

CAPÍTULO 14

DOI: <https://doi.org/10.58871/ed.academic210823.v1.14>

FATORES DESENCADEANTES DA ESQUIZOFRENIA NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA: UMA REVISÃO

TRIGGERING FACTORS FOR SCHIZOPHRENIA IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE: A REVIEW

JÚLIA FALCONI LIBERALINO

Graduanda em Medicina pela FCM/UNIFACISA

CLARISSA CARTAXO ELOY NÓBREGA

Graduanda em Medicina pela FCM/UNIFACISA

HAULA HAMAD TIMENI FREIRE PASCOAL PEREIRA

Graduada em Relações Internacionais (UEPB) e em Direito (UNIFACISA)

Graduanda em Medicina pela FCM/UNIFACISA

VIVIANE DA SILVA FERNANDES

Graduanda em Medicina pela FCM/UNIFACISA

MAINE VIRGÍNIA ALVES CONFESSOR

Prof. Orientadora; Doutoranda em Biologia Aplicada à Saúde (UFPE)

Mestre em Biologia (Universidade de Coimbra, Portugal)

Graduada em Ciências Biológicas (UEPB)

RESUMO

A esquizofrenia configura-se como um transtorno, de acordo com o DSM-5, com pelo menos duas das características clássicas: delírios, alucinações, fala desorganizada, comportamento desorganizado e outros sintomas negativos, por no mínimo 6 meses. Levando em consideração também que o quadro se inicia, em média, na adolescência, cuidados específicos e precoces sendo feitos podem melhorar significativamente a qualidade de vida de quem os possui. O presente trabalho possui como escopo avaliar os fatores desencadeantes da esquizofrenia em crianças e adolescentes, visando auxiliar na clínica e acurácia diagnóstica, enriquecendo a escassa produção acadêmica acerca da instalação precoce do quadro esquizofrênico. Assim, mediante uma revisão bibliográfica da literatura, este artigo se propõe a apresentar um sucinto panorama geral dos principais fatores agravantes ambientais e intrínsecos da esquizofrenia, a fim de assim poder investigar precocemente e prevenir casos de esquizofrenia. É com o auxílio dos estudos da psiquiatria, da neurologia e da psicologia que este artigo busca se incorporar à produção bibliográfica nacional acerca da temática proposta, ampliando-a, pois ainda que antiga a aquisição de conhecimento sobre a esquizofrenia, ainda acanhada é a literatura acadêmica no que diz respeito aos numerosos e diversos fatores envolvidos em sua compreensão fisiopatológica.

Palavras-chave: Esquizofrenia; Primeiro episódio psicótico; Fatores desencadeantes; Fatores ambientais; Fatores intrínsecos.

ABSTRACT

Schizophrenia is configured as a disorder, according to DSM-5, containing at least two of the classical characteristics: delirium, hallucinations, disorganized speech, disorganized behavior and other negative symptoms, throughout at least 6 months. Considering that the condition begins, usually, at the stage of adolescence, specific and early care can significantly improve life quality to those who have the diagnosis. The scope of this work is to discuss the triggering factors of schizophrenia, particularly in children and adolescents, aiming to provide clinical discovery and diagnostic accuracy, enriching the scarce academic production about the early onset of schizophrenia. Thus, through a bibliographic review of the literature surveyed, this article proposes to present a brief overview of the main environmental and intrinsic aggravating factors of schizophrenia, in order to be able to investigate early and prevent cases of schizophrenia. It is with the help of psychiatry, neurology and psychology that this article seeks to incorporate itself into the national bibliographic production on the thematic proposal, expanding it, taking into account that even if the acquisition of knowledge about schizophrenia is old, the academic literature is still shy regarding to the numerous and diverse factors involved in its pathophysiological understanding.

Keywords: Schizophrenia; First psychotic episode; Triggering factors; Environmental factors; Intrinsic factors.

1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um problema de saúde pública nacional, afetando cerca de 1,6 milhão de brasileiros que, além da doença, sofrem com o estigma. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a doença é a terceira causa de perda da qualidade de vida entre os 15 e 44 anos. O transtorno compreende um grupo de desordens crônicas e debilitantes de cunho psiquiátrico caracterizado por uma sintomatologia que envolve sintomas negativos e positivos, sendo considerada rara na infância, afetando aproximadamente 1 a cada 1000 crianças em comparação com 1 para 100 em adultos (MARGARI ET AL, 2008, p.1).

No ano de 2020, o Ministério da Saúde apresentou dados sobre os investimentos realizados para os serviços de saúde mental, constando com atendimento nas 42 mil Unidades Básicas de Saúde (UBS), 144 consultórios de rua e mais de 13,8 mil leitos disponíveis em hospitais psiquiátricos. Anualmente, o Governo Federal investe mais de R\$ 794 milhões para o custeio de 2.731 centros espalhados pelo país.

O presente estudo objetivou descrever os fatores desencadeantes, tanto genéticos quanto ambientais, para o desenvolvimento da esquizofrenia em crianças e adolescentes e está organizado em três seções. Sucedendo a introdução, a primeira seção diz respeito à metodologia utilizada para confecção deste artigo. A segunda seção, por sua vez, refere-se à discussão e aos resultados encontrados, em que são aprofundados os comentários acerca dos



fatores desencadeantes da esquizofrenia, seguida pela seção referente às considerações finais e referências.

Historicamente, o conceito base da esquizofrenia é datado do final do século XIX, através da descrição de “Demência Precoce” criado por Emil Kraepelin (1856-1926), sendo mais tarde designada por “Esquizofrenia” após reformulação diagnóstica de Eugen Bleuler (1857-1939).

Kraepelin buscou agrupar doenças existentes com sintomatologia, etiologia, curso e resultados em comuns e apresentou uma dessas entidades como “demência precoce” em sua sexta edição do Tratado de 1899. Seus sintomas característicos incluíam alucinações, perturbações em atenção, compreensão e fluxo de pensamento, esvaziamento afetivo e sintomas catatônicos. A etiologia era endógena, ou seja, o transtorno surgia devido a causas internas. A demência precoce foi separada do transtorno maníaco-depressivo e da paranóia com base em critérios relacionados aos seus sintomas e curso. Kraepelin distinguiu três formas do transtorno: hebefrênica, catatônica e paranóide.

O conceito de esquizofrenia foi originalmente elaborado por Eugen Bleuler, quando em 1911 publica sua monografia intitulada “Demência precoce ou o grupo das esquizofrenias”. Bleuler criou esse neologismo para marcar a ruptura desse conceito com o até então aceito de Émil Kraepelin, definindo a esquizofrenia em suas literaturas como um grupo de psicoses, sendo a doença caracterizada por um tipo específico de alteração do pensamento, dos sentimentos e da relação com o meio exterior. Seu propósito era ir além das constelações dos sintomas regulares estabelecidos, buscando o fundamento psicopatológico daquela enfermidade (PIOLLA, 2018).

De acordo com a classificação atual do CID-11 (2019) e do DSM-5 (2013), a esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico crônico, que se manifesta como uma combinação de sintomas psicóticos. Na esquizofrenia existem dois tipos de sintomas: os sintomas positivos (como delírios e alucinações), que são vistos como os sintomas que estão relacionados diretamente ao surto psicótico, e os sintomas negativos (como apatia, embotamento, pobreza do discurso), que estão relacionados à fase crônica da doença, também chamados de sintomas deficitários, visto que trazem a deficiência de algumas funções mentais e comportamentais (PIOLLA, 2018). Para que seja diagnosticada a esquizofrenia, é necessário que dois ou mais sintomas sejam observados por no mínimo um mês, sendo que pelo menos um dos sintomas deverá ser delírios, alucinações, discurso desorganizado, comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico ou sintomas negativos (já citados anteriormente). De acordo com o DSM-5, por um período significativo de tempo desde o aparecimento da

perturbação, os níveis de funcionamento no trabalho, nas relações interpessoais ou no autocuidado, devem estar abaixo do nível que costumava-se atingir para se caracterizar o diagnóstico.

Desde 1990 as definições de esquizofrenia em adultos levam em consideração a instalação dos sintomas em idade igual ou acima de 18 anos. Ao longo do tempo, os estudos passaram a levantar classificações dessa afecção psiquiátrica com base na idade de aparecimento dos primeiros sintomas dessa doença heterogênea que se manifesta classicamente durante a adolescência ou início do período adulto (COULON ET AL, 2020, p. 2). Assim, chegou-se à classificação quanto à idade de forma que a instalação antes dos 18 anos é considerada precoce e antes dos 13 ou 12, ainda mais precoce (XU et al, 2020, p. 1), marco que pode ser observado como preditor de pior prognóstico. Um recente estudo teria estabelecido que um terço das crianças e adolescentes com psicose apresentam, inicialmente, sintomas negativos, dos quais 30% evoluem com falha no tratamento com antipsicóticos (SHIRK, 2020, s/p).

A esquizofrenia é considerada um distúrbio do neurodesenvolvimento em que o anormalidades no desenvolvimento e maturação cerebral aparentam ter início ainda intraútero, continuando na infância (MARGARI et al, 2008, p. 827). A literatura sugere que a identificação e o tratamento precoce, já nas fases prodrômicas, poderiam modificar os desfechos da doença, em que anormalidade acadêmicas, motoras linguísticas e afetivas pré-mórbidas poderiam ser considerados como marcos de neurodesenvolvimento aptos à consideração de esquizofrenia como hipótese diagnóstica (MARGARI, 2008, p. 827). Diante disso, faz-se de extrema necessidade identificar e analisar os fatores desencadeantes do transtorno, bem como o estudo detalhado de sua fisiopatologia.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho possui como escopo discorrer acerca dos fatores desencadeantes da esquizofrenia, particularmente em crianças e adolescentes, contribuindo para a maior descoberta clínica e acurácia diagnóstica, enriquecendo a escassa produção acadêmica acerca da instalação precoce do quadro esquizofrênico. Assim, mediante uma revisão bibliográfica da literatura levantada, este artigo se propõe a apresentar um sucinto panorama geral dos principais fatores agravantes ambientais e intrínsecos da esquizofrenia, a fim de assim poder auxiliar na investigação precocemente dos episódios psicóticos.

A partir da leitura da bibliografia levantada, foi possível observar a escassez de dados epidemiológicos nacionais especificamente quando a ocorrência precoce da esquizofrenia na infância, seja pelas diferenças na sua definição ou pela dificuldade em se identificar fatores de risco presentes em crianças abaixo dos 13 anos, fatos esses que por si só justificariam o presente estudo, que se digna também a enriquecer a produção acadêmica correlata ao assunto.

Dessa forma, este artigo busca ampliar a produção bibliográfica sobre a temática proposta, pois ainda que antiga a busca de conhecimento sobre a esquizofrenia, ainda acanhada é a literatura acadêmica no que diz respeito aos numerosos e diversos fatores envolvidos em sua compreensão fisiopatológica.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos últimos anos, a bibliografia levantou diversos critérios para a identificação prévia de risco de desenvolvimento de quadro psicótico, podendo haver um “risco muito alto”, “alto risco clínico” ou “síndrome de risco para psicose”, critérios esses abrangendo a presença de sintomas psicóticos positivos atenuados e/ou autolimitados de curta duração bem como histórico familiar de esquizofrenia, com especificidade de 84% segundo a Associação Médica Brasileira (2012, p. 5).

O primeiro episódio psicótico (PEP) geralmente é precedido por um período de tempo decorrido entre os mais primevos sinais e sintomas do quadro psicótico até a sua apresentação completa e proeminente, muitas vezes identificado somente após a instalação do quadro psicótico (ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, 2012, p. 4). Essa fase prodrômica já poderia ser alvo de intervenção precoce e, potencialmente, de prevenção ou retardo da instalação do quadro completo.

A esquizofrenia é compreendida como um transtorno multifatorial, abrangendo a junção de fatores intrínsecos e ambientais em sua etiologia. Diante disso, pode-se afirmar que é indubitavelmente importante o conhecimento acerca de tais fatores e de seu desenvolvimento, a fim de buscar o diagnóstico precoce e prevenir a aparição de um primeiro episódio psicótico.

FATORES DE RISCO INTRÍNSECOS

Em relação aos fatores orgânicos que podem desencadear a esquizofrenia em crianças e adolescentes, podem ser citados:

A. Distúrbios pré-gestacionais e gestacionais

1. **Nutrição:** A desnutrição materna está relacionada com o aumento do risco de esquizofrenia. Em relação à associação entre o risco de esquizofrenia e micronutrientes maternos específicos, a homocisteína elevada (um marcador de metabolismo de folato prejudicado), a baixa vitamina D pré-natal e a deficiência de ferro materna resulta em mudanças persistentes na estrutura cerebral adulta, neuroquímica e comportamento, estando também relacionadas a um aumento do risco de esquizofrenia. Mesmo que a nutrição pré-natal alterada contribua apenas para uma pequena fração das pessoas com esquizofrenia, o potencial para usar intervenções seguras e baratas em grupos de risco torna essas exposições candidatas atraentes do ponto de vista da saúde pública (MCGRATH, 2003, pp. 572-577).

2. **Infecção:** A infecção pré-natal está associada à um aumento do risco de esquizofrenia. Até o momento, algumas evidências sugerem que o risco de esquizofrenia é elevado naqueles com exposição pré-natal à influenza, rubéola, ou *Toxoplasma gondii*. A infecção pré-natal pode afetar o desenvolvimento do cérebro por meio de características da resposta imune materna, em vez do impacto direto de agentes infecciosos (MCGRATH, 2003, pp. 572-577).

3. **Complicações na Gravidez e no Parto:** Uma ampla gama de complicações na gravidez e no parto está associada a um aumento significativo, porém modesto, no risco posterior de esquizofrenia (MCGRATH, 2003, 572-577). Com base no estudo de Cannon & Colleagues foi visto que exposições específicas estavam associadas a um risco aumentado de esquizofrenia: hemorragia anteparto, diabetes gestacional, incompatibilidade de rhesus, pré-eclâmpsia, baixo peso ao nascer, malformações congênitas, redução da circunferência craniana, atonia uterina, asfixia e cesariana de emergência (MCGRATH, 2003, pp. 572-577).

4. **Idade Paterna Avançada:** Os filhos de pais mais velhos têm um risco aumentado de uma série de transtornos neurodesenvolvimentais, incluindo esquizofrenia, autismo e epilepsia. Também apresentam um desenvolvimento neurocognitivo ligeiramente prejudicado durante a primeira infância. Em relação à esquizofrenia, o maior risco aumentado

foi encontrado em países com 50 anos ou mais. Esses achados levantam a possibilidade de que um acúmulo de mutações de novo relacionado à idade nos espermatozoides paternos contribua para o risco de esquizofrenia (MCGRATH, 2003, pp. 572-577). Esse fator de risco é potencialmente modificável com educação em saúde pública (assim como aconteceu com os riscos associados à idade materna avançada).

B. Hormônios e a modulação da expressão à vulnerabilidade aos transtornos psicóticos

As fases de desenvolvimento pré e pós-puberdade e seu processo de maturação cerebral pode ter influência na expressão da neurofisiologia que está por trás da psicose. Durante a infância, o risco de desenvolvimento da doença é muito baixo, e ao longo do avanço da idade, especialmente após a puberdade, o risco vai aumentando. Modelos recentes de desenvolvimento da psicose postulam que os hormônios modulam a expressão da vulnerabilidade aos transtornos psiquiátricos.

Revisões mais antigas, realizadas por Walker et al (2008), apontaram 3 conclusões gerais:

1) índices de atividade de cortisol e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) estão elevados em alguns pacientes com esquizofrenia e outras psicoses, especialmente em pacientes não medicados e com primeiro episódio;

2) medicamentos antipsicóticos geralmente reduzem o cortisol, com reduções mais pronunciadas em pacientes que respondem ao tratamento;

3) a redução do volume hipocampal, um correlato da hipercortisolemia, está entre a anormalidade cerebral mais consistentemente relatada em pacientes psicóticos.

Os níveis elevados de cortisol em grupos psicóticos podem refletir não um maior número de eventos estressantes ou maior exposição ao estresse, mas mais sofrimento subjetivo em resposta aos estressores, ou seja, mais sensibilidade ao estresse (TROTMAN et al., 2013, pp. 411–419). Tanto a administração de esteróides quanto a doença de Cushing, que envolve elevação do cortisol, estão associadas a um maior risco de transtorno psicótico

(ROSS e CETAS, 2012, pp. 553-555). Na mesma linha, existem estudos de casos de pacientes com síndrome de Cushing que após tratamento bem-sucedido na redução dos níveis de cortisol, houve melhora dos sintomas psicóticos (CHANA et al., 2011, pp. 553-555).

No entanto, a importância dessa área de investigação tem sido destacada pelos avanços em nossa compreensão da sinalização neuro-hormonal, processos epigenéticos e anormalidades cerebrais na etiologia de transtornos mentais (WALKER et al., 2008, pp 553-555).

C. Alterações na neuroanatomia e neurofisiologia

Um grande corpo de pesquisas documentou uma série de anormalidades na estrutura cerebral nas psicoses. Estes incluem volumes diminuídos no hipocampo (ADRIANO et al., 2012, pp. 553-555) e giro temporal superior (SIEVER e DAVIS, 2004, pp. 553-555), função frontal diminuída (DAVIDSON e HEINRICHS, 2003; Hill et al., 2004 pp. 553-555) Revisões sistemáticas recentes concluem que há uma redução generalizada no volume da matéria cinzenta cortical na maioria das regiões, e isso caracteriza tanto pacientes com primeiro episódio quanto crônicos (ARNONE et al., 2009; LEVITT et al., 2010 pp. 553-555). Essas anormalidades parecem aumentar ao longo do curso da doença, em pelo menos alguns pacientes. Além disso, estudos de pacientes com início de psicose na adolescência indicam que as reduções volumétricas da matéria cinzenta são mais pronunciadas quanto mais cedo for o início da doença (DOUAUD et al., 2009, pp. 553-555).

Comparando gêmeos monozigóticos discordantes para esquizofrenia, indica-se que as reduções volumétricas são mais pronunciadas no gêmeo afetado, especialmente na região peri-hipocampal, indicando que as anormalidades cerebrais em pacientes psicóticos são parcialmente independentes de fatores genéticos (BORGWARDT et al., 2010; VAN HAREN et al., 2004, pp. 553-555). O hipocampo possui marcada redução volumétrica em pacientes com transtornos psicóticos, bem como em indivíduos com risco elevado de psicose. As reduções mais pronunciadas em matéria cinzenta em indivíduos CHR levaram alguns a propor que o risco para psicose envolve uma aceleração anormal nos processos de desenvolvimento cerebral associados à adolescência (FUSAR-POLI et al., 2011; WALKER et al., 2008, pp. 553-555).

Existe uma necessidade de plataformas de descoberta compartilhadas que incentivem um maior intercâmbio entre a epidemiologia da esquizofrenia e a pesquisa básica em

neurociência. Estamos confiantes de que a hipótese neurodesenvolvimental continuará a inspirar pesquisas em epidemiologia e neurociência, e que essa jornada continuará a fornecer pistas sobre os correlatos neurobiológicos da esquizofrenia.

D. Coexistência do TDAH

Muitos mecanismos potenciais podem subjazer à associação entre TDAH e psicose subsequente. Essa associação pode ser explicada por fatores pré-natais, como diabetes durante a gravidez ou complicações neonatais, também são frequentemente relatados como fatores de risco para ambos os distúrbios. Também é possível que a associação entre TDAH e psicose seja mediada por outros fatores (NOURREDINE, 2021, pp 526-527). O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade tem sido descrito como um fator de risco para o transtorno de uso de substâncias (TUS), possivelmente devido ao aumento da impulsividade e a um déficit no sistema de recompensa dopaminérgico, e o TUS, especialmente o uso de cannabis, foi descrito como um fator de risco para psicose. Ainda segundo Nourredine, o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade pode aumentar o risco de desenvolver psicose por meio do desenvolvimento de um TUS comórbido.

Uma revisão de 49 ensaios clínicos encontrou efeitos psicóticos ou maníacos significativamente maiores durante o acompanhamento de crianças que tomavam psicoestimulantes em comparação com aquelas que tomavam placebo. Em 92% desses casos, interromper a terapia com estimulante foi associado à remissão dos sintomas psicóticos sem o uso de um antipsicótico (NOURREDINE, 2021, pp 526-527).

Finalmente, os sintomas de TDAH na infância podem ser mal diagnosticados como entidades de TDAH em vez de como pródromos de transtornos psicóticos. Pacientes com transtornos psicóticos apresentam déficits neuropsicológicos e prejuízo acadêmico antes do início da psicose completa, como transtornos de atenção, impulsividade e déficits na função executiva (NOURREDINE, 2021, pp 526-527). O viés de classificação incorreta poderia ocorrer se o TUS e o uso de psicoestimulantes aumentassem os sintomas psicóticos e a psicose induzida por substâncias, o que poderia ser mal diagnosticado como esquizofrenia. No entanto, a psicose induzida por substâncias foi associada a um aumento do risco de conversão para esquizofrenia, o que poderia mitigar esse viés de classificação incorreta.

As crianças e adolescentes com TDAH parecem estar em maior risco de desenvolver um transtorno de personalidade (NOURREDINE, 2021, pp 526-527). Dado que os transtornos de personalidade têm um grande efeito funcional, a detecção precoce e o manejo adequado

são essenciais para melhorar o prognóstico de crianças diagnosticadas com TDAH. Para melhorar nosso conhecimento, mais estudos de coorte devem ser conduzidos. Idealmente, esses estudos garantiriam um acompanhamento suficientemente longo para levar em conta a idade média em que os transtornos de personalidade se desenvolvem. Tais estudos deveriam considerar o uso de psicoestimulantes e o papel do uso problemático de substâncias na relação causal entre TDAH e transtornos de personalidade.

FATORES DE RISCO AMBIENTAIS

Nas últimas décadas, um crescente número de fatores de risco ambientais para a esquizofrenia tem sido pesquisado e apontado, seguindo a perspectiva de que são complementares aos fatores de risco genéticos. Nesta discussão, serão apresentados fatores de risco ambientais a partir da infância, em seguimento para englobar as fases posteriores da vida.

A. Infância

Inúmeros fatores de risco durante o período da infância têm sido propostos como possíveis precipitadores da esquizofrenia, tais como: trauma craniano, abuso físico e sexual, maus tratos, perda dos genitores ou divórcio.

Algumas meta-análises têm sugerido que indivíduos com história de trauma infantil têm aproximadamente três vezes mais chance de desenvolver esquizofrenia (SAHIN et al., 2013), sendo mais associados a sintomas positivos comparados aos que não sofreram nenhum trauma (COHEN et al., 2012). De acordo com diversas linhas de evidência, crianças que sofreram maus tratos parecem possuir menores volumes intra-cerebrais em comparação às que não sofreram, levando alguns autores a especular que a redução do volume cerebral observado na esquizofrenia pode ser uma contribuição do trauma infantil (GREEN et al., 2014). Entretanto, no presente, ainda não foi estabelecida uma relação causal, ainda não tendo sido identificado se essas mudanças estruturais no sistema nervoso central ocorreram devido ao próprio trauma ou a outros fatores.

Trauma craniano é considerado um possível fator de risco, tendo sido associado, em adultos, com um quadro clínico semelhante ao de esquizofrenia (DEAN e M. MURRAY, 2005), levando autores a analisar a possível correlação entre a existência de um trauma e indivíduos que já manifestaram episódios de psicose, mas ressaltando que o trauma isolado

provavelmente não é capaz de causar grandes efeitos no risco de desenvolvimento, tendo importância em poucos pacientes.

B. Abuso de drogas

Há tempos tem sido debatido se o abuso de drogas é um fator causador da esquizofrenia, apesar de que a relação entre o uso de psicoestimulantes e sintomas psicóticos é bem estabelecida (DEAN e M. MURRAY, 2005). As drogas mais apontadas como contribuintes da aparição da esquizofrenia são a maconha e a metanfetamina. Entre as duas, a maconha parece estar mais relacionada, ainda que sua relação com os transtornos psiquiátricos seja complexa e necessita de maior entendimento para entender os prejuízos a longo prazo. Entretanto, diversos estudos têm consolidado a relação entre o uso regular de maconha e o desenvolvimento de episódios psicóticos em indivíduos com fatores de risco genéticos. A plausibilidade biológica que busca explicar essa correlação baseia-se no sistema dopaminérgico, bem como no sistema canabinóide (UJIKE et al, 2007), sendo representado por níveis elevados de anandamida, um agonista canabinóide endógeno, encontrado no líquido cefalorraquidiano de pacientes com esquizofrenia.

A Cannabis é a droga ilícita mais utilizada mundialmente, cujo uso cresceu cerca de 10% comparado à década de 90. O uso de cannabis na adolescência é tido como um fator de risco para o aparecimento de sintomas de esquizofrenia na vida adulta (ARSENEAULT et al, 2002). Além disso, o uso precoce (por volta dos 15 anos) parece estar relacionado com um maior risco do que o uso tardio (por volta dos 18 anos), sendo especialmente prejudicial em adolescentes psicologicamente vulneráveis. Um estudo realizado por Ehrenreich et al sugeriu que iniciar o uso da cannabis precocemente pode levar a efeitos duradouros em funções de atenção específicas na vida adulta, considerando que há períodos vulneráveis durante o desenvolvimento cerebral que são suscetíveis a alterações causadas pela interferência de canabinóides exógenos.

Uma meta-análise feita pela universidade de Oxford mostrou que níveis mais altos de uso de cannabis estão associados ao maior risco de desenvolvimento de psicose e confirmou a relação dose-dependente entre o nível de uso e o aparecimento dos sintomas. Davis et al descrevem o uso de cannabis como um fator potencial de vulnerabilidade, que em teoria é mais provável de começar durante o período da adolescência, o que tem sido correlacionado à indução do primeiro episódio psicótico em jovens. Não se sabe, ainda, se o uso da maconha pode desencadear sintomas em indivíduos que não estão pré-dispostos e não demonstram

outros fatores de vulnerabilidade. Ainda assim, o aumento do risco parece estar relacionado à continuidade e frequência, demonstrando piores repercussões em indivíduos que iniciaram o uso regular da droga precocemente.

C. Migração, etnia e urbanicidade

O risco de esquizofrenia aumenta significativamente em imigrantes, comparado a habitantes nativos, sendo um importante fator de risco, segundo uma meta-análise realizada por Selten e Cantor-Graae. Nesse contexto, também foi associado o risco ao nível socioeconômico da região de nascimento, sendo maior em migrantes de países em desenvolvimento do que em países desenvolvidos. Ademais, existe uma importante associação entre o risco e a cor da pele, sendo aproximadamente duas vezes maior em migrantes de países em que a maioria da população é negra do que os que a maioria é branca. De acordo com Hany et al, estudos britânicos demonstraram que a incidência é dez vezes maior em crianças de migrantes africanos e caribenhos em comparação aos brancos.

Além disso, a comparação do aumento do risco nos ambientes urbano e rural é consistente e já conhecida. A urbanicidade tem sido considerada por estudos prospectivos como um fator de risco para esquizofrenia, demonstrando o desenvolvimento tardio do transtorno em crianças ou recém-nascidos que vivem em ambiente urbano (HEINZ, 2013). Os achados recentes levantam a hipótese da existência de uma correlação entre a genética familiar e a exposição aos ambientes urbanos, parecendo um papel dos fatores genéticos no desenvolvimento e aparecimento da psicose dependendo do nível de tendência familiar ao transtorno. Ainda que alguns achados tenham sugerido que o impacto da exposição ambiental dependa de fatores genéticos, não há evidência sólida dessa interação com métodos que utilizem análises diretas de genes.

D. Adversidade social

É de grande consideração o papel do isolamento e das adversidades sociais no aumento do risco de psicose. Alguns elementos, como auto-estima, desemprego e saúde física prejudicada, parecem contribuir para a complexidade da associação entre fatores sociais e risco de psicose. Alguns estudos associam o maior risco de desenvolvimento de esquizofrenia ao desemprego, baixo status social, baixa renda e baixo nível de escolaridade. Além disso, Byrne et al recentemente analisaram a correlação entre o risco e a situação socioeconômica

dos genitores, que foram associados com o desemprego parental e a baixa renda familiar. Diante disso, os autores concluíram que a desvantagem pessoal possui mais influência do que a pessoal no contexto do aparecimento da esquizofrenia.

Ademais, alguns estressores sociais podem potencializar fatores genéticos do indivíduo no risco de desenvolver esquizofrenia, como o isolamento social. De acordo com Susser e Patel, pacientes com distúrbios de saúde mental são mais vulneráveis à marginalização, sendo mais suscetíveis à discriminação, exclusão social, violação de direitos, pobreza ou alienação. Nesse contexto, indivíduos com maior vulnerabilidade social e isolamento estão mais predispostos a eventos negativos e desenvolvimento de outras patologias, sobretudo a depressão. Há evidência crescente de que os sintomas depressivos estão associados à piora do quadro clínico do paciente com esquizofrenia, influenciando negativamente em sua qualidade de vida e aumentando a necessidade de tratamento medicamentoso (CHEMERINSKI et al, 2009).

De modo geral, a dissociação é um sintoma presente que acaba por atingir a personalidade e os afetos do paciente. O processo associativo sofre alteração na maneira como discorre, não há continuidade no discurso. Enquanto no processo normal de pensamento o conteúdo cognitivo se combina para fazer a associação, na esquizofrenia esse conteúdo é percebido de maneira isolada, não se combinam ou fazem-se combinações ineficazes. Como resultado, o pensamento se torna confuso, fragmentado, gerando uma fala com ideias que não têm entre si nenhuma relação. Devido a essa alteração das funções de associação e afeto, a relação do paciente esquizofrênico com o mundo exterior acaba ficando enfraquecida, pois a sua vida interior assume uma importância patológica (PIOLLA, 2018), evidenciando, portanto, que a relação entre a esquizofrenia e a vida social é complexa, determinante e se estabelece tanto casual quanto consequentemente.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os aspectos abordados neste trabalho sugerem uma integração de diferentes perspectivas e conhecimentos, na busca do entendimento do complexo assunto da esquizofrenia e de sua etiologia. Embora os fatores de risco sejam variados e de origens diferentes, eles não devem ser considerados como antagônicos, mas como partes coexistentes de um mesmo todo, o que evidencia a profundidade do transtorno. Devem, também, ser identificados precocemente, buscando melhor prognóstico e um panorama mais otimista. Diante da revisão de literatura, fica explícito que a produção acadêmica nacional acerca do

assunto ainda é escassa, o que se reflete na difícil compreensão da esquizofrenia, sobretudo reforçando o estigma que abrange o transtorno.

É de extrema importância atentar para o envolvimento do componente familiar e social no desenvolvimento da esquizofrenia, indicando a necessidade de centrar o cuidado não apenas ao controle farmacológico dos surtos e das crises, mas ter em mente que o ciclo social, também, deve ser envolvido, para ajuda no processo terapêutico. É importante, ainda, sensibilizar a sociedade no sentido de aceitação e respeito para com tais pessoas, auxiliando no processo de entender o ser humano com a complexidade que o molda.

A presente pesquisa pode ser de grande importância para o desenvolvimento científico, sobretudo para uma melhor compreensão das causas desse transtorno. A continuidade desse estudo é essencial para os profissionais da saúde, de modo multidisciplinar, de modo que auxilia o entendimento de maneira mais aprofundada sobre as diversas causas e fatores que contribuem para o desenvolvimento e/ou agravamento da esquizofrenia, bem como suas diversas manifestações na criança e no adolescente, buscando a elaboração de um diagnóstico mais preciso e cauteloso e estratégias terapêuticas mais eficientes.

REFERÊNCIAS

ARSENEAULT, L. et al. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*. 2002 Nov 23; 325(7374): 1212–1213.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA (ABM); Sociedade Brasileira de Pediatria. Primeiro Episódio Psicótico (PEP): Diagnóstico e Diagnóstico Diferencial. Projeto Diretrizes (Associação Médica Brasileira). Elaboração Final: 31 de março de 2012.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V)*. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.

BYRNE et al. Parental socio-economic status and risk of first admission with schizophrenia- a Danish national register based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2004 Feb;39(2):87-96.

Bleuler E. (1993). *Demência prematura. O grupo Esquizofrenia*. 2ª ed. Trad. D. Ricardo Wagner. Ed. Lumen. Buenos Aires. Argentina.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. CID 10. Brasília: DATASUS, 2021.

CAIXETA, M. et al. Transtornos Psicóticos Agudos e Transitórios na Adolescência: Aspectos Clínicos e Seguimento de 5 anos. *Revista Neuropsiquiatria da Infância e Adolescência*, v. 2, n. 1, p. 21–26, 1994.

CANTOR-GRAAE, E.; SELTEN, JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry*. 2005 Jan;162(1):12-24.

CHEMERINSKI, E. et al. Depression in Schizophrenia: Methodological Artifact or Distinct Feature of the Illness? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2008; 20(4): 431–440.

DAVIS, J et al. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Jun; 65: 185–194.

DEAN, K.; MURRAY, R. Environmental risk factors for psychosis. *Dialogues Clin Neurosci*. 2005 Mar; 7(1): 69–80.

EHRENREICH, H. et al. Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology (Berl)*, 1999 Mar; 142(3):295-301.

KESHAVAN, M. S. et al. Changes in the adolescent brain and the pathophysiology of psychotic disorders. *The Lancet Psychiatry*, v. 1, n. 7, p. 549–558, dez. 2014.

NOUREDINE, M. et al. Association of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in childhood and Adolescence With the Risk of Subsequent Psychotic Disorder. *JAMA Psychiatry*, v. 78, n. 5, p. 519, 1 maio 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. ICD-11 Implementation or transition guide. Geneva: OMS, 2019.

PIOLLA, CAROLINA. Comorbidade psiquiátrica: Esquizofrenia, história, conceito e subtipos. [s. l.], 23 nov. 2018.

PIPER, M. et al. The Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America*, v. 35, n. 3, p. 571–584, set. 2012.

RODRIGO, C.; RAJAPAKSE, S. Cannabis and Schizophrenia Spectrum Disorders: A Review of Clinical Studies. *BMJ*. 2002 Nov 23; 325(7374): 1212–1213.

SOARES-WEISER, K. et al. Uso de maconha na adolescência e risco de esquizofrenia. *Braz. J. Psychiatry* 25 (3), Set. 2003.

VASSOS, E. et al. Meta-Analysis of the Association of Urbanicity With Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2012 Nov; 38(6): 1118–1123.