

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MARIA JULIA FRAGA BORTONE

**NEUROTRANSMISSÃO E TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO
COM FOCO FARMACOLÓGICO**

MARIA JULIA FRAGA BORTONE

**NEUROTRANSMISSÃO E TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA COM FOCO FARMACOLÓGICO**

Orientadora: Prof.^a Dra. Paula Maria
Quaglio Bellozi.

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado ao departamento de
Farmácia da Faculdade de Ciências da
Saúde como requisito parcial para
obtenção do título de Bacharel em
Farmácia da Universidade de Brasília.

RESUMO

A esquizofrenia é um transtorno neuropsiquiátrico multifatorial caracterizado por manifestações clínicas heterogêneas, incluindo sintomas positivos, negativos e cognitivos, com impacto significativo na funcionalidade e na qualidade de vida dos pacientes. Diversas hipóteses fisiopatológicas têm sido propostas para explicar o desenvolvimento da doença, com destaque para disfunções nos sistemas dopaminérgico, glutamatérgico, GABAérgico e serotoninérgico, bem como alterações neuroanatômicas específicas. A compreensão desses mecanismos tem sido fundamental para o desenvolvimento e aprimoramento da farmacoterapia, que inclui antipsicóticos de primeira, segunda e terceira geração, cada um com perfil diferenciado de eficácia e efeitos adversos. Os antipsicóticos típicos (APGs), como o haloperidol, são eficazes na redução dos sintomas positivos, mas apresentam ação limitada sobre sintomas negativos e cognitivos, além de elevada incidência de efeitos extrapiramidais e hiperprolactinemia. Os antipsicóticos atípicos (ASGs), entre eles a risperidona e a quetiapina, oferecem benefícios adicionais sobre sintomas negativos, porém podem causar efeitos metabólicos indesejáveis. Já os antipsicóticos de terceira geração (ATGs), como é o caso do aripiprazol, atuam como agonistas parciais dopaminérgicos, proporcionando modulação equilibrada das vias dopaminérgicas, maior tolerabilidade e menor risco de hiperprolactinemia. Este trabalho consiste em uma revisão narrativa da literatura, realizada a partir da seleção de artigos científicos relevantes sobre a fisiopatologia e a farmacoterapia da esquizofrenia, com o objetivo de analisar as principais hipóteses fisiopatológicas envolvidas na doença e sua relação com as abordagens farmacológicas atuais, enfatizando a importância da individualização do tratamento, do monitoramento clínico e das perspectivas futuras para o manejo eficaz da esquizofrenia.

Palavras-chave: esquizofrenia; antipsicóticos; via dopaminérgica; via glutamatérgica; via GABAérgica; via serotoninérgica; farmacoterapia.

ABSTRACT

Schizophrenia is a multifactorial neuropsychiatric disorder characterized by heterogeneous clinical manifestations, including positive, negative, and cognitive symptoms, with significant impact on patient's functionality and quality of life. Various pathophysiological hypotheses have been proposed, emphasizing dysfunctions in the dopaminergic, glutamatergic, GABAergic and serotonergic systems, as well as specific neuroanatomical alterations. Understanding these mechanisms has been crucial for the development and optimization of pharmacotherapy, which includes first-, second-, and third-generation antipsychotics, each with distinct efficacy and side effect profiles. Typical antipsychotics (FGAs), such as haloperidol, effectively reduce positive symptoms but have limited effect on negative and cognitive symptoms, in addition to high risk of extrapyramidal symptoms and hyperprolactinemia. Atypical antipsychotics (SGAs), such as risperidone and quetiapine, provide additional benefits for negative symptoms but may induce metabolic side effects. Third-generation antipsychotics (TGAs), such as aripiprazole, act as partial dopamine agonists, enabling balanced dopaminergic modulation, higher tolerability, and lower risk of hyperprolactinemia. This study consists of a narrative literature review, conducted through the selection of relevant scientific articles on the pathophysiology and pharmacotherapy of schizophrenia, aiming to analyze the main pathophysiological hypotheses involved in the disorder and their relationship with current pharmacological approaches, emphasizing the importance of individualized treatment, clinical monitoring, and future perspectives for effective schizophrenia management.

Keywords: schizophrenia; antipsychotics; dopaminergic pathways; glutamatergic pathways; GABAergic pathways; serotonergic pathways; pharmacotherapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Taxas médias globais de prevalência (com intervalo de incerteza de 95%) por idade e sexo, 2016.....	12
Figura 2. Valores absolutos dos anos vividos com incapacidade (YLDs, do inglês Years Lived with Disability) atribuídos à esquizofrenia em 2016, agrupados segundo a classificação de renda dos países pelo Banco Mundial (alto, médio-alto, médio-baixo e baixo).....	14
Figura 3. Número absoluto de casos prevalentes de esquizofrenia em diferentes regiões do mundo nos anos de 1990 e 2016.....	15
Figura 4. Número anual de internações hospitalares relacionadas à esquizofrenia e a transtornos mentais comuns no Brasil, por região, no período de 2008 a 2019.....	16
Figura 5. Incidência média anual de internações por esquizofrenia e transtornos mentais comuns no Brasil, por 100.000 habitantes, distribuída por região, no período de 2008 a 2019.....	17
Figura 6. Representação das principais vias dopaminérgicas envolvidas na fisiopatologia da esquizofrenia e nos efeitos dos antipsicóticos.....	19
Figura 7. Esquema do Sistema GABAérgico: Representação da síntese de GABA a partir do glutamato, transporte por astrócitos e neurônios, e interação com os receptores GABA-A e GABA-B.....	23
Figura 8. Representação esquemática do mecanismo de ação dos APGs.....	32
Figura 9. Estruturas químicas dos representantes dos medicamentos ASGs.....	35
Figura 10. Representação esquemática comparando os mecanismos de ação dos antipsicóticos de primeira geração (APGs) e antipsicóticos de segunda geração (ASGs).....	36
Figura 11. Drogas antipsicóticas categorizadas como a terceira geração e suas estruturas.....	39
Figura 12. Mecanismo de ação do aripiprazol nas vias dopaminérgicas mesocortical, mesolímbica e nigroestriatal.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais antipsicóticos disponíveis no Brasil, suas classes e características clínicas relevantes.....	29
Tabela 2. Classificação de drogas APGs: exemplos e estruturas químicas.....	31
Tabela 3. Classificação dos APGs de acordo com a classe química, principais características farmacológicas e exemplos de fármacos.....	33
Tabela 4. Classificação dos ASGs segundo as classes químicas, mecanismos predominantes e exemplos representativos.....	37
Tabela 5. Lista dos principais APGs e ASGs com seus respectivos alvos nos subtipos dos receptores de DA (D1–D5).....	38
Tabela 6. Antipsicóticos disponíveis no Brasil e suas características.....	43
Tabela 7. Comparação dos efeitos dos antipsicóticos sobre sintomas negativos e efeitos adversos.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS

- 5-HT** – 5-hidroxitriptamina (*5-hydroxytryptamine*)
- 5-HT1A** – Receptor serotoninérgico 1A (*5-hydroxytryptamine 1A receptor*)
- 5-HT2A** – Receptor serotoninérgico 2A (*5-hydroxytryptamine 2A receptor*)
- 5-HT3** – Receptor serotoninérgico 3 (*5-hydroxytryptamine 3 receptor*)
- 5-HT4** – Receptor serotoninérgico 4 (*5-hydroxytryptamine 4 receptor*)
- 5-HT5** – Receptor serotoninérgico 5 (*5-hydroxytryptamine 5 receptor*)
- α1** – Receptor adrenérgico alfa 1
- AMPA** – α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionato (*α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*)
- APGs** – Antipsicóticos de Primeira Geração
- ASGs** – Antipsicóticos de Segunda Geração
- ATGs** – Antipsicóticos de Terceira Geração
- BG** – Gânglios da Base (*Basal Ganglia*)
- BGT-1** Transportador Betaína/GABA 1 (*Betaine/GABA Transporter 1*)
- CAPS** – Centros de Atenção Psicossocial
- DA** – Dopamina
- D1–D5** – Receptores de dopamina D1 a D5
- DLPFC** – Côrte Pró-Frontal Dorsolateral (*Dorsolateral Prefrontal Cortex*)
- EAAT** – Transportador de Aminoácidos Excitatórios (*Excitatory Amino Acid Transporter*)
- FDA** – Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (*Food and Drug Administration*)
- GABA** – Ácido Gama-Aminobutírico (*Gamma-Aminobutyric Acid*)
- GABA-A** – Receptor GABA tipo A
- GABA-B** – Receptor GABA tipo B
- GAD** – Ácido Glutâmico Descarboxilase (*Glutamic Acid Decarboxylase*)
- GAD65** – Isoforma 65 kDa da GAD (*Glutamate Decarboxylase 65*)
- GAD67** – Isoforma 67 kDa da GAD (*Glutamate Decarboxylase 67*)
- GAT** – Transportador de GABA (*GABA Transporter*)
- GAT-1** – Transportador de GABA tipo 1 (*GABA Transporter-1*)
- GAT-2** – Transportador de GABA tipo 2 (*GABA Transporter-2*)
- GAT-3** – Transportador de GABA tipo 3 (*GABA Transporter-3*)
- Gi** – Proteína G inibitória

GWAS – Estudos de Associação Genômica Ampla (*Genome-Wide Association Studies*)

H1 – Receptor histamínico H1

LSD – Ácido lisérgico dietilamida (*Lysergic acid diethylamide*)

mGluRs – Receptores Metabotrópicos de Glutamato (*Metabotropic Glutamate Receptors*)

NAc – Núcleo Accumbens

NMDA – N-Metil-D-Aspartato

PFC – CórTEX Pré-Frontal (*Prefrontal Cortex*)

SEP – Sintomas Extrapiramidais

SERT – Transportador de serotonina (*Serotonin Transporter*)

SNC – Sistema nervoso central

SN – SubstânciA Negra (*Substantia Nigra*)

VTA – Área tegmental ventral (*Ventral Tegmental Area*)

YLD – Anos Vividos com Incapacidade (*Years Lived with Disability*)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. EPIDEMIOLOGIA	12
2.1 Epidemiologia no Brasil	15
3. FISIOPATOLOGIA DA ESQUIZOFRENIA	18
3.1 Hipótese dopaminérgica	18
3.2 Hipótese glutamatérgica	21
3.3 Hipótese GABAérgica	22
3.4 Hipótese Serotoninérgica	25
4. TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA	27
4.1 Tratamento farmacológico da esquizofrenia	28
4.1.1 Antipsicóticos de primeira geração	29
4.1.2 Antipsicóticos de segunda geração	34
4.1.3 Antipsicóticos de terceira geração	39
5. DISCUSSÃO	44
6. CONCLUSÃO	47
REFERÊNCIAS	48

1. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental grave e crônico, caracterizado por uma desorganização global do pensamento, das emoções e do comportamento (Souza et al., 2021). Considerada uma das condições psiquiátricas mais complexas e incapacitantes, ela se apresenta como uma etiologia multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais, com manifestações clínicas que variam de delírios e alucinações a déficits cognitivos amplamente heterogêneos (Pourhamzeh et al., 2022). Essa diversidade sintomática e biológica torna difícil a formulação de uma teoria única e abrangente sobre sua origem (Quednow, Geyer & Halberstadt, 2020). Atualmente, entende-se que a esquizofrenia envolve interações dinâmicas entre fatores genéticos, ambientais e neurobiológicos, com alterações observadas em múltiplos sistemas de neurotransmissão e no desenvolvimento cerebral (Eggers, 2013).

Entre as principais hipóteses fisiopatológicas propostas, destacam-se as alterações nos sistemas dopaminérgico, glutamatérgico, GABAérgico e serotoninérgico (Pourhamzeh et al., 2022; Quednow, Geyer & Halberstadt, 2020). Embora inicialmente fossem consideradas hipóteses isoladas, estudos recentes sugerem que disfunções em um sistema neurotransmissor podem provocar alterações compensatórias ou patológicas em outros, como evidenciado em modelos experimentais de esquizofrenia (Eggers, 2013). O sistema dopaminérgico pode desencadear alterações devido à hiperatividade na via mesolímbica e à hipoatividade da via mesocortical (Grace, 2016). Já a hipótese glutamatérgica sugere alterações no sistema glutamatérgico, principalmente em receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), que podem aumentar a atividade dopaminérgica (Kruse & Bustillo, 2022; Howes, McCutcheon, & Stone, 2015). Em relação à disfunção do sistema GABAérgico, estudos mostraram alterações nesse sistema que levam a disfunções dopaminérgicas e glutamatérgicas, impactando os sintomas relacionados à esquizofrenia (de Jonge et al., 2017; Jahangir et al., 2021). O papel do sistema serotoninérgico é reconhecido com algumas evidências sugerindo alterações na liberação de serotonina (5-HT, do inglês *5-hydroxytryptamine*) (Harrison, 1999). Além disso, anormalidades neuroanatômicas, como afinamento cortical, alterações na mielinização e disfunções no neurodesenvolvimento, são visíveis por meio de técnicas de neuroimagem, como a ressonância magnética, e refletem a complexidade da esquizofrenia (Gadelha et al., 2024).

Clinicamente, a esquizofrenia se manifesta em três principais dimensões sintomáticas: positivas, negativas e cognitivas (Gadelha, et al). Os sintomas positivos incluem alucinações, delírios e desorganização do pensamento; os negativos envolvem diminuição da expressão emocional, anedonia e retraiamento social; enquanto os déficits cognitivos afetam memória, atenção e funções executivas (Gadelha, et al). Esses sintomas impactam severamente a funcionalidade e a qualidade de vida dos pacientes (Gadelha, et al).

O tratamento da esquizofrenia atualmente é baseado no uso de antipsicóticos de primeira, segunda e terceira gerações que, apesar de reduzirem sintomas positivos, não promovem a cura e frequentemente apresentam eficácia limitada para sintomas negativos e cognitivos, além de efeitos adversos consideráveis, como sonolência e ganho de peso (Quednow, Geyer & Halberstadt, 2020; Pourhamzeh et al., 2022). Diante disso, pesquisas recentes têm buscado terapias alternativas que apresentem alvos terapêuticos distintos, além de estratégias psicossociais e terapias cognitivas (Eggers, 2013).

Considerando a complexidade e a heterogeneidade da esquizofrenia, este trabalho abordará as principais hipóteses fisiopatológicas relacionadas ao transtorno, com foco nas teorias dopaminérgica, glutamatérgica, GABAérgica e serotoninérgica, e nas alterações neuroanatômicas, além de discutir as abordagens farmacoterapêuticas disponíveis, destacando como os diferentes mecanismos de ação dos antipsicóticos se relacionam com essas hipóteses.

2. EPIDEMIOLOGIA

Ao descrever os padrões de distribuição da doença dentro das populações, identificar fatores de risco e estabelecer associações, estudos epidemiológicos têm contribuído significativamente para o entendimento atual da esquizofrenia (McGrath et al., 2008). Trata-se de uma condição mental complexa que geralmente tem início no final da adolescência ou começo da fase adulta (Harris, 2023). Embora os avanços terapêuticos tenham melhorado o manejo dos sintomas, a recuperação completa, definida como melhora significativa tanto nos sintomas quanto na funcionalidade social, ainda é alcançada por uma minoria dos pacientes (Szöke et al., 2024). Isso sugere que, mesmo com tratamentos avançados, muitos indivíduos continuam enfrentando dificuldades importantes, especialmente relacionadas aos sintomas da doença (Szöke et al., 2024).

A esquizofrenia está associada a uma expectativa de vida reduzida, e a mortalidade excessiva é observada em todas as faixas etárias (Stepnicki et al., 2018; Correll et al., 2023). Essa alta mortalidade se deve, principalmente, a comorbidades físicas ligadas à condição psiquiátrica mencionada, como doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral, diabetes tipo II, doenças respiratórias e certos tipos de câncer (Correll et al., 2023; Quednow et al., 2020). As causas não naturais, incluindo o suicídio, representam menos de 15% dessas mortes (Szöke et al., 2024).

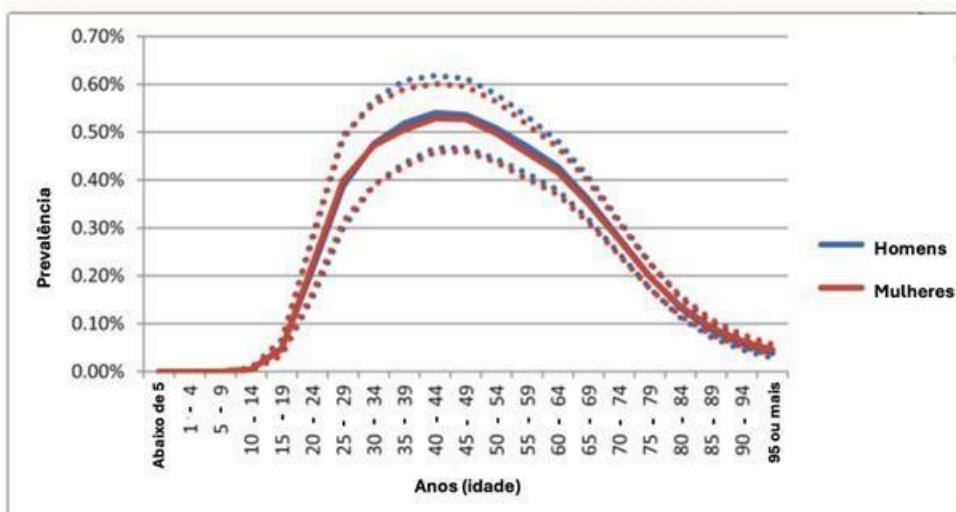


Figura 1. Taxas médias globais de prevalência (com intervalo de incerteza de 95%) por idade e sexo, 2016. **Fonte:** Adaptado de Charlson et al., 2018

Apesar de sua baixa prevalência, a esquizofrenia figura entre as doenças mais incapacitantes do mundo (Stepnicki et al., 2018). Em 2016, ela ocupava a 12^a posição entre 310

transtornos e lesões mais incapacitantes globalmente (Charlson et al., 2018). Uma revisão sistemática realizada por Saha et al. identificou uma prevalência populacional mediana de 3,3 por 1.000 indivíduos (McGrath et al., 2008). Para planejar e aprimorar os serviços de saúde voltados a essa população, é essencial dispor de dados epidemiológicos confiáveis que indiquem não apenas a magnitude atual da doença, mas também suas tendências ao longo do tempo (Messias et al., 2007).

A prevalência da esquizofrenia varia consideravelmente entre regiões, populações e metodologias empregadas nos estudos (McGrath et al., 2008). De acordo com McGrath et al. (2008), os estudos de base populacional indicam uma prevalência pontual média de 4,6 por 1.000 pessoas, uma prevalência de período de 3,3 por 1.000 e uma prevalência ao longo da vida de 4,0 por 1.000 (McGrath et al., 2008). Estudos também relatam um risco médio de vida (*lifetime morbid risk*) de 7,2 por 1.000 indivíduos (McGrath et al., 2008). Esses valores sugerem que, apesar de relativamente rara, a esquizofrenia representa um problema significativo de saúde pública devido à gravidade de seus sintomas e impacto funcional. Charlson et al. (2018), utilizando dados do *Global Burden of Disease Study* de 2016, apontam para uma prevalência global de 0,28%, o que equivale a aproximadamente 21 milhões de pessoas afetadas em todo o mundo (Charlson et al., 2018). O estudo também demonstra uma leve predominância masculina, embora não haja diferenças estatisticamente significativas entre os sexos (Charlson et al., 2018).

Além disso, imigrantes têm maior prevalência de esquizofrenia em comparação com indivíduos nativos, e países de alta renda têm estimativas ligeiramente mais elevadas que países de baixa e média renda (McGrath et al., 2008; Messias et al., 2007). O primeiro fator pode ser explicado por aspectos psicossociais, como o estresse associado ao processo de adaptação a um novo ambiente, discriminação étnica, exclusão social, barreiras linguísticas e perda de redes de apoio, os quais aumentam a vulnerabilidade ao desenvolvimento de transtornos psicóticos (Messias et al., 2007; Selten & Cantor-Graae, 2005). A condição de pertencer a um grupo étnico ou cultural minoritário em determinada sociedade também contribui para esse risco aumentado, fundamentando a chamada teoria do “status minoritário”, segundo a qual experiências de marginalização e isolamento social elevam a suscetibilidade à esquizofrenia (Selten & Cantor-Graae, 2005).

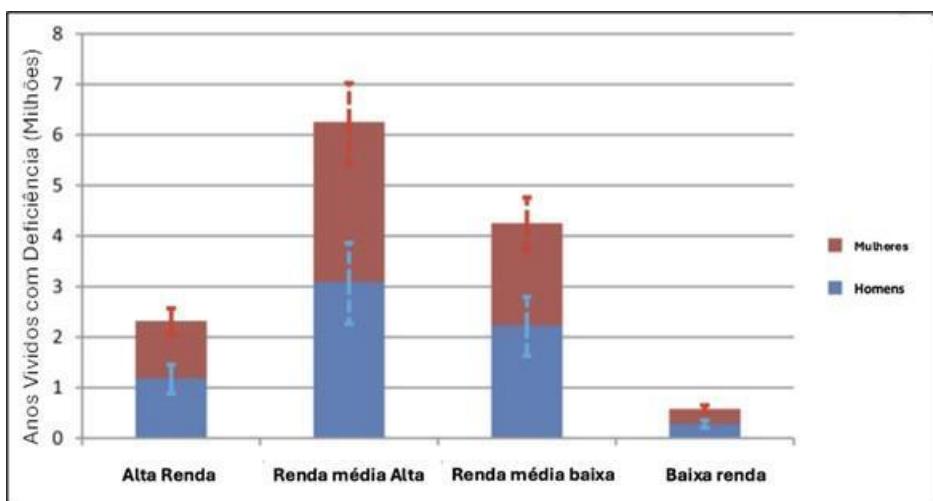


Figura 2. Valores absolutos dos anos vividos com incapacidade (YLDs, do inglês Years Lived with Disability) atribuídos à esquizofrenia em 2016, agrupados segundo a classificação de renda dos países pelo Banco Mundial (alto, médio-alto, médio-baixo e baixo). Cada barra representa a estimativa central do número total de YLDs para cada grupo de renda, acompanhada por um intervalo de incerteza de 95%, que reflete a variabilidade estatística dos dados. **Fonte:** Adaptado de Charlson et al., 2018.

Em relação ao segundo fator, observa-se uma prevalência ligeiramente maior de esquizofrenia em países de alta renda, o que pode ser atribuído, em parte, à maior capacidade desses países para detectar e diagnosticar casos, por meio de sistemas de saúde mais estruturados e registros epidemiológicos mais completos (McGrath et al., 2008). Além disso, fatores socioculturais como a maior urbanização, o isolamento social e o estresse associado ao ritmo de vida, como jornadas de trabalho intensas, também podem contribuir para esse padrão observado (McGrath et al., 2008; van Os et al., 2010).

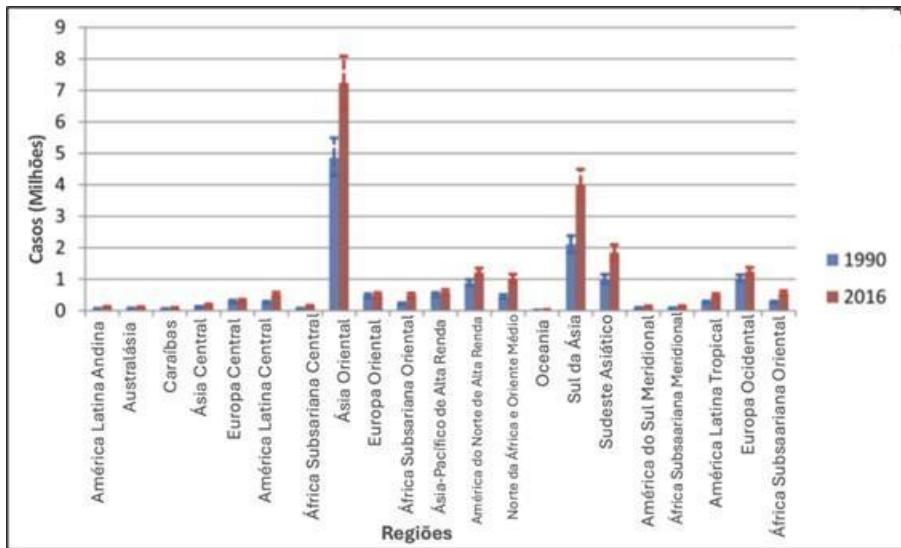


Figura 3. Número absoluto de casos prevalentes de esquizofrenia em diferentes regiões do mundo nos anos de 1990 e 2016. Cada região possui duas barras lado a lado: a primeira barra representa o total estimado de casos em 1990 e a segunda, em 2016. **Fonte:** Adaptado de Charlson et al., 2018.

2.1 Epidemiologia no Brasil

A esquizofrenia afeta aproximadamente 1% da população mundial e, no Brasil, apesar da escassez de estudos populacionais amplos e padronizados, sua prevalência segue padrões similares, ainda que marcada por desafios específicos relacionados à desigualdade social e à estrutura do sistema de saúde (Santos, Vargas e Martins, 2020; Organização Mundial da Saúde, 2019). O conhecimento epidemiológico sobre a esquizofrenia no país é limitado, em grande parte porque os principais dados provêm de registros clínicos e de serviços de saúde mental, dificultando a identificação de casos não tratados e subnotificados (Santos, Vargas e Martins, 2020).

A revisão sistemática conduzida por Santos, Vargas e Martins (2020) enfatiza a predominância de estudos realizados em serviços especializados, como Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) e hospitais psiquiátricos, o que limita a visão sobre a real magnitude da doença na população geral (Santos, Vargas e Martins, 2020). A prevalência encontrada nos estudos avaliados variou entre 0,3% e 0,9%, números próximos às estimativas globais, mas que podem subestimar a real ocorrência devido a barreiras no acesso ao diagnóstico e tratamento (Santos, Vargas e Martins, 2020).

De 2008 a 2019, o Brasil registrou uma média anual de aproximadamente 154.010 internações hospitalares relacionadas à esquizofrenia e transtornos mentais comuns, com uma incidência média de 77,44 internações por 100.000 habitantes, considerando uma população estimada de quase 200 milhões de pessoas (Santos, Vargas e Martins, 2020). A distribuição

regional revelou maior incidência na região Sul (131,75 internações por 100.000 habitantes), seguida pelo Centro-Oeste (88,67) e Sudeste (78,06), enquanto as regiões Nordeste (59,23) e Norte (31,43) apresentaram incidência menor (Santos, Vargas e Martins, 2020).

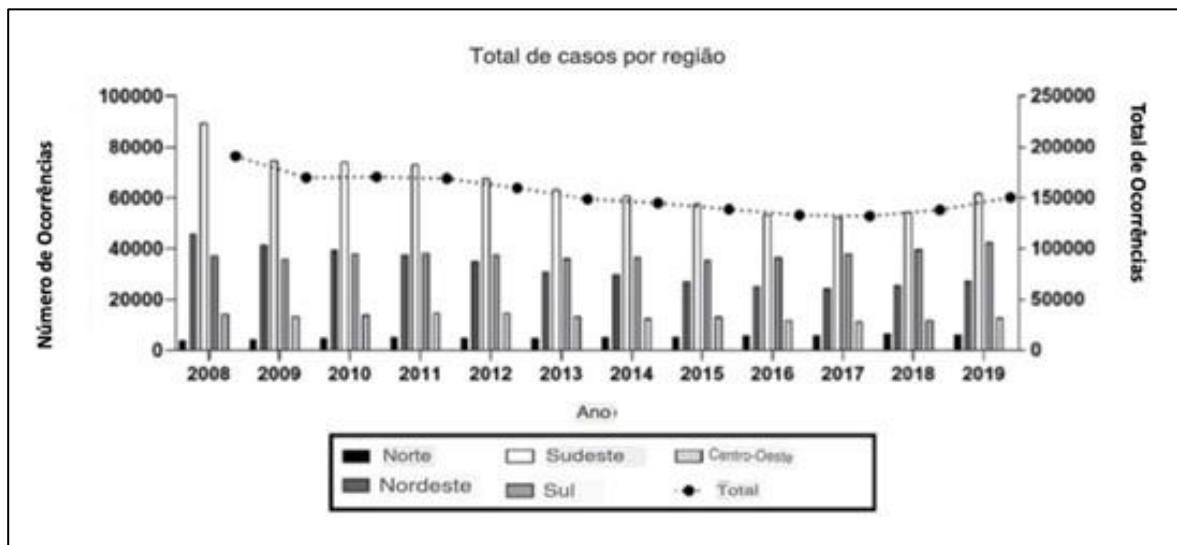


Figura 4. Número anual de internações hospitalares relacionadas à esquizofrenia e a transtornos mentais comuns no Brasil, por região, no período de 2008 a 2019. O eixo Y da esquerda representa o número de ocorrências em cada região, ou seja, quantas internações ocorreram individualmente em cada unidade geográfica. Já o eixo Y da direita indica o total de ocorrências, correspondendo à soma das internações de todas as regiões para aquele ano. **Fonte:** Adaptado de Santos, Vargas e Martins (2020).

O total acumulado de internações no período foi de 1.848.116, com o Sudeste sendo a região com o maior número absoluto de internações (782.664), seguido pelas regiões Sul (452.656) e Nordeste (390.451) (Santos, Vargas e Martins, 2020).

Outros dados indicam que, apesar da esquizofrenia ser responsável por uma parcela significativa das internações psiquiátricas no Brasil, muitos pacientes ainda enfrentam dificuldades para acessar serviços especializados de saúde mental, em grande parte devido às desigualdades regionais e socioeconômicas presentes no país (Malta et al., 2020; Brasil, 2025). Uma pesquisa nacional aponta que o perfil dos pacientes que buscam tratamento inclui maior proporção de mulheres, residentes de áreas urbanas e pessoas com maior escolaridade, o que reforça a existência de barreiras ao acesso para populações mais vulneráveis (Malta et al., 2020).

A evolução das políticas públicas de saúde mental no Brasil, especialmente a criação dos CAPS e a Reforma Psiquiátrica, contribuiu para a redução das internações hospitalares de longa permanência e para a promoção do tratamento comunitário, mas ainda há um longo caminho para a universalização e melhoria da qualidade dos serviços oferecidos, sobretudo nas regiões Norte e Nordeste (Mari & Wertheim, 1985; Brasil, 2025).

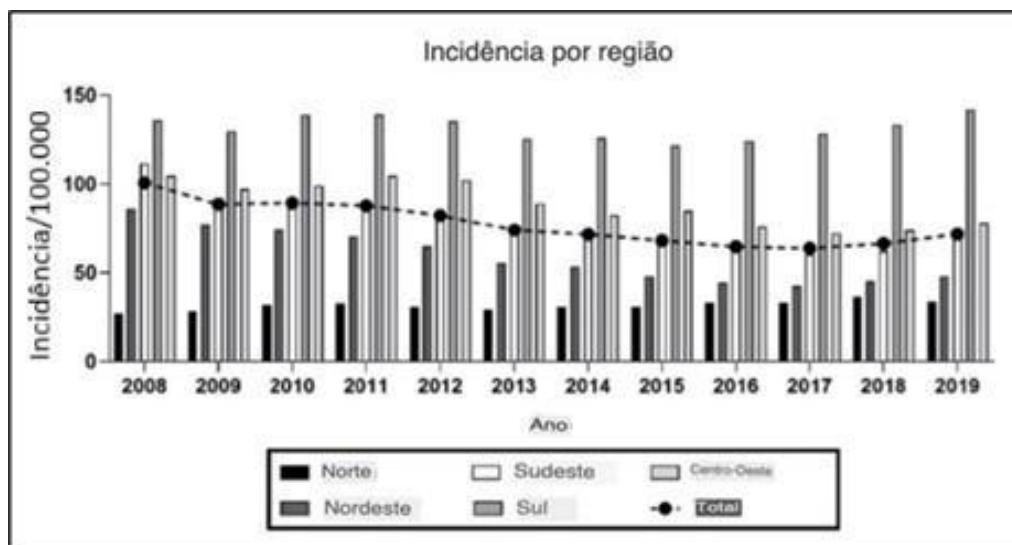


Figura 5. Incidência média anual de internações por esquizofrenia e transtornos mentais comuns no Brasil, por 100.000 habitantes, distribuída por região, no período de 2008 a 2019. **Fonte:** Adaptado de Santos, Vargas e Martins (2020).

3. FISIOPATOLOGIA DA ESQUIZOFRENIA

3.1 Hipótese dopaminérgica

O sistema dopaminérgico é fundamental para diversas funções cerebrais, incluindo a regulação da emoção, da locomoção e da cognição (Pourhamzeh et al., 2022). Durante o desenvolvimento embrionário, esse sistema é um dos últimos a se estabelecer, sugerindo um papel relevante na estabilização e integração das redes neurais (Eggers, 2013). Os neurônios dopaminérgicos liberam principalmente dopamina (DA), uma monoamina essencial na comunicação entre células nervosas (Kapur & Remington, 1996). A desregulação desse sistema tem sido amplamente associada à esquizofrenia e a outras condições neuropsiquiátricas, uma vez que essas disfunções comprometem vias neurotransmissoras, especialmente a via dopaminérgica (Chen et al., 2024; Quednow et al., 2020).

O cérebro possui quatro principais vias de sinalização dopaminérgica: a via mesolímbica, mesocortical, nigroestriatal e túbero-infundibular, além da mais recentemente identificada via talâmica (adicionar a referência). As principais vias dopaminérgicas envolvidas na fisiopatologia da esquizofrenia estão ilustradas na Figura 1 (adicionar a ref: Miyamoto et al. (2023)). A via mesolímbica, que se projeta da área tegmental ventral (VTA) até o núcleo accumbens (NAc), está associada aos sintomas positivos. Já a via mesocortical, que também se origina na VTA e se projeta ao córtex pré-frontal (PFC), relaciona-se a sintomas negativos e déficits cognitivos (adicionar a ref: Miyamoto et al. (2023)). A via nigroestriatal, que conecta a substância negra (SN) aos gânglios da base, é responsável pelo controle motor e está implicada nos sintomas extrapiramidais (SEPs) induzidos pelo bloqueio dopaminérgico (adicionar a ref: Miyamoto et al. (2023)). Por fim, a via túbero-infundibular, que liga o hipotálamo à hipófise anterior, atua na regulação da prolactina e pode sofrer alterações mediante a ação dos antipsicóticos (adicionar a ref: Miyamoto et al. (2023)).

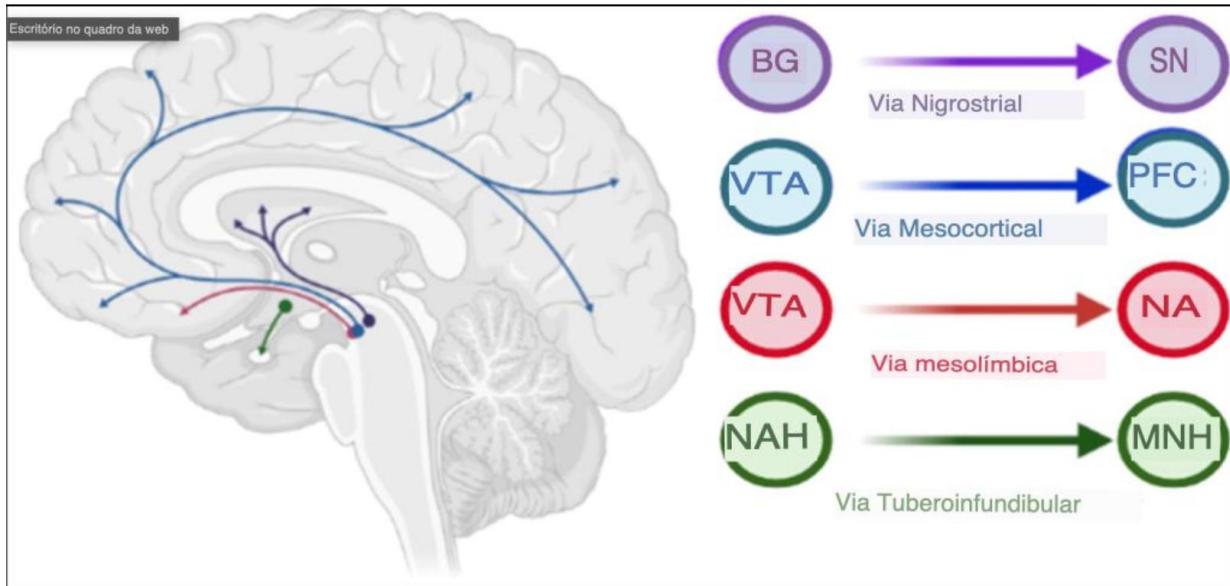


Figura 6. Representação das principais vias dopaminérgicas envolvidas na fisiopatologia da esquizofrenia e nos efeitos dos antipsicóticos. **Fonte:** Adaptado de Miyamoto et al. (2023).

A sinalização dopaminérgica ocorre por meio da ativação dos receptores D2 em diferentes vias cerebrais, desempenhando funções fisiológicas relacionadas à motivação, recompensa, cognição e controle motor (Seeman, 2009). Uma vez que essas vias estão envolvidas em diversas funções mentais e comportamentais, alterações nas suas atividades (tanto hiperatividade quanto hipoatividade) podem estar relacionadas ao desenvolvimento de distúrbios neurológicos e psiquiátricos (adicionar a referência). No caso da esquizofrenia, é observado um desequilíbrio funcional no sistema dopaminérgico, com hiperatividade dopaminérgica na via mesolímbica, o que está associado aos sintomas positivos da doença, como alucinações e delírios (adicionar a referência).

Simultaneamente, há hipoatividade dopaminérgica na via mesocortical, especialmente no córtex pré-frontal (PFC), contribuindo para os sintomas negativos, como embotamento afetivo, anedonia, retraimento social e déficits cognitivos (Chen et al., 2024). É importante ressaltar que os receptores serotoninérgicos, especialmente 5-HT1A e 5-HT2A, também participam da regulação do humor, da cognição e da função motora, estando implicados na modulação de circuitos que interagem com o sistema dopaminérgico (Gettu & Saadabadi, 2023).

Os neurônios dopaminérgicos apresentam dois padrões principais de atividade: tônica e fásica (Grace, 2016). A atividade tônica, caracterizada por disparos espontâneos e lentos mesmo na ausência de estímulos externos, funciona como um "marcapasso natural" (Grace, 2016). No

cérebro, essa atividade é modulada por interneurônios GABAérgicos, que podem reduzir a liberação de DA ou inativar neurônios dopaminérgicos (Dwyer, Johnsen & Hugdahl, 2024). A quantidade de neurônios dopaminérgicos ativos define o tônus dopaminérgico, determinando a prontidão do sistema para responder a estímulos relevantes, sendo que um tônus elevado está associado a respostas mais intensas e eventos comportamentais significativos (Grace, 2016). Durante a atividade física, os neurônios dopaminérgicos passam de disparos lentos para disparos rápidos em resposta a estímulos externos, com a transição entre esses padrões regulada por estímulos locais, como o ácido gama-aminobutírico (GABA), e aferentes externos, como o glutamato (Dwyer, Johnsen & Hugdahl, 2024).

Em 1967, o farmacologista holandês Van Rossum, a partir de experimentos científicos, formulou a hipótese de que a ação da anfetamina poderia ser antagonizada pelos neuroepiléticos que bloqueiam os receptores dopaminérgicos, especificamente os receptores D2, como foi descoberto em 1970 pelo neurofarmacologista Philip Seeman (adicionar a referência). Estudos de neuroimagem revelaram que, em pacientes com esquizofrenia, há uma concentração elevada de DA nas regiões estriatais, uma condição denominada hiperdopaminergia estriatal, enquanto nas regiões corticais, as quantidades de DA são reduzidas, fenômeno conhecido como hipodopaminergia cortical (McCutcheon et al., 2019; Frankle et al., 2022). Esses achados corroboram a teoria de disfunção na transmissão dopaminérgica nos pacientes com esquizofrenia (Grace, 2016; Chen et al., 2024).

Essas alterações no sistema dopaminérgico também são observadas em indivíduos na fase prodromica da esquizofrenia (Grace, 2016), bem como em parentes de primeiro grau dos pacientes, sugerindo uma possível predisposição genética (Howes, McCutcheon & Stone, 2015). A fase prodromica é o período inicial da esquizofrenia, que precede o surgimento dos sintomas psicóticos mais evidentes, como alucinações e delírios Howes, McCutcheon & Stone, 2015). Embora essa condição possa ser observada em outros transtornos, como o transtorno afetivo bipolar, o quadro relacionado à esquizofrenia sugere que essa disfunção dopaminérgica pode representar um marcador para transtornos psicóticos em geral, e não exclusivamente para a esquizofrenia (Howes, McCutcheon, & Stone, 2015).

Dessa forma, embora as alterações dopaminérgicas e serotoninérgicas sejam indicativas de transtornos psicóticos, elas não são suficientes, isoladamente, para explicar a esquizofrenia (Eggers, 2013; Kapur & Remington, 2018). Por isso, surgem teorias complementares, como a hipótese glutamatérgica e GABAérgica, para explicar melhor a complexidade dessa condição (Gonzalez-Burgos & Lewis, 2012; Nakazawa et al., 2012; de Jonge et al., 2017).

3.2 Hipótese glutamatérgica

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central (SNC, do inglês *Central Nervous System*) é o aminoácido mais abundante no cérebro (Howes et al., 2015). Ele participa da maioria das sinapses neuronais, desempenhando funções essenciais para a comunicação entre os neurônios (Kruse & Bustillo, 2022). No entanto, quando presente em concentrações excessivas, o glutamato pode desencadear um fenômeno conhecido como excitotoxicidade, levando à morte neuronal (Howes et al., 2015). Para evitar esse desequilíbrio, o SNC dispõe de mecanismos específicos que regulam a liberação e a remoção do glutamato da fenda sináptica (Kruse & Bustillo, 2022).

Após ser liberado pelas terminações pré-sinápticas, o glutamato se liga a receptores localizados na membrana pós-sináptica, ativando a célula-alvo (Howes et al., 2015). Posteriormente, ele é rapidamente recaptado por transportadores de aminoácidos excitatórios (EAATs, do inglês *excitatory aminoacid transporter*), encontrados principalmente nos astrócitos, interrompendo a sinalização e prevenindo a sobrecarga de estímulos nos neurônios (Howes et al., 2015). A ação do glutamato envolve dois grandes grupos de receptores: os metabotrópicos (mGluRs, do inglês *Metabotropic Glutamate Receptors*) e os ionotrópicos (Kruse & Bustillo, 2022). Os mGluRs, acoplados a proteínas G, modulam a transmissão sináptica por meio de vias de sinalização intracelulares, controlando, entre outras funções, a liberação de glutamato (Kruse & Bustillo, 2022). Por sua vez, os receptores ionotrópicos atuam como canais iônicos que se abrem diretamente em resposta à ligação do neurotransmissor, permitindo a entrada de íons e gerando uma resposta excitatória rápida (Kruse & Bustillo, 2022).

Há três tipos de receptores glutamatérgicos ionotrópicos: receptores de N-Metil-D-Aspartato (NMDA, do inglês *N-Methyl-D-Aspartate*), de α -amino-3-hidroxi-5-metil-4- isoxazol-propionato (AMPA, do inglês *α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*) e de cainato, sendo que cada tipo de receptor é formado por subunidades específicas. Embora todos esses receptores permitam a passagem de íons como sódio (Na^+) e cálcio (Ca^{2+}), os receptores NMDA possuem características únicas (Lau & Tymianski, 2010; Lüscher & Malenka, 2012). Eles exigem a ligação simultânea de glutamato e de L-glicina ou D-serina para serem ativados (Lau & Tymianski, 2010). Em condições de repouso, o canal dos receptores NMDA encontra-se bloqueado por um íon magnésio (Mg^{2+}), que só é removido após a despolarização do neurônio, um processo geralmente iniciado pela ativação dos receptores de AMPA e de cainato

na mesma célula (Nakazawa & Sapkota, 2020). Além disso, os receptores de NMDA também permitem o influxo de cálcio (Ca^{2+}) o que é fundamental para a sinalização intracelular associada à plasticidade sináptica, definida como a capacidade das sinapses de modificar sua força e eficiência de transmissão em resposta à atividade neuronal, constituindo um mecanismo central para processos como aprendizado, memória e adaptação neural (Lüscher & Malenka, 2012; Nakazawa & Sapkota, 2020).

A hipótese glutamatérgica da esquizofrenia foi formulada a partir de estudos farmacológicos que demonstraram que antagonistas dos receptores de NMDA, como a cetamina, podem reproduzir sintomas positivos da doença em indivíduos saudáveis e agravar os sintomas em pacientes esquizofrênicos (Howes et al., 2015). Além disso, genes relacionados à expressão e à função dos receptores de NMDA têm sido associados à maior suscetibilidade à esquizofrenia (Kruse & Bustillo, 2022). Enquanto há um aumento da neurotransmissão glutamatérgica devido à hiperatividade dos neurônios piramidais, também ocorre uma redução na ativação dos receptores NMDA localizados em interneurônios GABAérgicos (Howes et al., 2015). Essa inibição comprometida reduz o controle exercido sobre os neurônios piramidais, favorecendo sua hiperexcitabilidade e, consequentemente, aumentando ainda mais a liberação de glutamato (Howes et al., 2015). Esse desequilíbrio (hipoatividade dos receptores de NMDA em interneurônios GABAérgicos e hiperatividade na neurotransmissão glutamatérgica) afeta especialmente a região pré-frontal do cérebro (Howes et al., 2015). Estudos realizados em modelos animais demonstraram que o bloqueio crônico dos receptores de NMDA pode levar à redução do metabolismo cerebral, à diminuição dos níveis de N-acetilaspartato (um marcador de integridade neuronal), à perda de dendritos e a alterações na morfologia de astrócitos (Lau & Tymianski, 2010; Lüscher & Malenka, 2012).

Esses achados reforçam a ligação entre a disfunção da neurotransmissão glutamatérgica e as alterações neurobiológicas observadas em pacientes com esquizofrenia, além de complementarem a hipótese dopaminérgica e GABAérgica (Grace, 2016).

3.3 Hipótese GABAérgica

O sistema GABAérgico é um dos principais responsáveis pela regulação da atividade neuronal no cérebro, desempenhando um papel crucial na inibição de sinais nervosos e em processos como neurogênese, maturação e apoptose das células nervosas (Jahangir et al., 2021; Zhang et al., 2021). O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do cérebro e é sintetizado a partir do glutamato pela enzima ácido glutâmico descarboxilase (GAD, do inglês *Glutamic*

Acid Decarboxylase), que possui duas isoformas: GAD65 e GAD67 (Chen & Sharma, n.d.; de Jonge et al., 2017). A GAD65 está mais envolvida na transmissão sináptica e plasticidade neuronal, enquanto a GAD67 está associada à síntese metabólica de GABA (Jahangir et al., 2021).

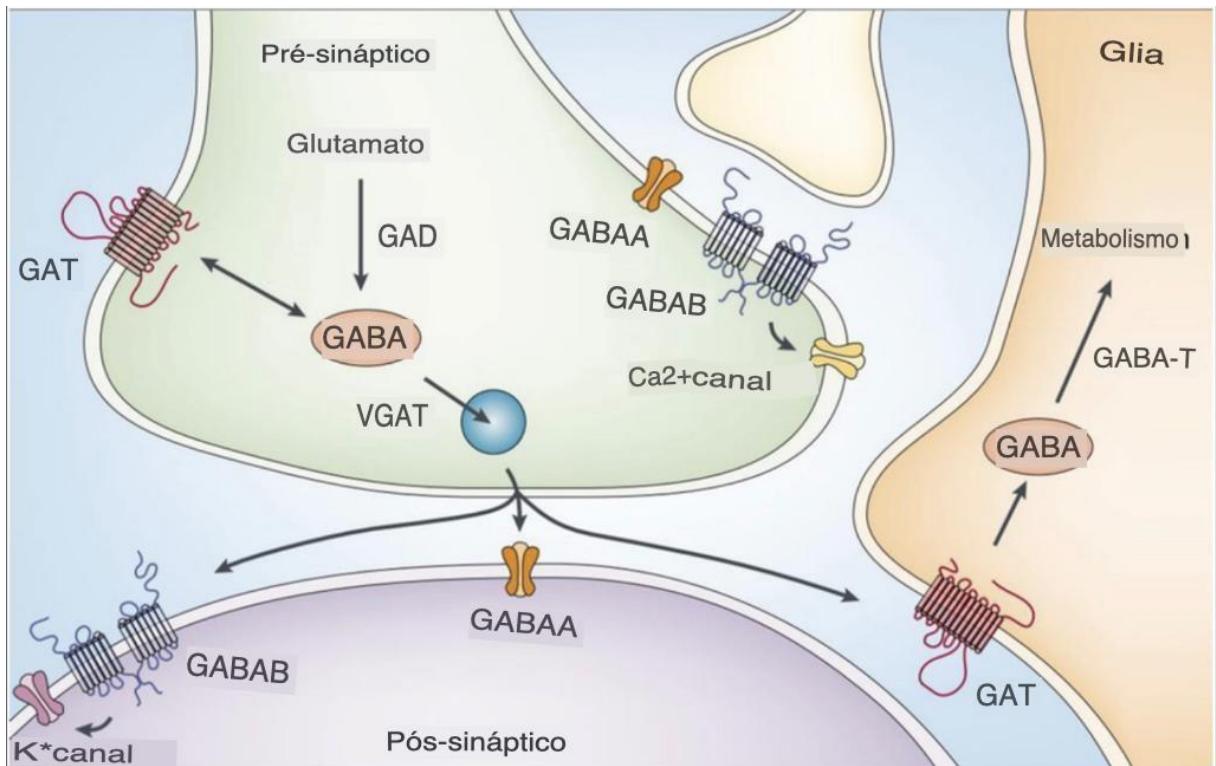


Figura 7. Esquema do Sistema GABAérgico: Representação da síntese de GABA a partir do glutamato, transporte por astrócitos e neurônios, e interação com os receptores GABA-A e GABA-B. Destaca-se o papel dos transportadores GAT e a função dos interneurônios GABAérgicos na modulação da excitabilidade neuronal. **Fonte:** Adaptado de Owens, 2002.

O GABA é transportado para as células nervosas e para a fenda sináptica por meio de transportadores específicos, como o transportador de GABA tipo 1 (GAT-1, do inglês *GABA transporter-1*), além do GAT-2 (*GABA transporter-2*), GAT-3 (*GABA transporter-3*) e do transportador de betaina e GABA BGT-1 (*Betaine/GABA transporter-1*). Esses transportadores regulam a concentração do neurotransmissor na sinapse, mantendo o equilíbrio do sistema (Chen et al., 2024; Jahangir et al., 2021).

Existem duas principais isoformas de receptores GABAérgicos: os receptores GABA-A e os receptores GABA-B (Shan et al., 2023; Zhang et al., 2021). Os receptores GABA-A são ionotrópicos, permeáveis a íons cloreto (Cl^-), e geram uma resposta rápida e inibitória quando ativados (Shan et al., 2023; Zhang et al., 2021). Os receptores GABA-B, por sua vez, são metabotrópicos, acoplados à proteína G inibitória (Gi), modulando respostas mais lentas e

prolongadas (Shan et al., 2023; Zhang et al., 2021).

Em condições como a esquizofrenia, observam-se desequilíbrios na atividade GABAérgica, que prejudicam a comunicação entre os neurônios e contribuem para disfunções cognitivas e comportamentais (Nakazawa et al., 2012). No córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC, do inglês *Dorsolateral Prefrontal Cortex*), por exemplo, ocorre a redução da expressão de genes envolvidos no sistema GABAérgico, como os da parvalbumina e da GAD67, indicando falhas na neurotransmissão inibitória (Lewis et al., 2005). Esse desequilíbrio pode comprometer funções cognitivas como memória e tomada de decisões, pois a falta de inibição adequada pode levar a uma hiperexcitabilidade dos circuitos neuronais (Gonzalez-Burgos & Lewis, 2012).

A parvalbumina é uma proteína encontrada em neurônios GABAérgicos, especialmente nas células de candelabro, responsáveis pela modulação da atividade sináptica, influenciando áreas do cérebro envolvidas na memória e nas emoções (Zhang & Reynolds, 2002). Ela ajuda a regular os níveis de íons cálcio dentro dessas células, um fator essencial para o funcionamento correto da neurotransmissão (Celio, 1990). Sua deficiência, como observado na esquizofrenia, prejudica a função desses neurônios e compromete o equilíbrio entre os sinais excitatórios e inibitórios, aumento a excitabilidade neuronal (Lewis et al., 2012; Gonzalez-Burgos & Lewis, 2012).

A hipótese GABAérgica sugere que a redução na síntese de GABA nos neurônios pré-sinápticos é a primeira alteração patológica da esquizofrenia, diminuindo a disponibilidade de GABA para os receptores pós-sinápticos (Volk et al., 2000). Como tentativa de compensação, o cérebro pode reduzir a captação de GABA, mediada pela diminuição da expressão do GAT-1 (Lewis et al., 2005). Além disso, ocorre regulação compensatória dos receptores GABAérgicos, especialmente os do tipo GABA-A, os quais apresentam diferentes isoformas com funções distintas (Curley & Lewis, 2011). Dentre eles, destacam-se os receptores GABA-A $\alpha 2$, localizados nos neurônios piramidais, particularmente na região do segmento inicial do axônio, em uma tentativa de preservar o equilíbrio da atividade neuronal (Benes & Berretta, 2001; Curley & Lewis, 2011).

Além disso, as células pré-sinápticas que fazem sinapse com os neurônios piramidais podem apresentar alterações nos receptores GABA-A $\alpha 1$, $\alpha 5$ e $\gamma 2$, bem como nas subunidades extrasinápticas $\alpha 4$ e δ (Benes & Berretta, 2001; Lewis et al., 2005).

A redução na produção de GABA, junto com a diminuição do transporte pré-sináptico e a compensação com a regulação dos receptores pós-sinápticos, resulta em um processo

dinâmico no qual o sistema tenta manter o equilíbrio da neurotransmissão inibitória (de Jonge et al., 2017; Jahangir et al., 2021; Curley et al., 2011). No entanto, esses mecanismos podem não ser suficientes para restaurar uma função normal dos circuitos neuronais, que podem se tornar disfuncionais, resultando em desequilíbrios que contribuem para os sintomas clínicos da esquizofrenia (de Jonge et al., 2017; Jahangir et al., 2021).

3.4 Hipótese Serotoninérgica

A hipótese serotoninérgica na esquizofrenia surgiu inicialmente a partir de observações feitas no começo do século XX, quando o psiquiatra alemão Kurt Beringer propôs o uso da mescalina (um alucinógeno natural) como modelo experimental para estudar a psicose, mesmo antes da descoberta da serotonina ou do entendimento dos mecanismos de neurotransmissão (Eggers, 2013). Posteriormente, verificou-se que a mescalina atua como agonista dos receptores 5-HT2A indicando a relação do sistema serotoninérgico com eventos psicóticos.

Em 1943, o químico suíço Albert Hofmann sintetizou o ácido lisérgico dietilamida (LSD, do inglês *Lysergic acid diethylamide*), uma substância psicodélica que causa efeitos psíquicos intensos (Eggers, 2013). Ao ser testado pelo psiquiatra alemão Walter Stoll, o LSD mostrou induzir sintomas semelhantes aos da esquizofrenia em voluntários saudáveis, enquanto pacientes esquizofrênicos apresentavam resposta atenuada a essa substância (Ohuoha, Hyde & Kleinman, 1993). Isso levou à hipótese de que uma substância endógena, semelhante ao LSD, poderia estar relacionada à esquizofrenia (Eggers, 2013; Ohuoha, Hyde & Kleinman, 1993).

Em pacientes com esquizofrenia, observa-se uma redução na densidade e na atividade dos receptores de serotonina 5-HT2A no córtex frontal, o que pode influenciar a regulação dopaminérgica na via nigroestriatal (Howes, McCutcheon & Stone, 2015). A superativação desses receptores pode estimular a liberação de glutamato na área tegmentar ventral (VTA, do inglês *ventral tegmental area*), ativando a via mesolímbica e provocando o excesso de DA no estriado ventral, associado aos sintomas positivos da doença (Kapur & Remington, 2001; Pourhamzeh et al., 2020). Além disso, outros subtipos de receptores serotoninérgicos, como o 5-HT5, têm sido estudados; bloqueadores desses receptores demonstraram reduzir déficits cognitivos e sintomas negativos em modelos pré-clínicos (Pourhamzeh et al., 2020).

Por sua vez, o transportador de serotonina (SERT, do inglês *Serotonin Transporter*), responsável pela recaptação de serotonina na fenda sináptica, apresenta redução discreta e controversa em pacientes, sugerindo que sua alteração pode não estar diretamente ligada à patologia da esquizofrenia, embora os efeitos dos bloqueadores de receptores serotoninérgicos

possam influenciar indiretamente a função do SERT (Pourhamzeh et al., 2022; Quednow, Geyer & Halberstadt, 2020).

Apesar dessas evidências, a hipótese serotoninérgica perdeu força como explicação única para a esquizofrenia (Selvaraj et al., 2014). Isso ocorre devido à inconsistência dos dados sobre os receptores serotoninérgicos e à baixa eficácia clínica dos antagonistas seletivos desses receptores quando usados isoladamente (Eggers, 2013; Selvaraj et al., 2014). Hoje, a serotonina é vista como um modulador dentro de um sistema neuroquímico complexo, em interação com os sistemas dopaminérgico e glutamatérgico, o que justifica o uso de antipsicóticos atípicos que agem em múltiplos receptores, inclusive serotoninérgicos (Kapur & Remington, 1996).

Portanto, mesmo que a hipótese serotoninérgica não explique por completo a fisiopatologia da esquizofrenia, seu papel modulador é fundamental para a compreensão da doença e para o desenvolvimento de tratamentos que atuem em diferentes sistemas neurotransmissores, especialmente no controle dos sintomas negativos e déficits cognitivos (Kapur & Remington, 1996; Selvaraj et al., 2014).

4. TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA

O tratamento da esquizofrenia exige uma abordagem ampla, que combine tanto estratégias farmacológicas quanto não farmacológicas (Correll et al., 2023). O objetivo principal é aliviar os sintomas, prevenir recaídas e promover uma melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes (Rani et al., 2018; Correll et al., 2023). Isso se faz necessário, porque a esquizofrenia é uma doença complexa, que compromete diversas áreas cognitivas, emocionais e sociais (Rani et al., 2018; Correll et al., 2023).

Do ponto de vista medicamentoso, os antipsicóticos são a principal, porém não única, ferramenta no combate à esquizofrenia (Miyamoto et al., 2023). Eles atuam predominantemente no sistema dopaminérgico, mas cada geração desses medicamentos apresenta características próprias, influenciando de maneira diferente os sintomas positivos e negativos do transtorno (Miyamoto et al., 2023; Stahl, 2023). Por exemplo, os antipsicóticos de primeira geração (APGs), também chamados típicos, são bastante eficazes para controlar sintomas positivos, porém seu uso é frequentemente limitado pelos efeitos colaterais extrapiramidais e pela baixa eficácia sobre sintomas negativos (Müller & Schwarz, 2017). Já os antipsicóticos de segunda geração (ASGs), conhecidos como atípicos, se destacam por sua maior afinidade com os receptores de serotonina, o que lhes confere melhor tolerabilidade e resultados que incluem a melhora dos sintomas negativos e cognitivos (Kapur & Remington, 1996; Mohr et al., 2020). Entretanto, esses medicamentos podem causar efeitos adversos significativos, incluindo riscos metabólicos e cardiovasculares, que demandam atenção clínica cuidadosa (Correll et al., 2023).

Recentemente, ocorreu o surgimento dos antipsicóticos de terceira geração (ATGs), que funcionam como moduladores de neurotransmissores (Mohr et al., 2020; Miyamoto et al., 2023). Esses medicamentos trazem avanços importantes em termos de segurança e ainda contribuem para melhorias cognitivas e funcionais dos pacientes (Müller & Schwarz, 2017; Stahl, 2023). No entanto, o tratamento medicamentoso por si só não é suficiente para atender todas as necessidades dos pacientes com esquizofrenia (Rani et al., 2018; Correll et al., 2023). Os aspectos psicossociais têm papel fundamental para garantir melhores resultados (Rani et al., 2018). Entre as intervenções não farmacológicas, destacam-se a terapia cognitivo-comportamental, a reabilitação psicossocial, o treinamento de habilidades sociais e o suporte familiar (Rani et al., 2018). Essas estratégias auxiliam no aumento da adesão ao tratamento, na redução do estigma, na reintegração social e no aprimoramento das funções cognitivas (Rani et al., 2018; Correll et al., 2023). Isso é especialmente importante, porque algumas manifestações da doença, como os déficits cognitivos e as dificuldades emocionais, não respondem

adequadamente apenas aos medicamentos (Miyamoto et al., 2023).

A prática regular de atividade física também tem se mostrado uma intervenção eficaz, contribuindo para a melhora dos sintomas negativos, da cognição e da qualidade de vida dos pacientes, além de reduzir sintomas depressivos e de ansiedade (Elmorsy et al., 2023). Portanto, para potencializar a eficácia do tratamento da esquizofrenia, a combinação desses tratamentos farmacológicos e psicossociais é fundamental, além do acompanhamento de uma equipe multidisciplinar (Correll et al., 2023). Esse método integrado possibilita personalizar as intervenções, maximizar os benefícios clínicos, minimizar efeitos adversos e promover melhor qualidade de vida e funcionalidade social aos pacientes (Stahl, 2023; Correll et al., 2023).

4.1 Tratamento farmacológico da esquizofrenia

O tratamento com medicamentos é a base para controlar os sintomas psicóticos e evitar recaídas na esquizofrenia, sendo fundamental para a estabilidade clínica dos pacientes (Miyamoto et al., 2023). No entanto, a resposta ao tratamento pode variar bastante entre as pessoas, o que dificulta o manejo da doença (Correll et al., 2023). Estima-se que entre 20% e 30% dos pacientes enfrentam a chamada esquizofrenia refratária, quando não há melhora significativa mesmo após o uso correto de dois ou mais antipsicóticos diferentes (Stahl, 2023). Esse cenário é desafiador, pois está ligado a um prognóstico pior e afeta negativamente a qualidade de vida e a funcionalidade social dos indivíduos (Müller & Schwarz, 2017).

Os antipsicóticos funcionam principalmente bloqueando os receptores de DA mas seu efeito nos sintomas negativos e cognitivos costuma ser insuficiente, o que leva à busca por tratamentos adicionais (Miyamoto et al., 2023). Além disso, esses medicamentos podem causar efeitos adversos importantes, o que muitas vezes reduz a adesão ao tratamento por parte dos pacientes (Correll et al., 2023). Sintomas como apatia, isolamento social e dificuldades cognitivas, típicos da esquizofrenia, muitas vezes persistem apesar do uso dos medicamentos tradicionais (Müller & Schwarz, 2017).

O tratamento da esquizofrenia refratária tem impulsionado o desenvolvimento de novos medicamentos e o estudo de combinações terapêuticas para melhorar a resposta clínica (Stahl, 2023). Reconhecendo a diversidade da doença, a pesquisa tem focado em estratégias personalizadas, como a escolha individualizada de antipsicóticos com base no perfil de sintomas e de efeitos adversos, a utilização de combinações farmacológicas em casos de resposta parcial, e a associação da farmacoterapia com intervenções psicossociais, incluindo terapia cognitivo-comportamental, psicoeducação e reabilitação psicossocial, considerando as características

clínicas e genéticas de cada paciente (Correll et al., 2023). Novas descobertas sobre os mecanismos cerebrais envolvidos também têm apontado para alvos promissores, como a modulação do sistema glutamatérgico, serotoninérgico e colinérgico, além de vias neuroinflamatórias, que podem ampliar as opções de tratamento (Miyamoto et al., 2023).

Assim, apesar dos avanços, o tratamento farmacológico ainda enfrenta limitações importantes, especialmente em casos refratários e pelo impacto dos efeitos adversos, o que reforça a necessidade de abordagens integradas e inovadoras para melhorar os desfechos clínicos dos pacientes (Rani et al., 2018; Correll et al., 2023).

ANTIPSICÓTICO	CLASSE	OBSERVAÇÕES/DESTAQUES
Clorpromazina	APG	Fenotiazina alifática, referência de potência
Haloperidol	APG	Butirofenona, alto risco de efeitos extrapiramidais
Clozapina	ASG	Alta eficácia em sintomas negativos, risco de agranulocitose
Olanzapina	ASG	Menor risco hematológico que Clozapina, efeitos metabólicos
Risperidona	ASG	Maior risco de hiperprolactinemia, eficaz para sintomas positivos e negativos
Quetiapina	ASG	Sedativa, útil em sintomas negativos, bloqueia D1/D2 e 5-HT2
Paliperidona	ASG	Metabólito ativo da risperidona, perfil semelhante
Aripiprazol	ATG	Agonista parcial D2, menos efeitos extrapiramidais
Brexipiprazol	ATG	Semelhante ao Aripiprazol, ação dopamínnergica modulada
Cariprazina	ATG	Preferência por D3, melhora sintomas negativos e cognitivos

Tabela 1. Principais antipsicóticos disponíveis no Brasil, suas classes e características clínicas relevantes.
Fonte: Elaboração própria a partir de Stepnicki et al. (2018); Correll et al. (2023); Stahl (2023).

4.1.1 Antipsicóticos de primeira geração

Em 1950, o químico Paul Charpentier sintetizou a clorpromazina, inicialmente estudada como um anti-histamínico, mas que revelou propriedades antipsicóticas significativas (Stahl, 2023). Em 1953, essa molécula foi lançada comercialmente sob o nome *Largactil*, marcando o início da era dos antipsicóticos típicos no tratamento dos transtornos psiquiátricos (Miyamoto

et al., 2023). Quimicamente, os APGs, são divididos em diferentes grupos, sendo o mais representativo o das fenotiazinas, que se subdividem em três subclasses: fenotiazinas alifáticas, piperidinas e piperazinas (Stahl, 2023). Essas subclasses diferenciam-se pela composição das cadeias laterais ligadas à estrutura central, influenciando diretamente a potência terapêutica e o perfil de efeitos colaterais dos medicamentos (Miyamoto et al., 2023; Stahl, 2023). Além das fenotiazinas, destacam-se outros grupos de antipsicóticos típicos, como as butirofenonas, classe do medicamento haloperidol, que possui maior potência antipsicótica e menor efeito sedativo, e os tioxantenos, reconhecidos por seu efeito sedativo moderado (Miyamoto et al., 2023). A potência dos APGs é frequentemente expressa em equivalência à clorpromazina, que serve como referência padrão (Stahl, 2023).

Grupo de Medicamentos Antipsicóticos		Exemplos de Drogas	
		Clorpromazina $X = \text{Cl}$; $R =$	
		Levomepromazina $X = \text{OCH}_3$; $R =$	
	Alifático	Promazina $X = \text{H}$; $R =$	
		Trifluromazina $X = \text{CF}_3$; $R =$	
Fenotiazinas		Mesoridazina $X = \text{SOCH}_3$; $R =$	
	Cadeia lateral	Periciazina $X = \text{CN}$; $R =$	
		Pipotiazina $X = \text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R =$	
	Piperidina	Tioridazina $X = \text{SCH}_3$; $R =$	
		Flufenazina $X = \text{CF}_3$; $R =$	
	Piperazina	Perfenazina $X = \text{Cl}$; $R =$	
		Prochlorperazina $X = \text{Cl}$; $R =$	
		Trifluoperazina $X = \text{CF}_3$; $R =$	
Dihidroindolonas		Molindone	

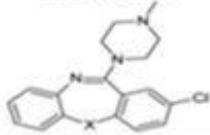
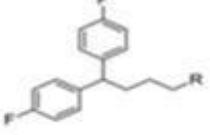
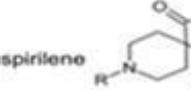
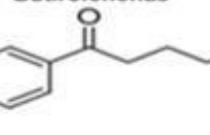
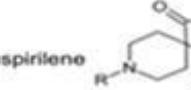
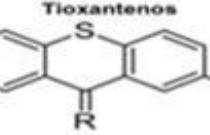
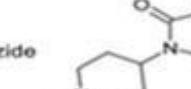
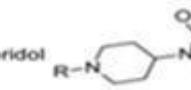
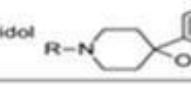
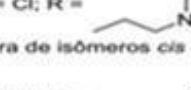
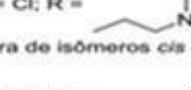
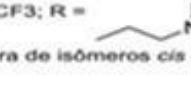
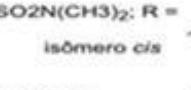
Dibenzepinas 	Clotiapina X = S 
Difenilbutilpiperidinas 	Loxapina X = O 
Butirofenonas 	Fluspirilene 
Tioxantenos 	Pimozide 
Benperidol 	Haloperidol 
Flupenthixol X = Cl; R =  mistura de isômeros cis e trans	Clopenthixol X = Cl; R =  mistura de isômeros cis e trans
Flupenthixol X = CF₃; R =  mistura de isômeros cis e trans	Tiotixeno X = SO₂N(CH₃)₂; R =  isômero cis
Zuclopenthixol X = Cl; R =  isômero cis	

Tabela 2. Classificação de drogas APGs: exemplos e estruturas químicas. **Fonte:** Stępnicki, Kondej e Kaczor (2018).

Os APGs atuam predominantemente como antagonistas dos receptores dopaminérgicos D2 no cérebro, bloqueando a transmissão dopaminérgica excessiva, sobretudo na via mesolímbica, que está associada aos sintomas positivos da esquizofrenia, como delírios e alucinações (Miyamoto et al., 2023; Correll et al., 2023). Normalmente, os receptores D2 são ativados pela dopamina, promovendo a sinalização intracelular que modula neurotransmissão, motivação e recompensa, e a sua ativação fisiológica resulta em efeitos excitatórios ou inibitórios dependendo do tipo de neurônio e da via dopaminérgica envolvida (Stahl, 2023). Ao

inibir esses receptores, esses medicamentos promovem uma redução significativa da hiperatividade dopaminérgica, resultando na melhora desses sintomas (Müller & Schwarz, 2017).

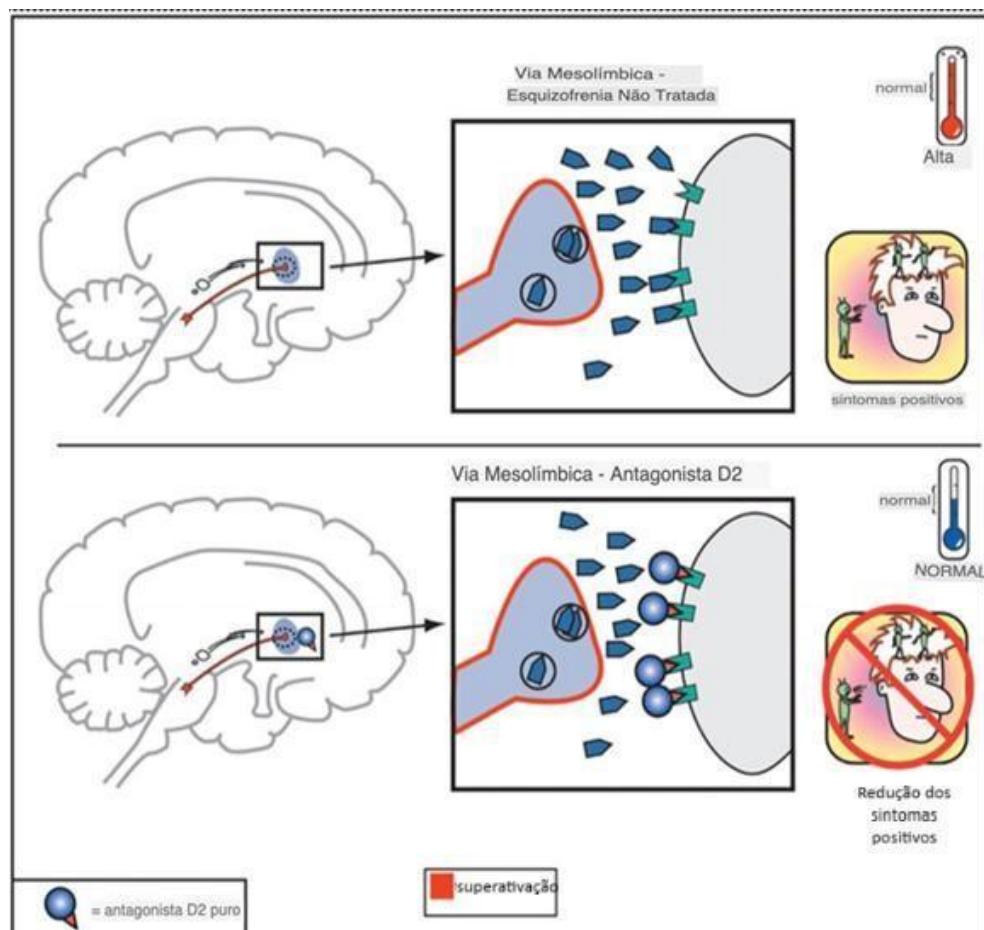


Figura 8. Representação esquemática do mecanismo de ação dos APGs. Estes fármacos atuam principalmente bloqueando os receptores dopaminérgicos do subtipo D2 localizados na via mesolímbica, a qual se projeta da VTA para o núcleo accumbens (NAc). Na esquizofrenia, há uma hiperatividade dopaminérgica nessa via, o que está associado ao surgimento dos sintomas positivos, como alucinações e delírios. Os APGs, ao antagonizarem os receptores D2 nessa região, reduzem a transmissão dopaminérgica e, consequentemente, atenuam os sintomas positivos. A imagem destaca essa ação por meio de setas que indicam o fluxo dopaminérgico e de ícones representando os receptores D2 bloqueados pelos fármacos. **Fonte:** Adaptado de Miyamoto et al. (2023) e Kapur & Remington (1996).

Entretanto, o bloqueio dos receptores D2 pelos antipsicóticos típicos não ocorre apenas na via mesolímbica; outras vias dopaminérgicas também são afetadas, resultando em diferentes efeitos clínicos (Stahl, 2023). Na via mesolímbica, a inibição dopaminérgica contribui para a redução dos sintomas positivos da esquizofrenia, como delírios e alucinações (Stahl, 2023; Miyamoto et al., 2023). Já na via mesocortical, a ação dos antipsicóticos típicos pode agravar os sintomas negativos e cognitivos da doença, incluindo apatia, anedonia e déficits de atenção (Correll et al., 2023). Na via nigroestriatal, o bloqueio dopaminérgico pode desencadear SEPs, como rigidez muscular, tremores e acatisia, decorrentes da interferência no controle motor

(Stahl, 2023; Miyamoto et al., 2023). Além disso, a antagonização dos receptores D2 na via túbero-infundibular pode causar hiperprolactinemia, com manifestações clínicas como galactorreia, amenorreia e disfunção sexual (Correll et al., 2023).

Ademais, os APGs não atuam exclusivamente sobre os receptores dopaminérgicos, também apresentando afinidade pelos receptores histaminérgicos H1, adrenérgicos $\alpha 1$ e colinérgicos muscarínicos, interações que explicam grande parte dos efeitos adversos observados clinicamente (Stahl, 2023; Miyamoto et al., 2023). A antagonização dos receptores H1 está associada à sedação, sonolência diurna e ganho de peso, devido à regulação central do apetite e do metabolismo energético (Stahl, 2023). O bloqueio dos receptores adrenérgicos $\alpha 1$ pode induzir hipotensão ortostática, tontura e, em casos mais graves, sícope, principalmente em pacientes idosos ou em uso de múltiplos medicamentos (Müller & Schwarz, 2017). Já a antagonização dos receptores muscarínicos colinérgicos provoca sintomas clássicos anticolinérgicos, como boca seca, constipação intestinal, visão turva, retenção urinária e, em situações específicas, confusão mental (Stahl, 2023).

CLASSE	CARACTERÍSTICAS	EXEMPLOS
BUTIROFENONAS	Alta potência; maior risco de sintomas extrapiramidais	Haloperidol, Droperidol
FENOTIAZINAS – ALIFÁTICAS	Menor potência; mais sedativos	Clorpromazina, Levomepromazina
FENOTIAZINAS – PIPERIDÍNICAS	Potência intermediária	Tioridazina, Mesoridazina
FENOTIAZINAS – PIPERAZÍNICAS	Alta potência; alto risco de sintomas extrapiramidais	Flufenazina, Trifluperazina, Perfenazina
TIOXANTENOS	Semelhantes às fenotiazinas; potência variável	Tiotixeno, Zuclopentixol, Clopantixol
DIFENILBUTILPIPERIDINAS	Alta potência, longa duração	Pimozida

Tabela 3. Classificação dos APGs de acordo com a classe química, principais características farmacológicas e exemplos de fármacos. **Fonte:** Autoria própria, adaptado de Miyamoto et al. (2023); Stahl (2023); Müller & Schwarz (2017)

Os ASGs apresentam um perfil farmacológico mais diversificado, atuando em receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos, mas mantendo certa interação com os sistemas histaminérgico, adrenérgico e colinérgico, conforme será abordado adiante (Müller & Schwarz, 2017; Stahl, 2023).

Entender essas interações é fundamental para orientar a escolha terapêutica individualizada (Correll et al., 2023; Stahl, 2023). Pacientes com maior sensibilidade à sedação ou risco cardiovascular podem se beneficiar de ASGs com menor afinidade pelos receptores H1 e α 1, enquanto aqueles com intolerâncias gastrointestinais ou dificuldades de adesão podem necessitar de ajustes na formulação ou na dose (Stahl, 2023; Müller & Schwarz, 2017). Dessa forma, a análise detalhada do impacto dos antipsicóticos nos múltiplos sistemas neurotransmissores permite otimizar a eficácia clínica, reduzir efeitos adversos e melhorar a adesão ao tratamento, promovendo maior qualidade de vida para indivíduos com esquizofrenia (Correll et al., 2023; Stahl, 2023).

4.1.2 Antipsicóticos de segunda geração

A introdução dos ASGs, também conhecidos como antipsicóticos atípicos, marcou uma nova era no tratamento da esquizofrenia, começando com a aprovação da clozapina pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1989, para farmacoterapia de casos de esquizofrenia resistente ao tratamento (Kane et al., 1988; Meltzer, 1997). A clozapina, sintetizada inicialmente pela Sandoz e aprovada para uso clínico após vários estudos, mostrou-se eficaz em reduzir os sintomas negativos da doença, causando menos efeitos extrapiramidais quando comparada aos APGs (Stepnicki, Kondej & Kaczor, 2018; Miyamoto et al., 2012).

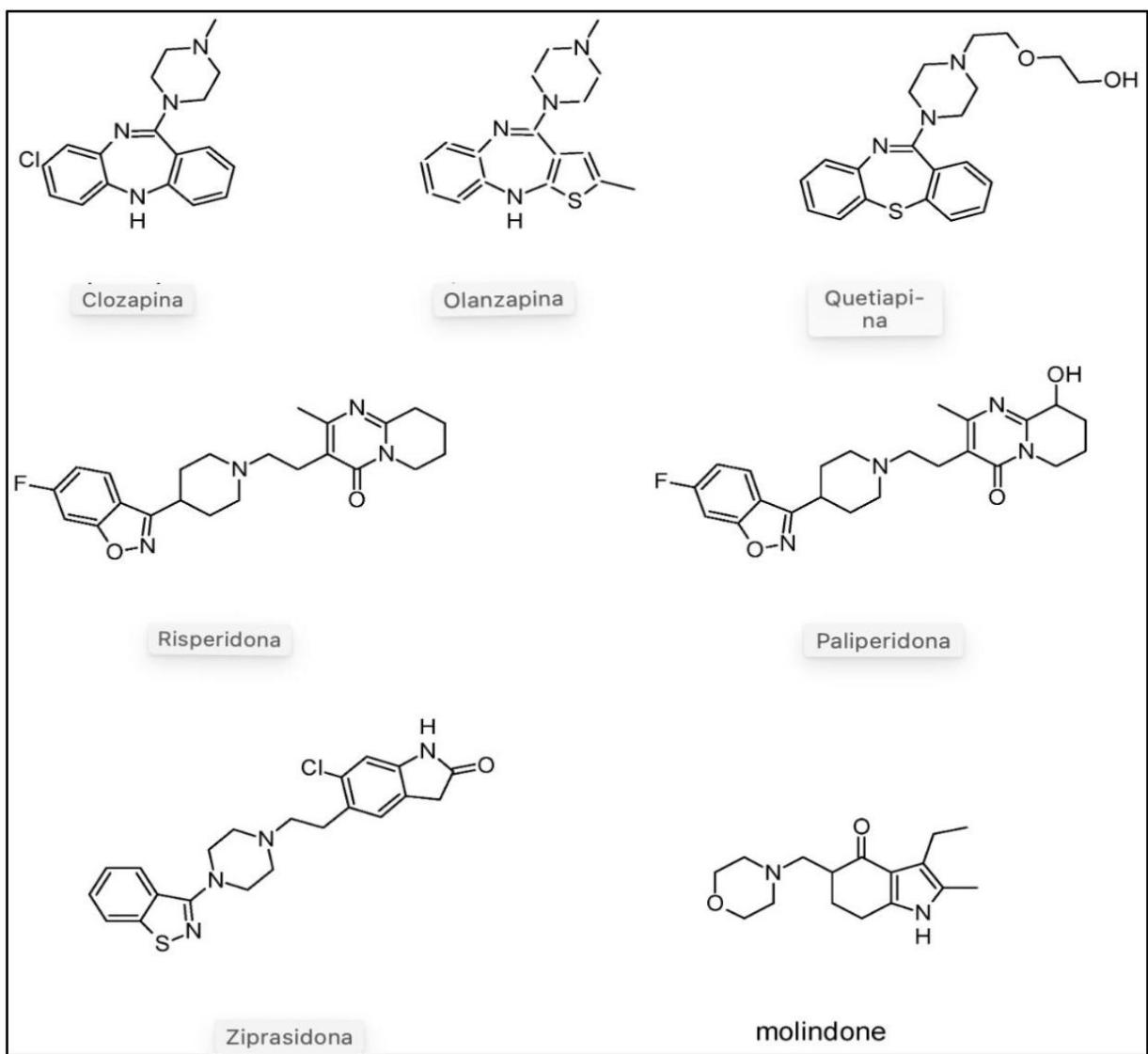


Figura 9. Estruturas químicas dos representantes dos medicamentos ASGs. **Fonte:** Stępnicki, Kondej e Kaczor (2018).

O mecanismo de ação dos ASG diferencia-se principalmente pela sua afinidade maior por receptores serotoninérgicos 5-HT2A em comparação com os receptores dopaminérgicos D2 (Stahl, 2023; Kapur & Remington, 2018). Essa característica é crucial para a redução dos sintomas negativos e a minimização dos efeitos adversos motores típicos dos APGs (Miyamoto et al., 2012; Stahl, 2023). Ademais, o antagonismo dopaminérgico por esses medicamentos é mais fraco ou seletivo, favorecendo a ligação aos receptores dopaminérgicos nas regiões corticais e límbicas em detrimento da via nigroestriatal, o que reduz o risco de discinesia e outros SEPs (Stepnicki et al., 2018; Kapur & Remington, 2018).

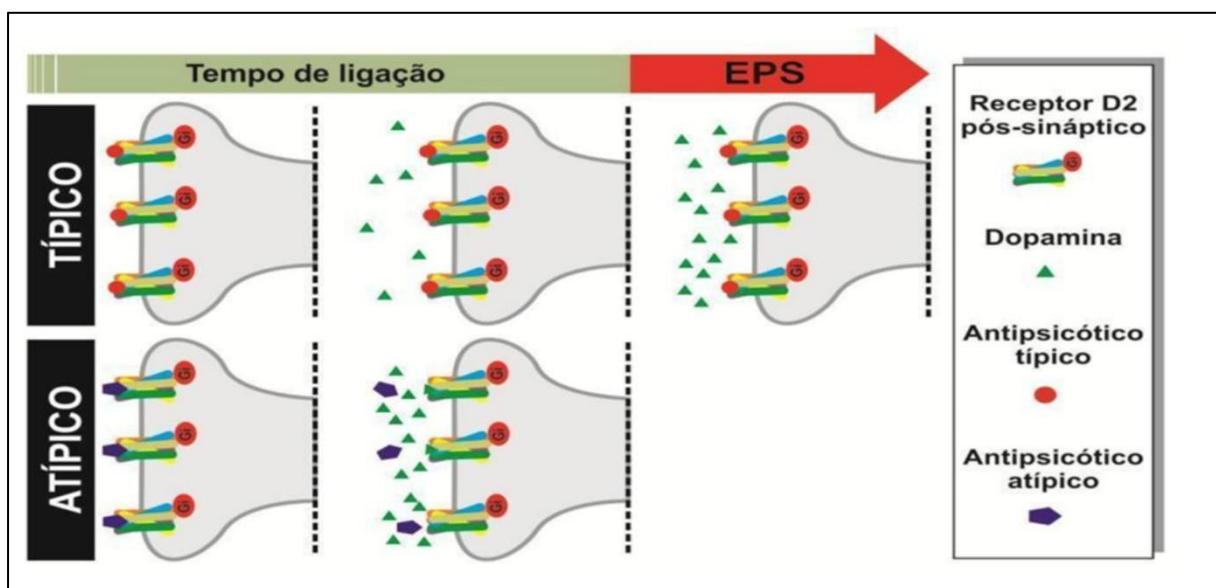


Figura 10. Representação esquemática comparando os mecanismos de ação dos antipsicóticos de primeira geração (APGs) e antipsicóticos de segunda geração (ASGs). Os APGs atuam com bloqueio intenso dos receptores dopamínergicos D2, o que está associado a maior incidência de efeitos colaterais motores, como SÉPs. Já os ASGs apresentam bloqueio mais fraco e seletivo de D2, além de agirem nos receptores serotoninérgicos 5-HT2A, o que ajuda a reduzir efeitos colaterais motores e melhora os sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia, a figura também mostra que a rápida dissociação da DA e a preferência dos antipsicóticos por determinadas camadas do córtex cerebral contribuem para uma melhor tolerabilidade desses medicamentos. **Fonte:** Zanatta, 2014.

Além da clozapina, outros ASGs atualmente utilizados incluem olanzapina, quetiapina, risperidona, paliperidona, ziprasidona e molindona, cada um com perfil farmacológico específico, que influencia a sua eficácia e os seus efeitos adversos (Stepnicki et al., 2018). Por exemplo, a clozapina destaca-se por seu antagonismo aos receptores de DA do tipo D4, além do efeito agonista parcial sobre o receptor serotoninérgico 5-HT1A, contribuindo para a melhora dos sintomas negativos e cognitivos (Miyamoto et al., 2012; Stahl, 2023). Entretanto, seu uso é limitado pelo risco de agranulocitose, o que exige monitoramento frequente do número de leucócitos (Stepnicki et al., 2018).

CLASSE	CARACTERÍSTICAS	EXEMPLOS
DIBENZODIAZEPINAS / DIBENZOTIAZEPINAS / DIBENZOXAZEPINAS	Forte bloqueio 5-HT2A + efeitos metabólicos importantes	Clozapina, Olanzapina, Quetiapina
BENZAMIDAS SUBSTITUÍDAS	Ação seletiva em D2/5-HT2A; menor risco de SEPs	Risperidona, Paliperidona, Amissulprida, Sulpirida
INDOLES / MULTIRRECEPTORES	Ação ampla em 5-HT; perfil ansiolítico/sedativo	Ziprasidona, Lurasidona

Tabela 4. Classificação dos ASGs segundo as classes químicas, mecanismos predominantes e exemplos representativos. **Fonte:** Autoria própria, adaptado de Stepnicki, Kondej e Kaczor (2018); Miyamoto et al. (2012); Correll et al. (2023); Stahl (2023).

A olanzapina, análoga química da clozapina, possui menor propensão a causar efeitos adversos como agranulocitose, apresentando uma afinidade aproximadamente duas vezes maior pelos receptores 5-HT2 do que pelos receptores dopaminérgicos D2 (Miyamoto et al., 2012; Stahl, 2023). Ensaios clínicos demonstram que sua eficácia é comparável à do haloperidol no controle dos sintomas positivos, com superioridade na redução dos sintomas negativos e melhor perfil de tolerabilidade (Stepnicki et al., 2018; Correll et al., 2023). A quetiapina exerce sua ação antagonizando os receptores dopaminérgicos D1 e D2, e os serotoninérgicos 5-HT2, além de agir como agonista parcial do receptor 5-HT1A (Stahl, 2023; Stepnicki et al., 2018). Seus efeitos adversos incluem sedação e hipotensão ortostática, decorrentes do bloqueio dos receptores histamínicos H1 e adrenérgicos α 1 (Stepnicki et al., 2018). Já a risperidona, um dos primeiros ASG comercializados, combina antagonismo potente dos receptores D2 e 5-HT2A, porém, com maior incidência de efeitos adversos como aumento da prolactina e distúrbios metabólicos, embora seja eficaz tanto para sintomas positivos quanto negativos (Stepnicki et al., 2018; Correll et al., 2023).

Receptor Alvo DA

Antibióticos	DRD1	DRD2	DRD3	DRD4	DRD5
APGs					
Haloperidol	-	+++	++	+	-
Clorpromazina	+	+++		-	?
Amisulprida	-	++++	++++	-	?
Perfenazina	?	++++	-	-	?
ASGs					
Clozapina	++	++	++	+++	+
Olanzapina	+++	+++	+++	+++	+
Lurasidona	?	+++	?	?	?
Paliperidona	++	+++	+++	++	?
Quetiapina	+	++	++	+	-
Risperidona	+	+++	++	+++	+
Zíprasidona	+++	+++	+++	+++	+
Asenapina	++	++	+++	++	?
Iloperidona	+	+++	+++	++	?

Tabela 5. Lista dos principais APGs e ASGs com seus respectivos alvos nos subtipos dos receptores de DA (D1–D5). Os APGs atuam principalmente bloqueando os receptores D2, o que está associado à eficácia no controle dos sintomas positivos, mas também a um maior risco de efeitos extrapiramidais. Já os ASGs apresentam afinidade mais variada por múltiplos subtipos de receptores dopaminérgicos, especialmente D4, além de atuarem em receptores serotoninérgicos (não mostrados na tabela), o que contribui para menor incidência de efeitos adversos motores e maior eficácia contra sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia. **Fonte:** Adaptado de Kapur e Remington (2018).

Os ASG também apresentam interações complexas com outros receptores neuroquímicos, incluindo muscarínicos, histamínicos e adrenérgicos, o que, apesar de contribuir para sua eficácia clínica, também acarreta variabilidade dos efeitos adversos (Stahl, 2023; Miyamoto et al., 2012). O bloqueio dos receptores histamínicos H1, por exemplo, está associado ao ganho de peso e à sedação, efeitos adversos comuns em medicamentos como clozapina e olanzapina (Stepnicki et al., 2018; Miyamoto et al., 2012). O impacto metabólico associado principalmente a alguns antipsicóticos de segunda geração, como clozapina e olanzapina, constitui um desafio relevante na prática clínica (Correll et al., 2015; Correll et al., 2023). Esses fármacos podem induzir ganho de peso, dislipidemias e diabetes tipo 2, em grande parte devido à sua afinidade pelos receptores histamínicos H1, serotoninérgicos 5-HT2C e

muscarínicos M3, que participam da regulação do apetite e do metabolismo energético (Stahl, 2023). Por esse motivo, o tratamento requer monitoramento cuidadoso de parâmetros metabólicos durante todo o acompanhamento clínico (Correll et al., 2023).

De forma geral, os ASG apresentam benefícios significativos na melhora dos sintomas negativos da esquizofrenia, que costumam ser menos responsivos ao tratamento com antipsicóticos típicos, e possuem um perfil de efeitos adversos motores mais favorável (Stepnicki et al., 2018; Kapur & Remington, 2018a). No entanto, a escolha do medicamento deve considerar o equilíbrio entre eficácia clínica e tolerabilidade individual, especialmente em relação aos riscos metabólicos (Stepnicki et al., 2018; Kapur & Remington, 2018; Correll et al., 2023).

4.1.3 Antipsicóticos de terceira geração

Os antipsicóticos de terceira geração (ATGs) representam um avanço significativo no tratamento da esquizofrenia, especialmente por seu mecanismo farmacológico diferenciado em relação às gerações anteriores (Gettu & Saadabadi, 2023; Seeman, 2009).

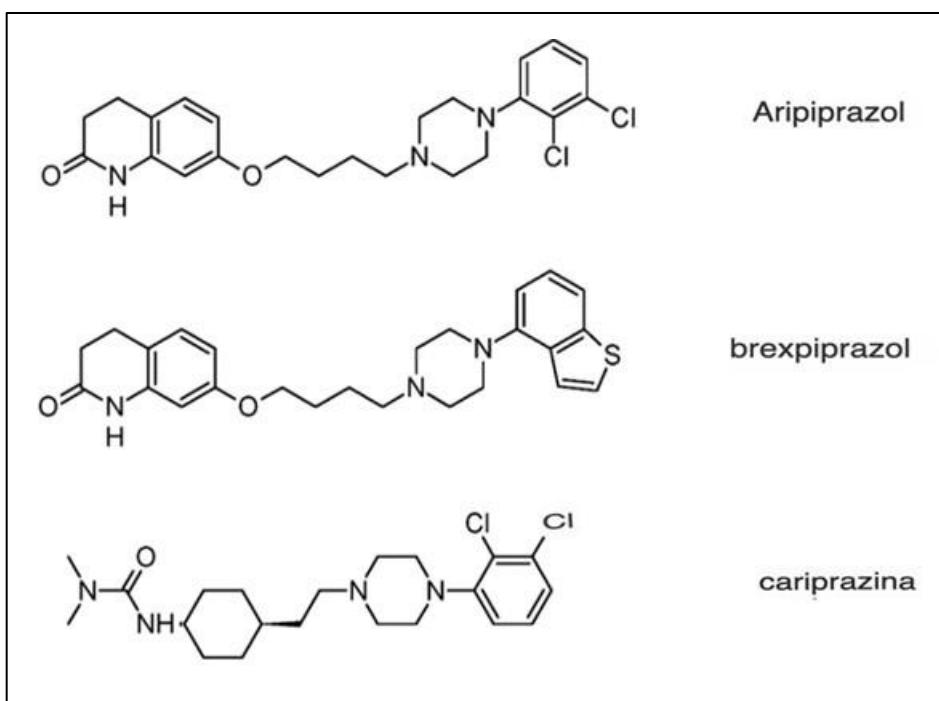


Figura 11. Drogas antipsicóticas categorizadas como a terceira geração e suas estruturas. **Fonte:** Stepnicki, Kondej e Kaczor (2018).

Diferentemente dos APGs e ASGs, os ATGs funcionam como agonistas parciais dos receptores dopaminérgicos D2, permitindo uma modulação mais equilibrada da neurotransmissão dopaminérgica (Seeman, 2009; Stahl, 2023). Essa ação como agonista parcial

possibilita a estabilização dos níveis de DA em diferentes áreas cerebrais, atenuando a hiperatividade dopaminérgica na via mesolímbica, relacionada aos sintomas positivos, e promovendo efeitos mais favoráveis sobre os sintomas negativos na via mesocortical, sem comprometer excessivamente a via nigroestriatal, o que reduz a ocorrência de efeitos extrapiramidais (Gettu & Saadabadi, 2023; Seeman, 2009).

Além da modulação dopaminérgica, esses medicamentos apresentam atividade significativa nos sistemas serotoninérgico e glutamatérgico (Stahl, 2023; Miyamoto et al., 2023). Os ATGs possuem atividade como antagonistas dos receptores 5-HT2A e agonistas parciais dos 5-HT1A, melhorando os sintomas negativos e proporcionando efeitos benéficos sobre a cognição e o humor dos pacientes (Stahl, 2023; Kapur & Remington, 2018). Esta dualidade na ação favorece uma eficácia clínica ampliada, capaz de abordar os múltiplos domínios sintomatológicos da esquizofrenia (Vasiliu, 2022) (Gettu e Saadabadi, 2023).

Dentre os ATGs, o aripiprazol é o mais estudado e utilizado. Inicialmente classificado como antipsicótico de segunda geração (ASG), o aripiprazol foi posteriormente reclassificado como antipsicótico de terceira geração (ATG) devido ao seu mecanismo diferenciado (Seeman, 2009; Stahl, 2023). Ele demonstra alta afinidade pelos receptores D2, agindo como agonista parcial, e pelos receptores 5-HT1A e 5-HT2A, modulando a neurotransmissão serotoninérgica, de forma a melhorar os sintomas negativos e minimizar os efeitos colaterais (Gettu & Saadabadi, 2023). Essa combinação de efeitos resulta em uma redução dos sintomas positivos clássicos da esquizofrenia, como delírios e alucinações, além de promover melhorias nos sintomas negativos, incluindo embotamento afetivo, retraimento social e déficits cognitivos, que frequentemente são resistentes aos tratamentos convencionais (Vasiliu, 2022).

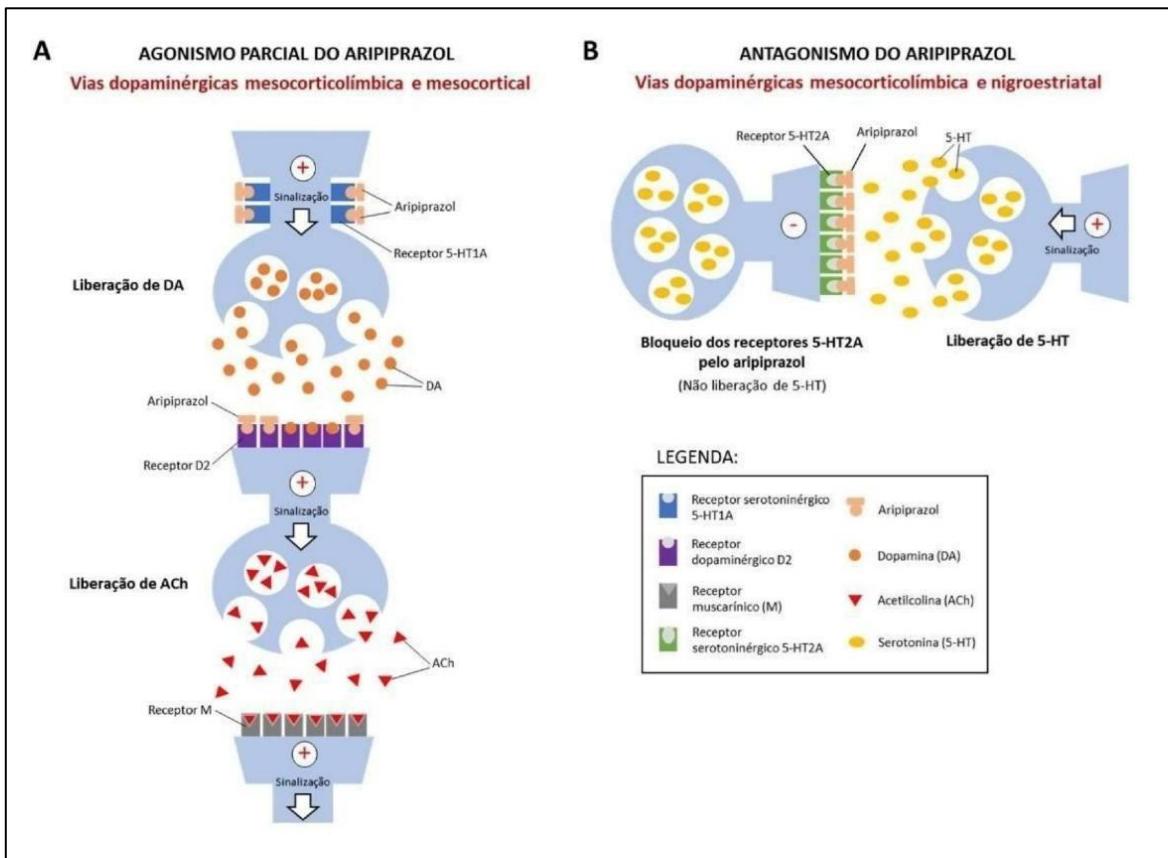


Figura 12. Mecanismo de ação do aripiprazol nas vias dopaminérgicas mesocortical, mesolímbica e nigroestriatal. (A) O aripiprazol atua como agonista parcial nos receptores D2 nas vias mesocortical e mesolímbica, permitindo uma ativação moderada dos receptores dopamínérigos, favorecendo o controle dos sintomas positivos sem potencializar os sintomas negativos da esquizofrenia. (B) Na via nigroestriatal, o aripiprazol mantém a DA em níveis fisiológicos, atuando como agonista parcial e minimizando o risco de efeitos motores adversos típicos de outros antipsicóticos. A imagem também mostra os efeitos do aripiprazol sobre os receptores 5-HT1A (agonista) e 5-HT2A (antagonista), indicando seu papel modulador sobre a neurotransmissão serotoninérgica. **Fonte:** Mohr et al. (2020).

No que diz respeito aos efeitos adversos, os ATGs apresentam perfil mais favorável comparado às gerações anteriores (Müller & Schwarz, 2017; Stahl, 2023a). Apesar disso, a acatisia, caracterizada por inquietação motora e desconforto, é o efeito adverso mais frequentemente reportado, podendo comprometer a adesão ao tratamento (Vasiliu, 2022). Outros efeitos adversos incluem cefaleia, náuseas, insônia e, em menor escala, sedação, que são geralmente transitórios e passíveis de controle por meio de intervenções médicas adequadas (Gettu e Saadabadi, 2023).

Diferentemente dos ASGs, frequentemente associados a ganho de peso e distúrbios metabólicos, os ATGs apresentam menor impacto metabólico, com menor risco de induzir obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e dislipidemias, oferecendo um importante benefício para a qualidade de vida dos pacientes e para a prevenção de comorbidades (Seeman, 2009; Vasiliu, 2022). Além disso, os ATGs apresentam menor risco de hiperprolactinemia, preservando o

equilíbrio neuroendócrino e evitando complicações associadas à níveis elevados de prolactina, como disfunções sexuais e osteoporose (Vasiliu, 2022).

Outro ponto importante é a eficácia dos ATGs em pacientes com esquizofrenia resistentes ou intolerantes à clozapina (Müller & Schwarz, 2017; Vasiliu, 2022). Estudos recentes indicam que esses medicamentos podem representar uma alternativa terapêutica viável para essa população, apresentando eficácia e segurança aceitáveis, embora o monitoramento seja essencial para ajustar a dose e minimizar efeitos adversos (Vasiliu, 2022).

Em resumo, os ATGs se destacam por sua capacidade de modular, de maneira mais precisa, os sistemas dopaminérgico e serotoninérgico, o que se traduz em benefícios clínicos relevantes, incluindo redução dos sintomas positivos e melhora dos sintomas negativos, com perfil de efeitos adversos geralmente mais tolerável (Stahl, 2023; Seeman, 2009). Essa evolução terapêutica amplia as opções de tratamento, especialmente para pacientes com resposta insatisfatória aos antipsicóticos tradicionais, configurando uma importante estratégia no manejo da esquizofrenia (Gettu & Saadabadi, 2023; Vasiliu, 2022; Seeman, 2009).

CLASSE	NOME	MECANISMO DE AÇÃO	SINTOMAS TRATADOS
APG	Clorpromazina	Bloqueio D2 não seletivo, efeitos anticolinérgicos e histaminérgicos	Sintomas positivos
APG	Haloperidol	Bloqueio D2 intenso, afinidade baixa por D1 e D4	Sintomas positivos
APG	Levomepromazina	Bloqueio D2, H1, alfa-adrenérgico e muscarínico	Sintomas positivos
ASG	Clozapina	Bloqueio D2, alta afinidade por D4, bloqueio 5-HT2A	Sintomas positivos e negativos refratários
ASG	Olanzapina	Bloqueio D2 parcial, 5-HT2A, muscarínicos	Sintomas positivos e negativos
ASG	Risperidona	Bloqueio D2 e 5-HT2A	Sintomas positivos e negativos, irritabilidade
ASG	Quetiapina	Bloqueio D2 e 5-HT2A, ação sedativa	Sintomas positivos, negativos, insônia
ASG	Paliperidona	Metabólito ativo da risperidona, bloqueio D2 e 5-HT2A	Sintomas positivos e negativos
ATG	Aripiprazol	Agonista parcial D2, modulador 5-HT1A/5-HT2A	Sintomas positivos e negativos, melhor tolerabilidade
ATG	Brexpiprazol	Agonista parcial D2/D3, modulador 5-HT1A/5-HT2A	Sintomas positivos e negativos, irritabilidade
ATG	Cariprazina	Agonista parcial D2 + modulação 5-HT1A/5-HT2A	Sintomas negativos, cognitivos

Tabela 6. Antipsicóticos disponíveis no Brasil e suas características. **Fonte:** Elaboração própria baseada em Miyamoto et al., 2012; Miyamoto et al., 2023; Stahl, 2023; Correll et al., 2023; Gettu & Saadabadi, 2023; Seeman, 2009; Quednow et al., 2020; Chen et al., 2024; Stepnicki et al., 2018.

5. DISCUSSÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental grave e persistente, que afeta cerca de 1% da população mundial e possui impacto significativo tanto na vida dos indivíduos quanto na de suas famílias (Pourhamzeh et al., 2022). Mesmo com os avanços da farmacologia nas últimas décadas, seu manejo clínico continua sendo um desafio. Os APGs, ASGs e ATGs formam a base do tratamento, mostrando boa eficácia no controle dos sintomas positivos, mas com efeitos limitados sobre sintomas negativos e déficits cognitivos (Kapur & Remington, 2001). Ainda assim, esses medicamentos têm limitações importantes, como efeitos colaterais relevantes, respostas parciais e resistência em alguns pacientes (Pourhamzeh et al., 2022).

Entre os maiores desafios estão os sintomas negativos, como embotamento afetivo, anedonia, retraimento social e prejuízos cognitivos, que frequentemente não respondem bem ao tratamento com APGs (Correll et al., 2023; Stahl, 2023; Miyamoto et al., 2023). Embora sejam eficazes para os sintomas positivos, os APGs têm ação limitada sobre a via dopaminérgica mesocortical, cuja hipoatividade contribui para esses sintomas negativos (Chen et al., 2024; Pourhamzeh et al., 2022). Além disso, seu uso pode causar efeitos extrapiramidais significativos (Müller & Schwarz, 2017; Stahl, 2023) e aumentar o risco de hiperprolactinemia, devido ao bloqueio dos receptores D2 na via túbero-infundibular (Correll et al., 2023). Diante dessas limitações, os ASGs e ATGs surgem como alternativas mais apropriadas, oferecendo maior capacidade de modulação das vias dopaminérgicas e serotoninérgicas, além de apresentarem perfil de efeitos adversos mais favorável (Kapur & Remington, 2018; Stepnicki et al., 2018; Gettu & Saadabadi, 2023; Seeman, 2009; Stahl, 2023).

Os ASGs exercem antagonismo sobre os receptores D2 e 5-HT2A, o que permite reduzir os sintomas positivos e proporciona alguns benefícios nos sintomas negativos, em especial devido à sua ação sobre a neurotransmissão dopaminérgica na via mesocortical (Miyamoto et al., 2012; Correll et al., 2023; Stahl, 2023; Stepnicki et al., 2018; Vasiliu, 2022; Gettu & Saadabadi, 2023; Chen et al., 2024; Quednow et al., 2020). A clozapina, entre esses fármacos, destaca-se como a opção mais eficaz para casos resistentes, apresentando efeitos superiores na redução dos sintomas negativos e menor incidência de efeitos extrapiramidais (Miyamoto et al., 2012; Stepnicki et al., 2018; Müller & Schwarz, 2017; Stahl, 2023). Outros ASGs, como risperidona, olanzapina e quetiapina, também demonstram eficácia clínica, embora a escolha entre eles deva considerar o equilíbrio entre efeitos terapêuticos e potenciais riscos metabólicos e cardiovasculares (Correll et al., 2023; Gettu & Saadabadi, 2023; Stahl, 2023; Kapur & Remington, 2018).

Os ATGs, com destaque para o aripiprazol, apresentam mecanismo farmacológico diferenciado, funcionando como agonista parcial nos receptores D2 (Gettu & Saadabadi, 2023; Seeman, 2009). Essa modulação permite estabilizar os níveis de DA sem provocar bloqueio excessivo na via mesocortical, favorecendo a melhora dos sintomas negativos (Correll et al., 2023; Kapur & Remington, 2018; Stahl, 2023), enquanto reduz a ocorrência de efeitos extrapiramidais (Miyamoto et al., 2023; Müller & Schwarz, 2017) e minimiza a hiperprolactinemia (Correll et al., 2023). Adicionalmente, o aripiprazol atua sobre os receptores serotoninérgicos 5-HT1A e 5-HT2A, promovendo melhorias na função cognitiva e no estado emocional dos pacientes (Pourhamzeh et al., 2022; Vasiliu, 2022). Por essas características, os ATGs são particularmente indicados para pacientes com predominância de sintomas negativos ou intolerância aos ASGs (Stepnicki et al., 2018; Chen et al., 2024; Stahl, 2023; Gettu & Saadabadi, 2023).

GERAÇÃO	EXEMPLO	MECANISMO DE AÇÃO	EFEITOS SOBRE SINTOMAS NEGATIVOS	EFEITOS ADVERSOS	OBSERVAÇÕES CLÍNICAS
Típicos	Haloperidol, Clorpromazina	Antagonista D2	Limitado; pode agravar sintomas negativos	SEP; hiperprolactinemia	Usados quando há predominância de sintomas positivos
Atípicos	Clozapina, risperidona, Olanzapina	Antagonista D2 + Ação Serotoninérgica (5HT1-A agonista; 5HT2-A antagonista)	Melhora relativa; Melhor tolerabilidade	Ganho de peso; Alterações metabólicas; sedação	Olanzapina indicada em casos refratários
Terceira Geração	Aripiprazol	Agonista parcial D2 + Modulação serotoninérgica	Melhora significativa; Baixo risco de SEP e hiperprolactinemia	Náusea; Insônia; Agitação leve	Alternativa eficaz quando há intolerância aos ASGs

Tabela 7. Comparação dos efeitos dos antipsicóticos sobre sintomas negativos e efeitos adversos. **Fonte:** Elaboração própria a partir de Stepnicki et al. (2018); Correll et al. (2023); Stahl (2023); Miyamoto et al. (2023).

A decisão terapêutica deve ser individualizada, levando em consideração a predominância sintomática, comorbidades e perfil de efeitos adversos (Correll et al., 2023; Stahl, 2023). Pacientes com sintomas negativos predominantes podem se beneficiar do uso de ATGs ou da clozapina em casos resistentes, enquanto os ASGs permanecem como opção quando se busca equilíbrio entre eficácia e tolerabilidade (Miyamoto et al., 2023; Stepnicki et al., 2018; Kapur & Remington, 2018; Vasiliu, 2022). Estratégias de personalização do tratamento, incluindo abordagens de farmacogenômica e monitoramento clínico, têm o potencial de otimizar a resposta terapêutica, reduzir efeitos adversos e melhorar a adesão e a qualidade de vida dos pacientes (Luo et al., 2018; Zhang et al., 2017; Correll et al., 2023; Stahl, 2023).

6. CONCLUSÃO

A esquizofrenia constitui um transtorno neuropsiquiátrico multifatorial, caracterizado por alterações nas vias dopaminérgica, glutamatérgica, GABAérgica e serotoninérgica, que se refletem nos sintomas positivos, negativos e cognitivos da doença (Chen et al., 2024; Pourhamzeh et al., 2022; Jahangir et al., 2021). O conhecimento detalhado dessas vias tem sido fundamental para compreender os mecanismos de ação dos antipsicóticos e as diferenças na eficácia clínica, no perfil de efeitos adversos e na resposta individual ao tratamento (Stahl, 2023; Gettu & Saadabadi, 2023; Correll et al., 2023).

A escolha do antipsicótico deve ser individualizada, considerando sintomas predominantes, perfil clínico, riscos de efeitos adversos e comorbidades, (Luo et al., 2018; Zhang et al., 2017; Psychiatric Genomics Consortium, 2014). Ademais, a análise integrada das vias dopaminérgica, glutamatérgica e GABAérgica reforça a necessidade de abordagens multidisciplinares, combinando intervenções farmacológicas, psicológicas e sociais, orientando futuras pesquisas e estratégias terapêuticas mais seguras e eficazes, visando reduzir o impacto da doença na funcionalidade e qualidade de vida dos pacientes (Lewis et al., 2005; Gonzalez-Burgos & Lewis, 2012; Jahangir et al., 2021; Chen et al., 2024).

REFERÊNCIAS

1. Benes, F. M.; Berretta, S. GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, v. 25, n. 1, p. 1-27, 2001.
2. Celio, M. R. Calbindin D-28k and parvalbumin in the rat nervous system. *Neuroscience*, v. 35, n. 2, p. 375-475, 1990.
3. Chen, J.; Sharma, R. GABA. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
4. Chen, J. et al. Dopaminergic dysfunction in schizophrenia: recent advances and therapeutic implications. *Frontiers in Psychiatry*, v. 15, p. 1384102, 2024.
5. Correll, C. U. et al. Antipsychotics in the treatment of schizophrenia: an update. *American Journal of Psychiatry*, v. 180, n. 6, p. 443-460, 2023.
6. Curley, A. A. et al. Cortical deficits of GABAergic neurons in schizophrenia: alterations of markers of interneurons and synaptic function. *Biological Psychiatry*, v. 69, n. 10, p. 973-979, 2011.
7. Curley, A. A.; Lewis, D. A. Cortical basket cell dysfunction in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, v. 69, n. 11, p. 989-996, 2011.
8. de Jonge, J. C. et al. Toward the role of the GABAergic system in the pathophysiology of schizophrenia. *Neuropharmacology*, v. 113, p. 587-600, 2017.
9. Eggers, A. E. Dopamine hypothesis of schizophrenia and new antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 74, n. 12, p. e23, 2013.
10. Gettu, P.; Saadabadi, A. Aripiprazole. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
11. Gonzalez-Burgos, G.; Lewis, D. A. NMDA receptor hypofunction, parvalbumin-positive neurons, and cortical gamma oscillations in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, v. 38, n. 5, p. 950-957, 2012.
12. Jahangir, F. et al. GABAergic dysfunction in schizophrenia: evidence from postmortem, neuroimaging and genetic studies. *Frontiers in Psychiatry*, v. 12, p. 748156, 2021.
13. Kapur, S.; Remington, G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, v. 153, n. 4, p. 466-476, 1996.
14. Kapur, S.; Remington, G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, v. 175, n. 2, p. 125-137, 2018.

15. Lewis, D. A. et al. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 6, p. 312-324, 2005.
16. Lewis, D. A. et al. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 13, p. 123-135, 2012.
17. Luo, Y. et al. Genetic polymorphisms in DRD2 gene and response to risperidone treatment in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, v. 202, p. 64-70, 2018.
18. Miyamoto, S. et al. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Molecular Psychiatry*, v. 17, p. 1206-1227, 2012.
19. Miyamoto, S. et al. Antipsychotic drugs: mechanisms of action, pharmacology, and therapeutic efficacy. *Comprehensive Physiology*, v. 13, n. 2, p. 1453-1486, 2023.
20. Mohr, P. et al. Mechanisms of action of aripiprazole: a review of its dopamine-serotonin activity. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, v. 16, p. 1049-1063, 2020.
21. Müller, N.; Schwarz, M. Antipsychotics: mechanisms of action and their relevance for schizophrenia treatment. *Neuropharmacology*, v. 120, p. 85-98, 2017.
22. Nakazawa, K. et al. GABAergic interneuron origin of schizophrenia pathophysiology. *Neuropharmacology*, v. 62, n. 3, p. 157-169, 2012.
23. Pourhamzeh, M. et al. The roles of serotonin in neuropsychiatric disorders: focus on schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, v. 27, p. 2341-2358, 2022.
24. Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, v. 511, p. 421-427, 2014.
25. Quednow, B. B. et al. Neurochemical alterations in schizophrenia: translational findings and therapeutic implications. *Schizophrenia Research*, v. 225, p. 123-136, 2020.
26. Seeman, P. Dopamine D2 receptors as treatment targets in schizophrenia. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*, v. 3, n. 1, p. 56-73, 2009.
27. Shan, D. et al. GABAergic signaling in psychiatric disorders: new insights into mechanisms and treatments. *Frontiers in Psychiatry*, v. 14, p. 1152468, 2023.
28. Stahl, S. M. *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 5th ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2023.
29. Stepnicki, P.; Kondej, M.; Kaczor, A. A. Current concepts and treatments of schizophrenia. *Molecules*, v. 23, n. 8, p. 2087, 2018.
30. Vasiliu, O. Aripiprazole in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a review. *Frontiers in Psychiatry*, v. 13, p. 836512, 2022.

31. Volk, D. W. et al. Deficits in GABA signaling in the prefrontal cortex in schizophrenia: a postmortem study. *American Journal of Psychiatry*, v. 157, p. 1168-1179, 2000.
32. Zanatta, N. Biologia molecular da esquizofrenia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 36, n. 1, p. 67-75, 2014.
33. Zhang, Z.; Reynolds, G. P. A selective decrease in the relative density of parvalbumin-immunoreactive neurons in the hippocampus in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, v. 55, n. 1-2, p. 1-10, 2002.
34. Zhang, X. et al. Glutamatergic dysfunction in schizophrenia: evidence from genetics and neuroimaging. *Frontiers in Psychiatry*, v. 12, p. 617456, 2021.
35. Zhang, J. P. et al. Genetic variation in DRD2 and response to antipsychotics in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, v. 81, n. 8, p. 637-645, 2017.
36. Kapur S, Remington G. Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia. *Annu Rev Med*. 2001;52:503-517.