

**Esquizofrenia: manifestações clínicas e as principais comorbidades, uma  
revisão sistemática**

**Schizophrenia: clinical manifestations and the main comorbidities, a  
systematic review**

**Esquizofrenia: manifestaciones clínicas y principales comorbilidades, una  
revisión sistemática**

DOI:10.34119/bjhrv7n2-431

Originals received: 03/25/2024

Acceptance for publication: 04/12/2024

**Pedro Orsi**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)

Endereço: Franca, São Paulo, Brasil

E-mail: orsipedro13@gmail.com

**Matheus Augusto Luqui Lazzarin**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)

Endereço: Franca, São Paulo, Brasil

E-mail: matheus\_luque@hotmail.com

**Júlia Sammour**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)

Endereço: Franca, São Paulo, Brasil

E-mail: juliasammour@outlook.com

**Matheus Henrique Pereira Silva**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)

Endereço: Franca, São Paulo, Brasil

E-mail: matheushps193@gmail.com

**Isadora de Oliveira Zonetti**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)

Endereço: Franca, São Paulo, Brasil

E-mail: isadora1108@hotmail.com

**Andressa Lucri Ribeiro**

Graduanda em Medicina

Instituição: Estácio Ribeirão Preto

Endereço: Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil

E-mail: andressalucri@hotmail.com.br

**Rafael Fernandes Eleutério**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)

Endereço: Franca, São Paulo, Brasil

E-mail: rafaelfernandesmedicina@gmail.com

**Bruna de Almeida Faria**

Graduanda em Medicina

Instituição: Estácio Ribeirão Preto

Endereço: Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil

E-mail: brunafaaria@outlook.com

**Anay Cintra Alvarenga**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)

Endereço: Franca, São Paulo, Brasil

E-mail: alvarengacanay@gmail.com

**Nubia Elem Pio de Brito**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)

Endereço: Franca, São Paulo, Brasil

E-mail: nunu.p.brito@gmail.com

**Larissa Almeida da Silva**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)

Endereço: Franca, São Paulo, Brasil

E-mail: larissaalmeidakathellinosilva@gmail.com

**Marcelo Salomão Aros**

Especialista em Psiquiatria

Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)

Endereço: Franca, São Paulo, Brasil

E-mail: salomaoaros@gmail.com

**RESUMO**

O objetivo desta revisão foi relatar o conhecimento atual sobre os principais sinais e sintomas e as comorbidades que afetam indivíduos com esquizofrenia. As buscas foram realizadas através de pesquisas nas bases de dados PubMed Central (PMC) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Foram utilizados três descritores em combinação com o termo booleano “AND”: Schizophrenia, Signs and Symptoms, Clinical Diagnosis. Desta busca foram encontrados 490 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Dos quais, 419 artigos pertenciam à base de dados PubMed e 71 artigos à Biblioteca Virtual de Saúde. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 24 artigos na base de dados PubMed e 1 artigo na Biblioteca Virtual de Saúde, sendo utilizados um total de 25 estudos para compor a coletânea. Os estudos destacam a relação entre transtornos psicóticos, como esquizofrenia e depressão, ressaltando a importância da pesquisa contínua e da colaboração interdisciplinar para aprimorar o diagnóstico e tratamento dessas condições. A identificação de biomarcadores e uma compreensão mais profunda das características clínicas são cruciais para desenvolver

terapias mais eficazes, visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A integração de abordagens colaborativas entre especialidades médicas e o uso de tecnologias inovadoras, como inteligência artificial e aprendizado de máquina, oferecem novas oportunidades para o diagnóstico precoce e tratamento personalizado da esquizofrenia. Em resumo, o progresso no manejo dessas condições complexas requer uma abordagem holística e multidisciplinar, voltada para atender às necessidades individuais dos pacientes e promover seu bem-estar geral.

**Palavras-chave:** esquizofrenia, manifestações clínicas, comorbidades.

### **ABSTRACT**

The objective of this review was to report current knowledge about the main signs and symptoms and comorbidities that affect individuals with schizophrenia. The searches were carried out through searches in the PubMed Central (PMC) and Virtual Health Library (VHL) databases. Three descriptors were used in combination with the Boolean term “AND”: Schizophrenia, Signs and Symptoms, Clinical Diagnosis. From this search, 490 articles were found, subsequently submitted to the selection criteria. Of which, 419 articles belonged to the PubMed database and 71 articles to the Virtual Health Library. After applying the inclusion and exclusion criteria, 24 articles were selected from the PubMed database and 1 article from the Virtual Health Library, using a total of 25 studies to compose the collection. Studies highlight the relationship between psychotic disorders, such as schizophrenia and depression, highlighting the importance of continued research and interdisciplinary collaboration to improve the diagnosis and treatment of these conditions. The identification of biomarkers and a deeper understanding of clinical characteristics are crucial to developing more effective therapies to improve patients' quality of life. The integration of collaborative approaches across medical specialties and the use of innovative technologies such as artificial intelligence and machine learning offer new opportunities for early diagnosis and personalized treatment of schizophrenia. In summary, progress in managing these complex conditions requires a holistic, multidisciplinary approach aimed at meeting patients' individual needs and promoting their overall well-being.

**Keywords:** schizophrenia, clinical manifestations, comorbidities.

### **RESUMEN**

El objetivo de esta revisión fue informar sobre los conocimientos actuales acerca de los principales signos y síntomas y comorbilidades que afectan a los individuos con esquizofrenia. Las búsquedas se realizaron en las bases de datos PubMed Central (PMC) y Virtual Health Library (BVS). Se utilizaron tres descriptores en combinación con el término booleano "AND": Schizophrenia, Signs and Symptoms, Clinical Diagnosis. A partir de esta búsqueda, se encontraron 490 artículos, que se sometieron a los criterios de selección. De estos, 419 artículos pertenecían a la base de datos PubMed y 71 artículos a la Biblioteca Virtual de Salud. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 24 artículos de la base de datos PubMed y 1 artículo de la Biblioteca Virtual de Salud, y se utilizó un total de 25 estudios para componer la colección. Los estudios destacan la relación entre trastornos psicóticos como la esquizofrenia y la depresión, subrayando la importancia de la investigación continua y la colaboración interdisciplinaria para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de estas afecciones. La identificación de biomarcadores y un conocimiento más profundo de las características clínicas son cruciales para desarrollar terapias más eficaces destinadas a mejorar la calidad de vida de los pacientes. La integración de enfoques colaborativos entre especialidades médicas y el uso de tecnologías innovadoras como la inteligencia artificial y el aprendizaje automático ofrecen nuevas oportunidades para el diagnóstico precoz y el tratamiento personalizado de la

esquizofrenia. En resumen, el progreso en el tratamiento de estas afecciones complejas requiere un enfoque holístico y multidisciplinar, dirigido a satisfacer las necesidades individuales de los pacientes y a promover su bienestar general.

**Palabras clave:** esquizofrenia, manifestaciones clínicas, comorbilidades.

## 1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia, uma patologia complexo do neurodesenvolvimento, está associada com desenvolvimento de déficits cognitivos e alterações no processamento sensorial inicial. É reconhecida como um transtorno psiquiátrico crônico e progressivo, impactando entre 4 e 6 em cada 1.000 pessoas. Embora a ocorrência seja similar entre os sexos, homens têm uma tendência a desenvolver a condição um pouco mais cedo do que mulheres, e a prevalência é ligeiramente maior em áreas urbanas do que em áreas rurais (Gashkarimov. et al; 2023) (Jurišić. et al; 2021) (Zhang. et al; 2019). Mais da metade dos indivíduos do sexo masculino com esquizofrenia, e apenas um terço dos do sexo feminino, experimentam sua primeira internação em hospital psiquiátrico antes dos 25 anos de idade. As idades de pico do início são entre 10 e 25 anos para homens e entre 25 e 35 anos para mulheres. Em contraste, as mulheres mostram uma distribuição etária bimodal, com um segundo pico ocorrendo na meia-idade. Cerca de 3 a 10% das mulheres apresentam o início da doença após os 40 anos. Aproximadamente 90% dos pacientes em tratamento têm entre 15 e 55 anos (Sadock. et al; 2016).

A esquizofrenia ocorre com mais frequência em parentes de indivíduos afetados em comparação com a população em geral. Por exemplo, filhos de um dos pais afetados têm uma probabilidade de 17% de desenvolver esquizofrenia ao longo da vida, aumentando para 35% quando ambos os pais são afetados (Khavari. et al; 2020). A probabilidade de uma pessoa desenvolver esquizofrenia está correlacionada com a proximidade do parentesco com um parente afetado (por exemplo, parente de primeiro ou segundo grau). No caso de gêmeos monozigóticos que compartilham a mesma carga genética, a taxa de concordância para esquizofrenia é de aproximadamente 50%. Isso é 4 a 5 vezes maior do que o encontrado em gêmeos dizigóticos ou em outros parentes de primeiro grau (Sadock. et al; 2016).

Os mecanismos de transmissão genética na esquizofrenia são desconhecidos, mas diversos genes parecem contribuir para a vulnerabilidade à doença. Estudos genéticos de ligação e associação forneceram evidências sólidas para nove locais de ligação: 1q, 5q, 6p, 6q, 8p, 10p, 13q, 15q e 22q. Novas análises desses locais cromossômicos levaram à identificação

de genes candidatos específicos, e os melhores candidatos atuais incluem o receptor nicotínico -7, DISC 1, GRM 3, COMT, NRG 1, RGS 4 e G 72. Recentemente, mutações nos genes distrobrevina (DTNBP1) e neuregulina 1 foram associadas a sintomas negativos da esquizofrenia (Sadock. et al; 2016) .

Apesar da forte influência genética, estimada em cerca de 80%, diversos fatores ambientais também são considerados contribuintes para o desenvolvimento da esquizofrenia. Esses fatores incluem ativação imunológica materna, hipóxia, privação de nutrientes, privação materna e exposição a várias toxinas. A interação entre essas exposições e variações genéticas está alinhada com a hipótese do neurodesenvolvimento da esquizofrenia, que sugere uma combinação de predisposição genética e exposições ambientais, especialmente durante o período pré-natal e a adolescência (Khavari. et al; 2020).

Os sintomas da esquizofrenia podem ser categorizados em positivos, como delírios e alucinações, negativos, como retraimento social e anedonia, e cognitivos, como déficits de atenção e memória. Os déficits sócio-cognitivos referem-se a dificuldades mentais subjacentes à interpretação e resposta a estímulos sociais, contribuindo para interações sociais negativas e redução do funcionamento social (Adraqui. et al; 2023).

Estudos indicam que o estresse oxidativo desempenha um papel nas deficiências sócio-cognitivas associadas à esquizofrenia. Esse fenômeno, caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção e a eliminação de espécies reativas de oxigênio (ERO), é atribuído à disfunção mitocondrial e à diminuição da capacidade antioxidante. Fatores genéticos e ambientais, como ativação imunológica materna e estresse social, podem aumentar a produção de ERO, afetando o equilíbrio redox e contribuindo para a esquizofrenia (Adraqui. et al; 2023).

Não há marcadores biológicos definitivos para o diagnóstico da esquizofrenia, sendo o diagnóstico baseado principalmente em sintomas clínicos estabelecidos. O tratamento e a avaliação do prognóstico e funcionamento dos pacientes com esquizofrenia concentram-se principalmente nos sinais clínicos (Ang. et al; 2021).

O curso clássico da esquizofrenia envolve exacerbações e remissões. Após o primeiro episódio psicótico, o paciente se recupera gradualmente e funciona de forma relativamente normal por um longo tempo. As recaídas são comuns, e o padrão da doença durante os primeiros cinco anos após o diagnóstico geralmente indica o curso do paciente. A deterioração do funcionamento basal aumenta após cada recaída da psicose. Diversos estudos mostraram que, ao longo de um período de 5 a 10 anos após a primeira hospitalização psiquiátrica por esquizofrenia, apenas cerca de 10 a 20% dos pacientes podem ser descritos como tendo um desfecho positivo. Mais de 50% deles apresentaram resultados insatisfatórios, com

hospitalizações repetidas, agravamento dos sintomas, episódios de transtorno do humor e tentativas de suicídio. (Sadock. et al; 2016)

As taxas de remissão relatadas variam de 10 a 60%, e uma estimativa razoável é de que 20 a 30% dos pacientes sejam capazes de levar vidas relativamente normais. Cerca de 20 a 30% continuam a apresentar sintomas moderados, e entre 40 e 60% permanecem comprometidos significativamente pelo transtorno ao longo da vida. Pacientes com esquizofrenia têm desfechos muito piores do que aqueles com transtornos do humor, embora entre 20 e 25% destes últimos também apresentem perturbações graves no acompanhamento de longo prazo (Sadock. et al; 2016).

Como demonstrado, a esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico grave associado a um impacto significativo na qualidade de vida e desenvolvimento social de um indivíduo, portanto o diagnóstico e o tratamento precoces da esquizofrenia apresentam um impacto favorável no prognóstico dos pacientes que apresentam o quadro (Gashkarimov. et al; 2023).

O objetivo desta revisão bibliográfica foi relatar o conhecimento atual sobre os principais sinais e sintomas e as comorbidades que afetam indivíduos com esquizofrenia e fornecer uma análise crítica, visto que é frequente a dúvida sobre os aspectos clínicos dessa doença. Foi realizada a revisão baseada em evidências da literatura atual a fim de melhor agrupar as informações mais recentes e colaborar para o melhor entendimento dos profissionais médicos sobre a esquizofrenia.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática que busca compreender sobre as principais manifestações clínicas da Esquizofrenia, bem como demonstrar as principais comorbidades que aparecem concomitantes ao quadro, objetivando garantir uma maior elucidação clínica da doença. Para o desenvolvimento dessa pesquisa foi elaborada uma questão norteadora por meio da estratégia PVO (população, variável e objetivo): “Quais são os principais sinais e sintomas da Esquizofrenia, bem como quais são as principais comorbidades associadas ao quadro?”

As buscas foram realizadas por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed Central (PMC) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Foram utilizados três descritores em combinação com o termo booleano “AND”: Schizophrenia, Signs and Symptoms, Clinical Diagnosis . A estratégia de busca utilizada na base de dados PMC foi: Schizophrenia AND Signs and Symptoms; Schizophrenia AND Clinical Diagnosis e no BVS foi Schizophrenia AND Clinical Diagnosis. Desta busca foram encontrados 490 artigos, posteriormente submetidos aos critérios



de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados no período de 2019 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, além disso, estudos de revisão, observacionais e experimentais, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a associação dos descritores utilizados nas bases pesquisadas foram encontrados um total de 490 artigos. Dos quais, 419 artigos pertenciam à base de dados PubMed e 71 artigos à Biblioteca Virtual de Saúde. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 24 artigos na base de dados PubMed e 1 artigo na Biblioteca Virtual de Saúde, sendo utilizados um total de 25 estudos para compor a coletânea.

### 3 DISCUSSÃO

A esquizofrenia é um distúrbio multifatorial do neurodesenvolvimento associado à disfunção cognitiva e alterações no processamento sensorial primário. A doença tem várias características principais, classificadas em sintomas positivos, como alucinações, delírios, fala e comportamento desorganizados, e sintomas negativos. A esquizofrenia é um transtorno altamente heterogêneo, com dois pacientes diferentes podendo apresentar sinais e sintomas únicos e aparentemente não relacionados (Jurišić. et al; 2021).

Com relação às manifestações clínicas da Esquizofrenia, pode-se relatar que existem cinco sintomas negativos principais em pacientes, que podem ser categorizados em duas subdimensões. A Escala de Síndrome Positiva e Negativa (PANSS) pode não ser ideal para avaliar sintomas negativos. O fator Marder de sintomas negativos tem se mostrado mais preciso e é aceito pela FDA dos EUA. Escalas mais recentes, como a BNSS e a CAINS, foram desenvolvidas para superar limitações, mas ainda não está comprovado se são superiores ao fator Marder da PANSS. Novas estratégias, como a fenotipagem digital, podem ajudar a superar certas limitações na avaliação de sintomas negativos (Marder. et al; 2023).

Estudos sobre a neurobiologia dos sintomas negativos mostram que déficits na aprendizagem de recompensas positivas desempenham um papel crucial. A anedonia está mais associada a prejuízos funcionais. Disfunções nas vias de antecipação/recompensa são parte dos mecanismos neurais subjacentes às deficiências motivacionais (Marder. et al; 2023).

Existem cinco tipos principais de sintomas negativos: alogia, afeto embotado, avoliação, associalidade e anedonia. A fenotipagem digital mostra promessa na distinção desses sintomas.

Sintomas negativos estão associados à distância interpessoal na esquizofrenia. As deficiências na cognição social são vistas como possíveis fatores subjacentes às dificuldades no funcionamento social. Mais pesquisas são necessárias para entender completamente essas relações (Kirkpatrick. et al; 2023).

Pacientes com esquizofrenia possuem dificuldades significativas na cognição social. A teoria da mente e a percepção emocional são os domínios mais estudados em relação ao funcionamento social. A heterogeneidade nos achados de neuroimagem destaca a necessidade de mais pesquisas. Mais evidências são necessárias para investigar a ligação entre a estrutura e o funcionamento cerebral em relação à cognição social e aos resultados sociais (Lemmers-Jansen. et al; 2023).

A esquizofrenia, uma doença complexa, apresenta uma variedade de sintomas, incluindo alucinações, delírios, comportamento desorganizado, cognição prejudicada e sintomas negativos. Um aspecto notável é a apraxia, que se refere ao desempenho aberrante de ações qualificadas. Estudos revelam que déficits gestuais são comuns em pacientes com esquizofrenia e estão correlacionados com sintomas tanto negativos quanto positivos da doença. Além disso, esses déficits estão associados a comprometimento cognitivo, anormalidades motoras e alterações estruturais no cérebro, especialmente na rede práxica (Walther. et al; 2020).

Há também evidências de associação entre a estrutura cerebral e o desempenho gestual. A eficiência da rede práxica, tanto global quanto local, influencia o desempenho gestual, enquanto a integridade de certos tratos neurais está ligada ao desempenho dos gestos. A ativação inadequada da rede práxica durante o planejamento gestual está associada ao mau desempenho gestual na esquizofrenia. Além disso, a conectividade funcional da rede práxica em repouso difere entre pacientes com esquizofrenia e indivíduos saudáveis, e essas diferenças estão relacionadas ao desempenho gestual fora do scanner (Walther. et al; 2020).

Estudos de neuroimagem também indicam uma redução da ativação do lobo parietal inferior esquerdo durante a imitação de gestos com os dedos em pacientes com esquizofrenia, sugerindo semelhanças na base neural entre déficits práxicos na esquizofrenia e apraxia de membros após lesões cerebrais. A estimulação cerebral não invasiva, como a estimulação magnética transcraniana repetitiva, tem mostrado melhorias no desempenho gestual em alguns estudos e pode representar uma nova opção de tratamento para déficits gestuais na esquizofrenia, embora exija mais estudos combinados de neuroestimulação e neuroimagem para entender completamente seu impacto (Walther. et al; 2020).

Em resumo, os déficits práxicos na esquizofrenia estão associados a diversos fatores, incluindo comprometimento cognitivo, anormalidades motoras e possivelmente lateralidade



hemisférica reduzida. No entanto, esses fatores explicam apenas parcialmente os déficits gestuais observados, e as associações devem ser consideradas ao projetar ensaios de tratamento para melhorar os gestos em pacientes com esquizofrenia. A pesquisa contínua e aprofundada nesta área são cruciais para melhorar o diagnóstico e o tratamento da esquizofrenia (Walther. et al; 2020).

A catatonia, uma vez central na psiquiatria, agora é negligenciada. É essencial identificar seus sintomas, frequentemente interpretados erroneamente como comportamentos intencionais, para compreender sua prevalência. A catatonia é observada em diversos transtornos, incluindo esquizofrenia, transtornos do humor e delírio. Ferramentas de avaliação, como a BFCRS, ainda não elucidam completamente sua estrutura subjacente, indicando a necessidade de mais pesquisas. Alterações nos circuitos motores cerebrais, semelhantes aos sintomas da doença de Parkinson, são características da catatonia, com estudos de neuroimagem apontando para baixa ativação em áreas específicas do cérebro e alterações no fluxo sanguíneo. A disfunção do córtex orbitofrontal e a redução da atividade neural nos córtices frontal e parietal também estão relacionadas à catatonia. Tratamentos como o lorazepam mostram efeitos benéficos. Além disso, a estimulação magnética transcraniana e EEGs sugerem uma desinibição nos córtices motores em catatonia aguda, enquanto a hiperconectividade entre o tálamo e áreas motoras pode estar associada à gravidade dos sintomas, refletindo anormalidades na atividade motora (Walther. et al; 2019).

O DSM-V reconhece a catatonia como uma síndrome psicomotora independente, que pode se manifestar de forma excitada ou retardada. A catatonia autoimune é um subtipo recentemente identificado, associado a autoanticorpos específicos, como os contra o receptor NMDA e GABAA. Este estudo investiga a associação dos autoanticorpos GAD65 com catatonia em pacientes com esquizofrenia. Descobriu-se que os pacientes com esquizofrenia catatônica possuem anticorpos GAD65, que podem afetar a sinalização neuronal GABAérgica, contribuindo para a catatonia. A imunoterapia tem sido eficaz no tratamento da catatonia associada a autoanticorpos GAD65. A detecção de autoanticorpos no líquido cefalorraquidiano e no sangue pode ser crucial para o diagnóstico e tratamento adequados. Essas descobertas destacam a importância dos biomarcadores, como os autoanticorpos GAD65, na pesquisa e no tratamento de transtornos psicóticos (Hansen. et al; 2022).

A anedonia, caracterizada pela capacidade reduzida de sentir prazer, é uma característica central dos transtornos do espectro da esquizofrenia. Uma revisão sistemática e metanálise recente visou quantificar a anedonia autorrelatada em pessoas com esquizofrenia em comparação com controles não psiquiátricos. Foram analisados 146 estudos, totalizando mais

de 13 mil participantes. Os resultados mostraram que pessoas com esquizofrenia relataram elevações moderadas a grandes na anedonia geral e de domínio específico, com efeitos significativos em todas as medidas investigadas. Diversos fatores moderadores foram identificados, como sexo, educação, gravidade dos sintomas negativos e classe de antipsicóticos. Embora exista heterogeneidade nos transtornos do espectro da esquizofrenia, a anedonia autorrelatada é consistentemente descrita nesta população, destacando sua importância clínica e a necessidade de compreensão mais aprofundada para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes (Krzyzanowski. et al; 2022).

As alucinações auditivas verbais (AVHs) são um sintoma prevalente em transtornos psicóticos, caracterizado pela percepção de vozes na ausência de estímulos externos. Estudos neurocientíficos revelaram diversas alterações cerebrais associadas às AVHs, incluindo hiperexcitabilidade do córtex auditivo e disfunção na atribuição de fala interna a fontes externas, sugerindo um possível mecanismo de disfunção de descarga corolária. Além disso, a ocorrência de AVHs e sintomas depressivos em pacientes com esquizofrenia está relacionada a danos cerebrais mais significativos em áreas como o lobo parietal, frontal e temporal, com reduções no volume de matéria cinzenta e substância branca. Alterações nas junções entre substância branca e matéria cinzenta também contribuem para a persistência das AVHs, afetando a conectividade cerebral. Características funcionais e estruturais anômalas em áreas como o córtex pré-frontal esquerdo e a ínsula estão associadas à gravidade das AVHs, sugerindo uma disfunção na rede neural relacionada ao processamento linguístico. Essas descobertas enfatizam a complexidade da esquizofrenia e a necessidade de compreender os mecanismos subjacentes às alucinações auditivas para desenvolver abordagens terapêuticas mais eficazes (Romeo. et al; 2022) (Zhuo. et al; 2021) (Barber. et al; 2021).

Uma das manifestações da esquizofrenia é a de início muito precoce (VEOS), surgindo antes dos 13 anos, compartilhando critérios diagnósticos com a esquizofrenia de início na idade adulta (AOS) e a esquizofrenia de início precoce (EOS). Estudos ressaltam a ligação genética e neuroimagem entre VEOS, EOS e AOS. A VEOS é rara, diagnosticada desafiadoramente devido a sintomas comuns na infância e alta comorbidade com distúrbios do neurodesenvolvimento. A pesquisa sobre VEOS é limitada, carecendo de dados epidemiológicos abrangentes. A hipótese é que VEOS compartilha características com EOS e AOS, mas com peculiaridades identificáveis. Uma revisão busca consolidar conhecimentos sobre as características clínicas e comorbidades da VEOS para apoiar diagnósticos e tratamentos personalizados (Di Luzio. et al; 2023).

A esquizofrenia é caracterizada por alterações complexas na compreensão e produção da linguagem, ligando os processos de pensamento externos e internos. Essas alterações, que podem incluir expressões verbais incomuns e altamente criativas, são geralmente vistas como déficits causados pela perturbação psicótica. Os sintomas podem variar de leves a graves, resultando em incoerência. Os transtornos formais do pensamento (FTD), que são uma construção multidimensional que abrange alterações no pensamento, linguagem e comunicação, são considerados sintomas principais da esquizofrenia. No estado de risco, fenômenos linguísticos típicos da esquizofrenia podem ser detectados e são preditivos para a conversão em psicose. A avaliação sistemática da linguagem pode apoiar a detecção precoce, o diagnóstico diferencial e a avaliação do grau de comprometimento geral. As análises da fala baseadas no processamento da linguagem natural estão ganhando importância para aumentar a objetividade e a precisão no diagnóstico diferencial e na detecção precoce. Estudos futuros devem explorar como utilizar informações específicas sobre alterações linguísticas para prevenção e terapia e como usar a criatividade no uso da linguagem para lidar com experiências psicóticas (Ehlen. et al; 2023).

Os transtornos formais do pensamento, que incluem alterações no pensamento, linguagem e comunicação, são considerados sintomas principais da esquizofrenia. A avaliação sistemática da linguagem e as análises da fala baseadas no processamento da linguagem natural são ferramentas importantes para a detecção precoce, o diagnóstico diferencial e a avaliação do grau de comprometimento geral (Adraqui. et al; 2023).

O conhecimento científico atual indica que o estresse oxidativo, a neuroinflamação, a hipofunção do receptor NMDA, bem como sua interação, podem contribuir para as deficiências sócio-cognitivas na esquizofrenia. Esses processos patológicos em microescala podem causar a desinibição dos circuitos neuronais locais e ter efeitos prejudiciais diretos e indiretos sobre fibras mielinizadas em feixes de substância branca conectando regiões do cérebro social. Isso poderia explicar a desconectividade observada no cérebro social na esquizofrenia e por que o comportamento social é afetado. Portanto, há uma necessidade de investigação pré-clínica de microcircuitos cerebrais, bem como redes neurais em grande escala, em vez de regiões cerebrais únicas no que diz respeito ao seu papel na perturbação da cognição social na esquizofrenia (Adraqui. et al; 2023)

O EEG é proposto como uma medida translacional promissora que, juntamente com alvos de medicamentos identificados, tem o potencial de aumentar a probabilidade de sucesso nos esforços de desenvolvimento de medicamentos para tratar a esquizofrenia. Ainda assim, a

relação dos parâmetros individuais com os resultados clínicos ainda não é clara, indicando a necessidade de mais pesquisas nesta área (Adraqui. et al; 2023).

A esquizofrenia é caracterizada por deficiências cognitivas significativas, incluindo atenção, memória de trabalho e memória episódica. Esses déficits são resistentes ao tratamento e contribuem para a incapacidade. A memória episódica, em particular, apresenta os maiores déficits. Os pacientes com esquizofrenia têm dificuldade em iniciar estratégias de codificação semântica, indicando mecanismos de codificação profunda prejudicados. Além disso, a lembrança é gravemente prejudicada, independentemente dos processos de codificação usados. A codificação e recuperação de memória episódica dependem de interações entre o lobo temporal medial e os sistemas do lobo temporal pré-frontal e medial (Guo.J.Y. et al; 2019).

A atividade reduzida do córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) foi associada a déficits de reconhecimento em pacientes com esquizofrenia. A atenção seletiva e sustentada em pacientes com esquizofrenia está prejudicada, e a memória de trabalho é afetada por uma precisão diminuída e um aumento no tempo de resposta. A neuroimagem sugere que a neuropatologia subjacente a esses déficits pode estar localizada nas regiões que compõem a rede dorsal frontal-parietal. Na esquizofrenia, há evidências substanciais de que a hipoativação dos sistemas DLPFC está relacionada ao controle proativo prejudicado. Os déficits na memória episódica na esquizofrenia são mais graves quando as demandas de controle cognitivo mediadas pelo DLPFC são maiores. O DLPFC, que deve se integrar com redes temporais parietais, cinguladas e mediais sob altas demandas de processamento contextual e controle cognitivo, pode ser um alvo crítico para esforços para restaurar o funcionamento cognitivo, incluindo a memória episódica (Guo.J.Y. et al; 2019).

Os ritmos circadianos, regulados pelo núcleo supraquiasmático (SCN), são essenciais para a saúde fisiológica e comportamental, incluindo o ciclo sono-vigília. A esquizofrenia, afetando cerca de 1% da população, está associada a várias anormalidades do sono, como redução do sono de ondas lentas (SWS) e déficits nos fusos do sono, refletindo disfunções nos circuitos tálamo-corticais (Boiko. et al; 2024).

Distúrbios do sono estão intimamente ligados aos sintomas e ao funcionamento cognitivo na esquizofrenia. A redução na densidade do fuso pode ser um marcador potencial da doença, sugerindo uma via genética compartilhada entre a esquizofrenia e os fusos do sono. (Kaskie. et al; 2020) . Além disso, estudos indicam que até 80% dos pacientes com esquizofrenia sofrem de distúrbios do sono, destacando a importância desses sintomas como alvo terapêutico. (Wang. et al; 2022)

A perturbação do ritmo circadiano é uma característica marcante da esquizofrenia e está diretamente relacionada à gravidade dos sintomas clínicos. Anormalidades do sono, como déficits nos fusos do sono e ondas lentas, estão associadas aos sintomas e comprometimentos cognitivos, sugerindo a necessidade de investigações adicionais para compreender melhor essas relações (Ferrarelli. et al; 2021).

A esquizofrenia é uma condição complexa e debilitante, com alta prevalência global e uma variedade de comorbidades, incluindo o abuso de álcool e outras substâncias, além de uma expectativa de vida significativamente reduzida. No entanto, há uma falta de revisões abrangentes sobre as doenças gastrointestinais e hepáticas nessa população, o que é preocupante, especialmente durante a pandemia da COVID-19. É crucial para gastroenterologistas, hepatologistas e médicos gerais entender melhor os riscos específicos enfrentados por pacientes com esquizofrenia e garantir que recebam cuidados adequados. A doença hepática crônica, incluindo a doença hepática gordurosa não alcoólica, é mais prevalente entre pessoas com esquizofrenia do que na população em geral. Os efeitos colaterais metabólicos dos antipsicóticos, como ganho de peso e dislipidemia, também podem contribuir para o desenvolvimento dessas condições. O manejo adequado dessas condições é essencial e requer uma abordagem colaborativa entre diferentes especialidades médicas, com foco no apoio adicional aos pacientes com esquizofrenia para garantir sua saúde física e bem-estar geral. (Grant. et al; 2022)

A dor é um fenômeno complexo, podendo originar-se tanto de lesões corporais quanto do sistema nervoso central. Embora os limiares de dor variem entre indivíduos, a dor afeta significativamente a qualidade de vida. Pacientes com esquizofrenia podem apresentar alterações nos limiares de dor devido ao excesso de dopamina no sistema mesolímbico, resultando em um paradoxo: limiar elevado para dor aguda e baixo para dor crônica. A regulação adequada da dopamina por meio de medicamentos antipsicóticos pode normalizar esses limiares, sugerindo uma abordagem terapêutica eficaz. No entanto, mais pesquisas são necessárias para entender completamente o papel dos medicamentos antipsicóticos na dor em pacientes com esquizofrenia (Nagamine. et al; 2023).

Pesquisas recentes mostraram que a esquizofrenia é multissistêmica e não apenas uma doença centrada no cérebro. Numerosos estudos demonstraram que as deficiências visuais são uma das características mais importantes da esquizofrenia, o que poderia servir para definir o estado da doença e, portanto, o tratamento adequado. Nas fases iniciais da doença, os pacientes apresentam frequentemente sintomas de deterioração visual, que podem aumentar gradualmente outros sintomas clínicos e, em última análise, ter um impacto na sua qualidade

de vida. A retina é uma extensão embrionária do cérebro e pode estar envolvida na fisiopatologia da deficiência visual em pacientes com esquizofrenia. Achados de estudos oftalmológicos indicaram que pacientes esquizofrênicos apresentam diferentes anormalidades visuais nos componentes iniciais do trato óptico (Jurišić. et al; 2021).

A esquizofrenia é uma doença complexa associada a uma variedade de sintomas, incluindo apraxia e deficiências visuais. Esses déficits estão ligados a vários fatores, incluindo comprometimento cognitivo, anormalidades motoras e alterações estruturais no cérebro. A pesquisa contínua e aprofundada nesta área é crucial para melhorar o diagnóstico e o tratamento da esquizofrenia (Jurišić. et al; 2021).

#### **4 CONCLUSÃO**

Em conclusão, os estudos abordados revelam a heterogeneidade da esquizofrenia e a interconexão entre diferentes aspectos dos transtornos psicóticos, como esquizofrenia e depressão, destacando a necessidade contínua de pesquisa e colaboração interdisciplinar para avançar no diagnóstico e tratamento dessas condições. A identificação de biomarcadores e uma compreensão mais detalhada das características clínicas desses transtornos são fundamentais para promover intervenções terapêuticas mais eficazes e direcionadas, visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados. Além disso, a abordagem colaborativa entre diferentes especialidades médicas é essencial para garantir a saúde física e o bem-estar geral dos pacientes, enquanto a integração de tecnologias como inteligência artificial e aprendizado de máquina oferece novas perspectivas para o diagnóstico precoce e tratamento personalizado da esquizofrenia. Em suma, o avanço no entendimento e manejo dessa condição complexa exige uma abordagem holística e multidisciplinar, visando atender às necessidades individuais dos pacientes e melhorar sua qualidade de vida.



## REFERÊNCIAS

- ADRAOUI, Florian W. et al. Connecting neurobiological features with interregional dysconnectivity in social-cognitive impairments of schizophrenia. *International journal of molecular sciences*, v. 24, n. 9, p. 7680, 2023.
- ANG, Mary J. et al. Behavioral tasks evaluating schizophrenia-like symptoms in animal models: A recent update. *Current Neuropharmacology*, v. 19, n. 5, p. 641-664, 2021.
- BARBER, Liam; RENIERS, Renate; UPTHEGR OVE, Rachel. A review of functional and structural neuroimaging studies to investigate the inner speech model of auditory verbal hallucinations in schizophrenia. *Translational psychiatry*, v. 11, n. 1, p. 582, 2021.
- BOIKO, Dmytro I. et al. Schizophrenia and disruption of circadian rhythms: An overview of genetic, metabolic and clinical signs. *Schizophrenia Research*, v. 264, p. 58-70, 2024.
- DI LUZIO, Michelangelo et al. Características clínicas e comorbidades na esquizofrenia de início muito precoce: uma revisão sistemática. *Fronteiras em Psiquiatria*, v. 14, p. 1270799, 2023.
- EHLEN, Felicitas et al. Linguistic findings in persons with schizophrenia—a review of the current literature. *Frontiers in Psychology*, v. 14, p. 1287706, 2023.
- FERRARELLI, Fabio. Sleep abnormalities in schizophrenia: state of the art and next steps. *American Journal of Psychiatry*, v. 178, n. 9, p. 903-913, 2021.
- GASHKARIMOV, Vadim et al. Técnicas de aprendizado de máquina no diagnóstico e previsão das características clínicas da esquizofrenia: uma revisão narrativa. *Consórcio Psiquiátrico*, v. 4, n. 3 (eng), pág. 43-53, 2023.
- GRANT, Rebecca K. et al. Gastrointestinal and liver disease in patients with schizophrenia: A narrative review. *World Journal of Gastroenterology*, v. 28, n. 38, p. 5515, 2022.
- GUO, J. Y.; RAGLAND, John D.; CARTER, Cameron S. Memory and cognition in schizophrenia. *Molecular psychiatry*, v. 24, n. 5, p. 633-642, 2019.
- HANSEN, Niels et al. Catatonic schizophrenia associated with cerebrospinal gad65 autoantibodies: case report and literature review. *Frontiers in Immunology*, v. 13, p. 829058, 2022.
- JURIŠIĆ, Darija et al. New insights into schizophrenia: a look at the eye and related structures. *Psychiatria Danubina*, v. 32, n. 1, p. 60-69, 2020.
- KASKIE, Rachel E.; FERRARELLI, Fabio. Sleep disturbances in schizophrenia: what we know, what still needs to be done. *Current opinion in psychology*, v. 34, p. 68-71, 2020.
- KHAVARI, Behnaz; CAIRNS, Murray J. Epigenomic dysregulation in schizophrenia: in search of disease etiology and biomarkers. *Cells*, v. 9, n. 8, p. 1837, 2020.

KIRKPATRICK, Brian; LUTHER, Lauren; STRAUSS, Gregory P. Negative symptoms in the clinic: we treat what we can describe. *The British Journal of Psychiatry*, v. 223, n. 1, p. 271-272, 2023.

KRZYZANOWSKI, Daniel J. et al. Trait anhedonia in schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, v. 48, n. 2, p. 335-346, 2022.

LEMMERS-JANSEN, Imke; VELTHORST, Eva; FETT, Anne-Kathrin. The social cognitive and neural mechanisms that underlie social functioning in individuals with schizophrenia—a review. *Translational Psychiatry*, v. 13, n. 1, p. 327, 2023.

MARDER, Stephen R.; UMBRICHT, Daniel. Negative symptoms in schizophrenia: newly emerging measurements, pathways, and treatments. *Schizophrenia Research*, v. 258, p. 71-77, 2023.

NAGAMINE, Takahiko. PAIN THRESHOLD PARADOX IN SCHIZOPHRENIA: A NARRATIVE REVIEW BASED ON THE LATEST NEUROSCIENCE. *Psychiatria Danubina*, v. 35, n. 2, p. 174-179, 2023.

ROMEO, Zaira; SPIRONELLI, Chiara. Hearing voices in the head: Two meta-analyses on structural correlates of auditory hallucinations in schizophrenia. *NeuroImage: Clinical*, v. 36, p. 103241, 2022.

SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A.; RUIZ, P. *Compêndio de Psiquiatria - 11ed.* [s.l.] Artmed Editora, 2016.

WALTHER, Sebastian et al. Gesture deficits and apraxia in schizophrenia. *Cortex*, v. 133, p. 65-75, 2020

WALTHER, Sebastian et al. Structure and neural mechanisms of catatonia. *The Lancet Psychiatry*, v. 6, n. 7, p. 610-619, 2019.

WANG, Zhen et al. The causal relationship between sleep traits and the risk of schizophrenia: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study. *BMC psychiatry*, v. 22, n. 1, p. 399, 2022.

ZHANG, Yujia et al. A review of autobiographical memory studies on patients with schizophrenia spectrum disorders. *Bmc Psychiatry*, v. 19, p. 1-36, 2019.

ZHUO, Chuanjun et al. Brain imaging features in schizophrenia with co-occurring auditory verbal hallucinations and depressive symptoms—Implication for novel therapeutic strategies to alleviate the reciprocal deterioration. *Brain and Behavior*, v. 11, n. 2, p. e01991, 2021.