



Esquizofrenia: Análise das Confluências Genéticas e Ambientais no Desenvolvimento da Patologia

Maria Luisa de Paula Rodrigues, Medicina, Centro Universitário Integrado, Brasil

maria.rodrigues@grupointegrado.br

Samara Zanatta, Medicina, Centro Universitário Integrado, Brasil

samara.zanatta@grupointegrado.br

Ágatha Christina Scheffer Maurer, Medicina, Centro Universitário Integrado, Brasil

agatha.maurer@grupointegrado.br

Geovana Gabrieli Golin, Medicina, Centro Universitário Integrado, Brasil

geovana.golin@grupointegrado.br

Kaiane Toledo, Medicina, Centro Universitário Integrado, Brasil

kaiane.toledo@grupointegrado.br

Ana Vitoria Vorakoski Carneiro, Medicina, Centro Universitário Integrado, Brasil

ana.vorakoski@grupointegrado.br

Dayane Priscila dos Santos, Medicina, Centro Universitário Integrado, Brasil

dayane.priscila@grupointegrado.br

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), esquizofrenia é descrita como uma doença mental grave e complexa, representada por distúrbios no pensamento, percepções, emoções e comportamentos modificados, caracterizado como um distúrbio crônico (1). A esquizofrenia tem origem multifatorial, sendo influenciada por uma combinação de fatores genéticos, ambientais e neurobiológicos. Logo inclui predisposição genética, desequilíbrios químicos no sistema nervoso central (como os neurotransmissores dopamina e glutamato), e fatores estressores durante o desenvolvimento, como impactos ou infecção viral na infância, podendo também ser desencadeada pelo uso de drogas lícitas e ilícitas. Ponderasse que cerca de 1% da população mundial tenha esquizofrenia, com um pico de surgimento no final da adolescência e início da vida adulta (1). Este estudo revisa os fatores genéticos e ambientais envolvidos na esquizofrenia. Para isso, realizou-se uma revisão de literatura nas bases Web of Science e Biblioteca Virtual em Saúde (MEDLINE e LILACS) com os termos "esquizofrenia", "distúrbios genéticos" e "fatores ambientais", considerando artigos em português de 2010 a 2024. Dos 20 artigos inicialmente encontrados, 10 foram analisados após exclusões por critérios específicos. Os resultados indicaram que o desenvolvimento da esquizofrenia depende da presença de múltiplas alterações gênicas em um indivíduo susceptível e interações ambientais. Desse modo, deve-se considerar fatores biológicos e ambientais no tratamento da esquizofrenia, sugerindo que abordagens integradas são fundamentais para terapias mais eficazes e estratégias de prevenção, realçando a importância de tratamento precoce, ajuda social e diminuição do estigma para ajudar os indivíduos afetados a viver de forma mais plena e funcional.

Palavras-chave: Esquizofrenia. Genética. Ambiental. Psicoses.

According to the World Health Organization (WHO), schizophrenia is described as a serious and complex mental pathology, represented by disturbances in thinking, perceptions, emotions and modified behaviors, characterized as a chronic disorder (1). Schizophrenia is multifactorial in origin, being influenced by a combination of genetic, environmental and neurobiological factors. Therefore, it includes genetic predisposition, chemical imbalances in the central nervous system (such as the neurotransmitters dopamine and glutamate), and stressors during development, such as impacts or viral infection in childhood, and can also be triggered by the use of legal and illegal drugs. It is estimated that approximately 1% of the world's population has schizophrenia, with a peak of onset in late adolescence and early adulthood (1). This study reviews the genetic and environmental factors involved in schizophrenia. For this purpose, a literature review was carried out in the Web of Science and Virtual Health Library (MEDLINE and LILACS) databases using the terms "schizophrenia", "genetic disorders" and "environmental factors", considering articles in Portuguese from 2010 to 2024. Of the 20 articles initially found, 10 were analyzed after exclusions by specific criteria. The results indicated that the development of schizophrenia depends on the presence of multiple gene alterations in a susceptible individual and environmental interactions. Thus, biological and environmental factors should be considered in the treatment of schizophrenia, suggesting that integrated approaches are essential for more effective therapies and prevention strategies, highlighting the importance of early treatment, social support and reduction of stigma to help affected individuals live more fully and functionally.

Keywords: Schizophrenia. Genetics. Environmental. Psychoses

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental complexo que resulta de uma interação entre fatores genéticos e ambientais. A literatura médica atual destaca que a esquizofrenia é altamente hereditária, mas também é influenciada por uma variedade de fatores ambientais (2). O transtorno esquizofrênico pode se manifestar de maneiras variadas, incluindo percepções distorcidas como delírios e alucinações, além de sintomas como falta de motivação, retraimento social, dificuldades em atenção, concentração e memória (Figura 1). Também são comuns a ansiedade e mudanças intensas de humor, que podem alternar entre episódios de euforia e depressão, o que por vezes leva a confusões diagnósticas com outros transtornos (3).

A esquizofrenia está associada a variantes genéticas comuns e raras, como polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) e variações no número de cópias (CNVs). Esses fatores genéticos em conjunto a fatores ambientais, influenciam o risco da doença. Estudos mostram que a probabilidade de gêmeos idênticos (MZ) desenvolverem esquizofrenia é de cerca de 50%, enquanto para gêmeos fraternos (DZ) é de 15%, sugerindo um fator genético importante (4;3).

Quadro 6.3 Critérios diagnósticos para esquizofrenia segundo o DSM-5	
A.	Dois (ou mais) dos itens a seguir, cada um presente por uma quantidade significativa de tempo durante um período de 1 mês (ou menos, se tratados com sucesso). Pelo menos um deles deve ser (1), (2) ou (3): 1. Delírios 2. Alucinações 3. Discurso desorganizado (p. ex., descarrilamento ou incoerência frequentes) 4. Comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico 5. Sintomas negativos (i.e., expressão emocional diminuída ou avolia)
B.	Por período significativo de tempo desde o aparecimento da perturbação, o nível de funcionamento em uma ou mais áreas importantes do funcionamento, como trabalho, relações interpessoais ou autocuidado, está acentuadamente abaixo do nível alcançado antes do início (ou, quando o início se dá na infância ou na adolescência, incapacidade de atingir o nível esperado de funcionamento interpessoal, acadêmico ou profissional)
C.	Sinais contínuos de perturbação persistem durante, pelo menos, 6 meses. Esse período de 6 meses deve incluir no mínimo 1 mês de sintomas (ou menos, se tratados com sucesso) que precisam satisfazer o Critério A (i.e., sintomas da fase ativa) e pode incluir períodos de sintomas prodrômicos ou residuais. Durante esses períodos prodrômicos ou residuais, os sinais da perturbação podem ser manifestados apenas por sintomas negativos ou por dois ou mais sintomas listados no Critério A presentes em uma forma atenuada (p. ex., crenças esquisitas, experiências perceptivas incomuns)
D.	Transtorno esquizoafetivo e transtorno depressivo ou transtorno bipolar com características psicóticas são descartados porque (1) não ocorreram episódios depressivos maiores ou maníacos concomitantemente com os sintomas da fase ativa ou (2) se episódios de humor ocorreram durante os sintomas da fase ativa, sua duração total foi breve em relação aos períodos ativo e residual da doença
E.	A perturbação pode ser atribuída aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento) ou a outra condição médica
F.	Se há história de transtorno do espectro autista ou de um transtorno da comunicação iniciado na infância, o diagnóstico adicional de esquizofrenia é realizado somente se delírios ou alucinações proeminentes, além dos demais sintomas exigidos de esquizofrenia, estão também presentes por pelo menos 1 mês (ou menos, se tratados com sucesso)

Figura 1- Critérios diagnósticos para esquizofrenia (Fonte: AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013)

Além disso, fatores ambientais, como complicações na gestação, consumo de Cannabis e condições adversas na infância, também aumentam o risco da doença. Pesquisas indicam que condições ambientais desfavoráveis podem intensificar a vulnerabilidade genética, elevando as chances de surgimento da esquizofrenia. Um exemplo disso é a associação entre o consumo de *Cannabis* e determinadas variantes genéticas, como as presentes no gene AKT1, que demonstraram uma correlação com um risco maior de desenvolvimento de quadros psicóticos. Em resumo, a esquizofrenia é resultado de uma complexa interação entre múltiplos fatores genéticos e ambientais. A compreensão dessas interações é essencial para desenvolver estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes (5).

O estudo da esquizofrenia é de extrema relevância tanto no campo acadêmico quanto no âmbito clínico, devido a sua gravidade, aos impactos que afetam profundamente a vida dos indivíduos acometidos e de suas famílias e aos desafios significativos que essa doença gera aos sistemas de saúde pública. Este trabalho tem como objetivo aprofundar a compreensão das complexas interações entre fatores genéticos e ambientais que contribuem para o desenvolvimento da esquizofrenia. A pesquisa se propõe a contribuir para o avanço do conhecimento científico ao investigar essas interações, oferecendo subsídios para o aprimoramento de estratégias diagnósticas e terapêuticas. A importância deste estudo também se reflete na prática profissional, especialmente para profissionais da saúde mental, pois uma visão integrada sobre a etiologia da esquizofrenia permite o desenvolvimento de abordagens mais personalizadas e eficazes para o tratamento e a prevenção do transtorno. Ao abordar tanto os fatores genéticos como os ambientais, esta pesquisa pretende destacar a complexidade do tema e a necessidade de intervenções multidimensionais para o manejo adequado da esquizofrenia, beneficiando pacientes, famílias e a sociedade como um todo.

MÉTODO

O presente artigo foi produzido a partir de uma revisão bibliográfica dos artigos indexados, que teve como objetivo reunir e sumarizar os efeitos genéticos e ambientais sobre a esquizofrenia e a psicose. A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados: Web of Science e Biblioteca Virtual em Saúde (MEDLINE e LILACS), abrangendo pesquisas e artigos dos anos de 2008 a 2024 escritos em português que apresentassem dados que abordam os distúrbios genéticos e ambientais relacionados à esquizofrenia. A busca localizou um total de vinte documentos, dos quais onze foram excluídos por não se encaixarem na estrutura da revisão. A seleção seguiu com dez artigos que tiveram seus títulos e resumos lidos. Ao final do processo, foram analisados dez artigos, aplicando-se como critérios de exclusão estudos de relato de caso e estudos relacionados à transtornos ansiosos, depressivos e bipolares.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão de literatura realizada para este estudo identificou uma ampla gama de pesquisas e literaturas que abordam a influência da herança genética e fatores ambientais no desenvolvimento do transtorno esquizofrênico. A esquizofrenia se apresenta como uma síndrome clínica que apresenta manifestações psicopatológicas variadas de: pensamento, percepção, emoção, movimento e comportamento (6).

Segundo Ruiz a esquizofrenia é prevalente igualmente em homens e mulheres, entretanto o início é mais precoce no gênero masculino, tendo um pico de início entre 10 e 25 anos. Nas mulheres o transtorno se difere por ter uma distribuição bimodal, ou seja, apresenta dois picos de início durante a vida, o primeiro entre 25 e 35 anos e o segundo ocorrendo na meia idade (7).

A herança genética está fortemente ligada ao risco de um paciente desenvolver o transtorno esquizofrênico, entretanto não existe uma confirmação de que indivíduos que são geneticamente susceptíveis à esquizofrenia desenvolvam o transtorno; outros fatores precisam estar envolvidos na determinação de um desfecho dessa doença, tais como fatores biológicos ou psicossociais (7).

Do ponto de vista genético, a esquizofrenia está associada a variantes genéticas comuns e raras. Estudos de associação genômica ampla identificaram SNPs que, embora isolados tenham um efeito pequeno, em conjunto, contribuem significativamente para o risco genético da doença. Além disso, CNVs e mutações de novo também foram associadas à esquizofrenia, embora sejam menos comuns (8).

A esquizofrenia é um distúrbio com múltiplos genes envolvidos, caracterizado pela presença de agrupamentos poligênicos e variações de alelos em diversos *loci* ao longo da população. É possível que uma combinação específica desses *loci* seja necessária para que uma pessoa tenha uma predisposição ao desenvolvimento do transtorno (9).

Apesar das variações entre diferentes estudos, a probabilidade de ambos os gêmeos idênticos (MZ) desenvolverem esquizofrenia situa-se em torno de 50%, enquanto, para gêmeos fraternos (DZ), esse índice gira em torno de 15%. Esses

dados reforçam a presença de um fator genético relevante, uma vez que gêmeos MZ têm uma chance três vezes maior de ambos serem afetados em comparação com gêmeos DZ, caso um dos irmãos apresente esquizofrenia. No entanto, esses estudos também indicam a influência do ambiente, uma vez que, em condições puramente genéticas, a concordância entre gêmeos MZ teoricamente seria de 100%, dado que compartilham exatamente o mesmo material genético (4).

Quanto aos fatores ambientais, diversos elementos têm sido regularmente ligados a um risco elevado de esquizofrenia. Entre esses fatores, encontram-se intercorrências obstétricas, infecções contraídas pela mãe no período gestacional, consumo de *Cannabis*, privação nutricional pré-natal, experiências adversas na fase infantil, residência em centros urbanos e processos migratórios. A interação entre genes e ambiente constitui um elemento essencial para a compreensão da esquizofrenia, em que determinados elementos ambientais podem exercer influência mais intensa em pessoas geneticamente predispostas (3).

As complicações gestacionais e no parto mais frequentemente associadas à esquizofrenia incluem: baixo peso ao nascer, prematuridade, pequeno para a idade gestacional, trabalho de parto prolongado, má apresentação fetal, pré-eclâmpsia, ruptura prematura de membranas e complicações relacionadas ao cordão umbilical. O fator comum entre essas condições parece ser a hipóxia a que o feto é exposto. Ademais notou-se uma convergência entre a ocorrência de esquizofrenia e a incidência de defeitos no tubo neural que seguiram à má nutrição materna, indicando que a carência de folato pré natal deve ser analisada como um fator potencialmente causal do transtorno esquizofrênico (10; 3).

Diversos estudos têm demonstrado a associação entre o uso de *Cannabis* e o desenvolvimento de esquizofrenia e outras síndromes psicóticas (11; 12; 13). Além disso, outras pesquisas indicam que pacientes diagnosticados com transtornos psicóticos, incluindo a esquizofrenia, fazem uso de maconha em maior quantidade do que a população geral. Esse consumo tem sido frequentemente associado a um aumento no número de recaídas dos sintomas psicóticos e a um pior funcionamento psicossocial. No entanto, o uso de *Cannabis* por indivíduos com síndromes psicóticas também parece estar relacionado a uma menor frequência de sintomas negativos e afetivos, bem como a um aumento nos afetos positivos, na aceitação social e na capacidade de lidar com afetos negativos (11). Esses efeitos aparentemente benéficos do uso da droga em pessoas com síndromes psicóticas sugerem a possibilidade de um uso como forma de automedicação. Assim, a relação entre esquizofrenia, outras psicoses e o uso de maconha precisa ser mais bem definida, especialmente no que se refere à questão de se o consumo de *Cannabis* é, de fato, uma causa ou uma consequência dos sintomas psicóticos (12; 13).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos aspectos analisados ao longo deste estudo, podemos concluir que a esquizofrenia é um transtorno que depende da interação entre fatores ambientais e genéticos. Os fatores hereditários que contribuem para o desenvolvimento da doença correspondem a múltiplos genes que, ao interagirem, podem predispor o

indivíduo a uma vulnerabilidade. No entanto, a genética, por si só, não determina o aparecimento da esquizofrenia. Fatores ambientais, como o estresse precoce, infecções, complicações durante o nascimento, uso de substâncias psicoativas e experiências traumáticas, são componentes fundamentais que podem desencadear ou agravar os sintomas em indivíduos geneticamente predispostos.

Embora avanços importantes tenham sido feitos, a complexidade da esquizofrenia ainda impõe desafios. Pesquisas futuras devem buscar aprofundar a compreensão das vias moleculares e dos mecanismos epigenéticos envolvidos, bem como explorar novas possibilidades de intervenção que aliem aspectos genéticos e ambientais. Somente através de uma visão integrada e interdisciplinar será possível desenvolver abordagens terapêuticas mais eficazes e proporcionar melhor qualidade de vida para os indivíduos afetados por esse transtorno.

REFERÊNCIAS

- (1) MARIANO, M. E. P. et al. Esquizofrenia: relação com a genética e outras substâncias. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 8, n. 10, p. 67255-67262, out. 2022.
- (2) RANGEL, B. L.; SANTOS, A. D. Aspectos Genéticos da Esquizofrenia: revisão de literatura. **Revista UNINGÁ Review**, v. 16, n. 3, p. 27-31, 2013.
- (3) BARROS, D. et al. Esquizofrenia e o uso abusivo de álcool e outras drogas: uma relação. **Faculdade Integrada de Patos-FIP**, p. 163-176, 2019.
- (4) VALLADA FILHO, H. P.; SAMAIA, H. Esquizofrenia: aspectos genéticos e estudos de fatores de risco. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, supl. I, p. 2-4, 2000.
- (5) COSTA, M. A. S. G. et al. Esquizofrenia: perspectivas atuais acerca do diagnóstico, tratamento e evolução clínica da doença. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 6, n. 1, p. 61-71, jan./fev. 2023.
- (6) OLIVEIRA, R. M.; FACINA, P. C. B. R.; SIQUEIRA JUNIOR, A. C. A realidade do viver com esquizofrenia. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 65, n. 2, p. 309-316, abr. 2012.
- (7) SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A.; RUIZ, P. **Compêndio de psiquiatria: ciência do comportamento e psiquiatria clínica**. 11. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.
- (8) KHAVARI, B.; CAIRNS, M. J. Epigenomic Dysregulation in Schizophrenia: In Search of Disease Etiology and Biomarkers. **Cells**, v. 9, n. 8, p. 1837–1837, 5 ago. 2020.
- (9) ROSA, K. P. F. **Fatores genéticos e fatores ambientais da esquizofrenia e o tratamento dos sintomas**. 2016. Monografia (Graduação em Farmácia) – Universidade de Rio Verde, Rio Verde, 2016.
- (10) SILVA, R. C. B. D. Esquizofrenia: uma revisão. **Psicologia USP**, v. 17, n. 4, p. 263-285, 2010.
- (11) HENQUET, C. et al. Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. **Schizophrenia Bulletin**, v. 34, n. 6, p. 1111-1121, 2008.

- (12) VAN OS, J.; KENIS, G.; RUTTEN, B. P. F. The environment and schizophrenia. **Nature**, v. 468, p. 203-212, 2010.
- (13) CHADWICK, B.; MILLER, M. L.; HURD, Y. L. Cannabis use during adolescent development: susceptibility to psychiatric illness. **Frontiers in Psychiatry**, v. 4, p. 129, out. 2013.