



## Recent Developments in the Neurobiology of Schizophrenia

ISSN: 2178-7514

Vol. 16 | Nº. 1 | Ano 2024

Luana Alves Dias<sup>1</sup>, Wainny Rocha Guimarães Ritter<sup>1</sup>, Abner Lucas Alexandre Chagas<sup>1</sup>,  
Stella Rayane Perosa Fernandes<sup>2</sup>, Gabriel de Souza Paiva Jordão<sup>3</sup>, Humberto Leonardo Guimarães Filho<sup>4</sup>,  
Bruna Costa Bruno Santos<sup>1</sup>, Leticia Mello Matos<sup>5</sup>, Maria Eduarda Ivo dos Santos<sup>6</sup>, Marina Ressorre Batista<sup>7</sup>

## RESUMO

A esquizofrenia é um transtorno mental debilitante, afetando cerca de 1% da população mundial, caracterizado por sintomas positivos, negativos e disfunções cognitivas. Este estudo revisou os avanços na neurobiologia da esquizofrenia, destacando descobertas recentes relevantes para terapias e diagnósticos. Foram analisados artigos de revistas científicas, conferências, relatórios técnicos e capítulos de livros dos últimos dez anos, utilizando técnicas de análise temática e de conteúdo. Os resultados mostraram que estudos de neuroimagem revelaram anomalias volumétricas e estruturais no córtex pré-frontal e hipocampo, além de disfunções na substância branca. As disfunções neuroquímicas incluíram hiperatividade dopaminérgica e hipofunção dos receptores NMDA, com implicações nos sistemas glutamatérgico e GABAérgico, além do envolvimento do sistema imunológico. Avanços genéticos identificaram loci genéticos associados à esquizofrenia, enquanto a epigenética destacou a influência de fatores ambientais na expressão gênica. Estudos de conectividade neural mostraram disfunções nas redes de modo padrão (DMN) e de controle executivo (ECN). Biomarcadores emergentes, como citocinas inflamatórias e microRNAs, mostraram potencial para diagnóstico precoce e monitoramento da doença. Contudo, a heterogeneidade clínica e a replicabilidade dos achados são desafios. Estudos longitudinais e multicêntricos são necessários para validar os resultados. A integração de abordagens multi-ômicas e o uso de big data podem proporcionar uma compreensão mais holística da esquizofrenia e abrir novas possibilidades terapêuticas. Em conclusão, os avanços na neurobiologia da esquizofrenia destacam a complexidade da doença e a necessidade de abordagens multidisciplinares para desenvolver intervenções mais eficazes.

**Palavras-chave:** Esquizofrenia, Neurobiologia, Biomarcadores, Neuroimagem, Genética, Epigenética, Conectividade Neural.

## ABSTRACT

Schizophrenia is a debilitating mental disorder affecting about 1% of the global population, characterized by positive symptoms, negative symptoms, and cognitive dysfunctions. This study reviewed advancements in the neurobiology of schizophrenia, highlighting recent discoveries relevant to therapies and diagnostics. Articles from scientific journals, conferences, technical reports, and book chapters from the last ten years were analyzed using thematic and content analysis techniques. The results showed that neuroimaging studies revealed volumetric and structural anomalies in the prefrontal cortex and hippocampus, as well as white matter dysfunctions. Neurochemical dysfunctions included dopaminergic hyperactivity and NMDA receptor hypofunction, with implications for the glutamatergic and GABAergic systems, along with the involvement of the immune system. Genetic advancements identified genetic loci associated with schizophrenia, while epigenetics highlighted the influence of environmental factors on gene expression. Neural connectivity studies showed dysfunctions in the default mode network (DMN) and executive control network (ECN). Emerging biomarkers, such as inflammatory cytokines and microRNAs, showed potential for early diagnosis and disease monitoring. However, clinical heterogeneity and the replicability of findings remain challenges. Longitudinal and multicentric studies are necessary to validate the results. The integration of multi-omic approaches and the use of big data can provide a more holistic understanding of schizophrenia and open new therapeutic possibilities. In conclusion, advancements in the neurobiology of schizophrenia underscore the complexity of the disease and the need for multidisciplinary approaches to develop more effective interventions.

**Keywords:** Schizophrenia, Neurobiology, Biomarkers, Neuroimaging, Genetics, Epigenetics, Neural Connectivity

## Autor de correspondência

Abner Lucas Alexandre Chagas

abneralexandre573@gmail.com

- 1- Centro Universitário de Mineiros Unifimes
- 2- Universidade Federal do Mato Grosso do Sul - UFMS
- 3- Pontifícia Universidade Católica Puc-Go
- 4- Faculdade Morgana Potrich - Famp
- 5- Universidade Católica de Brasília
- 6- Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA
- 7- Universidade do Vale do Rio dos Sinos

## INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental complexo e debilitante, caracterizado por uma combinação de sintomas positivos (como alucinações e delírios), sintomas negativos (como apatia e retraimento social) e disfunções cognitivas. Afetando aproximadamente 1% da população global, a esquizofrenia impõe um enorme fardo não apenas sobre os pacientes, mas também sobre suas famílias e a sociedade como um todo, resultando em impactos significativos na qualidade de vida e nas capacidades funcionais dos indivíduos afetados. Os sintomas frequentemente se manifestam no final da adolescência ou início da idade adulta e podem levar a hospitalizações frequentes, perda de emprego e isolamento social. A relevância do estudo da neurobiologia na compreensão da esquizofrenia é inegável, pois oferece insights críticos sobre os mecanismos subjacentes à doença e potencialmente abre caminhos para novas abordagens terapêuticas. A busca por uma compreensão mais profunda da etiologia da esquizofrenia é fundamental para o desenvolvimento de intervenções mais eficazes que possam melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes.<sup>1,2</sup>

Historicamente, a pesquisa neurobiológica sobre a esquizofrenia evoluiu substancialmente. Nas últimas décadas, o foco tem se deslocado de uma visão simplista, centrada exclusivamente nas anormalidades dopaminérgicas, para um entendimento mais integrado que considera

uma série de fatores neuroquímicos, estruturais, genéticos e epigenéticos. Na década de 1950, a hipótese dopaminérgica dominava o campo, sugerindo que um excesso de atividade dopaminérgica no cérebro estava associado aos sintomas positivos da esquizofrenia. No entanto, avanços tecnológicos em neuroimagem e biologia molecular permitiram a identificação de alterações cerebrais específicas e a compreensão de como essas mudanças podem contribuir para os sintomas da esquizofrenia. Descobertas importantes incluem a disfunção do sistema glutamatérgico, as anomalias na conectividade das redes neurais e o papel potencial dos processos inflamatórios e imunológicos na patogênese da doença. Estudos de neuroimagem funcional e estrutural revelaram reduções no volume de regiões cerebrais críticas, como o córtex pré-frontal e o hipocampo, além de anomalias na substância branca que podem afetar a conectividade neural.<sup>2,3,4</sup>

Diante desse cenário em constante evolução, torna-se imperativo revisar os progressos recentes na neurobiologia da esquizofrenia e identificar novas descobertas que possam contribuir para o desenvolvimento de futuras terapias e métodos diagnósticos. Este trabalho se propõe a abordar essa necessidade ao revisar as pesquisas mais recentes sobre as alterações estruturais cerebrais observadas por meio de técnicas avançadas de neuroimagem, que revelam anomalias volumétricas e estruturais em áreas cruciais do cérebro, como o córtex pré-frontal e o hipocampo. As disfunções neuroquímicas serão

exploradas detalhadamente, destacando o papel dos sistemas dopaminérgico, glutamatérgico e GABAérgico, bem como os marcadores inflamatórios que sugerem um envolvimento do sistema imunológico na esquizofrenia. Esses marcadores inflamatórios, como citocinas pró-inflamatórias, têm sido implicados na modulação dos processos neurodesenvolvimentais e podem representar um alvo para intervenções terapêuticas futuras.<sup>3</sup>

A revisão também explora os avanços na genética e epigenética, destacando os genes recentemente associados à esquizofrenia e os fatores ambientais que podem influenciar sua expressão. A pesquisa genética identificou múltiplos loci genéticos associados à esquizofrenia, fornecendo pistas sobre os mecanismos biológicos subjacentes à doença. Além disso, a epigenética oferece uma perspectiva sobre como fatores ambientais, como estresse e infecções pré-natais, podem interagir com a predisposição genética para aumentar o risco de desenvolvimento da esquizofrenia. Serão examinadas as redes neurais e a conectividade cerebral, proporcionando uma compreensão mais profunda de como as disfunções em redes específicas podem estar relacionadas aos sintomas clínicos da esquizofrenia. Por fim, serão abordados os biomarcadores emergentes que têm o potencial de melhorar o diagnóstico e o prognóstico da esquizofrenia, com um foco particular em estudos longitudinais que monitoram essas alterações ao longo do tempo.

Biomarcadores como proteínas plasmáticas e perfis de expressão genética podem fornecer meios para a detecção precoce e monitoramento da progressão da doença.<sup>4</sup>

Assim, o objetivo deste trabalho é discutir de maneira abrangente a neurobiologia da esquizofrenia, com ênfase nos avanços recentes. Ao integrar as descobertas mais recentes e destacar áreas promissoras para investigação futura, esta revisão pretende contribuir significativamente para a compreensão e o tratamento da esquizofrenia, promovendo a evolução contínua das práticas clínicas e de pesquisa nesta área vital da saúde mental. A síntese dos conhecimentos atuais, aliada à identificação de lacunas na pesquisa, visa orientar futuras investigações que possam levar ao desenvolvimento de intervenções mais eficazes e personalizadas para os pacientes com esquizofrenia.

## METODOLOGIA

A metodologia para o presente trabalho foi desenvolvida de forma sistemática e organizada, seguindo uma abordagem qualitativa rigorosa. A pesquisa visou revisar os avanços recentes na neurobiologia da esquizofrenia e identificar novas descobertas que pudessem contribuir para futuras terapias e diagnósticos. Este tema foi considerado atualmente importante e impactante devido à complexidade da esquizofrenia, que afetou milhões de pessoas em todo o mundo e impôs um significativo ônus social e econômico.

A compreensão aprofundada dos mecanismos neurobiológicos subjacentes à esquizofrenia foi crucial para o desenvolvimento de intervenções mais eficazes e personalizadas, o que tornou esta revisão essencial para a comunidade científica e clínica.

Para a revisão da literatura, foram utilizados critérios rigorosos de seleção dos artigos e fontes a serem revisados. As fontes incluíram artigos de revistas científicas revisadas por pares, conferências relevantes, relatórios técnicos e capítulos de livros especializados. Foram considerados apenas estudos publicados nos últimos dez anos, para garantir a atualidade das informações. As bases de dados utilizadas para a busca das fontes incluíram PubMed, PsycINFO, Scopus e Web of Science. As palavras-chave empregadas na busca foram “esquizofrenia”, “neurobiologia”, “avanços recentes”, “biomarcadores”, “neuroimagem”, “genética”, “epigenética” e “conectividade neural”. Foram aplicados critérios de inclusão como estudos que abordassem especificamente os avanços neurobiológicos na esquizofrenia e excluídos aqueles que não apresentassem relevância direta ao tema ou não fornecessem dados substanciais para a análise.

A análise qualitativa dos dados coletados foi realizada utilizando técnicas de análise temática e análise de conteúdo. A análise temática permitiu identificar padrões e temas emergentes nas informações coletadas, categorizando-os em tópicos como alterações estruturais

cerebrais, disfunções neuroquímicas, genética e epigenética, redes neurais e biomarcadores. A análise de conteúdo foi utilizada para examinar a frequência e a relevância dos temas identificados, proporcionando uma compreensão profunda dos avanços descritos na literatura. Os dados foram organizados e codificados sistematicamente para garantir uma análise coerente e detalhada.

Em relação às considerações éticas, embora esta pesquisa não envolvesse a coleta de dados de pacientes ou experimentos médicos, a integridade e a confiabilidade da revisão de literatura foram fundamentais. A pesquisa foi conduzida de acordo com os princípios éticos de honestidade, transparência e precisão. Todas as fontes utilizadas foram devidamente citadas e referenciadas conforme as normas Vancouver, garantindo o reconhecimento adequado dos autores originais e evitando o plágio. A integridade da análise foi mantida através de uma abordagem crítica e imparcial na síntese das informações.

Em resumo, a metodologia descrita orientou a condução de uma revisão de literatura robusta e válida, permitindo uma avaliação crítica dos avanços recentes na neurobiologia da esquizofrenia. Ao seguir esses procedimentos sistemáticos e organizados, a pesquisa contribuiu significativamente para a compreensão e o desenvolvimento de novas intervenções terapêuticas para a esquizofrenia.

## RESULTADOS

### Alterações Estruturais Cerebrais

Estudos de neuroimagem têm desempenhado um papel crucial na elucidação das alterações estruturais cerebrais associadas à esquizofrenia. Utilizando técnicas avançadas como a ressonância magnética funcional (RMf) e a imagem por tensor de difusão (DTI), os pesquisadores têm identificado anomalias volumétricas e estruturais em várias regiões cerebrais. O córtex pré-frontal, uma área fundamental para funções cognitivas superiores como tomada de decisão e controle executivo, frequentemente mostra reduções de volume em indivíduos com esquizofrenia. Tais achados foram corroborados por estudos longitudinais que indicam que essas alterações podem preceder o início dos sintomas clínicos, sugerindo um componente neurodesenvolvimental na patogênese da doença. Além do córtex pré-frontal, o hipocampo, uma região crítica para a memória e a integração sensorial, também exibe redução volumétrica significativa. Estudos de DTI revelam disfunções na integridade da substância branca, particularmente nas conexões entre o córtex pré-frontal e o hipocampo, que podem contribuir para a desregulação cognitiva observada na esquizofrenia.<sup>1,2</sup>

### Disfunções Neuroquímicas

A compreensão das disfunções neuroquímicas na esquizofrenia tem se expandido além da tradicional hipótese dopaminérgica para incluir outros sistemas neurotransmissores, como os sistemas glutamatérgico e GABAérgico. Evidências sugerem que a hiperatividade dopaminérgica no sistema mesolímbico contribui para os sintomas positivos da esquizofrenia, enquanto a hipoatividade no córtex pré-frontal está associada aos sintomas negativos e cognitivos. Recentemente, estudos têm destacado a importância do sistema glutamatérgico, particularmente a disfunção do receptor NMDA, na patogênese da esquizofrenia. A hipótese glutamatérgica postula que a hipofunção dos receptores NMDA pode levar a um desequilíbrio excitatório-inibitório no cérebro, exacerbando os sintomas da esquizofrenia. Além disso, o sistema GABAérgico, que é o principal sistema inibitório no cérebro, também mostra alterações significativas, com redução na expressão de marcadores GABAérgicos em várias regiões cerebrais. Marcadores inflamatórios e o envolvimento do sistema imunológico têm sido cada vez mais reconhecidos como fatores contribuintes. Citocinas pro-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), têm sido encontrados em níveis elevados em pacientes com esquizofrenia, sugerindo um estado inflamatório crônico que pode influenciar a neurotransmissão e a neuroplasticidade.<sup>3,4</sup>

### **Genética e Epigenética**

Os avanços na genética têm identificado múltiplos loci genéticos associados à esquizofrenia, oferecendo uma compreensão mais profunda dos componentes hereditários da doença. Estudos de associação genômica ampla (GWAS) têm revelado vários genes de risco, incluindo o gene do receptor de dopamina D2 (DRD2), que está diretamente relacionado à neurotransmissão dopaminérgica, e o gene do complexo de histocompatibilidade principal (MHC), que sugere um papel imunológico na esquizofrenia (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014). Além dos componentes genéticos, a epigenética emerge como um campo promissor na compreensão de como fatores ambientais, como estresse pré-natal, infecções e traumas, podem modular a expressão genética sem alterar a sequência do DNA. Modificações epigenéticas, como a metilação do DNA e a acetilação das histonas, podem influenciar a expressão de genes relacionados à esquizofrenia, contribuindo para a variabilidade fenotípica observada entre os indivíduos (Howes OD, Murray RM, 2014). Esses achados sugerem uma interação complexa entre predisposição genética e fatores ambientais, que juntos modulam o risco de desenvolvimento da esquizofrenia.<sup>2,5</sup>

### **Redes Neurais e Conectividade**

A esquizofrenia é frequentemente descrita como um distúrbio da conectividade neural, onde as redes cerebrais apresentam disfunções na comunicação entre regiões críticas. Estudos de neuroimagem funcional e estrutural têm demonstrado alterações na conectividade de redes neurais, como a rede de modo padrão (DMN) e a rede de controle executivo (ECN). A DMN, que está ativa durante o repouso e envolvida em processos de autorreferência e memória autobiográfica, mostra hiperconectividade em pacientes com esquizofrenia, o que pode estar relacionado aos sintomas de auto-referência e delírios. Por outro lado, a ECN, que regula a atenção e o controle cognitivo, frequentemente exibe hipoconectividade, correlacionando-se com déficits cognitivos e sintomas negativos. Avanços na conectividade funcional e estrutural têm proporcionado uma melhor compreensão de como as anomalias nas redes neurais podem contribuir para os diversos sintomas da esquizofrenia. Técnicas como a análise de conectividade funcional em estado de repouso e a conectividade efetiva têm sido fundamentais para mapear as interações dinâmicas entre diferentes regiões cerebrais e identificar padrões de disfunção que podem servir como alvos para intervenções terapêuticas.<sup>6,7</sup>

### **Biomarcadores**

A identificação de biomarcadores neurobiológicos é crucial para o avanço no diagnóstico e prognóstico da esquizofrenia. Biomarcadores confiáveis podem facilitar o diagnóstico precoce, monitorar a progressão da doença e avaliar a resposta ao tratamento. Estudos longitudinais têm explorado uma variedade de biomarcadores potenciais, incluindo perfis de expressão gênica, proteínas plasmáticas e metabólitos cerebrais. Por exemplo, níveis elevados de citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF- $\alpha$ , têm sido consistentemente associados à esquizofrenia e podem servir como biomarcadores de inflamação crônica. Além disso, perfis de microRNA, pequenos RNAs não codificantes que regulam a expressão gênica, têm mostrado promissor como biomarcadores diagnósticos e prognósticos devido à sua estabilidade no sangue e especificidade de expressão.<sup>8,9</sup>

Estudos utilizando espectroscopia por ressonância magnética (MRS) também identificaram alterações nos níveis de N-acetil aspartato (NAA), um marcador de integridade neuronal, em várias regiões cerebrais de pacientes com esquizofrenia, sugerindo disfunções neuroquímicas que podem ser monitoradas ao longo do tempo. A integração de biomarcadores multi-ômicos, combinando dados genéticos, epigenéticos, proteômicos e metabolômicos, está emergindo como uma abordagem poderosa para capturar a complexidade biológica da esquizofrenia e desenvolver modelos preditivos precisos para diagnóstico e tratamento personalizado.<sup>4,7</sup>

Os avanços na neurobiologia da esquizofrenia destacam a complexidade e a multifatorialidade da doença, sublinhando a necessidade de abordagens integrativas e multidisciplinares para desvendar os mecanismos subjacentes e melhorar as intervenções terapêuticas. Embora desafios significativos permaneçam, como a heterogeneidade clínica e a dificuldade em replicar achados específicos, o progresso contínuo nas tecnologias de neuroimagem, biologia molecular e análise de dados está impulsionando nossa compreensão da esquizofrenia e abrindo novas possibilidades para o tratamento e a cura.

## **DISCUSSÃO**

### **Análise qualitativa dos dados**

A análise qualitativa dos dados coletados a partir da revisão de literatura sobre a neurobiologia da esquizofrenia revelou diversos temas e padrões emergentes. As principais áreas de foco identificadas foram as alterações estruturais cerebrais, disfunções neuroquímicas, genética e epigenética, redes neurais e conectividade, além dos biomarcadores. Estudos de neuroimagem, como a ressonância magnética funcional (RMf) e a imagem por tensor de difusão (DTI), destacaram anomalias volumétricas e estruturais em regiões cerebrais críticas como o córtex pré-frontal e o hipocampo, bem como disfunções na substância branca. O córtex pré-frontal frequentemente mostrou reduções de volume, corroboradas

por estudos longitudinais que indicam que essas alterações podem preceder o início dos sintomas clínicos, sugerindo um componente neurodesenvolvimental na patogênese da doença. O hipocampo também exibiu redução volumétrica significativa, e estudos de DTI revelaram disfunções na integridade da substância branca, especialmente nas conexões entre o córtex pré-frontal e o hipocampo, contribuindo para a desregulação cognitiva observada na esquizofrenia.<sup>4,5</sup>

As disfunções neuroquímicas foram amplamente investigadas, destacando-se a hiperatividade dopaminérgica no sistema mesolímbico e a hipoatividade no córtex pré-frontal, associada aos sintomas negativos e cognitivos. Recentemente, a importância do sistema glutamatérgico, especialmente a disfunção do receptor NMDA, foi evidenciada, postulando-se que a hipofunção desses receptores pode levar a um desequilíbrio excitatório-inibitório no cérebro. Além disso, o sistema GABAérgico também mostrou alterações significativas, com redução na expressão de marcadores GABAérgicos em várias regiões cerebrais. Marcadores inflamatórios, como citocinas pro-inflamatórias IL-6 e TNF- $\alpha$ , foram encontrados em níveis elevados em pacientes com esquizofrenia, sugerindo um estado inflamatório crônico que pode influenciar a neurotransmissão e a neuroplasticidade.<sup>8,9</sup>

Os avanços na genética identificaram múltiplos loci genéticos associados à esquizofrenia, como o gene do receptor de

dopamina D2 (DRD2) e o gene do complexo de histocompatibilidade principal (MHC), sugerindo um papel imunológico na doença. Além dos componentes genéticos, a epigenética emergiu como um campo promissor na compreensão de como fatores ambientais, como estresse pré-natal, infecções e traumas, podem modular a expressão genética sem alterar a sequência do DNA. Modificações epigenéticas, como a metilação do DNA e a acetilação das histonas, influenciam a expressão de genes relacionados à esquizofrenia, contribuindo para a variabilidade fenotípica observada entre os indivíduos.<sup>6,9</sup>

Estudos de neuroimagem funcional e estrutural demonstraram alterações na conectividade de redes neurais, como a rede de modo padrão (DMN) e a rede de controle executivo (ECN). A DMN mostrou hiperconectividade em pacientes com esquizofrenia, possivelmente relacionada aos sintomas de auto-referência e delírios, enquanto a ECN frequentemente exibiu hipoconectividade, correlacionando-se com déficits cognitivos e sintomas negativos. Técnicas como a análise de conectividade funcional em estado de repouso e a conectividade efetiva foram fundamentais para mapear as interações dinâmicas entre diferentes regiões cerebrais e identificar padrões de disfunção.<sup>6</sup>

A identificação de biomarcadores neurobiológicos, como perfis de expressão gênica, proteínas plasmáticas e metabólitos cerebrais, é crucial para o avanço no diagnóstico e prognóstico da esquizofrenia. Níveis elevados de

citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF- $\alpha$ , foram consistentemente associados à esquizofrenia e podem servir como biomarcadores de inflamação crônica. Perfis de microRNA também mostraram potencial como biomarcadores diagnósticos e prognósticos devido à sua estabilidade no sangue e especificidade de expressão. Estudos utilizando espectroscopia por ressonância magnética (MRS) identificaram alterações nos níveis de N-acetil aspartato (NAA), sugerindo disfunções neuroquímicas que podem ser monitoradas ao longo do tempo.<sup>8</sup>

### **Interpretação dos resultados**

Os resultados da análise indicam que os avanços recentes na neurobiologia da esquizofrenia fornecem uma visão mais integrada e multifatorial da doença. As descobertas de alterações estruturais cerebrais, como a redução volumétrica do córtex pré-frontal e do hipocampo, estão alinhadas com pesquisas anteriores que associam essas mudanças aos sintomas cognitivos e negativos da esquizofrenia. As disfunções neuroquímicas corroboram a hipótese glutamatérgica e expandem a compreensão para incluir disfunções nos sistemas GABAérgico e imunológico. As descobertas genéticas e epigenéticas acrescentam uma camada adicional de complexidade, sugerindo uma interação entre predisposição genética e fatores ambientais. A análise de conectividade neural oferece novas perspectivas sobre como as redes cerebrais disfuncionais contribuem para os sintomas

clínicos. A identificação de biomarcadores emergentes, como citocinas inflamatórias e microRNAs, representa uma promessa significativa para o diagnóstico e tratamento personalizado, permitindo intervenções mais precisas e eficazes.<sup>2,5,6</sup>

### **Impacto no campo da medicina**

Os avanços na neurobiologia da esquizofrenia têm um impacto profundo no campo da medicina, especialmente no manejo clínico e no desenvolvimento de novas terapias. A compreensão detalhada das alterações estruturais cerebrais e das disfunções neuroquímicas possibilita a criação de tratamentos direcionados que podem melhorar a eficácia terapêutica e reduzir os efeitos colaterais. Por exemplo, a identificação da hipofunção dos receptores NMDA no sistema glutamatérgico abre caminho para novas abordagens farmacológicas que possam corrigir esse desequilíbrio. A descoberta de biomarcadores inflamatórios e genéticos facilita o diagnóstico precoce, permitindo intervenções antes que os sintomas se tornem severos. Além disso, o entendimento das redes neurais disfuncionais oferece oportunidades para terapias de neuromodulação que visam restaurar a conectividade neural normal. Esses avanços melhoram a qualidade de vida dos pacientes, proporcionando um manejo mais preciso e personalizado da esquizofrenia.<sup>5,6</sup>

### **Avaliação crítica**

Apesar dos avanços significativos, existem limitações nos dados e na abordagem metodológica que merecem consideração crítica. A heterogeneidade clínica da esquizofrenia representa um desafio na generalização dos resultados, pois os sintomas variam amplamente entre os pacientes. A replicabilidade dos achados específicos também é uma preocupação, destacando a necessidade de estudos longitudinais e multicêntricos para validar os resultados. Além disso, muitas das técnicas avançadas de neuroimagem e biologia molecular são caras e não estão amplamente disponíveis, limitando sua aplicação prática. Perguntas não respondidas incluem a identificação de mecanismos precisos pelos quais fatores ambientais modulam a expressão genética e como esses fatores interagem ao longo do desenvolvimento. Áreas que exigem mais pesquisa incluem a exploração de novos biomarcadores e a investigação de intervenções terapêuticas baseadas em descobertas genéticas e epigenéticas. A integração de abordagens multi-ômicas e a utilização de big data podem oferecer soluções para algumas dessas limitações, proporcionando uma compreensão mais holística da neurobiologia da esquizofrenia.<sup>3,7</sup>

### **CONCLUSÃO**

A presente revisão sobre os avanços recentes na neurobiologia da esquizofrenia revela a complexidade e a multifatorialidade desta condição, destacando a necessidade de abordagens integrativas e multidisciplinares. Os estudos de neuroimagem demonstraram alterações estruturais significativas no córtex pré-frontal e no hipocampo, além de disfunções na integridade da substância branca, sugerindo um componente neurodesenvolvimental importante na patogênese da doença. As disfunções neuroquímicas, com ênfase nas alterações dos sistemas dopaminérgico, glutamatérgico e GABAérgico, bem como o envolvimento do sistema imunológico, ampliam a compreensão dos mecanismos subjacentes à esquizofrenia e oferecem novos alvos para intervenções terapêuticas.

Avanços na genética e epigenética elucidam a interação complexa entre predisposição genética e fatores ambientais, destacando a importância de modificações epigenéticas na expressão gênica relacionada à esquizofrenia. Estudos sobre conectividade neural revelam como as redes cerebrais disfuncionais contribuem para os sintomas clínicos, oferecendo insights para o desenvolvimento de terapias de neuromodulação. A identificação de biomarcadores neurobiológicos emergentes, como citocinas inflamatórias e microRNAs, representa uma promessa significativa para o diagnóstico precoce e o tratamento personalizado da esquizofrenia.

O impacto desses avanços no campo da medicina é profundo, com potencial para melhorar significativamente o manejo clínico e a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, a heterogeneidade clínica da esquizofrenia e a replicabilidade dos achados específicos permanecem desafios significativos. Estudos longitudinais e multicêntricos são necessários para validar os resultados e ampliar a aplicação prática das descobertas. A integração de abordagens multi-ômicas e a utilização de big data podem oferecer soluções inovadoras, proporcionando uma compreensão mais holística da neurobiologia da esquizofrenia e abrindo novas possibilidades para o tratamento e a cura.

## REFERÊNCIAS

1. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet*. 2016 Jul 2;388(10039):86-97.
2. Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet*. 2014 May 10;383(9929):1677-87.
3. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Nov 5;1:15067.
4. Van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet*. 2009 Aug 22;374(9690):635-45.
5. Fornito A, Bullmore ET. Reconciling abnormalities of brain network structure and function in schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol*. 2015 Feb;30:44-50.
6. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci*. 2011 Oct;15(10):483-506.
7. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014 Jul 24;511(7510):421-7.
8. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*. 2011 Aug 1;70(7):663-71.
9. Wu S, Zhang F, Cui Z, Wang Y, Xia L. MicroRNA in schizophrenia. *Clin Chim Acta*. 2017 Oct;474:63-9.

**Observação:** os/(as) autores/(as) declaram não existir conflitos de interesses de qualquer natureza.