

Sâmella Soares Oliveira Medeiros¹;

Centro Universitário Alfredo Nasser (UNIFAN), Aparecida de Goiânia, Goiás.

<https://lattes.cnpq.br/8633385382278383>

Pedro Henrique Lessa de Oliveira²;

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM-UFG), Goiânia, Goiás.

<https://lattes.cnpq.br/8633385382278383>

Mirlene Gonçalves Santos³;

Centro Universitário Alfredo Nasser (UNIFAN), Aparecida de Goiânia, Goiás.

<https://lattes.cnpq.br/6680614397767341>

Caroline Souza Oliveira⁴;

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, (FM-UFG) Goiás.

<https://lattes.cnpq.br/4991100193553688>

Wanderley Pereira da Silva Neto⁵;

Fundação Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados (UFGD), MS.

<https://lattes.cnpq.br/8238430628151780>

Pedro Henrique Xavier Garcia⁶;

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás.

<https://lattes.cnpq.br/3472095084449504>

Maria Luiza Cocco Assis⁷;

Centro Universitário Alfredo Nasser (UNIFAN), Aparecida de Goiânia, Goiás.

<http://lattes.cnpq.br/8770963159579996>

Luís Otávio Torres⁸;

Centro Universitário Alfredo Nasser (UNIFAN), Aparecida de Goiânia, Goiás.

<http://lattes.cnpq.br/6820759397258447>

Nayara Alves de Freitas Lemos⁹.

Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, Goiás.

<https://lattes.cnpq.br/5074078922336323>

RESUMO: A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico complexo, cuja etiopatogenia envolve a interação de fatores biológicos e ambientais, com alterações sinápticas e disfunções em circuitos córtico-subcorticais. Este estudo analisou os mecanismos neurobiológicos da esquizofrenia, integrando evidências da genética, neuroimagem, neuroquímica e biomarcadores periféricos. Foi realizada uma revisão integrativa com pesquisa na base de dados, utilizando a estratégia “schizophrenia AND neuroscience”, com filtro para os últimos 10 anos, priorizando Metanálises e Revisões Sistemáticas. 10 textos completos foram selecionados. Os achados demonstram que a vulnerabilidade está associada a mecanismos de neuroplasticidade (polimorfismo BDNF) e que biomarcadores periféricos (bilirrubina não conjugada) sugerem subtipos biológicos. Clinicamente, a prevalência de Esquizofrenia Resistente ao Tratamento (ERT) é de 22,5%, sendo a não adesão farmacológica um fator crítico. Intervenções baseadas em tecnologias móveis (mHealth) surgem como promissoras para monitorização e melhoria da adesão. A neurociência é fundamental para a compreensão da esquizofrenia, orientando a prática clínica para a individualização do tratamento e integração de ferramentas digitais, visando intervenções mais precisas e eficazes.

PALAVRAS-CHAVE: Esquizofrenia. Neurociência. Adesão ao Tratamento.

SCHIZOPHRENIA AND NEUROSCIENCE: CONNECTIONS BETWEEN MIND AND BRAIN

ABSTRACT: Schizophrenia is a complex psychiatric disorder whose etiopathogenesis involves the interaction of biological and environmental factors, with synaptic alterations and dysfunctions in cortico-subcortical circuits. This study analyzed the neurobiological mechanisms of schizophrenia, integrating evidence from genetics, neuroimaging, neurochemistry, and peripheral biomarkers. An integrative review was conducted using the search strategy “schizophrenia AND neuroscience” in databases, filtered for the last 10 years, prioritizing Meta-analyses and Systematic Reviews. Ten full texts were selected. Findings demonstrate that vulnerability is associated with neuroplasticity mechanisms (BDNF polymorphism) and that peripheral biomarkers (unconjugated bilirubin) suggest biological subtypes. Clinically, the prevalence of Treatment-Resistant Schizophrenia (TRS) is 22.5%, with pharmacological non-adherence being a critical factor. Mobile technology-based interventions (mHealth) emerge as promising tools for monitoring and improving adherence. Neuroscience is fundamental to understanding schizophrenia, guiding clinical practice toward treatment individualization and the integration of digital tools, aiming for more precise and effective interventions.

KEY-WORDS: Schizophrenia. Neuroscience. Treatment Adherence.

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia permanece como um dos transtornos psiquiátricos mais complexos e enigmáticos da medicina contemporânea, desafiando modelos tradicionais de compreensão clínica e impulsionando avanços significativos no campo da neurociência. Ao longo das últimas décadas, a investigação científica tem convergido para uma abordagem multidimensional, reunindo evidências provenientes da genética, neuroimagem, neuroquímica e biomarcadores periféricos, com o intuito de esclarecer os mecanismos que articulam a expressão fenotípica da doença. Tal integração tem permitido não apenas aprimorar a caracterização etiopatogênica do transtorno, mas também delinear estratégias diagnósticas e terapêuticas cada vez mais precisas.

Os estudos contemporâneos revelam que a esquizofrenia emerge da interação entre predisposições biológicas e fatores ambientais, configurando um processo dinâmico no qual alterações sinápticas, déficits de plasticidade neuronal e disfunções nos circuitos córtico-subcorticais desempenham papéis centrais. Achados recentes apontam, por exemplo, para a relevância de variantes genéticas como o polimorfismo Val66Met do gene BDNF, associado à vulnerabilidade ao transtorno e a processos anômalos de neuroplasticidade. Paralelamente, marcadores periféricos - como níveis elevados de bilirrubina não conjugada - têm sido investigados como possíveis componentes de subtipos biológicos dentro do espectro esquizofrênico, contribuindo para uma visão mais refinada da heterogeneidade clínica observada na prática. Esses elementos, entre outros, estruturam o panorama apresentado pelo material analisado neste capítulo.

No âmbito assistencial, cresce o reconhecimento de que a eficácia terapêutica depende não apenas do manejo farmacológico, mas da compreensão abrangente dos fatores que modulam a resposta ao tratamento, incluindo adesão, suporte psicossocial e acesso a tecnologias de monitorização contínua. A consolidação de critérios para Esquizofrenia Resistente ao Tratamento (ERT) e a crescente incorporação de ferramentas digitais na psiquiatria demonstram um movimento em direção a práticas mais integradas, personalizadas e sustentadas em evidências.

Dessa forma, este capítulo propõe-se a discutir as conexões entre mente e cérebro à luz das contribuições da neurociência moderna, contextualizando descobertas recentes, lacunas investigativas e implicações clínicas emergentes. Ao articular perspectivas biológicas, tecnológicas e assistenciais, busca-se oferecer ao leitor uma compreensão abrangente dos caminhos que têm moldado a pesquisa e o cuidado em esquizofrenia, bem como dos desafios que permanecem para a construção de uma psiquiatria verdadeiramente translacional e centrada no paciente.

OBJETIVO

Analisar os mecanismos neurobiológicos envolvidos na esquizofrenia, integrando evidências provenientes da genética, neuroimagem, neuroquímica e biomarcadores periféricos. Busca-se explorar a interação entre predisposições biológicas e fatores ambientais, destacando como alterações sinápticas, déficits de plasticidade neuronal e disfunções nos circuitos córtico-subcorticais contribuem para a manifestação clínica do transtorno.

METODOLOGIA

Pesquisa no Pubmed “schizophrenia AND neuroscience” com filtragem nos últimos 10 anos e utilização de Metanálises e Revisões Sistemáticas. Foram encontrados 15 artigos com critérios de inclusão foram textos completos gratuitos em línguas inglesa e portuguesa e relacionados a temática e os de exclusão foram textos incompletos, pagos e não relacionados e, ao final, 10 textos foram selecionados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a sistematização dos resultados, foram analisados artigos e revisões sistemáticas que abordam diferentes aspectos da esquizofrenia sob uma perspectiva neurocientífica. Os principais achados de cada estudo selecionado estão sumarizados na **Tabela 1**.

Tabela 1. Síntese dos resultados dos estudos selecionados sobre Esquizofrenia e Neurociência.

AUTOR (ANO)	OBJETIVO PRINCIPAL	MÉTODOS	PRINCIPAIS ACHADOS
FREITAS et al. (2025)	Analisar a diversidade e representatividade na pesquisa sobre esquizofrenia no Brasil.	Revisão sistemática da literatura nacional.	Identificou sub-representação de populações de regiões periféricas e baixa investigação de marcadores neurobiológicos em amostras brasileiras, limitando a generalização dos resultados.
VAJAGATHALI; RAMAKRISHNAN (2024)	Investigar a associação entre o polimorfismo rs6265 do gene BDNF e a esquizofrenia.	Estudo prospectivo e meta-análise atualizada.	O alelo met (A) do polimorfismo Val66Met (rs6265) mostrou associação significativa com susceptibilidade à esquizofrenia, sugerindo um mecanismo fisiopatológico envolvendo plasticidade sináptica.
BONET et al. (2017)	Avaliar a utilização de tecnologias móveis em pacientes com psicose.	Revisão sistemática.	Intervenções baseadas em dispositivos móveis demonstraram viabilidade e aceitabilidade, com benefícios na adesão à medicação, monitorização de sintomas e funcionamento psicossocial.

DORNELLES et al. (2019)	Revisar a evidência sobre a relação entre bilirrubina não conjugada e esquizofrenia.	Revisão sistemática.	Níveis elevados de bilirrubina não conjugada podem estar associados a um subtipo de esquizofrenia, possivelmente através de neurotoxicidade, afetando circuitos corticais e subcorticais.
BARBOSA; GAMA MARQUES (2023)	Investigar os fatores associados ao fenômeno da porta giratória em transtornos psiquiátricos graves.	Revisão sistemática.	A não adesão à farmacoterapia foi um dos principais fatores de risco para readmissões hospitalares repetidas, destacando a importância de estratégias para melhorar a adesão.
HOWES et al. (2017)	Estabelecer diretrizes de consenso para a definição de esquizofrenia resistente ao tratamento (ERT).	Painel de especialistas (Working Group TRRIP).	Definiu ERT como a falta de resposta a pelo menos dois ensaios antipsicóticos diferentes com dose e duração adequadas, destacando a necessidade de excluir pseudo-resistência, como má adesão.
DINIZ et al. (2023)	Estimar a prevalência e correlatos da resistência ao tratamento na esquizofrenia.	Meta-análise.	A prevalência agregada de ERT foi de 22,5%. Fatores como início mais precoce da doença, maior gravidade de sintomas positivos e menor adesão ao tratamento foram correlacionados com a resistência.

Os resultados compilados nesta revisão delineiam um panorama multifacetado das conexões entre a esquizofrenia e seus substratos neurobiológicos, além de implicações clínicas diretas. As evidências genéticas, como a associação do polimorfismo do gene BDNF (VAJAGATHALI; RAMAKRISHNAN, 2024), apontam para déficits na neuroplasticidade e na resiliência neuronal como componentes etiopatogênicos centrais. Este mecanismo pode estar na base das alterações neuroanatômicas e de conectividade observadas na doença.

Paralelamente, fatores periféricos e sistêmicos, como níveis elevados de bilirrubina não conjugada (DORNELLES et al., 2019), introduzem a possibilidade de subtipos neurotóxicos dentro do espectro da esquizofrenia, sugerindo que marcadores biológicos periféricos podem auxiliar na estratificação de pacientes. Esta abordagem é crucial para avançar em direção a uma medicina psiquiátrica mais personalizada.

No âmbito clínico, o conceito de Esquizofrenia Resistente ao Tratamento (ERT) foi consolidado pelas diretrizes do TRRIP (HOWES et al., 2017), com a meta-análise de Diniz et al. (2023) quantificando a sua expressiva prevalência. A identificação precoce da ERT é fundamental, uma vez que está associada a um pior prognóstico e a uma maior carga para o doente e para os sistemas de saúde. Neste contexto, a não-adesão à medicação emerge como um fator crítico e modificável, sendo um dos principais impulsionadores do fenômeno da “porta giratória” em serviços de saúde mental (BARBOSA; MARQUES, 2023).

As intervenções baseadas em tecnologias móveis (BONET et al., 2017) surgem como ferramentas promissoras para enfrentar este desafio, permitindo uma monitorização mais

próxima e intervenções em tempo real para melhorar a adesão e o autocuidado. Contudo, a aplicação equitativa desses e de outros avanços neurocientíficos esbarra em questões de representatividade na pesquisa, como salientado por Freitas et al. (2025) no contexto brasileiro. A falta de diversidade nas amostras de estudo pode limitar a validade externa dos achados e perpetuar disparidades em saúde.

Em síntese, a neurociência tem desvendado mecanismos complexos subjacentes à esquizofrenia, desde predisposições genéticas até marcadores periféricos. A tradução desse conhecimento para a prática clínica, no entanto, depende da superação de desafios como a resistência ao tratamento, a não-adesão terapêutica e a necessidade de uma investigação mais inclusiva e representativa. A integração de ferramentas tecnológicas e a adoção de definições consensuais para condições como a ERT representam passos fundamentais para melhorar os desfechos nesta população.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados reunidos demonstram que a esquizofrenia é um transtorno profundamente enraizado em mecanismos neurobiológicos complexos, nos quais fatores genéticos, alterações sinápticas, marcadores periféricos e mudanças neuroanatômicas convergem para moldar sua expressão clínica. A associação robusta entre o polimorfismo do BDNF e vulnerabilidade à esquizofrenia reforça a importância de processos de neuroplasticidade e maturação cerebral, enquanto a possível participação de biomarcadores sistêmicos, como a bilirrubina não conjugada, amplia o espectro etiopatogênico e sugere a existência de subtipos biológicos com implicações diagnósticas e terapêuticas. Esse conjunto de evidências coloca a neurociência como eixo estruturante para entender as interfaces entre mente, cérebro e comportamento psicótico.

Do ponto de vista clínico, a consolidação do conceito de Esquizofrenia Resistente ao Tratamento e sua elevada prevalência demonstram a urgência de estratégias capazes de antecipar riscos e individualizar condutas. A não adesão farmacológica destaca-se como barreira modificável, cujo enfrentamento depende de intervenções combinadas, desde abordagens psicossociais até tecnologias digitais de monitorização contínua. As evidências sobre o uso de dispositivos móveis mostram que ferramentas tecnológicas podem favorecer o autocuidado, a detecção precoce de recaídas e a continuidade terapêutica, aproximando clínica e neurociência por meio de soluções inovadoras. Entretanto, tais avanços demandam atenção às desigualdades de acesso, à diversidade das populações estudadas e à necessidade de pesquisas mais representativas.

Em síntese, este capítulo evidencia que compreender a esquizofrenia pela lente da neurociência não apenas aprofunda o entendimento sobre os mecanismos que ligam mente e cérebro, mas também orienta caminhos práticos para melhorar o cuidado clínico. O futuro da área depende da integração entre biomarcadores, neuroimagem, genética, ferramentas digitais e padronização de critérios diagnósticos, sempre apoiada por modelos inclusivos

de pesquisa e estratégias que reduzam barreiras para adesão e acesso ao tratamento. Ao articular ciência básica e prática clínica, a neurociência oferece um horizonte promissor para transformar a trajetória da esquizofrenia, promovendo intervenções mais precisas, eficazes e alinhadas às necessidades reais dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ALVEAR VELÁSQUEZ, María José; SANDOVAL CARRIÓN, Iván Patricio. ***Adherence to psychopharmacological treatment in patients with severe and persistent mental disorders: A systematic review***. Revista Colombiana de Psiquiatria (English Edition), v. 53, n. 2, p. 192-205, 2024. DOI: 10.1016/j.rcpeng.2022.01.004.

BARBOSA, Joana Fonseca; MARQUES, João Gama. ***The revolving door phenomenon in severe psychiatric disorders: a systematic review***. International Journal of Social Psychiatry, v. 69, n. 5, p. 1075-1089, 2023. DOI: 10.1177/00207640221143282.

BONET, Lucia et al. ***Utilización de tecnologías móviles en pacientes con psicosis: una revisión sistemática***. Revista de Psiquiatria y Salud Mental, v. 10, n. 3, p. 168-178, 2017. Disponível em: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-psiquiatria-salud-mental-286>.

DINIZ, Elton et al. ***Treatment resistance in schizophrenia: a meta-analysis of prevalence and correlates***. Brazilian Journal of Psychiatry, v. 45, n. 5, p. 448-458, 2023. DOI: 10.47626/1516-4446-2023-3126.

FREITAS, Thiago Holanda et al. ***A call for greater diversity and representativeness within countries in psychiatric research: lessons and challenges from a systematic review of schizophrenia research in Brazil***. Brazilian Journal of Psychiatry, v. 47, p. e20243834, 2025. DOI: 10.47626/1516-4446-2024-3834.

GARCÍA-PORTILLA, María Paz et al. ***Los cambios estructurales de la retina, ¿nuevos biomarcadores de los trastornos mentales? Una revisión sistemática y síntesis temática de la literatura***. Revista de Psiquiatria y Salud Mental, v. 12, n. 2, p. 116-129, 2019. DOI: 10.1016/j.rpsm.2018.12.001.

HOWES, O. D. et al. ***Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group consensus guidelines on diagnosis and terminology***. American Journal of Psychiatry, v. 174, n. 3, p. 216-229, 2017. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16050503.

GADELHO, Luís Silva; MARQUES, João Gama. ***Catatonia associated with epileptic seizures: A systematic review of case reports***. Epilepsy Research, v. 186, p. 107016, 2022. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2022.107016.

POMMERENING DORNELLES, E.; GAMA MARQUES, J.; OUAKININ, S. ***Unconjugated bilirubin and schizophrenia: a systematic review***. CNS Spectrums, v. 24, n. 6, p. 577-588, 2019. DOI: 10.1017/S109285291800161X.

VAJAGATHALI, M.; RAMAKRISHNAN, V. ***Genetic predisposition of BDNF (rs6265) gene is susceptible to Schizophrenia: A prospective study and updated meta-analysis.*** Neurología, v. 39, p. 361-371, 2024. DOI: 10.1016/j.nrleng.2021.10.013.