sedativas como efeito-adverso resultaram na descoberta de uma importante classe de fármacos, o que deu início a uma nova era na terapia de transtornos mentais. Ademais, a clorpromazina permitiu

que muitos pacientes, outrora isolados em instituições psiquiátricas, tivessem novamente contato com a sociedade (LEMKE; WILLIAMS, 2007).

A descoberta ao acaso do antipsicótico típico haloperidol decorreu da tentativa de otimização da atividade analgésica da meperidina, quando foram sintetizados análogos *nor*-meperidínicos. Desta maneira, foram obtidos os análogos propiofenônicos que apresentaram potência analgésica cerca de 200 vezes superior à da meperidina. No entanto, esses derivados apresentavam similaridade estrutural a outros compostos previamente sintetizados pelas companhias Merck e Eli Lilly, o que impossibilitaria explorar os privilégios de invenção. Como resultado, pesquisadores da Janssen Pharmaceuticals - atual Johnson & Johnson, liderados por Paul A. Janssen, decidiram substituir o grupo propiofenona pelo grupo butirofenona além de promover modificações pontuais na estrutura, que levaram a síntese do derivado 4-fluorobutirofenona (R-1625), que recebeu o nome de haloperidol (Figura 2). Nos ensaios clínicos, o composto haloperidol apresentou atividade antipsicótica cerca de 50 vezes mais potente que a clorpromazina, sendo lançado na Bélgica em 1959 e nos Estados Unidos em 1969 (LÓPEZ-MUÑOZ; ALAMO, 2009).

FIGURA 2. Planejamento do fármaco haloperidol a partir da meperidina



Fonte: López-Munoz e Alamo (2009)

Siglas: 22. Mepiridina, 23. Propiofenona, 24. Butiofenona, 25. haloperidol

Em 1958, a companhia farmacêutica suíça Wander AG (atual Novartis) sintetiza um grupo de compostos tricíclicos baseados na estrutura química do antidepressivo imipramina,

que foram descritos como antidepressivos, apresentando também propriedades neurolépticas. Um desses compostos, identificado em 1959, recebeu o nome de clozapina, sendo logo em seguida patenteados. Apesar dos resultados farmacológicos controversos, a clozapina foi lançada nos Estados Unidos em 1989 como o primeiro antipsicótico da classe dos atípicos e apesar de possuir bom perfil farmacológico, é utilizada atualmente apenas como um fármaco antipsicótico de segunda escolha, devido à possibilidade de causar agranulocitose (CRILLY, 2007).

Na década de 80, através de um projeto baseado na busca de derivados que tivessem um mecanismo de ação diferente da maioria dos fármacos antipsicóticos da época (isto é, que apresentavam perfil de antagonista dopaminérgico pós-sináptico), pesquisadores da Otsuka Pharmaceutical Co. utilizaram a estratégia de estimulação dos auto-receptores dopaminérgicos pré-sinápticos – que inibe a neurotransmissão – e identificaram o bioligante OPC-4392, que apresentou o perfil desejável de agonista dopaminérgico de receptores pré-sinápticos, além da indicação farmacológica de melhora dos sintomas negativos sem causar efeitos extrapiramidais (GRADY et al., 2003).

A importância da ferramenta de homologação pode ser observada pelos valores de ED₅₀ obtidos no ensaio *in vivo* de estereotipia induzida por apomorfina em camundongos (Figura 3), através da modulação da atividade antagonista em receptores dopaminérgicos pós-sinápticos. Desta maneira, o composto OPC-14597 – aripiprazol – foi identificado como um agonista dos auto-receptores dopaminérgicos e antagonista dos receptores D₂ pós-sinápticos, além de possuir boa atividade farmacológica e potencial baixo de indução de sintomas extrapiramidais em ensaios pré-clínicos (GRADY et al., 2003).

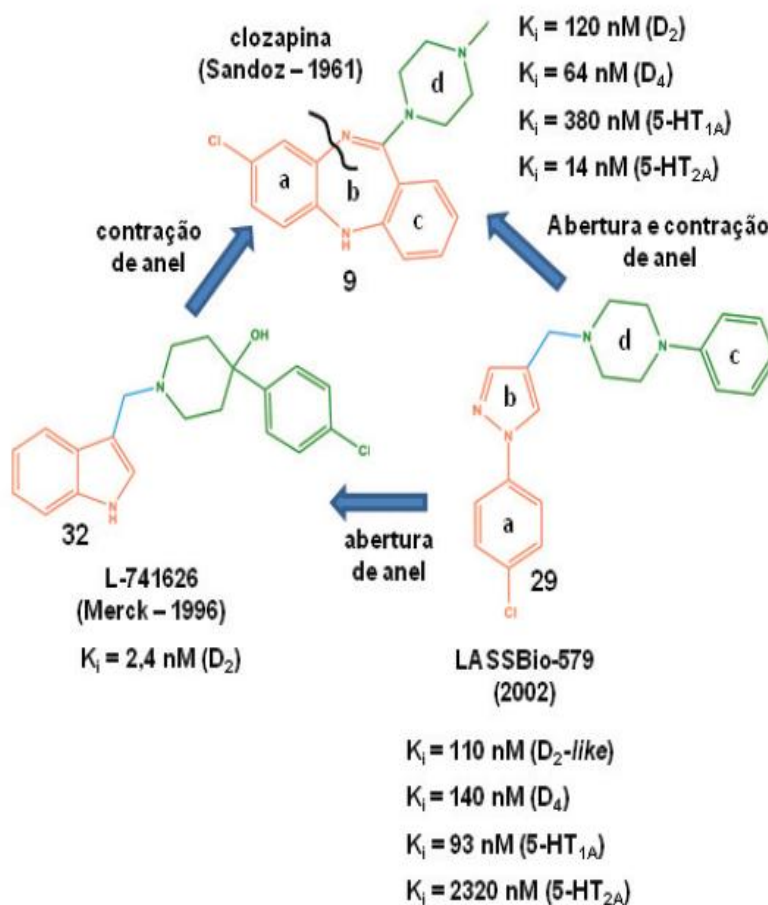
Alguns pesquisadores, como Richard Mailman (2007), mostraram que aripiprazol tem mecanismo diferenciado, apresentando seletividade funcional *in vitro*. Ademais, é um agonista parcial dos receptores 5-HT_{1A} e antagonista 5-HT_{2A}, sendo classificado como um estabilizador do sistema dopaminérgico-serotoninérgico, tendo sido lançado em 2002 pela farmacêutica Bristol-Myers-Squibb.

No entanto, desde a década de 50 vários medicamentos antipsicóticos foram lançados no mercado farmacêutico, sem nenhuma inovação radical em termos farmacológicos, visto que a grande maioria atua principalmente através da modulação de receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos. Consequentemente, a busca por novos protótipos é bastante intensa, visto que não existe cura para a esquizofrenia e nem todos os pacientes conseguem êxito no tratamento. Neste contexto, Menegatti et al. (2003), do Laboratório de Avaliação e Síntese de

Substâncias Bioativas – LASSBio®, descreveram o protótipo *N*-fenilpiperazínico LASSBio-579 como um novo candidato a fármaco antipsicótico, que resultou da hibridação molecular do fármaco atípico clozapina com o ligante antagonista D₂ L-741626.

No planejamento estrutural, o anel central *b* da clozapina foi aberto e contraído, originando o anel pirazólico, o qual apresenta o grupamento aril funcionalizado em *N*-1 para prevenir a prototropia típica de sistemas aza-heterocíclicos. O substituinte cloro foi introduzido no anel fenil ligado ao pirazol visando garantir a similaridade estereoeletrônica com o protótipo clozapina, da mesma forma que o anel fenil não-substituído *c* foi transposto para o nitrogênio distal do anel piperazínico *d* de LASSBio-579, de modo a garantir o perfil de lipofilicidade adequado para sua ação central (BARREIRO; FRAGA, 2008).

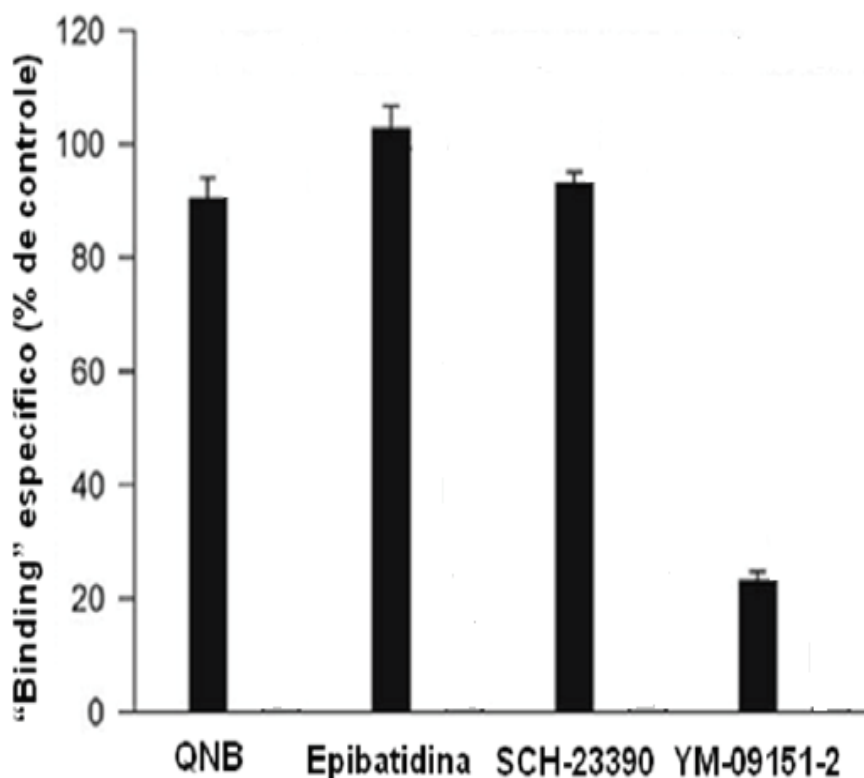
FIGURA 3. Derivado *N*-fenilpiperazínico LASSBio-579, planejado como ligante dopaminérgico análogo à clozapina.



Fonte: Barreiro e Fraga (2008)

A avaliação do perfil ligante do derivado *N*-fenilpiperazínico LASSBio-579 para os receptores muscarínico, nicotínico e dopaminérgico (*D*_{1-like} e *D*_{2-like}) permitiu caracterizar a seletividade para os receptores *D*_{2-like} pré-sinápticos (Figura 4), além da caracterização do perfil agonista de receptores *D*₂ pré-sinápticos, em ensaio eletrofisiológico em neurônios do hipocampo de ratos (MENEGATTI et al.,2003). Posteriormente, LASSBio-579 foi avaliado nos ensaios de *binding* em receptores serotoninérgicos, mostrando afinidade para os subtipos 5-HT_{1A}(K_i = 0,09 μM) e 5-HT_{2A} (K_i = 2,32 μM)(NEVES et al., 2010), além da afinidade para receptores dopaminérgicos *D*₄ (K_i = 0,14 μM).

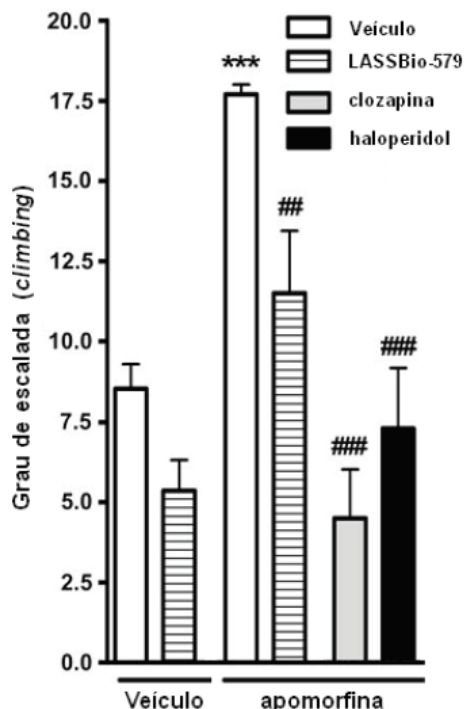
FIGURA 4. Deslocamento feito por LASSBio-579 à ligação de benzilato de 3-quinuclidinila (QNB), epibatidina, SCH-23390 e YM-09151-2 aos receptores muscarínico, nicotínico, *D*_{1-like} e *D*_{2-like}, respectivamente, em membranas de cérebro de ratos.



Fonte: Neves et al. (2010)

Nos ensaios farmacológicos *in vivo*, LASSBio-579 mostrou-se ativo no modelo de escalada induzido por apomorfina, ensaio relacionado à agitação motora, que é um dos sintomas positivos da esquizofrenia (Figura 5) (NEVES et al., 2010).

FIGURA 5. Efeito de LASSBio-579 (15 mg/kg *v.o.*) no modelo de escalada induzido por apomorfina



Fonte: Neves et al. (2010)

Investigações do envolvimento de receptores serotoninérgicos no efeito hipotérmico evidenciado para LASSBio-579 no modelo de aferição da temperatura corporal mostrou a completa reversão desse efeito por LASSBio-579 promovida pela administração do antagonista seletivo de receptores 5-HT_{1A} WAY-100635, indicando que esse efeito hipotérmico era dependente da ação agonista deste composto sobre esse subtipo de receptores serotoninérgicos. Nos ensaios de *head-twitchese ear-scratch*, LASSBio-579 foi capaz de reverter de forma dose-dependente os reflexos comportamentais induzidos pelo agonista 5-HT_{2A} (\pm) -DOI em camundongos, caracterizando-se como um protótipo de fármaco antipsicótico com perfil multirreceptor (NEVES et al., 2010).

Vários estudos farmacológicos validaram o planejamento estrutural desse protótipo heterocíclico neuroativo, o qual foi objeto do pedido de proteção intelectual depositado no INPI sob o número PI 0303465-8 (setembro/2004). Entretanto, LASSBio-579 revelou um perfil farmacocinético pouco adequado à utilização terapêutica, tendo biodisponibilidade oral e intraperitoneal reduzida (Tabela 1), reforçando a relevância de investigações adicionais em

novos análogos que possam apresentar propriedades farmacológicas otimizadas, de modo a contribuir para o desenvolvimento de novos fármacos antipsicóticos atípicos (CONRADO et al., 2008).

TABELA 1. Fator de biodisponibilidade oral e intraperitoneal de LASSBio-579 em ratos, após a administração de doses de 30 ou 60 mg/kg

Substância/dose	Biodisponibilidade (%)	
	Intraperitoneal	Oral
LASSBio-579 / 30 mg/kg	1,6	-
LASSBio-579 / 60 mg/kg	1,8	0,6

Fonte: Conrado et al. (2008)

4.2 INDICAÇÕES

Os antipsicóticos são denominados neurolépticos, antiesquizofrênicos e tranquilizantes maiores com principal intuito de tratamento das psicoses, combate a episódios de mania, depressões psicóticas, violência compulsiva, psicoses orgânicas e distúrbios de comportamento dentre outros (ZHANG; MALHOTRA, 2011).

Existem duas classes principais: os antipsicóticos típicos ou de primeira geração e os atípicos ou de segunda geração. Ambos tratam os sintomas do transtorno, mas não curam a esquizofrenia. Possuem como principal ação um efeito sedativo ou tranquilizante (MOREIRA et al., 2008).

Os antipsicóticos de primeira geração são medicações que bloqueiam preferencialmente os receptores D2 da dopamina nos sistemas dopaminérgicos, mesolímbico, mesocortical, nigroestriatal e túbulo infundibular. São eles: clorpromazina, levomepromazina, flufenazina, tiorodazina, haloperidol e pimozide (MOREIRA et al., 2008).

Os antipsicóticos de segunda geração atuam em outros sítios da dopamina. São medicações mais bem toleradas, mais eficazes para sintomas negativos, porém de alto custo. Os atípicos possuem menos efeitos colaterais como a Síndrome de Parkinson típica, acatisia, reações distônicas agudas e discinesia tardia (MOREIRA et al., 2008).

As drogas antipsicóticas (APs) atípicas atualmente no mercado são: clozapina, risperidona, olanzapina, ziprazidona, quetiapina, amisulprida e o aripiprazol. Além disso,

drogas antigas como a sulpirida e a tioridazina, também podem ser consideradas atípicas (PÁDUA, 2005).

A portaria nº 364 do Ministério da Saúde (2013), enfoca que a clozapina é considerada superior em pacientes não responsivos a outros antipsicóticos de acordo com estudos de Essali (2012) e Cipriani et al. (2009), e que, portanto, sua indicação permanece para esses casos, demonstrando superioridade. Inexiste evidência de que a adição de um segundo antipsicótico, após a indicação de clozapina, possa trazer benefícios aos pacientes de acordo com Taylor (2012).

Dentre os atípicos, a risperidona é uma das drogas mais estudadas. A olanzapina, quetiapina, amisulprida, ziprasidona e o aripiprazol têm indicações semelhantes às da risperidona, mas seu uso fica limitado devido ao alto custo. Vale lembrar que apesar de não haver evidência conclusiva de sua vantagem, alguns autores preconizam o uso de rotina de antipsicóticos atípicos como medicamento de primeira escolha. Ainda de acordo com o autor a clozapina não é incluída entre eles, devido ao seu risco hematológico (KANE et al. *apud* PÁDUA, 2005).

De acordo com Graig e Stitzel (2011), os compostos químicos “derivados de piperazínicos são geralmente mais potentes e farmacologicamente mais seletivos do que os outros”. Já o haloperidol (Hadol), segundo os autores, se distingue entre os grupos de drogas, a medida que apresenta maior potência e menores efeitos colaterais autônomos.

Os critérios de preferência da prescrição dos antipsicóticos deve ser respeitada, uma vez em que cada um deles apresenta eficácia diferenciada, e ainda, outros critérios deverão ser adotados para adoção da preferência como resposta, perfil de efeitos, preferência do paciente, grau de adesão, intolerância aos efeitos colaterais, doenças como convulsões, entre outros diversos a serem detalhados em futura pesquisa (GRAIG; STITZEL, 2011).

A preocupação quanto aos critérios de preferência na prescrição se faz imprescindível, à medida que tem ocorrido tendências em dar preferência aos APs de alta potência e também associado ao custo e eficácia. Também é importante lembrar que pacientes jovens do sexo masculino, têm maiores chances de apresentarem efeitos extrapiramidais, o que limitaria o uso deste tipo de drogas neste grupo de doentes (PÁDUA, 2005).

A escolha das drogas pode ser determinante para obtenção de respostas do paciente ao tratamento da doença. Entretanto, não se podem negar os efeitos diversos, e muitas vezes

imprevisíveis. A tendência clínica é de prescrição das drogas mais potentes oferecidas pela farmacologia (GRAIG; STITZEL, 2011).

A clozapina é reservada aos pacientes que não responderam aos tratamentos com outros psicóticos, pelo menos dois deles, e também, para aqueles portadores de discinesia tardia incapacitante pseudoparkinsonismo (PÁDUA, 2005). A clozapina foi considerada segunda linha por ser capaz de causar convulsões e agranulocitose que pode ser fatal se utilizada em grandes doses (GRAIG; STITZEL, 2011).

Mas, segundo a Portaria nº 364 (2013), qualquer antipsicótico com exceção da clozapina pode ser escolhido para o tratamento da esquizofrenia, sem qualquer ordem de preferência dos pacientes, desde que eles preencham os critérios de inclusão e sejam utilizados sozinhos, ou seja:

Os tratamentos devem ser feitos com um medicamento de cada vez (monoterapia), de acordo com o perfil de segurança e a tolerabilidade do paciente. Em caso de falha terapêutica (definida como o uso de qualquer desses fármacos por pelo menos 6 semanas, nas doses adequadas, sem melhora de pelo menos 30% na escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (British Psychiatric Rating Scale - BPRS) (ELKIS, 1999 E ZUARDI, 1994), uma segunda tentativa com algum outro antipsicótico deverá ser feita (BRASIL, 2013, p. 4).

Ainda segundo os critérios relatados pela portaria citada anteriormente para a inclusão dos antipsicóticos em pacientes esquizofrênicos são:

Sua utilização deve ser considerada apenas em situações clínicas onde existem evidências da sua eficácia. A terapia com antipsicóticos deve ser considerada com ensaio individual com procedimentos que respeitam indicações clínicas, atendem o tempo necessário para alterações dos sintomas e que justificam e registram as dosagens. Devem ser monitorados e registrados. Para o tratamento da esquizofrenia e outras perturbações, devem-se monitorar os sinais, informar o doente sobre os riscos de recaída, monitorar sintomas com a interrupção do tratamento, avaliação e acompanhamento do risco da discinesia e outros efeitos metabólicos e discussão da escolha do antipsicótico com o doente para aumentar o potencial de adesão (BRASIL, 2013, p.5).

Segundo Graig e Stitzel (2011) determinados indivíduos podem responder mais a uma classe de drogas em detrimento de outra. Entretanto, os efeitos sedativos e autônomos das drogas de potência mais alta, sejam menos proeminentes e possuem mais tendência de apresentar sintomas extrapiramidais agudos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A esquizofrenia caracteriza-se por manifestar distorções funcionais em diversos graus e de maneira simultânea. A razão, os estados afetivos, os processos cognitivos, a motivação, além de diversas outras funções dos pacientes com essa doença se encontram alterados.

O tratamento da esquizofrenia requer duas abordagens: medicamentosa e psicossocial. O tratamento medicamentoso é realizado com os fármacos chamados antipsicóticos ou neurolépticos. Estes são administrados na fase aguda da doença para reduzir os sintomas psicóticos e também entre as crises, para que seja possível prevenir novas recaídas.

As drogas existentes no mercado hoje, tratam alguns sintomas, mas infelizmente, provocam diversos efeitos adicionais principalmente quando se faz uso dos fármacos que primeiro chegaram ao mercado. Os de segunda geração compõem um grupo heterogêneo que produzem poucos ou menores efeitos. Melhoram o retraimento social e as dificuldades afetivas. Isto porque são drogas mais seletivas.

De todos os medicamentos abordados, ao final deste estudo constatou-se que o composto LASSBio-579 se mostrou o mais promissor entre os derivados avaliados por apresentar um perfil multirreceptor não seletivo, assim como o fármaco atípico clozapina, determinando a relevância deste perfil farmacológico no tratamento de doenças do sistema nervoso central, em especial a esquizofrenia.

Ressalte-se que atualmente, a descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos neuroativos é um dos maiores desafios da indústria farmacêutica. A grande complexidade da anatomia e fisiologia do cérebro humano e suas doenças, em destaque neste estudo, a esquizofrenia por si só remete a dificuldade do encontro de drogas que realizem a remissão dos sintomas, que são muitos, complexos e difusos. Com certeza, em futuro próximo espera-se que novas drogas estejam no mercado para o alívio dos pacientes e seus familiares.

REFERÊNCIAS

ANDREASEN, N.C. DSM and the death of phenomenology in America: an example of unintended consequences. *SchizophrBull.*, v.33, n. 1. p. 108–12. 2007.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. *Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos*. 2 ed. Rio de Janeiro: Artmed, 2008.

BRASIL, Ministério da saúde. *Portaria n° 364*. Aprova o Protocolo Clínico e diretrizes terapêuticas da esquizofrenia. Brasília, 2013. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0364_09_04_2013.html>. Acesso em 20 de maio de 2015.

BRESSAN, R.A; PILOWSKY, L.S. Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. *Rev. Bras. Psiquiatr.* São Paulo, v. 25, n. 3, p. 177-183, Sept. 2003.

BÜRGGY, M. The Concept of Psychosis: Historical and Phenomenological aspects. *SchizophrBull.*, v. 34, n. 6. p. 1200–1210, 2008.

BUSATTO FILHO, G. A anatomia estrutural e funcional da esquizofrenia: achados de neuropatologia e neuroimagem. *Revista Brasileira Psiquiatria*. Departamento de Psiquiatria – FMUSP, Supl 1, 9-11. 2000.

CASTLE, D.J. Cannabis and psychosis: what causes what? *F1000 Medicine Reports*. v. 5, n. 1. 2013.

CATTS, V.S; FUNG, S.J; LONG, L.E; JOSHI, D; VERCAMMEN, E; ALLEN, K.M; FILLMAN, S.G; ROTHMOND, D.A; SINCLAIR, D; TIWARI, Y; TSAI, S.Y; WEICKERT, T.W; SHANNON, W.C. Rethinking schizophrenia in the context of normal neurodevelopment. *Front Cell Neurosci*. 15;7:60, may, 2013.

CHADWICK, B; MILLER, M.L; HURD, Y.L. Cannabis use during adolescent development: susceptibility to psychiatric illness. *Frontiers Psychiatry*, 14;4:129, oct., 2013.

CIPRIANI, A; RENDELL, J.M; GEDDES, J. Olanzapine in long-term treatment for bipolar disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009, Issue 1.

CONRADO, D; VERLI, H; NEVES, G; FRAGA, C.A; BARREIRO, E.J; RATES, S.M; DALLA COSTA, T. Pharmacokinetic evaluation of LASSBio-579: An Nphenylpiperazineantipsychotic prototype. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 60, p. 699-707, 2008.

CORCORAN, C; PERRIN, M; HARLAP, S; DEUTSCH, L; FENNIG, S; MANOR, O; NAHON, D; KIMHY, D; MALASPINA, D; SUSSER, E. Incidence of Schizophrenia Among Second-Generation Immigrants in the Jerusalem Perinatal Cohort. *Schizophrenia Bulletin*, v. 35, n. 3, p. 596-602, 2009.

CRADDOCK, N; O'DONOVAN, M; OWEN, M. Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for Psychiatric nosology. *Schizophrenia Bulletin*, v.32, n. 1, p. 9-16, 2006.

CRILLY, J. The history of clozapine and its emergence in the US market: A review and analysis. *History of Psychiatry*, v. 18, p. 39-60, 2007.

DIAS, A.M.; RODRIGUES, A.L. Esquizofrenia, genética, epigênese, ambiente: uma revisão sistemática das hipóteses etiológicas unificadas e do perfil genético; e um novo algoritmo para o tratamento dos achados principais. *Avances en Psicología Latinoamericana*, v. 28, n. 1, p. 29-41, 2010.

ELKIS, H. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 22, n. 1, p. 23-26., 2000.

ENNA, S.J; WILLIAMS, M. Challenges in the Search for Drugs to Treat Central Nervous System Disorders. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 329, p. 404-411, 2009.

ESSALI A; ALI, G. Antipsychotic drug treatment for elderly people with late-onset schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD004162.

GEJMAN, P.V; SANDERS, A.R; DUAN J. The Role of Genetics in The Etiology of Schizophrenia. *Psychiatr. Clin. North Am.*, v. 33, n. 1, p. 35-66., 2010.

GRADY, M; GASPERONI, T.L; KIRKPATRICK, P. Aripiprazole. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 2, p. 427-428, 2003.

GRAIG, C.R; STITZEL, R.E. *Farmacologia Moderna com Aplicações Clínicas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

GRAY, J; ROTH, B. The pipeline and future of drug development in schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, v. 12, p. 904-922, 2007.

GUYTON, A.C; HALL, J.E. *Tratado de fisiologia médica*. 11.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

HALLAK, J.E.C; et al. *Primeiro episódio psicótico: PROPSIQ – Programa de atualização em psiquiatria*. Porto Alegre: Artmed, 2013.

HENQUET, C; DI FORTI, M; MORRISON, P; KUEPPER, R; MURRAY, R.M. Gene-Environment Interplay Between Cannabis and Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, v., 34, n. 6, p. 1111-1121, 2008.

HORWITZ, A.V; MAYES, R. DSM-III And the revolution in the classification of mental illness. *Journal of the History of the Behavioral Sciences*, v. 41, n. 3, p. 249-267, 2005.

HOWES, O.D; KAPUR S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III – The Final Common Pathway. *Schizophrenia Bulletin*, v., 35, n. 3, p. 549-562, 2009.

JAENISCH, R; BIRD, A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nature Genetic Supplement*. v. 33, p. 245-254, 2003.

KANDEL, E.R. A New Intellectual Framework for Psychiatry. *American Journal of Psychiatry*., v.155, n. 4, p. 457-469, 1998.

KAUFMANN, S.H.E. Paul Ehrlich: founder of chemotherapy. *Nature Reviews DrugDiscovery*, v. 7, p. 373, 2008.

LEMKE, T.L; WILLIAMS, D.A. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. 5 ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

LÓPEZ-MUÑOZ, F; ALAMO, C. The consolidation of neuroleptic therapy: Janssen, the discovery of haloperidol and its introduction into clinical practice. *BrainResearchBulletin*, v. 79, p. 130-141, 2009.

LOUZÃ, M.R. Detecção Precoce: é possível prevenir a esquizofrenia? *Rev. Psiq. Clín.* 34, supl 2; 169-173, 2007

MAHER, B.J; LOTURCO, J.J. Disrupted-in-Schizophrenia (DISC1) Functions Presynaptically at Glutamatergic Synapses. *PLoS ONE*, v.7, n. 3, 2012.

MAILMAN, R.B. GPCR functional selectivity has therapeutic impact. *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 28, p. 390-396, 2007.

MENEGATTI, R; CUNHA, A.C; FERREIRA, V.F; PEREIRA, E.F; EL-BABAWI, W; ELDEFRAWI, A.T; ALBUQUERQUE, E.X; NEVES, G; RATES, S.M; FRAGA, C.A; BARREIRO, E.J. Design, synthesis and pharmacological profile of novel dopamine D2 receptor ligands. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, v. 11, p. 4807-4813, 2003.

MOREIRA, C.S; MEZZASALMA, M.A; JULIBONI, R.V. Esquizofrenia Paranóide: Relato de Caso e Revisão da Literatura. *Revista Científica da FMC*. Rio de Janeiro, v. 3, n. 2, 2008.

MORENO-DE-LUCA, D; SGENE, C; MULLE, J.G; KAMINSKY, E.B; SANDERS, S.J. et al. Deletion 17q12 Is a Recurrent Copy Number Variant that Confers High Risk of Autism and Schizophrenia. *The American Journal of Human Genetics*, v. 87, n. 5, 2010, p. 618-630, 2010.

NEED, A.C; GE, A.D; WEALE, M.E; MAIA, J; FENG, S; HEINZEN, E.L; SHIANA, K.V. et al. A Genome-Wide Investigation of SNPs and CNVs in Schizophrenia. *PLoS Genet.*, v. 5, n. 2, 2009.

NEVES, G; MENEGATTI, R; ANTONIO, C.B; GRAZZIOTTIN, L.R; VIEIRA, R.O; RATES, S.M; NOEL, F; BARREIRO, E,J; FRAGA, C.A. Searching for multi-target antipsychotics: Discovery of orally active heterocyclic N-phenylpiperazine ligands of D2-like and 5-HT1A receptors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, v. 18, p. 1925-1935, 2010.

NORDGAARD, J; ARNFRED, S.M; HANDEST, P; PARNAS, J. The Diagnostic Status of First-Rank Symptoms. *Schizophr Bull*, v. 34, n. 1, p. 137–154, 2008.

OLIVEIRA, S.M. Os alcances e limites da medicalização do risco para a psicose: a emergência de uma nova categoria? *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, v. 22, n.1, p.291- 309, 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde*. 8. ed. São Paulo: edUSP, 2000. v.1.

PÁDUA, A.L.C. *Esquizofrenia: diretrizes e algoritmo para o tratamento farmacológico*. Porto Alegre. 2005.

RANGEL, B.L; SANTOS, A. Aspectos genéticos da esquizofrenia – revisão de literatura. *Revista Uningá*, v.16, n.3, out.-dez., 2013.

ROTH, T.L; LUBIN, F.D; SODHI, M; KLEINMAN, J.A. Epigenetic mechanisms in schizophrenia. *Biochim. Biophys. Acta*, 1790, n. 9, p. 869-877, 2009.

SALLET, P.C. *Esquizofrenia*. PROPSIQ – Programa de atualização em psiquiatria. Porto Alegre: Artmed, 2012.

SCHAFFNER, K. Etiological Models in Psychiatry: :reductive and nonreductive approaches. In: KENDLER, K.S; PARNAS, J (Eds.). *Philosophical Issues in Psychiatry: Explanation, Phenomenology and Nosology*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2008. p. 48-98.

SILVA, R.C.B. Esquizofrenia: Uma Revisão. *Psicol. USP*, São Paulo, v. 17, n. 4, p. 263-285, 2006.

SILVEIRA, R.D. Psicanálise e Psiquiatria no início do século XX: a apropriação do conceito de esquizofrenia no trabalho de Hermelino Lopes Rodrigues. *Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental*, v. 12, n. 3, p. 582-596, 2009.

TSOI, D.T. et al. History, aetiology, and symptomatology of schizophrenia. *Psychiatry*, v. 7, p. 404-409, 2008.

VALENCIA, J.G; BETANCUR, A.P.R; MONTOYA, M.P.A; ACOSTA, C.A.P; OSPINA, M.G; DUQUE, J.A. Identificación empírica de subtipos clínicos de esquizofrenia. *Revista Colombiana de Psiquiatria*, v. 39, n. 1, p. 45-66, 2010.

VALLADA FILHO, H.P; SAMAIA, H. Esquizofrenia: aspectos genéticos e estudos de fatores de risco. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 22, supl.I, p. 2-4, 2000.

VAN OS, J; KENIS, G; RUTTEN, B.P.F. The environment and schizophrenia. *Nature*, v. 468, p. 203-212, 2010.

VARGAS, H.E. *Dosagem da Neurotrofina 3 em Pacientes com Diagnóstico de Esquizofrenia*. 2009. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

WERMUTH, C. G. *The Practice of Medicinal Chemistry*. 3 ed. AcademicPress, 2008.

ZHANG, J.P;MALHOTRA, A.K. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opin Drug MetabToxicol*, 7:9-37, 2011.