UNIVERSIDADE SANTO AMARO

CURSO DE MEDICINA

Luiza Hendges Schaedler

Victória Nicole Montanari Derderian Arnaud Sampaio Caruso

ACHADOS MAIS RECENTES DAS ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS NA ESQUIZOFRENIA

São Paulo

2024

Luiza Hendges Schaedler

Victória Nicole Montanari Derderian Arnaud Sampaio Caruso

ACHADOS MAIS RECENTES DAS ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS NA ESQUIZOFRENIA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.
Orientadores Prof. Dr. Kalil Duailibi e Dr. Guilherme Lozi Abdo.

São Paulo

2024

S319a Schaedler, Luiza Hendges.
Achados mais recentes das alterações estruturais e funcionais da esquizofrenia / Luiza Hendges Schaedler, Victoria Nicole Montanari Derderian, Arnaud Sampaio Caruso. – São Paulo, 2024.

28 p. : il., Color.
Orientador: Prof. Dr. Kalil Duailibi
Co-orientador: Prof. Dr. Guilherme Lozi Abdo.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) – Universidade Santo Amaro, 2024.
Bibliografia incluída.

1. Esquizofrenia. 2. Neuroimagem. 3. Circuito cerebral. I. Derderian, Victoria Nicole Montanari. II. Caruso, Arnaud Sampaio. III. Duailibi, Kalil, orient. IV. Abdo, Guilherme Lozi, co-orient. V. Universidade Santo Amaro. VI. Título.

CDD 616.89

Elaborada pela Bibliotecária: Elisângela Silva Herênio CRB-8/6839

Luiza Hendges Schaedler

Victória Nicole Montanari Derderian Arnaud Sampaio Caruso

ACHADOS MAIS RECENTES DAS ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS NA ESQUIZOFRENIA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.
Orientadores: Prof. Dr. Kalil Duailibi e Dr. Guilherme Lozi Abdo

São Paulo, ___ de _____ de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. Kalil Duailibi
Orientador

Prof. Dr. Lucas Melo Neves
Avaliador

Prof. Dr. Antônio Augusto Dall'Agnol Modesto
Avaliador

Conceito Final _____

Luiza Hendges Schaedler, Victória Nicole Montanari Derderian Arnaud Sampaio Caruso, Kalil Duailibi, Guilherme Lozi Abdo. *Achados mais recentes das alterações estruturais e funcionais na esquizofrenia.*Trabalho de Conclusão de Curso. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A esquizofrenia é um transtorno mental neuroprogressivo e crônico que representa um desafio significativo na psiquiatria, caracterizando-se por sintomas positivos, como alucinações e delírios, e negativos, que refletem a perda de funções cognitivas e volitivas. Com uma prevalência de cerca de 1,6 milhões de brasileiros afetados, a doença é a terceira maior causa de perda de qualidade de vida entre jovens adultos. A complexidade da esquizofrenia está relacionada a disfunções em neurotransmissores e circuitos neurais, sendo a neuroimagem essencial para identificar biomarcadores que ajudem a entender sua fisiopatologia. Este estudo se fundamenta na importância de compreender as alterações neurofisiológicas no cérebro dos portadores da doença, com o intuito de facilitar diagnósticos e intervenções terapêuticas. Sendo assim, o objetivo principal é descrever os mecanismos fisiopatológicos da esquizofrenia, enfatizando as alterações funcionais e estruturais identificadas nas pesquisas mais recentes sobre neuroimagem. **METODOLOGIA:** Este estudo trata de uma revisão narrativa, realizada a partir de uma pesquisa no PubMed e no SciELO com os termos: “esquizofrenia”, “fisiopatologia”, "neuroimagem" e "circuito cerebral". Foram selecionados artigos pertinentes à temática da pesquisa, publicados nos idiomas inglês e português entre os anos de 2019 a 2024. Após a análise, foi possível limitar a pesquisa em um número de 19 artigos. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Foram constatadas diversas alterações funcionais e estruturais relativas à esquizofrenia, propiciando uma compreensão mais detalhada da fisiopatologia desta condição complexa. Aplicando tecnologias avançadas de neuroimagem, tornou-se possível detectar alterações neuroquímicas típicas em várias regiões do cérebro. Estudos demonstram uma hiperatividade dopaminérgica no gânglio basal, contrastando com a hipoatividade no córtex frontal. Além disso, foram observadas alterações estruturais significativas, como o aumento dos ventrículos laterais e a diminuição da espessura cortical, as quais estão associadas a déficits cognitivos, incluindo dificuldades de memória, atenção e habilidades executivas. A disfunção dos receptores NMDA é outro fator crítico, pois esses receptores desempenham um papel essencial na comunicação sináptica e na plasticidade neuronal. Adicionalmente, o desequilíbrio entre as vias excitatórias e inibitórias no sistema nervoso central contribui para a manifestação dos sintomas psicóticos, sublinhando a complexidade da esquizofrenia e a necessidade de novas abordagens de pesquisa que ajudem a elucidar os mecanismos subjacentes à doença. Essas descobertas ressaltam a importância de uma análise aprofundada das alterações neuroquímicas e estruturais, a fim de promover uma compreensão mais holística e integrada da esquizofrenia. **CONCLUSÃO:** A neuroimagem desempenha um papel crucial na identificação das alterações estruturais, funcionais e neuroquímicas no cérebro entre cérebros saudáveis

e aqueles acometidos pela esquizofrenia, permitindo a detecção de biomarcadores neurofuncionais que elucidam a fisiopatologia da doença.
Palavras-chave: Esquizofrenia. Fisiopatologia. Neuroimagem. Circuito cerebral.

ABSTRACT

BACKGROUND: Schizophrenia is a neuroprogressive and chronic mental disorder that represents a significant challenge in psychiatry. It is characterized by positive symptoms, such as hallucinations and delusions, and negative symptoms, which reflect a loss of cognitive and volitional functions. With a prevalence of about 1.6 million affected Brazilians, the disorder ranks as the third leading cause of loss of quality of life among young adults. The complexity of schizophrenia is related to dysfunctions in neurotransmitters and neural circuits, making neuroimaging essential for identifying biomarkers that help in understanding its pathophysiology. This study is based on the importance of understanding the neurophysiological changes in the brains of individuals with the disorder, aiming to facilitate diagnosis and therapeutic interventions. Therefore, the main objective is to describe the pathophysiological mechanisms of schizophrenia, emphasizing the functional and structural changes identified in the latest neuroimaging research. **METHODOLOGY:** This study is a narrative review, conducted through research on PubMed and SciELO using the terms: "schizophrenia," "pathophysiology," "neuroimaging," and "brain circuits." Relevant articles published in English and Portuguese between the years 2019 and 2024 were selected. After analysis, the search was limited to 19 articles. **RESULTS AND DISCUSSION:** Several functional and structural changes related to schizophrenia were identified, providing a more detailed understanding of the pathophysiology of this complex condition. By applying advanced neuroimaging technologies, it became possible to detect typical neurochemical changes in various brain regions. Studies demonstrate dopaminergic hyperactivity in the basal ganglia, contrasting with hypoactivity in the frontal cortex. Additionally, significant structural changes were observed, such as increased lateral ventricle size and reduced cortical thickness, which are associated with cognitive deficits, including memory, attention, and executive function difficulties. NMDA receptor dysfunction is another critical factor, as these receptors play an essential role in synaptic communication and neuronal plasticity. Moreover, the imbalance between excitatory and inhibitory pathways in the central nervous system contributes to the manifestation of psychotic symptoms, highlighting the complexity of schizophrenia and the need for new research approaches to elucidate the underlying mechanisms of the disorder. These findings emphasize the importance of in-depth analysis of neurochemical and structural changes to promote a more holistic and integrated understanding of schizophrenia. **CONCLUSION:** Neuroimaging plays a crucial role in identifying structural, functional, and neurochemical changes in the brain between healthy individuals and those affected by schizophrenia, allowing the detection of neurofunctional biomarkers that shed light on the disease’s pathophysiology.

Keywords: Schizophrenia. Physiopathology. Neuroimaging. Brain circuit.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO……

2. METODOLOGIA……

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO……...

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS……

REFERÊNCIAS……..

ACHADOS MAIS RECENTES DAS ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS NA ESQUIZOFRENIA

RECENT FINDINGS ON STRUCTURAL AND FUNCTIONAL ALTERATIONS IN SCHIZOPHRENIA

SCHAEDLER, Luiza Hendges[1]

CARUSO, Victória N M D A S[2]

DUAILIBI, Kalil[3]

ABDO, Guilherme Lozil[4]

RESUMO

INTRODUÇÃO: A esquizofrenia é um transtorno mental neuroprogressivo e crônico que representa um desafio significativo na psiquiatria, caracterizando-se por sintomas positivos, como alucinações e delírios, e negativos, que refletem a perda de funções cognitivas e volitivas. Com uma prevalência de cerca de 1,6 milhões de brasileiros afetados, a doença é a terceira maior causa de perda de qualidade de vida entre jovens adultos. A complexidade da esquizofrenia está relacionada a disfunções em neurotransmissores e circuitos neurais, sendo a neuroimagem essencial para identificar biomarcadores que ajudem a entender sua fisiopatologia. Este estudo se fundamenta na importância de compreender as alterações neurofisiológicas no cérebro dos portadores da doença, com o intuito de facilitar diagnósticos e intervenções terapêuticas. Sendo assim, o objetivo principal é descrever os mecanismos fisiopatológicos da esquizofrenia, enfatizando as alterações funcionais e estruturais identificadas nas pesquisas mais recentes sobre neuroimagem. **METODOLOGIA:** Este estudo trata de uma revisão narrativa, realizada a partir de uma pesquisa no PubMed e no SciELO com os termos: “esquizofrenia”, “fisiopatologia”, "neuroimagem" e "circuito cerebral". Foram selecionados artigos pertinentes à temática da pesquisa, publicados nos idiomas inglês e português entre os anos de 2019 a 2024. Após a análise, foi possível limitar a pesquisa em um número de 19 artigos. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Foram constatadas diversas alterações funcionais e estruturais relativas à esquizofrenia, propiciando uma compreensão mais detalhada da fisiopatologia desta condição complexa. Aplicando tecnologias avançadas de neuroimagem, tornou-se possível detectar alterações neuroquímicas típicas em várias regiões do cérebro. Estudos demonstram uma hiperatividade dopaminérgica no gânglio basal, contrastando com a hipoatividade no córtex frontal. Além disso, foram observadas alterações estruturais significativas, como o aumento dos ventrículos laterais e a diminuição da espessura cortical, as quais estão associadas a déficits cognitivos, incluindo dificuldades de memória, atenção e habilidades executivas. A disfunção dos receptores NMDA é outro fator crítico, pois esses receptores desempenham um papel essencial na comunicação sináptica e na plasticidade neuronal. Adicionalmente, o desequilíbrio

entre as vias excitatórias e inibitórias no sistema nervoso central contribui para a manifestação dos sintomas psicóticos, sublinhando a complexidade da esquizofrenia e a necessidade de novas abordagens de pesquisa que ajudem a elucidar os mecanismos subjacentes à doença. Essas descobertas ressaltam a importância de uma análise aprofundada das alterações neuroquímicas e estruturais, a fim de promover uma compreensão mais holística e integrada da esquizofrenia. **CONCLUSÃO:** A neuroimagem desempenha um papel crucial na identificação das alterações estruturais, funcionais e neuroquímicas no cérebro entre cérebros saudáveis e aqueles acometidos pela esquizofrenia, permitindo a detecção de biomarcadores neurofuncionais que elucidam a fisiopatologia da doença.
Palavras-chave: Esquizofrenia. Fisiopatologia. Neuroimagem. Circuito cerebral.

ABSTRACT

BACKGROUND: Schizophrenia is a neuroprogressive and chronic mental disorder that represents a significant challenge in psychiatry. It is characterized by positive symptoms, such as hallucinations and delusions, and negative symptoms, which reflect a loss of cognitive and volitional functions. With a prevalence of about 1.6 million affected Brazilians, the disorder ranks as the third leading cause of loss of quality of life among young adults. The complexity of schizophrenia is related to dysfunctions in neurotransmitters and neural circuits, making neuroimaging essential for identifying biomarkers that help in understanding its pathophysiology. This study is based on the importance of understanding the neurophysiological changes in the brains of individuals with the disorder, aiming to facilitate diagnosis and therapeutic interventions. Therefore, the main objective is to describe the pathophysiological mechanisms of schizophrenia, emphasizing the functional and structural changes identified in the latest neuroimaging research. **METHODOLOGY:** This study is a narrative review, conducted through research on PubMed and SciELO using the terms: "schizophrenia," "pathophysiology," "neuroimaging," and "brain circuits." Relevant articles published in English and Portuguese between the years 2019 and 2024 were selected. After analysis, the search was limited to 19 articles. **RESULTS AND DISCUSSION:** Several functional and structural changes related to schizophrenia were identified, providing a more detailed understanding of the pathophysiology of this complex condition. By applying advanced neuroimaging technologies, it became possible to detect typical neurochemical changes in various brain regions. Studies demonstrate dopaminergic hyperactivity in the basal ganglia, contrasting with hypoactivity in the frontal cortex. Additionally, significant structural changes were observed, such as increased lateral ventricle size and reduced cortical thickness, which are associated with cognitive deficits, including memory, attention, and executive function difficulties. NMDA receptor dysfunction is another critical factor, as these receptors play an essential role in synaptic communication and neuronal plasticity. Moreover, the imbalance between excitatory and inhibitory pathways in the central nervous system contributes to the manifestation of psychotic symptoms, highlighting the complexity of schizophrenia and the need for new research approaches to elucidate the underlying mechanisms of the disorder. These findings emphasize the importance of in-depth analysis of neurochemical and structural changes to promote a more holistic and integrated understanding of schizophrenia. **CONCLUSION:** Neuroimaging plays a crucial role in identifying structural, functional, and neurochemical

changes in the brain between healthy individuals and those affected by schizophrenia, allowing the detection of neurofunctional biomarkers that shed light on the disease's pathophysiology.
Keywords: Schizophrenia. Physiopathology. Neuroimaging. Brain circuit.

1 INTRODUÇÃO

[1] Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. lu.schaedler23@gmail.com
[2] Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. vmderderian@gmail.com
[3] Professor Orientador. Mestre e Especialista em Psiquiatria, Universidade Santo Amaro - SP. kalilduailibi@uol.com.br
[4] Médico Preceptor Orientador. Médico Psiquiatra com residência médica em psiquiatria pela FMABC e título de especialista pela Associação Brasileira de Psiquiatria, Universidade Santo Amaro - SP. guilhermeabdo@hotmail.com

A esquizofrenia representa um dos maiores desafios na área da psiquiatria, sendo caracterizada por sua extrema complexidade em relação à etiologia, progressão e formas de tratamento. Por se tratar de um transtorno multifatorial que possui apresentações clínicas heterogêneas, as pesquisas clínicas abordam diversos aspectos de hierarquia do funcionamento cerebral, desde alterações sinápticas até a circuitaria de redes neurais.[1,2]

Atualmente, a esquizofrenia é considerada um transtorno mental neuroprogressivo e crônico, que pode ser categorizado de diversas maneiras. A sintomatologia apresentada pelos portadores engloba essencialmente sintomas positivos e negativos. Os sintomas positivos incluem alucinações e delírios, representando a ruptura com a realidade. Além disso, são observados comportamentos e pensamentos desorganizados, requerendo tratamento contínuo ao longo da vida. Já os sintomas negativos, são aqueles que refletem uma perda ou diminuição das funções volitivas e cognitivas, como apatia, anedonia, alogia e embotamento afetivo, levando ao retraimento e diminuição do desempenho social, entre outros.[1,3]

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a esquizofrenia é a terceira causa de perda da qualidade de vida nas pessoas entre os 15 e 44 anos. Cerca de 1,6 milhões de brasileiros sofrem com a doença e com seu estigma, sendo uma das principais causas de incapacidade (OMS, 2021). As primeiras manifestações desse transtorno tendem a surgir no final da adolescência ou início da vida adulta, sendo

entre 15 e 25 anos para homens e entre 25 e 30 anos, com um segundo pico aos 40 anos, para mulheres. Além disso, é preocupante o fato de que os pacientes esquizofrênicos têm uma expectativa de vida reduzida em média de 15 a 20 anos em comparação com a população em geral, com um aumento de 5 a 10% no risco de morte por suicídio em relação aos indivíduos sem esse transtorno.[1]

Ademais, a doença está relacionada a outras comorbidades clínicas, principalmente as cardiovasculares, uma das principais causas de mortalidade em pacientes portadores da esquizofrenia. Isso ocorre devido ao tratamento com antipsicóticos típicos e atípicos, sendo que os antipsicóticos atípicos estão mais relacionados a alterações glicêmicas e lipídicas, como uma síndrome metabólica, hipertensão arterial, ganho de peso e maior risco de morbidade cardiovascular, enquanto os antipsicóticos típicos estão mais associados a sintomas extrapiramidais.[4]

A fisiopatologia da esquizofrenia é caracterizada por uma complexa interação de disfunções em vários sistemas cerebrais. Estudos têm destacado o papel dos neurotransmissores, como dopamina, serotonina e glutamato na regulação de processos cognitivos e emocionais, cujas disfunções estão associadas aos diversos sintomas da doença. Além disso, desregulações nos circuitos neurais desempenham um papel crucial nos processos cognitivos e emocionais. Por exemplo, modificações na conectividade entre o córtex pré-frontal e outras regiões cerebrais, visualizadas na neuroimagem, podem contribuir para déficits na atenção, memória de trabalho e processamento emocional.[5]

A princípio, a utilização da neuroimagem é de extrema importância para identificar biomarcadores na esquizofrenia, pois permite detectar mudanças visíveis nas características moleculares e celulares da doença, bem como nos circuitos do cérebro. Estes biomarcadores têm a capacidade de oferecer uma visão direta das causas fisiopatológicas da doença, com o intuito de detectar os riscos, diagnóstico, alvos terapêuticos e a resposta ao tratamento da esquizofrenia.[6]

A pesquisa proposta para este trabalho justifica-se pela importância de compreender as alterações neurofisiológicas no cérebro esquizofrênico. Ao apontar tais mudanças, busca-se obter conhecimento apurado sobre o que ocorre dentro do

sistema nervoso, já que se trata de um transtorno mental de grande complexidade e relevância clínica. Além disso, esse estudo procura reunir as alterações cerebrais das pesquisas mais recentes relacionadas à neuroimagem funcional e estrutural. Tal compreensão é fundamental para possibilitar futuras intervenções farmacológicas com maior nível de eficácia. Desta forma, compreender as alterações neurobiológicas promove uma visão mais informada e empática dos indivíduos portadores da doença, buscando facilitar o tratamento e o diagnóstico dos pacientes portadores de esquizofrenia.

Assim sendo, o objetivo deste estudo é descrever os mecanismos fisiopatológicos da esquizofrenia conhecidos até o momento, a partir de alterações funcionais e estruturais.

2 METODOLOGIA

Este estudo trata de uma revisão narrativa. Foram consultados os achados literários nas bases de dados PubMed e SciELO. Somente foram selecionados os artigos de 2019 a 2024, nas línguas portuguesa e inglesa.

Para o desenvolvimento do estudo, foram utilizados artigos de revisão sistemática de literatura narrativa, estudos de revisão sistemática com meta-análise e ensaios clínicos.

Como critério de exclusão, foram eliminados artigos que não se adequam ao tema, que possuem mais de 5 anos desde a data de publicação, que não se encontram na língua inglesa ou portuguesa e que não proporcionam uma visão integrada das diferenças neurobiológicas na esquizofrenia.

Foram utilizados os seguintes descritores: “*schizophrenia*”, “esquizofrenia”, “*physiopathology*”, “fisiopatologia”, "*neuroimaging*", "neuroimagem", "*brain circuit*" e "circuito cerebral". A fim de relacionar estes, foram utilizados marcadores booleanos (AND, OR, NOT).

Nas plataformas de pesquisa foram encontrados 6.747 artigos com o descritor “*schizophrenia*” e 10.705 artigos para “*neuroimaging*”. Já para o descritor “*schizophrenia AND neuroimaging*”, 503 artigos publicados. Ao pesquisar

“physiopathology” foram exibidos 32.285 artigos, para “*schizophrenia AND physiopathology*” 526 e para “*neuroimaging AND physiopathology*” 1.014 artigos. Ademais, para o descritor "*brain circuit*" foram encontrados 3.869 artigos, "*brain circuit AND schizophrenia*" 221 artigos, "*brain circuit AND neuroimaging*" 516 artigos e por fim, "*brain circuit AND physiopathology*" 348 artigos. Ao pesquisar os descritores na língua portuguesa, foram obtidos 30 resultados para “esquizofrenia” e 5 para “neuroimagem”. Para “esquizofrenia E neuroimagem” não foram achados estudos. Para “fisiopatologia” existem 910 artigos, para “fisiopatologia E esquizofrenia” e “fisiopatologia e neuroimagem” os resultados foram nulos. Além disso, ao pesquisar "circuito cerebral" os resultados foram 7, "circuito cerebral E esquizofrenia", "circuito cerebral E neuroimagem" e "circuito cerebral E fisiopatologia" não foram encontrados resultados.

Em suma, ao pesquisar os descritores supracitados, com os critérios de inclusão e exclusão, foi possível limitar a pesquisa em um número de 19 artigos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a análise desta revisão, foram constatadas diversas alterações funcionais e estruturais relativas à esquizofrenia, propiciando uma compreensão mais detalhada da fisiopatologia desta condição complexa. Aplicando tecnologias avançadas de neuroimagem, tornou-se possível detectar alterações neuroquímicas típicas em várias regiões do cérebro. Evidentemente, a esquizofrenia tem sido vinculada a uma hiperatividade dopaminérgica, definida por níveis elevados de glutamato e dopamina no gânglio basal, confrontado com baixos níveis de glutamato, dopamina e GABA no córtex frontal. Essas descobertas apuram a hipótese de que a hiperatividade na via mesolímbica está correlacionada aos sintomas positivos da esquizofrenia, como alucinações e delírios, enquanto a hipoatividade na via mesocortical está relacionada aos sintomas cognitivos e negativos, como apatia e isolamento social.[7-9]

A relação entre a via mesolímbica e os sintomas positivos, assim como a associação da via mesocortical com os sintomas negativos e cognitivos, realça a complexidade e corrobora a ideia de que a esquizofrenia não é uma condição única, todavia um conjunto de manifestações clínicas que variam em intensidade e

características. O tratamento farmacológico atual destes pacientes é feito com antipsicóticos que atuam bloqueando os receptores de dopamina e, desta maneira, controlando os sintomas positivos, enquanto nem sempre aborda de modo eficaz os outros sintomas. Por conseguinte, há uma necessidade urgente de pesquisar e implementar novas terapias que possam modular a dopamina de modo mais preciso, pretendendo atuar tanto nos circuitos cerebrais hiperativos como nos hipoativos.[2, 5, 6, 10]

Além das alterações neuroquímicas, foram evidenciadas modificações estruturais expressivas, compondo-se de um aumento no volume dos ventrículos laterais e uma decorrente diminuição no córtex cerebral. Tal redução da matéria cinzenta resulta em uma diminuição da espessura cortical, o que tem sido consistentemente descrito em estudos de neuroimagem envolvendo pacientes com esquizofrenia. A redução da espessura cortical não apenas repercute a perda de neurônios e conexões sinápticas, como também está associada a um declínio nas funções cognitivas, como memória, atenção e habilidades executivas. Esses déficits cognitivos são característicos da esquizofrenia e estão relacionados diretamente com o prognóstico a longo prazo dos pacientes.[7, 12, 13]

Ademais, outra descoberta relevante é a disfunção nos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), que executam um papel essencial na transmissão sináptica, plasticidade sináptica e diversas outras funções cerebrais. Esses receptores são fundamentais para a comunicação eficaz entre os neurônios e a manutenção da função cerebral habitual. A alteração dos receptores NMDA na esquizofrenia pode levar a uma diminuição na densidade sináptica, preconizando uma superpodação de sinapses. A superpodação refere-se a um processo anômalo onde um excesso de sinapses é eliminado, o que pode resultar em déficits cognitivos e exacerbação dos sintomas negativos. Essa perda sináptica é singularmente preocupante já que os sintomas cognitivos e negativos são os mais resistentes ao tratamento, impactando substancialmente a qualidade de vida dos pacientes.[6, 7, 11]

Além do mais, foi identificado um desequilíbrio na relação excitatória e inibitória do sistema nervoso central, que pode acarretar na desinibição de projeções excitatórias do córtex frontal e demais regiões que controlam os neurônios de dopamina. Este desequilíbrio resulta em desregulações na liberação de dopamina, corroborando para a

manifestação de sintomas psicóticos. A desregulação da dopamina é um dos principais alvos terapêuticos, mas a complexidade do sistema e as variações individuais entre os pacientes tornam o tratamento particularmente desafiador. O entendimento deste desequilíbrio neuroquímico é crítico para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que possibilitam restabelecer o equilíbrio entre os sistemas excitatórios e inibitórios, possivelmente melhorando os resultados clínicos para os pacientes portadores de esquizofrenia.[11, 12]

Um aspecto aditivo é o possível déficit dopaminérgico no córtex pré-frontal e sua associação com a desregulação da homeostase glicêmica. A intolerância à glicose e o risco ampliado de diabetes tipo 2 em pacientes esquizofrênicos têm sido constantemente descritos. Existem estudos que propõe que a desregulação dopaminérgica tem potencial de ser um fator contribuinte para alterações na homeostase da glicose, como aumento da glicemia de jejum, resistência à insulina e menor tolerância à glicose desde o início da doença. Isto refere maior risco de diabetes mellitus e implicações para o monitoramento e tratamento.[14]

Um dos artigos salienta que ocorre aumento na permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE), um achado que tem implicações expressivas para a patogênese da esquizofrenia. A BHE é uma barreira crucial que preserva o cérebro de substâncias neurotóxicas e agentes patogênicos. Contudo, a revisão encontrou evidências de comprometimento das células endoteliais que compõem a BHE, decorrendo em níveis elevados de albumina e imunoglobulinas no líquido cefalorraquidiano. Este aumento na permeabilidade possibilita o ingresso de moléculas neurotóxicas e neuroativas no cérebro, amplificando suas concentrações e potencialmente exacerbando os sintomas psicóticos, além de poder estar associado a resistência ao tratamento e outros aspectos da esquizofrenia.[14, 15]

Ademais, as pesquisas denotam que não há uma associação direta entre os níveis de glutamato e GABA no córtex cingulado anterior e a resistência ao tratamento em pacientes com primeiro episódio psicótico. Tal descoberta desafia as teorias atuais que postulam que desequilíbrios nesses neurotransmissores são essenciais para a esquizofrenia resistente ao tratamento. A falta de correlação relevante entre esses neurotransmissores e a falta de responsividade ao tratamento pressupõe a viabilidade

de que outros fatores, como variações genéticas ou influências de fatores ambientais, efetuem um papel mais primordial. Isso desperta a necessidade de um enfoque em pesquisas mais abrangentes que considerem múltiplos fatores, abrangendo aspectos neuroquímicos, genéticos e ambientais, para compreender inteiramente quais os mecanismos subjacentes à resistência pelo tratamento.[16, 17]

Outrossim, a análise post-mortem de tecidos cerebrais de pacientes portadores de esquizofrenia realça e comprova de que modo as alterações epigenéticas têm a capacidade de exercer um papel crucial no decurso dos sintomas dessa doença complexa. Essas alterações exteriorizam a maneira com que fatores ambientais têm o poder de influência sob expressão genética de forma com que contribuam para o desenvolvimento e progressão da esquizofrenia. Além disso, o estudo preconiza o uso de tecidos periféricos para a identificação e definição de biomarcadores epigenômicos, que tem o potencial de prover compreensão e percepções valiosas acerca de eventos retroativos associados à doença. Esses biomarcadores, não apenas contribuem com o esclarecimento dos mecanismos a respeito da esquizofrenia, mas também retratam uma promessa significativa para o avanço de intervenções terapêuticas mais personalizadas, eficazes e satisfatórias, capacitando o tratamento futuro baseado em um entendimento mais profundo dos processos epigenéticos implicados.[18]

Para o diagnóstico da esquizofrenia, devem estar presentes dois (ou mais) dos seguintes sintomas por um mês ou menos (se tratados com sucesso): delírios, alucinações ou discurso desorganizado; ou comportamento grosseiramente desorganizado/catatônico; ou sintomas negativos como expressão emocional diminuída ou avolia. Além disso, o funcionamento em áreas importantes como trabalho, relações interpessoais ou autocuidado, devem estar acentuadamente abaixo do nível prévio, e os sinais de perturbação devem persistir por pelo menos seis meses, incluindo um mês de sintomas ativos. O diagnóstico deve excluir transtorno esquizoafetivo e transtornos afetivos com características psicóticas e não deve ser atribuído a substâncias ou condições médicas. Em casos com histórico de transtornos do espectro autista ou de um transtorno da comunicação iniciado na infância, o diagnóstico de esquizofrenia é

feito somente se houver delírios ou alucinações proeminentes por pelo menos um mês.[19]

As técnicas de neuroimagem desempenham um papel crucial na compreensão da neuropatologia da esquizofrenia, possibilitando observar alterações estruturais, funcionais e neuroquímicas no cérebro. Dentre elas, pode-se dividir em três grandes áreas, neuroimagem estrutural, neuroimagem funcional e neuroimagem com espectroscopia, sendo que, cada uma oferece uma visão única das alterações cerebrais. Para avaliação da estrutura cerebral é utilizada a ressonância magnética estrutural (RM), enquanto a função cerebral é analisada por meio da ressonância magnética funcional (fMRI) e da tomografia por emissão de pósitrons (PET), que auxiliam na identificação de padrões de atividade neuronal. Por fim, a atividade cerebral e a conectividade são avaliadas com o uso da imagem por tensor de difusão (DTI), um método de RMI que produz imagens de tecidos biológicos a partir da taxa de difusão da água, especialmente da substância branca.[20]

Embora o DSM e a CID não incluam biomarcadores, a neuroimagem oferece insights valiosos sobre as alterações cerebrais associadas ao transtorno. Um método de extrema importância é a morfometria baseada em voxel, usada na fMRI, por exemplo, que contém informações sobre a densidade ou a atividade de tecidos, permitindo uma análise detalhada da estrutura e função cerebral. Esta observação pode ser feita na Figura 1, que revela a comparação entre grupos de esquizofrenia de início precoce, esquizofrenia prodrômica e voluntários sadios utilizando a comparação morfológica baseada em voxel com análise Post hoc, evidenciando que o volume de substância cinzenta do hipocampo, amígdala e caudado foram significativamente menores no grupo de esquizofrenia prodrômica em relação ao grupo controle (pacientes saudáveis).[20]

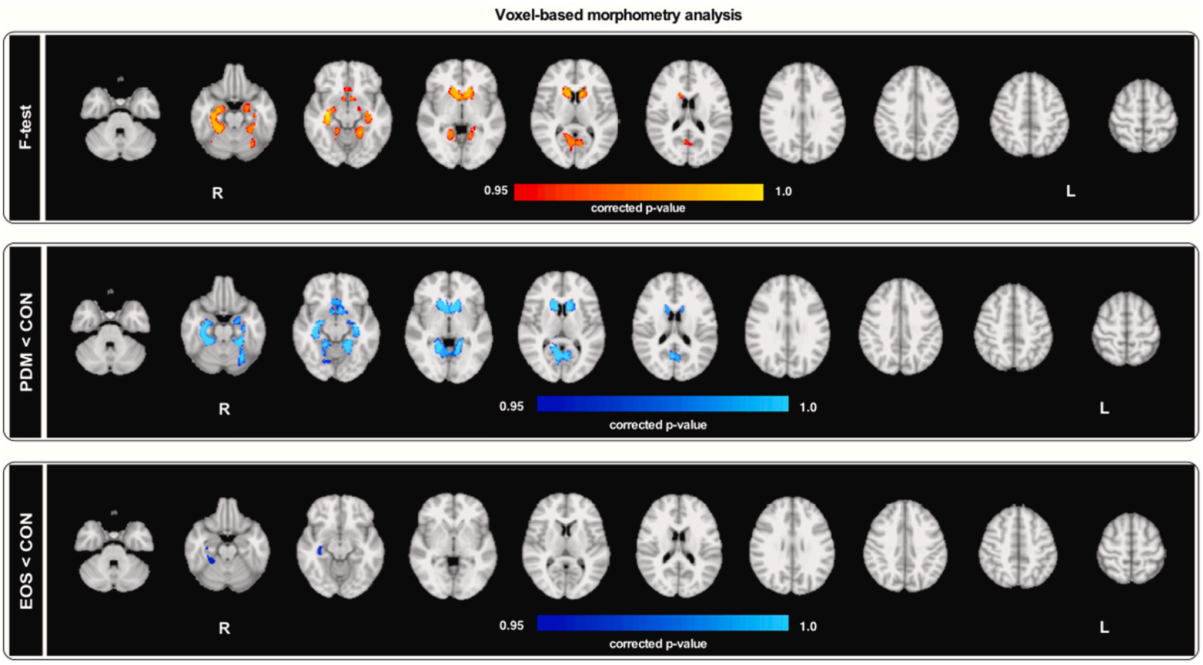

Figura 1. Análise da morfometria baseada em voxel. EOS: Esquizofrenia de início precoce. PDM: Pródromo da esquizofrenia.

Para facilitar a discussão do tema tratado neste trabalho, foi elaborada uma Tabela 1 contendo todos os artigos utilizados na pesquisa. Cada publicação foi organizada em seções que incluem: autoria, título do artigo e as principais informações obtidas em cada estudo.

Tabela 1. Artigos utilizados nesta revisão. Tabela com todos os artigos utilizados para realização desta revisão. Estão divididos em autoria, título do artigo e as principais informações.

AUTORIA	TÍTULO DO ARTIGO	INFORMAÇÕES PRINCIPAIS
Jauhar S.; et al.	*Schizophrenia*	Mais comum em homens; Sintomas positivos, negativos e comprometimento cognitivo; Aumento dos ventrículos laterais; Tratamento com antipsicóticos bloqueadores de receptores de dopamina e TCC.

Pscheidt S. L.; et al.	*Cardiovascular diseases and use of antipsychotics in schizophrenia: a review*	O uso de antipsicóticos típicos e atípicos para tratar a esquizofrenia está relacionado a alterações nos níveis de açúcar e lipídios, síndrome metabólica, pressão alta, ganho de peso e problemas cardiovasculares. Estudos mostraram que há subdiagnóstico e subtratamento de doenças crônicas nessa população. A mortalidade por doenças cardiovasculares é consideravelmente maior em pacientes tratados com antipsicóticos em comparação com a população em geral.
Kraguljac N. V.; et al.	*Neuroimaging Biomarkers in Schizophrenia*	Múltiplos perfis genéticos, neurobiológicos e fenotípicos; Neuroimagem promissora na captura de variações fenotípicas nos alvos moleculares e circuito cerebral; BIOMARCADORES: Indicação da base fisiopatológica da doença, validação de novos tratamentos e previsão de resposta ao tratamento; Biomarcadores na neuroimagem: Hiperatividade dopaminérgica e disfunção no receptor NMDA. Este estudo revisa possíveis biomarcadores de neuroimagem, como hiperatividade dopaminérgica, disfunção do receptor NMDA, entre outros, para ajudar no diagnóstico, tratamento e acompanhamento da esquizofrenia, destacando a necessidade de mais pesquisas nessa área.

van der Pluijm M.; et al.	*Glutamate and GABA levels in the anterior cingulate cortex in treatment resistant first episode psychosis patients*	Não houve associação dos níveis de glutamato e GABA no primeiro episódio psicótico com resistência ao tratamento.
Wu Q.; et al.	*Prefrontal cortical dopamine deficit may cause impaired glucose metabolism in schizophrenia*	Déficit dopaminérgico no córtex pré-frontal pode estar associado com desregulação da homeostase glicêmica, podendo ser a causa de intolerância à glicose em pacientes esquizofrênicos.
Stanca S.; et al.	*The Cellular Dysfunction of the Brain–Blood Barrier from Endothelial Cells to Astrocytes: The Pathway towards Neurotransmitter Impairment in Schizophrenia*	Aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, demonstrada pelo aumento de albumina e imunoglobulinas no LCR, favorece a concentrações aumentadas de moléculas neurotóxicas e neuroativas no cérebro.
Howes O. D.; et al.	*Neuroimaging in schizophrenia: an overview of findings and their implications for synaptic changes*	Pacientes com esquizofrenia exibem alterações cerebrais significativas, conforme evidenciado por estudos de ressonância magnética estrutural e metabólica; Menores volumes de matéria cinzenta; Redução da espessura cortical; Padrões anormais de girificação; Possível diminuição na densidade sináptica em certas áreas cerebrais na esquizofrenia. No entanto, a generalização dessas descobertas para diferentes grupos de pacientes é limitada devido a lacunas na evidência.

Lin Z.; et al.	*Associations between brain abnormalities and common genetic variants for schizophrenia: a narrative review of structural and functional neuroimaging findings*	A esquizofrenia é uma doença complexa com origens genéticas ainda não totalmente compreendidas. Estudos de neuroimagem mostram que variantes genéticas comuns estão ligadas a mudanças no cérebro, nas áreas como o córtex frontal, temporal e hipocampo. Essas descobertas têm implicações significativas para diagnóstico e tratamento, mas desafios persistem, como a necessidade de mais amostras, superação de limitações metodológicas e tecnológicas, estudos longitudinais e compreensão das interações gene-ambiente.
McCutcheon R. A.; et al.	*Schizophrenia-An Overview*	A esquizofrenia é uma condição complexa com causas multifatoriais. A neurociência identificou circuitos cerebrais-chave relacionados a sintomas como alucinações e déficits cognitivos. Tratamentos atuais visam principalmente o receptor de dopamina D2, mas podem causar efeitos colaterais. Novas descobertas sugerem alvos de tratamento adicional para sintomas não bem tratados atualmente.
Kuo S. S.; et al.	*Variation in fourteen brain structure volumes in schizophrenia: A comprehensive meta-analysis of 246 studies*	Estudos de ressonância magnética na esquizofrenia revelaram volumes cerebrais menores em média e uma variabilidade aumentada nos volumes intracranianos, especialmente nos ventrículos laterais e terceiro. Isso destaca a importância de uma análise mais detalhada dos volumes cerebrais, particularmente dos ventrículos, para uma melhor compreensão da fisiopatologia da esquizofrenia.

Howes O. D.; et al.	*Integrating the Neurodevelopmental and Dopamine Hypotheses of Schizophrenia and the Role of Cortical Excitation-Inhibition Balance*	A neurociência identificou importantes refinamentos no desenvolvimento normal das sinapses e no equilíbrio entre excitação e inibição cortical, além de revelar marcadores de densidade sináptica reduzida em pacientes com esquizofrenia. Descobertas genéticas também apontam para variantes associadas à sinalização do GABA e glutamatérgica, bem como aos processos neurodesenvolvimentais na esquizofrenia. O desequilíbrio cortical E/I, combinado com disfunção dopaminérgica, está na raiz dos sintomas psicóticos. A superpodação de sinapses, incluindo entradas glutamatérgicas para interneurônios corticais frontais, pode desregular o equilíbrio E/I, contribuindo para sintomas cognitivos e negativos. Além disso, esse desequilíbrio pode desinibir projeções excitatórias do córtex frontal, afetando neurônios dopaminérgicos mesoestriatais e resultando em disfunção dopaminérgica e sintomas psicóticos. Essa abordagem integrada não só ajuda a entender a epidemiologia e a apresentação clínica da esquizofrenia, mas também identificar novos alvos para tratamento e prevenção.
Edgar J. C.; et al.	*Magnetoencephalography for Schizophrenia*	Transtorno mental crônico; Distúrbios no pensamento, percepção e comportamento; Etiologia: Fatores ambientais + genéticos; Cerca de metade dos indivíduos diagnosticados com esquizofrenia apresentam comprometimento ao longo da vida.

Khavari B.; et al.	*Epigenomic Dysregulation in Schizophrenia: In Search of Disease Etiology and Biomarkers*	A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico grave que causa incapacidade em jovens com forte componente genético, embora fatores ambientais também desempenham um papel importante em seu desenvolvimento. Exploram-se as marcas epigenéticas, como a metilação do DNA e a modificação de histonas, juntamente com mediadores emergentes de RNA, como miRNAs e lncRNAs, e seu potencial na fisiopatologia da esquizofrenia. A análise post-mortem de tecido cerebral destaca sua relevância. Além disso, considera-se a aplicação de tecidos periféricos para a descoberta de biomarcadores epigenômicos na esquizofrenia. Esses biomarcadores podem informar sobre eventos passados e orientar o tratamento futuro.
Hung C. C.; et al.	*Cystine/Glutamate Antiporter in Schizophrenia: From Molecular Mechanism to Novel Biomarker and Treatment*	O glutamato, um neurotransmissor excitatório, desempenha um papel crucial na patogênese da esquizofrenia, sugerindo novas direções no desenvolvimento de medicamentos para a doença. O sistema antiporter cistina/glutamato xc- está envolvido na regulação da liberação de glutamato, e pacientes com esquizofrenia mostram downregulation de suas subunidades. Estudos sobre esse sistema desde os anos 1980 compilam suas características biológicas, funcionais e farmacológicas. Essas descobertas têm potencial para melhorar a compreensão da esquizofrenia e para

		o desenvolvimento de biomarcadores e tratamentos inovadores.
Merritt K.; et al.	*Variability and magnitude of brain glutamate levels in schizophrenia: a meta and mega-analysis*	Investigar a variabilidade das medidas de glutamato em pacientes com esquizofrenia em comparação com controles. Maior variabilidade nos metabólitos glutamatérgicos em várias regiões cerebrais, especialmente no córtex frontal medial, córtex pré-frontal dorsolateral e tálamo. A meta-análise das diferenças médias revelou níveis mais baixos de glutamato no córtex frontal medial, níveis mais altos de glutamina no tálamo e maiores níveis de Glx no gânglio basal em pacientes em comparação com controles.
Faden J.; et al.	*Schizophrenia: One Name, Many Different Manifestations*	A esquizofrenia afeta cerca de 1% da população mundial e apresenta sintomas positivos, negativos e cognitivos. Existem diversas causas ambientais e fisiopatológicas envolvendo diferentes neurotransmissores e circuitos cerebrais. O tratamento atual envolve principalmente antagonistas dos receptores de dopamina, eficazes nos sintomas positivos, mas menos nos negativos e cognitivos. Estão em estudo medicamentos não dopaminérgicos. Tratamentos psicossociais complementam a terapia medicamentosa.

Howes O. D.; et al.	*Schizophrenia: from neurochemistry to circuits, symptoms and treatments*	A esquizofrenia causa incapacidade global e o tratamento atual, focado no bloqueio do receptor de dopamina D2, é limitado. Evidências neurobiológicas mostram alterações neurotransmissoras no gânglio basal e córtex frontal, ligadas à disfunção dos circuitos cerebrais e sintomas psicóticos. Isso aponta para a necessidade de novas abordagens terapêuticas.
Wen D.; et al.	*Abnormality of subcortical volume and resting functional connectivity in adolescents with early-onset and prodromal schizophrenia*	A estrutura e função cerebral estão anormais na EOS e PDS, com as anomalias concentradas principalmente no sistema límbico, incluindo o hipocampo, amígdala, núcleo caudado, giro do cíngulo e precúneo. Esses achados fornecem uma nova direção para a intervenção precoce e melhoria do prognóstico de pacientes com esquizofrenia.
Shukla D. K.; et al.	*Anterior Cingulate Glutamate and GABA Associations on Functional Connectivity in Schizophrenia*	A investigação é um dos primeiros estudos a examinar as conexões entre conectividade funcional e os níveis de glutamato e GABA na esquizofrenia (SCZ). Os resultados indicam que o glutamato e o GABA desempenham um papel importante na modulação da conectividade funcional no cérebro saudável. A ausência de correlações de glutamato e GABA em áreas onde a SCZ mostrou conectividade funcional significativamente reduzida pode sugerir que essa relação químico-funcional está interrompida na SCZ.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As características típicas da esquizofrenia abrangem uma diversidade de disfunções cognitivas, comportamentais e emocionais, embora não haja um sintoma patognomônico. A condição está fortemente ligada a disfunções sociais e ocupacionais significativas. Estatísticas evidenciam que cerca de 5 a 6% dos pacientes com esquizofrenia tem o suicídio consumado, enquanto aproximadamente 20% apresentam pelo menos uma tentativa.

A fim de estabelecer as alterações neurobiológicas entre um cérebro considerado saudável e outro portador da esquizofrenia é indispensável o uso da neuroimagem como principal ferramenta utilizada, já que esta é promissora na captura de variações fenotípicas nos alvos moleculares e no circuito cerebral. Desta forma, torna-se possível identificar os biomarcadores que são a base fisiopatológica da doença, ou seja, as alterações neurofuncionais que ocorrem no cérebro do paciente acometido.

REFERÊNCIAS

1. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia—An Overview. JAMA Psychiatry. 2019 Oct 30;77(2).

2. Faden J, Citrome L. Schizophrenia: One Name, Many Different Manifestations. Medical Clinics of North America. 2023 Jan;107(1):61–72.

3. Edgar JC, Guha A, Miller GA. Magnetoencephalography for Schizophrenia. Neuroimaging Clinics of North America. 2020 May;30(2):205–16.

4. Pscheidt SL, Zardeto HN, Sá Junior AR de, Schneider IJC. Doenças cardiovasculares e uso de antipsicóticos na esquizofrenia: uma revisão. Jornal Brasileiro de Psiquiatria. 2022 Jul;71(3):253–72.

5. Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. The Lancet. 2022 Jan 29;399(10323):473-486. Epub 2022 Jan 28. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01730-X

6. Kraguljac NV, McDonald WM, Widge AS, Rodriguez CI, Tohen M, Nemeroff CB. Neuroimaging Biomarkers in Schizophrenia. American Journal of Psychiatry. 2021 Jan 5;178(6). doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20030340.

7. Howes OD, Cummings C, Chapman GE, Shatalina E. Neuroimaging in schizophrenia: an overview of findings and their implications for synaptic changes. Neuropsychopharmacology. 2023 Nov 19;48(1). doi: 10.1038/s41386-022-01426-x

8. Hung CC, Lin CH, Lane HY. Cystine/Glutamate Antiporter in Schizophrenia: From Molecular Mechanism to Novel Biomarker and Treatment. International Journal of Molecular Sciences. 2021 Sep 8;22(18):9718–8.

9. Merritt K, McCutcheon RA, Aleman A, Ashley S, Beck K, Block W, et al. Variability and magnitude of brain glutamate levels in schizophrenia: a meta and mega-analysis. Molecular Psychiatry. 2023 Feb 17;28(5):2039–48.

10. Lin Z, Long Y, Wu Z, Xiang Z, Ju Y, Liu Z. Associations between brain abnormalities and common genetic variants for schizophrenia: a narrative review of structural and functional neuroimaging findings. Annals of Palliative Medicine. 2021 Sep;10(9):10031–52.

11. Howes OD, Shatalina E. Integrating the neurodevelopmental and dopamine hypotheses of schizophrenia and the role of cortical excitation-inhibition balance. Biological Psychiatry. 2022 Jun;92(6):501–13.

12. Howes OD, Bukala BR, Beck K. Schizophrenia: from neurochemistry to circuits, symptoms and treatments. Nature Reviews Neurology. 2024;20(1):22–35. doi: 10.1038/s41582-023-00904-0.

13. Kuo SS, Pogue-Geile MF. Variation in fourteen brain structure volumes in schizophrenia: A comprehensive meta-analysis of 246 studies. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2019 Mar;98:85–94.

14. Wu Q, Long Y, Peng X, Song C, Xiao J, Wang X, et al. Prefrontal cortical dopamine deficit may cause impaired glucose metabolism in schizophrenia. Translational Psychiatry. 2024 Feb 6;14(1):1–10.

15. Stanca S, Rossetti M, Bokulic Panichi L, Bongioanni P. The cellular dysfunction of the brain-blood barrier from endothelial cells to astrocytes: The pathway towards neurotransmitter impairment in schizophrenia. International Journal of Molecular Sciences. 2024 Jan 19;25(2):1250–0.

16. van der Pluijm M, Alting M, Schrantee A, Edden RAE, Booij J, de Haan L, et al. Glutamate and GABA levels in the anterior cingulate cortex in treatment resistant first episode psychosis patients. Schizophrenia research. 2024 Feb;264:471–8.

17. Shukla DK, Wijtenburg SA, Chen H, Chiappelli JJ, Kochunov P, Hong LE, et al. Anterior Cingulate Glutamate and GABA Associations on Functional Connectivity in Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin. 2019 Apr 25;45(3):647–58.

18. Khavari B, Cairns MJ. Epigenomic dysregulation in schizophrenia: In search of disease etiology and biomarkers. Cells. 2020;9(8):1837.

19. American Psychiatric Association. DSM-5 TM guidebook the essential companion to the Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.

20. Wen D, Wang J, Yao G, Liu S, Li X, Li J, et al. Abnormality of subcortical volume and resting functional connectivity in adolescents with early-onset and prodromal schizophrenia. Journal of Psychiatric Research. 2021 Aug 1;140:282–8.