

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA  
FACULDADE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE  
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

BÁRBARA NUNES VERAS RODRIGUES

**ESQUIZOFRENIA:**

**Uma breve revisão da genética na via dopaminérgica**

Trabalho de conclusão de curso, apresentado no formato de artigo científico ao UniCEUB como requisito parcial para conclusão do Curso de Bacharelado em Biomedicina, sob orientação da Professora Doutora Fernanda Costa Vinhaes de Lima

Brasília

2016

## **ESQUIZOFRENIA: Uma breve revisão da genética na via dopaminérgica**

BÁRBARA NUNES VERAS RODRIGUES\*

FERNANDA COSTA VINHAES DE LIMA \*\*

### **Resumo**

A esquizofrenia é uma síndrome multifatorial com influência genética e ambiental. Sua prevalência é de 1% mundialmente e acomete os adultos jovens. Seus sintomas são delírio, alucinação e alteração do comportamento, que auxiliam no diagnóstico através da CID-10 ou DSM-V. O tratamento é por meio de antipsicóticos como haloperidol e clozapina. O objetivo do artigo foi relatar sobre a via dopaminérgica e associar seus polimorfismos com a etiologia da esquizofrenia, por meio de uma revisão bibliográfica. A dopamina, os receptores D2 e a COMT são importantes componentes da via dopaminérgica na esquizofrenia. Os polimorfismos Ins/Del -141C e Ser9Gly apresentaram divergências em seus resultados quanto à população e ao tratamento. A COMT foi associada aos sintomas cognitivos e ao tratamento, enquanto a Taq1A não foi relacionada com a síndrome. Mais estudos são necessários para elucidar o impacto desses polimorfismos nas diferentes etnias, sintomas e tratamento da esquizofrenia.

**Palavras-chave:** SNPs. Gene. Dopamina. Polimorfismo.

## **Schizophrenia: A Brief Review of Genetics in the dopaminergic pathway**

### **Abstract**

Schizophrenia is a multifactorial syndrome with genetic and environmental influence. Its prevalence is 1% worldwide and affects young adults. Its symptoms are delusions, hallucinations and altered behavior, which help in diagnosis by ICD-10 or DSM-V. Treatment is by antipsychotic such as haloperidol and clozapine. The objective of this article was to report about the dopaminergic pathway and your polymorphisms in association with the etiology of schizophrenia, through a literature review. The dopamine, D2 receptors and COMT are important components of the dopaminergic pathway in schizophrenia. The Ins/Del -141C and Ser9Gly polymorphisms showed differences in their results on population and treatment. The COMT was associated with cognitive symptoms and treatment, while Taq1A was unrelated to the syndrome. More studies are needed to elucidate the impact of these polymorphisms in different ethnic groups, symptoms and treatment of schizophrenia.

**Keywords:** SNPs. Gene. Dopamine. Polymorphism.

\* Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

\*\*Doutora em Patologia Molecular pela Universidade de Brasília – UnB, professora do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

## 1. INTRODUÇÃO

A palavra esquizofrenia vem de dois termos gregos: “*skhizein*”, que significa dividir e “*phrênos*”, que quer dizer pensamento, mente. Tal termo foi empregado por Bleuler, em 1906, em contrapartida ao termo demência precoce, criado por Kraepelin, que atribuiu este nome devido ao início precoce da síndrome e a evolução de problemas psíquicos (STERIAN, 2002; SILVA, 2006).

Kraepelin descreveu como sintomas característicos: alucinações, perturbações em atenção, compreensão e fluxo de pensamento, esvaziamento afetivo e sintomas catatônicos, que eram divididos em três subtipos, a esquizofrenia catatônica, hebefrênica (desorganizado) e paranóide. Já para Bleuler, os sintomas foram divididos em quatro grupos principais, também chamado de 4 A's de Bleuler: afrouxamento dos nexos associativos do pensamento, autismo, afetividade embotada e avolia, sendo delírio e alucinações sintomas acessórios (SILVA, 2006; PALMEIRA; GERALDES; BEZERRA, 2009).

Atualmente, a proposta mais aceita é a classificação entre sintomas positivos, sintomas negativos e sintomas cognitivos. No primeiro, tem-se adição dos sintomas que não são esperados na população, como delírios e alucinações, sendo estes mais fáceis de diagnosticar, pois são característicos de doenças mentais. Já no segundo, são as funções psíquicas que se tem a menos que a população, como capacidade de socialização e pobreza de discurso e do conteúdo do pensamento, sendo estes mais difíceis de diagnosticar, por que são facilmente confundidos com desmotivação, acomodação e dependência. E no terceiro, comprometimento das funções como linguagem, tomada de decisão, atenção e planejamento (PALMEIRA; GERALDES; BEZERRA, 2009; ODINKA *et al.*, 2014).

No presente, os sistemas de classificação do diagnóstico mais utilizados são a Classificação Internacional das Doenças (CID) e o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM). Ambos os critérios possuem as classificações da esquizofrenia nos tipos: paranóide, catatônica, indiferenciada e residual, discordando apenas do tipo hebefrênica (CID-10) e do desorganizada (DSM-IV). Já o tratamento é mediante a administração dos antipsicóticos, que são divididos em primeira e segunda geração. Os dois grupos diferem no sítio de ação e na produção de efeitos colaterais. Os principais medicamentos são o haloperidol, a risperidona e a clozapina (FALKAI *et al.*, 2006; STROUP; MARDER; LIEBERMAN, 2013).

De acordo com Matos (2003) e Wu (2015), a esquizofrenia é uma síndrome multifatorial, ou seja, complexa, tendo a interferência tanto de fatores genéticos, quanto de

fatores ambientais, ambos agindo concomitantemente. Sua prevalência é de 1% na população mundial independente do ambiente, cultura ou traços socioeconômicos de cada região. Ocorre predominantemente na terceira década de vida, adulto jovem, e é acometido igualmente entre homens e mulheres, mas nelas a síndrome se inicia mais tardiamente e possui um curso menos agressivo. Entretanto, não há estudos que justifiquem essa divergência entre os gêneros.

Estudos com gêmeos monozigóticos, dizigóticos e filhos adotivos comprovam que esta é uma doença multifatorial. A semelhança genética na esquizofrenia entre os monozigóticos é de 50% e nos dizigóticos, 15%, ao passo que essa carga genética deveria ser de 100% e 50%, respectivamente, caso os fatores ambientais não influenciassem. Já nos adotivos, a probabilidade de desenvolverem esquizofrenia é maior em filhos de mães biológicas afetadas, do que filhos adotados de mães biológicas não afetadas, apresentando de maneira similar os mesmos riscos observados na população mundial, constatando a influência genética (JÚNIOR, 2007).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimava no ano 2001 que os transtornos mentais sejam os maiores causadores de anos de vida ajustado por incapacidade (*Disability Adjusted Life Years - DALYs*), sendo que em 1990 a taxa era de 10%, em 2000 era de 12%, e projeta-se que em 2020 seja de 15%, ultrapassando as doenças cardiovasculares, respiratórias e tumores malignos. Tais taxas são resultados do cálculo que avalia os anos de vida perdidos (morte pré-matura) e os vividos com incapacidade (SAYERS, 2001).

Sua etiologia não é bem definida devido a sua complexidade, mas há uma variação de hipóteses que visam encontrar sua causa, dentre elas: Hipótese do desenvolvimento neural; Hipótese de desenvolvimento da esquizofrenia durante a gravidez; Hipótese serotoninérgica; Hipótese glutamatérgica; Hipótese genética; Hipótese dopaminérgica. A hipótese dopaminérgica possui maior notoriedade visto que, o uso de fármacos nesta via, é o tratamento mais eficaz deste transtorno mental (RANGEL; SANTOS, 2013).

As principais vias dopaminérgicas, a mesocortical, a mesolímbica, a nigroestriada e a tuberofundibular, são compostas por neurônios dopaminérgicos que produzem a dopamina. A diferente concentração da dopamina nessas vias levou a hipótese da desregulação dopaminérgica, que pode estar associada à sintomatologia da síndrome. Seus receptores são divididos em duas classes, sendo a classe D2 mais relacionada à esquizofrenia, visto que são os principais alvos dos antipsicóticos. Assim os polimorfismos dos receptores de dopamina DRD2 (Ins/Del -141C, Taq1A), DRD3 (Ser9Gly) e da enzima de degradação da dopamina, COMT, são os mais estudados na esquizofrenia (RANG *et al.*, 2011, ZAHARI *et al.*, 2011).

Mediante o relatado, o trabalho teve como objetivo expor os genes mais evidentes da via dopaminérgica e a relação deste gene com a influência étnica e com o tratamento, abordando também sobre a via dopaminérgica e sua fisiopatologia na esquizofrenia.

## 2. METODOLOGIA

O presente trabalho refere-se a um estudo bibliográfico no formato narrativo, que segundo Cordeiro (2007) é um estudo que não exige um protocolo rígido para a sua realização, possuindo uma captação de artigos aleatória, sem uma fonte pré-determinada, apresentando uma temática mais livre quando comparada a revisão sistemática.

O levantamento de artigos para embasamento teve como base de dados: Scielo, PubMed, EBSCOhost e em livros disponibilizados pela biblioteca do UniCEUB. As palavras-chave utilizadas foram: *esquizofrenia; genética; gene; dopamina*, em português e suas traduções em inglês: *schizophrenia; genetics; gene; dopamine*. O período de busca estabelecido foi para publicações entre os anos de 2001 a 2016, porém, para melhor compreensão do tema foram utilizados artigos com os anos de 1992, 1997 e 1999, importantes para os fundamentos da pesquisa. Para a pesquisa específica dos genes foram usadas as bases de dados: PubMed; EBSCOhost, Scielo e Science Direct. As palavras-chave utilizadas foram: *esquizofrenia; gene; dopamina; polimorfismo específico (-141C Ins/Del; Ser9Gly; Taq1A; Val158Met)* e suas traduções em inglês: *schizophrenia; gene; dopamine; (-141C Ins/Del; Ser9Gly; Taq1A; Val158Met)* entre os anos de 2006 a 2016. As palavras-chave foram utilizadas separadamente e aos pares com o auxílio do conector “AND”.

Ao todo, foram selecionados 40 artigos, 12 livros e 2 teses, disponibilizados nos idiomas: português, inglês e espanhol; gratuitos e na íntegra.

## 3. DESENVOLVIMENTO

A esquizofrenia é umas das psicoses mais frequentes, onde por meio de estudos genéticos validou-se a contribuição dos fatores genéticos e ambientais para o seu acometimento. O diagnóstico inicial normalmente ocorre entre 15 e 35 anos e sua prevalência é de 1% da população mundial, não havendo diferença entre os sexos (BRANDAO; GRAEFF, 1999).

É um transtorno complexo que apresenta heterogeneidade em seus sintomas, sendo eles divididos mais comumente em três categorias, os sintomas positivos, negativos e cognitivos. Os sintomas positivos são compostos pelo delírio, alucinações, e comportamento

bizarro e catatônico. Os sintomas negativos são embotamento afetivo, avolia, anedonia e o discurso pobre. Já os cognitivos são desorganização conceitual e de discurso, falta de atenção e dificuldade com pensamentos abstratos (LINDERMAYER; KHAN, 2013).

Os delírios são ideias ou pensamentos fantasiosos em que o indivíduo está completamente convencido de que é real, como os delírios de perseguição, autorreferência, religiosos, grandeza, influência e culpa, sendo encontradas diferentes classificações deste sintoma (CHENIAUX, 2015). As alucinações são percepções dos sentidos sem estímulo sensorial respectivo, como as auditivas, visuais, olfativas, gustativas, táteis e cenestésicas. E o comportamento bizarro são ações excêntricas que alteram o vestuário e a aparência, o comportamento social, sexual e motor. Já nos negativos, o embotamento afetivo é caracterizado pela ausência ou diminuição das emoções, a avolia que é a falta distinta de energia e interesse, a anedonia que representa a dificuldade de sentir prazer em certas atividades, e o discurso pobre que representa a baixa comunicação verbal, como perguntas e respostas curtas e monótonas (SILVA, 2006).

Os sintomas negativos antecedem a primeira crise e prosseguem por toda a síndrome, tornando-se crônicos. Como são de difícil reconhecimento, não se tem uma intervenção precoce, debilitando um melhor prognóstico, mas são essenciais aos profissionais de saúde, pois tais sintomas só se manifestam na esquizofrenia. Enquanto os sintomas positivos são típicos da fase aguda e das recaídas, comuns na síndrome (PALMEIRA; GERALDES; BEZERRA, 2009; ODINKA *et al.*, 2014).

A sintomatologia é um importante quadro da esquizofrenia, pois é por meio desta que é realizado o diagnóstico do paciente. A Classificação Internacional de Doenças, que está em sua décima edição (CID-10), e o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, que está em sua quinta edição (DSM-V), são os critérios mais aplicados para o diagnóstico. A DSM-V foi publicada em 2013 e por ser uma revisão recente, os artigos publicados nos últimos dez anos, ainda possuem o DSM-IV como critério de diagnóstico, que podem ser observados no anexo 1, juntamente com o CID-10 (LAMBERT; KINSLEY, 2006; CHENIAUX, 2015).

O tratamento depende de qual fase o paciente se encontra, sendo elas a fase prodromica, em que se tem a sintomatologia mais amena; fase aguda surto psicótico; fase de estabilização e fase de manutenção (AGOSTINHO *et al.*, 2015a). O primeiro antipsicótico utilizado no tratamento da esquizofrenia foi a clorpromazina, em 1952, também denominado de antipsicótico de baixa potência, ou seja, apresenta baixo risco de sintomas extrapiramidais

(SEPs). Já o haloperidol, utilizado desde 1967, é o antipsicótico de alta potência, que apresenta elevado risco de SEPs. Ambos os grupos compõem os antipsicóticos de primeira geração, ou típicos. Eles agem principalmente como antagonistas dos receptores de dopamina e são eficazes no tratamento dos sintomas positivos (STROUP; MARDER; LIEBERMAN, 2013).

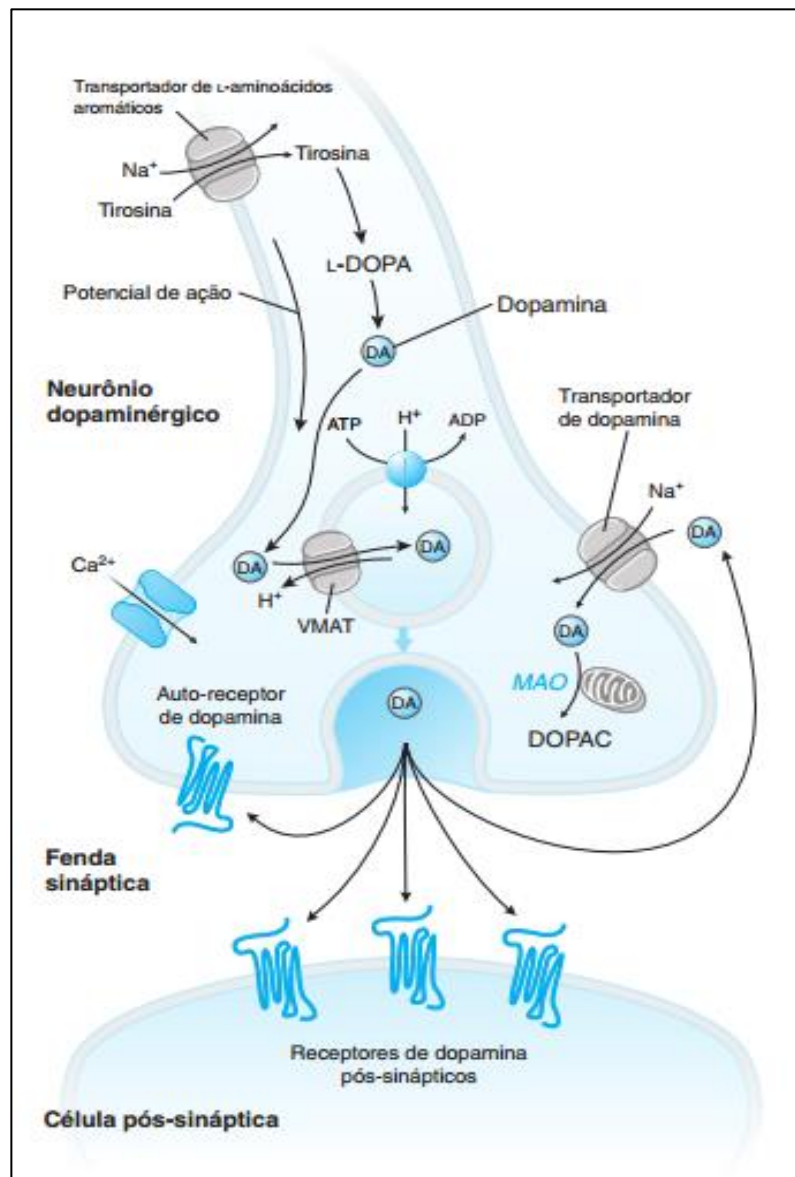
Os antipsicóticos de segunda geração, ou atípicos, iniciaram-se com a descoberta da clozapina em 1969, que por não causar efeitos extrapiramidais, característica imprescindível deste grupo, levou vinte anos para ser introduzida no tratamento da esquizofrenia. Essa classe é antagonista tanto dos receptores de dopamina, quanto dos receptores serotoninérgicos, o que lhes dá vantagem em relação aos de primeira geração, sendo mais eficazes nos sintomas positivos, negativos e cognitivos da síndrome. Outros medicamentos dessa classe são a risperidona (1994), olanzapina (1996) e a ziprasidona (2011) (OWENS; RISCH, 2002; AGOSTINHO *et al.*, 2015b).

Os efeitos extrapiramidais são ocasionados, após o uso agudo ou prolongado dos antipsicóticos. Seus sintomas são: acatisia, que é inquietude com movimentos agitados; parkinsonismo, que é tremor e rigidez muscular; síndrome neuroléptica maligna, que é hipertermia e instabilidade autonômica; distonia, que é espasmo muscular e postura anormal, principalmente do pescoço; e discinesia tardia, que é movimento anormal, involuntário e repetitivo (MARDER, 2002).

Visto que ambas as classes dos antipsicóticos se ligam nos receptores de dopamina, surgiu a hipótese dopaminérgica na esquizofrenia. Esta hipótese se baseia na efetividade dos medicamentos no tratamento dos sintomas da síndrome, assim, acreditando que a dopamina está relacionada com a etiologia deste transtorno (LAMBERT; KINSLEY, 2006).

A dopamina é um neurotransmissor proveniente do aminoácido tirosina, que sofre várias reações até chegar ao seu produto final nos neurônios dopaminérgicos, como pode ser observado na figura 1. Ela é produzida no citoplasma da célula e permanece armazenada no interior de vesículas até a sua liberação. Na presença de cálcio ( $Ca^{2+}$ ), a membrana da vesícula funde-se com a membrana da célula e libera a dopamina na fenda sináptica, onde ela pode ligar-se a receptores de dopamina pós-sinápticos ou pré-sinápticos (auto receptores) (STANDAERT *et al.*, 2014).

**Figura 1:** Síntese, armazenamento e liberação da dopamina pelo neurônio dopaminérgico, composto por proteínas de transporte, enzimas de degradação e receptores da dopamina.



Fonte: STANDAERT, 2014.

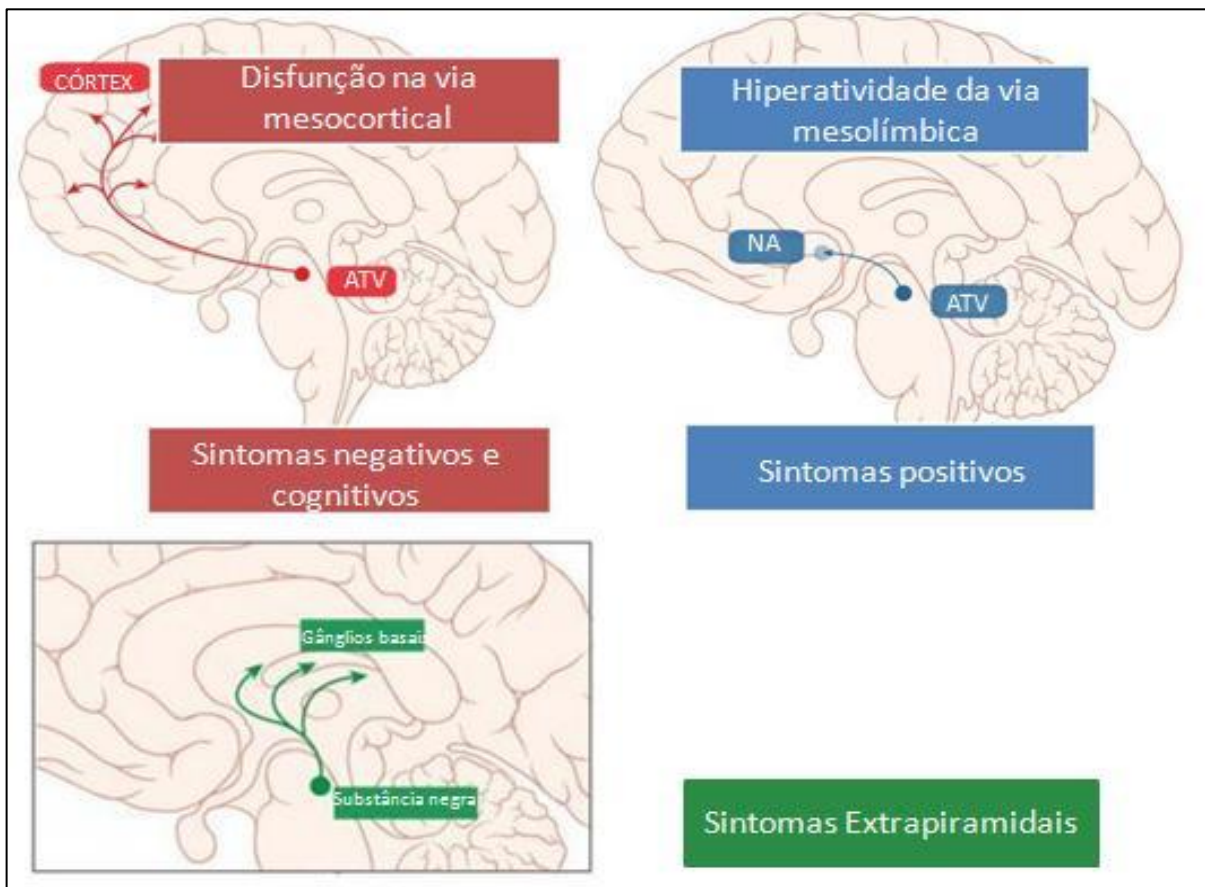
Além dos auto-receptores, esses neurônios possuem outro mecanismo de recapturação (pré-sináptica) da dopamina, o transportador de dopamina (DAT). O DAT é uma bomba de recapturação de neurotransmissores, que age contra o gradiente de concentração, dependendo indiretamente da bomba de sódio-potássio ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ), pois a dopamina é recapturada com o co-transporte de  $\text{Na}^+$ . Ao retornar à célula, a dopamina pode ser armazenada novamente, ou ser degradada pelas enzimas monoamina-oxidase (MAO) ou catecol-O-metil transferase (COMT) (RANG *et al.*, 2011).



Os receptores de dopamina, presentes tanto na membrana pós-sináptica, quanto na pré-sináptica, são receptores acoplados a proteína G, com sete domínios de transmembrana, e sua classificação é dividida nos grupos D1 (DRD1 e DRD5) e D2 (DRD2, DRD3, DRD4). A classe D1 são receptores capazes de desencadear o estímulo à adenilil ciclase, uma enzima responsável pela catalisação da AMPc, um mediador intracelular, enquanto que a classe D2 inibe esta enzima. Os auto-receptores, em sua maioria, são da classe D2 e são sensíveis ao excesso de dopamina na fenda, sinalizando ao neurônio pré-sináptico, a necessidade de diminuição da síntese e da liberação de dopamina ao meio extracelular (MOREIRA; GUIMARÃES, 2007).

No cérebro, esses receptores são distribuídos distintamente entre as principais vias dopaminérgicas, que são as vias nigro-estriatal, mesolímbica, mesocortical e tuberofundibular, não sendo esta relacionada à síndrome. O desequilíbrio na concentração da dopamina nessas áreas sedimenta uma importante hipótese da esquizofrenia, a desregulação dopaminérgica, que pode ser observada na figura 2. Esta desregulação se dá pelo aumento da liberação de dopamina no âmbito mesolímbico, responsável pela motivação, recompensa e os sintomas positivos da esquizofrenia. No mesocortical, responsável pela atenção, comportamento motivado e planejamento, há a diminuição da dopamina que caracteriza os sintomas negativos e cognitivos da síndrome. Já a via nigro-estriatal está relacionada aos sintomas extrapiramidais e as funções motoras quando há uso exacerbado dos antipsicóticos (RANG *et al.*, 2011).

**Figura 2** – Desregulação da dopamina em cada via dopaminérgica e sua relação com os sintomas da esquizofrenia.



Fonte: modificado de Instituto, 2016.

O DRD2 está mais concentrado nas vias mesolímbica e nigro-estriatal, enquanto o DRD3 está presente na via mesolímbica. Ambos estão em áreas relacionadas aos sintomas positivos, onde se tem a principal ação dos antipsicóticos (OWENS; RISCH, 2002). Desta forma, as variantes dos genes desses receptores, ou seja, seus polimorfismos, são os mais estudados para elucidar a etiologia da esquizofrenia. Além deles, um gene que tem bastante notoriedade em estudos da esquizofrenia é o polimorfismo da COMT, que se relaciona com os sintomas cognitivos (GENETICS, 2016).

Os polimorfismos mais discutidos em relação à esquizofrenia são: DRD2 - rs1799732 (-141C Ins/Del), rs1800497(Taq1A); DRD3 - rs1801028/rs6280 (Ser9Gly); e COMT - (Val158Met), logo serão abordados no presente artigo (ZAHARI *et al.*, 2011).

### **3.1 Polimorfismo Inserção/Deleção -141C no gene do receptor da dopamina DRD2**

Este polimorfismo se deve a inserção ou deleção do nucleotídeo citosina na posição 141 da região promotora do gene do DRD2, que está localizado no cromossomo 11, em 11q23. Estudos apontam que este polimorfismo pode estar envolvido na regulação da densidade dos receptores, tendo o decaimento destes nas áreas estriadas do cérebro (ARINAMI *et al.*, 1997, GENETICS, 2016a).

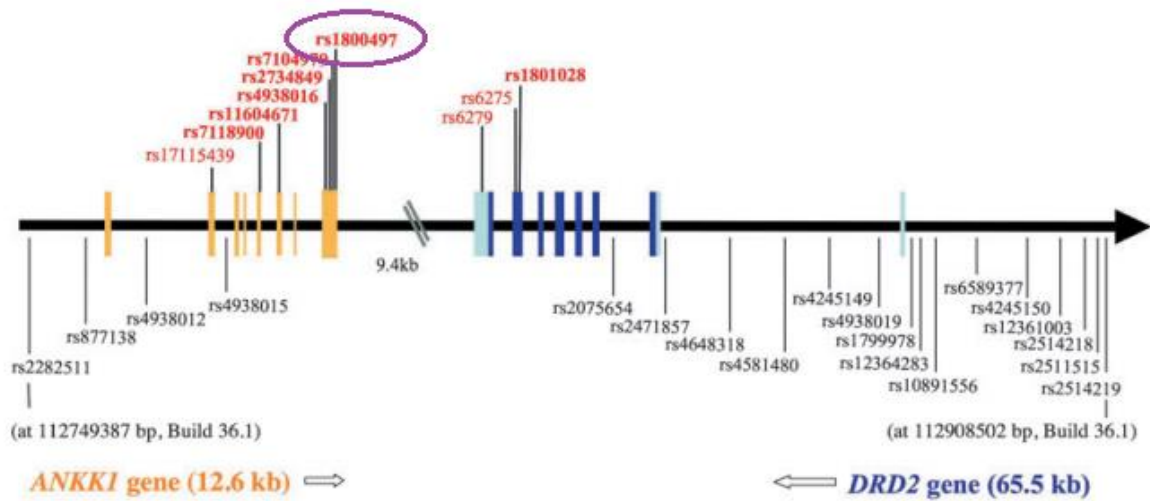
Dos artigos selecionados, os estudos populacionais mostraram discordância entre si. Amostras sanguíneas dos casos e dos controles foram coletadas para analisar as frequências alélicas e genótípicas. No estudo com a população chinesa constatou-se uma baixa frequência da deleção -141C nos pacientes em relação aos controles e a inserção - 141C foi associado aos sintomas positivos (XIAO *et al.*, 2013). No Brasil, houve associação da inserção -141C com pacientes esquizofrênicos (CORDEIRO *et al.*, 2009). Já na população turca, nenhuma diferença estatística significativa dos alelos e genótipos foi provada entre os participantes. Todos os estudos utilizaram o DSM-IV como diagnóstico (KURT *et al.*, 2011).

Os artigos que examinaram a correlação entre o polimorfismo e a resposta do paciente ao tratamento também foram destoantes. A não resposta ao tratamento com a risperidona em pacientes com -141c Ins/Del foi verificada na China (XING *et al.*, 2007). No Japão, apurou-se a boa resposta ao tratamento com bromperidol e nemonapride em casos com a deleção do polimorfismo (SAKUMOTO *et al.*, 2007). No entanto, o estudo na Polônia não encontrou associação entre o polimorfismo e o tratamento com olanzapina, ziprasidona, e perazine, mas tal artigo apresenta como critério de seleção apenas uma das classificações da esquizofrenia, e seu diagnóstico foi avaliado pelo CID-10, diferentemente dos artigos citados que aplicaram o DSM-IV (TYBURA *et al.*, 2012).

### **3.2 Polimorfismo Taq1A no gene do receptor da dopamina DRD2**

A região não traduzida do gene DRD2 junto com o éxon 8 do gene da quinase ANKK1 é a localização deste polimorfismo que pode ser visualizada na figura 3. A Taq1A apresenta dois alelos em maior evidência, o A1 (timina) e o A2 (citocina), e pode estar relacionada com o aumento da dopamina na via nigro-estriatal (NEVILLE; JOHNSTONE; WALTON, 2004; LAAKSO *et al.*, 2005; PONCE *et al.*, 2009).

**Figura 3:** Localização da Taq1A e outros polimorfismos de nucleotídeo simples (SNPs) no gene do receptor da dopamina DRD2.



Fonte: DICK *et al.*, 2007.

Estudos foram realizados para avaliar as frequências alélicas e genóticas da população em relação à esquizofrenia mediante a DSM-IV. Nos artigos coletados, nenhum deles demonstrou associação da Taq1A com a esquizofrenia. Todavia, diferenças alélicas e genóticas foram encontradas, tendo maior frequência do alelo A1 na população turca, do A2 na população iraniana e do genótipo A2/A2 na população do sul da Índia (ASLAN *et al.*, 2010; VIJAYAN, 2007; BEHRAMAN *et al.*, 2008).

Nos artigos que avaliaram a relação entre a Taq1A e o tratamento, o estudo realizado no sul da Índia não validou diferença de frequência alélica e genotípica entre os grupos que responderam e os que não responderam ao tratamento à clozapina, haloperidol e risperidona (VIJAYAN, 2007). Já a pesquisa italiana mediante ao tratamento com múltiplos antipsicóticos, mostrou associação entre o polimorfismo e a indução dos sintomas extrapiramidais pelos medicamentos, tendo maior frequência do alelo A1 em pacientes esquizofrênicos. Ambos os artigos utilizaram a DSM-IV como critério diagnóstico (GÜZEY *et al.*, 2007).

### 3.3 Polimorfismo Ser-9- Gly no receptor da dopamina DRD3

A substituição da serina pela glicina na posição 9 no N-terminal do receptor extracelular é fundamentada pelo polimorfismo no éxon 1 do gene do DRD3 (LANNFELT *et al.*, 1992). Este gene está localizado no cromossomo 3, em 3q13.3 (GENETICS, 2016b).

Dos estudos populacionais, o que foi realizado com uma particular população da Malásia não encontrou associação com o polimorfismo. O artigo ressalva que é uma área com etnias heterogêneas (TEE; TANG; LOH, 2011) e o critério de diagnóstico utilizado foi o Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI), que é uma entrevista padronizada breve, compatível com a DSM-IV e a CID-10 (AMORIM, 2000).

Já o estudo espanhol realizou duas pesquisas, sendo a primeira uma avaliação dos polimorfismos do DRD3 em um haplótipo protetor em descendentes europeus, e o segundo, uma frequência deste haplótipo em 51 populações ao redor do mundo. Haplótipo é um conjunto de polimorfismos de nucleotídeos simples, que podem ser um *locus*, *loci* ou cromossomo inteiro. Composto este haplótipo protetor foi encontrado o aumento do alelo Ser, do polimorfismo Ser9Gly, e evidências de sua existência nas três populações europeias, selecionadas pela DSM-IV. Já a frequência deste haplótipo, sem o polimorfismo Ser9Gly, foi maior na Europa, baixa frequência na África Sub-Saariana, nenhuma frequência na Oceania, e as frequências intermediárias na América e oeste da Ásia (COSTA *et al.*, 2009).

Quanto aos estudos que pesquisaram a associação do polimorfismo e o tratamento, quatro foram realizados, sendo dois deles com o uso da risperidona, um com clozapina e um com olanzapina. Nos artigos que avaliaram a associação entre o polimorfismo e a boa resposta ao tratamento com a risperidona, os resultados foram concordantes entre si. Na avaliação com a população chinesa, esta relação não obteve positividade (XUAN *et al.*, 2008). No estudo realizado na Coreia do Sul, tal relação também não foi comprovada, mas sugere que Ser9Gly junto com o polimorfismo HTR2A T102C, receptor da serotonina, é um potencial marcador da melhora clínica na esquizofrenia aguda exacerbada (BYNGSU *et al.*, 2008).

O estudo do tratamento da olanzapina foi realizado na América do Norte e na Europa, onde os pacientes e controles foram divididos em grupos de acordo sua etnia africana, caucasiana e hispânica. O critério de diagnóstico utilizado foi o DSM-III-R, diferente dos outros estudos relacionados ao tratamento aqui relatados. Constatou-se maior prevalência do genótipo gly/gly em pacientes africanos e foi evidenciada a associação deste genótipo com a melhora dos sintomas positivos e sua remissão através do tratamento com olanzapina (ADAMS *et al.*, 2008).

O estudo realizado nos Estados Unidos analisou nove polimorfismos do DRD3 de pacientes caucasianos e afro-americanos, através da DSM-IV. Constatou-se que o polimorfismo rs2134655 possui boa resposta ao tratamento da clozapina e relação aos sintomas positivos nos caucasianos, porém não houve resposta nem ligação aos sintomas

positivos nos afro-americanos. O artigo não encontrou conexão entre o polimorfismo Ser9Gly e a resposta ao tratamento com clozapina (HWANG *et al.*, 2010).

### 3.4. Polimorfismo no gene da enzima COMT

O gene desta enzima se encontra no cromossomo 22q.11.21 e seu polimorfismo principal ocorre pela troca do aminoácido Valina pela Metionina na posição 158 da proteína. Esta proteína está mais concentrada na área pré-frontal do córtex, onde se expressa personalidade, planejamento, pensamento abstrato, emoção e memória (GENETICS, 2016c).

Os estudos que pesquisaram a associação do polimorfismo e suas populações, por meio da DSM-IV, obtiveram o mesmo resultado, todos negativos para tal ligação. Estes artigos foram realizados na Síria, na Tailândia, na Coreia do Sul e na Polônia, onde se utilizou a CID-10 como critério diagnóstico (LIAO *et al.*, 2009; KANG *et al.*, 2010; LAJIN *et al.*, 2011; PEŁKA-WYSIECKA *et al.*, 2013).

Devido à localização da proteína no córtex pré-frontal, este pode se associar aos sintomas cognitivos da esquizofrenia, tendo estudos que buscam relacionar seus alelos Val e Met com tais sintomas (LEWANDOWSKI, 2007). No estudo realizado nos Estados Unidos, o alelo Met encontrado tanto nos pacientes, quanto nos controles foi associado à estabilização cognitiva, como por exemplo, conservar informações relevantes (ROSA *et al.*, 2010).

O estudo realizado no Japão utilizou um questionário sensível às disfunções cognitivas, o *The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia* (BACS), em sua versão japonesa (BACS-J) e foi encontrada associação do genótipo Val/Val em controles e a melhor resposta a tal questionário (SEGARRA *et al.*, 2012; TSUCHIMINE *et al.*, 2013). Todavia, outro artigo executado na Espanha avaliou que esse mesmo genótipo, Val/Val, está relacionado com a piora dos sintomas. Neste estudo também foi analisado a associação deste genótipo e a piora na resposta ao tratamento à haloperidol, clozapina, risperidona, olanzapina e quetiapina (MOLERO *et al.*, 2007).

Tais pesquisas são relevantes, pois permitem melhor compreensão da síndrome, podendo aprimorar os critérios de diagnóstico, aumentar a eficácia do tratamento, do embasamento do suporte familiar e da inserção desses pacientes à sociedade (MALTA; ATTUX; BRESSAN, 2007).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A esquizofrenia é uma síndrome complexa, que apresenta heterogeneidade tanto nos seus sintomas, quanto no diagnóstico, no tratamento e nas hipóteses de sua etiologia. Hoje a hipótese mais estudada é da via dopaminérgica, que visa esclarecer a causa da esquizofrenia por meio de pesquisas com os polimorfismos dessa via.

O polimorfismo Inserção/Deleção -141C apresentou diferença na sua associação com diversas etnias e no tratamento com os antipsicóticos. O Taq1A não retratou associação com as populações estudadas, nem com o tratamento. O Ser9Gly manifestou associação ao tratamento em alguns estudos, mas em outros artigos, tal conexão não foi comprovada. Ele também não foi associado a pacientes esquizofrênicos. Já o polimorfismo COMT apresentou estudos que o relacionou com o tratamento e a presença dos sintomas cognitivos, mas não houve associação entre tal polimorfismo e os esquizofrênicos de diferentes etnias.

As divergências apresentadas nos estudos ressalva a importância e a necessidade de mais estudos para elucidar as diferenças étnicas em cada polimorfismo e sua resposta na mesma população sobre o mesmo tratamento. Estudos com polimorfismos da via serotoninérgica é proposto, visto que os antipsicóticos atípicos também agem nessa via.

Para melhor compreender esta síndrome, pesquisas sobre o mecanismo da via dopaminérgica e sua influência na esquizofrenia são imprescindíveis. O conhecimento da distribuição dos receptores nas diferentes via cerebrais, as alterações dos receptores mediante ao tratamento, e o esclarecimento dos sítios de ação específicos dos fármacos, pode auxiliar no desenvolvimento ou concretização das hipóteses etiológicas.

A importância de se estudar sobre esse transtorno é devido a sua cronicidade e debilitação, onde o esquizofrênico apresenta dificuldades diante à população, na forma de se expressar, de se relacionar socialmente e de garantir um emprego. Ela acomete a população economicamente ativa e por persistir de forma duradoura, afeta a economia nacional. A esquizofrenia não tem cura, mas seu tratamento é eficaz no controle dos sintomas, sendo importante a realização de mais pesquisas sobre os antipsicóticos e um acompanhamento multidisciplinar para esses pacientes, tencionando a melhora na sua qualidade de vida.

## 5. REFERÊNCIAS

- ADAMS, D. H. *et al.* Dopamine receptor D3 genotype association with greater acute positive symptom remission with olanzapine therapy in predominately caucasian patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. **Human Psychopharmacology: Clinical & Experimental**, Chichester, v.23, n.4, p267-274, jun. 2008.
- AGOSTINHO, F. R. *et al.* Tratamento farmacológico da esquizofrenia: antipsicóticos de primeira geração. In: NARDI, A. E; QUEVEDO, J; SILVA, A. G. da. **Esquizofrenia: Teoria e clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2015a. p. 129-146.
- AGOSTINHO, F. R. *et al.* Tratamento farmacológico da esquizofrenia: antipsicóticos de segunda geração. In: NARDI, A. E; QUEVEDO, J; SILVA, A. G. da. **Esquizofrenia: Teoria e clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2015b. p. 147-163.
- AMORIM, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v.22, n.3, p. 106-115, set. 2000.
- ARINAMI, T. *et al.* Functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia. **Human Molecular Genetic**, Oxford, v.6, n. 4, p. 577-582, abr. 1997.
- ASLAN, S. *et al.* Comparison of DRD2 rs1800497 (TaqIA) polymorphism between schizophrenic patients and healthy controls: Lack of association in a Turkish sample. **International Journal of Psychiatry in Clinical Practice**, Londres, v.14, n.4, p. 257-261, nov. 2010.
- BEHRAVAN, J. *et al.* Linkage and association of DRD2 gene TaqI polymorphism with schizophrenia in an Iranian population. **Archives Of Iranian Medicin**, Irã, v. 11, n. 3, p. 252-256, mai. 2008.
- BRANDAO, M. L; GRAEFF, F. G. Esquizofrenia. In: GRAEFF, F. G; BRANDAO, M. L. **Neurobiologia das doenças mentais**. 5. ed. São Paulo: Lemos Editorial, 1999. p. 59-96.
- BYNGSU, K. *et al.* Could HTR2A T102C and DRD3 Ser9Gly predict clinical improvement in patients with acutely exacerbated schizophrenia? Results from treatment responses to risperidone in a naturalistic setting. **Human Psychopharmacology: Clinical & Experimental**, Chichester, v. 23, n.1, p. 61-67, jan. 2008.
- CHENIAUX, E. Psicopatologia e diagnóstico da esquizofrenia. In: NARDI, A. E; QUEVEDO, J; SILVA, A. G. da. **Esquizofrenia: Teoria e clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2015a. p. 37-44.
- CORDEIRO, Q. *et al.* Association between the DRD2-141C Insertion/Deletion polymorphism and schizophrenia. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 67, n. 2, p. 191-194, jun. 2009.



COSTA, J. *et al.* A common haplotype of DRD3 affected by recent positive selection is associated with protection from schizophrenia. **Human Genetics**, Nova Iorque, v.124, n.6, p.607-613, jan. 2009.

DICK, D. M. *et al.* Family-Based Association Analyses of Alcohol Dependence Phenotypes Across DRD2 and Neighboring Gene ANKK1. **Alcoholism, clinical and experimental research**, Oxford, v.31, n.10, p.1645-1653, out. 2007.

FALKAI, P. *et al.* Diretrizes da Federação Mundial das Sociedades de Psiquiatria Biológica para o tratamento biológico da esquizofrenia. Parte 1: tratamento agudo. **Revista de psiquiatria clínica**, São Paulo, v. 33, supl. 1, p. 7-64, 2006.

GENETICS Home Reference. **DRD2: Dopamine receptor D2**. Jun, 2016a. Disponível em: <<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/DRD2>>. Acesso em: 24 jun. 2016.

GENETICS Home Reference. **DRD3: Dopamine receptor D3**. Jun, 2016b. Disponível em: <<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/DRD3>>. Acesso em: 24 jun. 2016.

GENETICS Home Reference. **COMT: Catechol-O-methyltransferase**. Jun, 2016c. Disponível em: <<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/COMT>>. Acesso em: 24 jun. 2016.

GUZEY, C. *et al.* Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia: associations with dopamine and serotonin receptor and transporter polymorphisms. **European Journal Of Clinical Pharmacology**, Barcelona, v. 63, n.3, p. 233-241, mar. 2007.

HWANG, R. *et al.* Effect of dopamine D3 receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response: exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant. **The Pharmacogenomics Journal**, Nova Iorque, v.10, n.3, p.200-218, jun. 2010.

INSTITUTO de psicofarmacologia. **Vias dopaminérgicas y antipsicóticos**. Disponível em: <<http://institutodepsicofarmacologia.com/antipsicoticos/vias-dopaminergicas-y-antipsicoticos>>. Acessado em: 28 jun. 2016.

JÚNIOR, Q. C. **Estudo de associação entre genes do sistema dopaminérgico e esquizofrenia**. Tese (Doutorado em Psiquiatria) - Faculdade de Medicina. Xf. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

KANG, H. J. *et al.* No Association Between Functional Polymorphisms in COMT and MTHFR and Schizophrenia Risk in Korean Population. **Epidemiology And Health**, Seoul, v.32, dec. 2010.

KURT, H. *et al.* Dopamine D2 receptor gene -141C Insertion/Deletion polymorphism in Turkish schizophrenic patients. **Molecular Biology Reports**, Philadelphia, v. 38, n.2, p. 1407-1411, fev. 2011.

LAAKSO, A. *et al.* The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene is associated with increased activity of striatal L-amino acid decarboxylase in healthy subjects. **Pharmacogenet Genomics**, Hagerstown, v.15, p.387–391, 2005.

LAJIN, B. *et al.* No association between Val158Met of the COMT gene and susceptibility to schizophrenia in the Syrian population. **North American Journal of Medical Sciences**, v.3, n.4, p.176-178, abr. 2011.

LAMBERT, K; KINSLEY, C. H. **Neurociência clínica: as bases neurobiológicas da saúde**. Porto Alegre: Artmed, 2006.

LANNFELT, L. *et al.* Amino acid substitution in the dopamine D3 receptor as a useful polymorphism for investigating psychiatric disorders. **Psychiatric Genetics**, Londres, v.2, p. 249-252, 1992.

LIAO, S. *et al.* Genetic variants in COMT and neurocognitive impairment in families of patients with schizophrenia. **Genes, Brain & Behavior**, Oxford, v.8, n.2, p.228-237, mar. 2009.

LINDENMAYER, J. P; KHAN, A. Psicopatologia. In: LIEBERMAN, J. A; STROUP, T. S; PERKINS, D. O. **Fundamentos da esquizofrenia**. Porto Alegre: Artmed, 2013. p. 27- 71.

LEWANDOWSKI, K. E. Relationship of Catechol-O-Methyltransferase to Schizophrenia and Its Correlates: Evidence for Associations and Complex Interactions. **Harvard Review of Psychiatry** (Taylor & Francis Ltd), St. Louis, v.15, n.5, p.233-244, set. 2007.

MALTA, S. M. T. C; ATTUX, C; BRESSAN, R. A. **Esquizofrenia: Integração clínico – terapêutica**. São Paulo: Atheneu, 2007.

MARDER, S. R. Medicções antipsicóticas. In: SCHATZBERG, A. F; NEMEROFF, C. B. **Fundamentos de psicofarmacologia clínica**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2002. p. 85-95.

MATOS, M. B; BRAGANÇA, M; SOUSA, R. **Esquizofrenia de A a Z..** 1. ed. Lisboa: Climepsi Editores, 2003.

MOLERO, P. *et al.* Clinical involvement of catechol-O-methyltransferase polymorphisms in schizophrenia spectrum disorders: influence on the severity of psychotic symptoms and on the response to neuroleptic treatment. **Pharmacogenomics Journal**, Londres, v.6, n.7, p.418-426, nov. 2007.

MOREIRA, F. A; GUIMARÃES, F. S. **Mecanismos de ação dos antipsicóticos: hipóteses dopaminérgicas**. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, São Paulo, v.40, n. 1, p.63-71, mar. 2007.

NEVILLE, M. J; JOHNSTONE, E. C; WALTON, R. T. Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. **Human Mutation**, Nova Iorque, v.23, n.6 p.540-545, 2004.

ODINKA, P. C. *et al.* Positive and negative symptoms of schizophrenia as correlates of help-seeking behavior and the duration of untreated psychosis in south-east Nigeria. **South African Journal of Psychiatry**, África do Sul, v. 20, n. 4, p.166-167, nov. 2014.

OWENS, M. J; RISCH, S. C. Antipsicóticos atípicos. In: SCHATZBERG, A. F; NEMEROFF, C. B. **Fundamentos de psicofarmacologia clínica**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2002. p. 96-117.

PALMEIRA, L. F; GERALDES, M. T. M; BEZERRA, A. B. C. **Entendendo a esquizofrenia**: Como a família pode ajudar no tratamento. Rio de Janeiro: Editora Interciência, 2009.

PERKINS, D. O; LIEBERMAN, J. A. Epidemiologia e história natural. In: LIEBERMAN, J. A; STROUP, T. S; PERKINS, D. O. **Fundamentos da esquizofrenia**. Porto Alegre: Artmed, 2013. p. 17-25.

PEŁKA-WYSIECKA, J. *et al.* BDNF rs 6265 polymorphism and COMT rs 4680 polymorphism in deficit schizophrenia in Polish sample. **Pharmacological Reports: PR**, Kraków, v. 65, n.5, p.1185-1193, 2013.

PONCE, G. *et al.* The ANKK1 Kinase Gene and Psychiatric Disorders. **Neurotoxicity Research**, Londres, v.16, n.1, p.50-59, jul. 2009.

RANG, H. P. *et al.* **Farmacologia**. 7ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

RANGEL, B. L; SANTOS, A. Aspectos genéticos da esquizofrenia: revisão de literatura. **UNINGÁ review**, Belo Horizonte, v.16, n. 3, p.1-3, dez. 2013.

ROSA, E. C. *et al.* COMT Val158Met polymorphism, cognitive stability and cognitive flexibility: an experimental examination. **Behavioral & Brain Functions**, Londres, v.13, n.6, p.53-58, jan. 2010.

SAKUMOTO, N. *et al.* Dopamine D<sub>2</sub> receptor gene polymorphisms predict well the response to dopamine antagonists at therapeutic dosages in patients with schizophrenia. **Psychiatry & Clinical Neurosciences**, Londres, v.61, n. 2, p. 174-180, abr. 2007.

SAYERS, J. The world health report 2001 - Mental health: new understanding, new hope. **Bulletin of the World Health Organization**, Genebra, v. 79, n. 11, p. 1085, nov. 2001.

SEGARRA, N. *et al.* Spanish validation of the Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia (BACS) in patients with schizophrenia and healthy controls. **European psychiatry**: the journal of the Association of European Psychiatrists, Paris, v.26, n.2, p.69-73, mar. 2012.

SILVA, R. C. B. da. Esquizofrenia: uma revisão. **Psicologia USP**, São Paulo, v. 17, n. 4, p.263-264, jan. 2006.

STANDAERT, D. G; GALANTER, J. M. Farmacologia da neurotransmissão dopaminérgica. In: GOLAN, D. E. *et al.* **Princípios de farmacologia**: A base fisiopatológica da farmacoterapia. 3. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2014. p. 166-185.

STERIAN, A. **Esquizofrenia**. 2. ed. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2002.

STROUP, T. S; MARDER, S. R; LIEBERMAN, J. A. Tratamento farmacológico. In: LIEBERMAN, J. A; STROUP, T. S; PERKINS, D. O. **Fundamentos da esquizofrenia**. Porto Alegre: Artmed, 2013. p. 189-223.

TEE, S. F; TANG, P. Y; LOH, H. C. No evidence for association between DRD3 and COMT with schizophrenia in a Malay population. **Genetics And Molecular Research: GMR**, Ribeirão Preto, v.10, n.3, p. 1850-1855, ago. 2011.

TSUCHIMINE, S. *et al.* Differential effects of the catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype on the cognitive function of schizophrenia patients and healthy Japanese individuals. **Plos One**. São Francisco, v.8, n.11, nov. 2013.

TYBURA, P. *et al.* **Some dopaminergic genes polymorphisms are not associated with response to antipsychotic drugs in schizophrenic patients**. Amsterdã: Elsevier, v. 64, n.3, p. 528-535, 2012.

VIJAVAN, N. N. *et al.* Association of dopamine receptor polymorphisms with schizophrenia and antipsychotic response in a South Indian population. **Behavioral And Brain Functions**, Londres, v. 3, p. 34, jul. 2007.

XIAO, L. *et al.* Functional -141C Ins/Del polymorphism in the dopamine D2 receptor gene promoter and schizophrenia in a Chinese Han population. **The Journal Of International Medical Research**, Londres, v. 41, n. 4, p. 1171-1178, ago. 2013.

XING, Q. *et al.* The relationship between the therapeutic response to risperidone and the dopamine D2 receptor polymorphism in Chinese schizophrenia patients. **The International Journal Of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal Of The Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum**, Cambridge, v. 10, n. 5, p. 631-7, out. 2007.

XUAN, J. *et al.* Effects of the dopamine D3 receptor (DRD3) gene polymorphisms on risperidone response: a pharmacogenetic study. **Neuropsychopharmacology: Official Publication Of The American College Of Neuropsychopharmacology**, Londres, v.33, n.2, p. 305-11, jan. 2008.

ZAHARI, Z. *et al.* A Nested Allele-Specific Multiplex Polymerase Chain Reaction Method for the Detection of DRD2 Polymorphisms. **Malaysian Journal of Medical Sciences**, Malásia, v.18, n.4, p.44-57, out. 2011.

WU, Y; DUAN, Z. Visualization analysis of author collaborations in schizophrenia research. **BMC Psychiatry**, Londres, v.15, p. 1-8, fev. 2015.

## 6. ANEXOS

### ANEXO 1: Critérios diagnósticos para esquizofrenia ou episódio esquizofrênico

#### DSM-IV

A. Sintomas característicos: Dois (ou mais) dos seguintes, cada um presente por um período significativo de tempo durante 1 mês (ou menos, se tratado de forma bem-sucedida):

1. Delírios;
2. Alucinações;
3. Discurso desorganizado (desagregação freqüente ou incoerência);
4. Comportamento muito grosseiramente desorganizado ou catatônico;
5. Sintomas negativos, isto é, monotonia afetiva, alogia ou avolição.

Nota: Apenas um sintoma do critério A é necessário se os delírios forem bizarros ou as alucinações consistirem de voz fazendo comentários simultâneos sobre o comportamento ou os pensamentos da pessoa, ou duas ou mais vezes conversando uma com a outra.

B. Funções sociais/ocupacionais:

Por uma parte significativa do tempo, desde o início do distúrbio, uma ou mais áreas funcionais maiores (tais como trabalho, relações interpessoais ou autocuidado) se encontram acentuadamente abaixo do nível atingido antes do início (ou, quando o início ocorre na infância ou na adolescência, incapacidade para alcançar o nível esperado de realização interpessoal, acadêmica ou ocupacional).

C. Sinais contínuos do distúrbio persistem por pelo menos 6 meses, período que deve incluir pelo menos 1 mês de sintomas (ou menos, se tratado de forma bem-sucedida) que preenchem o critério A (isto é, sintomas de fase ativa) e podem incluir períodos de sintomas prodrômicos ou residuais. Durante esses períodos prodrômicos ou residuais, os sinais do distúrbio podem ser manifestados apenas por sintomas negativos ou "reboque" ou mais sintomas listados no critério A presente de forma atenuada (como crenças estranhas, experiências perceptivas incomuns).

Exclusão: O diagnóstico não é estabelecido na presença de sintomas depressivos ou maníacos intensos a menos que esteja claro que os sintomas esquizofrênicos antecederam o distúrbio afetivo. O distúrbio não se deve a intoxicação por drogas, dependência ou retirada de drogas ou doença cerebral manifesta.

D. Exclusão de distúrbio esquizoafetivo e do humor: distúrbio esquizoafetivo e distúrbio do humor com características psicóticas foram afastados porque (1) nenhum episódio maior depressivo, maníaco, ou misto ocorreu simultaneamente aos sintomas da fase ativa ou, (2) se episódios referentes ao humor ocorreram durante os sintomas da fase ativa, sua duração total será breve em relação à duração dos períodos ativos e residuais.

E. Exclusão de condição médica geral ou relacionada a drogas: o distúrbio não é devido a efeitos fisiológicos diretos de uma droga (como uma droga de abuso, uma medicação) ou uma condição médica geral.

F. Relação com um distúrbio de desenvolvimento penetrante: se há uma história de autismo ou outro transtorno grave do desenvolvimento, o diagnóstico adicional de esquizofrenia é feito apenas se delírios proeminentes ou alucinações também estiverem presentes por pelo menos um mês (ou menos, se tratada de forma bem-sucedida).

#### CID-10

Sintomatologia característica:

1. Um mês ou mais, no qual uma parcela significativa do tempo é dominada por um sintoma inequívoco, ou dois sintomas menos consistentes, tais como:

- A. Eco de pensamento, inserção ou retirada de pensamento e transmissão de pensamento;
- B. Delírios de controle, influência, ou passividade claramente referida a movimentos do corpo ou membros, ou pensamentos, ações ou sensações específicas; percepção delirante;
- C. Alucinações auditivas que comentam o comportamento do paciente ou discutem com ele, ou outros tipos de alucinações auditivas que provêm de alguma parte do corpo;
- D. Delírios persistentes de outros tipos, que são culturalmente inapropriados e completamente impossíveis, tais como identidade religiosa ou política, ou poderes e habilidades super-humanas (como ser capaz de controlar o tempo ou estar em comunicação com alienígenas provenientes de um outro mundo);

Ou

2. Pelo menos dois dos seguintes:

- E. Alucinações persistentes em qualquer modalidade quando acompanhadas por delírios fugazes ou pouco estruturados, sem conteúdo afetivo claro, ou por idéias supervalorizadas e persistentes, ou quando ocorrem todos os dias por semanas ou meses no final;
- F. Interrupções ou interpolações no curso do pensamento, resultando em incoerência ou discurso irrelevante, ou neologismos;
- G. Comportamento catatônico, tal como excitação, postura ou flexibilidade cerácea, negativismo, mutismo e estupor;
- H. Sintomas "negativos" (tais como acentuada apatia, discurso exíguo e embotamento ou incongruência de respostas emocionais), usualmente resultando em afastamento social e redução do desempenho social; deve ficar claro que esses não são devidos à depressão ou ao uso de medicação neuroléptica;

Ou

3.1. Uma alteração significativa e consistente na qualidade global de alguns aspectos do comportamento pessoal, manifestação de perda de interesse, falta de metas, indolência, atitude auto-absortiva e afastamento social.

Duração: Um sintoma de A-D ou dois de E-H presentes por 1 mês, ou I presente por mais de 1 ano (esquizofrenia simples).