

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PARA O DESENVOLVIMENTO DO ALTO VALE
DO ITAJAÍ - UNIDAVI**

GISSELLER LORENA RECH BLASS

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DA ESQUIZOFRENIA

Rio do Sul, 2023

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PARA O DESENVOLVIMENTO DO ALTO VALE
DO ITAJAÍ - UNIDAVI**

GISSELLER LORENA RECH BLASS

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DA ESQUIZOFRENIA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Psicologia, do
Centro Universitário para o
Desenvolvimento de Alto Vale do Itajaí,
como requisito parcial para a obtenção do
grau de Bacharel em Psicologia.

Prof. Orientador: Dr. Nelson de Mello

Rio do Sul, 2023

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Marilza e Robson, pelo apoio, por serem meus companheiros de vida e, acima de tudo, pelo amor e pelo carinho.

Ao meu orientador, Nelson, por ter aceitado ser meu orientador, pela disponibilidade, por todo o conhecimento que me proporcionou e por acreditar tanto em meu potencial.

Ao meu avô, Alexander, sem o qual esta pesquisa não teria existido.

RESUMO

A esquizofrenia é um transtorno mental extremamente complexo e as bases neurobiológicas dessa condição não foram completamente esclarecidas. O transtorno esquizofrênico se caracteriza pela presença de dois ou mais dos cinco sintomas a seguir: delírios, alucinações, discurso desorganizado, comportamento gravemente desorganizado e sintomas negativos (i.e., expressão emocional reduzida e comportamento desmotivado). Trata-se de um transtorno extremamente complexo, cujas bases neuroquímicas que ainda não foram completamente esclarecidas. Apesar de existirem diversas alterações na estrutura e no funcionamento cerebral, não há uma única característica que possa ser analisada e que permita afirmar que o paciente seja esquizofrênico; por isso, tornam a doença uma condição clínica de difícil diagnóstico. Atualmente, os tratamentos disponíveis são paliativos e sintomáticos e, diferentes alvos farmacológicos vêm sendo estudados e testados, com isso, diferentes terapias farmacológicas e/ou imunológicas têm apresentado resultados promissores. Não menos importantes, os tratamentos não farmacológicos, como a psicoterapia, têm contribuído para o manejo e qualidade de vida dos pacientes. Diante da complexidade da esquizofrenia, tanto no aspecto clínico quanto neurobiológico, procuramos revisar aspectos fisiopatológicos da esquizofrenia. Para tanto, optou-se pela modalidade de revisão narrativa. Os resultados indicam que entre as várias hipóteses para o desenvolvimento da esquizofrenia está a desregulação nos níveis cerebrais de alguns neurotransmissores, bem como, com modificações na estrutura e volume cerebral, com etiologias variadas, desde fatores genéticos, congênitos, ambientais ou comportamentais. Os tratamentos disponíveis na atualidade são baseados em intervenções farmacológicas e psicossociais e devem ser acompanhados por uma equipe multiprofissional, possibilitando uma melhor qualidade de vida para os pacientes, bem como, sua reintegração cultural, familiar e comunitária. Os tratamentos medicamentosos, assim como as abordagens psicossociais, são variados e deve-se optar pela estratégia que melhor atender as necessidades individuais de cada sujeito.

Palavras-Chave: esquizofrenia, desequilíbrio neuroquímico, antipsicóticos, terapias antipsicóticas, saúde.

Sumário

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 6 |
| 1.1 TEMA | 7 |
| 1.2 PROBLEMA DE PESQUISA | 7 |
| 2. OBJETIVOS | 8 |
| 2.1 OBJETIVO GERAL | 8 |
| 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 8 |
| 2. JUSTIFICATIVA | 9 |
| 3. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS | 10 |
| 3.1 MODALIDADE DE PESQUISA | 10 |
| 3.2 PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS | 10 |
| 3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO | 10 |
| 4. REFERENCIAL TEÓRICO | 11 |
| 5.1 PANORAMA HISTÓRICO | 11 |
| 5.1.1 <i>Principais marcos de século XIX</i> | 11 |
| 5.1.2 <i>Século XX</i> | 12 |
| 5.2 FATORES DE RISCO | 13 |
| 5.3 EPIDEMIOLOGIA | 17 |
| 5.4 DIAGNÓSTICO | 17 |
| 5.5 FISIOPATOLOGIA | 19 |
| 5.5.1 <i>Dopamina</i> | 20 |
| 5.5.2 <i>Glutamato</i> | 23 |
| 5.5.3 <i>Serotonina</i> | 25 |
| 5.5.5 <i>Dinorfina/KORs</i> | 27 |
| 5.6 TRATAMENTOS | 29 |
| 5.6.1 <i>Tratamentos farmacológicos</i> | 29 |
| 5.6.2 <i>Abordagens Psicossociais</i> | 33 |
| 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 43 |
| 7. REFERÊNCIAS | 44 |

1. INTRODUÇÃO

De acordo com o Manual de Diagnóstico para os Transtornos Mentais (DSM-5), a esquizofrenia é um transtorno que pode ser caracterizado pela presença de dois ou mais dos cinco sintomas a seguir: delírios, alucinações, discurso desorganizado, comportamento gravemente desorganizado e sintomas negativos (i.e., expressão emocional reduzida e comportamento desmotivado). Para o diagnóstico, é necessário que pelo menos um dos três primeiros sintomas esteja presente durante o período de um mês. (American Psychiatric Association, 2014).

A esquizofrenia é um transtorno extremamente complexo e as bases neuroquímicas dessa condição não foram completamente esclarecidas. É uma doença de difícil diagnóstico. Apesar de existirem diversas alterações na estrutura e no funcionamento cerebral, não há uma única característica que possa ser analisada e que permita afirmar que o paciente seja esquizofrênico. Desta maneira, a definição do transtorno é uma fonte de discussão constante. Esta circunstância é intensificada pela possibilidade da esquizofrenia envolver mais de uma condição patológica, e diferentes enfermidades podem causar sintomas semelhantes à esquizofrenia. (TORREY, 2022).

Atualmente, os tratamentos disponíveis para a esquizofrenia são paliativos e sintomáticos. Os tratamentos não farmacológicos, como a psicoterapia, têm contribuído para o manejo e qualidade de vida dos pacientes. As terapias cognitivas podem auxiliar na capacidade de monitoramento dos pensamentos, autorregulação e enfrentamento. As terapias baseadas na psicologia narrativa permitem a construção de uma identidade que transcende a doença. (ANDRADE, 2021).

Diferentes alvos farmacológicos vêm sendo estudados e diferentes terapias farmacológicas e/ou imunológicas têm apresentado resultados promissores. Nesse sentido, antipsicóticos como olanzapina, clozapina e a risperidona têm contribuído para uma melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes. (MININ et al., 2021).

Diante da complexidade da esquizofrenia e das recentes descobertas científicas, o presente projeto tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica acerca dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da esquizofrenia.

Com a presente pesquisa, espera-se ampliar os conhecimentos acerca do tema, além de divulgar aspectos sobre as bases neurobiológicas da esquizofrenia para a comunidade acadêmica e científica. A revisão deverá ainda contribuir para a difusão do

conhecimento para profissionais da saúde e familiares, favorecendo o manejo terapêutico e a capacidade de se colocar no lugar da pessoa afligida.

1.1 Tema

Aspectos fisiopatológicos da esquizofrenia

1.2 Problema de pesquisa

Quais os aspectos fisiopatológicos da esquizofrenia?

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar os aspectos fisiopatológicos da esquizofrenia das publicações científicas em ciências da saúde.

2.2 Objetivos específicos

- Selecionar artigos científicos sobre a temática;
- Correlacionar os achados científicos como o desenvolvimento da doença;
- Investigar as relações entre a neurotransmissão e os sintomas da doença;
- Discutir a fisiopatologia do transtorno, identificando mecanismos cerebrais que podem influenciar nos sinais e sintomas característicos da esquizofrenia;
- Discorrer sobre os principais tratamentos disponíveis na atualidade.

2. JUSTIFICATIVA

A esquizofrenia é um transtorno complexo e de difícil diagnóstico. Atinge aproximadamente 24 milhões de pessoas no mundo. Estima-se que o número de brasileiros com o transtorno chegue a 1,6 milhões (BRASIL, 2021).

Embora a esquizofrenia não seja tão comum quanto outros transtornos mentais, a condição tende a ter início durante o final da adolescência, na faixa dos vinte anos e é mais comum em homens do que entre as mulheres. (OMS, 2023).

A importância do diagnóstico e acompanhamento dos afetados relaciona-se a taxas de suicídios entre os pacientes esquizofrênicos, pois estima-se que cerca de 5 a 6% dos pacientes com esquizofrenia morrem por suicídio. Um índice de 20% do total de pacientes tenta suicídio em algum momento no percurso do transtorno, e um número ainda maior apresenta ideias suicidas. O suicídio é a principal causa da mortalidade precoce entre pessoas com esquizofrenia e explica, em partes, o motivo pelo qual os esquizofrênicos apresentam uma redução de dez anos em sua expectativa de vida (JAHUAR et al., 2022).

A esquizofrenia está frequentemente associada a um sofrimento significativo, além de prejuízos nas áreas pessoal, familiar, social, educacional, ocupacional e outros aspectos importantes da vida. As pessoas com este transtorno estão de 2 a 4 vezes mais propensas à mortalidade precoce do que a população geral. Além dos dados relacionados com suicídio, este índice geralmente é explicado por enfermidades físicas, como doenças cardiovasculares, metabólicas e infecciosas (OMS, 2023). Ademais, as pessoas com esquizofrenia frequentemente experienciam violações dos direitos humanos, tanto dentro de instituições de saúde mental quanto nos ambientes comuns da vida cotidiana. (OMS, 2023).

O desconhecimento acerca da esquizofrenia contribui para a vulnerabilidade desta população. Portanto, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre a fisiopatologia esquizofrenia para difundir o conhecimento sobre a doença e desmistificar aspectos importantes, favorecendo a inclusão desses pacientes.

3. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Neste capítulo serão delineados os procedimentos metodológicos a serem adotados para o desenvolvimento da presente pesquisa, como a sua modalidade, os procedimentos para coleta de dados e os critérios de inclusão e exclusão.

3.1 Modalidade de Pesquisa

Este é um trabalho de revisão narrativa sobre os aspectos fisiopatológicos da esquizofrenia. Segundo Rother, “Os artigos de revisão narrativa são publicações amplas, apropriadas para descrever e discutir o desenvolvimento ou o ‘estado da arte’ de um determinado assunto, sob ponto de vista teórico ou contextual.” (ROTHER, 2007, p. 5). Esta modalidade de artigos desempenha uma função primordial para a educação continuada, uma vez que propiciam ao leitor a obtenção e atualização de conhecimento acerca de um segmento específico de estudos em um breve intervalo de tempo. Contudo, os artigos de revisão narrativa não utilizam metodologia que possibilite a reprodução dos dados e tampouco oferecem respostas quantitativas para problemas específicos. (ROTHER, 2007).

3.2 Procedimentos para Coleta de Dados

A revisão foi realizada por meio de busca de artigos científicos nas bases de dados Pubmed, EBSCO, Google Acadêmico e Scielo.

Como descritores foram empregados “esquizofrenia”, “neuroquímica”, “fatores de risco” e “tratamento”. Vale destacar que foram utilizados tanto na língua portuguesa quanto na inglesa.

3.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Na revisão foram incluídos apenas os artigos disponíveis na íntegra, em língua portuguesa ou inglesa. Ainda, foram considerados para esta pesquisa estudos de revisão, artigos originais, estudos transversais, de corte, envolvendo seres humanos ou modelos animais. Foram excluídos os artigos que não abordaram claramente a fisiopatologia da esquizofrenia, ou publicados em línguas que não sejam a portuguesa ou inglesa.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

No referencial teórico serão abordados o histórico do conceito de esquizofrenia, os principais marcos do século XIX, a epidemiologia, os fatores de risco, o diagnóstico, a fisiopatologia e os tratamentos disponíveis até o momento.

5.1 Panorama Histórico

O termo esquizofrenia, cunhado pelo psiquiatra suíço Eugen Bleuler (1857-1939), deriva da junção dos verbetes *frenis* (mente) e *schizo* (cindida), remetendo-nos a uma mente fragmentada; dividida, acometida pela “dissociação do pensamentos dos afetos e da expressão motora” (VALENÇA & NARDI, 2021, p. 3). Entretanto, o conceito de Bleuler não foi o primeiro a ser formulado para designar o transtorno. Por conta de sua complexidade, a esquizofrenia tem sido alvo de interesse de um contingente de especialistas conceituados há mais de cem anos (PEGORARO et al., 2014). Desta forma, como abordaremos a seguir, a compreensão e as representações acerca desta condição clínica passaram por diversas recomposições do século XIX até a contemporaneidade.

5.1.1 Principais marcos de século XIX

A compreensão de esquizofrenia que se tem no século XXI foi construída a partir da mesclagem de conceitos de transtornos mentais independentes entre si elaborados por diversos pesquisadores do século XIX (VALENÇA & NARDI, 2021). Em 1853, o psiquiatra Bénédict Morel (1809-1873) concebeu a categoria diagnóstica *démence précoce* (em português, demência precoce). Esta classificação era utilizada pelo psiquiatra para delinear grupos de pacientes que haviam desenvolvido um quadro de demência no início da puberdade, com alterações no pensamento e no afeto, além de delírios. (VALENÇA & NARDI, 2021).

Na Alemanha, Kahlbaum foi o responsável por identificar a síndrome catatônica, e seu discípulo, Hecker, descreveu a hebefrenia. No entanto, foi Emil Kraepelin (1856-1926) quem propôs integrar esses variados quadros clínicos em uma única entidade nosológica. Kraepelin denominou esta entidade como “*dementia praecox*”, com base em suas observações longitudinais de um grande número de casos clínicos

que apresentaram um padrão comum e resultaram em grave declínio cognitivo e comportamental. Elaborando a descrição do distúrbio em edições sucessivas de seu livro *Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte* (Um livro didático para estudantes e médicos em uma tradução livre), Kraepelin reconhece a diversidade dos quadros clínicos incluídos na demência precoce e articulou nove “formas clínicas” diferentes para o transtorno, incluindo hebefrenia, catatonia e demência paranóide. (JABLENSKY, 2010). Kraepelin nunca divulgou uma lista definitiva de critérios diagnósticos para demência precoce e foi particularmente cuidadoso para evitar alegações sobre quaisquer sintomas “patognomônicos”, ao passo que a contribuição específica de sua pesquisa clínica consistiu em identificar padrões replicáveis de intercorrelações entre sintomas, evolução e desfecho. (JABLENSKY, 2010).

Apenas na sexta edição de sua obra *Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*, em 1899, a *dementia praecox* foi reconhecida como uma condição distinta da “loucura maniaco-depressiva”. Esta distinção entre os principais quadros psiquiátricos - esquizofrenia e transtornos do humor - atualmente continua sendo objeto de discussão e estudos. (VALENÇA & NARDI, 2021).

5.1.2 Século XX

Como citado anteriormente, o termo *esquizofrenia* foi proposto pela primeira vez em 1908 durante a conferência anual da Associação Psiquiátrica em Berlim, pelo psiquiatra suíço Eugen Bleuler (1857-1939). Para Bleuler, tratava-se de um transtorno de categoria distinta das demências relatadas por Alois Alzheimer, que também acompanhava pessoas gravemente prejudicadas cognitivamente, porém com um início mais tardio. Bleuler também sustentou que não se tratava de um transtorno que afetava necessariamente indivíduos em idade precoce. Embora citado em 1908, só em 1911, Bleuler substituiu o termo demência precoce por esquizofrenia em sua obra *Dementia praecox oder die gruppe der schizophrenien*. (VALENÇA & NARDI, 2021).

A concepção da esquizofrenia passou por muitas mudanças ao longo do tempo, porém, as contribuições de Bleuler expandiram o conceito, destacando a relevância da cognição e da emoção, assim como da vontade (VALENÇA & NARDI, 2021). Eugen Bleuler e Karl Jaspers, este último conhecido por incorporar a abordagem fenomenológica em psicopatologia, tiveram um grande impacto na psiquiatria a partir de 1920. Jaspers incluiu o delírio primário como sintoma da esquizofrenia, descrito

como “convicção extraordinária e incomparável certeza subjetiva, impossibilidade de ser influenciado, incorrigibilidade e impossibilidade de conteúdo” (VALENÇA & NARDI, 2021, p. 4). Ele alegou que essas experiências de delírios primários marcavam o princípio do encadeamento de alterações da consciência do eu. (VALENÇA & NARDI, 2021).

Hughlings Jackson empregou os sintomas positivos e negativos como parâmetro na categorização também das epilepsias. Em 1974, Strauss introduz o mesmo método para categorizar os sintomas da esquizofrenia: os sintomas positivos resultam de alterações químicas neurais e estariam associados a delírios, alucinações e comportamento e pensamentos desorganizados. Os sintomas negativos correspondem ao embotamento afetivo, expressão emocional diminuída e prejuízos cognitivos. (VALENÇA & NARDI, 2021).

5.2 Fatores de Risco

Os fatores de risco da esquizofrenia, que serão discutido a seguir podem ser divididos e/ou associados em biológicos (fatores genéticos, eventos pré-natais e perinatais, abuso de drogas e distúrbios de neurodesenvolvimento e neurotransmissão) e/ou ambientais (residência em áreas urbanas, migração e adversidades na infância e na idade adulta) (FIŠAR, 2023).

5.2.1 Fatores genéticos

A esquizofrenia é uma condição clínica que apresenta alta influência genética. Estimativas apontam a herdabilidade em um índice de 79%. (FIŠAR, 2023). No entanto, esta herança ainda não é bem compreendida. Uma análise sistemática de dados da esquizofrenia foi realizada pelo Psychiatric Genomics Consortium procurando uma associação genômica ampla em vários estágios (GWAS do inglês Genome Wide Association Studies), com mais de 140.000 amostras. Foram encontradas 128 associações independentes abrangendo 108 *loci* definidos de forma conservadora com importância em todo o genoma, e esse número continua a aumentar. Entretanto, estima-se que somente 23% da variação genética em esquizofrenia podem ser atribuídas a variantes comuns e os outros 77% por variantes que não estão presentes na maioria

dos afetados. (FIŠAR, 2023). Portanto, embora existam relações elas não parecem ser diretas causa efeito.

5.2.3 Consumo de *cannabis*

O uso de *cannabis* é um possível fator de risco para o desenvolvimento de esquizofrenia. Teoricamente, apresenta maior probabilidade de ocorrer durante a fase da adolescência. (DAVIS et al., 2016). A possível interação da *cannabis* com o desenvolvimento do transtorno de esquizofrenia está relacionado com a maturação cortical que é alterada pelo uso, principalmente no final da infância (VAUCHER, 2017). Estudos mostraram que há um risco até 40% maior de psicose em indivíduos que já usaram maconha, índice que persiste mesmo após o controle de variáveis como traços de personalidade pré-mórbidos, tabagismo, função ocupacional e exclusão social. Há também evidências de uma relação dose-efeito entre o uso de *cannabis* e risco de esquizofrenia. (DAVIS et al., 2016).

O uso de *cannabis* na adolescência também está vinculado ao desencadeamento do primeiro episódio psicótico em uma idade mais jovem, com alguns autores sugerindo que seu consumo pode induzir o início da psicose até 2,7 anos antes do que naqueles que desenvolvem psicose sem histórico de uso de maconha. (DAVIS et al., 2016).

Estudos demonstram que a expressão dos receptores canabinóides cerebrais associados à esquizofrenia é alterada pelo uso de *cannabis*. Alguns pequenos ensaios aleatorizados envolvendo participantes humanos em condições laboratoriais sugerem que a exposição ao delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) confere um risco de desenvolvimento de sintomas que imitam perturbações psicóticas. (VAUCHER, 2017).

5.2.4 Trauma infantil

Há indícios de que traumas na infância, incluindo maus-tratos físicos e psicológicos, abuso sexual, perda ou divórcio dos pais, abuso de substâncias pelos pais e pobreza se configurem como um considerável fator de vulnerabilidade para o desenvolvimento de esquizofrenia na vida adulta. (DAVIS et al., 2016). Meta-análises apontam que indivíduos com histórico de trauma na infância apresentam um risco quase três vezes maior de desenvolver psicose. Embora esta área de pesquisa sofra de alguns problemas metodológicos, -incluindo a falta de uma definição clara do que constitui

trauma infantil-, em geral os resultados indicam que quanto mais grave o trauma infantil, mais grave a sintomatologia subsequente que acompanha a doença. (DAVIS et al., 2016).

Estudos sugerem que o trauma na infância em pessoas com esquizofrenia esteja associado a sintomas positivos mais acentuados em comparação com aqueles que não têm histórico de trauma na infância. (DAVIS et al., 2016). O trauma infantil também está associado à não remissão dos sintomas positivos. Uma possível explicação para a prevalência desta não remissão é o aumento da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e secreção de cortisol em pacientes com histórico de trauma, embora tal hipótese seja, atualmente, inconclusiva. (DAVIS et al., 2016).

5.2.5 Desnutrição materna

A análise dos dados obtidos a partir de duas grandes fomes, sendo uma conhecida como o “Inverno da Fome”, que se deu na Holanda (1944-1945) e a outra ocorrendo na China (1959-1961), demonstrou um aumento de quase duas vezes na taxa de esquizofrenia das crianças nascidas durante este período. Várias teorias foram apresentadas no intuito de explicar a ligação entre a desnutrição materna e o aumento do risco de esquizofrenia na prole. Uma das hipóteses mais amplamente levantadas é a de uma deficiência de micronutrientes, especificamente os micronutrientes vitamina D, folato e/ou ferro podem estar envolvidos. Há evidências de que o aumento dos níveis plasmáticos de homocisteína no terceiro trimestre (um marcador substituto dos níveis reduzidos de folato) e a anemia materna estão associados a um aumento 2 a 4 vezes de risco de desenvolvimento de esquizofrenia na prole, mesmo após o controle de variáveis como etnia e grau de instrução. (DAVIS et al., 2016).

5.2.6 Estresse materno

O estresse pré-natal tem sido associado a uma série de condições comportamentais e psicológicas - entre estas, a esquizofrenia. Um recente estudo de tolerância à glicose apurou a glicemia em jovens adultos cujas mães vivenciaram altos níveis de estresse durante o período gestacional, como desavenças na relação, morte ou doença grave de familiares ou amigos íntimos, crises financeiras e acidentes automobilísticos. Em comparação ao grupo controle, não houve diferença expressiva

entre as taxas de glicose. Entretanto, os participantes cujas mães vivenciaram estresse gestacional exibiram uma tendência para a resistência à insulina, pois a esquizofrenia está geralmente associada a manifestações periféricas, incluindo hiperinsulinemia e diabetes melito tipo II. Embora possa haver correlação entre o uso de antipsicóticos e o desenvolvimento de hiperinsulinemia, tal premissa se demonstra pouco provável, pois tais efeitos já se observavam décadas antes do desenvolvimento e a administração terapêutica dos primeiros antipsicóticos. (GUEST et al., 2012).

5.2.7 Migração

Estudos de meta-analíticas indicam que os grupos de migrantes estão em maior risco de esquizofrenia e outros transtornos psicóticos. Essas descobertas foram consistentemente replicadas em vários países desenvolvidos: Reino Unido, Países Baixos, Alemanha, Dinamarca, França, Itália e, em menor grau, o Canadá, com algumas evidências de que o risco de esquizofrenia e outros transtornos psicóticos não afetivos é especialmente alto entre refugiados em comparação com migrantes não refugiados. Curiosamente, o risco parece persistir na segunda e terceira gerações. (STILO & MURRAY, 2019).

O nível de risco parece variar de acordo com o país de origem. Uma recente meta-análise da incidência de esquizofrenia no Reino Unido relatou um risco quase cinco vezes maior de esquizofrenia entre pessoas negras de origem caribenha em comparação com a população de referência do Reino Unido (geralmente branca). Numerosas hipóteses foram testadas; taxas de incidência mais elevadas no país de origem, migração seletiva ou diagnóstico incorreto de transtornos de humor não parecem explicar o fenômeno. (STILO & MURRAY, 2019). No entanto, a exposição à adversidade social em todas as fases do processo de migração (antes, durante e depois), a baixa densidade étnica, o isolamento social, a discriminação e a falta de acesso a alojamento privado e a oportunidades econômicas foram todos sugeridos como contribuintes, assim como a deficiência de vitamina D. Entretanto, até o momento foram encontradas poucas evidências diretas para esta última. (STILO & MURRAY, 2019).

5.2.8 Deficiência de vitamina D

Uma hipótese incipiente, mas não descartável, é a hipovitaminose D. Alguns achados têm mostrado que sujeitos com psicose apresentam níveis mais baixos de vitamina D do que os grupos de controle, mesmo no primeiro episódio psicótico. Dados epidemiológicos sugerem que a esquizofrenia é mais comum nos nascidos no inverno e na primavera e a sua prevalência também aumenta com o aumento da latitude, considerando com isso, a incidência de raios solares que reduzem a produção endógena deste composto. Essas descobertas, somadas às evidências de que grupos raciais de pele escura vivendo em países frios têm um risco maior de esquizofrenia, levaram à hipótese de que baixos níveis de vitamina D (especialmente durante o início da vida) pode estar implicado na gênese da esquizofrenia. (KOČOVSKÁ, 2017).

5.3 Epidemiologia

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2023), a esquizofrenia atinge cerca de 24 milhões de pessoas no mundo, ou 1 a cada 300 pessoas (0,32%). Na população adulta, esta taxa passa de 1 a cada 222 pessoas (0,45%). A manifestação do transtorno tende a surgir entre a adolescência e início da idade adulta (RAZZOUK, 2021). Aproximadamente 71% das pessoas com esquizofrenia estão na faixa etária entre 25 e 54 anos, representando um número de 14,8 milhões de pessoas. Pesquisas também apontam uma maior prevalência do transtorno entre imigrantes. (RAZZOUK, 2021).

Estima-se que o número de brasileiros que sofrem com o transtorno chegue a 1,6 milhões, correspondendo a 0,4 - 0,8% da população. (BRASIL, 2021).

5.4 Diagnóstico

A quinta edição do *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (DSM-5, 2014) descreve que o diagnóstico para a esquizofrenia é baseado na identificação de uma série de sinais e sintomas, que resultam em prejuízos na vida sócio-ocupacional do indivíduo. Um resumo dos sinais e sintomas é apresentado no Quadro 1.

Quadro 1 – Critérios diagnósticos para a esquizofrenia

| | |
|-------------------|---|
| Critério A | Dois (ou mais) dos itens a seguir, cada um presente por uma quantidade significativa de tempo durante um período de um mês (ou menos, se tratados com sucesso). Pelo menos um deles deve ser (1), (2) ou (3): 1. Delírios. 2. Alucinações. 3. Discurso desorganizado. 4. Comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico. 5. Sintomas negativos (i.e., expressão emocional diminuída ou avolia). |
| Critério B | Por período significativo de tempo desde o aparecimento da perturbação, o nível de funcionamento em uma ou mais áreas importante do funcionamento, como trabalho, relações interpessoais ou autocuidado, está acentuadamente abaixo do nível alcançado antes do início (ou, quando o início se dá na infância ou adolescência, incapacidade de atingir o nível esperado de funcionamento interpessoal, acadêmico ou profissional). |
| Critério C | Sinais contínuos de perturbação persistem durante, pelo menos, seis meses. Esse período de seis meses deve incluir no mínimo um mês de sintomas (ou menos, se tratados com sucesso) que precisam satisfazer ao critério A (i.e., sintomas da fase ativa) e pode incluir períodos de sintomas prodrômicos e residuais. Durante esses períodos prodrômicos ou residuais, os sinais de perturbação podem ser manifestados apenas por sintomas negativos ou por dois ou mais sintomas listados no critério A presentes em uma forma atenuada (p. ex., crenças esquisitas, experiências perceptivas incomuns). |
| Critério D | Transtorno esquizoafetivo e transtorno depressivo ou transtorno bipolar com características psicóticas são descartadas porque 1) não ocorreram episódios depressivos maiores ou maníacos concomitantemente com os sintomas da fase ativa, ou 2) se episódios de humor ocorreram durante os sintomas da fase ativa, sua duração total foi breve em relação aos períodos ativo e residual da doença. |
| Critério E | A perturbação não pode ser atribuída aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento) ou a outra condição médica. |
| Critério F | Se há história de transtorno de espectro autista ou de um transtorno da comunicação iniciado na infância, o diagnóstico adicional da esquizofrenia é realizado somente se delírios ou alucinações proeminentes, além dos demais sintomas exigidos de esquizofrenia, estão também presentes por pelo menos um mês (ou menos, se tratados com sucesso). |

Fonte: Adaptado de *American Psychiatric Association* (2014)

Desta maneira, o diagnóstico para a esquizofrenia é substancialmente clínico e não pode ser atestado através de exames laboratoriais. Entretanto, vale destacar que o diagnóstico diferencial de outros transtornos mentais com sintomatologia semelhante à esquizofrenia é fundamental para garantir um manejo adequado. Assim, exames laboratoriais podem ser utilizados para descartar intoxicações por cocaína, anfetamina,

álcool, alucinógenos, além do uso de alguns fármacos como digitálicos, antiarrítmicos, cimetidina e penicilina. (CHENIAUX, 2021).

5.5 Fisiopatologia

Conforme mencionado anteriormente, a esquizofrenia é uma doença ampla e complexa. Entretanto, ainda não há consenso sobre a fisiopatologia da esquizofrenia. Basicamente, existem quatro teorias principais, a saber: teoria dos neurotransmissores, teoria da inflamação, teoria da desconectividade e teoria do neurodesenvolvimento. (COUTINHO et al., 2021).

A teoria dos neurotransmissores ressalta que a esquizofrenia pode estar relacionada a uma desregulação nos níveis cerebrais de dopamina, serotonina, glutamato e dinorfina/KORs. (COUTINHO et al., 2021).

A teoria da inflamação é foco de diversos estudos. Há registros de que infecções graves e distúrbios imunológicos durante a vida são fatores de risco adicionais para o desenvolvimento de esquizofrenia. Embora não existam indícios de que as infecções pré-natais por si só configurem um fator de risco definitivo, a exposição à infecção durante o neurodesenvolvimento pode facilitar a ocorrência de psicose. Esta hipótese é apoiada pela observação de que, em epidemias de gripe, as mulheres são mais propensas a dar à luz a crianças que desenvolvem esquizofrenia (STEPNICKI et al., 2018). Curiosamente, a eliminação de auto-anticorpos contra proteínas da superfície celular neuronal por imunoterapia levou à melhora sintomática em alguns casos de primeiro episódio psicótico. (KOČOVSKÁ, 2017).

A teoria da desconectividade parte da premissa de que a esquizofrenia não é causada por alterações oriundas de uma região neural específica, mas resulta de uma conectividade patológica entre as regiões do cérebro (STEPHAN et. al., 2006). Estudos de neuroimagem identificaram que, em indivíduos esquizofrênicos, a conectividade funcional apresenta reduções difusas, que prejudicam a comunicação entre o córtex frontal e as regiões posteriores do cérebro. (PEGORARO et al., 2014).

A teoria do neurodesenvolvimento parte da premissa de que os fatores de risco genéticos e ambientais da esquizofrenia afetam o neurodesenvolvimento e resultam, na idade adulta, no desencadeamento do transtorno. Estudos post-mortem sugerem que os fatores de risco genéticos e epigenéticos, responsáveis por causar alterações em cérebros adultos, ocorrem principalmente no início do desenvolvimento cerebral, e não na fase

final da adolescência ou no começo da idade adulta, quando o diagnóstico é comumente realizado. (BIRNBAUM & WEINEBERGER, 2017).

Na sequência são apresentados o papel dos principais neurotransmissores envolvidos na gênese da esquizofrenia, bem como a fisiopatologia do comportamento suicida na esquizofrenia.

5.5.1 Dopamina

A compreensão atual da esquizofrenia baseia-se predominantemente na hipótese dopaminérgica, identificando alterações na neurotransmissão da dopamina no sistema mesolímbico, que explicam os sintomas positivos, e alterações na via mesocortical, que resultam no aparecimento dos sintomas negativos do transtorno. (STEPNICKI et al., 2018). A explicação para os sintomas negativos é complementada pela hipótese glutamatérgica, que considera alterações na conectividade neuronal pré-frontal envolvendo transmissão no receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (STEPNICKI et al., 2018).

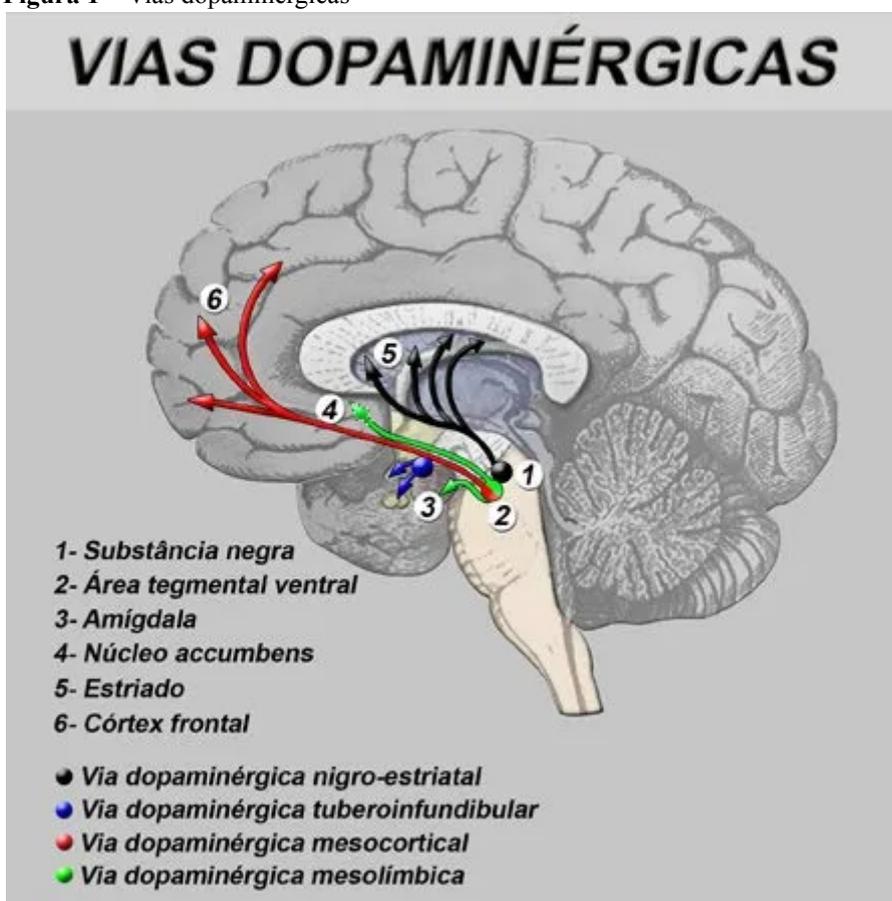
Quadro 2 – Vias dopaminérgicas associadas à esquizofrenia

| | |
|---------------------------------|--|
| Via mesolímbica | Projeta-se da área tegmental ventral do mesencéfalo para o núcleo <i>accumbens</i> , envolvendo a sensação de prazer, de euforia intensa produzida por uso abusivo de substâncias psicoativas, bem como delírios e alucinações da psicose. Apresenta uma alta concentração de receptores D2 e D3. |
| Via mesocortical | É projetada da área tegmental ventral do mesencéfalo, enviando axônios para áreas do córtex pré-frontal, onde podem desempenhar um papel na mediação dos sintomas cognitivos (córtex pré-frontal dorsolateral - CPFDL) e sintomas afetivos (córtex pré-frontal ventromedial - CPFVM) da esquizofrenia. |
| Via nigroestriatal | Projeta-se da substância negra para os núcleos da base ou o estriado, faz parte do sistema nervoso extrapiramidal e controla a função motora e o movimento. |
| Via túbero-infundibular | Projetada do hipotálamo para a adeno-hipófise, controla a secreção de prolactina. |
| Via incerto-hipotalâmica | Surge de múltiplos locais, como substância cinzenta central, parte ventral do mesencéfalo, núcleos hipotalâmicos e núcleo parabraquial lateral, e projeta-se para o tálamo. Sua função atualmente não está bem elucidada. |

Fonte: Adaptado de Coutinho et al. (2021)

A teoria dopaminérgica foi formulada pela primeira vez na década de 1960 por Arvid Carlsson, que propôs que a esquizofrenia poderia estar relacionada a um excesso no nível cerebral de dopamina. (COUTINHO et al., 2021). Esta é a **hipótese dopaminérgica clássica**. Aqui, preconizava-se que os sintomas psicóticos estavam associados à hiperatividade dopaminérgica em áreas específicas do cérebro, especialmente ao aumento da atividade dos receptores D2 da dopamina. (FIŠAR, 2023). Contudo, esta teoria não é suficientemente embasada para esclarecer os sintomas cognitivos e negativos do transtorno, tampouco a descoberta de níveis distintos de dopamina em diferentes áreas do cérebro. (COUTINHO et al., 2021).

Figura 1 – Vias dopaminérgicas



Fonte: Blog "O Neurotransmissor". ¹

Em 1991, David e colaboradores formularam uma segunda hipótese, que denota uma teoria regional: uma excessiva liberação de níveis de dopamina no sistema mesolímbico e, por outro lado, uma diminuição no córtex pré-frontal. (COUTINHO et

¹ Disponível em <<https://oneurotransmissor.blogspot.com/2013/05/patologias-causas-esquizofrenia.html>>. Acesso em 12 dez. 2023.

al., 2021). Foi desenvolvida, assim, a **hipótese dopaminérgica modificada**. A ocorrência simultânea de alta e baixa atividade de dopamina em diferentes circuitos neurais explicaria a coexistência de sintomas negativos e positivos da esquizofrenia. A hipótese foi formulada com base na observação de que (i) as concentrações de dopamina e a atividade dos receptores de dopamina em várias áreas subcorticais no cérebro de pacientes esquizofrênicos estão aumentadas, (ii) os antipsicóticos atuam reduzindo a atividade da dopamina nos neurônios dopaminérgicos mesolímbicos, e (iii) sintomas negativos da esquizofrenia estão associados à diminuição atividade de dopamina no córtex pré-frontal. (FIŠAR, 2023). Ainda que esta teoria seja útil no esclarecimento dos sintomas negativos, acabou por deixar vários hiatos na explicação do transtorno. (COUTINHO et al., 2021).

A hipótese unificadora da dopamina na esquizofrenia, chamada **via final comum**, assume que a desregulação da dopamina no estriado e a transmissão alterada de sinais nervosos resultantes da interação de vários fatores de risco ambientais, genéticos e de desenvolvimento neurológico levam à psicose. A hipótese foi formulada principalmente com base em fatores de risco ambientais e genéticos comprovados e em evidências de estudos de neuroimagem. Esta hipótese não se concentra unicamente no sistema dopaminérgico, mas combina fatores de risco para a esquizofrenia com o aumento da função dopaminérgica estriatal pré-sináptica e outras funções cerebrais subjacentes aos sintomas negativos e cognitivos. Esta é uma possível explicação de como as alterações estruturais e funcionais frontotemporais e os distúrbios cognitivos podem convergir neuroquimicamente e causar psicose. (FIŠAR, 2023).

O modelo **sociodesenvolvimental-cognitivo integrado** (tradução da autora) preconiza que o neurodesenvolvimento anômalo causado por genes ou riscos de neurodesenvolvimento e adversidades infantis sensibiliza o sistema de dopamina e resulta na síntese e liberação excessiva de dopamina pré-sináptica. Resultados subsequentes de estresse psicossocial agudo na liberação desregulada de dopamina, processamento aberrante de estímulos e sintomas de esquizofrenia (que por sua vez causam mais estresse). Acredita-se que o aumento da sensibilidade do sistema dopaminérgico ao estresse psicossocial agudo (devido ao comprometimento da regulação glutamatérgica induzido por fatores de risco) leve ao aumento da liberação de dopamina no estriado e aos sintomas da doença. (FIŠAR, 2023).

Existem várias linhas de evidência que sustentam a hipótese dopaminérgica: **(1) Efeitos do abuso de drogas**. Cocaína, anfetaminas e outros estimulantes semelhantes

aumentam os níveis de dopamina no cérebro e podem causar sintomas semelhantes aos presentes na psicose. Os alucinógenos podem aumentar a transmissão dopaminérgica através do bloqueio do receptor 5-HT_{2A}. **(2) Efeitos dos antipsicóticos.** Quase todos os antipsicóticos eficazes no tratamento dos sintomas da esquizofrenia antagonizam a ligação aos receptores de dopamina, particularmente nos receptores D₂. **(3) Síntese alterada de dopamina.** Pessoas com esquizofrenia ou em risco de desenvolver esta condição clínica apresentam maior capacidade de síntese de dopamina no corpo estriado e maior liberação de dopamina em resposta ao estresse. Há evidências de que a alteração da dopamina pode começar antes do início do transtorno. (FIŠAR, 2023).

A mais recente proposta evoca a teoria da saliência aberrante. Esta hipótese evidencia o processo de saliência, que é a habilidade de reconhecer a relevância dos estímulos externos. (COUTINHO et al., 2021). Em indivíduos saudáveis, a dopamina é responsável por mediar saliências apropriadas. Entretanto, o processo de saliência é prejudicado por um disparo excessivo de dopamina em episódios psicóticos. Esta versão revisada da hipótese dopaminérgica pode explicar algumas características clínicas da doença e justifica ações farmacológicas. A hipótese explica porque os pacientes com esquizofrenia não desenvolvem todos os sintomas de psicose de uma só vez ou por que os antipsicóticos exercem seus efeitos terapêuticos depois de semanas. (STEPNICKI et al., 2018).

5.5.2 Glutamato

O glutamato é conhecido por sua ação excitatória na neurotransmissão e está associado a plasticidade sináptica, cognição e atividade motora. O efeito do glutamato no cérebro é regulado por uma diversidade de receptores, incluindo receptores ionotrópicos NMDA e cainato, bem como como receptores metabotrópicos de glutamato. (SINGH et al., 2020).

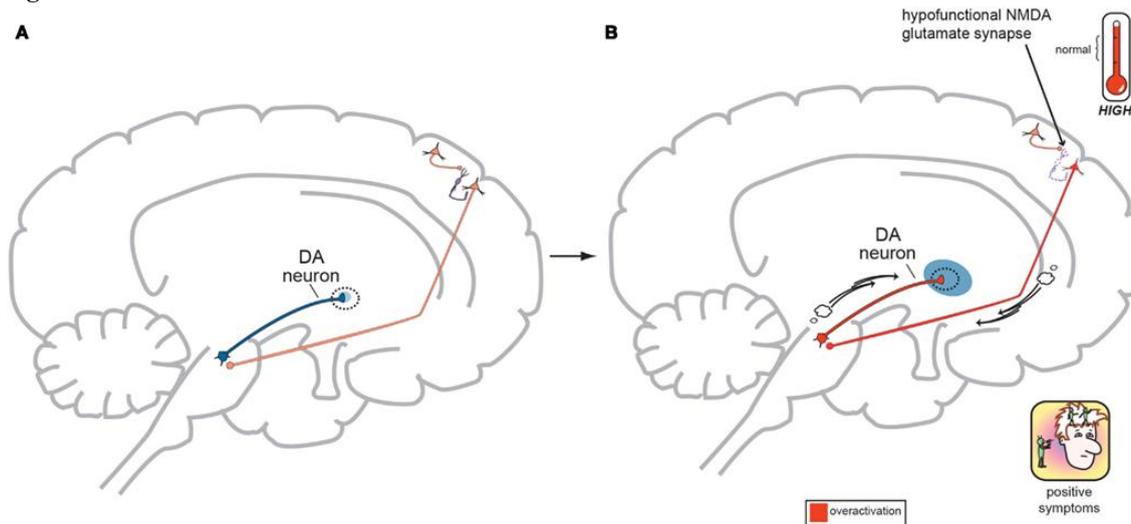
Vias glutamatérgicas ligadas ao córtex, ao sistema límbico e às regiões do tálamo desempenham um papel relevante na esquizofrenia. Alterações na neurotransmissão glutamatérgica pode influenciar a plasticidade sináptica em microcircuitos corticais, especialmente o funcionamento dos receptores NMDA. Os receptores NMDA são receptores acoplados a canais iônicos controlados por ligantes e são importantes para a neurotransmissão excitatória, excitotoxicidade e plasticidade. Antagonistas do receptor

NMDA, como fenciclidina e ketamina, podem imitar a psicose com sintomas semelhantes aos da esquizofrenia. (STEPNICKI et al., 2018).

A fenciclidina trata-se de uma droga originalmente empregada como anestésico cirúrgico. Sua utilização clínica foi interrompida devido a efeitos adversos como reações psicóticas, ao risco de dependência e à neurotoxicidade. A ketamina é um anestésico utilizado em crianças, e sua administração intravenosa provoca delírios, alucinações, embotamento afetivo, retraimento social e atraso psicomotor. (ARARIPE NETO et al., 2007).

Em ensaios terapêuticos, foi observado que substâncias que aumentam a sinalização do receptor NMDA atenuam alguns sintomas em pacientes com esquizofrenia. (STEPNICKI et al., 2018). Além disso, estudos demonstraram que o líquido cefalorraquidiano de pessoas com esquizofrenia apresentam níveis reduzidos de glutamato. (SINGH et al., 2020).

Figura 2 – Circuito neuronal GLUTAMATO-GABA-GLUTAMATO-DOPAMINA.



Fonte: Artigo da revista eletrônica “Frontiers in Pharmacology”.²

A **hipótese de hipofunção do receptor NMDA** na esquizofrenia especifica que os fatores de risco causam alterações epigenéticas que levam à diminuição da função do receptor NMDA do glutamato, que, por sua vez, causa comprometimento da homeostase do cálcio intracelular, da atividade neuronal e da plasticidade sináptica. O resultado é uma disfunção da neurotransmissão dopaminérgica e GABAérgica, levando a sintomas de esquizofrenia. Até o momento, os efeitos dos medicamentos direcionados

² Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2012.00195/full>>. Acesso em 12 dez. 2023.

para aumentar a função do receptor NMDA têm sido pequenos a moderados nos sintomas negativos e pequenos ou insignificantes na disfunção cognitiva na esquizofrenia, indicando que uma unificação das abordagens da dopamina e do glutamato é garantida do ponto de vista do neurodesenvolvimento. (FIŠAR, 2023).

A base para a hipótese NMDA inclui as seguintes observações: (1) sintomas semelhantes aos da esquizofrenia podem ser induzidos em indivíduos saudáveis por antagonistas dos receptores NMDA, como fenciclidina, dizocilpina e ketamina, (2) a maioria dos genes que estão associados a um risco aumentado da esquizofrenia pode afetar a função dos receptores NMDA ou vias de transdução de sinal relacionadas, (3) camundongos com expressão diminuída do receptor NMDA exibem comportamento semelhante ao da esquizofrenia, (4) subunidades desreguladas do receptor NMDA são geralmente observadas em tecido post-mortem de indivíduos com esquizofrenia, (5) níveis elevados de glutamato e glicina no cérebro em pacientes com o primeiro episódio da doença implicam disfunção do receptor NMDA e (6) neurônios de glutamato podem interagir com interneurônios GABA e neurônios dopaminérgicos envolvidos na fisiopatologia da esquizofrenia. (FIŠAR, 2023).

5.5.3 Serotonina

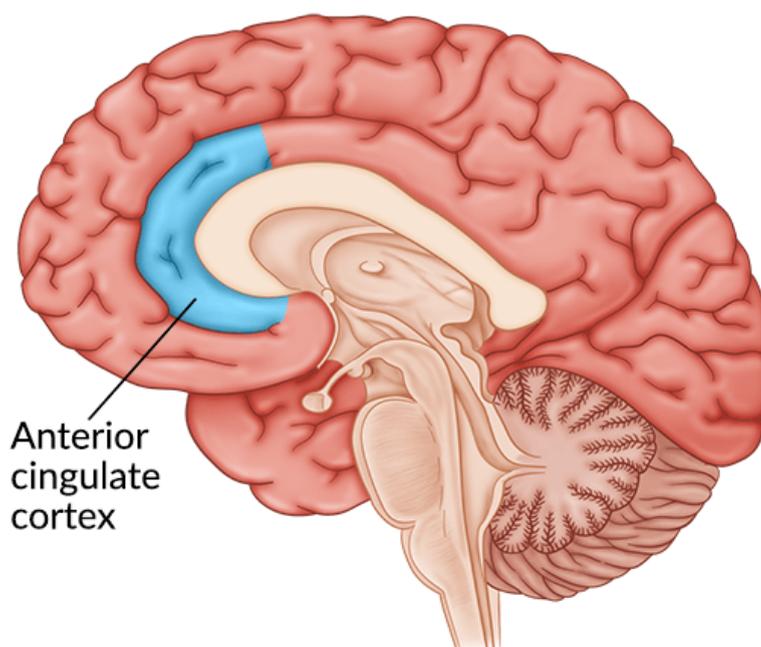
A hipótese serotoninérgica da esquizofrenia é derivada dos estudos sobre o mecanismo de ação da droga alucinógena dietilamida do ácido lisérgico (LSD) e sua ligação com a serotonina. Considerações sobre os efeitos psicoativos do LSD e dos efeitos antipsicóticos de medicamentos como a risperidona e clozapina, que são ligantes dos receptores de dopamina-serotonina, estimularam a pesquisa sobre conexões entre esses neurotransmissores como alvo de medicamentos para a esquizofrenia. (STEPNICKI et al., 2018).

O tratamento da esquizofrenia pode ser realizado por antipsicóticos conhecidos como típicos e atípicos. Assim, a ação farmacológica dos antipsicóticos atípicos (vide tópico 4.5.1) estaria relacionada ao bloqueio dos receptores 5-HT_{2A} em proporção aos receptores D₂. Aumentando essa proporção, o perfil de atipicidade do antipsicótico também se amplia, como é o caso da clozapina. Entretanto, antipsicóticos típicos, como a loxapina e a clorpromazina, possuem elevada afinidade pelo receptor 5-HT_{2A}, semelhante aos atípicos. Há antipsicóticos atípicos que já atingiram a saturação máxima de receptores 5-HT₂ em doses terapêuticas, mesmo sem atingir sua maior eficácia

antipsicótica. Para finalizar, a amisulprida é um antipsicótico atípico que não se liga ao receptor 5-HT₂. Essas informações inferem que, embora haja uma influência da serotonina, este neurotransmissor não é um elemento central nos mecanismos neuroquímicos envolvidos na esquizofrenia. (COUTINHO et al., 2021).

De acordo com a hipótese da serotonina, os fatores de risco (estresse crônico, drogas) causam hiperativação do sistema serotoninérgico (ativação excessiva dos receptores 5-HT_{2A}) no córtex cerebral, especialmente nos neurônios de glutamato no córtex cingulado anterior e no lobo frontal dorsolateral. Isso leva à liberação de glutamato na ATV (área tegmental ventral), ao aumento da ativação da via mesolímbica da dopamina e ao acúmulo de dopamina no corpo estriado ventral e causa alucinações e delírios. (FIŠAR, 2023).

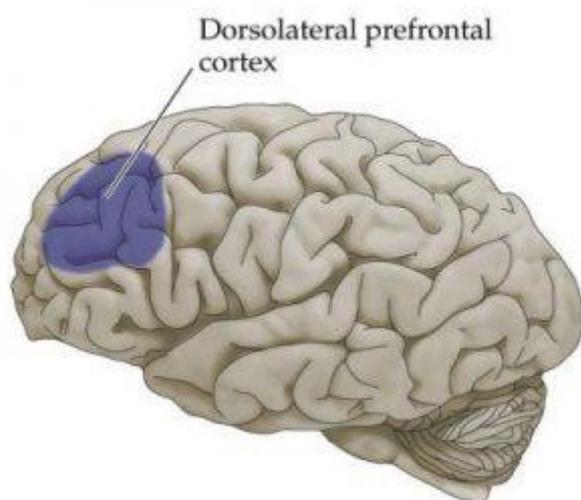
Figura 2 – Córtex cingulado anterior



Fonte: Página na web “Flint Rehab”.³

³ Disponível em: <<https://www.flintrehab.com/anterior-cingulate-cortex-damage/>>. Acesso em 12 dez. 2023.

Figura 3 - Córtex pré-frontal dorsolateral



Fonte: Portal da web “Ciências e Cognição”.⁴

Por outro lado, foi sugerido que a sobrecarga de serotonina do núcleo dorsal da rafe (NDR) pode perturbar a atividade dos neurônios corticais na esquizofrenia. É considerado que o estresse crônico generalizado derivado de sobrecargas serotoninérgicas no córtex cerebral, em particular no córtex cingulado anterior (CCA) e no lobo frontal dorsolateral (DLFL, na sigla em inglês), pode ser uma das principais razões da esquizofrenia. (STEPNICKI et al., 2018).

5.5.5 Dinorfina/KORs

O sistema opiáceo inclui os receptores opióides mu, delta e kappa (KOR). O KOR é ativado pelo ligante endógeno dinorfina, um neurotransmissor peptídico processado a partir do seu precursor, a prodinorfina. (DARGHAM, 2021). Receptores opióides Kappa (KORs) têm um papel importante na regulação da liberação de dopamina, serotonina e glutamato no sistema nervoso central. (COUTINHO et al., 2021).

Os KORs regulam tanto os neurônios dopaminérgicos que se projetam para o corpo estriado quanto aqueles que se projetam para o córtex, fornecendo uma possível explicação para o desequilíbrio dos níveis de dopamina na esquizofrenia. Estes receptores são localizados nos axônios pré-sinápticos das vias de dopamina

⁴ Disponível em:
<<http://cienciasecognicao.org/neuroemdebate/arquivos/4179/dorsolateral-prefrontal-cortex3>>. Acesso em 12 dez. 2023.

mesolímbica e nigroestriatal ao longo do corpo estriado. Os KORs regulam negativamente a liberação de dopamina e podem desempenhar um papel importante na homeostase da dopamina e na plasticidade sináptica. (DARGHAM, 2021). Os KORs também regulam a neurotransmissão do glutamato na área tegmental ventral e estão presentes em várias áreas cerebrais que têm sido associadas à esquizofrenia, como o hipocampo, o *locus coeruleus*, o hipotálamo e a amígdala. (CLARK & DARGHAM, 2019).

5.5.6 Fisiopatologia do comportamento suicida na esquizofrenia

Um estudo de revisão sistemática constatou que algumas das mais atuais e proeminentes pesquisas a respeito do comportamento suicida contemplam a investigação de alterações epigenéticas. A epigenética é um termo que se refere ao estudo das modificações na expressão genética que não alteram a sequência do DNA. Estas modificações podem ser ocasionadas por atravessamentos psicossociais, como episódios traumáticos, estresse ao longo da vida, abuso de substâncias e perdas financeiras e/ou afetivas. (ALVES & FRANCISCO, 2021).

Quadro 3 – Fatores de proteção para suicídio em pacientes com esquizofrenia

- Manutenção da remissão dos sintomas
- Melhora do funcionamento do papel social
- Adesão ao tratamento
- Admissão voluntária na internação
- Ausência de tentativa de suicídio anterior
- Diagnóstico e intervenção de cuidado precoces
- Identificação dos fatores de risco

Fonte: Adaptado de Alves & Francisco (2021)

Um estudo de neuroimagem utilizando ressonância magnética (RM) investigou anormalidades estruturais em pacientes esquizofrênicos com comportamentos suicidas e comparou-as com ressonâncias magnéticas de pacientes não suicidas. Este estudo demonstrou que a densidade da substância cinzenta foi significativamente reduzida no lobo temporal superior esquerdo e no córtex orbitofrontal esquerdo em pacientes suicidas. (LEE et al., 2016).

Outro estudo usando ressonância magnética indicou que, em comparação com o grupo que não tentou suicídio, as pessoas com esquizofrenia que tentaram, apresentavam significativamente menos volume de substância cinzenta nos córtices

temporais inferiores e superiores bilaterais, no parietal superior esquerdo, no tálamo e nas regiões supramarginais, na ínsula direita e na região rostral superior, regiões frontais médias. As regiões nas quais as diferenças foram relatadas fazem parte dos circuitos neurais que modulam o controle dos impulsos e a regulação das emoções. (LEE et al., 2016).

5.6 Tratamentos

O tratamento da esquizofrenia deve ser personalizado, combinando, sempre que viável, a terapias medicamentosas e psicossociais e acompanhado por equipe multiprofissional. A seleção do medicamento mais apropriado é essencial e deve ser debatida com o paciente e seus familiares, ponderando eficácia, tolerância e segurança. (MININ et al., 2021).

Na sequência, serão revisadas as opções de tratamentos farmacológicos e psicossociais disponíveis atualmente.

5.6.1 Tratamentos farmacológicos

Antes do advento dos antipsicóticos, o manejo de transtornos psicóticos crônicos era conduzido por meio de terapias convulsivas, sedação, contenção física e internações psiquiátricas. (MININ et al., 2021). Este cenário foi radicalmente transformado após a descoberta dos antipsicóticos. Em 1952, na França, constatou-se que um medicamento denominado clorpromazina demonstra eficácia na supressão dos sintomas psicóticos. Era o marco inicial do tratamento dos sintomas positivos da esquizofrenia. O desenvolvimento da psicofarmacologia possibilitou uma revolução no tratamento do transtorno, permitindo a reintegração social das pessoas com esquizofrenia. (MININ et al., 2021).

5.6.1.1 Antipsicóticos de Primeira Geração (APGs)

Na década de 1970, a constatação de que a característica farmacológica fundamental dos antipsicóticos é a inibição no receptor de dopamina D2 foi crucial para o avanço da teoria dopaminérgica da esquizofrenia. (MININ et al., 2021).

Desde a descoberta das propriedades antipsicóticas da clorpromazina, os APGs (ou antipsicóticos típicos) representaram um marco na história da psiquiatria, permitindo a desinstitucionalização de pacientes. Até meados do século XX, pacientes com transtornos mentais graves eram mantidos internados por longos períodos e lhes eram administrados fármacos cujas comprovações terapêuticas eram insignificantes ou mesmo nulas (MININ et al., 2021). O advento dos APGs proporcionou maior segurança e eficiência ao tratamento dos quadros psicóticos, especialmente na contenção de perturbações comportamentais graves, alucinações e delírios. (MININ et al., 2021).

Entre as principais categorias de antipsicóticos típicos estão as fenotiazinas, como a clorpromazina, e as butirofenonas, como o haloperidol. Embora apresentem uma intensa ação nos receptores dopaminérgicos, os APGs também agem em outros neurotransmissores - alguns inibem os receptores colinérgicos muscarínicos M1, por exemplo (MININ et al., 2021).

Apesar de eficazes para a redução dos sintomas positivos da esquizofrenia, os APGs apresentam alto índice de sintomas extrapiramidais (SEPs). Os SEPs tratam-se de efeitos adversos que incluem uma série de possíveis manifestações, tais como distonia⁵, acatisia⁶, parkinsonismo idiopático⁷, distonia tardia⁸ e discinesia tardia.⁹ Tendem a surgir no início do tratamento, variam de acordo com a dose e, geralmente, são interrompidos quando a administração do fármaco é diminuída em sua dosagem ou suspensa. (MININ et al., 2021).

5.6.1.2 Antipsicóticos de Segunda Geração (ASGs)

⁵ Pode-se definir distonia como uma contração muscular anormal e sustentada dos músculos agonistas e antagonistas, com velocidade variável, ocasionando torção, movimentos repetitivos ou posturas anormais do segmento comprometido. (PEREIRA, 2010).

⁶ Acatisia é um transtorno do movimento hiperkinético caracterizado por uma inquietação interior, às vezes, descrita como ansiedade e um impulso irresistível de se mover, que faz com que os pacientes permaneçam em movimento praticamente constante. (PROTÓGENES, 2010).

⁷ Parkinsonismo idiopático ou primário, mais conhecido como Doença de Parkinson, é uma das muitas formas de parkinsonismo e também a mais frequente. Corresponde a cerca de 75% de todas as formas de parkinsonismo. (FERREIRA et al., 2010).

⁸ A distonia tardia é uma síndrome que ocorre após o uso prolongado (mais de 3 meses) de bloqueadores dopaminérgicos. Os movimentos distônicos podem ser intermitentes ou sustentados e são, geralmente, dolorosos. Tipicamente, acometem a musculatura craniana e cervical. (PRÓTEGENES, 2010).

⁹ A discinesia tardia é caracterizada por movimentos repetitivos e involuntários típicos, os quais incluem mascar, movimento de protrusão de língua, movimentos vermiculares de língua, movimentos de beijo, piscar repetido e rápido, movimentos de abrir e fechar os lábios. (NASCIMENTO & MOURE, 2018).

Apesar de serem definidos farmacologicamente como antagonistas de dopamina e serotonina, os antipsicóticos de segunda geração (ASGs) também agem em outros neurotransmissores, como a histamina, a noradrenalina e a acetilcolina. Em consequência de uma inibição dopaminérgica mais seletiva no sistema límbico, apresentam menor probabilidade de causar sintomas extrapiramidais e, por isso, são também denominados antipsicóticos atípicos. Alguns exemplos de ASGs são a amisulprida, a clozapina, a risperidona e a quetiapina. (MININ et al., 2021).

Os ASGs agem inibindo os receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} em vias nigroestriatais e corticais e estimulando seletivamente os receptores 5-HT_{1A} na rafe e no córtex. Este mecanismo de ação colabora para a liberação de dopamina no estriado, diminuindo a possibilidade de sintomas extrapiramidais e assegurando uma ação psicótica similar à dos APGs. (MININ et al., 2021).

Antipsicóticos de segunda geração estão associados a distúrbios metabólicos, como dislipidemia e resistência à insulina, representando um aumento de risco para o desenvolvimento de diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares. (HIRSCH et al., 2018).

A clozapina é o antipsicótico mais eficaz para fins de prevenção de comportamento suicida. Trata-se de um antipsicótico extremamente eficiente para pessoas com esquizofrenia que não apresentam resposta aos demais antipsicóticos. (DESLAURIERS et al., 2016). Apesar de não acarretar sintomas extrapiramidais, a clozapina pode desencadear granulocitopenia¹⁰, inflamação do miocárdio e crises epiléticas, o que requer precauções em sua administração. (KHOKAR et al., 2018).

5.6.1.3 Manejo da Adesão ao Tratamento Medicamentoso

Aproximadamente 70-80% das pessoas diagnosticadas com esquizofrenia obtêm resultados eficazes com o uso de antipsicóticos de segunda geração. Porém, cerca de 50% daqueles que respondem favoravelmente aos medicamentos interrompem ou descontinuam o plano de tratamento. (EL-MALLAKH & FINDLAY, 2015). Pode-se verificar, no quadro abaixo, que entre os motivos relacionados à não adesão medicamentosa, encontram-se motivos que perpassam fatores sociais, culturais e até

¹⁰ Granulocitopenia, também conhecida como agranulocitose, é uma reação hematológica grave caracterizada pela redução, por mecanismos imunológicos ou citotóxicos, dos neutrófilos circulantes no sangue periférico em valores inferiores a 500 células/mm³. É potencialmente fatal, e em cerca de dois terços dos casos ocorre como uma reação adversa a medicamentos. (SOUZA et al., 2013).

mesmo associados aos sintomas da esquizofrenia, como delírios e déficits cognitivos. (FIGUEIREDO et al., 2021).

Quadro 4 – Aspectos associados à fraca adesão

| |
|--|
| Relacionados ao doente: sexo masculino, idade jovem, pertencer a minorias étnicas, estado civil solteiro, ausência de insight, baixa autoestima, comorbidade com o uso de substâncias psicoativas, comportamento violento, função pré-mórbida deficiente e esquecimentos. |
| Relacionados à doença: cronicidade, delírios envolvendo a equipe de saúde, declínio cognitivo e ausência de sintomas ativos. |
| Relacionamentos ao tratamento: alto custo, efeitos colaterais, complexidade dos esquemas terapêuticos, medo de dependência medicamentosa. |
| Relacionados ao contexto social e familiar: baixa escolaridade, baixo nível socioeconômico (vulnerabilidade social, situação de rua), ausência de rede de apoio. |
| Relacionados à experiência de vida e culturais: estigma, negação da seriedade do problema, desconhecimento da existência do problema, presença de transtornos psiquiátricos na família, algumas crenças religiosas, falta de aliança terapêutica com a equipe. |

Fonte: Adaptado de Figueiredo et al. (2021)

Indivíduos com esquizofrenia são especialmente suscetíveis a rejeitar o tratamento medicamentoso. A não adesão (ou adesão parcial) aos antipsicóticos é a principal causa de recaídas. Pacientes com esquizofrenia correm risco de recaída e hospitalização após intervalos de esquecimento de medicação de 10 dias ou menos. (KANE & CORRELL, 2019). A cada recaída, o início do efeito terapêutico da medicação pode ser mais lento, o tratamento pode ser menos eficaz e os pacientes podem enfrentar maiores dificuldades em sua recuperação. Além disso, as recaídas têm sido associadas ao declínio progressivo do volume cerebral. (KANE & CORRELL, 2019).

Neste cenário, um recurso indicado para o manejo da não adesão à medicação é o uso de antipsicóticos injetáveis de ação prolongada, que podem resultar em melhor controle da adesão, reduzindo assim as taxas de recaída. (MATOS et al., 2015). Há uma forte associação entre apoio familiar ou social e adesão ao tratamento medicamentoso. Por exemplo, pacientes que estão não aderentes à medicação têm menos probabilidade de ter um membro da família envolvido em seu tratamento. (LECLERC et al., 2015).

5.6.2 Abordagens Psicossociais

Sintomas negativos e cognitivos persistentes representam uma das maiores dificuldades ainda presentes no tratamento da esquizofrenia. Estima-se que até 60% dos pacientes com esquizofrenia manifestam sintomas negativos que são consideráveis do ponto de vista clínico, necessitando de tratamento. Ademais, aproximadamente 98% das pessoas com esquizofrenia apresentam prejuízos em algum campo cognitivo e, conseqüentemente, não alcançam o desempenho cognitivo esperado, levando em consideração as competências intelectuais anteriores ao desenvolvimento do transtorno e a formação dos pais. (PINA et al., 2021).

A eficácia dos tratamentos farmacológicos disponíveis é menor para esses sintomas negativos e cognitivos, fazendo-se necessária a utilização de outras estratégias interventivas para tratá-los, dados os consideráveis comprometimentos que repercutem na rotina e qualidade de vida dos pacientes. (PINA et al., 2021).

5.6.2.1 Intervenções Familiares

A teoria dos papéis afirma que ter um paciente com esquizofrenia compromete a dinâmica familiar estabelecida, com todos os membros da família sendo afetados de alguma forma. Os efeitos da prestação de cuidados impactam a família em termos de mudanças individuais, sociais e econômicas. A saúde mental e física é significativamente afetada, e cuidadores de pacientes com esquizofrenia relatam pior estado de saúde do que cuidadores de pacientes com outras doenças, como doença de Alzheimer ou epilepsia. (CAQUEO-URÍZAR et al., 2017). Outro impacto significativo vivido pela família (relatado por até um terço dos familiares) é o distanciamento dos demais parentes devido à existência de um transtorno mental na unidade familiar. (CAQUEO-URÍZAR et al., 2017).

Embora a maioria das conseqüências de cuidar de um paciente com esquizofrenia tendem a ser negativas, nos últimos anos alguns cuidadores começaram a identificar aspectos mais positivos e benéficos deste papel (por exemplo, desenvolvimento de sensibilidade, sentimentos de serem úteis e necessários e maior

senso de resiliência). (CAQUEO-URÍZAR et al., 2017). Avaliar o impacto dos cuidados nas famílias de pacientes com esquizofrenia trata-se de um movimento importante não apenas para o bem-estar da família, mas também para a saúde dos pacientes. (CAQUEO-URÍZAR et al., 2017).

As **Intervenções Familiares** para a esquizofrenia consistem em uma associação de estratégias psicoterapêuticas que visam construir uma relação de parceria entre a família e a equipe de especialistas em saúde mental para promover o restabelecimento do paciente. As Intervenções Familiares são recomendadas como intervenções baseadas em evidências e tratamento de escolha por algumas das mais importantes instituições de saúde mental do mundo, incluindo a Associação Americana de Psiquiatria (APA) e o Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (NICE, do inglês *National Institute for Health and Clinical Excellence*). (CAQUEO-URÍZAR et al., 2017).

Não há um modelo de Intervenção Familiar definido como padrão-ouro. Entretanto, as intervenções geralmente consistem em uma combinação de psicoeducação, gerenciamento de estresse, processamento emocional, comunicação assertiva, reavaliação cognitiva e resolução estruturada de problemas. As Intervenções Familiares são conduzidas por profissionais da saúde mental e podem diferir em sua base teórica, modalidade e extensão. (CAQUEO-URÍZAR et al., 2017).

No que concerne aos modelos de abordagem, existem 4 categorias principais: 1. individual, em que um terapeuta atende um membro ou toda a unidade familiar para a intervenção; 2. grupos, nos quais os familiares participam das sessões em conjunto; 3. misto, no qual a intervenção geralmente começa com algumas sessões individuais antes de todos os familiares serem reunidos num grupo de apoio/discussão; e 4. outros modelos, ou seja, qualquer formato que não se enquadre em nenhuma das outras três categorias, como intervenções online, que podem abranger fóruns de discussão ou grupos virtuais. (SIN & NORMAN, 2013).

5.6.2.1 Terapia Cognitivo-Comportamental

A terapia cognitivo comportamental (TCC) é uma abordagem psicoterapêutica que tem como objetivo distinguir uma relação entre os pensamentos, sentimentos e ações do paciente, incentivando a questionamento e reformulação de suas crenças e percepções distorcidas. (PINA et al., 2021).

Ao abordar alucinações auditivas, por exemplo, o terapeuta deve considerar diversas características da experiência (frequência, volume, número de vozes, localização da fonte, possíveis gatilhos). (CANDIDA et al., 2016). Após uma avaliação cuidadosa da experiência dos pacientes, o terapeuta pode recomendar uma ampla gama de técnicas para reduzir o sofrimento: distrair os pacientes de suas vozes, aprimorar as habilidades de enfrentamento, usar técnicas de pensamento racional (por exemplo, examinar as evidências), abordagens metacognitivas, registro de pensamentos disfuncionais, e técnicas de normalização para reduzir emoções negativas associadas às vozes. (CANDIDA et al., 2016). A técnica da normalização é aplicada levando-se em conta que as elaborações delirantes estão intimamente ligadas à trajetória de vida do paciente, e tem como propósito auxiliá-lo a identificar suas distorções de pensamento e a ligação destas distorções com seus sentimentos e comportamentos, objetivando promover uma harmonia nos processos adaptativos que foi perdida nas vivências psicóticas. (DESIDÉRIO & GONÇALVES, 2020).

Embora não haja um prazo específico estipulado para o tratamento, pesquisas indicam que resultados efetivos podem ser alcançados com 4 a 9 meses de terapia individual ou em grupo, totalizando no mínimo 16 sessões. (PINA et al., 2021).

5.6.2.2 Psicologia Positiva

A psicoterapia positiva (ou PPT, do inglês *positive psychotherapy*) é uma abordagem que, diferente das terapias tradicionais, que se focam na resolução de conflitos, centraliza-se nas aptidões pessoais e vivências positivas do indivíduo, incentivando sentimentos de conforto e satisfação. Propõe-se a enfrentar os sentimentos negativos por meio do fortalecimento de pontos favoráveis, como enfrentar a desesperança por meio do fortalecimento do otimismo, por exemplo. (PINA et al., 2021). A afetividade é reconhecida como um componente que exerce intensa influência no funcionamento das pessoas com transtornos mentais graves, especialmente das pessoas diagnosticadas com esquizofrenia. A afetividade negativa tem sido fortemente relacionada ao consumo de bebidas alcoólicas, substâncias entorpecentes, medicamentos não prescritos e tabaco. A afetividade negativa também aumenta a propensão à manifestação dos sintomas positivos da esquizofrenia, como os delírios, alucinações e desorganização no pensamento, discurso e comportamento. (FREIRE & IGLÉSIAS, 2014).

A psicologia positiva tem desenvolvido métodos variados de intervenções, como o WELLFOCUS, uma psicoterapia positiva específica para pacientes com esquizofrenia, e o PEPS (Positive Emotions Program for Schizophrenia). Como estas abordagens ainda são muito novas, carecem de estudos mais expressivos que comprovem sua eficácia. Porém, pesquisas preliminares têm indicado que as PPTs, quando combinadas com o tratamento farmacológico, tendem a proporcionar maior bem-estar e diminuir os sintomas depressivos associados à esquizofrenia. (PINA et al., 2021).

5.5.2.3 Terapia Narrativa

Na prática clínica, a Terapia Narrativa envolve convidar os pacientes a gerar um relato suas experiências (por meio da escrita, por exemplo), como forma de dar sentido à sua própria história. A produção destas novas narrativas deve colocar a história num contexto apropriado ao seu propósito, possibilitar a ressignificação de experiências negativas e a construção de uma estrutura coerente. Desenvolver histórias sobre crescimento, lidar com acontecimentos difíceis da vida e redenção pessoal contribuem para uma identidade narrativa positiva. (SLADE, 2010).

No modelo de terapia narrativa de re-autoria, parte-se do pressuposto de que os fenômenos psicológicos são estruturados de forma narrativa e que a construção e desconstrução de histórias são fundamentais para a elaboração de sentido sobre o mundo e sobre nós mesmos. (SANTOS et al., 2013). Por este motivo, a narrativa é a base desta abordagem psicoterapêutica, enfatizando a construção e a desconstrução de histórias como o ponto central do tratamento. (SANTOS et al., 2013).

Uma narrativa pode ser compreendida como uma sequência de acontecimentos que se conectam entre si e compõem uma história. As histórias, desta maneira, são formadas por experiências cotidianas às quais são conferidos significados. É importante destacar que as histórias não se tratam de criações individuais, uma vez que são influenciadas por atravessamentos sociais e culturais. A Terapia Narrativa divide as histórias em dois grupos: a história totalitária e a história alternativa. (SANTOS et al., 2013).

A história totalitária (também conhecida como saturada, problemática ou dominante) é aquela que reforça as narrativas problemáticas, nas quais a identidade de um indivíduo é reduzida a um problema por ele apresentado, impossibilitando processos

de ressignificação e flexibilização de pensamento frente a novas experiências. Isso significa que, ante uma nova experiência, é acionado um “filtro narrativo” que considera apenas os elementos desta experiência que corroboram a história totalitária. (SANTOS et al., 2013). Experienciamos diversas histórias, seja no contexto individual, familiar ou comunitário. Estas histórias são formadas por uma série de acontecimentos que compreendem as interpretações das outros indivíduos e nossas próprias interpretações. Portanto, a ambivalência está presente em inúmeras vivências que um indivíduo experiencia ao longo de sua vida. Esta ambivalência, no entanto, é perdida no processo de significação sugestionado por uma história problemática. (SANTOS et al., 2013).

A preponderância da história dominante pode acarretar várias dificuldades para um indivíduo. Por isso, a psicoterapia trabalha na desconstrução destas narrativas problemáticas, construindo com o paciente narrativas mais flexíveis, que lhe possibilitem atingir seus propósitos. Narrativas mais flexíveis permitem a elaboração de uma história alternativa que supere a história saturada. Assim como a história totalitária e as narrativas problemáticas podem manter e prolongar os problemas que o paciente enfrenta, as histórias alternativas e narrativas adaptativas têm a capacidade de atenuar a preponderância dos problemas e explorar novas maneiras de estar no mundo.

5.6.2.4 Psicanálise

A psicanálise apresenta uma maneira muito particular de compreender os processos de cura e adoecimento. A psicanálise não concebe a cura como a transição da “doença” para um um ideal padronizado de saúde, mas sim como o ato de criar; “inventar” um estado de saúde que faça sentido para o sujeito. Também não há a idealização da cura como um estado idílico de felicidade e plenitude. (FLECHA, 2021). A felicidade é uma experiência particular e efêmera, e a completa ausência de sofrimento não está ao alcance da experiência humana. Desta maneira, o trabalho da Psicanálise visa a ruptura do sujeito com a identidade instituída pelo transtorno, a remissão dos sintomas e a abertura para novos arranjos subjetivos. (FLECHA, 2021).

O paciente esquizofrênico que inicia a análise frequentemente está em uma situação de desintegração consigo mesmo, vivenciando sentimentos de desamparo e aniquilação. Enquanto em outras desordens psíquicas, o processo de desmonte da individualidade está em curso, na esquizofrenia ele se manifesta de modo extremo, pelo

drástico dismantelamento da noção de si mesmo, que se torna alheia até mesmo ao próprio inconsciente. (TRINCA, 2011).

Ao realizar a análise de um paciente com esquizofrenia, o psicanalista levará em conta a desintegração do *self*, diferenciando os elementos da mente que se encontram fragmentados daqueles que se mantêm relativamente conservados. Em outras palavras, será realizada uma distinção entre os elementos psicóticos e não-psicóticos da personalidade. Seu foco se direciona particularmente ao contato que ainda permanece consigo próprio, ou o *ser interior*. Mesmo em níveis avançados de afastamento de contato, em que o paciente rompe radicalmente com seu próprio ser, ainda é possível identificar vias de acesso à recuperação do contato, uma vez que o ser interior nunca cessa de existir. (TRINCA, 2011).

A prática psicanalítica demonstra que o paciente se recupera ao reconhecer seu próprio ser, mantendo-se com a parte de si que é viva e ativa; que não foi mortificada pela cisão. Para que aconteça este reencontro com o eu interior, requer-se um extenso período de preparo, tanto no nível consciente quanto no inconsciente. (TRINCA, 2011).

5.6.2.5 Acompanhante Terapêutico

O Acompanhante Terapêutico (AT) é um profissional que, como o próprio nome sugere, acompanha o paciente em suas atividades cotidianas. Esta modalidade terapêutica pode ocorrer em qualquer espaço: no domicílio do paciente, na rua, no shopping etc. O trabalho de Acompanhante Terapêutico não deve ser realizado isoladamente, sendo imprescindível que seja praticado no contexto de uma equipe interdisciplinar. (CARNIEL & PEDRÃO, 2005).

O AT fornece suporte para que o paciente sinta-se integrado aos ambientes que frequenta, possibilitando que desenvolva suas potencialidades de forma a não se sentir coagido diante do olhar do outro. Nesse contexto, o AT também incentivará o paciente a perceber as conexões que podem ser concretizadas ou refeitas com familiares, amigos e outra pessoa de seu ambiente. Também possibilita a compreensão das propostas do terapeuta e os possíveis efeitos de suas efetividades. Essas atividades poderão ser desenvolvidas em qualquer ambiente e horário, fazendo com que o paciente desenvolva, progressivamente, a capacidade de estar em diversos ambientes com relativa segurança. (CARNIEL & PEDRÃO, 2005).

O AT também auxilia o paciente em sua autopercepção, tanto nos períodos de manifestação dos sintomas quanto nos de equilíbrio (tanto cognitivo quanto emocional), criatividade e produtividade. (CARNIEL & PEDRÃO, 2005).

O Acompanhamento Terapêutico é aplicado especialmente em psicoses e quadros psiquiátricos graves. Diferencia-se como modalidade clínica no tratamento de saúde mental por não se restringir ao modelo tradicional de atendimento em consultório, mas atuar diretamente no contexto do paciente, sem desconsiderar a escuta qualificada. (MARSILLAC et al., 2018).

5.5.2.6 Atenção psicossocial em instituições

O avanço dos antipsicóticos modificou o atendimento a pacientes esquizofrênicos do modelo hospitalar para o ambulatorial. Contudo, a internação hospitalar ainda pode se fazer necessária em situações específicas de crise. (SHIRAKAWA, 2000). Os propósitos da hospitalização estão direcionados para a estabilização do paciente, visando reduzir riscos a partir da identificação de suas necessidades psicossociais, ajuste de medicação e a reintegração do paciente em seu contexto social, cultural e familiar. (IPUCHIMA et al., 2019). Em média, uma permanência de 15 a 30 dias é adequada para o manejo dos sintomas mais graves. Neste momento, é fundamental que a família se mantenha em contato com o paciente, trazendo-o para casa nas liberações de fim de semana e logo após receber alta. (SHIRAKAWA, 2000).

Depois da alta hospitalar, há situações em que o Hospital Dia pode ser uma opção viável até a remissão total do surto psicótico. (SHIRAKAWA, 2000). A Portaria GM/MS N° 44, de 10 de janeiro de 2001, estabelece as diretrizes e normas do Regime de Hospital Dia. Em seu Art. 2, a Portaria descreve, de maneira concisa, a concepção desta modalidade de tratamento.

Definir como Regime de Hospital Dia a assistência intermediária entre a internação e o atendimento ambulatorial, para realização de procedimentos clínicos, cirúrgicos, diagnósticos e terapêuticos, que requeiram a permanência do paciente na Unidade por um período máximo de 12 horas. (BRASIL, 2001, Art. 2).

Desta forma, o processo de recuperação ocorre em um regime de internação parcial. Durante o dia, o paciente participa de atividades em grupo ou terapia

ocupacional e, à noite, retorna para casa. A alta pode ser concedida de forma progressiva, reduzindo a quantidade de dias frequentados por semana. (SHIRAKAWA, 2000).

O Centro de Atenção Psicossocial (CAPS), regulamentado pela Portaria 336, de 19 de fevereiro de 2002, é um serviço de saúde aberto e com enfoque comunitário do Sistema Único de Saúde (SUS). No Brasil, é destacado como um dos mais relevantes dispositivos de saúde mental substitutivo ao hospital psiquiátrico, funcionando como um local de acolhimento e tratamento para pessoas em crise psicótica e outros estados de sofrimento psíquico. Os serviços dos CAPS têm seus objetivos orientados para a reabilitação social dos pacientes. (LIMA et al., 2020).

5.5.2.7 *Recovery* e esperança realista

O termo *recovery* pode ser erroneamente confundido com sua tradução literal, recuperação, que geralmente denota o retorno à condição pré-mórbida, ou o retorno ao “normal”. Contudo, mais do que a cura ou remissão dos sintomas, o *recovery* enfatiza fatores como o reavivamento da esperança e o desenvolvimento pessoal, priorizando a qualidade de vida dos pacientes. Pode-se dizer que o *recovery* se trata de um processo contínuo, que diz respeito à superação e à criação de uma vida que faça sentido na esquizofrenia (bem como nos outros transtornos mentais crônicos). Além disso, diferentemente dos sintomas, que na maioria das vezes são avaliados pelos clínicos, o *recovery* é subjetivamente avaliado pela própria pessoa que o vivencia. (ANDRADE, 2021).

Quadro 5 – Sugestões para incorporação do *recovery* e da esperança realista na prática clínica

Foco na pessoa, e não na doença

- Compreender que o diagnóstico classifica a doença, e não a pessoa.
- Ver a esquizofrenia como algo que faz parte da vida da pessoa, mas não a define.
- Para reduzir o estigma, utilizar a “pessoa antes da doença”: por exemplo, dizer “pessoa com esquizofrenia” e não “esquizofrênico”.
- Buscar formação contínua na área de atenção centrada na pessoa, na saúde mental e na psiquiatria, psiquiatria positiva e de *recovery*.
- Ouvir histórias de vida da pessoa e focar nas várias dimensões de sua vida que vão além do diagnóstico.
- Traçar um plano de tratamento que vai além dos sintomas e do funcionamento, englobando também objetivos e metas pessoais.
- Mapear recursos internos e externos da pessoa para ajudá-la.

Tratamento como um meio para uma vida melhor, e não um fim em si mesmo

- Enfatizar os objetivos e necessidades da pessoa atendida.

- Abordar de forma multidimensional as necessidades da pessoa atendida.
- Ter claro que, mais do que os sintomas e o funcionamento, o tratamento pode ajudar a alcançar uma vida significativa.
- Ver a medicação como um possível instrumento, e não um fim em si mesmo.
- Adotar soluções cotidianas para problemas cotidianos e soluções complexas para problemas complexos.

Promoção da escolha e da autonomia

- Ver a pessoa atendida como a maior conhecedora de sua própria experiência.
- Fornecer informação sobre a doença e o tratamento como direito básico da pessoa atendida e dever do clínico.
- Fornecer informação como base para a tomada de decisões conjuntas.
- Incentivar as experiências de escolha e responsabilização na vida e no tratamento.
- Praticar o respeito e a escuta com relação às preferências da pessoa atendida.
- Utilizar a medicação com base na transmissão de informações, em decisões colaborativas e nas preferências da pessoa.

Promoção de uma aliança terapêutica positiva e inspiração de esperança

- Acreditar na possibilidade de *recovery* e expressar isso nos atendimentos.
- Expressar interesse genuíno pela pessoa atendida e sua experiência.
- Promover uma relação colaborativa, estendida a pares e familiares.
- Utilizar modelos e exemplos de superação e *recovery* no atendimento.
- Apresentar-se como colaborador e parceiro.

Fonte: Adaptado de Andrade (2021)

Uma revisão abrangente da literatura constatou fatores que podem incentivar o *recovery* entre pacientes com esquizofrenia. (SOUNDY et al., 2015).

1. Adaptação, enfrentamento e reavaliação. Este tópico diz respeito à aceitação da esquizofrenia como uma realidade. Inclui diminuir a ênfase na esquizofrenia ao se apresentar para terceiros, por exemplo, por medo de ser rejeitado ou ridicularizado, combatendo o estigma associado à condição. Identificou-se, também, o sentimento de esperança e o desejo pela mudança como essenciais no *recovery*. Uma perspectiva mais positiva acerca da esquizofrenia, afinal, tem o potencial de melhorar a qualidade de vida dos pacientes. (SOUNDY et al., 2015).

2. Resposta ao transtorno. Aqui, três estratégias foram encontradas: a) os participantes identificaram que, às vezes, a medicação era o único recurso que poderia auxiliar na remissão dos sintomas e, por isso, é necessário compreender o *recovery* como um processo associado à medicação. A adesão à medicação é essencial para prevenir a recaída e é importante que a rede de apoio assuma um papel ativo no apoio ao tratamento farmacológico. b) Deve-se assumir a responsabilidade sobre os próprios hábitos de saúde, como o tabagismo, a prática de exercícios e o consumo de álcool. c) Manter-se ocupado é uma estratégia para lidar com os sintomas negativos da esquizofrenia. É necessário esforço para superar os sintomas que interferem nas interações sociais por meio do enfrentamento e superação dos pensamentos,

utilizando-se de técnicas como: distrair-se dos sintomas, manter e continuar uma conversa apesar dos sintomas e reconhecer que os pensamentos intrusivos não correspondem à realidade. (SOUNDY et al., 2015).

3. Suporte social, relações íntimas e senso de pertencimento. Foram identificadas três fontes de apoio social pelos participantes: a) Amigos e pares, especialmente na ausência de laços familiares; b) A família; c) A fé religiosa, uma vez que pode proporcionar um sentimento de pertencimento à comunidade. (SOUNDY et al., 2015).

Como mencionado acima, o processo de *recovery* de um transtorno mental envolve muito mais do que a recuperação do transtorno em si. As pessoas com problemas de saúde mental podem ter de se recuperar do estigma que incorporaram no seu próprio ser; dos efeitos iatrogênicos¹¹ dos tratamentos; da falta de oportunidades de autodeterminação; dos efeitos prejudiciais do desemprego e dos sonhos interrompidos. O *recovery* costuma ser um processo complexo e demorado. (ANTHONY, 1993).

¹¹ Iatrogenia (ou iatrogenose, iatrogênese) abrange os danos materiais (uso de medicamentos, cirurgias desnecessárias, mutilações, etc.) e psicológicos (psicoiatrogenia, o comportamento, as atitudes, a palavra) causados ao paciente não só pelo médico como também por sua equipe (enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais, fisioterapeutas, nutricionistas e demais profissionais). (TAVARES, 2007).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa se propôs a analisar os aspectos fisiopatológicos da esquizofrenia em publicações científicas em ciências da saúde. De acordo com o levantamento obtido, pode-se inferir que a esquizofrenia é uma condição clínica complexa e, de acordo com as descobertas científicas realizadas até então, é composta por numerosos mecanismos fisiopatológicos.

Embora o avanço de processos diagnósticos tenha permitido adicionar aspectos que podem levar ao desencadeamento da esquizofrenia, como por exemplo: genéticos, epigenéticos, nutricionais, estressores, emocionais, etc. ainda não existe uma relação causal para o desenvolvimento do transtorno e, com isso, tratamentos específicos.

Os tratamentos disponíveis na atualidade são baseados em intervenções farmacológicas e psicossociais e devem ser acompanhados por uma equipe multiprofissional, possibilitando sua reintegração cultural, familiar e comunitária. Os tratamentos medicamentosos, assim como as intervenções psicossociais, são variados, e deve-se optar pela estratégia que melhor atender as necessidades individuais e o bem-estar de cada paciente. A qualidade de vida na esquizofrenia é não apenas possível, mas também indispensável.

Os antipsicóticos têm papel central no tratamento farmacológico da esquizofrenia, tanto os de primeira quanto de segunda geração. Entretanto, sua eficácia para os sintomas negativos e cognitivos é limitada. Para tanto, utiliza-se de intervenções psicossociais. Entre as intervenções psicossociais, destacam-se as abordagens psicoterapêuticas, os serviços de Acompanhantes Terapêuticos e a atenção psicossocial em instituições.

A aceitação do transtorno e a resignificação da presença da esquizofrenia na vida do paciente, assim como o apoio social de familiares, amigos e comunidade é de extrema importância para o processo de *recovery*. O paciente deve ser visto para além da sua condição clínica: a esquizofrenia, afinal, é um dos aspectos presentes na vida do paciente, mas não é determinadora de sua identidade.

7. REFERÊNCIAS

American Psychiatric Association. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5)**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

ALVES, Verônica de Medeiros; FRANCISCO, Leiliane Camila Ferreira de Lima. Comportamento suicida na esquizofrenia. In: GADELHA, A.; NARDI, A.E.; SILVA, A.G. (Org.). **Esquizofrenia: Teoria e Clínica**. 2. ed. Porto Alegre. Artmed, 2021. pp. 187-195.

ANDRADE, Mário César Rezende. Princípios do tratamento da esquizofrenia: recovery e esperança realista. In: GADELHA, A.; NARDI, A.E.; SILVA, A.G. (Org.). **Esquizofrenia: Teoria e Clínica**. 2. ed. Porto Alegre. Artmed, 2021. pp. 55-68.

ANTHONY, William. Recovery from mental illness: The guiding vision of the mental health service system in the 1990s. **Psychosocial Rehabilitation Journal**, v. 16, n. 4, p. 521-538, 1993. DOI: <https://doi.org/10.1037/h0095655>. Disponível em: <<https://psycnet.apa.org/record/1993-46756-001>>. Acesso em 12 nov. 2023.

ARARIPE NETO, Ary Gadelha de Alencar; BRESSAN, Rodrigo Affonseca; BUSATTO FILHO, Geraldo. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 34, n. 2, p. 198-203, 2007. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-467578>>. Acesso em 25 set. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria nº 44, de 10 de janeiro de 2001**. Brasília, 2001. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0044_10_01_2001.html>. Acesso em 14 out. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. **Dia Nacional da Pessoa com Esquizofrenia: doença, que tem tratamento, ainda é cercada de tabus**. 2021. Disponível em: <<https://aps.saude.gov.br/noticia/12396#:~:text=Afeta%20cerca%20de%201%2C6,doen%C3%A7a%20sofrem%20com%20o%20estigma>>. Acesso em 29 mar. 2023.

BIRNBAUM, Rebecca; WEINBERGER, Daniel. Genetic insights into the neurodevelopmental origins of schizophrenia. **Nat Rev Neurosci**, v. 18, n. 12, p. 727-740, out. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.125>. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrn.2017.125>>. Acesso em 04 jun. 2023.

CAQUEO-URÍZAR, Alejandra et al. Schizophrenia: Impact on Family Dynamics. **Current psychiatry reports**, Nova Iorque, vol. 19, n. 2, jan. 2017. DOI:10.1007/s11920-017-0756-z. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28097634/>>. Acesso em 11 out. 2023.

CANDIDA, Maristela et al. Cognitive-behavioral therapy for schizophrenia: an overview on efficacy, recent trends and neurobiological findings. **MedicalExpress**, v. 3, n. 5, set. 2016. DOI: <https://doi.org/10.5935/MedicalExpress.2016.05.01>. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/medical/a/Zv6fHMqXwrCkGgRnLKSgMGJ/?lang=en#>>. Acesso em: 11 out. 2023.

CARNIEL, Aline Dadalte; PEDRAO, Luiz Jorge. A prática de acompanhante terapêutico com o portador de transtorno mental. **SMAD, Rev. Eletrônica Saúde Mental Álcool Drog. (Ed. port.)**, Ribeirão Preto, v. 1, n. 2, ago. 2005. Disponível em <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-69762005000200005&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 22 set. 2023.

CHENIAUX, Elie. Psicopatologia e diagnóstico da esquizofrenia. In: GADELHA, A.; NARDI, A.E.; SILVA, A.G. (Org.). **Esquizofrenia: Teoria e Clínica**. 2. ed. Porto Alegre. Artmed, 2021. pp. 17–24.

CLARK, Samuel David; DARGHAM, Anissa Abi. The Role of Dynorphin and the Kappa Opioid Receptor in the Symptomatology of Schizophrenia: A Review of the Evidence. **Biological psychiatry**, v. 86, n. 7, p. 502–511, out. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.05.012>. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31376930/>>. Acesso em 31 mai. 2021.

COUTINHO, Luccas Soares et al. Neurobiologia de esquizofrenia. In: GADELHA, A.; NARDI, A.E.; SILVA, A.G. (Org.). **Esquizofrenia: Teoria e Clínica**. 2. ed. Porto Alegre. Artmed, 2021. pp. 25-33.

DARGHAM, Anissa Abi. Relevance of the Kappa Dynorphin System to Schizophrenia and Its Therapeutics. **Journal of psychiatry and brain science**, v. 6, e210015, ago. 2021. DOI: 10.20900/jpbs.20210015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8442669/>>. Acesso em 31 mai. 2023.

DAVIS, Justin et al. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 65, p. 185-94, jun. 2016. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4876729/>>. Acesso em 17 ago. 2023.

DESIDÉRIO, Bárbara Monique Alves; GONÇALVES, Diego Macedo. Tratamento psicológico de esquizofrenia na abordagem cognitivo comportamental: Um estudo de caso no estágio profissionalizante. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, v. 6, p. 91-112, nov. 2020. ISSN: 2448-0959. Disponível em: <<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/psicologia/tratamento-psicologico>>. Acesso em 11 out. 2023.

DESLAURIES, Jessica et al. A two-hit model of suicide-trait-related behaviors in the context of a schizophrenia-like phenotype: Distinct effects of lithium chloride and clozapine. **Physiol Behav**, v. 56, p. 48-58, mar. 2016. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.01.002. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26772420/>>. Acesso em 18 nov. 2023.

EL-MALLAKH, Peggy; FINDLAY, Jan. Strategies to improve medication adherence in patients with schizophrenia: the role of support services. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 11, p. 1077-90, abr. 2015. DOI: 10.2147/NDT.S56107. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4404876/>>. Acesso em 21 nov. 2023.

FERREIRA, Flávio Dias et al. Doença de Parkinson: Aspectos Fisiopatológicos e Terapêuticos. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 3, n. 2, p. 221-228, maio/ago. 2010.

Disponível em:

<<https://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/1353>>. Acesso em 20 nov. 2023.

FIGUEIREDO, Renata. Prevenção de recaídas em esquizofrenia: o manejo da adesão. In: GADELHA, A.; NARDI, A.E.; SILVA, A.G. (Org.). **Esquizofrenia: Teoria e Clínica**. 2. ed. Porto Alegre. Artmed, 2021. pp. 91-96.

FIŠAR, Zdeněk. Biological hypotheses, risk factors, and biomarkers of schizophrenia. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 120, n. 110626, jan. 2023. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2022.110626. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36055561/>>. Acesso em 08 set. 2023.

FLECHA, Renata. PSICANÁLISE: ADOECIMENTO E CURA... **Sapere Aude**, v. 12, n. 23, p. 87-101, jul. 2021.

FREIRE, Teresa; IGLÉSIAS, Portugal. Vida cotidiana, afetividade e esquizofrenia: um estudo em adultos portugueses. **Psicologia em Estudo**, Maringá, v. 19, n. 4, p. 633-644, out./dez. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-73722349806>. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/pe/a/rWmHRtP7CtTZzhPpn9nm6zJ/?lang=pt>>. Acesso em 16 out. 2023.

GUEST, Francesca; SOUZA, Daniel Martins-de; RAHMOUSE, Hassan; BAHN, Sabine; GUEST, Paul. Os efeitos do estresse na função do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal em indivíduos com esquizofrenia. **Arch Clin Psychiatry**, São Paulo, 40(1), p. 20–7, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0101-60832012005000002>. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rpc/a/QjDbdbvxNPRvLjPM7yHXFXC/abstract/?lang=pt#>>. Acesso em 31 ago. 2023.

HIRSCH et al. Second-generation antipsychotics and metabolic side-effects: Canadian population-based study. **BJPsych Open**, v. 4, n. 4, p. 256-261, jul. 2018. DOI: 10.1192/bjo.2018.33. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6060488/>>. Acesso em 04 jul. 2023.

IPOCHIMA, Jaqueline Ramires; ANDREOTTI, Ezequiel Teixeira; SCHNEIDER, Jacó Fernando. O significado da internação psiquiátrica para pacientes com esquizofrenia. **Enfermagem em Foco**, v. 10, n. 2, p. 4-10, 2019. DOI: <https://doi.org/10.21675/2357-707X.2019.v10.n2.2163>. Disponível em: <<http://revista.cofen.gov.br/index.php/enfermagem/article/view/2163>>. Acesso em 12 out. 2023.

JABLENSKY, Assen. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. **Dialogues Clin Neurosci.**, v. 12, n. 3, p. 271-87, 2010. DOI: 10.31887/DCNS.2010.12.3/ajablensky. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181977/>>. Acesso em 21 mai. 2023.

JAUHAR, Sameer; JOHNSTONE, Mandy; MCKENNA, Peter J. Schizophrenia. **Lancet**, London, v. 399, n. 10323, p. 473-486, jan. 2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01730-X. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35093231/>>. Acesso em 15 mai. 2023.

KANE, John; CORRELL, Cristoph. Optimizing Treatment Choices to Improve Adherence and Outcomes in Schizophrenia. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 80, n. 5, set/out. 2019. Disponível em: <<https://www.psychiatrist.com/jcp/optimizing-schizophrenia-treatment-choices/#top>>. Acesso em 21 nov. 2023.

KHOKAR, Jibrán et al. Unique Effects of Clozapine: A Pharmacological Perspective. **Adv Pharmacol**, v. 82, p. 137-162, jan. 2018. DOI: 10.1016/bs.apha.2017.09.009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29413518/>>. Acesso em 18 nov. 2023.

KOČOVSKÁ, Eva et al. Vitamin-D Deficiency As a Potential Environmental Risk Factor in Multiple Sclerosis, Schizophrenia, and Autism. **Frontiers in psychiatry**, v. 8, n. 47, mar. 2017. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00047. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5366333/>>. Acesso em 21 out. 2023.

LECLERC, Emilie et al. Determinants of adherence to treatment in first-episode psychosis: a comprehensive review. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 37, n. 2, p. 168-176, abr/jun. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1539>. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbp/a/cY4L8Wd3KKRB6jLgP7yjTfc/?lang=en>>. Acesso em 21 nov. 2023.

LEE, Sung-Jae et al. White matter alterations associated with suicide in patients with schizophrenia or schizophreniform disorder. **Psychiatry Res Neuroimaging**, v. 248, p. 23-29, fev. 2016. DOI: 10.1016/j.pscychresns.2016.01.011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26774424/>>. Acesso em 18 nov. 2021.

LIMA, Samantha Dias et al. Levantamento de fármacos para o tratamento da esquizofrenia no CAPS do município de Almenara - MG. **Revista Saúde Dos Vales**, [S. l.], v. 2, n. 1, 2023. Disponível em: <<https://revista.unipacto.com.br/index.php/rsv/article/view/79>>. Acesso em 15 out. 2023.

MARSILLAC, Ana et al. Contribuições da psicanálise ao acompanhamento terapêutico: alguns apontamentos para a formação clínica do psicólogo. **Psicol. rev. (Belo Horizonte)**, Belo Horizonte, v. 24, n. 2, p. 559-576, ago. 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.5752/P.1678-9563.2018v24n2p559-576>. Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-11682018000200011&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 11 set. 2023.

MATOS, Gabriela et al. Schizophrenia, the forgotten disorder: the scenario in Brazil. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 37, n. 4, p. 269-270, dez. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2015-1827>. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbp/a/7tydhT6KntZ3WwmsGm7jV6S/#>>. Acesso em 21 nov. 2023.

MININ, Victor Eduardo; CAVALCANTE, Daniel Azevedo; NOTO, Cristiano. Antipsicóticos: mecanismos de ação, farmacocinética e posologia. In: GADELHA, A.; NARDI, A.E.; SILVA, A.G. (Org.). **Esquizofrenia: Teoria e Clínica**. 2. ed. Porto Alegre. Artmed, 2021. pp. 69-81.

NASCIMENTO, Alessandro Nassar do; MOURE, Narciso Marques. Discinesia tardia induzida por neuroléptico em paciente com esquizofrenia: um relato de caso com acompanhamento. **Rev. UNINGÁ**, Maringá, v. 55, n. S2, p. 64-75, out./dez. 2018. DOI: <https://doi.org/10.46311/2318-0579.55.eUJ2598>. Disponível em: <https://revista.uninga.br/uninga/article/view/2598>>. Acesso em 20 nov. 2023.

Organização Mundial da Saúde - OMS. 2022. **Schizophrenia**. Key Facts. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia#:~:text=Schizophrenia%20affects%20approximately%2024%20million,%25%20among%20adults%20\(2\)>](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia#:~:text=Schizophrenia%20affects%20approximately%2024%20million,%25%20among%20adults%20(2)>). Acesso em: 29 mar. 2023.

PEGORARO, Luiz Fernando Longuim; CEARÁ, Alex de Toledo; FUENTES, Daniel. Neuropsicologia das Psicoses. In: FUENTES, Daniel et al. (Org.). **Neuropsicologia: teoria e prática**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. pp. 215-222.

PEREIRA, João. Distonias. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 1, p. 39-47, 2010. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/9037>>. Acesso em 20 nov. 2023.

PINA, Isabela; MARQUES, Rodrigo Coelho; MACHADO, Leonardo. Abordagens psicossociais na esquizofrenia. In: GADELHA, A.; NARDI, A.E.; SILVA, A.G. (Org.). **Esquizofrenia: Teoria e Clínica**. 2. ed. Porto Alegre. Artmed, 2021. pp. 177-186.

PROTÓGENES, Marcela. Distúrbios do movimento induzidos por drogas. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 1., p. 55-63, 2010. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/9045>>. Acesso em 20 nov. 2023.

RAZZOUK, Denise. Epidemiologia e custos da esquizofrenia. In: GADELHA, A.; NARDI, A.E.; SILVA, A.G. (Org.). **Esquizofrenia: Teoria e Clínica**. 2. ed. Porto Alegre. Artmed, 2021. pp. 8-16.

ROTHER, Edna Terezinha. Revisão sistemática da literatura X revisão narrativa. **Acta Paul Enferm.**, v. 2, pág. 5-6, fev. 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ape/a/z7zZ4Z4GwYV6FR7S9FHTByr/?lang=pt>>. Acesso em 21 out. 2023.

SANTOS, Weslem Martins; LOPES, Renata Ferrarez Fernandes; NEUFELD, Carmem Beatriz. Relação terapêutica e terapia narrativa: entrevista com Miguel Gonçalves. **Rev. bras.ter. cogn.**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 1, p. 61-69, jun. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/1808-5687.20130009>. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-5687201300010009&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 12 nov. 2023.

SHIRAKAWA, Itiro. Aspectos gerais do manejo do tratamento de pacientes com esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, n. supl. 1, p. 56-58, maio 2000. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462000000500019>. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/rbp/a/KgfQmK5WPLbfHzhdcTgFxDL/?lang=pt#>>. Acesso em 12 out. 2023.

SIN, Jacqueline; NORMAN, Ian. Psychoeducational interventions for family members of people with schizophrenia: a mixed-method systematic review. **J Clin Psychiatry**, v. 74, n. 12, p. 1145-62, dez. 2013. DOI: 10.4088/JCP.12r08308. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24434103/>>. Acesso em 11 out. 2023.

SINGH, Sher; KHANNA, Deepa; KARLA, Sanjeev. Role of Neurochemicals in Schizophrenia. **Current Psychopharmacology**, v. 9, n. 2, p. 144-161, 2020. DOI: <https://dx.w.eurekdoi.org/10.2174/2211556009666200401150576>. Disponível em: <<https://wwaselect.com/article/105591>>. Acesso em 28 mai. 2023.

SLADE, Mike. Mental illness and well-being: the central importance of positive psychology and recovery approaches. **BMC Health Services Research**, v. 10, n. 26, jan. 2010. DOI: 10.1186/1472-6963-10-26. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20102609/>. Acesso em 06 nov. 2023.

SOUNDY, Andrew et al. Identifying the facilitators and processes which influence recovery in individuals with schizophrenia: a systematic review and thematic synthesis. **J Mental Health**, v. 24, n. 2, fev. 2015. DOI: 10.3109/09638237.2014.998811. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25643043/>>. Acesso em 16 nov. 2023.

SOUZA, Kleber Jordão et al. Agranulocitose relacionada à oxacilina. Relato de caso. **Colloquium Vitae**, v. 5, n. 1, p. 77-82, jan/jun. 2013. DOI: 10.5747/cv.2013.v005.n1.v077. Disponível em: <<https://revistas.unoeste.br/index.php/cv/article/view/847>>. Acesso em 21 nov. 2023.

STEPNICKI, Piotr; KONDEJ, Magda; KACZOR, Agnieszka. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. **Molecules**, Basel, v. 23, n. 8:2087, ago. 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23082087>. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1420-3049/23/8/2087>>. Acesso em 14 mai. 2023.

STEPHAN, Klaas Enno; BALDEWEG, Tosrten; FRISTON, Karl John. Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia. **Biol Psychiatry**, v. 59, n. 10, p. 929-939, mai. 2006. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.10.005. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006322305012692>>. Acesso em 03 jun. 2023.

STILO, Simona; MURRAY, Robin. Non-Genetic Factors in Schizophrenia. **Curr Psychiatry Rep**, v. 100, n. 21, set. 2019. DOI: 10.1007/s11920-019-1091-3. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6745031/>>. Acesso em 31 ago. 2023.

VALENÇA, Alexandre Martins; NARDI, Antonio Egídio. Histórico do conceito de esquizofrenia. In: GADELHA, A.; NARDI, A.E.; SILVA, A.G. (Org.). **Esquizofrenia: Teoria e Clínica**. 2. ed. Porto Alegre. Artmed, 2021. pp. 1-7.

TAVARES, Felipe de Medeiros. Reflexões acerca da Iatrogenia e Educação Médica. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 31, n. 2, p. 180-185, abr. 2007. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbem/a/TBkvps84VJnYt49HNh9Df6p/#>>. Acesso em 21 nov. 2023.

TORREY, Edwin Fuller. **Esquizofrenia**. 7. ed. São Paulo: Autêntica, 2022.

TRINCA, Walter. Notas sobre a esquizofrenia no contexto da psicanálise. **ALTER - Revista de estudos psicanalíticos**, v. 29, n. 1, p. 89-110, 2011. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/psa-3138>>. Acesso em 05 nov. 2023.

VAUCHER, Julien et al. Cannabis use and risk of schizophrenia: a Mendelian randomization study. **Molecular psychiatry**, v. 23, p. 1287-1292, 2018. DOI: 10.1038/mp.2016.252. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28115737/>>. Acesso em 21 out. 2023.