



Serviço Público Federal  
Ministério da Educação  
**Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul**



**CÂMPUS DE TRÊS LAGOAS**  
**CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

**MARCELA CANTARIN RONCADA**

**IMPACTOS FARMACOGENÉTICOS DE POLIMORFISMOS DO SISTEMA  
ENDOCANABINOIDE EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA**

**TRÊS LAGOAS**  
**2025**

**MARCELA CANTARIN RONCADA**

**IMPACTOS FARMACOGENÉTICOS DE POLIMORFISMOS DO SISTEMA  
ENDOCANABINOIDE EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao curso de Ciências Biológicas do Câmpus de Três Lagoas da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como requisito parcial para a obtenção do Título de Licenciado em Ciências Biológicas, sob orientação do Prof. Dr. Lucas Gazarini.

**TRÊS LAGOAS  
2025**

**MARCELA CANTARIN RONCADA**

**IMPACTOS FARMACOGENÉTICOS DE POLIMORFISMOS DO SISTEMA  
ENDOCANABINOIDE EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Ciências Biológicas do Câmpus de Três Lagoas da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como requisito parcial para a obtenção do Título de Licenciada em Ciências Biológicas.

**Banca Examinadora:**

---

**Prof. Dr. Lucas Gazarini** - Orientador  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - Campus de Três Lagoas

---

**Profa. Dra. Priscila de Matos Cândido Bacani** - Membro Titular  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - Campus de Três Lagoas

---

**Profa. Dra. Catchia Hermes Uliana** - Membro Titular  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - Campus de Três Lagoas

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, antes de tudo, à minha mãe e melhor amiga, Edilene, por cada gesto de amor que, em silêncio ou em palavras, sustentou meus passos até aqui. Ao meu pai, Marcelo, por sempre acreditar no meu potencial e incentivar meus caminhos. Ao meu irmão, Gabriel, pelo companheirismo e incentivo.

Ao meu namorado Lucas Nathan, que nunca permitiu que eu desistisse de mim. Pela paciência, pelo apoio em cada etapa, pelo cuidado constante e por caminhar ao meu lado quando a estrada pareceu pesada demais.

À minha primeira família, Roncada, que me gerou, e à segunda família, Nunes, que a vida me deu e o coração escolheu, por todo acolhimento, carinho e força compartilhada.

Aos meus amigos e colegas da faculdade e do laboratório, pela leveza dos dias difíceis, pelas conversas que acalmaram a mente e pelo companheirismo que tornou esse percurso menos solitário.

À minha psicóloga, Débora, por me ajudar a compreender meus próprios caminhos internos e por me lembrar que sentir também faz parte do processo de crescer.

Ao meu orientador, Lucas, pela oportunidade de trabalhar neste projeto que carrego com tanto afeto, e por confiar no meu potencial quando eu mesma ainda duvidava.

E, por fim, agradeço a mim mesma pela coragem de continuar, pela persistência mesmo quando o cansaço falou alto, e por ter honrado o compromisso de não desistir dos meus próprios sonhos.

*“Cada um de nós é uma colcha de retalhos daqueles que nos amaram, daqueles que acreditaram em nosso futuro, daqueles que nos mostraram empatia e bondade ou nos disseram a verdade mesmo quando não era fácil de ouvir. Aqueles que nos disseram que poderíamos fazer quando não havia absolutamente nenhuma prova disso.”*

*(Taylor Swift)*

## RESUMO

A esquizofrenia (EQZ) é um transtorno psiquiátrico crônico e altamente debilitante que afeta cerca de 24 milhões de pessoas no mundo, das quais 1,6 milhão no Brasil. Por isso, apresenta um impacto econômico significativo. Entre os pacientes, 34% constituem um grupo que não responde bem aos antipsicóticos convencionais, pessoas com esquizofrenia refratária ao tratamento (ERT). Nesses casos, o tratamento padrão-ouro é a clozapina (CLZ), reservada para essas situações, mesmo que, em muitos casos, seja subutilizada. A fisiopatologia da EQZ, bem como suas causas, não possui mecanismos completamente elucidados e permanece em estudo. O sistema endocanabinoide (SEC) tem sido apontado como mediador do estresse e da inflamação que ocorrem na EQZ, bem como em outros transtornos psiquiátricos. Este estudo teve como objetivo investigar a associação entre polimorfismos em genes do SEC e o uso de CLZ em pacientes com EQZ, como indicativo de ERT. Foram avaliados 95 pacientes acompanhados em ambulatório especializado, com diagnóstico de EQZ e em uso de antipsicóticos. Dados clínicos e sociodemográficos foram obtidos e a gravidade sintomática foi avaliada pela Escala da Síndrome Positiva e Negativa (PANSS). Amostras de sangue periférico foram utilizadas para genotipagem, por PCR em tempo real com sondas TaqMan<sup>TM</sup>, dos polimorfismos *rs7766029* (*CNR1*), *rs35761398* (*CNR2*) e *rs324420* (*FAAH*). Os genótipos foram comparados entre usuários (n=12) e não usuários de CLZ (n=83), por meio de testes de associação e de regressão logística. Houve associação entre os polimorfismos em *CNR1* ou *CNR2* e o uso de CLZ em um padrão de herança recessivo ( $p < 0,05$ ). Em um modelo de regressão logística ajustado, o genótipo homozigoto mutante do *CNR1* (CC) foi associado a um aumento na chance de uso de CLZ ( $OR = 11,5$ ;  $p = 0,001$ ; IC95%: 2,81 - 47,39), bem como a uma tendência de aumento no genótipo homozigoto mutante do *CNR2* ( $OR = 3,55$ ;  $p = 0,08$ ; IC95%: 0,85 - 14,77). O polimorfismo em *FAAH* não apresentou associação significativa. Apesar das limitações amostrais e da ausência de análises funcionais, os achados sugerem que variantes em genes do SEC podem estar relacionadas à refratariedade ao tratamento na EQZ, reforçando o potencial desse sistema como alvo para abordagens terapêuticas personalizadas.

**Palavras-chave:** Biomarcadores; Medicina de precisão; Predisposição genética; Psiquiatria biológica; Transtorno esquizoafetivo.

## ABSTRACT

Schizophrenia (SCZ) is a chronic and highly debilitating psychiatric disorder affecting approximately 24 million people worldwide, including 1.6 million in Brazil. Therefore, it has a significant economic impact. Among patients, 34% constitute a group that does not respond well to conventional antipsychotics, individuals with treatment-resistant schizophrenia (TRS). In these cases, the gold-standard treatment is clozapine (CLZ), even though it is often underutilized. The pathophysiology of SCZ, as well as its causes, is not fully elucidated and remains under study. The endocannabinoid system (ECS) has been identified as a mediator of the stress and inflammation that occur in SCZ, as well as in other psychiatric disorders. This study aimed to investigate the association between polymorphisms in ECS genes and the use of CLZ in patients with SCZ, as an indicator of TRS. We evaluated Ninety-five patients followed up in a specialized outpatient clinic, diagnosed with SCZ and using antipsychotics. Clinical and sociodemographic data were obtained, and symptomatic severity was assessed using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Peripheral blood samples were used for genotyping of the *rs7766029 (CNR1)*, *rs35761398 (CNR2)*, and *rs324420 (FAAH)* polymorphisms by real-time PCR with TaqMan™ probes. Genotypes were compared between users ( $n=12$ ) and non-users of CLZ ( $n=83$ ) using association and logistic regression tests. There was an association between the *CNR1* or *CNR2* polymorphisms and CLZ use in a recessive inheritance pattern ( $p < 0.05$ ). In an adjusted logistic regression model, the homozygous mutant genotype of *CNR1* (CC) was associated with an increased chance of using CLZ (OR = 11.5;  $p = 0.001$ ; 95% CI: 2.81 - 47.39), as well as a trend towards increased use in the homozygous mutant genotype of *CNR2* (OR = 3.55;  $p = 0.08$ ; 95% CI: 0.85 - 14.77). The *FAAH* polymorphism did not show a significant association. Despite sample limitations and the absence of functional analyses, the findings suggest that variants in SEC genes may be related to treatment refractoriness in SCZ, reinforcing the potential of this system as a target for personalized therapeutic approaches.

**Keywords:** Biological Psychiatry; Biomarkers; Genetic Predisposition; Precision Medicine; Schizoaffective disorder.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>09</b>
1.1. ASPECTOS CLÍNICOS DA ESQUIZOFRENIA.....	10
1.2. FISIOPATOLOGIA DA ESQUIZOFRENIA.....	10
<b>1.2.1. Sistema Endocanabinoide.....</b>	<b>12</b>
1.2.1.1. Alterações do Sistema Endocanabinoide na esquizofrenia.....	12
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>13</b>
2.1. OBJETIVO GERAL.....	13
2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
<b>3. METODOLOGIA.....</b>	<b>14</b>
3.1. APROVAÇÃO ÉTICA.....	14
3.2. PARTICIPANTES DO ESTUDO E OBTENÇÃO DAS AMOSTRAS.....	14
3.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	15
3.4. POLIMORFISMOS INVESTIGADOS.....	15
3.5. PROCEDIMENTOS LABORATORIAIS.....	16
3.6. ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	17
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>17</b>
4.1. CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA.....	17
4.2. POLIMORFISMOS.....	19
<b>4.2.1. Polimorfismo 1 (<i>CNR1</i>; rs7766029; T&gt;C).....</b>	<b>19</b>
<b>4.2.2. Polimorfismo 2 (<i>CNR2</i>; rs35761398; TT&gt;CC).....</b>	<b>20</b>
<b>4.2.3. Polimorfismo 3 (<i>FAAH</i>; rs324420; C&gt;A).....</b>	<b>22</b>
<b>4.2.4. Modelo ajustado (interação <i>CNR1</i> x <i>CNR2</i>).....</b>	<b>23</b>
<b>5. CONCLUSÕES.....</b>	<b>24</b>
<b>6. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>25</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia (EQZ) é um transtorno psiquiátrico crônico, altamente debilitante e desafiador, caracterizado por alterações cognitivas, comportamentais e emocionais que comprometem significativamente a funcionalidade e a qualidade de vida dos pacientes. Estima-se que afeta cerca de 24 milhões de pessoas em todo o mundo, o que corresponde a uma em cada trezentas pessoas (*World Health Organization*, 2022). No Brasil, estima-se que 1,6 milhões de pessoas vivam com o transtorno, o que corresponde a uma em cada cento e trinta e uma pessoas (Brasil, 2021). Por se tratar de uma condição complexa e multifatorial, com amplo espectro sintomático e morbidade elevada, a EQZ compromete não apenas o indivíduo, mas também seu núcleo familiar e sua rede de suporte (Oliveira, 2012).

Além desse impacto pessoal e familiar, a EQZ também representa um impacto econômico significativo para o Sistema Único de Saúde (SUS) (Godman, 2018). Entre 2008 e 2019, registrou-se uma média anual de 154 mil internações psiquiátricas pelo SUS, das quais 56,25% foram relacionadas à EQZ, totalizando mais de 1,8 milhão de admissões no período. Os custos hospitalares médios ultrapassaram US\$ 67 milhões por ano, com um custo médio de US\$ 432 por internação, evidenciando o impacto financeiro substancial dessa condição sobre o sistema público de saúde (Carteri *et al.*, 2020).

Apesar dos avanços terapêuticos, aproximadamente 34% dos pacientes apresentam resposta insuficiente ou apenas parcial aos medicamentos antipsicóticos convencionais, constituindo o grupo classificado como Esquizofrenia Refratária ao Tratamento (ERT) (Potkin *et al.*, 2020; Lehman *et al.*, 2004). Nesses casos, a clozapina (CLZ), um antipsicótico de segunda geração e de alto custo, é considerada o fármaco de escolha, por apresentar superioridade comprovada na redução de sintomas e no risco de suicídio (Masdrakis; Baldwin, 2023).

Embora as causas da EQZ ainda não sejam completamente compreendidas, acredita-se que alterações em vias neuroquímicas, como a dopaminérgica, GABAérgica, glutamatérgica e, mais recentemente, a endocanabinoide - que tem ganhado destaque por demonstrar um importante componente neuroinflamatório (Müller *et al.*, 2015) - estejam envolvidas no seu desenvolvimento e nas manifestações clínicas. Esse panorama inicial permite introduzir, a seguir, os aspectos clínicos que definem a apresentação da esquizofrenia e norteiam sua abordagem terapêutica.

## 1.1. ASPECTOS CLÍNICOS DA ESQUIZOFRENIA

Clinicamente, a EQZ apresenta um espectro de sintomas que varia em intensidade e em sua combinação entre indivíduos. Esses sintomas podem ser classificados em diferentes tipos: os *sintomas positivos* incluem a desorganização do pensamento, delírios e alucinações; apatia, catatonía e anedonia são *sintomas negativos*; o transtorno ainda pode acompanhar *sintomas psicopatológicos gerais*, como ansiedade, humor deprimido e irritabilidade.

A avaliação clínica desses sintomas é frequentemente realizada por meio da Escala de Síndrome Positiva e Negativa [*Positive and Negative Syndrome Scale*] (PANSS) (Kay; Opler; Fiszbein, 1987), compatível com os critérios do Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais [*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*] (DSM-5; American Psychiatric Association, 2014). A escala é amplamente utilizada e reconhecida em pesquisas clínicas e possui subescalas que avaliam cada tipo de sintoma. A soma dos escores fornece uma medida do quadro clínico global, permitindo comparações longitudinais e entre grupos, bem como avaliar a gravidade e a evolução terapêutica.

## 1.2. FISIOPATOLOGIA DA ESQUIZOFRENIA

A fisiopatologia da EQZ é complexa e envolve interações entre fatores genéticos, ambientais e neurobiológicos, permanecendo parcialmente elucidada mesmo após décadas de investigação. Atualmente, com o avanço e o uso de técnicas de neuroimagem, já se sabe que ocorrem alterações morfológicas, como diferenças na densidade e no volume de áreas encefálicas, em microestruturas e em níveis de conectividade do sistema nervoso (Adamu *et al.*, 2023). Essas alterações, observadas tanto em matéria cinzenta quanto na matéria branca, podem contribuir para a redução na neuroplasticidade e para uma poda sináptica excessiva, embora essas não sejam as únicas alterações existentes (Howes *et al.*, 2023).

As hipóteses que fundamentam a neurobiologia da EQZ sugerem desbalanços em vias de neurotransmissão. A hipótese dopaminérgica é a mais classicamente apontada (Howes; Kapur, 2009), propondo uma disfunção da atividade em vias dopaminérgicas na EQZ, mais especificamente uma hiperatividade na via mesolimbica, que pode se associar a uma possível causa de sintomas positivos, e uma hipoatividade na via mesocortical, indicando uma possível causa dos sintomas negativos (Brisch *et al.*, 2014).

Outra hipótese fortemente relacionada às disfunções neurobiológicas na EQZ refere-se à perda da homeostase do controle excitatório/inibitório do sistema nervoso central (SNC) ocasionada por desbalanços glutamatérgicos e GABAérgicos, neurotransmissores com função excitatória e inibitória (respectivamente) no córtex pré-frontal. Evidências indicam que uma redução na atividade dos receptores de glutamato, especialmente do tipo NMDA, pode comprometer o funcionamento de neurônios inibitórios responsáveis pela liberação de GABA, levando a uma desorganização da atividade cortical (Lewis; Moghaddam, 2006). Essa perda do equilíbrio entre excitação e inibição resultaria em uma atividade neural excessiva e pouco sincronizada, o que justificaria as alterações cognitivas e comportamentais características do transtorno (Egerton *et al.*, 2017).

Além dos desequilíbrios neuroquímicos, estudos recentes indicam que a neuroinflamação e os processos oxidativos são fatores influentes no desenvolvimento da EQZ, principalmente por envolverem disfunções neurais e sinápticas (Müller *et al.*, 2015; Reale; Costantini; Greig, 2021). Estes fatores também estão associados a respostas imunes decorrentes de Padrões Moleculares Associados a Danos [*Damage-Associated Molecular Patterns*] (DAMPs), que podem ativar a micróglia e induzi-la a liberar citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ ) e espécies reativas de oxigênio (EROs) de maneira descoordenada, amplificando o processo inflamatório (Colonna; Butovsky, 2017).

Fatores genéticos, como polimorfismos em genes inflamatórios e antioxidantes, e fatores ambientais, como infecções e estresse, podem favorecer a ativação microglial, promover neuroinflamação crônica (Howes; Mccutcheon, 2017) e aumentar a produção de EROs (Simpson; Oliver, 2020). Portanto, a inflamação e o estresse oxidativo constituem um eixo interdependente, com potencial de interagir com outros sistemas moduladores que podem desempenhar um papel relevante na compreensão da fisiopatologia da EQZ.

Nesse contexto de suscetibilidade e de alterações em vias neuroquímicas e inflamatórias, o sistema endocanabinoide (SEC) aflora como um modulador importante desses processos. O SEC atua no balanço excitatório-inibitório da via glutamatérgica/GABAérgica (Katona; Freund, 2012), no controle da atividade microglial e, consequentemente, da resposta imune e inflamatória (Pertwee, 2005). Estudos constataram alterações no SEC em pacientes esquizofrênicos, sugerindo que essas mudanças possam estar envolvidas.

### **1.2.1. Sistema Endocanabinoide**

O SEC é uma via neuromoduladora importante, envolvida na manutenção da homeostase neuronal e sistêmica, e que participa da regulação do humor, da resposta ao estresse, da cognição, do sono, da memória e de processos inflamatórios (Lu; Mackie, 2021; Katona; Freund, 2012).

O SEC é composto por mediadores químicos, maquinaria enzimática de síntese/degradação e receptores celulares. Os endocanabinoides (eCB) são mediadores lipídicos, como a anandamida (AEA) e 2-araquidonilglicerol (2-AG), produzidos sob demanda em resposta a estímulos neuronais (Rezende *et al.*, 2023). Entre as enzimas envolvidas na degradação dos eCB, destaca-se a amida hidrolase de ácidos graxos [*Fatty Acid Amide Hydrolase*] (FAAH), responsável pela degradação da AEA e pela manutenção de níveis fisiológicos. Os eCB atuam como agonistas endógenos dos receptores canabinoides de dois subtipos, ambos inibitórios. O receptor CB1 está presente em vários tecidos, mas especialmente no SNC e em terminais pré-sinápticos, ajustando o equilíbrio entre excitação e inibição sináptica, sendo mais abundante em neurônios GABAérgicos e glutamatérgicos (Katona; Freund, 2012; Kano *et al.*, 2009). Já o CB2 desempenha papel importante na regulação da resposta imune e inflamatória, apresentando expressão mais acentuada em células do sistema imune e da glia (Pertwee, 2005).

A disponibilidade dos eCB pode ser modulada por fatores genéticos e fatores ambientais podem tornar o SEC vulnerável a contextos inflamatórios e oxidantes (Coelho *et al.*, 2023; Navarrete *et al.*, 2020). Assim, o SEC exerce uma função integradora entre os sistemas neuronais e imunológicos, contribuindo para a plasticidade sináptica, a neuroproteção e a adaptação ao estresse. Curiosamente, essa via de neurotransmissão parece estar envolvida com vários dos componentes neurobiológicos apontados como críticos na fisiopatologia da esquizofrenia, o que aumenta o interesse pela compreensão do seu envolvimento com a EQZ.

#### **1.2.1.1. Alterações do sistema endocanabinoide na esquizofrenia**

Diversas evidências indicam alterações no SEC em indivíduos com EQZ. Estudos clínicos e pós-morte demonstram alterações na expressão de CB1 e CB2, bem como nos

níveis periféricos e centrais de AEA e 2-AG, e na atividade de enzimas envolvidas em sua síntese e degradação, sugerindo envolvimento de mecanismos compensatórios e desequilíbrios em vias neuroquímicas e inflamatórias (Muguruza *et al.*, 2013; Bioque *et al.*, 2013; Leweke *et al.*, 1999). Disfunções no SEC teriam impacto direto no controle inibitório do SNC, reduzindo o papel modulatório sobre a neurotransmissão dopaminérgica e glutamatérgica — sistemas intimamente relacionados à expressão clínica do transtorno. Ainda, polimorfismos em genes que codificam componentes do SEC foram associados a diferenças na neuroinflamação, no comportamento, na sensibilidade ao estresse, no risco de psicose e na resposta terapêutica aos antipsicóticos em diferentes populações (Ishiguro *et al.*, 2010).

Além disso, o SEC parece ser alvo de interações gene-ambiente na EQZ. Estudos indicam que variantes no gene *CNR1*, que codifica o CB1, podem modificar efeitos de fatores ambientais, exposição a traumas na infância e ao uso de *Cannabis sativa L.*, sobre o risco de psicose (Loureiro *et al.*, 2023). Algumas revisões sobre o SEC, transtornos relacionados ao estresse e a psiquiatria descrevem sua sensibilidade a fatores estressores e inflamatórios, bem como mecanismos epigenéticos podem modular a expressão de seus componentes (Coelho *et al.*, 2023; Navarrete *et al.*, 2020).

Dessa forma, levando em conta o papel central do SEC no controle inibitório de circuitos cerebrais e diversos pontos de interseção com a fisiopatologia da EQZ, tem-se como hipótese que polimorfismos genéticos em componentes dessa via de neurotransmissão poderiam estar associados a desfechos clínicos específicos na EQZ, como a resistência ao tratamento medicamentoso.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. OBJETIVO GERAL

Investigar a possível associação entre polimorfismos genéticos em componentes do SEC e o perfil de refratariedade ao tratamento medicamentoso em pacientes com esquizofrenia.

## 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar uma amostra de pacientes com EQZ quanto a aspectos sociodemográficos e clínicos;
- Descrever a ocorrência dos genótipos dos polimorfismos do SEC (*CNR1*, *CNR2* e *F4AH*) na amostra estudada;
- Investigar a associação entre os polimorfismos estudados e o perfil de resistência ao tratamento medicamentoso, inferido pelo uso da clozapina, em pacientes com EQZ.

## 3. METODOLOGIA

### 3.1. APROVAÇÃO ÉTICA

Todos os procedimentos foram realizados após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), tendo o número do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE): 28371320.7.0000.5415 e Parecer nº 6.047.342.

### 3.2. PARTICIPANTES DO ESTUDO E OBTENÇÃO DAS AMOSTRAS

O presente estudo incluiu pacientes diagnosticados com EQZ, conforme os critérios do DSM-5, provenientes do Ambulatório de Transtornos Psicóticos sediado no Hospital de Base da FAMERP. A partir da autorização dos participantes ou de seus responsáveis legais, foram coletados dados sociodemográficos, como idade e sexo, e dados clínicos, como os medicamentos em uso. A severidade dos sintomas foi avaliada por meio da aplicação da escala PANSS, previamente traduzida e validada no Brasil (Higuchi *et al.*, 2014).

Por fim, amostras de sangue periférico foram obtidas por punção venosa e armazenadas em criotubos estéreis de 2,0 mL. Elas foram, então, encaminhadas ao Laboratório de Genética e Biologia Molecular (LGBM) do Câmpus de Três Lagoas da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS/CPTL), onde foram realizadas as próximas etapas da pesquisa.

### 3.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos pacientes com diagnóstico clínico de EQZ ou transtorno esquizoafetivo, confirmado por avaliação psiquiátrica conforme os critérios do DSM-5, e que estivessem em uso regular de medicamentos antipsicóticos para o tratamento psiquiátrico, os que contassem com a presença de um familiar ou responsável legal disponível, colaborativo e capaz de oferecer suporte durante o acompanhamento em regime ambulatorial ou de internação psiquiátrica. No caso de pacientes cronicamente asilados, foi solicitada a presença de um funcionário da instituição, disponível e capacitado, para auxiliar no manejo de eventuais estressores.

Foram excluídos pacientes que apresentassem hipersensibilidade a fármacos utilizados no tratamento da EQZ, quadro de psicose alcoólica ou tóxica, dependência ou abuso atual de substâncias psicoativas, impossibilidade de adesão ou de acompanhamento terapêutico contínuo, ausência de uso regular de antipsicóticos, bem como aqueles com diagnóstico isolado de mania, depressão ou transtorno bipolar.

### 3.4. POLIMORFISMOS INVESTIGADOS

Foram escolhidos polimorfismos genéticos de interesse de acordo com a relevância e o impacto previamente descritos na literatura e com a sua frequência na população [*Minor Allele Frequency*] (MAF).

O polimorfismo 1 (*rs7766029; T>C*) (MAF global: 0,49 e MAF latino: 0,37) localiza-se no gene *CNR1*, situado no cromossomo 6 (6q15; posição 6:88.137.716, GRCh 38.14), que codifica o receptor CB1. Essa variante substitui uma timina (T) por uma citosina (C), sendo classificada como um Polimorfismo de Base Única [*Single Nucleotide Polymorphism*] (SNP) e localizada na região não traduzida 3' (3'-UTR) do éxon 4 do *CNR1* (Loureiro *et al.*, 2023).

Já o polimorfismo 2 (*rs35761398; TT>CC*) (MAF global: 0,39 e MAF latino: indeterminado) localiza-se no gene *CNR2*, no terceiro éxon, que está no cromossomo 1 (1p36.11; posição 1:23.875.429, GRCh 38.14), e codifica o receptor de CB2. Diferentemente do polimorfismo 1, o polimorfismo 2, é uma Variante de Múltiplos Nucleotídeos [*Multiple*

*Nucleotide Variant] (MNV)*, esse tipo de variação envolve duas substituições, uma em sequência da outra: nesse caso são substituídas duas timinas (TT) por duas citocinas (CC), que resulta em uma mutação de troca de sentido (*missense*), em que há a troca de um aminoácido por outro, sendo que o genótipo selvagem codifica uma arginina (R) e o mutado codifica glutamina (Q). Esses aminoácidos possuem naturezas químicas diferentes, já que eles são, respectivamente, apolar e polar, neutro e básico e pequeno e grande (Carrasquer *et al.*, 2010). Essas mudanças podem resultar em alterações ou na perda de função da proteína traduzida.

O polimorfismo 3 (*rs324420; C>T*) (MAF global: 0,26 e MAF latino: 0,33) é um SNP localizado no cromossomo 1 (1p35; posição 1:46.405.089. GRCh 38.14), no terceiro éxon do gene que codifica a enzima FAAH. Essa variante substitui uma citosina (C) por uma adenina (A); o resultado dessa mutação é *missense*, trocando uma prolina (P) por uma tretinoína (T). Esses aminoácidos também possuem propriedades distintas: P é apolar e neutro, enquanto T é polar e levemente ácido (Chaing *et al.*, 2004). Novamente, essa troca de aminoácidos pode resultar na alteração da função da proteína traduzida.

### 3.5. PROCEDIMENTOS LABORATORIAIS

O DNA genômico foi extraído de células nucleadas, a partir de um protocolo de Extração de DNA Genômico por Fenol-Clorofórmio adaptado de *Molecular Cloning: a laboratory manual* (Sambrook; Russel, 2001).

Em seguida, os produtos de extração tiveram sua qualidade e quantidade do material determinadas considerando a razão de absorbância 260:280 nm (*NanoPhotometer®*, IMPLEN, Alemanha) e passaram por um cálculo para diluição e concentração final (20 ng/ $\mu$ L), ideal para a amplificação e genotipagem por Reação em Cadeia da Polimerase Quantitativa (qPCR).

A genotipagem foi realizada utilizando o *GoTaq® qPCR Master Mix* (Promega Corporation, EUA) e sondas *TaqMan™ Assays* (Applied Biosystems™, Thermo Fisher Scientific, EUA) referentes aos polimorfismos investigados. As reações seguiram as especificações dos fabricantes e foram conduzidas no equipamento *QuantStudio 5* (Applied Biosystems™, Thermo Fisher Scientific, EUA).

### 3.6. ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados genotípicos obtidos foram organizados em planilhas eletrônicas, e dicotomizados a partir do uso de Clozapina (CLZ; n=12) ou não (n=83). As análises foram realizadas com o software *IBM SPSS Statistics®*. Para todas as análises adotadas, a significância foi estabelecida para  $p < 0,05$  (bicaudal).

A normalidade das variáveis contínuas foi verificada por meio do teste de Shapiro-Wilk para definir o uso de testes paramétricos ou não paramétricos: as variáveis contínuas com distribuição normal (paramétricas) foram avaliadas pelo teste t de Student (t), enquanto as com distribuição não normal (não paramétricas) foram avaliadas pelo teste de Mann–Whitney (U).

Já em relação às variáveis categóricas, as associações foram analisadas pelo teste de qui-quadrado de Pearson ( $\chi^2$ ) para análise de aderência (amostra total) ou de independência (subgrupos), ou pelo teste exato de Fisher (TEF; quando ao menos uma das células da tabela de contingência 2x2 apresentasse frequência  $\leq 5$ ). Para verificar a influência dos polimorfismos frente ao uso de CLZ, foram utilizados modelos de regressão logística binária ajustados, com resultados representados pela razão de chances [*Odds Ratio*] (OR) e intervalo de confiança de 95% dos dados (IC95%).

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1. CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA

Foram incluídos 95 pacientes com diagnóstico de EQZ, dos quais 64 (67,4%) eram do sexo masculino. Esse predomínio é consistente com estudos epidemiológicos que descrevem maior prevalência do transtorno entre homens (Li; Zhou; Yi, 2022). A idade média foi de 43,6 ( $\pm 1,3$ ) anos, valor compatível com amostras clínicas em fases mais crônicas da doença, geralmente compostas por indivíduos que já passaram por múltiplas tentativas terapêuticas (Tabela 1).

**Tabela 1.** Parâmetros sociodemográficos e clínicos em pacientes com esquizofrenia divididos conforme o uso de clozapina ( $n=95$ ).

Parâmetros avaliados	Amostra total ( $n=95$ )	Análise de aderência (amostra total)	Uso de CLZ		Análise de independência (grupos)
			Não ( $n=83$ )	Sim ( $n=12$ )	
<b>Sexo</b>					
Masculino	<b>64 (67,4%)*</b>	$\chi^2_{(1)} = 11,4, *p = 0,01$	58 (69,9%)	6 (50%)	$\chi^2_{(1)} = 1,88, p = 0,17$
Feminino	31 (32,6%)		25 (30,1%)	6 (50%)	
<b>Idade (anos)</b>	$43,6 \pm 1,3$	-	$43,9 \pm 1,4$	$41,8 \pm 4,7$	$t_{(93)} = 0,49, p = 0,62$
<b>Escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS) para esquizofrenia</b>					
Escala Positiva	$17,6 \pm 0,6$	-	$17,6 \pm 0,6$	$18,2 \pm 1,6$	$U = 496,5, p = 0,98$
Escala Negativa	$26,4 \pm 1,2$	-	$26,0 \pm 1,3$	$29,1 \pm 3,5$	$U = 427,0, p = 0,42$
Escala de Psicopatologia Geral	$44,1 \pm 1,2$	-	$43,4 \pm 1,3$	$48,8 \pm 2,4$	$U = 359,5, p = 0,12$
Total	$88,1 \pm 2,6$	-	$87,0 \pm 2,8$	$96,2 \pm 6,2$	$U = 390,5, p = 0,23$

Valores são expressos como média e erro padrão (*idade e PANSS*) ou como números absolutos e porcentagens, que indicam proporções relativas no mesmo grupo. \* indica uma diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre os grupos avaliados, analisada pelos testes t de Student para amostras independentes (t), pelo teste de Mann-Whitney para amostras independentes (U) ou pelo teste do qui-quadrado de Pearson ( $\chi^2$ ) ou pelo teste exato de Fisher (TEF). Fonte: dados da pesquisa, 2025.

Quanto ao tratamento, apenas 12 pacientes (12,6%) faziam uso de CLZ. Essa porcentagem reduzida acompanha o cenário nacional, em que o fármaco permanece subutilizado apesar de ser considerado padrão ouro para casos refratários (Massuda *et al.*, 2022, Stępnicki; Kondej; Kaczor, 2018). Contudo, isso também pode refletir uma menor representação de casos refratários na amostra analisada, em relação ao padrão epidemiológico geral. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em relação ao sexo dos pacientes que fazem o uso de CLZ (6 mulheres e 6 homens). Isso contrasta com achados de grandes coortes internacionais, nas quais mulheres são significativamente menos propensas a receber prescrição de CLZ, mesmo quando apresentam critérios clínicos compatíveis com refratariedade (Wesley *et al.*, 2021). Também não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os usuários e não usuários de CLZ quanto à idade e aos escores das escalas da PANSS, incluindo a Escala Positiva ( $p = 0,98$ ), a Escala Negativa ( $p =$

0,42), a Escala de Psicopatologia Geral ( $p = 0,12$ ) e a Escala Total ( $p = 0,23$ ). Isso indica que, no momento da avaliação, ambos os grupos apresentavam níveis sintomáticos semelhantes, o que pode refletir o efeito estabilizador da CLZ sobre os sintomas positivos em pacientes refratários (Kane *et al.*, 1988; Siskind *et al.*, 2022; Wagner *et al.*, 2021).

## 4.2. POLIMORFISMOS

### 4.2.1. Polimorfismo 1 (**CNR1**; *rs7766029*; T>C)

Após a genotipagem do polimorfismo 1, 38 pacientes (40%) apresentaram o genótipo de homozigoto selvagem (TT), dos quais apenas 1 (8,3%) fazia o uso de CLZ. O genótipo heterozigoto (CT) foi identificado em 39 pacientes (41,1%), dos quais 3 (25%) estavam em uso de CLZ. Já o genótipo homozigoto mutante (CC) foi observado em 18 pacientes (18,9%), dos quais 8 (44,4%) faziam uso de CLZ (Tabela 2).

Quanto à análise de padrões de herança (Tabela 2), o modelo de recessividade apresentou as maiores diferenças estatisticamente significativas ( $p = 0,0001$ ), com associação entre o genótipo homozigoto mutante e o uso de CLZ.

A regressão logística binomial bruta demonstrou que a presença do genótipo CC (homozigoto mutante), em relação à presença de alelos selvagens (TT ou TC), aumenta em 14,6 vezes a chance de necessidade de uso de CLZ (OR = 14,6;  $p = 0,0001$ ; IC95%: 3,71 - 57,46). Em conjunto, o modelo reforça a hipótese de maior probabilidade de pacientes com o genótipo CC utilizarem CLZ, o que sugere uma possível relação dessa variante com características clínicas associadas à Esquizofrenia Resistente ao Tratamento (ERT) e um quadro clínico mais grave.

**Tabela 2.** Padrões de herança do polimorfismo *rs7766029* avaliados em pacientes com esquizofrenia divididos conforme o uso de clozapina ( $n=95$ ).

Parâmetros avaliados	Amostra total ( $n=95$ )	Análise de aderência (amostra total)	Uso de clozapina	Análise de independência (grupos)
<i>CNR1</i> ( <i>rs7766029</i> ; T>C), codifica o receptor CB1				
<b>Padrão de codominância</b>				
TT	38 (40%)		37 (44,6%)	1 (8,3%)
CT	<b>39 (41,1%)*</b>	$\chi^2_{(2)} = 8,86, *p = 0,01$	36 (43,4%)	3 (25%)
CC	18 (18,9%)		10 (12%)	<b>8 (66,7%)*</b>
<b>Padrão de dominância</b>				
TT	38 (40%)	$\chi^2_{(1)} = 3,80, *p = 0,05$	37 (44,6%)	1 (8,3%)
CC+CT	<b>57 (60%)*</b>		46 (55,4%)	<b>11 (91,7%)*</b>
<b>Padrão de recessividade</b>				
TT+CT	<b>77 (81,1%)*</b>	$\chi^2_{(1)} = 36,6, *p = 0,0001$	73 (88%)	4 (33,3%)
CC	18 (18,9%)		10 (12%)	<b>8 (66,7%)*</b>
<b>Padrão de overdominância</b>				
TT+CC	56 (58,9%)	$\chi^2_{(1)} = 3,04, +p = 0,08$	47 (56,6%)	9 (75%)
CT	39 (41,1%)		36 (43,4%)	3 (25%)
				$p = 0,35$ (TEF)

Valores são expressos como números absolutos e porcentagens, que indicam a proporção relativa dentro do mesmo grupo. \* indica uma diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre os grupos avaliados, analisada pelo teste de qui-quadrado de Pearson ( $\chi^2$ ) ou pelo teste exato de Fisher (TEF). Fonte: dados da pesquisa, 2025.

Conforme descrito no tópico 3.1, essa variante está localizada na região não traduzida 3' (3'-UTR) do exôn 4 do *CNR1*, uma região altamente regulatória. Alterações nessa região podem modificar a estabilidade e a tradução do mRNA, estando fortemente envolvidas na regulação da expressão e da produção desse receptor. Essa alteração na expressão do receptor CB1 poderia justificar o maior risco de psicose (Loureiro *et al.*, 2023).

#### 4.2.2. Polimorfismo 2 (*CNR2*; *rs35761398*; TT>CC)

Os resultados mostraram que 14 pacientes (14,9%) apresentaram o genótipo homozigoto mutante (TT/TT) e nenhum deles fazia o uso de CLZ; 49 pacientes (52,1%) apresentaram o genótipo heterozigoto (TT/CC) e apenas 4 (33,3%) usavam CLZ. Já o homozigoto mutante (CC/CC) foi observado em 31 pacientes (33%), dos quais 8 (26,8%) estavam em uso de CLZ (Tabela 3).

Assim como observado para o primeiro polimorfismo, o modelo de herança que apresentou maior significância estatística foi o de recessividade ( $p = 0,02$ ), indicando que a diferença entre os grupos ocorre principalmente quando o indivíduo possui duas cópias do alelo mutante (CC). Dessa forma, o uso de CLZ apresentou associação com o genótipo homozigoto mutante (CC/CC).

**Tabela 3.** Padrões de herança do polimorfismo *rs35761398* avaliados em pacientes com esquizofrenia divididos conforme o uso de clozapina ( $n=95$ ).

Parâmetros avaliados	Amostra total ( $n=95$ )	Análise de aderência (amostra total)	Uso de clozapina Não ( $n=83$ )	Sim ( $n=12$ )	Análise de independência (grupos)
<i>CNR2</i> ( <i>rs35761398</i> ; TT>CC, variante <i>missense</i> ), codifica o receptor CB2					
<b>Padrão de codominância</b>					
TT/TT	14 (14,9%)		14 (17,1%)	0 (0%)	
CC/TT	<b>49 (52,1%)*</b>	$\chi^2_{(2)} = 19,55, *p = 0,0001$	45 (54,9%)	4 (33,3%)	$\chi^2_{(2)} = 7,71, *p = 0,02$
CC/CC	31 (33%)		23 (28%)	<b>8 (66,7%)*</b>	
<b>Padrão de dominância</b>					
TT/TT	14 (14,9%)	$\chi^2_{(1)} = 46,34, *p = 0,0001$	14 (17,1%)	0 (0%)	
CC/CC+CC/TT	<b>80 (85,1%)*</b>		68 (82,9%)	12 (100%)	$p = 0,20$ (TEF)
<b>Padrão de recessividade</b>					
TT/TT+CC/TT	<b>63 (67%)*</b>	$\chi^2_{(1)} = 10,9, *p = 0,001$	59 (72%)	4 (33,3%)	$*p = 0,02$ (TEF)
CC/CC	31 (33%)		23 (28%)	<b>8 (66,7%)*</b>	
<b>Padrão de overdominância</b>					
TT/TT+CC/TT	45 (47,9%)	$\chi^2_{(1)} = 0,17, p = 0,68$	37 (45,1%)	8 (66,7%)	
CC/TT	49 (52,1%)		45 (54,9%)	4 (33,3%)	$p = 0,20$ (TEF)

Valores são expressos como números absolutos e porcentagens, que indicam a proporção relativa dentro do mesmo grupo. \* indica uma diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre os grupos avaliados, analisada pelo teste de qui-quadrado de Pearson ( $\chi^2$ ) ou pelo teste exato de Fisher (TEF). Fonte: dados da pesquisa, 2025.

A regressão logística binária bruta demonstrou que a homozigose CC/CC apresentou razão de chances aumentada para o uso de CLZ (OR = 5,13;  $p = 0,01$ ; IC95%: 1,41–18,70). Nesse caso, a homozigose mutada (CC/CC), em relação a homozigose selvagem (TT/TT) e a heterozigose (TT/CC), condiciona uma chance aumentada em 5,1 vezes de compor o grupo em uso de CLZ. Em conjunto, esses achados indicam uma maior possibilidade de pacientes com o genótipo CC/CC terem de fazer o uso do fármaco CLZ, o que sugere uma possível relação dessa variante com características clínicas associadas à ERT e um quadro clínico mais grave.

Relembrando o que foi detalhado no tópico 3.1, essa segunda variante se localiza no exón 4 do *CNR2*. Alterações *missense* mudam o aminoácido (AA), e nesse caso, o AA modificado possui propriedades químicas bem diferentes do original, o que levaria a uma mudança direta na estrutura e função do receptor CB2. Nesse caso, essa alteração se localiza na porção intracelular, e pode influenciar na sinalização celular (Carrasquer *et al.*, 2010) e resposta inflamatória, tendo em vista que esse receptor está presente em células do sistema imune, incluindo a micróglia. Isso significa que esse polimorfismo pode estar envolvido em alterações na resposta imune e em vias inflamatórias moduladas pelo SEC, sendo plausível a relação dessa variante com mecanismos ligados à neuroinflamação na EQZ (Morcuende *et al.*, 2022).

#### **4.2.3. Polimorfismo 3 (*FAAH*; rs324420; C>A)**

Para esse terceiro polimorfismo, 44 pacientes (46,3%) apresentaram o genótipo homozigoto selvagem (CC), dos quais 6 pacientes (50%) estavam usando CLZ; 43 pacientes (45,3%) são heterozigotos (CA) para a mutação, e desses apenas 4 (33,3%) faziam o uso de CLZ; já para o genótipo homozigoto mutante (AA) foi associado a 8 pacientes, e deles 2 (16,7%) utilizavam CLZ (Tabela 4).

Diferentemente dos polimorfismos anteriores, este não apresentou associação estatisticamente significativa com o uso de CLZ em nenhum dos modelos de herança, por isso, a regressão logística binária não foi aplicada a esse marcador.

**Tabela 4.** Padrões de herança do polimorfismo *rs324420* avaliados em pacientes com esquizofrenia divididos conforme o uso de clozapina ( $n=95$ ).

Parâmetros avaliados	Amostra total ( $n=95$ )	Análise de aderência (amostra total)	Uso de clozapina	Análise de independência (grupos)
			Não (n=83)	Sim (n=12)
<b><i>FAAH</i> (rs324420; C&gt;A, variante <i>missense</i>), codifica a enzima FAAH</b>				
<b>Padrão de codominância</b>				
CC	44 (46,3%)*		38 (45,8%)	6 (50%)
AC	43 (45,3%)*	$\chi^2_{(2)} = 26,54, *p = 0,0001$	21 (47%)	4 (33,3%)
AA	8 (8,4%)		6 (7,2%)	2 (16,7%)
<b>Padrão de dominância</b>				
CC	44 (46,3%)	$\chi^2_{(1)} = 0,51, p = 0,47$	38 (45,8%)	6 (50%)
AA+AC	51 (53,7%)		45 (54,2%)	6 (50%)
<b>Padrão de recessividade</b>				
CC+AC	87 (91,6%)*	$\chi^2_{(1)} = 65,69, *p = 0,0001$	77 (92,8%)	10 (83,3%)
AA	8 (8,4%)		6 (7,2%)	2 (16,7%)
<b>Padrão de overdominância</b>				
CC+AA	52 (54,7%)	$\chi^2_{(1)} = 0,85, p = 0,35$	44 (53%)	8 (66,7%)
AC	43 (45,3%)		39 (47%)	4 (33,3%)

Valores são expressos como números absolutos e porcentagens, que indicam a proporção relativa dentro do mesmo grupo. \* indica uma diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre os grupos avaliados, analisada pelo teste de qui-quadrado de Pearson ( $\chi^2$ ) ou pelo teste exato de Fisher (TEF). Fonte: dados da pesquisa, 2025.

Esse polimorfismo está localizado no exôn 3 do gene *FAAH*; esse gene codifica uma enzima de mesmo nome. Essa enzima é responsável por degradar amidas de ácidos graxos, inativando e degradando esses compostos, especialmente a anandamida (AEA), um dos principais sinalizadores do SEC. Essa variante também produz uma mutação *missense*, que substitui um aminoácido por outro com propriedades químicas diferentes, potencialmente alterando a estabilidade da proteína e reduzindo sua atividade enzimática. Alterações na degradação da AEA podem comprometer a sinalização endocanabinoide (Chaing *et al.*, 2004). Porém, no presente estudo, essa variação não se associou ao uso de CLZ.

#### 4.2.4. Modelo ajustado (interação *CNR1* x *CNR2*)

Como houve associações entre os polimorfismos em *CNR1* e *CNR2* avaliados neste

trabalho, foi realizada uma análise por regressão logística, resultando em um modelo ajustado de interação entre as mutações. Nesse caso, o polimorfismo em *CNR1* manteve-se relevante, com a presença do alelo mutante em homozigose (CC) aumentando a chance de necessidade de uso de CLZ em 11 vezes, em relação à presença de alelos selvagens (TT ou CT) (OR = 11,5;  $p = 0,001$ ; IC95%: 2,81 - 47,39). Contudo, o impacto do *CNR2* perdeu força no modelo ajustado, havendo apenas uma tendência de aumento da chance de necessidade de uso de CLZ, 3,5 vezes maior, em homozigotos mutantes (CC/CC), em relação à presença de alelos selvagens (TT/TT ou CC/TT) (OR = 3,55;  $p = 0,08$ ; IC95%: 0,85 - 14,77).

## 5. CONCLUSÕES

O presente trabalho buscou investigar a possível associação entre polimorfismos do SEC e o uso de CLZ em pacientes com EQZ. Entre os polimorfismos, apenas o *rs35761398*, do gene *CNR1*, apresentou uma associação consistente com o uso de CLZ, enquanto o *rs35761398*, do gene *CNR2*, apresentou um padrão de efeito, e o *rs3244420* do gene *FAAH*, não demonstrou relação significativa. Esses achados sugerem que variantes em regiões regulatórias do gene, no caso do *CNR1*, podem influenciar a trajetória terapêutica de pacientes com EQZ. Embora o polimorfismo em *CNR2* esteja associado ao desfecho analisado, seu impacto parece menor.

As principais limitações do estudo incluem o número reduzido de pacientes que faziam o uso de CLZ, o que pode ter limitado a detecção de associações mais sutis, inclusive aquelas observadas em *CNR2*. Além disso, a ausência de análises funcionais impede uma compreensão mais completa do impacto biológico causado pelos polimorfismos, pois não há descrição na literatura dessas variantes. Assim, estudos futuros com amostras maiores, análises de expressão gênica e investigações funcionais são necessários para aprofundar a compreensão dos mecanismos e dos marcadores moleculares do SEC na EQZ, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais personalizadas. Pois, identificar biomarcadores genéticos de maior suscetibilidade à refratariedade pode auxiliar na escolha precoce de CLZ e em um manejo farmacológico mais assertivo, reduzindo internações, prejuízos clínicos e aos pacientes.

## 6. REFERÊNCIAS

- ADAMU, M. J. *et al.* Unraveling the pathophysiology of schizophrenia: insights from structural magnetic resonance imaging studies. **Frontiers in Psychiatry**, Lausanne, v. 14, p. 1188603, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1188603>. Acesso em: 24 set. 2025.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5.** 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. Disponível em: <https://membros.analysispsicologia.com.br/wp-content/uploads/2024/06/DSM-V.pdf>. Acesso em: 22 set. 2025.
- BARBOSA, W. B. *et al.* Costs in the Treatment of Schizophrenia in Adults Receiving Atypical Antipsychotics: An 11-Year Cohort in Brazil. **Applied Health Economics and Health Policy**, v. 16, n. 5, p. 697–709, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40258-018-0408-4>. Acesso em: 05 set. 2025.
- BIOQUE, M. *et al.* Dysregulated peripheral endocannabinoid system signaling is associated with cognitive deficits in first-episode psychosis. **Journal of Psychiatric Research**, v. 75, p. 14–21, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.01.002>. Acesso em: 17 out. 2025.
- BRASIL, GOVERNO FEDERAL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Dia Nacional da Pessoa com Esquizofrenia: cercada de tabus, doença tem tratamento no SUS.** Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021/maio/dia-nacional-da-pessoa-com-esquizofrenia-cercada-de-tabus-doenca-tem-tratamento-no-sus>. Acesso em: 20 ago. 2025.
- BRISCH, R. *et al.* The role of dopamine in schizophrenia: old fashioned, but still in vogue. **Frontiers in Psychiatry**, Lausanne, v. 5, p. 47, 2014. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00047>. Acesso em: 31 set. 2025.
- CARRASQUER, A. *et al.* Functional consequences of nonsynonymous single nucleotide polymorphisms in the cannabinoid CB2 receptor. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 20, n. 3, p. 157–166, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283367c6b>. Acesso em: 16 out. 2025.
- CARTERI, R. *et al.* A closer look at the epidemiology of schizophrenia and common mental disorders in Brazil. **Dementia & Neuropsychologia**, São Paulo, v. 14, n. 3, p. 283–289, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-030009>. Acesso em: 08 set. 2025.
- CHIANG, K. P. *et al.* Reduced cellular expression and activity of the P129T mutant of human fatty acid amide hydrolase. **Human Molecular Genetics**, v. 13, n. 18, p. 2113–2119, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh216>. Acesso em: 16 out. 2025.
- COELHO, A. A. *et al.* Endocannabinoid signaling and epigenetics modifications in the neurobiology of stress-related disorders. **Neuronal Signal**, v. 7, n. 2, p. NS20220034, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1042/NS20220034>. Acesso em: 21 out. 2025.
- COLONNA, M.; BUTOVSKY, O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration. **Annual Review of Immunology**, Palo Alto, v. 35, p. 441–468, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-051116-052358>. Acesso em: 08 out. 2025.
- EGERTON, A. *et al.* Neuroimaging studies of GABA in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. **Translational Psychiatry**, London, v. 7, n. 6, e1147, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/tp.2017.124>. Acesso em: 04 out. 2025.
- HIGUCHI, C. H. *et al.* Factor structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in Brazil: convergent validation of the Brazilian version. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 36, n. 4, p. 336–339, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-1330>. 09 out. 2025.

HOWES, O. D.; KAPUR, S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III – the final common pathway. **Schizophrenia Bulletin**, Oxford, v. 35, n. 3, p. 549–562, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006>. Acesso em: 29 set. 2025.

HOWES, O.; McCUTCHEON, R. Inflammation and the neural diathesis-stress hypothesis of schizophrenia: a reconceptualization. **Translational Psychiatry**, v. 7, e1024, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/tp.2016.278>. Acesso em: 10 out. 2025.

HOWES, O. D. *et al.* Neuroimaging in schizophrenia: an overview of findings and their implications for synaptic changes. **Neuropsychopharmacology**, London, v. 48, p. 151–167, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01426-x>. Acesso em: 27 set. 2025.

ISHIGURO, H. *et al.* Brain cannabinoid CB<sub>2</sub> receptor in schizophrenia. **Biological Psychiatry**, v. 67, n. 10, p. 974–982, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.024>. Acesso em: 19 out. 2025.

KANE, J. *et al.* Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. **Archives of General Psychiatry**, v. 45, n. 9, p. 789–796, 1988. DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>. Acesso em: 30 out. 2025.

KANO, M. *et al.* Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. **Physiological Reviews**, v. 89, n. 1, p. 309–380, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2008>. Acesso em: 14 out. 2025.

KATONA, I.; FREUND, T. F. Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. **Annual Review of Neuroscience**, v. 35, p. 529–558, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150420>. Acesso em: 13 out. 2025.

KAY, S. R.; FISZBEIN, A.; OPLER, L. A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin**, Oxford, v. 13, n. 2, p. 261–276, 1987. DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>. Acesso em: 20 set. 2025.

KEEPERS, G. A. *et al.* The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. **American Journal of Psychiatry**, v. 177, n. 9, p. 868–872, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.177901>. Acesso em: 13 set. 2025.

LEWEKE, F. M. *et al.* Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. **NeuroReport**, v. 10, n. 8, p. 1665–1669, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1097/00001756-199906030-00008>. Acesso em: 18 out. 2025.

LEWIS, D. A.; MOGHADDAM, B. Cognitive dysfunction in schizophrenia: convergence of gamma-aminobutyric acid and glutamate alterations. **Archives of Neurology**, Chicago, v. 63, n. 10, p. 1372–1376, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1001/archneur.63.10.1372>. Acesso em: 02 out. 2025.

LI, X.; ZHOU, W.; YI, Z. A glimpse of gender differences in schizophrenia. **General Psychiatry**, v. 35, n. 4, e100823, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1136/gpsych-2022-100823>. Acesso em: 26 out. 2025.

LOUREIRO, C. M. *et al.* Lifetime cannabis use and childhood trauma increase risk of psychosis in carriers of CNR1 genetic variants. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 45, n. 3, p. 226–235, 2023. DOI: <https://doi.org/10.47626/1516-4446-2022-2882>. Acesso em: 20 out. 2025.

LU, H.-C.; MACKIE, K. Review of the endocannabinoid system. **Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, v. 6, n. 6, p. 607–615, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.07.016>. 05 nov. 2025.

MASDRAKIS, V. G.; BALDWIN, D. S. Prevention of suicide by clozapine in mental disorders: systematic review. **European Neuropsychopharmacology**, Amsterdam, v. 69, p. 4–23, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.12.011>. Acesso em: 15 set. 2025.

- MASSUDA, R. *et al.* Clozapine prescription trends in Brazil in the last decade. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 44, n. 6, p. 635–638, 2022. DOI: <https://doi.org/10.47626/1516-4446-2022-2572>. Acesso em: 27 out. 2025.
- MORCUENDE, A. *et al.* Immunomodulatory Role of CB2 Receptors in Emotional and Cognitive Disorders. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.866052>. Acesso em: 03 nov. 2025.
- MÜLLER, N. *et al.* The role of inflammation in schizophrenia. **Frontiers in Neuroscience**, Lausanne, v. 9, n. 372, 2015. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00372>. Acesso em: 18 set. 2025.
- MUGURUZA, C. *et al.* Quantification of endocannabinoids in postmortem brain of schizophrenic subjects. **Schizophrenia Research**, v. 148, n. 1–3, p. 145–150, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.06.013>. Acesso em: 16 out. 2025.
- NAVARRETE, F. *et al.* Endocannabinoid System Components as Potential Biomarkers in Psychiatry. **Frontiers in Psychiatry**, v. 11, p. 315, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00315>. Acesso em: 22 out. 2025.
- OLIVEIRA, R. M.; FACINA, P. C. B. R.; SIQUEIRA JÚNIOR, A. C. A realidade do viver com esquizofrenia. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 65, n. 2, p. 309–316, abr. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-71672012000200017>. Acesso em: 03 set. 2025.
- PERTWEE, R. G. Pharmacological actions of cannabinoids. In: PERTWEE, R. G. **Handbook of Experimental Pharmacology**, Berlin, Heidelberg: Springer, 2005 v. 168, p. 1–51, 2005. DOI: [https://doi.org/10.1007/3-540-26573-2\\_1](https://doi.org/10.1007/3-540-26573-2_1). Acesso em: 15 out. 2025.
- POTKIN, S. G. *et al.* The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. **NPJ Schizophrenia**, London, v. 6, n. 1, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41537-019-0090-z>. Acesso em: 10 set. 2025.
- REALE, M.; COSTANTINI, E.; GREIG, N. H. Cytokine imbalance in schizophrenia: from research to clinic – potential implications for treatment. **Frontiers in Psychiatry**, Lausanne, v. 12, p. 536257, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.536257>. Acesso em: 06 out. 2025.
- REZENDE, B. *et al.* Endocannabinoid system: chemical characteristics and biological activity. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 2, p. 148, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph16020148>. Acesso em: 12 out. 2025.
- SAMBROOK, J.; RUSSEL, D. **Molecular cloning: a laboratory manual**. 1st ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001. Disponível em: <https://legado.moodle.ufsc.br/mod/resource/view.php?id=803478&forceview=1>. Acesso em: 25 out. 2025.
- SIMPSON, D. S. A.; OLIVER, P. L. ROS generation in microglia: understanding oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease. **Antioxidants**, v. 9, n. 8, p. 743, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9080743>. Acesso em: 11 out. 2025.
- SISKIND, D. *et al.* Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts. **The British Journal of Psychiatry**, v. 220, n. 3, p. 115–120, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.2021.61>. Acesso em: 01 nov. 2025.
- STĘPNICKI, P.; KONDEJ, M.; KACZOR, A. A. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. **Molecules**, v. 23, n. 8, p. 2087, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23082087>. Acesso em: 28 out. 2025.
- WAGNER, E. *et al.* Efficacy and safety of clozapine in psychotic disorders: a systematic quantitative meta-review. **Translational Psychiatry**, v. 11, n. 1, p. 487, 2021. DOI:

<https://doi.org/10.1038/s41398-021-01613-2>. Acesso em: 02 nov. 2025.

WESLEY, E. W. *et al.* Gender disparities in clozapine prescription in a cohort of treatment-resistant schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 232, p. 68–76, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.05.006>. Acesso em: 29 out. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Schizophrenia**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>. Acesso em: 22 ago. 2025.