

ALEXANDRE MENDONÇA MELLA

ESQUIZOFRENIA EM COMORBIDADE COM TOC
uma revisão narrativa

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do curso de Graduação em
Medicina.**

Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2024

ALEXANDRE MENDONÇA MELLA

ESQUIZOFRENIA EM COMORBIDADE COM TOC
uma revisão narrativa

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do curso de Graduação em
Medicina.**

Presidente do Colegiado: Prof Dr. Edevard José de Araujo

Professor Orientador: Prof. Dr. Antonio Reis de Sá Junior

Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2024

Mella, Alexandre Mendonça

Esquizofrenia em comorbidade com TOC : uma revisão narrativa / Alexandre Mendonça Mella ; orientador, Antonio Reis de Sá Junior, 2024.

31 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Medicina, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Medicina. 2. Esquizofrenia. 3. TOC. 4. Comorbidade. I. Sá Junior, Antonio Reis de. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Medicina. III. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico esta obra à minha mãe Silvia e à minha irmã Gabriela, que desde sempre foram infinitas e incondicionais fontes de amor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço às minhas amigas Luana e Laura por terem lutado ao meu lado na realização desse trabalho e por terem sido grandes incentivadoras, assim como terem me proporcionado o escape que precisei nos momentos de maior ansiedade.

Agradeço a meu orientador Antonio pelo empréstimo de seu conhecimento e experiência.

Agradeço ao Lucas, secretário da coordenação do curso, pela ajuda com as burocracias envolvidas no processo de apresentação do trabalho.

Agradeço também aos membros da banca pela apreciação do trabalho.

RESUMO

Esquizofrenia e transtorno obsessivo-compulsivo frequentemente coexistem em pacientes, o que complica o diagnóstico e manejo clínico. Esta revisão analisa as interações entre essas condições, abordando características clínicas e fisiopatológicas, os efeitos dos antipsicóticos e as implicações terapêuticas na comorbidade. Estudos demonstram que a neuroanatomia e neurotransmissão dopaminérgica e serotoninérgica são centrais na patogênese de ambos os transtornos. Antipsicóticos atípicos, devido ao bloqueio de receptores D2 e 5-HT2, apresentam papel duplo: ajudam no manejo dos sintomas psicóticos, mas podem induzir ou exacerbar sintomas obsessivo-compulsivos. Os inibidores de recaptação de serotonina demonstram eficácia no tratamento de sintomas obsessivo-compulsivos e, quando usados adjuntamente aos antipsicóticos atípicos, melhoram os sintomas em muitos pacientes. Contudo, ajustes de dosagem de antipsicóticos são necessários para equilibrar o efeito entre as vias dopaminérgica e serotoninérgica, reduzindo o risco de exacerbação dos sintomas obsessivo-compulsivos. O manejo apropriado dessas interações é essencial para otimizar a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: esquizofrenia, transtorno obsessivo-compulsivo, comorbidade

ABSTRACT

Schizophrenia and obsessive-compulsive disorder frequently co-occur, complicating diagnosis and treatment. This review explores the clinical and pathophysiological intersections of these disorders, focusing on the impact of antipsychotic treatments and the therapeutic implications in comorbidity management. Research shows that both dopaminergic and serotonergic systems are central to the pathogenesis of schizophrenia and obsessive-compulsive disorder. Atypical antipsychotics, due to their D2 and 5-HT2 receptor blockade, have a dual role: they manage psychotic symptoms but can induce or worsen obsessive-compulsive symptoms. Serotonin reuptake inhibitors show effectiveness in treating obsessive-compulsive symptoms and, when combined with atypical antipsychotics, improve symptoms for many patients. However, antipsychotic dose adjustments are critical to balancing the dopaminergic and serotonergic pathways, reducing the risk of obsessive-compulsive symptoms exacerbation. Proper management of these interactions is essential for optimising patients' quality of life.

Keywords: schizophrenia, obsessive-compulsive disorder, comorbidity

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

5-HT: 5-hidroxitriptamina (ou serotonina)

5-HT1A: receptor de serotonina tipo 1A

5-HT2: receptor de serotonina tipo 2

A5-HIA: ácido 5-hidroxiindolacético

APA: antipsicótico atípico

APT: antipsicótico típico

D2: receptor de dopamina tipo 2

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

IRS: inibidor da recaptação de serotonina

SOC: sintoma obsessivo-compulsivo

TOC: transtorno obsessivo-compulsivo

SUMÁRIO

RESUMO.....	iv
ABSTRACT.....	v
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	vi
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVO.....	4
3 METODOLOGIA.....	4
4 NEUROTRANSMISSÃO E NEUROANATOMIA NA FISIOPATOLOGIA DOS TRANSTORNOS.....	6
5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	12
6 EFEITOS EXTRAPIRAMIDAIIS NO USO DE ANTIPSICÓTICOS.....	15
7 MECANISMOS NEUROTRANSMISSORES EM SINTOMAS NEGATIVOS... 	16
8 ANTIPSICÓTICOS INDUZINDO OU AGRAVANDO SOC's.....	17
9 CONCLUSÃO.....	19
REFERÊNCIAS.....	21
NORMAS ADOTADAS.....	23

1. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico complexo e multifatorial, resultante de uma interação intrincada entre fatores psicossociais, genéticos e biológicos. Esse transtorno se manifesta de maneira bastante heterogênea, com sintomas que variam amplamente entre os pacientes, o que dificulta seu diagnóstico e manejo. A fase inicial da doença, conhecida como fase pré-mórbida, pode ser marcada por alterações sutis no comportamento e na personalidade, muitas vezes passando despercebidas por familiares e profissionais de saúde. Nessa etapa, é comum que o indivíduo apresente traços de personalidade esquizoide ou esquizotípica, caracterizados por isolamento social, pensamento excêntrico ou comportamentos atípicos, os quais podem ser precursores dos sintomas mais graves da esquizofrenia. (1)

Quando a doença entra em sua fase ativa, os pacientes frequentemente manifestam sintomas chamados de “positivos” ou “produtivos”, que são mais evidentes e típicos de episódios agudos. Entre esses sintomas estão os delírios, que envolvem distorções profundas do conteúdo do pensamento. Essas crenças falsas e inabaláveis, resistentes à lógica e ao convencimento, podem ter diversas temáticas, incluindo delírios persecutórios (em que o paciente acredita estar sendo perseguido), delírios de grandeza (sensação de poder ou importância extraordinária), autorreferência (interpretação de que eventos casuais têm significado pessoal), e delírios somáticos ou religiosos. Outro sintoma positivo predominante são as alucinações, especialmente as auditivas, em que o paciente ouve vozes inexistentes, frequentemente de conteúdo negativo ou crítico. (1)

Os sintomas “negativos”, por outro lado, estão associados à diminuição ou perda de funções normais, como o embotamento afetivo (incapacidade de expressar emoções de forma adequada), a alogia (pobreza de fala), avolia (perda da motivação), e a anedonia (incapacidade de sentir prazer). Esses sintomas, embora menos dramáticos que os positivos, são altamente incapacitantes, contribuindo significativamente para o isolamento social e a perda de funcionalidade dos pacientes. Além disso, as alterações cognitivas e afetivas, como dificuldades de memória e atenção, bem como a depressão, podem agravar o quadro clínico e complicar o tratamento. (1)

O diagnóstico da esquizofrenia é fundamentalmente clínico, baseado na identificação cuidadosa dessa gama de sintomas. Entretanto, a variabilidade na apresentação e a sobreposição de sintomas com outros transtornos psiquiátricos tornam o diagnóstico um desafio. Uma vez estabelecido o diagnóstico, o prognóstico é, em geral, reservado, com baixas taxas de remissão completa. A esquizofrenia tende a ser uma condição crônica, que acompanha o paciente ao longo de toda a vida, afetando de forma significativa sua capacidade de funcionamento no trabalho, nos estudos e nas relações sociais. (1)

O tratamento da esquizofrenia envolve uma abordagem combinada, que inclui intervenções psicoterapêuticas e psicofarmacológicas. A psicoterapia, embora importante para auxiliar o paciente na adaptação e na gestão da doença, tem um impacto limitado na modificação do curso natural da esquizofrenia. Os medicamentos antipsicóticos, por sua vez, representam a base do tratamento, sendo classificados em dois grandes grupos: os antipsicóticos de primeira geração (típicos) e os de segunda geração (atípicos). Esses fármacos são eficazes na redução dos sintomas positivos, mas não são isentos de efeitos adversos, entre os quais se destacam os sintomas extrapiramidais, que podem incluir tremores, rigidez muscular e movimentos involuntários, semelhantes aos observados no mal de Parkinson. (1)

A esquizofrenia geralmente surge no final da adolescência ou no início da vida adulta, com um pico de incidência na quarta década de vida. Atinge aproximadamente 1% da população mundial, sem predomínio significativo entre homens ou mulheres. No entanto, estudos recentes sugerem que sua prevalência tem aumentado, com estimativas indicando um crescimento de até 60% nos últimos 60 anos. Apesar de sua baixa prevalência em comparação com outros transtornos psiquiátricos, a esquizofrenia ocupa o 12º lugar entre as doenças mais incapacitantes, de acordo com o Global Burden of Disease de 2016, o que ressalta a magnitude de seu impacto na qualidade de vida dos pacientes e suas famílias. (2)

Já o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é um transtorno psiquiátrico caracterizado pela presença de obsessões e/ou compulsões, podendo se apresentar da forma mais clássica com obsessões e compulsões simultaneamente, mas também com obsessões ou compulsões separadamente. (3)

Obsessões podem ser descritas como pensamentos intrusivos e indesejados, na maioria dos casos egodistônicas, ditas não concordantes com o pensamento próprio do indivíduo, porém existe ainda a possibilidade da ocorrência de obsessões egossintônicas, com caráter

delirante, principalmente em pacientes com crítica não preservada, que acabam por acreditar nas suas obsessões. Compulsões, por sua vez, são atitudes repetitivas tomadas em direção a amenizar o sofrimento. (4)

Manifestações obsessivas mais comuns são preocupações com contaminação, somáticas, agressivas, de autoextermínio ou referentes a crimes. Enquanto as compulsões manifestam-se mais comumente como excessos de limpeza, contagem, simetria, colecionamento ou outros rituais e superstições. Outros sintomas ainda podem incluir conflitos com familiares, prejuízos de funcionamento, isolamento, vergonha, medo, perfeccionismo, lentidão, ruminação, indecisão, ansiedade, solidão e ideação suicida. Os sintomas podem ser tão severos a ponto da Organização Mundial de Saúde considerar o transtorno como 10º maior causador de incapacidade no mundo. (3)

O TOC afeta cerca de 2 a 3% da população global, sendo particularmente prevalente entre jovens e adolescentes, com início dos sintomas, muitas vezes, já na infância. Além disso, estima-se que até 30% da população geral experiencie sintomas obsessivo-compulsivos (SOCs) em algum momento da vida, ainda que não preencham critérios suficientes para o diagnóstico de TOC. (5)

O diagnóstico diferencial do TOC inclui outras condições psiquiátricas, como transtornos de ansiedade, depressão, tricotilomania (compulsão por arrancar os cabelos), tiques e até transtornos psicóticos. O tratamento inclui a terapia cognitivo-comportamental, com ênfase em estratégias como a exposição e prevenção de resposta, e o uso de inibidores de recaptação de serotonina (IRSs), que são o tratamento farmacológico de primeira linha. (5)

Os dois transtornos podem, ainda, se apresentar em comorbidade, compartilhando características clínicas, demográficas e fisiopatológicas, com alta ocorrência da díade, por vezes chamada de transtorno esquizo-obsessivo, sendo o diagnóstico prévio de TOC considerado fator de risco para desenvolvimento de esquizofrenia. (6)

A interface de diagnóstico entre TOC e esquizofrenia se apresenta como uma dificuldade, em especial devido à tênue diferença entre delírios e obsessões. Segundo definições da quarta edição do Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), a crítica seria suficiente para essa separação, uma vez que os delírios eram pensamentos considerados verdadeiros pelo paciente (egossintônicos), enquanto obsessões eram pensamentos interruptores do pensamento normal (egodistônicos). Hoje, porém, a quinta

edição do DSM traz uma definição mais ampla para as obsessões, permitindo níveis de crítica variáveis, questionando a validade da crítica como critério na diferenciação. (6)

Diante da complexidade desses transtornos, torna-se essencial a constante revisão da literatura científica para aprimorar o diagnóstico, o manejo e o entendimento das implicações dessas condições, a fim de proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes.

2. OBJETIVO

Este trabalho tem por intenção reunir as informações mais relevantes acerca do assunto da comorbidade entre esquizofrenia e TOC assim como dos transtornos independentemente, de forma a fornecer detalhadamente a maior quantidade de conhecimento acerca de fisiopatologia, aspectos clínicos e peculiaridades no tratamento.

3. METODOLOGIA

3.1 Tipo de estudo

Este trabalho constitui uma revisão narrativa da literatura, cujo objetivo principal é examinar os aspectos gerais da comorbidade entre esquizofrenia e TOC. A revisão foi desenhada para explorar a fisiopatologia, a prevalência, as características clínicas e as opções de tratamento dessa condição clínica complexa. Ao escolher o formato de revisão narrativa, optou-se por uma abordagem que permite maior flexibilidade na inclusão de estudos com diferentes desenhos metodológicos e enfoques, o que possibilita uma visão abrangente sobre o tema. Este tipo de revisão oferece uma análise interpretativa dos dados disponíveis, sem se restringir a critérios rígidos de seleção, como em revisões sistemáticas, mas, em contrapartida, promove um maior aprofundamento na discussão qualitativa dos achados. Assim, a revisão narrativa permite uma abordagem mais detalhada e exploratória, especialmente útil em temas onde os estudos podem ser metodologicamente heterogêneos, como é o caso da interface entre esquizofrenia e TOC.

3.2 Estratégia de busca

Para garantir que a revisão abarcasse as evidências mais relevantes e atualizadas sobre o tema, foi realizada uma busca abrangente em diversas bases de dados acadêmicas de grande relevância, incluindo PubMed, PsycInfo, Web of Science e Google Scholar. A seleção dessas bases de dados visou garantir a inclusão de literatura com forte base científica, contemplando artigos nas áreas de psiquiatria, psicologia e neurociências. A pesquisa foi limitada a artigos publicados até março de 2024, com foco em estudos que discutam a comorbidade entre esquizofrenia e TOC. Para otimizar os resultados e abranger uma gama ampla de estudos, foram utilizados descritores específicos e termos de busca variados, tais como: “esquizofrenia”, “transtorno obsessivo-compulsivo”, “comorbidade”, “sintomas obsessivo-compulsivos”, “fisiopatologia” e “epidemiologia” e “tratamento”. Esses termos foram combinados de forma estratégica para maximizar a recuperação de artigos que abordassem os diferentes aspectos do tema, incluindo dados sobre prevalência, aspectos fisiopatológicos, características clínicas e estratégias terapêuticas.

3.3 Seleção dos estudos

A seleção dos estudos seguiu um processo estruturado. Inicialmente, foram analisados os títulos e resumos dos artigos identificados nas bases de dados, com o intuito de filtrar aqueles que apresentassem maior relevância para o objetivo do estudo. Os artigos considerados potencialmente relevantes foram então submetidos a uma leitura completa do texto, a fim de confirmar a sua elegibilidade de acordo com os critérios previamente estabelecidos. Esses critérios incluíram: estudos que abordassem explicitamente a comorbidade entre esquizofrenia e TOC, investigações que relatam dados sobre os aspectos neurobiológicos na fisiopatologia, a prevalência da condição ou que discutam aspectos relacionados ao diagnóstico diferencial e ao tratamento dos SOC's em pacientes esquizofrênicos. A inclusão de estudos variou entre ensaios clínicos, revisões anteriores e pesquisas observacionais, possibilitando uma análise diversificada.

A extração dos dados dos estudos selecionados foi realizada de maneira padronizada, a fim de garantir a consistência das informações coletadas. Esses dados foram, posteriormente, organizados e sintetizados de forma narrativa, permitindo identificar padrões, tendências e temas recorrentes na literatura. A síntese foi estruturada em torno dos principais eixos de interesse da pesquisa, incluindo: fisiopatologia e características clínicas da comorbidade,

manejo clínico com o uso de antipsicóticos atípicos (APAs), e estratégias terapêuticas voltadas para o controle dos efeitos colaterais.

3.4 Limitações

Como toda revisão narrativa, este estudo possui algumas limitações inerentes a esse tipo de metodologia. Primeiramente, há a possibilidade de viés de publicação, visto que estudos com resultados mais positivos tendem a ser publicados com maior frequência, o que pode resultar em uma visão potencialmente enviesada dos dados disponíveis. Além disso, a revisão foi conduzida em um número limitado de bases de dados, o que pode significar que alguns estudos relevantes publicados em outras fontes não foram incluídos. Outro aspecto a ser considerado é a inclusão de artigos de longa data de publicação, o que, embora enriqueça a perspectiva histórica sobre o tema, pode incluir dados que não refletem as abordagens mais atuais. Adicionalmente, a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos - seja na forma como coletam e analisam dados, seja no contexto em que foram conduzidos - pode limitar a generalização dos achados para diferentes populações e contextos clínicos. Isso ressalta a necessidade de cautela ao interpretar os resultados desta revisão e a importância de novos estudos que explorem a comorbidade entre esquizofrenia e TOC de maneira mais padronizada e controlada.

4. NEUROTRANSMISSÃO E NEUROANATOMIA NA FISIOPATOLOGIA DOS TRANSTORNOS

A fisiopatologia do TOC está amplamente relacionada à disfunção do sistema serotoninérgico, com a deficiência na atividade da serotonina, ou 5-hidroxitriptamina (5-HT), sendo um dos principais mecanismos implicados no desenvolvimento do transtorno. Isso é corroborado pela eficácia observada no uso de IRSs seletivos e antidepressivos tricíclicos como a clomipramina no tratamento de pacientes com TOC, demonstrando uma relação direta entre a modulação da 5-HT e a melhora clínica. Curiosamente, outros antidepressivos tricíclicos, como a desipramina, que tem uma ação predominante na norepinefrina em vez da 5-HT, não têm mostrado os mesmos resultados terapêuticos positivos, reforçando ainda mais o papel central da 5-HT na fisiopatologia do TOC. (7,8)

A produção da 5-HT é um processo bioquímico complexo que se inicia com o aminoácido essencial triptofano. Através da ação da enzima triptofano hidroxilase, o triptofano é convertido em 5-hidroxitriptofano, que em seguida é transformado em 5-HT por meio da enzima L-aminoácido descarboxilase. (7)

Após sua síntese, a 5-HT é armazenada em vesículas sinápticas, sendo liberada na fenda sináptica durante a neurotransmissão. No espaço sináptico, a 5-HT se liga aos seus receptores pós-sinápticos, exercendo diversos efeitos neuromoduladores, até que é recapturada pelos transportadores de 5-HT localizados na membrana pré-sináptica. Esses transportadores também são encontrados em plaquetas e linfócitos, o que é um dado interessante e incomum. A degradação final da 5-HT é mediada pelas monoaminoxidases tipo A, enzimas que convertem a 5-HT em 5-hidroxiindolacetaldeído, posteriormente transformado em ácido 5-hidroxiindolacético (A5-HIA). (7)

Estudos clínicos e laboratoriais reforçam a importância do sistema serotoninérgico na fisiopatologia do TOC, pois demonstram que a melhora dos SOC's está diretamente relacionada à redução dos níveis de 5-HT circulante após o uso de IRSs. Além disso, a redução do A5-HIA no líquido cefalorraquidiano também está associada à melhora dos sintomas, sugerindo que o aumento da disponibilidade de 5-HT contribui para o alívio dos comportamentos obsessivo-compulsivos. (7)

No entanto, o sistema dopaminérgico também tem sido implicado na patogenia do TOC, especialmente considerando as interações entre dopamina e 5-HT. A observação de que medicamentos antidopaminérgicos têm efeito benéfico em casos de TOC refratários aos IRSs (apenas 40 a 60% dos pacientes com TOC apresentam melhora ao realizarem monoterapia com IRSs, sendo essa melhora caracterizada como não mais que modesta) aponta para a contribuição da dopamina no transtorno. Anomalias no sistema dopaminérgico, como a hiperatividade dopaminérgica, são observadas em pacientes com TOC, evidenciadas por estudos de neuroimagem, como a tomografia com emissão de pósitrons, que mostram um aumento na ligação aos transportadores de dopamina e uma redução na ligação aos receptores de dopamina tipo 2 (D2) nos núcleos da base, áreas implicadas na regulação dos comportamentos repetitivos. (7,9)

Em modelos animais, a indução de comportamentos estereotipados, como ações repetitivas e compulsivas, foi consistentemente associada ao aumento da transmissão dopaminérgica, particularmente através do uso de agonistas dopaminérgicos. Isso reforça a

ideia de que a dopamina desempenha um papel significativo nos circuitos neurais envolvidos no TOC. Em humanos, a ligação entre o sistema dopaminérgico e os SOC's é ainda corroborada pela observação de que substâncias que aumentam a atividade dopaminérgica, como anfetaminas, metilfenidato, bromocriptina e até cocaína, podem precipitar ou exacerbar os SOC's em indivíduos predispostos. (10)

No mesencéfalo, encontram-se agrupamentos de neurônios dopaminérgicos, localizados principalmente na substância negra e na área tegmental ventral, que desempenham papéis fundamentais na modulação de diversas funções cerebrais. Os neurônios da substância negra projetam-se em direção ao corpo estriado e influenciam diretamente o comportamento motor. Eles são particularmente importantes na regulação de movimentos voluntários e na prevenção de movimentos involuntários, sendo o mau funcionamento desta via associado a condições como a doença de Parkinson, em que a degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra leva a sintomas motores graves. Por outro lado, a área tegmental ventral é responsável por projeções dopaminérgicas que atingem tanto o sistema límbico quanto o córtex pré-frontal, influenciando, portanto, regiões associadas a funções emocionais e cognitivas. A partir dessas conexões, a área tegmental ventral modula aspectos motivacionais e de recompensa, sendo uma peça-chave no sistema de recompensa cerebral, que é essencial tanto para a motivação quanto para a experiência de prazer e satisfação. (11)

Os neurônios serotoninérgicos, localizados principalmente nos núcleos da rafe dorsal, exercem uma ação inibitória importante sobre a atividade dopaminérgica. Essas projeções serotoninérgicas dirigem-se à substância negra e estabelecem interações com os neurônios dopaminérgicos, regulando sua atividade. A ação inibitória da 5-HT ocorre, em grande medida, por meio dos receptores de 5-HT do tipo 2 (5-HT₂) localizados nas membranas dos neurônios dopaminérgicos, modulando o disparo destes e, assim, influenciando indiretamente o comportamento motor e processos emocionais mediados pela dopamina. Além disso, os neurônios serotoninérgicos nos núcleos da rafe possuem autorreceptores de 5-HT do tipo 1A (5-HT_{1A}), que são fundamentais para o controle autorregulador do disparo serotoninérgico. Esses autorreceptores ajudam a ajustar a liberação de 5-HT, criando um balanço na modulação inibitória sobre o sistema dopaminérgico. (11)

Interferências anatômicas ou químicas nessa via, especificamente na conexão entre a rafe e a substância negra, têm o potencial de desinibir o sistema dopaminérgico. Por exemplo, lesões que afetam a integridade do circuito rafe-nigral, o uso de agonistas de receptores

5-HT_{1A}, que promovem inibição nos neurônios serotoninérgicos, ou o uso de antagonistas de receptores 5-HT₂, que bloqueiam a ação inibitória sobre os neurônios dopaminérgicos, podem resultar em um aumento da atividade dopaminérgica, com potencial para impactar o comportamento motor e a resposta emocional. (11)

Consistentemente com essa visão, observa-se que o estímulo de neurônios serotoninérgicos na via rafe-nigral, assim como a administração de agonistas serotoninérgicos, precursores de 5-HT ou de IRSs, pode levar a uma diminuição da liberação de dopamina nos terminais dopaminérgicos ou, até mesmo, a uma redução da síntese de dopamina nesses locais. Esse mecanismo ilustra como o aumento da atividade serotoninérgica pode afetar o sistema dopaminérgico, diminuindo a produção e a liberação de dopamina e, consequentemente, influenciando processos comportamentais e emocionais mediados por esse neurotransmissor. (11)

Dentro da fisiopatologia do TOC, um circuito neuroanatômico específico tem sido proposto como central para o desenvolvimento dos SOC's: o trato orbitofronto-estriato-pálido-talâmico. Esse circuito inicia-se no córtex orbitofrontal, uma região envolvida na avaliação e na tomada de decisões, onde os sinais são enviados para a região ventromedial do núcleo caudado, um componente dos núcleos da base que desempenha um papel importante na modulação do comportamento. A partir do núcleo caudado, os sinais prosseguem em direção ao globo pálido e ao tálamo, especificamente nas áreas ventro-anterior e médio-dorsal, retornando, finalmente, ao córtex orbitofrontal, formando um circuito de retroalimentação semelhante a um "loop". Esse circuito parece ser disfuncional em indivíduos com TOC, contribuindo para a persistência de pensamentos e comportamentos repetitivos. (12)

Evidências clínicas têm apoiado essa teoria, pois intervenções cirúrgicas que interrompem o circuito, como lesões no córtex orbitofrontal ou nos núcleos talâmicos medianos, mostraram-se eficazes na redução dos SOC's em alguns pacientes. Além disso, observou-se que a estimulação do córtex cingulado pode gerar movimentos repetitivos que se assemelham a comportamentos compulsivos, reforçando a ideia de que disfunções nesses circuitos podem estar relacionadas ao TOC. Entre os procedimentos neurocirúrgicos utilizados para tratar o TOC, a leucotomia límbica é uma das mais eficazes, pois envolve a lesão bilateral do cíngulo e da área orbitofrontal medial, resultando em melhora dos sintomas para alguns pacientes. (12)

Apesar das evidências de que a lesão da região orbitofrontal pode melhorar os sintomas do TOC, lesões extensas ou danificações acidentais dessa região, como aquelas causadas por rupturas de artérias comunicantes, tumores orbitofrontais ou isquemias, podem levar a mudanças significativas na personalidade dos pacientes. Tais lesões podem resultar em comportamentos automatizados, como imitação de gestos ou uso compulsivo de objetos, evidenciando a complexidade e o impacto do circuito orbitofrontal. (12)

Estudos de neuroimagem reforçam a implicação de anomalias estruturais e funcionais nos núcleos da base na fisiopatologia do TOC. Pacientes com TOC apresentam diminuição do volume do núcleo caudado, além de alterações no metabolismo e no fluxo sanguíneo em áreas dos núcleos da base, incluindo núcleo caudado. Quando tratados com sucesso, os pacientes demonstram normalização do fluxo sanguíneo e do metabolismo nessas regiões, sugerindo que o restabelecimento da atividade normal nesse circuito pode estar associado à melhora clínica. (12)

Observando o núcleo caudado mais de perto, percebe-se que ele possui diferentes porções que recebem projeções de diferentes regiões corticais. A porção ventromedial do núcleo caudado recebe projeções do córtex orbital, entorrinal e temporal, enquanto a porção dorsolateral é inervada pelo córtex pré-frontal dorsolateral. Alterações no núcleo caudado podem comprometer a habilidade de mudar o foco da atenção, o que pode explicar a dificuldade dos pacientes com TOC em se desligarem de pensamentos ou comportamentos específicos. (12)

Um circuito semelhante, porém distinto, é implicado na esquizofrenia. O circuito pré-frontal dorsolateral na esquizofrenia possui semelhanças anatômicas com o circuito orbitofrontal do TOC, mas começa no córtex pré-frontal dorsolateral e projeta-se para a porção dorsolateral do núcleo caudado, envolvendo o globo pálido e o tálamo antes de retornar ao córtex pré-frontal. (9,12)

Pacientes esquizofrênicos muitas vezes apresentam alterações nesse circuito, incluindo dificuldades de ativação do córtex pré-frontal dorsolateral durante tarefas cognitivas e alterações volumétricas observadas em exames de neuroimagem. Esses pacientes manifestam uma síndrome característica do córtex pré-frontal dorsolateral, marcada por dificuldades em funções executivas como planejamento, resolução de problemas e controle inibitório. (12)

Mais recentemente, estudos com foco no papel do tálamo, importante nos dois circuitos, indicaram em pacientes esquizofrênicos uma diminuição de tamanho, assim como

atividade anormal em tarefas envolvendo memória. O tálamo existe como um grande filtro de informações no encéfalo, descartando outras informações desnecessárias, portanto defeitos na função do tálamo podem demonstrar uma sobrecarga de estímulos sensoriais e cognitivos, contribuindo para sintomas positivos. (12)

A sobrecarga informacional surge como uma hipótese para os sintomas tanto no TOC quanto na esquizofrenia. No TOC, a dificuldade em filtrar pensamentos gera obsessões e compulsões; na esquizofrenia, a interpretação distorcida da realidade pode ser uma consequência da incapacidade de processar adequadamente as informações sensoriais e cognitivas. (12)

Por fim, a semelhança entre os circuitos neurais do TOC e da esquizofrenia, juntamente com o compartilhamento de redes neuronais (vide Figura 1), pode explicar a sobreposição de SOC's e sintomas psicóticos em alguns pacientes, sugerindo uma base neurofisiológica comum que contribui para a coexistência desses transtornos. (9,12)

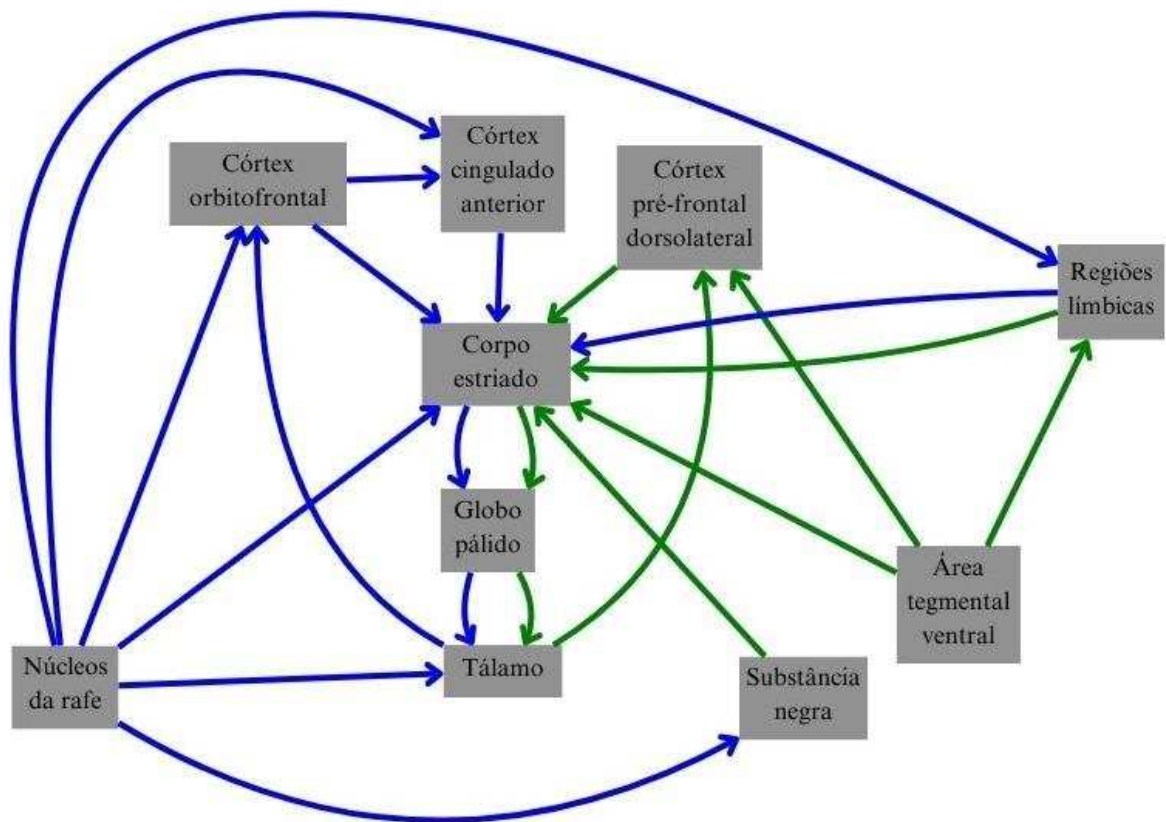


Figura 1: Como se relacionam as regiões do encéfalo na comorbidade esquizofrenia-TOC.

Aqui, resalta-se em azul as vias implicadas no TOC e em verde as vias implicadas na esquizofrenia.

5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A vasta maioria dos estudos correlaciona a presença de SOC's em pacientes com esquizofrenia a um pior prognóstico clínico e funcional. Diversos fatores parecem influenciar negativamente a evolução desses pacientes quando há comorbidade com SOC's. Primeiramente, a coexistência desses sintomas tende a agravar os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. Os pacientes acometidos por ambos os transtornos frequentemente apresentam uma maior intensidade e diversidade de delírios e alucinações, além de embotamento afetivo, avolia e alogia mais acentuados. Essas manifestações não apenas prejudicam o tratamento, mas também tornam mais difícil a adaptação social e o convívio em comunidade. (13)

Além disso, a idade de instalação da psicose costuma ser significativamente menor em pacientes com essa comorbidade, o que pode indicar que a presença precoce de SOC's desempenha um papel facilitador no desencadeamento da esquizofrenia. A duração da doença também tende a ser maior nesses pacientes, com crises psicóticas que se prolongam por mais tempo e períodos de remissão menos duradouros. Consequentemente, o uso de tratamentos é mais extenso e intensivo, muitas vezes envolvendo combinações de medicamentos antipsicóticos e antidepressivos, além de terapias psicossociais de longa duração. (13)

Esses pacientes também são mais frequentemente hospitalizados, muitas vezes em internações prolongadas e repetidas ao longo da vida. A presença de SOC's está associada a uma maior desorganização cognitiva e motora, refletida em uma incoordenação de atividades diárias e dificuldades no manejo das responsabilidades cotidianas. Além disso, a alta taxa de distúrbios de personalidade e do desenvolvimento, como transtornos de personalidade esquizoide, esquizotípica e borderline, agrava o quadro, tornando o manejo clínico mais complexo e o prognóstico mais reservado. (13)

Outro aspecto preocupante é o aumento da incidência de depressão, ideação suicida e tentativas de suicídio em pacientes com comorbidade entre esquizofrenia e SOC's. Estudos indicam que esses pacientes enfrentam um nível de sofrimento psíquico mais elevado, o que resulta em uma maior probabilidade de tentativas de autoextermínio, principalmente durante fases de maior descompensação psicótica. Além disso, esses indivíduos apresentam uma performance social significativamente prejudicada, com maior isolamento, dificuldades em

estabelecer vínculos afetivos e interpessoais, e menores taxas de casamento, coabitação e empregabilidade. Essa precarização das relações sociais muitas vezes perpetua o ciclo de isolamento e marginalização, aprofundando ainda mais o impacto negativo da doença na vida do paciente. (13)

Ao se aprofundar na análise desses dados, torna-se evidente que a prevalência de SOC's em pacientes com esquizofrenia é alarmante. Estudos apontam que até 64% dos pacientes esquizofrênicos podem apresentar SOC's em algum momento do curso da doença, enquanto a comorbidade com TOC pode atingir até 31% desses indivíduos. Em pacientes com TOC, estima-se que entre 1,7% e 14% podem desenvolver sintomas psicóticos, sendo que 4% a 12% podem ser diagnosticados com esquizofrenia. Essas cifras evidenciam a importância de reconhecer e tratar precocemente essa comorbidade, que, embora possa parecer rara à primeira vista, exerce um impacto significativo no curso clínico da esquizofrenia. (6,14)

No entanto, é importante ressaltar que os números variam consideravelmente entre os estudos. Esse fato pode ser atribuído a uma série de variáveis, incluindo o tamanho e a composição da amostra, o contexto do estudo, o desenho metodológico e as ferramentas de medição utilizadas. Alguns estudos sugerem limiares muito mais baixos para a prevalência de SOC's, com dados que indicam taxas de apenas 10% em algumas populações esquizofrênicas, e até mesmo estudos relatando 0% de prevalência da comorbidade em determinadas amostras. Essas discrepâncias evidenciam a necessidade de abordagens mais padronizadas e rigorosas na investigação da relação entre esquizofrenia e SOC's. (15–17)

Ademais, há uma discussão em curso sobre a possível inclusão de SOC's como parte do espectro de sintomas da psicose esquizofrênica. Alguns pesquisadores argumentam que os SOC's podem representar apenas uma manifestação adicional da psicose ou serem, em parte, efeitos colaterais do uso de APAs. Outros questionam a acurácia da classificação de certos pensamentos como obsessões, dado que, em muitos casos, as obsessões e os delírios podem ser indistinguíveis, complicando ainda mais o diagnóstico diferencial. (15–17)

Um dos pontos centrais desse debate envolve a distinção entre obsessões e delírios, que muitas vezes pode ser sutil ou até inexistente em determinados casos (vide quadro 1). A nova classificação mais abrangente das obsessões, como proposta pelo DSM-5, permite que haja um nível variável de crítica, ou insight, por parte do paciente. Enquanto as edições anteriores do DSM diferenciavam claramente as obsessões (como pensamentos egodistônicos) dos delírios (como pensamentos egossintônicos), o DSM-5 trouxe uma maior flexibilidade,

permitindo que obsessões possam ser acompanhadas de insight pobre. Estudos sugerem que entre 15% e 36% dos pacientes com TOC “puro” apresentam insight pobre, enquanto cerca de metade dos pacientes com a variante “esquizo-obsessiva” compartilham essa característica, complicando ainda mais a distinção diagnóstica. (13,18)

Quadro 1: Características específicas de delírios e de obsessões.

Características	Delírios	Obsessões
Apresentação	Juízos patologicamente falseados	Ideias, imagens ou impulsos intrusivos, exagerados ou absurdos
Sufrimento	Egossintônico	Egodistônico
Crítica	Ausente	Presente, exceto em forma com déficit de insight
Convicção	Presente	Ausente, exceto em forma com déficit de insight
Periodicidade	Variável	Repetitivo

Adaptado de Sá Junior. Caracterização dos sintomas obsessivo-compulsivos em pacientes com esquizofrenia em uso de clozapina ou haloperidol (2008)

As evidências apontam para a existência de diferentes mecanismos de patogênese para os SOC's em pacientes esquizofrênicos. Primeiramente, os SOC's podem aparecer como pródromos da esquizofrenia, antecedendo o surgimento dos sintomas psicóticos propriamente ditos. Alternativamente, eles podem se manifestar como um transtorno independente, coexistente com a esquizofrenia, com início anterior ao desenvolvimento da psicose. Outra possibilidade é que os SOC's surjam como parte da psicose ativa ou permaneçam como ruminações obsessivas durante as fases de remissão. Por último, alguns estudos sugerem que o uso de APAs pode precipitar ou agravar os SOC's, embora essa hipótese ainda esteja em fase de investigação. (19)

Com o intuito de melhorar o diagnóstico da subclassificação “esquizo-obsessiva”, foi proposta uma série de critérios que se assemelham aos utilizados no DSM para o diagnóstico de TOC. Esses critérios incluem: (A) a presença de sintomas que cumpram o critério A para TOC durante o curso da esquizofrenia; (B) obsessões e compulsões típicas que não estejam diretamente relacionadas ao conteúdo dos delírios ou alucinações do paciente; (C) a presença desses sintomas em uma proporção significativa durante as fases prodrômica, ativa ou de remissão da esquizofrenia; (D) as obsessões e compulsões devem ocupar, no mínimo, uma hora por dia e causar angústia ou interferir nas atividades diárias do paciente; e (E) esses sintomas não devem ser explicados pelo uso de APAs, substâncias de abuso ou outras condições orgânicas. A adoção desses critérios visa aumentar a precisão diagnóstica e melhorar a abordagem terapêutica dos pacientes com essa comorbidade complexa. (20)

6. EFEITOS EXTRAPIRAMIDAIS NO USO DE ANTIPSICÓTICOS

Os efeitos extrapiramidais em humanos, resultantes do uso de neurolépticos, ocorrem principalmente devido ao grau de ligação aos receptores D2 no corpo estriado. Esses efeitos tendem a se manifestar quando pelo menos 75-80% dos receptores D2 são ocupados. Estudos em modelos animais e humanos têm demonstrado que o antagonismo aos receptores 5-HT₂, ou outros mecanismos que inibem a atividade dos neurônios serotoninérgicos, podem prevenir ou reduzir esses efeitos extrapiramidais. No entanto, essa proteção tem limites: quando os receptores D2 atingem níveis suficientes de ocupação, mesmo uma forte inibição da atividade serotoninérgica não consegue oferecer a proteção necessária. (11)

A risperidona é um exemplo clássico desse efeito. Doses a partir de 6 a 8 mg/dia demonstram uma ocupação de receptores 5-HT₂ em torno de 80%, e de receptores D2 entre 74-83%. Nessa faixa de dosagem, a risperidona atinge um ponto crítico em que seus efeitos extrapiramidais se assemelham aos do haloperidol, um antipsicótico atípico (APT) com baixa afinidade para receptores 5-HT₂. O limiar de ocupação dos receptores D2 é ultrapassado, o que neutraliza qualquer proteção oferecida pelo antagonismo aos receptores serotoninérgicos, resultando em efeitos extrapiramidais notáveis, como rigidez, tremores e bradicinesia. (11)

Outro ponto relevante é a rara associação de efeitos extrapiramidais com o uso de IRSs. Embora incomuns, esses efeitos podem ocorrer devido à inibição indireta do sistema

dopaminérgico, que é causada pelo aumento da atividade serotoninérgica. Esse fenômeno é particularmente observado em indivíduos que já fazem uso de antagonistas de receptores D2 ou que têm doenças como Parkinson subjacente, onde o pequeno aumento no antagonismo à dopamina, induzido pelos IRSs, pode ultrapassar o limiar para o desenvolvimento de efeitos extrapiramidais. Entretanto, o uso de IRSs isoladamente raramente resulta em tais efeitos. (11)

7. MECANISMOS NEUROTRANSMISSORES EM SINTOMAS NEGATIVOS

Os sintomas negativos da esquizofrenia, que incluem apatia, isolamento social e falta de motivação, são frequentemente associados à baixa atividade dopaminérgica no córtex pré-frontal. Estudos de neuroimagem mostraram que pacientes com sintomas negativos severos apresentam características cerebrais semelhantes às observadas em pessoas com lesões frontais, sugerindo que a disfunção dessa região cerebral está diretamente relacionada à manifestação desses sintomas. (11)

Os APAs, com seus efeitos antagonistas sobre os receptores 5-HT₂, podem ajudar a melhorar os sintomas negativos ao desinibir a atividade dopaminérgica no córtex pré-frontal. Esse efeito ocorre devido à interação entre os sistemas serotoninérgico e dopaminérgico, onde o bloqueio dos receptores 5-HT₂ facilita a liberação de dopamina, compensando a deficiência dessa neurotransmissão na região pré-frontal. No entanto, é importante considerar que as projeções serotoninérgicas exercem um efeito inibitório direto nos neurônios dessa área, de forma independente de suas interações com os neurônios dopaminérgicos. Isso indica que a melhora nos sintomas negativos pode refletir uma ação mais localizada dos antagonistas 5-HT₂, além de sua modulação sobre a dopamina. (11)

Curiosamente, estudos também relataram uma melhora significativa dos sintomas negativos com o uso de IRSs, o que gera confusão, já que os IRSs e os antagonistas de 5-HT₂ possuem efeitos opostos sobre a neurotransmissão serotoninérgica. Ainda assim, ambos os tratamentos mostraram ser eficazes na redução desses sintomas. Isso sugere que os mecanismos subjacentes ao tratamento dos sintomas negativos podem ser mais complexos do que se acredita, e que a interação entre 5-HT e dopamina no cérebro continua sendo um campo de estudo com grandes desafios e descobertas potenciais. (11)

8. ANTIPSICÓTICOS INDUZINDO OU AGRAVANDO SOCs

Os APAs têm se tornado a primeira escolha no tratamento da esquizofrenia em comparação aos APTs, devido à sua menor incidência de efeitos colaterais extrapiramidais e discinesia tardia. Essa preferência também se deve à eficácia dos APAs em casos de esquizofrenia resistente a tratamentos com APTs, reforçando a impressão de maior potência desses medicamentos. No entanto, os APAs estão associados a uma maior prevalência de efeitos colaterais endócrino-metabólicos, como ganho de peso, dislipidemia e diabetes, e outros, como agranulocitose, efeito colateral gravíssimo no uso de clozapina. (21)

Apesar da preocupação com a indução de SOCs em pacientes com transtornos psicóticos primários, os APAs também desempenham um papel importante no tratamento adjunto de distúrbios obsessivo-compulsivos. No caso de TOC refratário ao tratamento com IRSs, os APAs apresentam uma resposta positiva em 46% a 71% dos pacientes, em comparação com 0% no grupo placebo. Além disso, esses medicamentos podem ser utilizados para tratar SOCs decorrentes do processo psicótico, reforçando sua relevância clínica em múltiplos contextos. (19,21)

O efeito bidirecional dos APAs no TOC “puro” e na indução de SOCs na esquizofrenia está relacionado ao bloqueio dos receptores D2 e 5-HT2. O bloqueio de receptores 5-HT2 parece estar associado ao surgimento de SOCs, enquanto o bloqueio de receptores D2 tem um efeito anti-obsessor. A hipótese mais aceita é que o desequilíbrio entre os sistemas dopaminérgico e serotoninérgico, com maior antagonismo sobre a 5-HT, contribua para a patogênese dos SOCs induzidos pelos APAs. (19,22)

Em doses mais baixas, os APAs exercem um bloqueio predominante dos receptores 5-HT2, que ultrapassa 95% em alguns medicamentos, com menor impacto nos receptores D2. Por exemplo, a risperidona bloqueia de 63% a 89% dos receptores D2, a olanzapina de 43% a 89%, e a clozapina de 16% a 68%. O bloqueio dos receptores D2 se torna mais pronunciado com o aumento da dosagem, como observado com a risperidona a partir de 6 mg/dia. O aripiprazol, por sua vez, é único por ter uma menor taxa de ocupação de 5-HT2 em relação a D2, tornando-o uma droga com perfil farmacodinâmico diferenciado. (14,22,23)

Estudos revelam que 20% a 28% dos pacientes em uso de clozapina desenvolvem SOCs, com outros 10% a 18% sofrendo exacerbação desses sintomas ao longo do tempo,

podendo atingir níveis considerados de TOC. A olanzapina está associada a uma incidência de 10% a 20% de SOC's em pacientes esquizofrênicos, enquanto a risperidona e a ziprasidona carecem de dados robustos para porcentagens precisas. O aripiprazol, por outro lado, é frequentemente descrito como uma droga de baixo risco para indução de SOC's, com alguns estudos sugerindo até mesmo uma melhora dos SOC's com seu uso. (14)

Em geral, a remoção ou redução da dose do APA, ou a adição de um IRS, pode resolver os SOC's induzidos pelos APAs. Entretanto, há relatos de casos em que o aumento da dose do APA resultou em melhora dos sintomas, possivelmente devido ao aumento da atividade antidopaminérgica, equilibrando o efeito anti-serotoninérgico. Além disso, a adição de IRSs pode elevar os níveis séricos de APAs, pois alguns IRSs inibem enzimas do citocromo P450 responsáveis pela metabolização dos APAs. O tratamento adjunto com IRSs melhora os SOC's em até 67,2% dos pacientes sem piorar a psicose, embora possa agravá-la em até 19% dos casos. (13,14,23)

A amissulprida, um APA promissor, é uma exceção à regra. Ela possui afinidade insignificante pelos receptores 5-HT₂, antagonizando seletivamente D₂, o que lhe confere alta eficácia no tratamento de SOC's induzidos por APAs, com menor incidência de efeitos extrapiramidais. (19,24)

No algoritmo de tratamento dos SOC's em esquizofrenia, é crucial determinar se os SOC's são preexistentes, induzidos por antipsicóticos, ou parte do processo psicótico. Para SOC's preexistentes, recomenda-se a associação de um IRS, trocando por outro se necessário. Para SOC's induzidos por APAs, a dose do antipsicótico deve ser ajustada. Nos casos em que os SOC's são parte da psicose, um novo antipsicótico pode ser introduzido. Se essas estratégias falharem, deve-se considerar a troca por outro antipsicótico, como amissulprida ou um APT, exceto em casos de discinesia tardia ou hiperprolactinemia, onde o APA deve ser mantido com associação de IRS. No caso da clozapina, a troca é raramente realizada devido ao seu uso em esquizofrenia resistente ao tratamento, sendo preferível a adição de um IRS ao esquema. (19)

9. CONCLUSÃO

Este trabalho explorou a complexa interrelação entre esquizofrenia e TOC, destacando-se a sobreposição de mecanismos neurobiológicos, as manifestações clínicas e os desafios no manejo farmacológico dos sintomas em pacientes com essa comorbidade. Observa-se que, embora ambos os transtornos tenham características psicopatológicas distintas, há importantes semelhanças nos processos neuroquímicos e neuroanatômicos subjacentes, que justificam a alta incidência de comorbidade e a interdependência na resposta aos tratamentos.

Os sistemas dopaminérgico e serotoninérgico emergem como eixos centrais tanto na fisiopatologia da esquizofrenia quanto no TOC. No contexto da esquizofrenia, os sintomas negativos frequentemente resultam de uma hipofunção dopaminérgica, especialmente na região pré-frontal. Por outro lado, os sintomas positivos estão associados a uma hiperatividade dopaminérgica em áreas subcorticais. O TOC, por sua vez, parece envolver uma complexa disfunção das vias serotoninérgicas e, em menor grau, das vias dopaminérgicas. A sobreposição dessas vias sugere que os transtornos compartilham mecanismos neurobiológicos que podem explicar tanto a elevada prevalência da comorbidade quanto a resposta terapêutica cruzada observada em alguns casos.

Do ponto de vista farmacológico, o uso de antipsicóticos, especialmente os APAs, representa uma estratégia fundamental no tratamento da esquizofrenia e, em alguns casos, também oferece benefícios terapêuticos para os SOCs. No entanto, os efeitos extrapiramidais são uma limitação significativa. A ocupação de receptores D2 é central para os efeitos colaterais extrapiramidais dos antipsicóticos. A proteção oferecida pelo antagonismo serotoninérgico pode ajudar a diminuir a incidência de efeitos extrapiramidais, mantendo cuidado para que a ocupação de receptores D2 não ultrapasse o limiar proposto para indução desses efeitos, destacando a importância de uma dosagem de medicamentos precisa para minimizar esses efeitos adversos.

Outro aspecto relevante discutido é a capacidade de certos antipsicóticos em induzir ou agravar os SOCs em pacientes com esquizofrenia. Apesar de sua eficácia no controle dos sintomas psicóticos, os APAs estão associados a uma prevalência considerável de SOCs em

esquizofrênicos. Este fenômeno parece ser mediado pela ação desequilibrada sobre os receptores D2 e 5-HT2, com o antagonismo predominante sobre 5-HT2 exacerbando SOC's.

A interação bidirecional entre o TOC e a esquizofrenia, mediada pelos tratamentos, coloca em evidência a necessidade de abordagens clínicas personalizadas. Em pacientes com SOC's preexistentes, a adição de um IRS pode ser uma estratégia eficaz, enquanto em casos de SOC's induzidos por APAs, ajustes de dosagem ou mudanças no regime farmacológico são recomendados.

A complexidade da comorbidade entre esquizofrenia e TOC exige, portanto, uma abordagem terapêutica integrada e criteriosa, na qual o conhecimento sobre os perfis farmacodinâmicos e farmacocinéticos dos antipsicóticos e o manejo cuidadoso das doses são fundamentais para maximizar os benefícios e minimizar os efeitos adversos. A modulação das vias serotoninérgica e dopaminérgica continua a ser um campo de intenso estudo, com promessas de novas descobertas que possam elucidar melhor as bases neurobiológicas desses transtornos e promover avanços terapêuticos.

REFERÊNCIAS

1. Queirós TP, Coelho FS, Linhares LA, Correia DT. Esquizofrenia: O Que o Médico Não Psiquiatra Precisa de Saber. *Acta Médica Port.* 1º de fevereiro de 2019;32(1):70–7.
2. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull.* 17 de outubro de 2018;44(6):1195–203.
3. Mariano JLP, Araújo DLM de, Júnior FSM, Corrêa IN, Santos LL, Gomes EC. CARACTERÍSTICAS GERAIS DO TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO: ARTIGO DE REVISÃO. *Rev Atenas Higeia.* 25 de setembro de 2020;2(3):22–9.
4. Torres AR, Smaira SI. Quadro clínico do transtorno obsessivo-compulsivo. *Braz J Psychiatry.* outubro de 2001;23:6–9.
5. Paula DK de, Kling CPSP, Siqueira EC de. Uma abordagem geral do transtorno obsessivo compulsivo. *Rev Eletrônica Acervo Saúde.* 2 de junho de 2023;23(6):e13174.
6. Zhou T, Baytunca B, Yu X, Öngür D. Schizo-Obsessive Disorder: the Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Comorbid Schizophrenia and OCD. *Curr Treat Options Psychiatry.* 1º de setembro de 2016;3(3):235–45.
7. Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Burbaud P, Tignol J, et al. Updated overview of the putative role of the serotonergic system in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* setembro de 2005;1(3):231.
8. Stein DJ. Neurobiology of the obsessive–compulsive spectrum disorders. *Biol Psychiatry.* 15 de fevereiro de 2000;47(4):296–304.
9. Bottas A, Cooke RG, Richter MA. Comorbidity and pathophysiology of obsessive–compulsive disorder in schizophrenia: Is there evidence for a schizo-obsessive subtype of schizophrenia? *J Psychiatry Neurosci.* maio de 2005;30(3):187–93.
10. Denys D, van der Wee N, Janssen J, De Geus F, Westenberg HGM. Low level of dopaminergic D2 receptor binding in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry.* 15 de maio de 2004;55(10):1041–5.
11. Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry.* abril de 1996;153(4):466–76.
12. Tibbo P, Warneke L. Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: epidemiologic and biologic overlap. *J Psychiatry Neurosci.* janeiro de 1999;24(1):15–24.
13. Green AI, Canuso CM, Brenner MJ, Wojcik JD. Detection and management of comorbidity in patients with schizophrenia. *Psychiatr Clin.* 1º de março de 2003;26(1):115–39.
14. Fonseka TM, Richter MA, Müller DJ. Second Generation Antipsychotic-Induced Obsessive-Compulsive Symptoms in Schizophrenia: A Review of the Experimental Literature. *Curr Psychiatry Rep.* 26 de setembro de 2014;16(11):510.
15. Ibáñez Á, Palma C, Hernando N, Salvador A, Bonet Alvarez J, Bernáldez I. Psychopathology and quality of life among patients with comorbidity between schizophrenia spectrum disorder and obsessive-compulsive disorder: No evidence for a “schizo-obsessive” subtype. *Compr Psychiatry.* 29 de março de 2014;55.
16. Devi S, Rao NP, Badamath S, Chandrashekhara CR, Janardhan Reddy YC. Prevalence and clinical correlates of obsessive–compulsive disorder in schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 1º de janeiro de 2015;56:141–8.
17. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric Comorbidities and Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1º de março de 2009;35(2):383–402.

18. Sá Junior AR de. Caracterização dos sintomas obsessivo-compulsivos em pacientes com esquizofrenia em uso de clozapina ou haloperidol. 2008 [citado 27 de outubro de 2024]; Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/001656632>
19. Hwang MY, Kim SW, Yum SY, Opler LA. Management of Schizophrenia with Obsessive-Compulsive Features. *Psychiatr Clin North Am*. 1º de dezembro de 2009;32(4):835–51.
20. Poyurovsky M, Zohar J, Glick I, Koran LM, Weizman R, Tandon R, et al. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: implications for future psychiatric classifications. *Compr Psychiatry*. 1º de julho de 2012;53(5):480–3.
21. Sareen J, Kirshner A, Lander M, Kjernisted KD, Eleff MK, Reiss JP. Do antipsychotics ameliorate or exacerbate Obsessive Compulsive Disorder symptoms?: A systematic review. *J Affect Disord*. 15 de outubro de 2004;82(2):167–74.
22. Alevizos B, Lykouras L, Zervas IM, Christodoulou GN. Risperidone-Induced Obsessive-Compulsive Symptoms: A Series of Six Cases. *J Clin Psychopharmacol*. outubro de 2002;22(5):461.
23. Lykouras L, Alevizos B, Michalopoulou P, Rabavilas A. Obsessive–compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1º de maio de 2003;27(3):333–46.
24. Kim SW, Shin IS, Kim JM, Yang SJ, Hwang MY, Yoon JS. Amisulpride Improves Obsessive-Compulsive Symptoms in Schizophrenia Patients Taking Atypical Antipsychotics: An Open-Label Switch Study. *J Clin Psychopharmacol*. junho de 2008;28(3):349.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 16 de junho de 2011.