NEUROLOGIA
Diagnósticos, Tratamentos e Cirurgias

Edição V

Capítulo 3

FISIOPATOLOGIA DA ESQUIZOFRENIA: MECANISMOS BIOLÓGICOS E IMPLICAÇÕES CLÍNICA

Ana Luiza De Carvalho Fabiano[1]
Bruno Yudi Salvioni Higa[1]
Caroline Vallini Costa[1]
Eduardo Gindro Labanca[1]
Gabriela Ruiz Zocchio[1]
Giovanna Scaramel Bonetto[1]
Jhennifer Daiany Vilela Dota[2]
Lorrana Rocha Lima Rodrigues[1]
Luana Brajão Campana[3]
Manuela Leite De Barros[3]
Mariana Rodrigues Fagundes[1]
Matheus Miguel Nini Ribeiro[1]
Rafael Anderson Banho[4]

[1]*Discente – Universidade Municipal de São Caetano do Sul, campus São Paulo.*
[2]*Discente – Universidade Nove de Julho, campus Bauru.*
[3]*Discente – Universidade Nove de Julho, campus Vergueiro.*
[4]*Discente – Universidade Federal do Rio de Janeiro*

Palavras-Chave: *Esquizofrenia; Fisiopatologia; Teorias.*

DOI 10.59290/978-65-6029-171-3.3

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno complexo que causa distorções no pensamento, na percepção de si e na realidade externa, com início precoce e sintomas como alucinações, apatia, isolamento social e risco de suicídio, afetando cerca de 1% da população mundial (SENADO, 2024). Trata-se de um distúrbio mental multifacetado que tem sido objeto de intenso estudo desde o início do século XX. A introdução do termo "esquizofrenia" por Eugen Bleuler e sua definição dos "Quatro A's" marcaram o início de um longo processo de compreensão dos sintomas fundamentais desta condição, que inclui afrouxamento das associações, afeto inadequado, autismo e ambivalência (OLIVEIRA, 2010). Ao longo das décadas, a compreensão sobre a esquizofrenia evoluiu significativamente, com a identificação de sintomas de primeira ordem por Kurt Schneider e a formulação de modelos diferenciados, como o modelo de dupla-síndrome proposto por Timothy Crow (SILVA, 2006).

No contexto da neurociência, a teoria dopaminérgica emergiu como uma das explicações predominantes para a esquizofrenia, com evidências de que antipsicóticos agem antagonizando os receptores dopaminérgicos (NETO *et al.*, 2007). No entanto, estudos mais recentes revelaram limitações dessa teoria, sugerindo a necessidade de considerar outras abordagens, como a teoria serotoninérgica e a glutamatérgica (LIN *et al.*, 2012; CHELINI *et al.*, 2018). A hipótese serotoninérgica, por exemplo, explora o papel da serotonina na esquizofrenia, embora ainda haja debates sobre sua eficácia em comparação com os antipsicóticos típicos e atípicos (MEISENZAHL *et al.*, 2007). Adicionalmente, a teoria glutamatérgica destaca alterações na sinalização glutamatérgica e seu impacto na regulação do sistema dopaminérgico (BRESSAN & PILOWSKY, 2003).

Modificações neuroanatômicas e alterações de outros fatores neuroquímicos, como na descompensação da produção do neurotransmissor GABA (ácido gama-aminobutírico), podem levar a alterações nos mecanismos de controle motor, regulação humoral, alterações de ciclo circadiano e mudanças anômalas no equilíbrio excitatório-inibitório cerebral, o que está relacionado à manifestação de quadros psicóticos (NAKAZAWA *et al.*, 2012). Além disso, uma ampla gama de estudos sugere a associação de fatores genéticos e ambientais para elucidar a expressão clínica de algumas condições desse transtorno, o que reforça a necessidade de abordagens integrativas e multidisciplinares para alcançar uma compreensão mais abrangente da doença (SILVA *et al.*, 2006; PORTO, 2014).

Dessa forma, o objetivo desta revisão bibliográfica é avaliar os mecanismos biológicos da esquizofrenia e suas implicações clínicas, com a intenção de não apenas aprofundar o entendimento da patologia, mas também promover avanços significativos na análise sintomatológica e no manejo terapêutico dos pacientes afetados (SILVA, 2016; MARQUES, 2022). Ao explorar esses aspectos, pretende-se contribuir para o desenvolvimento de estratégias de tratamento mais eficazes e integradas, a fim de expandir as perspectivas tanto sobre a etiologia quanto no que diz respeito às repercussões clínica, social e ambiental da esquizofrenia (AYANO, 2016; DIRÉFELICIANO & DA COSTA, 2024).

MÉTODO

A presente revisão de literatura foi conduzida entre julho e agosto de 2024, abrangendo pesquisas em diversas bases de dados, incluindo Scientific Electronic Library Online (SciELO), o site oficial do Centro Universitário Lusíada, Sistema de Informação Científica Redalyc, Repositório FLACSO Andes, o site oficial da Universidade de Coimbra, a Revista Pan-americana de Saúde Pública e o site oficial da Universidade de São Paulo. Para garantir a relevância e a precisão dos dados coletados, foram utilizados os descritores “Fisiopatologia” e “Esquizofrenia” nas buscas e posteriormente para otimizar a pesquisa e garantir a abrangência dos dados, foram empregados descritores adicionais como “Neurobiologia”, “Transtorno Psicótico” e “Bases Biológicas” nas pesquisas bibliográficas. Nesse sentido, os critérios de inclusão foram rigorosamente definidos para considerar artigos publicados em português, inglês e espanhol, que disponibilizassem o texto completo e que abordassem diretamente a temática da patologia da esquizofrenia. Não foram estabelecidos critérios de exclusão específicos.

A metodologia para a escrita deste artigo científico envolveu a leitura e análise criteriosa dos artigos selecionados, com o intuito de assegurar que atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos. A análise dos resultados foi realizada de maneira sistemática, focando na extração e interpretação das informações relevantes para a compreensão das bases biológicas da esquizofrenia. Este processo metodológico visou proporcionar uma revisão detalhada e atualizada sobre os aspectos biológicos da esquizofrenia, contribuindo para o avanço do conhecimento na área e para a melhoria das estratégias de tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A esquizofrenia é um tema amplamente estudado desde o início do século XX. Eugen Bleuler introduziu o termo "esquizofrenia" e definiu os sintomas fundamentais conhecidos como os "Quatro A 's": afrouxamento das associações, afeto inadequado, autismo e ambivalência. Mais tarde, Kurt Schneider identificou sintomas de primeira ordem, considerados patognomônicos da esquizofrenia, como alucinações auditivas e delírios de controle (OLIVEIRA, 2010)

Nos anos 1980, houve uma ênfase significativa na distinção entre sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. Isso levou à formulação do modelo de dupla-síndrome. Timothy Crow propôs a existência de dois tipos de esquizofrenia: Tipo I, caracterizado por sintomas positivos (alucinações e delírios), e Tipo II, caracterizado por sintomas negativos (apatia e retraimento social). Nancy Andreasen contribuiu com a diferenciação entre sintomas positivos e negativos, fundamentando essa distinção em achados de imagiologia cerebral, patofisiologia e farmacologia (OLIVEIRA, 2010).

Teorias Neuroquímicas

A teoria dopaminérgica é uma das hipóteses mais aceitas na literatura. Em 1952, Jean Delay e Pierre Deniker demonstraram que a clorpromazina era efetiva no tratamento da esquizofrenia. Uma década depois, Arvid Carlsson demonstrou que o haloperidol e a clorpromazina aumentavam os níveis de metabólitos da dopamina em certas regiões do cérebro de ratos, concluindo que os antipsicóticos atuavam antagonizando os receptores dopaminérgicos, levando ao aumento compensatório nos níveis de dopamina (NETO *et al*., 2007).

Essa teoria continuou a ser estudada em 1996, quando um estudo utilizando SPECT (Tomografia por Emissão de Fóton Único) demonstrou um aumento significativo na liberação de dopamina após a administração de anfetamina em pacientes esquizofrênicos, em comparação com controles. Essa foi a primeira evidência in vivo de desregulação de neurônios dopaminérgicos na esquizofrenia, constituindo a base da hipótese dopaminérgica. De acordo com essa hipótese, alterações nos níveis de dopamina seriam responsáveis pelos sintomas observados na esquizofrenia (NETO *et al*., 2007).

Em uma formulação mais recente da hipótese dopaminérgica, propõe-se que uma hipofunção dopaminérgica no córtex pré-frontal é responsável pelos sintomas negativos e é um evento primário na esquizofrenia. Isso levaria a uma hiperfunção dopaminérgica secundária no estriado, resultando no surgimento dos sintomas positivos (NETO *et al*., 2007).

No entanto, a teoria dopaminérgica, vista isoladamente, apresenta falhas em explicar algumas questões, tais como: por que o início dos sintomas ocorre usualmente na adolescência e no começo da vida adulta, como se dão as alterações estruturais cerebrais e os prejuízos cognitivos, e por que os antipsicóticos não são igualmente eficazes sobre sintomas negativos (NETO *et al*., 2007).

Essas limitações sugerem que a esquizofrenia é uma condição multifacetada e que outros fatores neurobiológicos, genéticos e ambientais também desempenham papéis importantes na sua fisiopatologia (SILVA *et al,* 2016).

A teoria serotoninérgica é outra hipótese neuroquímica que sugere um déficit de serotonina como uma das causas da esquizofrenia, visto que antipsicóticos atípicos apresentavam ação antipsicótica com baixa capacidade de induzir sintomas extrapiramidais e uma afinidade maior por receptores serotoninérgicos do que por receptores dopaminérgicos (NETO *et al*., 2007).

Nesta hipótese, acredita-se que a ação serotoninérgica é responsável por um melhor efeito sobre sintomas negativos e teria reações protetoras sobre a indução de sintomas extrapiramidais. Porém, em 2001, Kapur e Seeman discordaram dessa observação em relação à ação dos atípicos, apontando que antipsicóticos típicos, como a clorpromazina, obtinham graus comparáveis aos atípicos de ocupação de receptores serotoninérgicos. Dessa forma, essa teoria como modelo explicativo da esquizofrenia se mantém controversa (NETO *et al*., 2007).

Outra teoria neuroquímica é a glutamatérgica, onde estudos mostraram alterações na densidade e composição de receptores glutamatérgicos no córtex pré-frontal, tálamo e lobo temporal de esquizofrênicos (PORTO, 2014).

Estudos apontam que a hiperresponsividade do sistema dopaminérgico durante a fase de exacerbação da esquizofrenia parece ser regulada por vias glutamatérgicas, já que antagonistas do receptor NMDA produzem aumento de liberação de dopamina, provenientes do córtex pré-frontal (BRESSAN *et al*., 1999).

Teoria Genética

A teoria genética é amplamente estudada e indica que os polimorfismos genéticos que interagem com fatores ambientais estão associados a modificações no fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), o que impacta o desenvolvimento, a diferenciação e a plasticidade do cérebro. Entre os fatores que contribuem para sua etiologia, destacam-se os genéticos e os ambientais (AYANO, 2016).

Pesquisas apontam que o risco é cerca de 1% na população geral, mas essa porcentagem aumenta para 10% a 13% se um dos pais ou irmãos tiver esquizofrenia e chega a 50% entre gêmeos monozigóticos, mostrando que a esquizofrenia possui um importante componente

hereditário. Indivíduos com parentesco de primeiro grau possuem um maior risco de desenvolver o transtorno.

Nesta teoria, acredita-se que a transmissão genética seja poligênica, sendo identificados mais de 100 loci nos genes relacionados à esquizofrenia, principalmente os que estão envolvidos em processos como a sinalização dopaminérgica, neurodesenvolvimento e a resposta ao estresse. Dentre esses loci, incluem-se os localizados nos cromossomos: 1q, 5q, 6q, 6p, 8p, 10p, 13q, 15q e 22q (AYANO, 2016).

Teoria do Estresse Ambiental

É fundamental ressaltar que a esquizofrenia resulta da interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. A perspectiva genética oferece um entendimento sobre a hereditariedade do transtorno, mas também ressalta que a condição não é determinada exclusivamente pela genética (AYANO, 2016).

A Teoria do Estresse Ambiental, por outro lado, enfoca o papel dos fatores ambientais no desenvolvimento da esquizofrenia. Aponta que eventos estressantes, traumas ou eventos traumáticos na infância podem interagir com a predisposição genética de uma pessoa, desencadeando sintomas da doença, formando uma interação genético-ambiental essencial para a compreensão da complexidade da esquizofrenia (DA SILVA *et al*., 2022).

Fatores ambientais que podem estar associados ao seu desenvolvimento incluem experiências como abuso, negligência e eventos estressantes significativos, como a perda de um ente querido. A ingestão de compostos psicoativos, especialmente durante a adolescência, pode aumentar o risco de desenvolver esquizofrenia, bem como viver em um ambiente urbano ou em condições socioeconômicas desfavoráveis pode ser um fator de risco (DIREFELICIANO *et al*., 2024).

Teoria do desenvolvimento Cerebral Anormal

A teoria do desenvolvimento cerebral anormal sugere que anormalidades no desenvolvimento neuronal durante estágios críticos da vida como a gestação e a infância, podem predispor um indivíduo à esquizofrenia, sendo que fatores genéticos, epigenéticos e ambientais também estão envolvidos (KYRIAKOPOULOS *et al*., 2007).

No caso de gestantes, infecções virais, complicações no parto e exposição a toxinas podem prejudicar o desenvolvimento cerebral, aumentando o risco de esquizofrenia na vida adulta. (DIREFELICIANO *et al*., 2024).Eventos precoces, como má nutrição fetal e nascimento prematuro, são identificados também como fatores de risco.

O desenvolvimento cerebral é um processo complexo, que envolve a proliferação, migração e diferenciação de neurônios, além da formação e refinamento de conexões sinápticas, alterações nesse processo podem resultar em alterações estruturais e funcionais no cérebro, como a redução do tamanho do hipocampo e do córtex pré-frontal, áreas relacionadas às funções cognitivas e emocionais. Nesse sentido, essa teoria também sugere que a disfunção na migração neuronal e na organização sináptica pode levar a dificuldades na integração de informações e comunicação entre diferentes partes do cérebro, contribuindo para sintomas como alucinações e desorganização do pensamento. No entanto, a esquizofrenia é uma condição complexa, e essa teoria não cobre todos os aspectos do transtorno, devendo ser considerada juntamente com outras teorias, como as relacionadas a neurotransmissores e processos imunológicos (DIREFELICIANO *et al*., 2024).

Teoria da Disfunção do Sistema Imune

A Teoria da disfunção do sistema imune aponta que anormalidades no sistema imunológico podem desempenhar um papel significativo no desenvolvimento e na progressão da esquizofrenia, uma vez que o sistema imunológico, que protege o corpo contra patógenos, pode afetar a saúde mental quando está desregulado. Isso ocorre pois inflamações e ativação inadequada das células imunes podem contribuir para doenças mentais, e estresse psicossocial pode influenciar doenças autoimunes e a reatividade imune (KYRIAKOPOULOS *et al*., 2007).

Evidências sugerem que indivíduos com esquizofrenia podem apresentar inflamação crônica no sistema nervoso central e níveis alterados de moléculas relacionadas à resposta imune. É importante salientar que a relação entre fatores genéticos, ambientais e a resposta imunológica também é relevante. No entanto, a compreensão exata de como essas anormalidades imunológicas causam sintomas psicóticos, como alucinações e delírios, ainda não está clara.

Ainda são necessárias pesquisas adicionais para entender melhor essa relação e avaliar a eficácia de terapias que modulam o sistema imunológico no tratamento da esquizofrenia. Além das teorias imunológicas, é fundamental considerar abordagens integrativas, incluindo modelos psicodinâmicos e sociais, para uma compreensão mais abrangente da esquizofrenia, doença que requer uma abordagem multidisciplinar, envolvendo pesquisa contínua em neurobiologia, genética e psicologia clínica para desenvolver tratamentos eficazes e melhorar a qualidade de vida dos afetados (DIREFELICIANO *et al*., 2024).

CONCLUSÃO

Este estudo observou que a esquizofrenia é um transtorno multifacetado, envolvendo uma interação complexa entre fatores neuroquímicos, genéticos e ambientais. A teoria dopaminérgica, embora amplamente aceita, não explica todos os aspectos da doença, sugerindo a necessidade de considerar outras hipóteses, como a serotoninérgica e a glutamatérgica.

A perspectiva genética indica que polimorfismos genéticos, interagindo com fatores ambientais, influenciam a etiologia da esquizofrenia. Além disso, a teoria do estresse ambiental destaca a importância de eventos traumáticos e estressantes na predisposição ao transtorno. Este estudo destaca a necessidade de futuras pesquisas que integrem essas diversas teorias para um entendimento mais abrangente da esquizofrenia.

Novos estudos poderiam focar na interação entre sistemas neurotransmissores, assim como em abordagens terapêuticas inovadoras que considerem os fatores genéticos e ambientais. Em suma, a esquizofrenia é uma condição complexa que requer uma abordagem multifacetada para seu estudo e tratamento, e a continuação da pesquisa nesta área é essencial para avanços significativos.

A partir desta revisão, torna-se evidente que a esquizofrenia não pode ser explicada por uma única causa ou teoria. A natureza multifacetada da doença requer uma abordagem integrativa que contemple diversos sistemas de neurotransmissores e a interação entre predisposições genéticas e influências ambientais. Este estudo contribui para o entendimento da complexidade da esquizofrenia e reforça a importância de pesquisas contínuas que possam levar ao desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e personalizados, visando melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados por este transtorno.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AYANO, G. Schizophrenia: A concise overview of etiology, epidemiology, diagnosis and management: Review of literatures. Psychology Research and Behavior Management, v.3, p.1-7, 2016.

BRESSAN, R.A. & PILOWSKY, L. S. Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. Revista Brasileira de Psiquiatria (São Paulo, Brazil: 1999), v.25, p.177-183, 2003.

CHELINI, G. *et al*. The tetrapartite synapse: a key concept in the pathophysiology of schizophrenia. International Review of Psychiatry, v.30, p.50-65, 2018. doi: 10.1080/09540261.2018.1430391.

DA SILVA, P.F. *et al*. Esquizofrenia: aspectos etiológicos, fatores de risco associados e os impactos na educação de ensino superior. Revista Científica, v.9, p.8, 2022.

DIRÉFELICIANO, G. & DA COSTA, R. R. As teorias etiológicas da esquizofrenia. Revista Científica, v.2, p.14, 2024.

SILVA, A. M. *et al*. Esquizofrenia: Uma revisão bibliográfica. UNILUS Revista Científica, v.13, p.30, 2016.

KYRIAKOPOULOS, M. *et al*. Pathophysiology of early onset schizophrenia. International Review of Psychiatry, v.19, p.389-397, 2007. doi: 10.1080/09540260701486304.

LIN, C. H. *et al*. Glutamate signaling in the pathophysiology and therapy of schizophrenia. International Review of Psychiatry, v.100, p.345-352, 2012. doi: 10.3109/09540261.2012.659688.

MEISENZAHL, E.M. *et al*. The role of dopamine for the pathophysiology of schizophrenia. International Review of Psychiatry, v.19, p.410-418, 2007. doi: 10.1080/09540260701502468.

NAKAZAWA, K., *et al*. GABAergic interneuron origin of schizophrenia pathophysiology. Neuropharmacology, v.62, p.101-109, 2012. doi: https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.01.022.

NETO, A.G.A.A. *et al*. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. Revista de Psiquiatria Clínica, 2007.

OLIVEIRA, A.S.R.S.F. Conceptualização histórica da esquizofrenia. Praça Revista, 2010.

PORTO, V.P.S. Visões atuais sobre a fisiopatologia da esquizofrenia. In: Congresso Médico Acadêmico UniFOA, v.1, 2014.

SENADO TV. A esquizofrenia e psicopatia atingem cerca de 21 milhões de pessoas no mundo. *Senado TV*. Disponível em: https://www12.senado.leg.br/tv/programas/inclusao/2020/03/a-esquizofrenia-e-psicopatia-atingem-cerca-de-21milhoesdepessoasnomundo#:~:text=Segundo%20a%20Organiza%C3%A7%C3%A3o%20Mundial%20de,Dia%20de%20Conscientiza%C3%A7%C3%A3o%20da%20Esquizofrenia. Acesso em: 2 ago. 2024.