

## Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais

Physiopathology of schizophrenia: current aspects

ARY GADELHA DE ALENCAR ARARIPE NETO<sup>1</sup>, RODRIGO AFFONSECA BRESSAN<sup>2</sup>, GERALDO BUSATTO FILHO<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Membro do Programa de Esquizofrenia (Proesq), do Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas (LiNC) e do Departamento de Psiquiatria da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

<sup>2</sup> Membro do Programa de Esquizofrenia (Proesq), do Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas (LiNC) e do Departamento de Psiquiatria da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

<sup>3</sup> Membro do Laboratório de Investigação Médica 21 (LIM21), do Departamento de Psiquiatria da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

---

### Resumo

**Contexto:** A esquizofrenia é uma das mais intrigantes doenças psiquiátricas e, talvez por isso, a mais pesquisada, com grandes avanços sobre sua fisiopatologia no último século. **Objetivo:** Revisar os principais avanços na compreensão fisiopatológica da esquizofrenia. **Método:** Revisão da literatura para cada tópico proposto a partir de artigos levantados no Medline e/ou considerados importantes a partir da experiência dos autores. **Resultados:** A hipótese dopaminérgica representa uma das primeiras teorias etiológicas e permanece até os dias atuais como uma das que apresenta evidências mais consistentes. No entanto, essa teoria falha em explicar a história natural, os prejuízos cognitivos e as alterações estruturais encontradas na esquizofrenia. A demonstração de estudos epidemiológicos de fatores de risco genéticos e ambientais, somados aos estudos neuropatológicos e de neuroimagem, sugerem um modelo interativo em que inúmeros fatores atuam conjuntamente para alterações mais globais do desenvolvimento cerebral. **Conclusão:** A compreensão fisiopatológica da esquizofrenia avançou bastante no último século, evoluindo de teorias etiológicas unicasais para modelos mais complexos que consideram a interação de inúmeros fatores genéticos e ambientais.

*Araripe Neto, A.G.A. et al. / Rev. Psiq. Clín. 34, supl 2; 198-203, 2007*

**Palavras-chave:** Esquizofrenia, fisiopatologia, hipótese dopaminérgica, hipótese glutamatérgica, neurodesenvolvimento.

---

### Abstract

**Background:** Schizophrenia is one of the most intriguing and studied psychiatric diseases and its physiopathology has advanced a lot in the last century. **Objective:** To review the most important advances in the physiopathology of schizophrenia. **Method:** Review of the literature of each proposed topic by articles searched in Medline and/or chosen accordingly the authors' experience. **Results:** The dopaminergic hypothesis was one of the first ethiological theories and until today is among the ones that presents the most consistent evidences. However, it fails to explain important features found in schizophrenia, such as the natural history, the cognitive impairments and the structural abnormalities. Evidences provided by epidemiological studies of genetic and environmental risk factors, associated with the findings of neuropathological and neuroimaging studies, suggest an interactive model with several factors acting together to create a global alteration of the brain development. **Conclusion:** The physiopathology of schizophrenia has advanced a lot in the last century, evolving from unicasal theories towards more complex models that consider the interaction among several genetic and environmental factors.

*Araripe Neto, A.G.A. et al. / Rev. Psiq. Clín. 34, supl 2; 198-203, 2007*

**Key-words:** Schizophrenia, physiopathology, dopamine hypothesis, glutamate hypothesis, neurodevelopment.

## Introdução

A esquizofrenia é uma das mais intrigantes e também estudadas condições psiquiátricas. A riqueza psicopatológica e as características clínicas, tais como o seu início na adolescência e o curso deteriorante sem grandes alterações neurológicas, despertam curiosidade e geram um número considerável de pesquisas sobre os processos neurofisiológicos envolvidos na doença. Neste artigo, traçaremos algumas considerações sobre os principais avanços na compreensão da fisiopatologia da esquizofrenia.

## Histórico

A idéia de uma alteração biológica como agente causador da esquizofrenia é tão antiga quanto a definição desta doença como entidade nosológica. Kraepelin (1996), ao sistematizar os diagnósticos psiquiátricos, agrupou a então chamada *Dementia Praecox* dentro do grupo das demências endógenas. O conceito de endogenicidade era fundamental para o sistema kraepeliniano e, embora expressasse o desconhecimento das causas reais das afecções mentais, foi de grande importância ao centrar na própria constituição do indivíduo a origem da doença. A concepção de um transtorno demencial direcionou inicialmente as pesquisas para um processo neurodegenerativo. Alzheimer foi o primeiro a conduzir estudos neuropatológicos e não observou gliose reativa, diferenciando os processos neuropatológicos envolvidos na esquizofrenia das demências senis (Bogerts, 1999).

As dificuldades metodológicas inerentes aos estudos neuropatológicos, os achados inconsistentes e o advento dos antipsicóticos na década de 1950, fizeram com que as pesquisas passassem a focar os neurotransmissores como elementos centrais na gênese da esquizofrenia. Entre as décadas de 1970 e 1990, houve um grande desenvolvimento dos grupos de pesquisa em esquizofrenia, os quais começaram a coletar dados genéticos de amostras bastante consideráveis.

Nesse período, também houve um avanço das técnicas de neuroimagem que permitem a avaliação *in vivo* de alterações neuroestruturais, neuroquímicas e funcionais, as quais foram amplamente utilizadas para investigação da esquizofrenia. Na década de 1990, os principais grupos de pesquisa focaram seus esforços em estudos de pacientes de primeiro episódio psicótico e, mais recentemente, na identificação de pacientes de alto risco para o desenvolvimento da esquizofrenia.

## Teorias de neurotransmissores

### Teoria dopaminérgica

Em 1952, Jean Delay e Pierre Deniker (*apud* Marder e van Kammen, 2004) demonstraram que a clorpromazina era efetiva para o tratamento da esquizofrenia. Na década

seguinte, Arvid Carlsson (*apud* Marder e van Kammen, 2004) demonstrou que o haloperidol e a clorpromazina aumentavam os níveis de metabólitos da dopamina em certas regiões do cérebro de ratos ricos em dopamina, embora tivessem efeitos inconsistentes em outros neurotransmissores.

A partir dessa observação, propôs-se que os antipsicóticos agiriam por intermédio do antagonismo de receptores dopaminérgicos, o que causaria um aumento compensatório nos níveis de dopamina.

As anfetaminas são utilizadas como drogas de abuso e podem induzir quadros psicóticos em indivíduos sem patologia psiquiátrica prévia e precipitar crises em pacientes com esquizofrenia (Laruelle *et al.*, 1996). Atuam por meio da inibição do transportador de dopamina e do transportador vesicular de monoaminas, levando à liberação de dopamina armazenada nos neurônios pré-sinápticos. Observou-se também que os antipsicóticos eram capazes de inibir a ativação e os movimentos esteotipados induzidos por anfetaminas em roedores.

Seeman *et al.* (1975) demonstraram haver uma relação entre a potência dos diferentes antipsicóticos e sua afinidade pelos receptores dopaminérgicos D2. Atualmente, sabemos que todos os antipsicóticos bloqueiam receptores D2, mas com diferentes graus de afinidade (Talbot e Laruelle, 2002). Há ainda uma relação entre o grau de ocupação dos receptores D2, a resposta clínica e os sintomas extrapiramidais (Kapur *et al.*, 2000).

Laruelle *et al.* (1996), num um estudo de SPECT, demonstraram um maior aumento da liberação de dopamina após administração de anfetamina em pacientes esquizofrênicos quando comparados a controles, primeira evidência *in vivo* de desregulação de neurônios dopaminérgicos na esquizofrenia.

Essas observações constituem a base da hipótese segundo a qual alterações nos níveis de dopamina seriam responsáveis pelos sintomas observados na esquizofrenia. Numa formulação mais recente, uma hipofunção dopaminérgica no córtex pré-frontal seria responsável pelos sintomas negativos e um evento primário na esquizofrenia, levando a uma hiperfunção dopaminérgica secundária no estriado, o que, por sua vez, levaria ao surgimento dos sintomas positivos (Stone *et al.*, 2007).

No entanto, a teoria dopaminérgica, vista isoladamente, é falha em explicar algumas questões, tais como: o porquê de o início dos sintomas ocorrer usualmente na adolescência e no começo da vida adulta, como se dão as alterações estruturais cerebrais e os prejuízos cognitivos e o motivo de os antipsicóticos não serem igualmente eficazes sobre sintomas negativos.

### Teoria serotoninérgica

O uso de LSD causa sintomas como desrealização, despersonalização e alucinações visuais, experiências semelhantes a alguns sintomas da esquizofrenia. Esses

efeitos se dão por intermédio do antagonismo de receptores serotoninérgicos. Essa observação, feita ainda na década de 1950, levantou a possibilidade de que um déficit de serotonina estivesse envolvido na patogênese da esquizofrenia. No entanto, as evidências em favor da teoria dopaminérgica fizeram com que essa idéia fosse colocada de lado até o final da década de 1980, quando do surgimento dos antipsicóticos atípicos. Os atípicos apresentavam ação antipsicótica com baixa capacidade de induzir sintomas extrapiramidais e uma afinidade maior por receptores serotoninérgicos do que por receptores dopaminérgicos. Acreditava-se que a ação serotoninérgica seria responsável por um melhor efeito sobre sintomas negativos e teria reações protetoras sobre a indução de sintomas extrapiramidais (Iqbal e van Praag, 1995).

Kapur e Seeman (2001) discordam dessa observação em relação à ação dos atípicos, apontando as seguintes evidências: antipsicóticos típicos, como a loxapina e a clorpromazina, mostram grau comparáveis aos atípicos de ocupação 5-HT<sub>2A</sub>; a ocupação máxima 5-HT<sub>2A</sub> é obtida com doses de atípicos que não são antipsicóticas e os atípicos só se tornam efetivos quando a ocupação de D<sub>2</sub> excede 65%, limiar que não difere do necessário para a ação do haloperidol. Dessa forma, a teoria serotoninérgica como modelo explicativo da esquizofrenia é controversa e carece de evidências mais consistentes.

### Teoria glutamatérgica

A fenciclidina é uma substância inicialmente utilizada como anestésico e que teve o uso clínico abolido após relatos que associavam o medicamento a sintomas psicóticos, ao uso abusivo (*angel dust*) e à neurotoxicidade. Atua como antagonista não-competitivo de receptor glutamatérgico tipo NMDA. A ketamina é um anestésico quimicamente relacionado, utilizado em crianças e que apresenta afinidade entre 10 e 50 vezes menor por esse receptor.

A infusão intravenosa de ketamina em indivíduos normais induz delírios, desorganização, ilusões visuais e auditivas e um estado amotivacional marcado por embotamento afetivo, isolamento e retardo psicomotor. Os sintomas psicóticos são menos frequentes em crianças do que em adultos, sugerindo uma dependência da idade semelhante para a ação dos antagonistas NMDA e o início da esquizofrenia (Bressan e Pilowski, 2003).

Estudos *post-mortem* identificaram alteração na densidade de receptores glutamatérgicos e em sua composição no córtex pré-frontal, tálamo e lobo temporal, áreas que apresentam ativação diminuída durante testes de performance em esquizofrênicos.

A administração crônica de fenciclidina reduz o *turnover* de dopamina no córtex frontal e aumenta a liberação de dopamina em regiões subcorticais, particularmente no núcleo *accumbens*. Essa e outras evidências demonstram a interligação dos sistemas glutamatérgico

e dopaminérgico, deixando claro que são conceitos complementares na compreensão da patogênese da esquizofrenia.

O glutamato tem um papel importante na migração neuronal, no desenvolvimento de neurites, na sinaptogênese e na poda neuronal por apoptose. Há uma grande diversidade de subtipos de receptores glutamatérgicos que são codificados geneticamente, mas cuja expressão pode ser alterada por fatores ambientais durante o desenvolvimento cerebral, criando um modelo de disfunção glutamatérgica para a interação de fatores de risco genéticos e ambientais observados na esquizofrenia (Goff e Coyle, 2001).

### Outros neurotransmissores

A adenosina tem ação modulatória sobre os sistemas glutamatérgico e dopaminérgico. O aumento de adenosina durante as fases iniciais do desenvolvimento cerebral tem sido relacionado a alargamento ventricular, alterações difusas de substância branca e cinzenta e redução do volume axonal. Além disso, insultos cerebrais como hipoxia, convulsões, infecções e traumas podem aumentar os níveis de adenosina. Essas evidências sugerem um modelo explicativo para a observação dos eventos obstétricos como fator de risco para a esquizofrenia. Além disso, tratamentos farmacológicos que aumentam a atividade de adenosina têm se mostrado efetivos quanto à redução de sintomas positivos em pacientes esquizofrênicos (Lara *et al.*, 2001; 2006).

Existem ainda evidências de envolvimento de outros sistemas neurotransmissores como o colinérgico (Tandon, 1999). No entanto, a demonstração de estudos epidemiológicos de fatores de risco genéticos e ambientais, somada aos achados de estudos neuropatológicos e de neuroimagem, favorece um modelo interativo em que inúmeros eventos concorrem para uma alteração não restrita apenas a sistemas neurotransmissores isolados, mas também a todo um desenvolvimento cerebral alterado. Nesse contexto, o estudo de sistemas reguladores desses diferentes processos, como o glutamatérgico e a adenosina, parece promissor como um modelo de compreensão integrativo.

### Hipótese neurodesenvolvimental

A proliferação neuronal e das células da glia, a migração celular, a diferenciação morfológica e bioquímica e a formação de sinapses dependem de complexas interações intracelulares com o ambiente celular, as quais determinam cada fase do processo de desenvolvimento cerebral. Esses eventos são definidos pela carga genética individual, mas podem ser modulados por fatores ambientais.

Uma variação genética ou um fator ambiental podem levar a uma cadeia de eventos, em que ocorrendo numa fase sensível, por sua vez, podem determinar um desenvolvimento cerebral alterado, eliciando uma estrutura

mais vulnerável ao surgimento e perpetuação da psicose e/ou de outros sintomas que compõem a esquizofrenia (Weinberger, 1995; Lewis e Levitt, 2002).

## Fatores de risco para a esquizofrenia

### Associação genética

A prevalência da esquizofrenia em diferentes populações é estimada em torno de 1%. Entre parentes de primeiro grau de um paciente esquizofrênico, o índice gira em torno de 10%. A taxa de concordância para gêmeos mono- zigóticos é de 44%, o que implica o fato de que ser gêmeo monozigótico de um paciente esquizofrênico constitui o maior fator de risco isolado para esquizofrenia (Cardno *et al.*, 1999; Cannon *et al.*, 1998).

Esses dados mostram uma correlação direta entre carga genética e risco para esquizofrenia. A herdabilidade para esquizofrenia é estimada em 0,83, uma das mais altas taxas entre todas as doenças psiquiátricas (Cannon *et al.*, 1998). No entanto, esses dados mostram concomitantemente que a carga genética, vista isoladamente, não determina o desenvolvimento da doença, favorecendo um modelo aditivo de interação entre fatores genéticos e ambientais.

### Fatores de risco precoces – Complicações obstétricas

As complicações obstétricas têm sido reportadas com certa frequência nos relatórios médicos em até 20% dos casos envolvendo pacientes esquizofrênicos (Cannon, 1997), verificando-se mais comuns nos portadores da doença do que em controles (Geddes *et al.*, 1999).

Entre indivíduos do sexo masculino que apresentaram retardo no crescimento uterino, foi relatado um risco três vezes maior de desenvolver esquizofrenia (Hultman *et al.*, 1999). Por outro lado, 97% dos indivíduos que sofreram complicações no parto não desenvolveram esquizofrenia (Buka *et al.*, 1993).

A definição de complicações obstétricas é bastante diversa, englobando eventos ocorridos durante a gravidez ou o parto, o que dificulta a interpretação desses dados. A idéia central é de que essas complicações levariam a um dano ao cérebro que predisporia ao desenvolvimento da esquizofrenia, sobretudo por meio de insultos hipóxico/isquêmicos (McDonald e Murray, 2000).

### Fatores de risco na infância

Uma maior prevalência de sintomas neurológicos leves, como alterações motoras, tem sido descrita tanto em pacientes adultos com esquizofrenia, como em crianças pré-esquizofrênicas.

Estudos neuropsicológicos apontam valores de QI menores nas crianças que, posteriormente, desenvolvem esquizofrenia quando comparadas a controles ou mesmo indivíduos que posteriormente desenvolveram

transtornos do humor. Em crianças que apresentam parentes de primeiro grau esquizofrênicos, foram observadas alterações de função executiva, atenção, linguagem receptiva e desenvolvimento cognitivo (Keshavan *et al.*, 2006). Também foram descritas maior prevalência de alterações comportamentais, como ansiedade social e retraimento, e outras características esquizotípicas.

Uma forma para melhor compreender essas alterações recai sobre o fato de entendê-las como a expressão de redes neuronais aberrantes em desenvolvimento, sendo o surgimento da psicose um evento último numa maturação cerebral anormal (McDonald e Murray, 2000).

### Fatores de risco tardios – Uso de maconha

A associação do uso de maconha e esquizofrenia tem sido alvo de inúmeros estudos. Existem duas visões preponderantes sobre o tema. A hipótese da automedicação considera que o uso de maconha pelos pacientes visaria aliviar sintomas negativos, como ansiedade, depressão ou efeitos adversos dos antipsicóticos. Já a hipótese de vulnerabilidade considera que a maconha funcionaria como fator de risco para o desenvolvimento da esquizofrenia.

Estudos prospectivos têm fornecido informações que dão maior suporte a uma relação causal ao demonstrar que o uso de maconha, normalmente, precede o surgimento da doença e está relacionado a um maior risco de desenvolvê-la, mesmo quando se controlam variáveis como uso de outras drogas (Verdoux *et al.*, 2005). Uma meta-análise desses estudos confirma a maconha como um fator de risco, com seu uso aumentando em cerca de três vezes a chance de desenvolver esquizofrenia ou transtorno esquizofreniforme (Semple *et al.*, 2005).

Apesar disso, é certo que a maioria dos usuários de maconha não desenvolve esquizofrenia. Dessa forma, sugere-se que seja necessária a ocorrência simultânea de outros fatores que contribuam para o desfecho.

Caspi *et al.* (2005) demonstraram uma associação entre uso de maconha na adolescência (< 15 anos) e desenvolvimento de psicose em indivíduos homocigotos para o alelo Val na posição 158 do gene da catecol-O-metiltransferase (COMT). No entanto, essa associação não contemplou indivíduos que apresentavam somente o alelo Met. Nesse mesmo estudo, não foi encontrada relação entre o início de uso de maconha na idade adulta e o desenvolvimento de psicose. Os dados corroboram um modelo em que a interação genes-fatores ambientais deve ocorrer em etapas específicas do desenvolvimento para a gênese da esquizofrenia.

## Achados de neuropatologia

Ao longo de um século de estudos em neuropatologia da esquizofrenia, várias alterações foram apontadas e metanálises confirmaram a presença de alargamento ventricular e diminuição do volume cortical e hipocam-

pal (Harrison, 1999). Essa redução volumétrica parece estar mais relacionada à diminuição do volume neuronal e das ramificações dendríticas e axonais do que a uma redução do número de neurônios, sugerindo que a alteração sináptica seria o elemento central na patologia da esquizofrenia (Glantz *et al.*, 2006; Harrison, 1999). A ausência de gliose e da assimetria cortical normal tem sido apontada como achados sugestivos de uma alteração precoce no desenvolvimento cerebral em esquizofrênicos (Bogerts, 1999).

### Estudos de neuroimagem estrutural

Com o advento da tomografia computadorizada e da ressonância magnética (RM) do crânio, vários estudos a partir das décadas de 1970 e 1980, do século passado, puderam confirmar, em indivíduos vivos, a existência de alterações anatômicas cerebrais em associação ao diagnóstico de esquizofrenia por meio da identificação de achados de aumentos de ventrículos laterais e alargamento de sulcos corticais numa parcela significativa de casos (Elkis *et al.*, 1995).

Mais recentemente, estudos morfométricos detalhados, utilizando a RM, identificaram reduções volumétricas cerebrais em portadores de esquizofrenia, envolvendo o córtex temporal medial (hipocampo, giro para-hipocampal e amígdala), o córtex pré-frontal, o neocórtex temporal, a ínsula, os gânglios da base e o tálamo (Wright *et al.*, 2000; Honea *et al.*, 2005).

Tais achados foram identificados não apenas em amostras de pacientes com esquizofrenia crônica, mas também em grupos de pacientes em primeiro episódio psicótico, demonstrando a presença de alterações estruturais já no início da doença (Steen *et al.*, 2006). Essas alterações precoces dão suporte às hipóteses de que os sintomas da esquizofrenia podem ter, como base fisiopatológica, processos cerebrais de início durante fases do neurodesenvolvimento.

Por outro lado, alguns estudos com medidas repetidas de RM de crânio em pacientes com esquizofrenia revelam que algumas das alterações cerebrais mencionadas acima, como a dilatação de ventrículos, podem progredir ao longo do tempo, sugerindo a possibilidade de processos neurodegenerativos durante o curso da doença (Ho *et al.*, 2003). Na mesma linha, estudos recentes envolvendo indivíduos com alto risco para desenvolver a doença vêm demonstrando que algumas alterações cerebrais, tais como redução de volume hipocampal, podem preceder o início da doença e tendem a progredir com a evolução da esquizofrenia (Keshavan *et al.*, 2006).

### Estudos de neuroimagem funcional

Pesquisas utilizando as técnicas de PET, SPECT e RM funcionais permitem avaliar os níveis de atividade funcional do cérebro em repouso ou durante a execução de tarefas de estimulação cognitiva ou emocional. Tais estudos têm

possibilitado a investigação dos substratos cerebrais envolvidos nos sintomas e no processamento cognitivo e emocional dos pacientes com esquizofrenia. Na década de 1980, pesquisas iniciais utilizando as técnicas de SPECT e PET demonstraram reduções no metabolismo cerebral de pacientes com esquizofrenia quando comparados a controles saudáveis em porções do córtex pré-frontal (“hipofrontalidade”) (Weinberger *et al.*, 1986). Desde essa época, estudos nesta área têm identificado alteração da atividade funcional não só em áreas pré-frontais, mas também envolvendo os córtices parietal e temporal, o tálamo e os gânglios da base em grupos de portadores de esquizofrenia e indivíduos de alto risco (Fusar-Poli *et al.*, 2007). Pesquisas de neuroimagem funcional têm sido também realizadas para investigar diretamente os padrões de funcionamento cerebral subjacentes a sintomas específicos da esquizofrenia. Um exemplo desta linha é o uso da RM funcional na investigação do substrato cerebral das alucinações. Shergill *et al.* (2000) demonstraram que, durante a experiência de alucinações auditivas propriamente ditas, pacientes com esquizofrenia apresentam ativação de áreas relevantes para o processamento de linguagem (incluindo o córtex temporal, o córtex frontal inferior esquerdo e o tálamo), bem como do giro para-hipocampal, da porção anterior do giro do cíngulo, e de porções superiores do córtex pré-frontal.

### Neurodesenvolvimento ou neurodegeneração?

As teorias neurodegenerativas, inicialmente vistas com certa descrença, voltaram a ter importância com os achados da neuropatologia moderna e, principalmente, com os estudos de neuroimagem estrutural mais recentes, evidenciando uma diminuição progressiva do volume de estruturas cerebrais com a evolução da doença.

Surge, então, a questão sobre o que acontece do ponto de vista fisiopatológico na esquizofrenia. Seria um processo de neurodegeneração ou então alterações neurodesenvolvimentais?

Atualmente, a melhor solução para essa questão sugere que esses processos não são mutuamente exclusivos. Postula-se que eles seriam complementares e teriam uma relação dialética. Dessa forma, predisposições genéticas determinariam uma maior predisposição a fatores ambientais precoces, por exemplo, complicações obstétricas, que causariam alterações neurofisiológicas, entre elas: alterações na arborização neuronal, resposta dopaminérgica exacerbada e diminuição do volume de estruturas cerebrais.

Essas alterações neurofisiológicas vulnerabilizariam os indivíduos a fatores ambientais tardios, tais como: abuso de drogas, evento traumático, entre outros, para a ocorrência do primeiro episódio psicótico. De acordo com tal visão, a ocorrência de novos episódios psicóticos determinaria uma progressão das alterações neurofisiológicas (processos “neurodegenerativos”) com a evolução da esquizofrenia (Lieberman *et al.*, 2001).

## Conclusão

Muitos avanços foram para compreender melhor a fisiopatologia da esquizofrenia. No entanto, muito ainda está por vir. Diversos grupos de pesquisa em todo o mundo, utilizando as mais variadas metodologias, vêm trabalhando para que tenhamos uma melhor compreensão dos processos envolvidos na doença. Espera-se que o conhecimento aprofundado dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos permita o desenvolvimento de tratamentos ainda mais eficazes para o controle e eventualmente a prevenção da esquizofrenia.

## Referências

- Bogerts, B. - The neuropathology of schizophrenia diseases: historical aspects and present knowledge. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249(4): 2-13, 1999.
- Bressan, R.A.; Pilowsky, L.S. - Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr* 25(3): 177-183, 2003.
- Buka, S.L.; Tsuang, M.T.; Torrey, E.F.; Klebanoff, M.A.; Bernstein, D.; Yolken, R.H. - Maternal infections and subsequent psychosis among offsprings. *Arch Gen Psychiatry* 58:1032-1037, 1993.
- Cannon, T.D. - On the nature and mechanisms of obstetric influences in schizophrenia: a review and synthesis of epidemiologic studies. *Int Rev Psychiatry* 9: 387-397, 1997.
- Cannon, T.D.; Kaprio, J.; Lonqvist, J.; Huttunen, M.; Koskenvuo, M. - The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish Twin Cohort. *Arch Gen Psychiatry* 55: 67-74, 1998.
- Cardno, A.G.; Marshall, E.J.; Coid, B.; Macdonald, A.M.; Ribchester, T.R.; Davies et al. - Heritability estimates to psychosis disorders: The Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry* 56(2): 162-168, 1999.
- Caspi, A.; Moffit, T.E.; Cannon, M.; McClay, J.; Murray, R.; Harrington et al. - Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-methyltransferase gene: Longitudinal evidence of a gene x environment interaction. *Biol Psychiatry* 57: 1117-1127, 2005.
- Elkis, H.; Friedman, L.; Wise, A.; Meltzer, H.Y. - Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders. Comparisons with controls or patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 52: 735-746, 1995.
- Fusar-Poli, P.; Perez, J.; Broome, M.; Borgwardt, S.; Placentino, A.; Caverzasi, E. et al. - Neurofunctional correlates of vulnerability to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 31(4): 465-484, 2007.
- Geddes, J.R.; Verdoux, H.; Takei, N.; Lawrie, S.M.; Murray, R.M. - Individual patient data meta-analysis of the association between schizophrenia and abnormalities of pregnancy and labour. *Schizophr Bull* 25: 113-123, 1999.
- Glantz, L.A.; Gilmore, J.H.; Lieberman, J.A.; Jarskog, L.F. - Apoptotic mechanisms and the synaptic pathology of schizophrenia. *Schizophr Res* 81: 47-63, 2006.
- Goff, D.C.; Coyle, J.T. - The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158: 1367-1377, 2001.
- Harrison, P.J. - The neuropathology of schizophrenia: A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 122: 593-624, 1999.
- Ho, B.C.; Andreasen, N.C.; Nopoulos, P.; Arndt, S.; Magnotta, V.; Flaum, M. - Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60: 585-594, 2003.
- Honea, R.; Crow, T.J.; Passingham, D.; Mackay, C.E. - Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry* 162(12): 2233-2245, 2005.
- Hultman, C.M.; Sparen, P.; Takei, N.; Murray, R.M.; Cnattingius, S. Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis and reactive psychosis. *Br Med J* 310: 421-425, 1999.
- Iqbal, N.; Van Praag, H. - The role of serotonin in schizophrenia. *Eur Neuro-Psychopharmacol*, supl: 11-23, 1995.
- Kapur, S.; Seeman, P. - Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 158: 360-369, 2001.
- Kapur, S.; Zipursky, R.; Jones, C.; Remington, G.; Houle, S. - Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: A double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157, 4: 514-520, 2000.
- Keshavan, M.S.; Diwadkar, V.A.; Montrose, D.M.; Rajarethinam, R.; Sweeney, J.A. - Premorbid indicators and risk for schizophrenia: A selective review and update. *Schizophr Res* 79: 45-57, 2006.
- Kraepelin, E. *La Dementia precoz*, edição em castelhano vol. I. Editorial Polemos, Buenos Aires, 1996.
- Lara, D.R.; Brunstein, M.G.; Ghisolfi, E.S.; Lobato, M.I.; Belmonte\_De Abreu, P.; Souza, D.O. - Allopurinol augmentation for poorly responsive schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 4: 53-55, 2001.
- Lara, D.R.; Dall'igna, O.P.; Ghisolfi, E.S.; Brunstein, M.G. - Involvement of adenosine in the neurobiology of schizophrenia and its therapeutic implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30: 617-629, 2006.
- 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, D.A.; Levitt, P. - Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci* 25: 409-432, 2002.
- Lieberman, J.A.; Perkins, D.; Belger, A.; Chakos, M.; Jarskog, F.; Boteva, K.; Gilmore, J. - The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry* 50(11): 884-897, 2001.
- Marder, S.P.; van Kammen, D.P. - Dopamine receptor antagonists (Typical antipsychotics). In: Sadock, B.J.; Sadock, V.A. (eds.) *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, vol.II, 8.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2817-2838, 2004.
- McDonald, C.; Murray, R.M. - Early and late environmental risk factors for schizophrenia. *Brain Res Rev* 31: 130-137, 2000.
- Seeman, P.; Chau-Wong, M.; Tedesco, J.; Wong, K. - Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine: direct binding assays. *Proc Natl Acad Sci USA*, 72(11): 4376-4380, 1975.
- Semple, D.M.; McIntosh, A.M.; Lawrie, S.M. - Cannabis as a risk factor for psychosis systematic review. *J Psychopharmacol* 19(2): 187-194, 2005.
- Shergill, S.S.; Brammer, M.J.; Williams, S.C.; Murray, R.M.; McGuire, P.K. - Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 57:1033-1038, 2000.
- Steen, R.G.; Mull, C.; McClure, R.; Hamer, R.M.; Lieberman, J.A. - Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 188: 510-518, 2006.
- Stone, J.M.; Morrison, P.D.; Pilowsky, L.S. - Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia: a synthesis and selective review. *J Psychopharmacol*, 2007.
- Talbot, P.S.; Laruelle, M. - The role of in vivo imaging with PET and SPECT in the elucidation of psychiatry drug action and new drug development. *Eur Neuropsychopharmacol* 12: 503-511, 2002.
- Tandon, R. - Cholinergic aspects of schizophrenia. *Br J Psychiatry (suppl)* 37: 7-11, 1999.
- Verdoux, H.; Tournier, M.; Coughard, A. - Impact of substance use on the onset of early psychosis. *Schizophr Res* 79: 69-75, 2005.
- Weinberger, D.R. - From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet* 346: 552-557, 1995.
- Weinberger, D.R.; Berman, K.F.; Zec, R.F. - Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 43: 114-124, 1986.
- Wright, I.C.; Rabe-Hesketh, S.; Woodruff, P.W.; David, A.S.; Murray, R.M.; Bullmore, E.T. - Meta-analysis of regional brain volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157: 16-25, 2000.