

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Instituto de Ciências Biológicas

Programa de Pós-graduação em Neurociências

Wanice Nascimento de Resende

SINTOMAS NEGATIVOS DA ESQUIZOFRENIA: uma abordagem terapêutica

Belo Horizonte

2019

Wanice Nascimento de Resende

SINTOMAS NEGATIVOS DA ESQUIZOFRENIA: uma abordagem terapêutica

Trabalho de conclusão de curso, apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção de título de Especialista em Neurociências.

Área de concentração: Especialização em Neurociências e suas Fronteiras – Instituto de Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Rezende de Souza.

Belo Horizonte

2019

043 Resende, Wanice Nascimento de.
Sintomas negativos da esquizofrenia: uma abordagem terapêutica
[manuscrito] / Wanice Nascimento de Resende. – 2019.
43 f.: il. ; 29,5 cm.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Rezende de Souza.

Trabalho de conclusão de curso, apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neurociências, como requisito parcial para a obtenção de título de Especialista em Neurociências na Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG.

1. Neurociências. 2. Esquizofrenia. 3. Terapêutica. 4. Antipsicóticos. I. Souza, Bruno Rezende de. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

CURSO DE NEUROCIÊNCIAS E SUAS FRONTEIRAS



ATA DA DEFESA DA MONOGRAFIA DA ALUNA WANICE NASCIMENTO DE RESENDE

Realizou-se, no dia 20 de dezembro de 2019, às 14:00 horas, Sala da Congregação, térreo no prédio do Instituto de Ciências Biológicas, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 201ª defesa de monografia, intitulada *SINTOMAS NEGATIVOS DA ESQUIZOFRENIA: UMA ABORDAGEM TERAPÊUTICA*, apresentada por WANICE NASCIMENTO DE RESENDE, número de registro 2017705688, graduada no curso de ENFERMAGEM, como requisito parcial para a obtenção do certificado de Especialista em NEUROCIÊNCIAS E SUAS FRONTEIRAS, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Bruno Rezende de Souza - Orientador (UFMG), Prof(a). Muiara Aparecida Moraes (UFMG), Prof(a). Ana Luiza de Araujo Lima Reis (UFMG).

A Comissão considerou a monografia:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 20 de dezembro de 2019.

Carmem dos Santos Serra - Secretário(a)

Prof(a). Bruno Rezende de Souza (Doutor)

Prof(a). Muiara Aparecida Moraes (Doutora)

Prof(a). Ana Luiza de Araujo Lima Reis (Mestre)

Ana Luiza de Araujo Lima Reis

RESUMO

A esquizofrenia é um distúrbio mental crônico grave que atinge aproximadamente 1% da população geral (Lewis *et al.*, 2000; Rice DP. 1999 *apud* Bressan *et al.*, 2000), e apresenta sintomas positivos e sintomas negativos. Sendo que os sintomas negativos e o déficit cognitivo são as manifestações mais resistentes às abordagens terapêuticas (Millan *et al.*, 2014). Pacientes com pior quadro clínico e sintomas, conseqüentemente tem comprometimento mais severos do funcionamento cognitivo e social (Staal *et al.* 2001). Para Green *et al.*, 2012; Meyer-Lindenberg *et al.*, 2011; Millan *et al.*, 2012 não houve muita intervenção para melhorar a cognição social comprometida, que ainda é refratária à medicação, na esquizofrenia (*apud* Millan *et al.*, 2014). Na análise do impacto social da doença, o percentual de incapacidade total apresentou variação entre 1,1% e 2,5% nas Américas e a maioria dos países sul-americanos está acima da média de 1,6%. Na psicorradiologia, diante dos estudos e avanços tecnológicos, os exames de imagem podem ser ferramentas úteis para acompanhar a atrofia cortical cerebral, que é uma característica anatômica observada na esquizofrenia (Yamasue *et al.*, 2004). Os métodos de diagnóstico para doenças psiquiátricas utilizando técnicas de ressonância magnética (RM), podem fornecer evidências tangíveis de funções neurobiológicas para auxiliar no acompanhamento das doenças psiquiátricas (Agarwal *et al.*, 2010). Contudo, essa área de pesquisa de exames de imagem ainda apresenta alguns resultados inconsistentes não podendo, ainda, ser um método diferencial isolado de diagnóstico de doenças psiquiátricas e deve ser relacionado com outras características clínicas da doença (Agarwal *et al.*, 2010). Diante da evolução na área da farmacologia e das pesquisas, a classe dos antipsicóticos atípicos apresentou uma nova percepção no tratamento da esquizofrenia (Lehmann HE *et al.*, 1997 *apud* JB de Macedo *et al.*, 2018). O tratamento com os antipsicóticos atípicos pode contribuir para a melhor qualidade de vida dos pacientes esquizofrênicos (Irismar R Oliveira, 2000), sendo sugerido pela possível melhora nos domínios cognitivos e negativos além dos sintomas negativos (Hagger *et al.*, 1993; Woodward *et al.*, 2005 *apud* Meltzer and Massey, 2011). Nos países desenvolvidos, os antipsicóticos atípicos têm sido mais utilizados no tratamento devido ao baixo risco de efeitos extrapiramidais e discinesia tardia contribuindo para maior tolerabilidade e segurança clínica (Barnes *et al.*, 1998 *apud* Meltzer and Massey, 2011). Alguns avanços na compreensão da esquizofrenia e de seu tratamento foram consolidados neste trabalho.

Palavras-chaves: Esquizofrenia; Sintomas Negativos; Avanço Terapêutico; Antipsicóticos; Psicorradiologia e Neuroimagem.

ABSTRACT

Schizophrenia is a severe chronic mental disorder that affects approximately 1% of the general population (Lewis et al. 2000; Rice DP. 1999 *apud* Bressan et al. 2000). It has positive symptoms and negative symptoms. Negative symptoms and cognitive impairment are the most resistant manifestations to therapeutic approaches (Millan *et al.*, 2014). Patients with worse clinical presentation and symptoms consequently have more severe impairment of cognitive and social functioning (Staal et al, 2001). For Green *et al.*, 2012; Meyer-Lindenberg *et al.*, 2011; Millan *et al.*, 2012 There was not much intervention to improve impaired social cognition, which is still refractory to medication, in schizophrenia (*apud* Millan et al, 2014). In the analysis of the social impact of the disease, the percentage of total disability varied between 1.1% and 2.5% in the Americas and most South American countries are above the average of 1.6%. In psychoradiology, in the light of studies and technological advances, imaging can be useful tools to accompany cerebral cortical atrophy, which is an anatomical feature observed in schizophrenia (Yamasue *et al.*, 2004). Diagnostic methods for psychiatric illness using magnetic resonance imaging (MRI) techniques can provide tangible evidence of neurobiological functions to assist in the monitoring of psychiatric illness (Agarwal *et al.*, 2010). However, this area of imaging research still has some inconsistent results and may not yet be an isolated differential method for diagnosing psychiatric disorders and should be related to other clinical features of the disease (Agarwal *et al.*, 2010). Given the evolution in pharmacology and research, the atypical antipsychotic class presented a new perception in the treatment of schizophrenia (Lehmann HE *et al.*, 1997 *apud* JB de Macedo *et al.*, 2018). Treatment with atypical antipsychotics may contribute to the better quality of life of schizophrenic patients (Irismar R Oliveira, 2000), being suggested by possible improvement in cognitive and negative domains in addition to negative symptoms (Hagger *et al.*, 1993; Woodward *et al.*, 2005 *apud* Meltzer and Massey, 2011). In developed countries, atypical antipsychotics have been more commonly used in treatment due to the low risk of extrapyramidal effects and tardive dyskinesia contributing to greater tolerability and clinical safety (Barnes *et al.*, 1998 *apud* Meltzer and Massey, 2011). Some advances in understanding schizophrenia and its treatment have been consolidated in this paper.

Keywords: Schizophrenia; Negative Symptoms; Therapeutic Advancement; Atypical Antipsychotics; Psychoradiology and Neuroimaging.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – MAPA PERCENTUAL DE INCAPACIDADE TOTAL RELACIONADA À ESQUIZOFRENIA NAS AMÉRICAS ¹	18
FIGURE 2 – CORONAL SECTIONS OF THE BRAINS OF A PATIENT WITH SCHIZOPHRENIA WITH POOR OUTCOME, A PATIENT WITH GOOD OUTCOME, AND A HEALTHY COMPARISON SUBJECT.	27
FIGURA 3 - TAXAS MÉDIAS DE PERDA DE MASSA CINZENTA EM ADOLESCENTES NORMAIS E NA ESQUIZOFRENIA	2628
FIGURA 4 – MAPEAMENTO DE DÉFICITS PRECOSES E TARDIOS NA ESQUIZOFRENIA.	29
FIGURA 5 – TAXA DE PERDA DA MATÉRIA CINZENTA: TRADUÇÃO PRÓPRIA.	28
FIGURA 6 – IMAGEM COMPARATIVA EM PLANO AXIAL DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO ENCÉFALO.....	31
FIGURA 7 – IMAGEM COMPARATIVA EM PLANO SAGITAL DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO ENCÉFALO.....	32
FIGURA 8 – NEUROIMAGEM DE RECEPTORES.	34

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	8
1.1 Justificativa.....	9
1.2 Objetivo geral.....	10
1.3 Objetivos específicos.....	10
1.4 Metodologia.....	11
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	11
2.1. Esquizofrenia.....	11
2. 1. 1 Sintomas Positivos.....	11
2. 1. 2 Sintomas Negativos.....	12
2.2 Fisiopatologia.....	15
2.2.1 Hipótese dopaminérgica.....	15
2.2.2 Hipótese Serotoninérgica.....	15
2.2.3 Hipótese Glutamatérgica.....	16
2.2.4 Outros Fatores.....	17
2.3 Comprometimento Social.....	17
3 PSICOFARMACOLOGIA.....	19
3.1 Antipsicóticos típicos.....	21
3.2 Antipsicóticos atípicos.....	21
4 COMPARATIVO E PERSPECTIVAS DA EVOLUÇÃO DOS FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS.....	23
5 AVANÇOS DA NEUROIMAGEM.....	26
6 CONCLUSÃO.....	35
7 REFERÊNCIAS.....	37

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma doença mental incapacitante, principalmente nos quadros agudos e gera uma grande carga emocional, econômica e social (Firth *et al.*, 2017).

No último século foram estabelecidas várias teorias acerca dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na esquizofrenia (Lui S *et al.*, 2016; Huang *et al.*, 2019). Mesmo com o avanço das pesquisas e descobrimento do envolvimento de outras vias como a serotoninérgica e glutamatérgica, a teoria dopaminérgica é a mais diretamente relacionada aos sintomas da esquizofrenia (Neto *et al.*, 2007; Carlsson A., 1988 *apud* Bressan *et al.*, 2001). Esse é, portanto, um transtorno psiquiátrico complexo, debilitante e de origem multifatorial (Millan, 2013; Sullivan *et al.*, 2012; Rapoport *et al.*, 2012 *apud* Millan *et al.*, 2014).

Uma doença típica de diagnóstico tardio, a esquizofrenia geralmente apresenta sinais e sintomas no final da adolescência ou no início da vida adulta (Rice DP. 1999 *apud* Bressan *et al.*, 2001). Tais sintomas são descritos como positivos, como os delírios e alucinações; e negativos, como expressão emocional diminuída, afeto embotado, pobreza de fala, além de déficits cognitivos. Ainda que haja boa resposta ao tratamento dos sintomas positivos, estima-se que aproximadamente um terço dos pacientes apresentam predominantemente os sintomas negativos proeminentes desde o início da doença, e que permeiam por toda a vida. Os sintomas negativos e o déficit cognitivo são as manifestações mais resistentes às abordagens terapêuticas (Millan *et al.*, 2014). A escolha da terapia medicamentosa é um fator importante do ponto de vista psicológico, cognitivo e funcional, pois tem influência direta no prognóstico desses sintomas nos pacientes esquizofrênicos (Veiga Oliveira e Vaz 2006).

Com os avanços na área da radiologia avalia-se a possibilidade da contribuição dos exames de imagem no acompanhamento da progressão de doenças psiquiátricas (Lui S *et al.*, 2016; Huang *et al.*, 2019). As aplicações de técnicas de exames de imagem como Ressonância Magnética funcional e Tomografia Computadorizada, auxiliam na compreensão da doença, ao evidenciar déficit anatômico e estrutural devido à perda acelerada e progressiva de massa cinzenta que ocorre no córtex cerebral (Thompson *et al.*, 2001). Esses achados podem contribuir com os estudos para terapias futuras mais eficazes mediante a melhor compreensão estrutural do curso da doença. Os atuais estudos morfométricos evidenciam atrofia volumétrica da massa cinzenta associada à esquizofrenia (Jiang *et al.*, 2018). Os exames de imagem podem ser ferramentas úteis para acompanhar a atrofia cortical cerebral, que é uma característica observada na esquizofrenia (Yamasue *et al.*, 2004).

Com relação à terapia medicamentosa, na esquizofrenia, observa-se uma melhor resposta e controle dos sintomas positivos, tratados com antipsicóticos ou neurolépticos (Millan *et al.*, 2014). O tratamento dos sintomas negativos é um grande desafio da farmacologia. Atualmente os antipsicóticos de segunda geração ou antipsicóticos atípicos tornaram-se a principal opção por apresentar maior eficácia no tratamento dos sintomas positivos e negativos da doença (Taylor *et al.*, 2018).

1.1 Justificativa

A esquizofrenia é uma doença grave e desafiadora segundo a Organização Mundial de Saúde (2000), que apresenta sintomas positivos e negativos para abordagem terapêutica. Clinicamente, no acompanhamento do prognóstico da doença, o paciente esquizofrênico pode ter seus sintomas negativos tão incapacitantes que o fazem viver em reclusão social condicionada pela enfermidade, ainda que esteja em terapia medicamentosa controlada e no período de remissão da doença. A reinserção social dos pacientes que sofrem de esquizofrenia ainda obtém pouco sucesso, muitas das vezes, devido à severidade dos sintomas negativos da doença, incapacidade funcional, além do estigma social.

Segundo Rice DP. (1999), a esquizofrenia, quando comparada a outros transtornos psiquiátricos, tem um custo muito mais elevado. Tais circunstâncias deve-se aos gastos com hospitalização, tratamentos de reabilitação e em função da limitação produtiva dos pacientes que sofrem com os sintomas da doença (Rice DP. 1999 apud Bressan *et al.*, 2001), além da consequente perda do emprego e necessidade de apoio social (Wittchen *et al.*, 2011 apud Millan *et al.*, 2014). Dos poucos pacientes que conseguem reinserção laboral após o diagnóstico de esquizofrenia, muitos apresentam ocupação em atividades aquém do potencial pré-mórbido (Bressan *et al.*, 2001).

Por se tratar de uma patologia multifatorial, o principal objetivo é potencializar a efetividade da resposta clínica às terapias farmacológicas disponíveis atualmente, principalmente no tratamento dos sintomas negativos da doença. A compreensão da fisiopatologia por meios tecnológicos de diagnóstico por imagem e avaliação do mecanismo de ação dos fármacos pode trazer futuros benefícios para o tratamento da esquizofrenia.

Os estudos e a inovação das terapias medicamentosas voltadas para a abordagem dos sintomas negativos podem contribuir para uma melhor resposta ao tratamento e melhor reinserção social dos pacientes. A maior efetividade no controle dos sintomas negativos agudos e crônicos é benéfica nos aspectos cognitivo, social, econômico, familiar e para a melhor qualidade de vida dos indivíduos portadores de esquizofrenia.

Buscando reunir e conectar informações, este trabalho apresentará uma revisão da literatura abordando aspectos fisiopatológicos e farmacológicos da esquizofrenia, com ênfase na manifestação dos sintomas negativos.

1.2 Objetivo geral

Este trabalho visa descrever, com base na literatura, a fisiopatologia da esquizofrenia, os impactos sociais da doença, a contribuição dos exames de imagem e algumas das possibilidades da terapia farmacológica no tratamento e acompanhamento de pacientes com sintomas negativos mais proeminentes.

1.3 Objetivos específicos

- (I). Apresentar as principais hipóteses para a fisiopatologia da esquizofrenia;
- (II). Analisar o impacto social dos sintomas negativos da esquizofrenia;
- (III). Apresentar a proposta da contribuição dos exames de imagem como ferramenta de apoio na avaliação da progressão da doença;
- (IV). Descrever as possibilidades dos mais novos antipsicóticos para o tratamento dos sintomas negativos.

1.4 Metodologia

O presente estudo foi realizado por meio de uma revisão sistemática de literatura, sobre a fisiopatologia da esquizofrenia, sintomas negativos, impactos sociais, avanços terapêuticos dos antipsicóticos, exames de ressonância magnética e tomografia computadorizada, a fim de avaliar as novas práticas, a melhor resposta dos sintomas negativos e a qualidade de vida de indivíduos portadores de esquizofrenia. Foram realizadas buscas em bases de dados científicos como LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, Bireme (www.bireme.com), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), MEDLINE – Literatura Internacional em Ciências da Saúde, Pubmed (www.pubmed.com.br), Portal de Periódicos CAPS/MEC. Os descritores a serem utilizados, foram: Esquizofrenia, Sintomas Negativos, Avanço Terapêutico, Antipsicóticos típicos, Antipsicóticos atípicos, psicorradiologia e neuroimagem. Critérios de inclusão: Os artigos selecionados foram analisados de acordo com o título e resumo do trabalho sem limite definido de publicação e sem restrição de idioma.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Esquizofrenia

A esquizofrenia é um distúrbio mental crônico grave que atinge aproximadamente 1% da população geral (Lewis et al., 2000; Rice DP. 1999 apud Bressan et al., 2000). E sua distribuição independe do sexo (Rowley, M. et al., 2003 apud Menegatti et al., 2004).

A manifestação da esquizofrenia pode incluir sintomas positivos, tais como delírios, alucinações, pensamento (discurso) desorganizado, comportamento motor grosseiramente desorganizado ou anormal (incluindo catatonia); e sintomas negativos, como expressão emocional diminuída ou avolia. Quanto mais precoce a ocorrência dos sintomas e diagnóstico da doença, maior a chance de o paciente apresentar pior prognóstico. (DSMV, p. 87).

Estatisticamente, quando comparados a pacientes esquizofrênicos, os parentes de primeiro grau têm o risco aumentado em 10%, e para gêmeos monozigóticos em 44% para o desenvolvimento da doença (Cardno et al., 1999; Cannon et al., 1998 apud Neto et al., 2007). Porém, apenas a carga genética isolada, não determina o desenvolvimento da esquizofrenia, que é multifatorial (Neto et al., 2007).

2. 1. 1 Sintomas Positivos

Os sintomas positivos como delírios e alucinações são as manifestações mais frequentes na esquizofrenia (Buchanan *et al.*, 2010; Huxley and Fonseca,2014; Leucht *et al.*,2013; Tandon

et al., 2013 *apud* Millan *et al.*, 2014) estão relacionados com a atividade aumentada da dopamina em receptores D2 na via meso-límbica (Kapur S. 2004 *apud* Moreira FA *et al.*, 2007).

Dentre os sintomas positivos observados, 90% dos pacientes apresentam delírios (paranóides ou não), 50% apresentam alucinações auditivas, 15% alucinações visuais e 5% alucinações táteis. Alguns outros sintomas também podem ocorrer como pensamento desordenado ou distúrbio de pensamento, agitação, desconfiança e agressividade (Falki *et al.*, 2006; Silva, 2006 *apud* Tonin, S. Fernanda. 2015).

2. 1. 2 Sintomas Negativos

A etiologia dos sintomas negativos é sugerida pela alteração de redes frontocortico-temporais, uma ruptura dos circuitos corticoestriatais, além de outras estruturas, como os córtices insular e parietal, amígdala e tálamo (Millan *et al.*, 2014). Também estão relacionados à hipoatividade dopaminérgica nas projeções do córtex pré-frontal (Andreasen *et al.*, 1982; Gilman *et al.*, 1996). Estes sintomas negativos e déficit cognitivo podem estar presentes também na fase prodrômica da doença, são mais resistentes ao tratamento e limitantes do ponto de vista social e cognitivo. Alguns estudos caracterizam os pacientes que apresentam predominantemente esses sintomas como portadores de “Síndrome Deficitária” na esquizofrenia. (Millan *et al.*, 2014). Quanto ao gênero, pacientes do sexo masculino apresentam sintomas negativos e déficit cognitivos mais proeminentes (DSMV, p. 102).

Os sintomas negativos mais expressivos na esquizofrenia são a avolia e a expressão emocional diminuída. A avolia é a diminuição do interesse nas atividades profissionais e sociais, pouca motivação e, tempo prolongado com ausência de comportamento iniciado. A expressão emocional diminuída inclui a redução da expressão facial, corporal e da entonação da fala (prosódia) para manifestação de emoções. O paciente pode também manifestar sintomas de alogia, que é apresentada por discurso diminuído, anedonia, caracterizada pela diminuição de prazer em situações de estímulo positivo ou experiência vivida, e a falta de sociabilidade manifestada pela falta de interesse em interações sociais (DSMV, p. 102).

O documento de consenso “The NIMH-MATRICES Consensus Statement on Negative Symptoms” (A declaração de consenso NIMH-MATRICES sobre sintomas negativos, tradução própria) é muito similar ao DSMV e está relaciona os sintomas negativos. Esse documento tem sido influente nos últimos anos e subdivide os sintomas em cinco principais subdomínios:

- **Afeto embotado:** expressão emocional diminuída, incluindo entonação da voz e expressão corporal.

- **Alogia:** pobreza na fala, redução da conversação espontânea.
- **Amotivação:** apatia ou falta de energia, perda do interesse ou vontade de fazer atividades diárias, esportes, trabalho, higiene pessoal e outras tarefas que exijam esforço cognitivo ou físico.
- **Adenomia:** capacidade reduzida de antecipar o prazer, de gostar da experiência, e capacidade reduzida de experimentar situações.
- **Associabilidade:** interesse reduzido, perda do interesse em grupos, retirada social, perda do interesse sexual e, de interações sociais.

Esses são os cinco subdomínios de sintomas negativos Segundo Kirkpatrick *et al.*, (2016).

As alterações cognitivas podem ser relacionadas, hipoteticamente, com a subativação do córtex pré-frontal (Agarwal *et al.*, 2010), visto que tal hipótese já foi observada em estudo utilizando Tomografia Computadorizada por emissão de pósitrons (PET) (Pettegrew JW *et al.*, 1991; Buchsbaum MS *et al.*, 1982 *apud* Arnold E. Eggers. 2013). É também frequente, a presença de sintomas depressivos em qualquer fase da esquizofrenia, seja na remissão, na fase prodrômica, aguda ou crônica (Bressan, 2000).

Os sintomas negativos e déficit cognitivo podem permanecer mesmo na ausência de outros sintomas. Tal fato contribui para a incapacidade do indivíduo e reflete o prejuízo na sua cognição social e funcional relacionada à doença (DSMV p. 102). A cognição social eficaz é fundamental para as relações interpessoais, para que o paciente tenha engajamento, possa ter e manter uma integração social normal. O prejuízo dessa função envolve circuitos neurais relacionados ao córtex, incluindo o giro temporal superior e o córtex pré-frontal. (Adolphs, 2009; Frith e Frith, 2012; Hovington e Lepage, 2012; Millan *et al.*, 2012; Rushworth *et al.*, 2013 *apud* Millan *et al.*, 2014).

Quanto à manifestação da doença, os pacientes, na maioria das vezes, apresentam maior comprometimentos dos sintomas negativos (Mari; Leitça, 2000; American Psychiatric Association 2013, *apud* Tonin, S. Fernanda. 2015) e esses têm suas particularidades e propostas distintas de tratamento. O paciente apresenta funções deficitárias e, é socialmente prejudicado devido à persistência desses sintomas (Kirkpatrick *et al.*, 2006).

Critérios de Diagnóstico: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais.

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).

B. Por período significativo de tempo desde o aparecimento da perturbação, o nível de funcionamento em uma ou mais áreas importantes 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 na adolescência, incapacidade de atingir o nível esperado de funcionamento interpessoal, acadêmico ou profissional).

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 ou residuais. Durante esses períodos prodrômicos ou residuais, os sinais da 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).

D. Transtorno esquizoafetivo e transtorno depressivo ou transtorno bipolar com características psicóticas são descartados porque 1) não ocorreram episódios depressivos maiores ou maníacos concomitantemente com os sintomas da fase ativa, ou 2) se episódios de alteração de humor ocorreram durante os sintomas da fase ativa, sua duração total foi breve em relação aos períodos ativo e residual da doença.

E. A perturbação pode ser atribuída aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento) ou a outra condição médica.

F. Se há história de transtorno do espectro autista ou de um transtorno da comunicação iniciado na infância, o diagnóstico adicional de 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).

2.2 Fisiopatologia

Pesquisas de in vivo, conjuntamente nas pesquisas pós-mortem têm contribuído muito para a melhor compreensão da doença e seus substratos biológicos evidenciando alterações mais objetivas relacionadas ao desenvolvimento e tratamento da esquizofrenia (Lui S *et al.*, 2016).

2.2.1 Hipótese dopaminérgica

Embora seja a principal hipótese das causas da Esquizofrenia (Carlsson A. 1988 *apud* Bressan *et al.*, 2001) não é suficiente para explicar todos os sintomas e alterações fisiopatológicas evidenciados na doença (Neto *et al.*, 2007). A dopamina é um agonista endógeno e, os sintomas positivos estão associados à hiperatividade dopaminérgica na área mesolímbica (Andreasen *et al.*, 1982) com uma atividade excessiva de dopamina em receptores D2 no núcleo acúmbens (Kapur S. 2004). Segundo Stone *et al.*, 2007, a hipofunção dopaminérgica no córtex pré-frontal seria uma hipótese para justificar o desenvolvimento dos sintomas negativos (*apud* Neto *et al.*, 2007).

Esta hipótese dopaminérgica na esquizofrenia também é corroborada pelo fato dos antipsicóticos terem como mecanismo de ação o antagonismo de receptores D2 de dopamina, enquanto substâncias agonistas de receptores D2 podem induzir efeitos psicóticos (Angrist, B. M. & Gershon, S. 1970 *apud* Laruelle *et al.*, 1996).

Vias Dopaminérgicas

- Via nigroestriatal: São projeções de neurônios dopaminérgicos da substância negra ao estriado dorsal.
- Via mesolímbica: São projeções de neurônios dopaminérgicos da área tegmentar ventral ao sistema límbico.
- Via mesocortical: São projeções de neurônios dopaminérgicos entre a área tegmentar ventral e o córtex pré-frontal.

Fonte: (Bridgman *et al.*, 2013 *apud* Tonin, S. Fernanda. 2015).

2.2.2 Hipótese Serotoninérgica

A serotonina é um neurotransmissor que tem grande atividade no cérebro e atua na projeção das células no núcleo dorsal da Rafe para áreas corticais. A sobrecarga de serotonina no córtex, principalmente nos lobos frontal, dorso lateral e córtex cingulado anterior, está

relacionada com a hipótese serotoninérgica da esquizofrenia (Puri *et al.*, 2002; Berger *et al.*, 2006 *apud* Arnold E. Eggers. 2013).

Pacientes que apresentam aumento nos níveis de serotonina desencadeiam sintomas psicóticos similares aos presentes em pacientes que estão em uso de LSD (Dietilamida do ácido lisérico) (Hardman. Joel G. et., al 2004). O LSD é uma substância que atua como agonista parcial por receptores serotoninérgicos causando alucinações (Iqbal e van Praag, 1995 *apud* Neto *et al.*, 2007). A teoria é reforçada pelos resultados obtidos com o uso de antipsicóticos atípicos, que têm como mecanismo de ação o antagonismo de receptores serotoninérgicos e apresentam melhor efeito nos sintomas negativos, menor efeito extrapiramidal além de ação antipsicótica (Iqbal e van Praag, 1995 *apud* Neto *et al.*, 2007). O receptor 5-HT_{2A} é o principal receptor serotoninérgico cortical e tem-se também notado que o bloqueio destes receptores por antipsicóticos atípicos retarda a evolução da doença (Puri *et al.*, 2002; Berger *et al.*, 2006 *apud* Arnold E. Eggers. 2013).

2.2.3 Hipótese Glutamatérgica

Considera-se o glutamato como o maior neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central (Bressam A. *et al.*, 2003). E, na fisiopatologia multifatorial da esquizofrenia, existe hipóteses de envolvimento de outros neuroreceptores. É o caso dos receptores glutamatérgicos tipo N-methyl-D-aspartato (NMDA). Os achados são com base na hipótese da hipofunção de receptores NMDA na esquizofrenia (Bressam A. *et al.*, 2003). A hipótese glutamatérgica é fortalecida pela descoberta do uso de PCP (medicamento anestésico dissociativo), desencadear psicoses (Luby ED et al., 1959 *apud* Bressam A. *et al.*, 2003). Lodge & Anis descobriram que o PCP bloqueia os receptores NMDA e isso induz psicose (Lodge D. e Anis NA., 1982 *apud* Bressam A. *et al.*, 2003). A alteração dos receptores NMDA também está relacionada ao surgimento dos sintomas positivos, negativos e desagregação do pensamento. Estudos indicam que o sistema glutamatérgico também pode estar relacionado com as disfunções do sistema dopaminérgico. Pois acredita-se que, a hiperresponsividade dopaminérgica da esquizofrenia, pode ser regulada por vias glutamatérgicas, já que antagonistas do receptor NMDA produzem aumento de liberação de dopamina, (Adler CM. et al., 1999 *apud* Bressam A. *et al.*, 2003) provenientes do córtex pré-frontal (Meyer-Lindenberg et al., 2002 *apud* Bressam A. *et al.*, 2003).

2.2.4 Outros Fatores

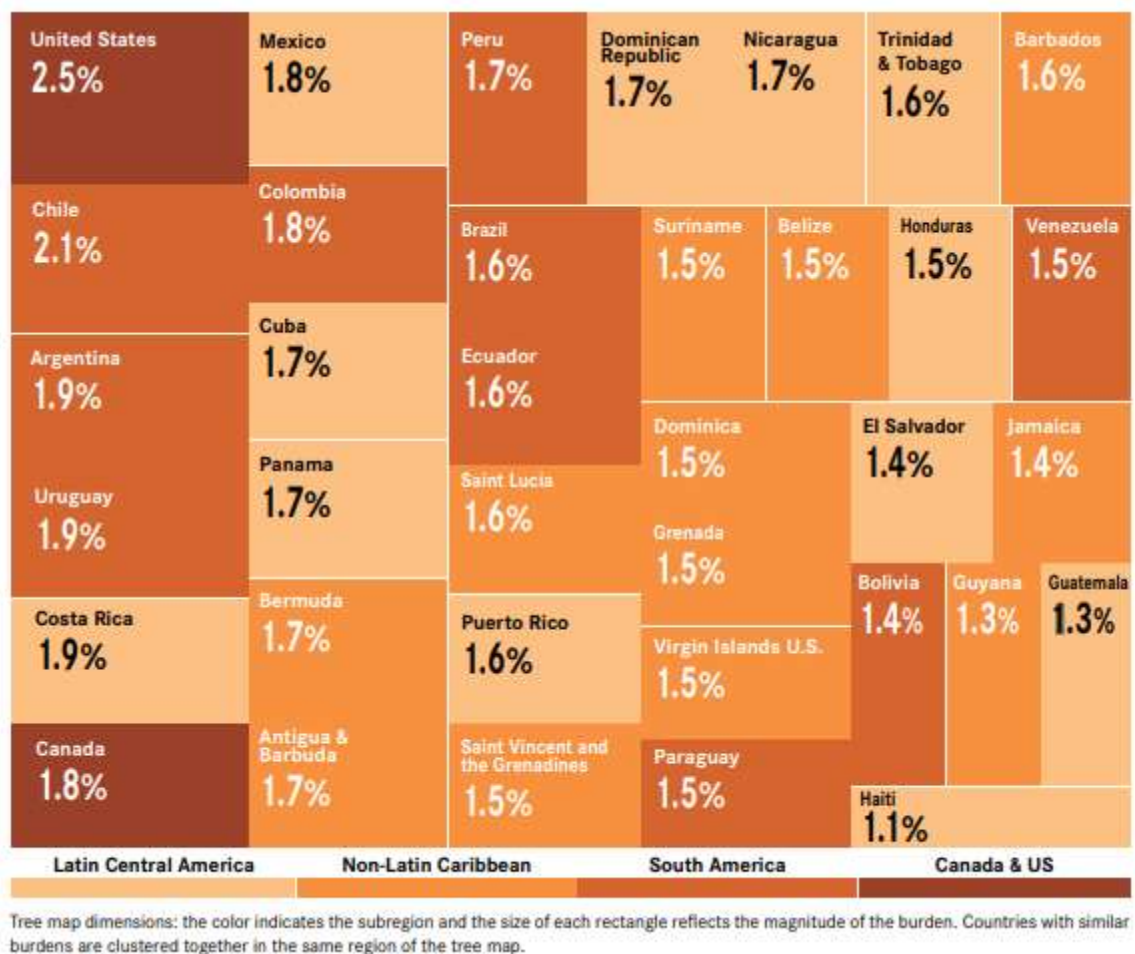
O desenvolvimento da esquizofrenia está relacionado a fatores de risco como genética, condições ambientais, etnia, complicações na gestação e no parto, problemas no pré-natal, estresse, infecções, desnutrição e outras situações (DSMV, p. 103). Estudos também relacionam o uso de *cannabis* na adolescência ao aumento do risco do desenvolvimento da doença (Verdoux *et al.*, 2005 *apud* Neto *et al.*, 2007).

2.3 Comprometimento Social

Segundo a publicação da Organização Pan-Americana da Saúde, *The Burden of Mental Disorders in the Region of the Americas*, (2018) – O ônus dos distúrbios mentais nas regiões das Américas (2018), a esquizofrenia é considerada o distúrbio mental mais incapacitante –. O percentual de incapacidade total apresentou variação entre 1,1% e 2,5% nas Américas e, a maioria dos países sul-americanos aparece acima da média de 1,6% (Figura 1). Esse resultado pode estar relacionado a vários fatores, como por exemplo:

- O aumento do percentual de indivíduos com incapacidade relacionada à doença apresenta relação com o desenvolvimento do país.
- Países de baixa renda têm maior índice de mortalidade prematura e dificuldade de detecção de casos quando comparado a países de maior renda, o que conseqüentemente interfere no percentual de incapacidade.

Figura 1 – Mapa percentual de incapacidade total relacionada à Esquizofrenia nas Américas¹



Fonte: ¹

Pacientes com pior quadro clínico e sintomas, conseqüentemente têm comprometimentos mais severos do funcionamento cognitivo e social Staal *et al.*, (2001). Para Green *et al.*, (2012); Meyer-Lindenberg *et al.*, (2011); Millan *et al.*, (2012) não houve muita intervenção para melhorar a cognição social comprometida, que ainda é refratária à medicação, na esquizofrenia (*apud* Millan *et al.*, 2014). O que pode, conseqüentemente, agravar os sintomas negativos. Brüne, 2005; Foussias *et al.*, 2014; Green *et al.*, 2008, 2012; Hoe *et al.*, 2012; Millan *et al.*, 2012 (*apud* Millan *et al.*, 2014).

Um estudo realizado para analisar os aspectos cognitivos de pacientes em uso do antipsicótico típico *Haloperidol* e do antipsicótico atípico *Clozapina*, inferiu que pacientes em

1 - Dimensões do mapa de árvore: a cor indica a sub-região e o tamanho de cada retângulo reflete a magnitude da carga. Os países com cargas semelhantes estão agrupados na mesma região do mapa das árvores: Tradução própria

uso de *Haloperidol* apresentavam baixa capacidade de produção, desempenho e adaptação à tarefa, além de não demonstrar capacidade para tolerar frustrações, o que pode justificar a avolição. Já pacientes em uso de *Clozapina* demonstraram ter adequada capacidade de produção, desempenho e adaptação à tarefa, além de certa capacidade de tolerância para situações de frustrações e potencial para desenvolver alguma capacidade de iniciativa. Esses resultados sugerem que o prognóstico dos aspectos cognitivos pode estar diretamente relacionado com a escolha da terapia medicamentosa no tratamento dos pacientes esquizofrênicos (Veiga Oliveira e Vaz 2006).

Os antipsicóticos atípicos podem contribuir para a melhor qualidade de vida dos pacientes esquizofrênicos (Irismar R Oliveira., 2000).

3 PSICOFARMACOLOGIA

Nos últimos anos, tivemos avanços na prática clínica farmacológica (Macedo et al., 2018). Os fármacos utilizados para o tratamento da esquizofrenia são denominados antipsicóticos. São classificados em típicos, ou de primeira geração e atípicos, ou de segunda geração (King C et al., 2002; López-Muñoz F et al., 2005, apud Moreira FA et al., 2007).

A clorpromazina foi o primeiro antipsicótico típico utilizado na prática clínica descoberto na década de 1950. Em 1958, Janssen desenvolveu o Haloperidol, um agente antipsicótico típico de alta potência. Após a descoberta dos antipsicóticos típicos, John Kane, no final da década de 80, descobriu o mecanismo de ação da Clozapina que tornou-se um protótipo dos antipsicóticos atípicos e conduziu as pesquisas dos antipsicóticos para uma nova percepção (Lehmann HE et al., 1997 apud JB de Macedo et al., 2018).

O mecanismo de ação desses fármacos baseia-se na sua afinidade por receptores de dopamina (Moreira FA *et al.*, 2007). Os antipsicóticos também podem apresentar afinidade por outros receptores como histamínicos, α -adrenérgicos e serotoninérgicos (Peroutka SJ *et al.*, 1980 *apud* Moreira FA *et al.*, 2007). Contudo, embora o antagonismo de receptores D2 não seja o único mecanismo de ação responsável pela resposta clínica, é o principal (Bressan *et al.*, 2001). Quanto à afinidade dos antipsicóticos para ocupação de receptores D2, pode-se dizer que o limiar para o efeito terapêutico antipsicótico é de aproximadamente 65% de ligação, e que para o efeito adverso extrapiramidal é de 80% (Moreira FA *et al.*, 2007). A relação desses fármacos para o efeito terapêutico mediante o antagonismo de receptores D2 é inquestionável, visto que é necessário níveis de ocupação superior a 65% desses para se obter a resposta clínica

no tratamento da esquizofrenia. Essa observação se deu mediante estudos de imagem (Farde L, *et al.*, 1992 e Nordstrom AL, *et al.*, 1998 *apud* Bressan *et al.*, 2001).

Para os antipsicóticos típicos, observou-se que os níveis de ocupação de receptores D2 no estriado foi mais que 80%, enquanto para os antipsicóticos atípicos, aproximadamente 65% dos receptores são ocupados. Isso pode explicar a maior ocorrência de efeito extrapiramidal do antagonismo de receptores D2 nos pacientes em tratamento com antipsicóticos típicos (Farde *et al.* 1988; Farde *et al.* 1992 *apud* Moreira FA *et al.*, 2007).

Os efeitos colaterais e terapêuticos dos antipsicóticos estão diretamente relacionados às vias de atuação do sistema dopaminérgico no encéfalo. Estes se dão devido à afinidade desses fármacos pelos receptores dopaminérgicos e sua ação antagonista nessas vias. Os receptores de dopamina D1 e D5 são receptores excitatórios e os receptores D2, D3 e D4, são inibitórios (Moreira FA *et al.*, 2007).

A região do estriado é responsável pelo controle da atividade motora fina (Wilson, J. M.*et al.*, 2003 *apud* Menegatti *et al.*, 2004). E, a maior afinidade no antagonismo de receptores D2 na via nigroestriatal induz ao aparecimento de “efeitos extrapiramidais” alterações motoras, bradicinesia e acatisia, “síndrome Parkinsoniana” e discinesia tardia. Esses sintomas Parkinsonianos ocorrem em função da hipoatividade dopaminérgica na região nigroestriatal devido ao bloqueio de receptores D2 pós-sinápticos pelos antipsicóticos (Casey DE. 1994).

A hiperprolactinemia também pode ser um efeito adverso dos antipsicóticos típicos, devido ao bloqueio excessivo de receptores D2 na glândula pituitária. Outra característica importante, é que esses fármacos não apresentam efeitos sobre a melhora dos sintomas negativos (Wilson, J. M.*et al.*, 2003 *apud* Menegatti *et al.*, 2004).

Os antipsicóticos atípicos têm menor grau de afinidade para receptores D2 e dissociam-se mais facilmente desses causando menos efeito colateral (Kapur S *et al.*, 2000; Kapur S *et al.*, 2001 *apud* Moreira FA *et al.*, 2007). Além, de apresentarem baixo risco de efeitos extrapiramidais e discinesia tardia contribuindo para maior tolerabilidade e segurança clínica (Barnes *et al.*, 1998 *apud* Meltzer and Massey., 2011).

A classificação dos antipsicóticos em típicos ou atípicos se dá, principalmente, em função de seus efeitos colaterais extrapiramidais apresentados. Os antipsicóticos atípicos possuem uma grande diferença na dose necessária para induzir efeito antipsicótico e extrapiramidal (Strange PG., 2001 *apud* Moreira FA *et al.*, 2007).

Uma hipótese farmacológica de Meltzer quanto ao mecanismo de ação dos fármacos típicos e atípicos, relaciona à afinidade dos antipsicóticos aos receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos. Em média, os antipsicóticos típicos e atípicos apresentavam grau de semelhança na afinidade dos receptores 5HT₂, e quanto aos receptores D₂, os antipsicóticos atípicos apresentavam menor grau de afinidade quando comparados aos antipsicóticos típicos. Tal fator, também é uma diferenciação da classe dos antipsicóticos (Meltzer HY *et al.*, 1989; Meltzer HY *et al.*, 2003 *apud* Moreira FA *et al.*, 2007).

3.1 Antipsicóticos típicos

Os antipsicóticos típicos têm como mecanismo de ação a maior afinidade pelos receptores D₂ em relação ao receptor D₄, no qual é responsável pelo efeito terapêutico antipsicótico do fármaco no tratamento dos sintomas positivos da esquizofrenia, e também responsável pela alta propensão de desenvolvimento de síndrome extrapiramidal, que é a principal característica de efeitos adversos dos antipsicóticos típicos. (Wilson, J. M. *et al.*, 2003 *apud* Menegatti *et al.*, 2004).

Alguns dos antipsicóticos típicos são: a clorpromazina, haloperidol e sulpirida (Menegatti *et al.*, 2004), sendo que o Haloperidol é um dos antipsicóticos mais utilizados no tratamento da esquizofrenia (Veiga Oliveira e Vaz 2006).

3.2 Antipsicóticos atípicos

A Clozapina, primeiro antipsicótico atípico, destacou-se por apresentar um comportamento diferente quando comparada aos antipsicóticos típicos. Tal fato despertou interesse por mais pesquisas para compreensão e desenvolvimento dos antipsicóticos atípicos (Moreira FA *et al.*, 2007). No mecanismo de ação, a clozapina apresenta maior afinidade pelo receptor D₄ quando comparado ao receptor D₂ e assim, possui menor tendência de induzir efeito extrapiramidal. Esse medicamento mostrou-se efetivo no tratamento dos sintomas positivos e, parcialmente, sobre os sintomas negativos, e na deficiência cognitiva dos esquizofrênicos (Wilson, J. M. *et al.*, 2003 *apud* Menegatti *et al.*, 2004). Sua eficácia clínica é possível com baixíssima ocupação de receptores dopaminérgicos, < 60% (Farde L *et al.*, 1992; Pilowsky LS. *et al.*, 1992 *apud* Bressan *et al.*, 2003). Um efeito adverso específico da clozapina é o risco de agranulocitose (Hippius H., 1989) e, por esse motivo, sua indicação deve ser cautelosa e utilizada somente em casos de pacientes refratários a outros antipsicóticos. O risco de neutropenia ou agranulocitose é alto e o acompanhamento com exame, hemograma, deve ser realizado rigorosamente (Irismar R Oliveira, 2000).

Outras características dos antipsicóticos atípicos são:

- O antagonismo de receptores 5HT2 é o principal mecanismo de ação dos fármacos antipsicóticos atípicos e o antagonismo de 5HT7 e 5HT6 podem contribuir para o efeito benéfico desses antipsicóticos nos sintomas cognitivos (Meltzer and Massey, 2011).
- Possuem menor grau de afinidade para receptores D2, os antipsicóticos atípicos dissociam-se mais facilmente desses causando menos efeito colateral. Essa descoberta pode explicar o resultado de melhor atuação no tratamento dos sintomas negativos e menor ocorrência de efeitos extrapiramidais (Kapur S *et al.*, 2000; Kapur S *et al.*, 2001 *apud* Moreira FA *et al.*, 2007).
- Atuam nos receptores de dopamina no núcleo acúmbens na via mesolímbica controlando os sintomas positivos (Strange PG., 2001 *apud* Moreira FA *et al.*, 2007).
- No estriado, na via nigroestriatal, como a liberação de dopamina já é naturalmente aumentada, essa alta concentração sináptica deslocaria, ou seja, faria com que o antipsicótico dissociasse do receptor dopaminérgico e então, a dopamina se ligaria ao receptor D2 exercendo a função dopaminérgica e atenuando os sintomas extrapiramidais da esquizofrenia (Fard L. *et al.*, 1992 *apud* Moreira FA *et al.*, 2007).
- Possuem a característica de uma maior afinidade pelos receptores 5HT2, antagonista 5HT2, ainda que a afinidade pelos receptores D2 seja importante para a resposta antipsicótica (Meltzer HY *et al.*, 2003 *apud* Moreira FA *et al.*, 2007).
- Em doses clinicamente eficazes atuam com mecanismo de ação mediante os bloqueios de receptores de serotonina 5HT2A, estimulação direta ou indireta de receptores 5HT1A e em menor grau como antagonismo de receptores D2 (Burriss KD *et al.*, 2002 *apud* Moreira FA *et al.*, 2007).
- Podem apresentar ação sobre agonistas ou antagonistas neutros dos receptores 5HT2C e antagonismo de receptores 5HT6 ou 5HT7. Os efeitos nesses receptores contribuem para o baixo risco de apresentar efeitos extrapiramidais além de melhorar alguns efeitos cognitivos (Burriss KD *et al.*, 2002 *apud* Moreira FA *et al.*, 2007).
- Podem agir mediante a ação de agonista parcial de receptores dopaminérgico (Burriss KD *et al.*, 2002 *apud* Moreira FA *et al.*, 2007).
- Atuam com a melhora dos sintomas positivos, negativos e reduzidos efeitos extrapiramidais (Krebs M *et al.*, 2006 *apud* JB de Macedo *et al.*, 2018).

- Possuem ação serotoninérgica além do efeito dopaminérgico e se diferenciam pela atuação em diversos receptores distintos (5HT1A, 5HT2A, 5HT2C, 5HT3, 5HT6, 5HT7, D1-D4, α 1, α 2, H1, M1) (Krebs M *et al.*, 2006 *apud* JB de Macedo *et al.*, 2018).
- O antagonismo do receptor 5-HT2A combinado com o agonismo do receptor 5-HT1A pode ser benéfico no tratamento dos sintomas cognitivos da esquizofrenia. Isso pode estar relacionado à capacidade dos antipsicóticos atípicos de aumentar a liberação de dopamina no córtex através de um mecanismo agonista parcial de receptor 5-HT1A (Bantick *et al.*, 2001 *apud* Meltzer and Massey, 2011).
- Atuam como moduladores de dopamina (Meltzer *et al.*, 20019 *apud* Meltzer and Massey, 2011).
- Podem produzir outros efeitos colaterais como: galactorréia, ganho de peso, entre outros (Moreira FA *et al.*, 2007).

4 COMPARATIVO E PERSPECTIVAS DA EVOLUÇÃO DOS FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

A classe de antipsicóticos atípicos, demonstra mais segurança e resultado clínico, contudo, o alto custo ainda é um fator limitante para que o fármaco seja sempre de primeira escolha (Irismar R Oliveira, 2000).

Um antipsicótico com potencial ideal para o tratamento e controle da esquizofrenia deve atuar no tratamento dos sintomas negativos e positivos. Para isso, deveria ter como mecanismo de ação a redução da atividade dopaminérgica no núcleo acúmbens (onde o aumento da atividade dopaminérgica está relacionado aos delírios e alucinações) e, associada a esse mecanismo de ação deveria aumentar a atividade dopaminérgica no córtex pré-frontal (onde a redução da atividade dopaminérgica está relacionada aos sintomas negativos). Desse modo, o fármaco atuaria para melhora dos sintomas positivos (delírios e alucinações) e sintomas negativos (embotamento afetivo, avolia, déficits cognitivos, entre outros) (Strange, 2001; Kapur S., 2004; Kapur S., 2003 *apud* Moreira FA *et al.*, 2007).

A chance de os indivíduos apresentarem sintomas negativos e depressivos está relacionado à taxa de ocupação de receptores D2 no estriado, cujo risco aumenta quando essa ocupação é maior que 78% (Bressan *et al.*, 2000 *apud* Bressan *et al.*, 2001). Os antipsicóticos atípicos apresentam maior ocupação de receptores D2 no córtex temporal que no striatum, o

que sugere que este seja um dos motivos dos quais os antipsicóticos atípicos demonstram eficácia clínica com menor efeito extrapiramidal (Pilowsky LS, *et al.*, 1997 e Stephenson CM, *et al.*, 2000 *apud* Bressan *et al.*, 2001).

A característica de seletividade por receptores D2 nas regiões límbicas presente nos antipsicóticos atípicos está relacionada com a menor chance de o paciente apresentar sintomas depressivos quando comparado ao uso dos antipsicóticos típicos. Isso é devido à resposta clínica desses antipsicóticos normalmente ocorrer com ocupação de receptores D2 inferiores a 75% (menor afinidade) em doses habituais do fármaco (Bressan *et al.*, 2000) e pela alta afinidade dos antipsicóticos atípicos pelos receptores 5HT2 (Shirakawa I. .0 1992 *apud* Bressan, 2000).

Os mais novos antipsicóticos atípicos utilizados para prática clínica aprovados pela FDA (Food and Drug Administration - Administração de Alimentos e Medicamentos, tradução própria) entre 1997-2017 são a quetiapina, o aripiprazol, a cariprazina, a lurasidona, a ziprasidona e o brexpiprazol (JB de Macedo *et al.*, 2018).

Será discutido um pouco mais neste trabalho, alguns dos novos antipsicóticos atípicos mencionados:

- **Antipsicótico atípico Olanzapina:** Atua com afinidade pelos receptores D1 e D4, pelos receptores serotoninérgicos 5HT2, 5HT3 e 5HT6 além de receptores muscarínicos 1 e, adrenérgicos alfa 1 e histamínicos H1. Esse fármaco atua nos sintomas positivos e negativos. Como os demais atípicos, a Olanzapina tem baixa incidência de efeitos extrapiramidais nas doses clínicas (Beasley CM *et al.*, 1996 *apud* Oliveira IR., 2000).
- **Antipsicótico atípico Quetiapina:** Atua como antagonista de receptores 5-HT1A, 5-HT2, D1 e D2 com baixa a moderada afinidade. Sua afinidade é maior ao receptor 5HT2 quando comparado ao receptor D2 (Goldstein JM., 1999 *apud* Oliveira IR., 2000). A eficácia clínica é possível com baixíssima ocupação de receptores dopaminérgicos, < 60% (Farde L *et al.*, 1992; Pilowsky LS. *et al.*, 1992 *apud* Bressan *et al.*, 2003). Também mostrou alguma eficácia no tratamento dos sintomas negativos além dos sintomas positivos, menos efeitos extrapiramidais e não foi observado sintomas de hiperprolactinemia no estudo realizado (Peuskens J *et al.*, 1997 *apud* Oliveira IR., 2000).
- **Antipsicótico atípico Aripiprazol:** O Aripiprazol, é um fármaco com mecanismo de ação de agonista parcial de receptor 5-HT1A, antagonista 5-HT2A, e agonista parcial de receptores dopaminérgicos D2 (Krebs M *et al.*, 2006 *apud* JB de Macedo *et al.*, 2018). Isso significa que, seu mecanismo de ação é condicionado ao meio, ou seja, na presença de grande concentração de dopamina, que é um agonista pleno, o Aripiprazol

atua de forma semelhante ao antagonista, se liga ao receptor e o ativa de maneira menos intensa. Na ausência de agonista pleno (neurotransmissor dopamina que induz efeito máximo na via), o Aripiprazol atua como agonista parcial (induz efeito reduzido na via) ativando o receptor dopaminérgico de forma discreta (Moreira FA *et al.*, 2007).

- Para Ohlsen (RI *et al.*, 2005), essa atuação permite que no núcleo acúmbens na via meso-límbica o agonista parcial ocupa os receptores D2 com ação “similar” ao antagonismo controlando os sintomas positivos. E, diferente dos antipsicóticos antagonistas de D2, no estriado, na via nigroestriatal o Aripiprazol atua como agonista parcial, preserva a função do sistema extrapiramidal e pode ativar os receptores do córtex pré-frontal quando a liberação de dopamina nessa região estiver diminuída, o que faz com que o fármaco também tenha ação sobre os sintomas negativos da esquizofrenia (*apud* Moreira FA *et al.*, 2007). No entanto, esse perfil atípico do Aripiprazol atua, curiosamente, com a ocupação de quase 100 % de receptores D2 em doses terapêuticas (Gründer G *et al.*, 2003 *apud* Moreira FA *et al.*, 2007) e como é uma agonista parcial de D2, o percentual de ocupação não tem a mesma relação com os efeitos extrapiramidais dos outros fármacos (Moreira FA *et al.*, 2007).
- **Antipsicótico atípico Lurasidona:** Pesquisas constataam a eficácia comprovada da lurasidona para o tratamento da esquizofrenia (Loebel *et al.*, 2013; Meltzer *et al.*, 2011; Nakamura *et al.*, 2009; Nasrallah *et al.*, 2013; Ogasa *et al.*, 2013). A Lurasidona é um novo antipsicótico utilizado em monoterapia ou em terapia combinada com lítio ou valproato. Atua como um potente antagonista de receptores de serotonina 5-HT₇ e agonista parcial de 5-HT₁ podem estar associados com a melhora dos sintomas cognitivos e antidepressivos (Ishibashi *et al.*, 2010). Estudos mostram que a lurasidona atua como antagonista dos receptores D2 e 5-HT₇ e apresentam efeitos antidepressivos em uso da terapia combinada ou isolada e a melhora dos sintomas foi observada em estudos com camundongos (Cates *et al.*, 2013).

A resposta no tratamento de sintomas psicóticos foi similar à de outros fármacos, entretanto, o lurasidona possui uma melhora significativa para tratamento de depressão e ansiedade (Ishibashi *et al.*, 2010), baixos efeitos extrapiramidais (Ishibashi *et al.*, 2010; Loebel *et al.*, 2016) e, não acarretou alterações metabólicas, alterações de peso ou alterações de eletrocardiograma significativas (Nakamura *et al.*, 2009 ; Meltzer *et al.*, 2011 ; Ogasa *et al.*, 2013 ; Loebel *et al.*, 2013 *apud* Preskorn *et al.*, 2013). O Lurasidona demonstrou também a melhor resposta quando comparada com quetiapina nos domínios cognitivos como velocidade de processamento, aprendizagem, memória de trabalho, raciocínio / resolução de problemas e cognição social (Harvey *et al.*, 2015 *apud* F. Corponi, *et al.*, 2019). Com os avanços terapêuticos, a Lurasidona demonstrou eficácia em vários estudos para o tratamento da esquizofrenia reduzindo os sintomas negativos e positivos (Nakamura *et al.*, 2009 ; Meltzer *et al.*, 2011; Ogasa *et al.*, 2013 ; Loebel *et al.*, 2013 *apud* Preskorn *et al.*, 2013).

5 AVANÇOS DA NEUROIMAGEM

A psicorradiologia é uma área crescente na radiologia e descreve a relação entre a psiquiatria e a radiologia. Está também muito associada à neurorradiologia e à neurologia (Lui S *et al.*, 2016). O termo psicorradiologia aponta um subgrupo de estudos na área da radiologia psiquiátrica e visa promover o exercício da medicina psiquiátrica de forma mais objetiva e precisa. Tal objetivo é também baseado na Research Domain Criteria (RDoC) (Critérios de Domínio de Pesquisa, tradução própria) pelo National Institute of Mental Health (NIMH) (Instituto Nacional de Saúde Mental, tradução própria) dos EUA (Huang *et al.*, 2019).

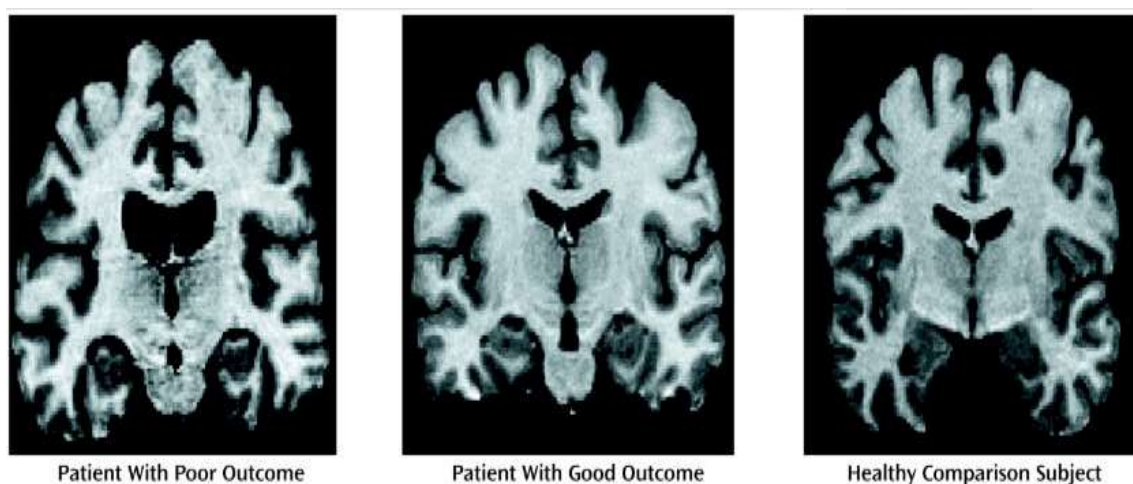
Muitos estudos com análise de ressonância magnética (RM) estrutural e funcional, tomografia computadorizada (TC) por emissão de prótons e por emissão de fóton único identificaram alterações cerebrais nos indivíduos que sofrem de transtornos psiquiátricos. A utilização de exames de imagem pode contribuir para a prática clínica e acompanhamento das doenças mentais. As doenças psiquiátricas são difíceis de mensurar de forma objetiva e quantitativa. Ainda que os pesquisadores possam realizar experimentos laboratoriais, reproduzir o complexo comportamento humano em modelos animais torna o estudo, em algumas situações, limitado (Lui S *et al.*, 2016).

Muitos estudos de imagem evidenciaram alterações cerebrais anatômicas e funcionais após uso de medicamentos antipsicóticos, que podem ser mensuradas e relacionadas com o quadro clínico do paciente (Lui S *et al.*, 2016). Por isso, o avanço de métodos de diagnóstico

para doenças psiquiátricas utilizando técnicas de ressonância magnética como a morfometria por RM, imagens de tensores de difusão, ressonância magnética funcional, podem fornecer evidências tangíveis de funções neurobiológicas para auxiliar no acompanhamento das doenças psiquiátricas (Agarwal *et al.*, 2010).

Em 1976 Johnstone, (1976), no estudo com pacientes institucionalizados de longa permanência comparados com controle e avaliados com tomografia computadorizada, observou-se pela primeira vez o aumento ventricular em pacientes esquizofrênicos crônicos e sua relação com o maior comprometimento cognitivo e pior desfecho clínico (Johnstone *et al.*, 1976). O aumento ventricular no paciente esquizofrênico é uma alteração observada em vários estudos (Staal *et.al*, 2001).

Figure 2 – Coronal Sections of the Brains of a Patient With Schizophrenia With Poor Outcome, a Patient With Good Outcome, and a Healthy Comparison Subject.²

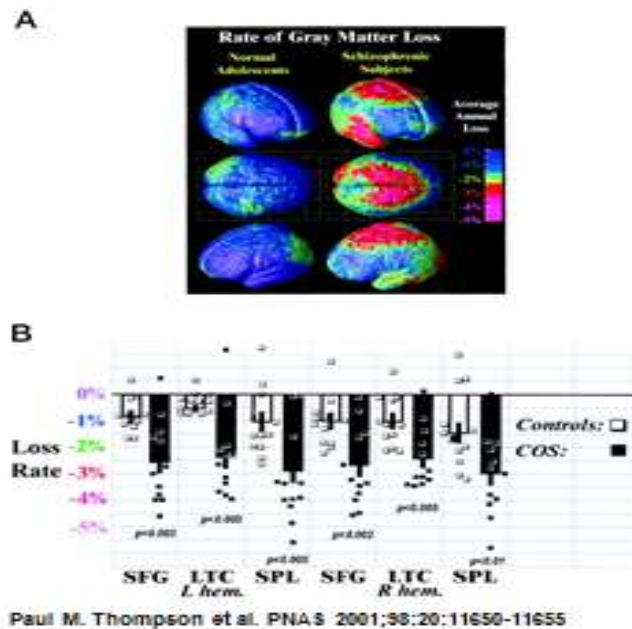


Fonte da Figura: Staal *et.al*, 2001

² . Seções coronais do cérebro de um paciente com esquizofrenia com mal resultado, um paciente com bom resultado e um sujeito de comparação saudável: Tradução própria.

Figura 3 - Taxas médias de perda de massa cinzenta em adolescentes normais e na esquizofrenia: Tradução própria.

Average rates of gray matter loss in normal adolescents and in schizophrenia.

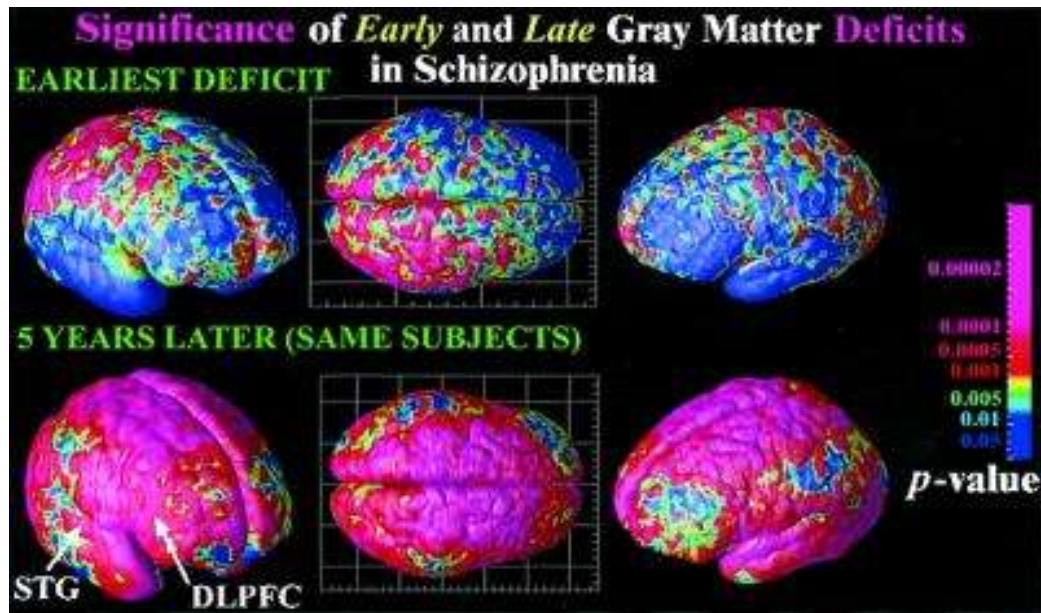


Fonte da figura: Thompson et al., 2001

Na figura 3 podemos observar a taxa média de perda anual de substância cinzenta no córtex de adolescentes normais e adolescentes com esquizofrenia. Mapas tridimensionais de alterações cerebrais apresentam perdas graves de até 5% ao ano nos córtices parietal, motor e temporal, já os córtices frontais inferiores permanecem estáveis de 0-1%. O adolescente normal também apresenta perda, porém em ritmo muito menor (Thompson *et al.*, 2001).

Os déficits anatômicos e funcionais foram observados em pacientes logo no início da doença (Pohl e Sabuncu 2009; Castellani *et al.*, 2012 *apud* Ren *et al.*, 2013). Nas pesquisas de adolescentes esquizofrênicos, a avaliação de neuroimagem por ressonância magnética funcional verificou que a perda de massa cinzenta e no córtex pré-frontal dorsolateral estão entre as mais sérias e iniciam no final da adolescência após, o surgimento dos sintomas (Figura 4). Tal déficit do córtex é dinâmico, acelerado e crescente. O estudo foi realizado com 12 adolescentes controles e 12 adolescentes esquizofrênicos acompanhados por 5 anos (Thompson *et al.*, 2001).

Figura 4 – Mapeamento de déficits precoces e tardios na esquizofrenia: Tradução própria.

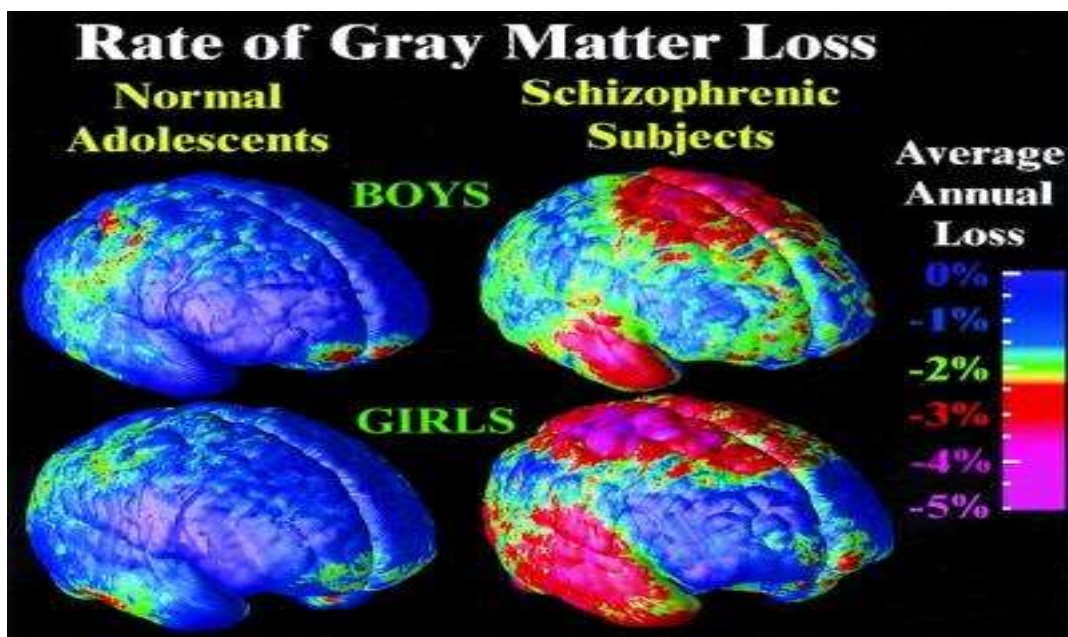


Fonte Figura: Thompson et al., 2001

Nesta figura acima, é visível o mapeamento da perda precoce (início da doença) e tardia (5 anos após primeiro registro da imagem) de massa cinzenta em indivíduos controle e pacientes esquizofrênicos. Foi observado maior perda no córtex parietal, motor e frontal. Déficit de início em região parietal, posteriormente de forma gradativa para o Giro Temporal Superior (GTS) e Córtex Pré-frontal Dorsolateral (CPF DL) (Thompson *et al.*, 2001).

De forma progressiva, o início do déficit de massa cinzenta foi nas regiões parietais do cérebro, progrediram ao longo da doença e a perda se tornou generalizada (Thompson *et al.*, 2001).

Figura 5 – Taxa de perda da matéria cinzenta: Tradução própria.



Fonte da figura: Thompson *et al.*, 2001

A perda gradual de tecido nos córtex parietal, frontal e temporal ocorre em ambos os sexos, bem como taxa e perda anual de massa cinzenta (Thompson *et al.*, 2001). Na análise do estudo observou-se que o severo déficit do córtex pré-frontal dorsolateral não estava presente no início da doença e foi observado por anos após a manifestação dos sintomas. O córtex parietal e motor apresentaram grave perda precoce (pré-puberal) de até 20% e rápida progressão com perda difusa em outras regiões corticais. A perda de tecido no córtex parietal também ocorre em jovens normais, o que difere é a velocidade da progressão que é significativamente menor. (Thompson *et al.*, 2001).

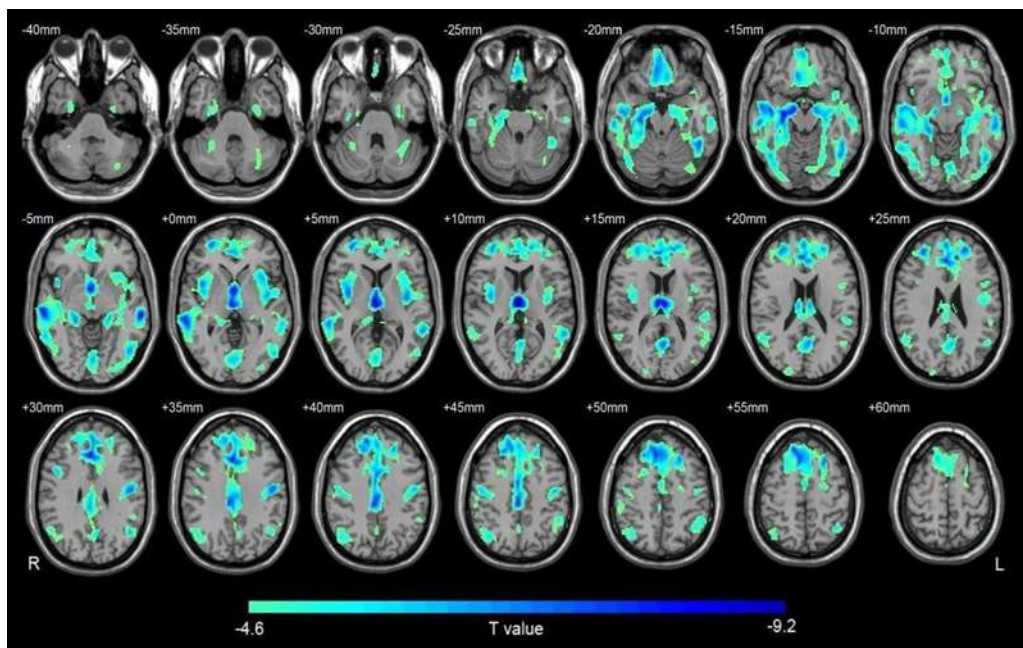
A progressão da perda severa é característica da esquizofrenia e tem maior relação com o quadro clínico de apresentação dos sintomas mais severos (Thompson *et al.*, 2001). A redução volumétrica de estruturas cerebrais sugere uma alteração sináptica pois, pode não estar relacionada com diminuição do número de neurônios, mas sim, com uma diminuição do volume neuronal e das ramificações dendríticas e axonais (Glantz *et al.*, 2006; Harrison, 1999 *apud* Neto *et al.*, 2007).

Os estudos de neuroimagem mostraram que os pacientes que tiveram menor perda global de massa cinzenta, revelaram melhor desempenho cognitivo em escala de QI. Pacientes esquizofrênicos com sintomas negativos mais severos como embotamento afetivo, avolia, apatia e comprometimento cognitivo apresentaram maior redução do volume de massa cinzenta (Ren *et al.*, 2013; van Haren NE *et al.*, 2012; Vita A *et al.*, 2012). A perda de massa cinzenta

na área do córtex frontal é fortemente relacionada à apresentação dos sintomas negativos e, está relacionada à hipótese dopaminérgica dos sintomas negativos na esquizofrenia (Melis *et al.*, 1999 *apud* Thompson *et al.*, 2001).

Pacientes com esquizofrenia crônica apresenta diminuição significativa de volume de massa cinzenta quando comparado aos pacientes com diagnóstico inicial ou pacientes normais controles, (Glahn DC *et al.*, 2008 e Ho BC *et al.*, 2011 *apud* Fengchun *et al.*, 2018). Estudos mais recentes de dados estruturais ponderados RM em T1, mostram que o tálamo é o centro primário de perda de massa cinzenta com progressão para as outras regiões do cérebro. O déficit se inicia no tálamo, passando para lobo frontal, córtex temporal, occipital e cerebelo. Nenhuma área analisada apresentou aumento de massa cinzenta. No estudo de pacientes esquizofrênicos de 0 (zero) a mais de 20 (vinte) anos da doença, observou-se que quanto maior o tempo de esquizofrenia, maior a redução morfométrica do tecido observada no tálamo, gânglios da base, lobo frontal, ínsula, giro pré e pós-central, giro temporal bilateral, córtex occipital e cerebelo (Jiang *et al.*, 2018). Vide - Figura 6

Figura 6 – Imagem comparativa em plano axial de Ressonância Magnética do encéfalo.³



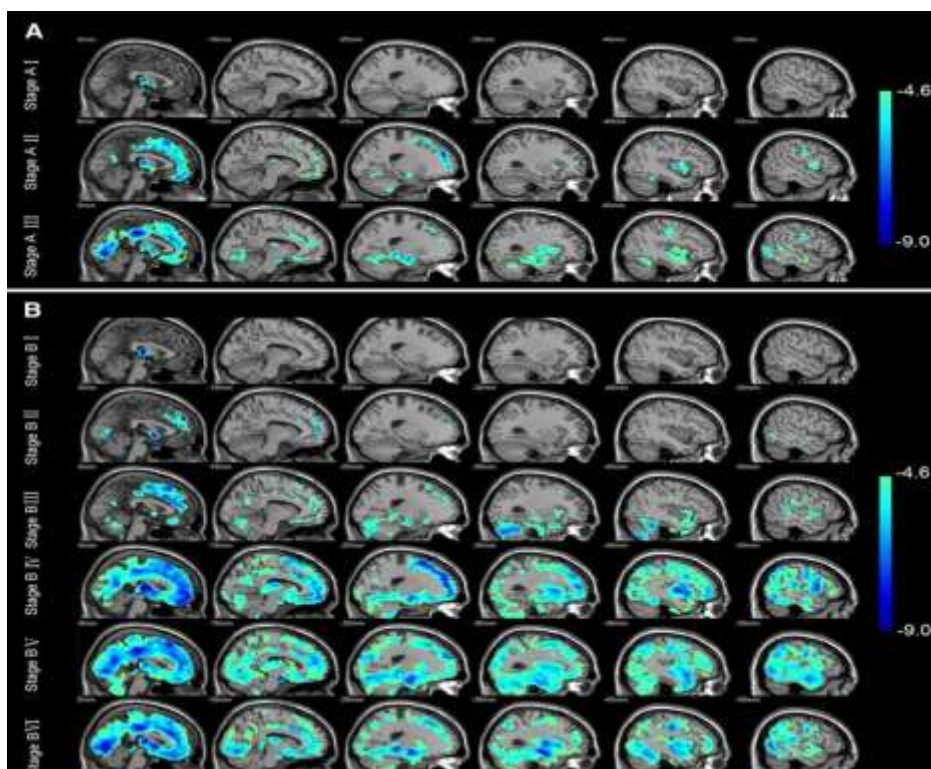
Fonte da figura: Jiang *et al.*, 2018

³ Figure 6: MR images show reduced gray matter volume in patients with schizophrenia. Reduced gray matter volume (blue) images are overlaid on an axial template, with coordinate planes in white. Color bar represents t values from two-sample t test.

Figura 6: As imagens de RM mostram um volume reduzido de substância cinzenta em pacientes com esquizofrenia. As imagens reduzidas de volume de massa cinzenta (azul) são sobrepostas em um modelo axial, com planos de coordenadas em branco. A barra de cores representa os valores t do teste t de duas amostras. Tradução própria.

A imagem é comparativa em plano axial de Ressonância Magnética do encéfalo de indivíduo saudável do controle com o portador de esquizofrenia. A imagem sobreposta evidencia em escala de cores (verde a azul) as regiões em que a perda de massa cinzenta foi mais representada nos pacientes esquizofrênicos (Jiang *et al.*, 2018).

Figura 7 – Imagem comparativa em plano sagital de Ressonância Magnética do encéfalo.



Fonte da figura: Jiang *et al.*, 2018

Na figura 7 temos uma imagem comparativa em plano sagital de Ressonância Magnética do encéfalo de indivíduo saudável do controle com o portador de esquizofrenia. A imagem sobreposta evidencia em escala de cores (verde a azul) as regiões em que a perda de massa cinzenta foi mais representada nos pacientes esquizofrênicos. Quanto maior o tempo de doença, mais significativo é o déficit e maior a área acometida.

Estágio em anos de doença conforme divisão para o estudo. Estágio Grupos: AI de 0-10 anos; estágio AII , 11-20 anos; estágio AIII,> 20 anos. Estágio Subgrupos BI , 0-5 anos; BII , 5-10 anos; BIII , 10-15 anos; BIV , 15-20 anos; BV , 20-25 anos; IVB ,> 25 anos. (Jiang *et al.*, 2018).

A análise de testes realizados sugere que o tálamo pode ser o centro direcional, visto que é o primeiro a apresentar alterações morfométricas. Progressivamente são afetadas áreas do lobo frontal, que recebe influência do tálamo e projeta para outras áreas: córtex cingulado,

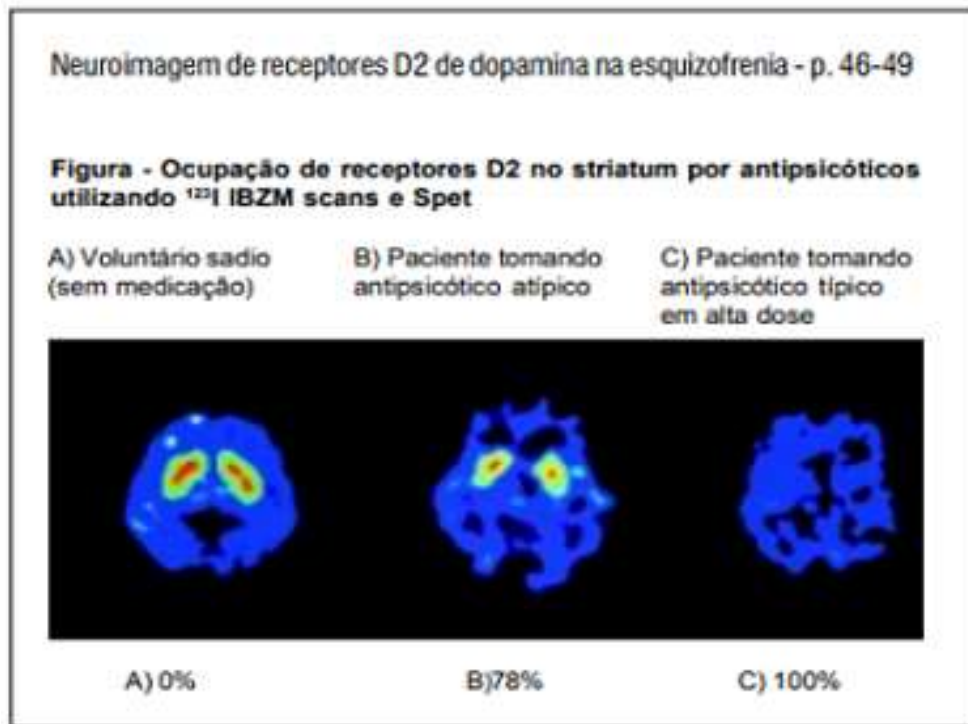
ínsula, giro pré e pós-central, junção temporal-parietal, giro temporal, hipocampo, fusiforme e cerebelo. Os resultados revelam uma relação causal importante de atrofia entre o tálamo e lobo frontal e outras regiões (Andreasen NC *et al.*, 2011; van Haren NE *et al.*, 2008 *apud* Jiang *et al.*, 2018).

O tálamo é uma estrutura de extrema importância no processo de entendimento da esquizofrenia, pois está envolvido no fluxo bidirecional de sinais neuronais de várias áreas corticais e subcorticais. O tálamo está envolvido no processo de cognição e emoção, que são claramente afetados em indivíduos esquizofrênicos, e seu funcionamento tem uma possível relação na esquizofrenia observada nos estudos atuais de neuroimagem (Pergola *et al.*, 2015 *apud* Jiang *et al.*, 2018). Contudo, ainda temos incertezas quanto ao mecanismo fisiopatológico de progressão da esquizofrenia, devendo as interpretações de neuroimagem serem feitas com cautela quando tratamos de relações causais. É preciso realizar mais estudos longitudinais para reforçar e esclarecer os achados atuais (Jiang *et al.*, 2018).

Outra possibilidade de exames de imagem é a Tomografia Computadorizada (TC) por emissão de fóton único (SPET) e de pósitrons (PET). É um método que permite, por meio de específicos elementos radioativos, a análise de diferentes sistemas de neurotransmissão. Esta técnica é utilizada para estudar os neurônios pré e pós-sinápticos, a neurotransmissão, a neuroquímica e outras funções cerebrais (Costa *et al.*, 2001). Tem sido muito utilizada na esquizofrenia por ter maior sensibilidade na detecção de alterações metabólicas (Lui S *et al.*, 2016).

Utilizando as técnicas de PET e SPECT para avaliar as funções cerebrais, observou-se que pacientes esquizofrênicos tiveram diminuição no metabolismo cerebral em porções do córtex pré-frontal quando comparados a indivíduos saudáveis (Weinberger *et al.*, 1986 *apud* Neto *et al.*, 2007). A imagem também foi utilizada para comparar a resposta aos fármacos antagonistas de receptores D2, durante o tratamento de esquizofrênicos, observou-se o percentual de receptores disponíveis ligantes ao radiotraçador. Assim, o exame de imagem contribui para analisar a ação dos fármacos *in vivo*, o que é de grande importância para compreender o mecanismo de ação dos antipsicóticos (Carlsson A. 1988 *apud* Bressan *et al.*, 2001).

Figura 8 – Neuroimagem de receptores.



Fonte da Imagem: Carlsson A. 1988

O uso de exames de imagem tem grande potencial para avaliar alterações estruturais e funcionais em transtorno psiquiátrico e esse potencial foi demonstrado em centenas de estudos (Suo *et al.*, 2018 *apud* Huang *et al.*, 2019).

6 CONCLUSÃO

Na esquizofrenia, os sintomas negativos também apresentam significativa importância clínica e, em grande parte, ainda não tem sua necessidade de tratamento efetivamente atendida (Millan *et al.*, 2014). Os estudos elucidam cada vez mais o desenvolvimento multifatorial da doença e a dificuldade no controle desses sintomas.

Na farmacologia, os antipsicóticos típicos, ainda são amplamente utilizados para os casos mais persistentes e agudos dos sintomas positivos, e de fundamental importância tanto pela potente ação de antagonista de receptores D2 e eficácia no controle dos sintomas positivos como pelo baixo custo.

Com os avanços das pesquisas, o tratamento com antipsicótico de segunda geração tornou-se a principal opção de terapia medicamentosa para a esquizofrenia (Taylor *et al.*, 2018). Esta classe de fármaco apresenta variabilidade de efeitos colaterais, características e eficácia. E por não ser uma classe de fármaco homogênea, a escolha para o tratamento deve considerar as condições individuais dos pacientes quanto ao benefício clínico e efeitos colaterais do fármaco escolhido (Lally e MacCabe, 2015; Leucht *et al.*, 2009 *apud* Corponi *et al.*, 2019).

Nos países desenvolvidos, os antipsicóticos atípicos têm sido mais utilizados no tratamento devido ao baixo risco de efeitos extrapiramidais e discinesia tardia contribuindo para maior tolerabilidade e segurança clínica (Barnes *et al.*, 1998 *apud* Meltzer and Massey, 2011).

A escolha pela classe do atípicos é sugerida pela possível melhora nos domínios cognitivos e negativos (Hagger *et al.*, 1993; Woodward *et al.*, 2005 *apud* Meltzer and Massey, 2011). Os antipsicóticos atípicos não são a primeira escolha, quando se considera apenas o custo do tratamento (Irismar R Oliveira, 2000).

O uso dos antipsicóticos atípicos contribui para o melhor prognóstico dos sintomas negativos e déficits cognitivos nos pacientes que respondem bem ao tratamento com tal classe de fármaco. Tal fato pode contribuir para a melhorar a cognição social e reduzir os impactos gerados pelos sintomas negativos na esquizofrenia melhorando a qualidade de vida dos pacientes e familiares.

Contudo, deve ter cautela e manter observação para detecção da resposta do fármaco no ao tratamento dos sintomas e quanto aos efeitos colaterais apresentados, pois, não há antipsicóticos que não possuam efeitos colaterais inconvenientes (Abreu *et al.*, 2000 *apud* Veiga Oliveira e Vaz 2006).

A área da psicorradiologia pode contribuir para apoiar a prática clínica da psiquiátrica, embora, ainda seja necessário realizar ensaios clínicos em maior escala para replicar achados anteriores e validar medidas quantitativas e marcadores úteis para efetiva aplicação (Huang *et al.*, 2019). Pois, essa área de pesquisa ainda apresenta alguns resultados inconsistentes na literatura, e não pode ser aplicada como um método de diagnóstico diferencial isolado, portanto, deve ser relacionado com outras características clínicas da doença (Agarwal *et al.*, 2010). Entretanto, faz-se necessário o investimento em pesquisas a fim de obter resultados futuros mais consistentes do acompanhamento in vivo das alterações fisiopatológicas correlacionado ao desfecho clínico da esquizofrenia.

7 REFERÊNCIAS

- ANDRADE, S. Valéria; PEREIRA, S. M. Leani. *Influência da tecnologia assistiva no desempenho funcional e na qualidade de vida de idosos comunitários frágeis: uma revisão bibliográfica*. Ver. Bras. Geriatr. Gerontol., 2009; 12(1): 113-122.
- ANDREASEN, NC; NOPOULOS, P; MAGNOTTA, V. et al. *Alteração progressiva do cérebro na esquizofrenia: um estudo longitudinal prospectivo da esquizofrenia do primeiro episódio*. Biol Psychiatry 2011; 70 (7): 672–679.
- ARARIPE NETO, A.; BRESSAN, R.; BUSATTO FILHO, G. *Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais*. **Archives of Clinical Psychiatry**, v. 34, n. supl.2, p. 198-203, 1 jan. 2007.
- BEASLE, CM; TOLLEFSON, GD; TRAN, P. et al. *Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double blind olanzapine trial*. Neuropsychopharmacology 1996; 14:111-23.
- BRESSAN, Rodrigo A; MULLIGAN, RS; COSTA, DC; et al. *Striatal D2 blockade and depression in schizophrenia*. Biol Psychiatry 2000;47(58):129.
- BRESSAN, Rodrigo A. *A depressão na esquizofrenia*. Rev. Bras. Psiquiatr. vol.22 s.1: São Paulo, May, 2000.
- BRESSAN, Rodrigo A; BIGLIANIB, Valeria, PILOWSKYB, Lyn S. *Neuroimagem de receptores D2 de Neuroimagem de receptores D2 de dopamina na esquizofrenia*. Rev Bras Psiquiatr 2001;23(Supl I):46-9.
- BRESSAN, Rodrigo A; PILOWSKYB, Lyn S. *Glutamatergic hypothesis of schizophrenia*. Rev Bras Psiquiatr 2003;25(3):177-83.
- BROWN, CS; MARKOWITZ, JS; MOORE, TR; et al. *Atypical antipsychotics: part II: adverse effects, drug interactions, and costs*. Ann Pharmacother 1999; 33:210-7.
- BURRI, KD; MOLSKI TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T et al. *Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human D2 receptors*. J Pharmacol Exp Therap 2002; 302: 381-9.
- CASEY, DE. *Motor and mental aspects of acute extrapyramidal syndromes*. Acta Psychiatr Scand 1994; 89(suppl 380): 14-20.
- CHUA SE, CHEUNG C, CHEUNG V ET AL. *Cinza cerebral, substância branca e csf na esquizofrenia do primeiro episódio nunca medicada*. Schizophr Res 2007; 89 (1–3): 12–21.
- DALTIO, C; MARI, J; & FERRAZ, M. (2007). *Estudos fármaco-econômicos e carga da doença em esquizofrenia*. Archives of Clinical Psychiatry, 34(supl.2), 208-212. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0101-60832007000800012>>.
- DSM V, Rice DP. 1999 *apud* Bressan et al., 2000.

DURVAL, C. Costa; OLIVEIRA, J. M. AP; BRESSANC, Rodrigo A. *PET e SPECT em neurologia e psiquiatria: do básico às aplicações clínicas*. Rev Bras Psiquiatr 2001;23 (Supl D):4-5.

EL-SAYEH, H. G.; MORGANTI, C.; ADAMS, C. E. Aripiprazole for schizophrenia. Systematic review. The British journal of psychiatry, v. 189, p. 102–8, 2006.

FARD, L; NORDSTRÖM, AL, WIESEL, FA; Pauli S, Halldin C, Sedvall G. *Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine*. Relation to extrapyramidal side effects. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 538-44.

FARDE L, NORDSTROM AL; PET. *Analysis indicates atypical central dopamine receptor occupancy in clozapine-treated patients*. Br J Psychiatry Suppl 1992;30-33.

FARDE, L; FRITZ-AXEL, W; Halldin C, Sedvall G. *Central D2dopamine receptor occupancy in schizophrenia patients treated with antipsychotic drugs*. Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 716.

FENGCHUN, Wu; YUE, Zhang; YONGZHE, Yang. et al. *Structural and functional brain abnormalities in drug-naive, first-episode, and chronic patients with schizophrenia: a multimodal MRI study*. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2018;14 2889–2904.

GILMAN, S.; NEWMAN, S. W.; *Manter and Gat'z Essential of Clinical Neuroanatomy and Neurophysiology*, 9th ed., F. A. Davis Company: Filadelfia, 1996.

GOLDSTEIN, JM. *Quetiapine fumarate: a new atypical antipsychotic*. Drugs of Today, 1999; 35:193-210.

GRÜNDER, G; CARLSSON, A; WONG, DF. *Mechanism of new antipsychotic medications*. Occupancy is not just antagonism. Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 974-7. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.10.974>>

HAREN, V. NE; HULSHOFF POL HE; SCHNACK HG et al. *Perda progressiva do volume cerebral na esquizofrenia ao longo da doença: evidência de anormalidades maturacionais no início da idade adulta*. Biol Psychiatry 2008; 63 (1): 106-113.

HIPPIUS, H. *The history of clozapine*. Psychopharmacology, 99: S3-S5, 1989.

HUANG, X; GONG, Q; SWEENEY, JA. et al. *Progress in psychoradiology, the clinical application of psychiatric neuroimaging*. Br J Radiol 2019; 92: 20181000.

HUANG, X; GONG, Q; SWEENEY, JA. *Progress in psychoradiology, the clinical application of psychiatric neuroimaging*. Br J Radiol 2019; 92: 20181000.

JB de Macedo; AV Pereira; KV Perek. *Fármacos inovadores em saúde mental: uma avaliação das duas últimas décadas*. Rev Med (São Paulo). 2018 jul.ago.97(4):385-95.

JOHANN, R. V. O; VAZ, C. E. *Avaliação de aspectos cognitivos em homens portadores de esquizofrenia em tratamento com haloperidol ou clozapina*. J Bras Psiquiatr, 55(3): 202-207, 2006.

JOHNSTON, EC; CROW, TJ; FRITH, CD. et al. *Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia*. Lancet 1976;2(7992):924– 926.

JOHNSTONE, EC; CROW, TJ; FRITH, CD; et al. *Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia*. Lancet 1976;2(7992):924– 926.

KAPUR, S. *How antipsychotics become anti-“psychotic” – from dopamine to salience to psychosis*. Trends Pharmacol Sci 2004; 25: 402-6.

KAPUR, S. *Psychosis as a state of aberrant salience: A framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia*. Am J Psychiatry 2003; 160: 13-23.

KAPUR, S; SEEMAN P. *Antipsychotic agents differ in how fast they come on and off the dopamine D2 receptors*. Implications for atypical antipsychotic action. J Psychiatry Neurosci 2000; 25:161-6.

KAPUR, S; SEEMAN P. *Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis*. Am J Psychiatry 2001; 158: 360-9.

KREBS M; LEOPOLD K; HINZPETER A; SCHAEFER M. *Current schizophrenia drugs: efficacy and side effects*. Expert Opin Pharmacother. 2006;7(8):1005-16.
Disponível em: <<https://doi.org/10.1517/14656566.7.8.1005>>.

____ LEHMANN HE, Ban TA. *The history of the psychopharmacology of schizophrenia*. Can J Psychiatry. 1997;42(2):152-62. Doi.
Disponível em: < <https://doi.org/10.1177/070674379704200205>. >

LARUELLE, M. et al. - *Single Photon Emission Computed Tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects*. Proc Natl Acad Sci USA 93: 9235-9240, 1996.

LEWIS DA, LIEBERMAN, JA. *Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology*. Neuron 2000; 28:325–334.

LOEBEL, A., Silva, R., Goldman, R., Watabe, K., Cucchiaro, J., Citrome, L., Kane, J.M., 2016. *Lurasidone dose escalation in early nonresponding patients with schizophrenia: a randomized, placebo-controlled study*. J Clin Psychiatry 77, 1672–1680.

LUI S, Zhou XJ, Sweeney JA, Gong Q. *Psychoradiology: The Frontier of Neuroimaging in Psychiatry*. Radiology. 2016 nov; 281 (2): 357-372.

MANUAL DIAGNÓSTICO E ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS [recurso eletrônico]: DSM-5/American Psychiatric Association. Tradução de Maria Inês Corrêa Nascimento, et al. 5. Ed: Porto Alegre: Artmed, 2014. Disponível em: <http://www.niip.com.br/wp-content/uploads/2018/06/Manual-Diagnostico-e-Estatistico-de-Transtornos-Mentais-DSM-5-1-pdf.pdf> >

MARK, J. Millana; KEVIN, F; THOMAS, Stecklerc; et al. *Negative symptoms of schizophrenia: Clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment*. European Neuropsychopharmacology (2014) 24, 645–692.

MARK J. Millan; KAREN L. Bales. *Towards improved animal models for evaluating social cognition and its disruption in schizophrenia: The CNTRICS initiative*. Neuroscience Biobehavioral Reviews. Volume 37, Issue 9, Part B, November 2013, Pages 2166-2180.

MELIS, M., DIANA, M. & Gessa, G. L. (1999) Eur. J. Pharmacol. 366, R11–R13.

MELTZER, HY; MATSUBARA, S; LEE, JC; *Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin-2 pKi values*. J Pharmacol Exp Ther 1989; 251: 238-46.

MELTZER, HY. *Clinical studies on the mechanisms of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia*. Psychopharmacology 1989; 99: S18-S19.

MOREIRA, FA; GUIMARÃES, FS. *Mecanismos de ação dos antipsicóticos: hipóteses dopaminérgicas*. Medicina (Ribeirão Preto) 2007; 40 (1): 63-71.

NETO, A.G.A.A. et al. *Fisiopatologia da esquizofrenia: Aspectos atuais/ Revisão de literatura*. Psiquiatria Clínica. 34, supl 2; 198-203, 2007.

OHLSEN, RI; PILOWSKY, LS. *The place of partial agonism in psychiatry: recent developments*. J Psychopharmacol 2005; 19: 408-13.

OLIVEIRA, Irismar R. *Antipsicóticos atípicos: farmacologia e uso clínico*. Rev Bras Psiquiatr 2000;22(Supl I):38-40.

OMS - Organização Mundial da Saúde (2000). *The world health report 2000: Health System: improving performance*. Genebra: OMS, 2000.

PEROUTKA, SJ; SNYDER, SH. *Relationship of neuroleptic drug effects at brain dopamine, serotonin, α -adrenergic and histamine receptors to clinical potency*. Am J Psychiatry 1980; 137: 1518-22.

PEUSKENS, J; LINK, CGG. *A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia*. Acta Psychiatrica Scandinavica 1997; 96:265-73.

PILOWSKY, LS; COSTA, DC; Ell, PJ; et al. *Clozapine, single photon emission tomography, and the D2 dopamine receptor blockade hypothesis of schizophrenia*. Lancet 1992; 340:199-202.

RANG, H. P. et al. *Fármacos antipsicóticos*. In:_____. Farmacologia. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004a. cap. 37. p. 599-600.

_____. *Fármacos estimulantes do SNC e psicotomiméticos*. In:_____. Farmacologia. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004b. cap. 41. p. 673-674.

_____. *Outros mediadores periféricos: 5-hidroxitriptamina e purinas*. In: _____. Farmacologia. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004c. cap. 12. p. 209-213.

_____. *Outros transmissores e moduladores*. In: _____. Farmacologia. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004d. cap. 33. p. 544-550.

REFORMA PSQUIÁTRICA. Disponível em: <http://www.ccs.saude.gov.br/memoria%20da%20loucura/mostra/reforma.html>. Acesso em: 20 de agosto de 2017. Boletim Informativo. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/resultadodebusca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=5074545&_101_type=document&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fresultadodebusca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Dlatuda%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958. Acesso em: 19 de julho de 2019.

RICARDO, Menegatti; FRAGA, Carlos Alberto Manssour; ELIEZER, J. Barreiro; et al. *Esquizofrenia: quarenta anos da hipótese dopaminérgica sob a ótica da química medicina*. Quim. Nova, Vol. 27, No. 3, 447-455, 2004.

RODRIGO, A. Bressana; b e LYN S Pilowskyb. *Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia*. Rev Bras Psiquiatr 2003;25(3):177-83.

SEEMAN, P; LE, T; CHAU-WONG, M; et al. *Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors*. Nature 1976; 261: 717-9.

SHIRAKAWA, I. *O ajustamento social na esquizofrenia*. São Paulo: Lemos; 1992.

STRANGE, PG. *Antipsychotic drugs: Importance of dopamine receptors for mechanisms of therapeutic actions and side effects*. Pharmacol Rev 2001; 53: 119-33.

STRANGE, PG. *Antipsychotic drugs: Importance of dopamine receptors for mechanisms of therapeutic actions and side effects*. Pharmacol Rev 2001; 53: 119-33.

SUO, X; LEI, D; LI, L. et al. *Padrões Psicoradiológicos de pequenas propriedades mundiais e uma revisão sistemática de estudos de pacientes com 6 grandes transtornos psiquiátricos*. Jpn 2018; 43: 416 - 27. Doi: Disponível em: <<https://doi.org/10.1503/jpn.170214>>.

TONIN, S. Fernanda. 2015, 199 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Curitiba, 2015. Disponível em: <<http://docplayer.com.br/62395791-Universidade-federal-do-parana-fernanda-stumpf-tonin.html>>.

The Burden of Mental Disorders in the Region of the Americas, 2018. Disponível em: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49578/9789275120286_eng.pdf?sequence=10&isAllowed=y Acesso em: 18 de julho de 2019.

THOMPSON PM, VIDAL C, GIEDD JN et al. *O mapeamento das alterações cerebrais dos adolescentes revela uma onda dinâmica de perda acelerada de substância cinzenta na esquizofrenia de início muito precoce*. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98 (20): 11650-11655.

VAN HAREN NE, CAHN W, HULSHOFF POL HE, KAHN RS. *O curso das anormalidades cerebrais na esquizofrenia: podemos retardar a progressão?* J Psychopharmacol 2012; 26 (5 Suppl): 8–14.

VITA, A; DE L PERI; DESTE L, SACCHETTI E. *Perda progressiva da substância cinzenta cortical na esquizofrenia: uma meta-análise e meta-regressão de estudos longitudinais de RM*. Transl Psychiatry 2012; 2 (11): e190.

YUCHAO J; LUO, C; LI, X et al. *Progressive Reduction in Gray Matter in Patients with Schizophrenia Assessed with MR Imaging by Using Causal Network Analysis*. Original Research Neuroradiology. Vol. 287, No.2, Jan. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1148/radiol.2017171832>>.