

Como citar esse artigo:

Barbosa FMS, Brito JA, Pinheiro GI. NOVO TRATAMENTO PARA ESQUIZOFRENIA BASEADO EM AGONISTA DE TAAR 1. Anais do 24º Simpósio de TCC do Centro Universitário ICESP. 2022(24); 630-644.

**Fernanda Machado dos Santos Barbosa
Juliana Alves de Brito
Guilherme Junio Pinheiro****Resumo**

Introdução: Este artigo discute o novo tratamento para esquizofrenia baseado em TAAR1, a esquizofrenia é um transtorno mental que possui bastante complexidade devido às suas características da sintomatologia. Os sintomas são classificados em positivos, negativos e cognitivos. A farmacoterapia utilizada no tratamento da esquizofrenia consiste no uso de antipsicóticos. O mecanismo de ação é constituído pelo antagonismo dos receptores dopaminérgicos D2. O TAAR1 é um receptor de Amina traco-1 que são substâncias endógenas que são sintetizadas e degradadas na microbiota e podem ser encontradas na alimentação e possui relação com modulação de transmissão dopaminérgica, glutamatérgica e serotoninérgica. **Objetivo:** Tem como objetivo analisar a diferença do tratamento baseado em TAAR1 dos tratamentos já disponíveis atualmente. **Materiais e Métodos:** Para execução dessa pesquisa foram adotados como fonte de coleta de dados, pesquisa bibliográfica por meio de livros-online, dissertações publicações em revistas científicas, protocolos e manuais clínicos. Foram utilizados artigos publicados nas fontes de dados, PUBMED, SCIELO, Google Acadêmico, BASE, BIREME, CAPES. Para realização desta pesquisa foi necessário mais de dez artigos sendo excluídos com período acima de cinco anos. **Conclusão:** Os TAAR1 diferentemente dos antipsicóticos tradicionais não irão apresentar efeitos colaterais como extrapiramidais ou síndrome metabólica e não atuam no mecanismo de bloqueio de receptores de dopamina D2.

Palavras-Chave: 1. TAAR1; 2. Esquizofrenia; 3. Novos tratamentos para esquizofrenia; 4. Antipsicóticos.

Abstract

Introduction: This article discusses the new treatment for schizophrenia based on TAAR1, schizophrenia is a mental disorder that has a lot of complexity due to its symptomatology characteristics. Symptoms are classified into positive, negative and cognitive. The pharmacotherapy used in the treatment of schizophrenia consists of the use of antipsychotics. The mechanism of action is constituted by the antagonism of dopaminergic D2 receptors. TAAR1 is a Traco-1 Amine receptor, which are endogenous substances that are synthesized and degraded in the microbiota and can be found in food and are related to dopaminergic, glutamatergic and serotonergic transmission modulation. **Objective:** It aims to analyze the difference between the treatment based on TAAR1 and the treatments currently available. **Materials and Methods:** For the execution of this research, bibliographic research was adopted as a source of data collection through online books, dissertations, publications in scientific journals, protocols and clinical manuals. Articles published in data sources, PUBMED, SCIELO, Google Scholar, BASE, BIREME, CAPES were used. To carry out this research, more than ten articles were excluded with a period of more than five years. **Conclusion:** TAAR1 unlike traditional antipsychotics will not have side effects such as extrapyramidal or metabolic syndrome and do not act on the blocking mechanism of dopamine D2 receptors.

Keywords: 1. TAAR1; 2. Schizophrenia; 3. New treatments for schizophrenia; 4. Antipsychotics.

Contato: fernanda.barbosa@souicesp.com.br, juliana.brito@souicesp.com.br, guilherme.pinheiro@icesp.edu.br

Introdução

A esquizofrenia é um transtorno mental que acomete tanto homens quanto mulheres e tem sintomas principais de delírio e alucinações.

Os sintomas da patologia podem ser classificados em positivos, negativos e cognitivos, além disso é caracterizada por apresentar variação aos sintomas e a resposta do paciente a terapia farmacológica (Dedic Et al (2022)).

Conforme o Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-5), a prevalência da patologia é de 0,3 a 0,7% no decorrer dos anos de vida do paciente esquizofrênico, entretanto pode variar conforme a raça e etnia. O prognóstico difere entre o sexo masculino e feminino, em que pacientes homens tem maior ocorrência de casos com desfechos desfavoráveis. Além disso no próprio (DSM-2014) estabelece que os primeiros eventos psicóticos ocorrem no final da adolescência, sendo que para os homens os primeiros surtos ocorrem por volta do início ou no meio dos 20 anos o que difere do sexo feminino

onde esse primeiro surto ocorre no final dos 20 anos.

Conforme Bianchi, Clezar e Garcia (2018), na esquizofrenia além do impacto mentais característicos da patologia, há um aumento da mortalidade desses pacientes esquizofrênicos por doenças cardiovasculares e metabólicas, e outros transtorno mentais como a depressão, transtorno de ansiedade, a dependência de substâncias químicas e a probabilidade de o paciente esquizofrênico cometer suicídio. Os tratamentos farmacológicos da esquizofrenia se baseiam no uso de antipsicóticos.

De acordo com Campos, Da Silva Filho, Ramos (2021), antes da descoberta do primeiro antipsicótico na década de 1950, o tratamento de esquizofrenia se baseava no internamento dos pacientes esquizofrênicos em manicômios, porém mesmo com todos avanços, no tratamento de esquizofrenia é bastante desafiador onde 50% dos pacientes apresentam uma resultado limitado no tratamento ou acabam por abandoná-lo. Entre as situações que favorecem a descontinuidade do

tratamento, inclui as crises recorrentes de sintomas psicóticos, o uso de várias medicações, o uso de substâncias ilegais, as internações frequentes, a ausência do apoio das pessoas ao seu redor e as reações adversas aos medicamentos, pois essas poderão influenciar a continuidade de tratamento do paciente e assim ocasionando a sua desistência (CRUZ & DOLABELA, 2021).

Portanto é necessário buscar novas opções de terapias farmacológicas no tratamento de esquizofrenia. Assim, o objetivo deste trabalho científico é analisar a diferença dos tratamentos baseados em receptor 1 associado a amina traço (TAAR1) dos tratamentos já disponíveis atualmente.

Metodologia

Para realização desta pesquisa optou-se pela abordagem qualitativa, quanto aos procedimentos, este estudo se apresenta como revisão bibliográfica. Para a execução desta pesquisa foram adotadas, como fonte de coleta de dados pesquisas bibliográficas por meio de livros-online, dissertações, publicações em revistas científicas, protocolos e manuais clínicos, site do Ministério da Saúde e OMS. Foram utilizados artigos publicados nas bases de dados SCIELO, PUBMED, Google Acadêmico, BASE, BIREME, CAPES sobre o tema novo tratamento para esquizofrenia baseado em TAAR1 se utilizando dos seguintes conceitos chave: esquizofrenia, novo tratamento esquizofrenia, TAAR1 esquizofrenia, esquizofrenia tratamento. Foram incluídos neste estudo somente os artigos que atenderam aos seguintes critérios de serem publicados num período de cinco anos, artigos com mais de cinco anos foram excluídos. Os artigos publicados foram analisados separadamente conforme os critérios, atendendo os objetivos deste estudo e numerados conforme a sua ordem de seleção

Esquizofrenia

A esquizofrenia é uma doença mental bastante complexa com várias particularidades que a qualificam como uma patologia grave. A Organização Mundial da Saúde estima que a esquizofrenia afeta 23 milhões de indivíduos no mundo. De acordo com os dados do Ministério da Saúde, o número estimado de brasileiros com esquizofrenia é 1,6 milhões.

A "esquizofrenia" pode ser entendida como resultado de vários conceitos de doenças mentais diversas estudadas por pesquisadores no século XVIII, caracterizada como "demência precoce". A esquizofrenia foi classificada e individualizada pelo Alemão Emil Kraepelin que desmembrou as

doenças mentais caracterizadas como "demência precoce". Esse termo foi trocado por esquizofrenia pelo psiquiatra suíço Eugen Bleuler (1857-1939) (DA SILVA, GADELHA, NARDI,2020).

A etiologia da esquizofrenia antes era caracterizada como desconhecida, porém, com os desenvolvimentos de novas pesquisa foi determinada como multifatorial e que vários fatores vão influenciar o aparecimento da doença como fatores biológicos, psicossociais, hereditários e ambientais (QUEIROZ et al, 2019).

Em relação aos fatores hereditários, algumas pesquisas demonstram que existem genes envolvidos com o surgimento da esquizofrenia. Um deles seria o gene NRG1. (DA SILVA, GADELHA, NARDI,2020).

Os fatores ambientais são situações estressantes causadas pelo meio onde este indivíduo está inserido como traumas na infância, situações adversas ao longo da vida, migração, reside em área urbana, pertencer a grupo de minoria na sociedade (VAFADARI, 2021).

Outros fatores ambientais descritos na literatura são exposição na gravidez a vírus como a influência, toxoplasmose, o vírus do herpes e nascimento prematuro, desnutrição, nascimento no final do inverno e da primavera e o consumo de substâncias (STILO; MURRAY, 2019).

Nos fatores psicossociais, uma das teorias desenvolvidas para explicar o surgimento da esquizofrenia é como relacionamentos familiares disfuncionais e dificuldade em comunicação interpessoal influenciam no aparecimento do transtorno (QUEIROZ et al, 2019).

O estresse psicológico devido às circunstâncias e os eventos da vida que impactam a vida do indivíduo de forma negativa, também está relacionado como fator de desenvolvimento da esquizofrenia (STILO; MURRAY,2019).

Os fatores biológicos são aqueles que estão relacionados com distúrbios no neurodesenvolvimento do cérebro que acabam por causar a esquizofrenia (DA SILVA, et al, 2022). Por exemplo, as hipóteses relacionando a etiopatogenia da esquizofrenia com distúrbios de neurotransmissores como a dopamina, serotonina, ácido gama-aminobutírico e o glutamato (QUEIROZ et al, 2019).

Apesar do conhecimento sobre esses fatores etiológicos da doença sua verdadeira causa é desconhecida a tornando uma doença de característica idiopática (DA SILVA, GADELHA, NARDI,2020).

Além disso a esquizofrenia não tem uma etnia ou classe social específica segundo De Bona (2020) tanto homens como mulheres podem desenvolver a doença, porém o sexo masculino apresenta uma incidência maior e uma relação proporcional de 1,4 ao sexo feminino (QUEIROZ ET AL, 2019).

A esquizofrenia é caracterizada por ser incapacitante, onde o paciente sofre uma alteração na sua percepção da realidade e causa uma grande mudança no comportamento do indivíduo que impacta todo contexto da vida social, familiar, profissional e consequentemente diminui sua qualidade de vida (DE BONA, 2020).

Sinais e Sintomas

Os primeiros sinais da patologia ocorrem no fim da adolescência, numa idade de 15 a 25 anos para sexo masculino e no sexo feminino a faixa etária que se inicia os primeiros sintomas nas idades de 25 e 30 anos e na faixa dos 40 anos (QUEIROZ et al, 2019). Quanto mais cedo ocorrer a manifestação da patologia, pior é o prognóstico (ISABELINHA, 2021).

Os sintomas da esquizofrenia podem ser classificados em cinco dimensões que seriam: os sintomas positivos (distúrbio de pensamentos, delírio e alucinações), sintomas negativos (avolia, alogia, anedonia, afeto plano) os sintomas

cognitivos (funcionamento executivo, atenção e memória prejudicada), sintomas ansiosos e sintomas depressivos. Porém nessa abordagem é considerado sintomas ansiosos e depressivos sendo que na maioria dos relatos clínicos e nos manuais de diagnóstico é citado os sintomas positivos, negativos, positivos e cognitivos, apesar de citarem a ocorrência de transtorno de ansiedade e depressão em pacientes esquizofrênicos que se enquadram mais como comorbidade (ARARIPE et al, 2019).

O autor Da Silva, Gadelha, Nardi (2020) explica que é difícil estabelecer se a depressão é uma comorbidade ou uma manifestação da doença. A seguir na tabela 01 é possível identificar os sintomas chave da patologia.

TABELA 01 - SINTOMAS CHAVE DA ESQUIZOFRENIA

Sintomas Positivos:	Sintomas Negativos:	Outros Sintomas:
<ul style="list-style-type: none"> • Delírios (principalmente persecutório e de autorrelação); • Alucinações (principalmente auditivo-verbais); • Alterações do curso, posse e forma do pensamento; • Alterações comportamentais. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aplanamento e embotamento afetivos; • Alogia; • Avolição; • Anedonia; • Apatia; • Isolamento social. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomas cognitivos; • Sintomas afetivos.

Queiroz Et al, (2019)

De acordo com Carvalho (2019), os sintomas negativos no decorrer da evolução da doença causam um aumento da morbidade e prejuízo ao resultado funcional do indivíduo. Alguns estudos mostram que os sintomas negativos têm um maior impacto e prejuízo e sobrecarga ao paciente e seus cuidadores em relação aos sintomas positivos (LOBO et al, 2020).

Além disso, quando há remissão dos sintomas positivos, existe uma evidenciação nos sintomas negativos. Dentro dos sintomas negativos também observamos os sintomas motores que são enquadrados em lentificação psicomotora e do planejamento de ação (ISABELINHA, 2021). Conforme Carvalho (2019), sintomas positivos se referem às alucinações, que consiste na alteração de percepção, sendo que as mais comuns são auditivas, mais alucinações visuais, olfativas e gustativas também ocorrem.

Os delírios dos sintomas positivos podem ser divididos em perseguição, no qual o paciente

esquizofrênico tem a impressão de estar sendo perseguido, ou de controle onde sentem uma força intensa que tem poder sobre os seus pensamentos, ou de referência onde irão atribuir significados totalmente diferentes as atitudes e fala de outra pessoa, de um acontecimento ou um objeto. Os pacientes sofrem um processo de despersonalização onde não se reconhecem e sentem uma profunda desconexão de si mesmo (Da Silva, Gadelha, Nardi, 2020).

Além disso, pacientes esquizofrênicos podem desenvolver comorbidades clínicas e estão propensos a taxas altas de suicídio (LOBO et al, 2020). Segundo consta no DSM 5 - Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (2014) a esquizofrenia é uma doença heterogênea, e devido a isso ocorre uma variação na apresentação dos sintomas para cada pessoa.

Ao longo da doença é recorrente os momentos de remissão e exacerbação dos sintomas onde muitas vezes é preciso que haja

intervenção hospitalar. A esquizofrenia é uma doença crônica que com tratamento pode haver um controle dos sintomas e tentar diminuir os impactos que a patologia causa na vida do paciente. Apesar dos inúmeros avanços da sociedade ao longo do tempo, o estigma de doenças mentais ainda continua persistente (CLEZAR; BIANCHI; GARCIA) 2018.

Diagnóstico de Esquizofrenia

O diagnóstico da esquizofrenia é complexo pois é baseado principalmente na história clínica e na monitorização psicopatológica e não tem exames laboratoriais para comprovação do diagnóstico (QUEIROZ et al, 2019).

É preciso às vezes realização de alguns exames complementares para descartar outros diagnósticos, pois a utilização de algumas substâncias ou doenças podem causar psicose (DA SILVA, GADELHA, NARDI, 2020). Além disso, não existe ainda nenhum biomarcador para esquizofrenia (KESHAVAN et al, 2020.)

Conforme a Portaria do Ministério da Saúde Nº. 364 que aprova o Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas para Esquizofrenia, é usado para diagnóstico o sistema de Classificação Estatística Internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10).

Apesar de não ser citado no protocolo clínico, é utilizado também o DSM-5 (2014) e existem diferenças dos critérios do CID-10 e do DSM-5 conforme observado na tabela 02.

O Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica para Esquizofrenia é descrito que o CID-10 é definido pela divisão de critérios em inclusão e exclusão, que seriam os G-1 e G-2.

Na Portaria n. 364 o G-1 é classificado em sintomas de maior hierarquia e de menor hierarquia: sendo que o primeiro é mais específico no qual é necessário apenas de um deles e no segundo é menos específico, pois é necessário a ocorrência de dois ou mais sintomas, o G-2 se refere aos critérios de exclusão por exemplo, se o indivíduo preencher os critérios para outros transtornos como de episódio maníaco depressivo ou misto, também é preciso que o sintoma de maior e menor hierarquia tenham apresentado antes que o paciente desenvolva o quadro de mudança de humor.

Os sintomas descritos no CID-10 devem apresentar em um período de um mês e no DSM-5 é preciso que estes sintomas causem um impacto na vida do paciente pela dificuldade de desempenhar seu papel dentro do seu círculo social e que os sinais de perturbação sejam recorrentes pelo menos num período de seis meses.

No DSM-5 foi retirado a classificação da esquizofrenia em subtipos: a hebefrênica catatônica, a paranoide, a indiferenciada, a residual e a simples. Essas subdivisões constavam na DSM-4 e ainda estão presentes no CID-10 (Queiroz et al, 2019).

TABELA 02 - COMPARAÇÃO ENTRE CID 10 E DSM PARA ESQUIZOFRENIA		
Categoria	CID-10 F20	DSM-5295.90
Sintomas Característicos: - Um ou mais dos seguintes sintomas:	<ul style="list-style-type: none"> • Eco, inserção, roubo ou difusão do pensamento; • Delírios de controle, influência ou passividade; • Delírios persistentes de outros tipos; • Alucinações auditivo-verbais sob a forma de vozes que podem comentar ou discutir os comportamentos do doente ou provenientes de qualquer parte do corpo; 	
Dois ou mais dos seguintes sintomas	<ul style="list-style-type: none"> • Alucinações persistentes de qualquer modalidade; • Interrupções no curso do pensamento resultando em incoerência no discurso ou neologismos; • Comportamento catatônico tal como excitação, posturas inadequadas ou flexibilidade cêrea, negativismo, mutismo e estupor; • Sintomas negativos tais como apatia marcada, escassez de discurso e embotamento ou incongruência de respostas emocionais, com 	<ul style="list-style-type: none"> • Delírios; • Alucinações; • Discurso desorganizado (por exemplo descarrilamento ou incoerência frequentes); • Comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico; • Sintomas negativos (por exemplo embotamento afetivo, alogia, avolição)

	compromisso social (deve estar claro que estes não são devidos a depressão ou medicação neuroléptica); • Alterações significativas na sua personalidade (manifestando-se com falta de interesse, falta de propósito, ociosidade e compromisso social).	
Curso	• Um mês	Seis meses (incluindo um mês em fase aguda e períodos prodrômicos ou com sintomatologia residual); • Com impacto no funcionamento global;
Exclusão	• Sintomatologia depressiva/maniforme predominante ou com diagnóstico de perturbação esquizoafetiva; • Intoxicação ou abstinência de substâncias; • Condição médica.	• Perturbação esquizoafetiva; • Perturbação depressiva ou bipolar com sintomas psicóticos; • Perturbação não atribuível a efeitos fisiológicos de substâncias ou a condição médica

Fonte: Queiroz et al (2019)

Apesar da variedade de sintomas como observado na classificação dos sintomas por domínios, conforme descrito no DSM-5, nenhum desses sintomas é patognomônico da patologia.

A utilização desses critérios desse critério é muito importante pois o diagnóstico equivocado e precoce pode trazer inúmeros problemas como angústia e indignação, abandono do tratamento e também o próprio estigma social que a doença traz com seu diagnóstico (QUEIROZ ,et al 20219).

Teoria Dopaminérgica

Apesar do conhecimento dos efeitos multifatoriais que estão relacionados com a patologia, a sua verdadeira origem se mantém obscura, porém existem várias teorias de sua fisiopatologia que estão relacionada com a falta ou demasia dos neurotransmissores de dopamina, glutamato e serotonina e existe outras teorias com os neurotransmissores ácido gamma-aminobutírico (GABA), aspartato e glicina (CARVALHO, 2019). Porém a teoria dopaminérgica é a mais admitida no meio científico (PINHEIRO, 2020).

A sintomatologia da esquizofrenia está relacionada à disfunção dos receptores de dopamina D2. São relatadas quatro vias dopaminérgicas: via nigro-estriatal, via mesolímbica, tuberoinfundibular e via mesocortical. o excesso de dopamina na via mesolímbica exerce uma relação nos sintomas

positivos da esquizofrenia. Os sintomas motores estão relacionados com baixo nível de dopamina nigroestriatal. Os sintomas cognitivos e negativos são associados ao baixo nível de dopamina mesocortical.

O bloqueio da dopamina tuberoinfundibular causa o aumento da prolactina, esse mecanismo da via tuberoinfundibular caminha do hipotálamo para a glândula (CARVALHO, 2019).

Tratamento farmacológico para esquizofrenia

O tratamento da esquizofrenia tem aspecto multidisciplinar que além da utilização de antipsicóticos, também utiliza a psicoterapia e a socioterapia (QUEIRÓS et al & CRUZ, DOLABELA, 2019, 2021). Além da psicoterapia nas abordagens não farmacológicas, também é sugerido que o paciente faça artesanato, atividades incluindo os familiares (PINHEIRO, 2020).

Os antipsicóticos podem ser classificados em primeira e segunda geração, eles se baseiam no mecanismo de serem antagonistas de dopamina e serotonina dos receptores respectivamente D2 de 5-HT2A (PINHEIRO, 2020). Desde a descoberta do primeiro medicamento da esquizofrenia que foi a clorpromazina, todos os outros fármacos desenvolvidos irão atuar com o mesmo mecanismo antagonista de receptores de dopamina (NAIR et al.2022).

São exemplos de primeira geração típica (fenotiazina, clorpromazina), e a segunda geração atípicos que são (risperidona, olanzapina, clozapina), estabilizantes de humor (lítio) e antidepressivos (haloperidol) (PINHEIRO, 2020). Na tabela 03 podemos observar o manejo da utilização de antipsicóticos de acordo com protocolo clínico e diretrizes terapêuticas.

TABELA 03 - MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO MANEJO CLÍNICO DA ESQUIZOFRENIA	
Fármacos	Manejo clínico
Risperidona - comprimidos de 1, 2 e 3 mg	Deve-se iniciar com 1 mg, 2 vezes ao dia, para evitar efeito de primeira dose (bloqueio alfaadrenérgico). A dose pode ser aumentada em 1 mg, 2 vezes ao dia, até que uma dose-alvo de 6 mg/ dia (3 mg, 2 vezes ao dia) seja alcançada no terceiro dia. As doses recomendadas de manutenção são de 3-6 mg/dia (154-156). Se descontinuada, a administração deve ser reiniciada conforme a primeira dose. Em pacientes com insuficiências renal ou hepática, a dose máxima recomendada é de 3 mg/dia. A administração simultânea com alimentos não interfere na biodisponibilidade do medicamento
Quetiapina -comprimidos de 25, 100, 200 e 300 mg	Deve-se iniciar com 25 mg, 2 vezes ao dia, por via oral, com aumentos de 25-50 mg por dose por 325 Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas dia, com o objetivo de alcançar 300-600 mg/dia (157). A dose total poderá ser dividida em 2 ou 3 vezes ao dia, devendo ser alcançada entre o quarto e o sétimo dias de tratamento. O ajuste pode ser feito com incrementos (ou diminuição) de 25-50 mg, 2 vezes ao dia, ou num intervalo de 2 dias. A dose máxima situa-se entre 750-800 mg/dia
Ziprasidona -cápsulas de 40 e 80 mgP	Deve-se iniciar com 40 mg, 2 vezes ao dia, por via oral, sendo administrados com os alimentos. Aumentos de dose deverão ocorrer em intervalos superiores a 2 dias até a dose máxima de 160 mg/dia (80 mg, 2 vezes ao dia). A dose de manutenção ideal é de 40 mg, administrados 2 vezes ao dia.
Olanzapina	Deve-se iniciar com 5 mg à noite. Pode-se aumentar a dose em 5 mg após pelo menos 7 dias até uma dose de 20 mg/dia. Não há evidências de que doses acima de 20 mg/dia em pacientes não refratários sejam mais eficazes (123). Não é necessário ajuste de dose em casos de insuficiências renal ou hepática. Pacientes debilitados fisicamente e emagrecidos deverão receber no máximo 5 mg/dia. Na ocorrência de efeitos adversos graves de clozapina (agranulocitose, cardiopatia e oclusão intestinal), em pacientes refratários, olanzapina poderá ser utilizada até a dose de 30 mg/dia (158-160).
Olanzapina	Deve-se iniciar com 12,5 mg à noite. Pode-se aumentar a dose em 25 mg a cada 1 a 2 dias até 300-400 mg/dia. Após 30 dias sem melhora, pode-se aumentar 50 mg a cada 3-4 dias até 800 mg/dia. Doses acima de 400 mg poderão ser fracionadas para aumentar a tolerância do paciente.
Clorpromazina	Deve-se iniciar com doses pequenas, entre 50-100 mg, 2-3 vezes ao dia, para atenuar possíveis efeitos adversos, embora pela meia-vida de 24 horas possa ser administrada 1 vez ao dia. Doses médias variam entre 400-800 mg, sendo 1 g a dose máxima recomendada. Doses abaixo de 150 mg estão relacionadas a maior chance de recidiva (161). O equilíbrio plasmático é alcançado em 2-5 dias de tratamento. Café, cigarro e antiácidos diminuem sua absorção, devendo-se considerar a administração de doses maiores nesses casos.
Haloperidol	Deve-se iniciar com doses fracionadas, embora tenha meia-vida de 24 horas, para minimizar efeitos adversos, até a dose máxima de 15 mg/dia em situações agudas e de 10 mg/dia para manutenção. Doses superiores parecem não ter benefício e aumentam a incidência de efeitos adversos.

Decanoato de haloperidol	Deve-se indicar uma dose entre 150-200 mg/mês para a maioria dos casos, aplicada a cada 4 semanas. Sua meia-vida é de cerca de 3 semanas, levando entre 3-6 meses para a estabilização da concentração plasmática. Por tal motivo, pode-se iniciar em doses superiores (até 400 mg/mês) e com maior frequência (até semanalmente) nos primeiros meses, ou iniciar com doses usuais e suplementar com haloperidol oral até a dose máxima de 15 mg/dia, conforme a tolerância, principalmente no primeiro mês. Para todos os medicamentos, obtida a melhora clínica, deverá ser instituída uma redução cuidadosa da dose na manutenção e acompanhamento clínico e psiquiátrico, com escores trimestrais (escala BPRS-A). Para o tratamento dos efeitos extrapiramidais, o biperideno poderá ser utilizado na dose de 1 a 16 mg, divididos em 1 a 4 administrações ao dia, dependendo da intensidade dos sintomas. O propranolol também poderá ser utilizado para esta finalidade, na dose de 40 a 160mg, divididos em 2 a 3 administrações ao dia.
--------------------------	--

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas na Esquizofrenia

Os antipsicóticos como a clozapina e alguns atípicos irão além de atuar tradicionalmente nos receptores de D2, ocupam de forma mais potente os receptores de 5-HT2A. E o aripiprazol e a cariprazina são considerados agonistas parciais dos receptores de D-2 (SAARINEN, et al, 2022).

Apesar da importância da utilização dos medicamentos é possível observar que alguns pacientes reclamam de alguns efeitos adversos, chegando a fazer afirmação de que são tão severos quanto a sintomatologia da esquizofrenia (DE BONA, 2020).

Assim apesar de sua eficiência em tratar principalmente os sintomas positivos, segundo um estudo randomizado com mais de 1500 pacientes esquizofrênicos, 75% abandonaram os antipsicóticos utilizados entre os motivos citados se destacam os efeitos adversos e a falta de eficácia (KANE, 2022).

É possível observar a ocorrência de efeitos colaterais tais como: sedação, endissonia, movimentos musculares involuntários e descontrolados ou tremores que ocorrem na primeira geração. Os efeitos relacionados ao uso dos medicamentos da segunda geração são problemas no metabolismo de lipídeos, síndrome metabólica, ganho de peso e diminuição de tolerância à glicose aumentando o risco de DM. (PINHEIRO, 2020).

Além dos efeitos colaterais, uma preocupação na utilização de antipsicóticos e o risco de hipersensibilizarão da dopamina, causando que os medicamentos não sejam tão eficazes e sendo necessário cada vez doses maiores (NAIR et al, 2022).

A ocorrência de efeitos adversos é um dos fatores que influenciam a adesão ou não do tratamento farmacológico, e por ser uma patologia crônica que traz uma grande variedade de sintomas, é necessário que o paciente continue utilizando o tratamento farmacológico. (DE BONA,2020)

Os antipsicóticos atípicos como a risperidona, olanzapina e clozapina têm uma eficácia similar, mas 30% dos pacientes apresentam resistência e possui a ocorrência de síndrome metabólica. Em alguns estudos pré-clínicos os antipsicóticos demonstram que prejudicam atividades relacionadas à memória. (NAIR et al,2022).

Entretanto apesar desses efeitos secundários a utilização dos medicamentos antipsicóticos é de extrema importância para controle do transtorno. A eficácia em reduzir os sintomas no primeiro episódio psicótico já é bem comprovada numa mesma taxa de 40 a 60% para os antipsicóticos típicos e atípicos (DA SILVA, GADELHA, NARDI, 2020).

Essa comparação de eficácia e utilização no primeiro surto psicótico pode ser observada na tabela 03, onde por exemplo alguns fármacos como o haloperidol apresentam a ocorrência de efeitos extrapiramidais e ocorrência de sedação como a Clorpromazina e quetiapina que são fármacos que estão presente no protocolo brasileiro para tratamento da esquizofrenia.

TABELA 04 - OS ANTIPSIKÓTICOS UTILIZADOS NO PRIMEIRO EPISÓDIO PSICÓTICO

Descrição dos principais antipsicóticos utilizados no primeiro episódio psicótico		
Alguns antipsicóticos comuns	Dose de início, dose terapêutica (mg/dia)	Principais efeitos colaterais
Haloperidol	1,5-10; 1,5-20	EEPs
Clorpromazina	25-100; 300-600	Sedação, efeitos anticolinérgicos, hipotensão postural, EEPs
Clozapina	12,5-25; 300-900 (pouco usada no PEP)	Sedação, convulsão, agranulocitose, ganho de peso, diabetes tipo II, dislipidemia
Risperidona	0,5-2; 2-8	Hiperprolactinemia, EEPs em doses altas
Olanzapina	2,5-10; 5-20	Ganho de peso, dislipidemia, diabetes tipo II, sedação
Quetiapina	25-100; 300-800	Sedação
Amisulprida	200-800; 200-800	Hiperprolactinemia, EEPs em doses altas
Aripiprazol (inicialmente)	5-10; 10-30	Náusea, cefaleia, insônia, agitação

PEP: primeiro episódio psicótico, EEPs: efeitos extrapiramidais.
Fonte: Lieberman e colaboradores.⁴⁵

Fonte: (Da Silva, Gadelha, Nardi, 2020).

Receptor de Amina Traço -1 (TAAR 1)

As aminas-traço são substâncias endógenas que são sintetizadas e degradadas na microbiota e são encontradas na alimentação. São exemplos de aminas-traços *p*-tiramina, β -feniletilamina, *p*-octopamina, triptamina e metabólitos. O desenvolvimento do termo amina traço se refere ao baixo nível de amina presente nos tecidos dos mamíferos. (Gainetdinov et al 2018).

As aminas nos seres invertebrados estão relacionadas com a regulação da homeostase com um papel similar com sistemas adrenérgicos em mamíferos (FREYBERG; SAAVEDRA, 2020). Tanto em seres vertebrados como invertebrados houve o desenvolvimento de receptores envolvidos com as substâncias traços aminas.

Esses receptores associados a traço de aminas (TAARS) foram descobertos em 2001 e fazem parte da família de receptores acoplados à proteína G esses receptores são encontrados na maioria dos vertebrados consistindo nos receptores associados a traço de aminas (TAARs) que são (TAAR1, TAAR2, TAAR3, TAAR 4, TAAR5, TAAR6, TAAR8 e TAAR9). A família dos TAAR está distribuída de forma variada nos tecidos periféricos e cerebrais (RUTIGLIANO et al.2018).

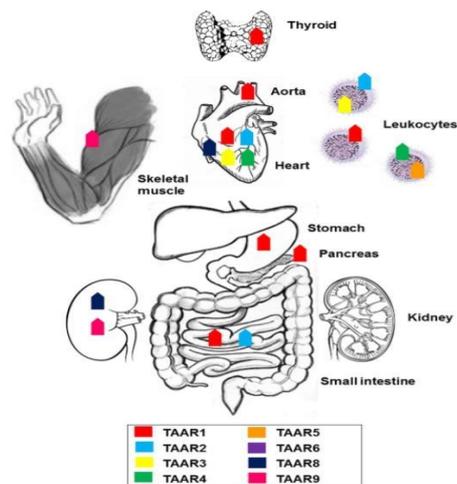
É possível observar a localização desses receptores em variados órgãos e estruturas do corpo humano como coração, intestino, leucócitos como representado na figura 1 e 2 (Gainetdinov et al 2018).

Contudo, a maioria dos TAAR irão ser expressos principalmente no sistema olfativo, diferentemente do TAAR 1 que se encontra mais no cérebro (Zhengrong, Qian, 2020).

Na figura 03 podemos observar na estrutura a interação entre o TAAR 1 e a dopamina. Nessa interação é possível identificar que o TAAR 1 possui uma localização principalmente intracelular e pode causar efeitos tanto pós e pré-sinápticos, porém ainda é desconhecido se existe um transportador para captação das aminas e promover a sinalização de D2R e não interage com D1 (Gainetdinov et al 2018).

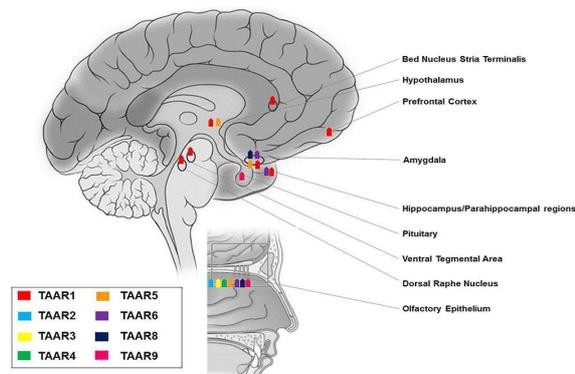
Porém esse mecanismo neural ainda não é totalmente desvendado, mas existem alguns estudos que mostram essa mediação da sinalização causada pelo TAAR1. E ativando o TAAR1 ocorre a redução da transmissão dopaminérgica e ao contrário a potencializa (LIU, WU, LI, 2020).

FIGURA 01 - LOCALIZAÇÃO DOS TAARS NO CORPO HUMANO



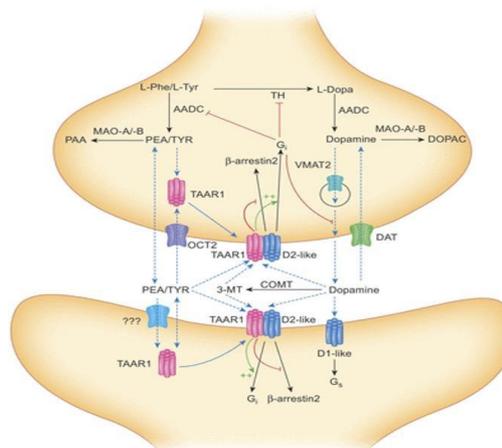
Fonte: RUTIGLIANO, et al (2018)

FIGURA 02 - LOCALIZAÇÃO DOS TAAR NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL



Fonte: RUTIGLIANO, et al (2018)

FIGURA 03 - INTERAÇÃO DO TAAR 1 COM DOPAMINA



Fonte: RUTIGLIANO, et al (2018)

Existem 28 famílias de TAAR descritas atualmente, porém apenas do TAAR 1 ao TAAR 9 são expressas nos mamíferos em geral, os TAAR 10 ao TAAR 28 são encontrados em um peixe da espécie teleosteos. Devido ao fato que alguns

TAAR parecem estar relacionado com receptores olfativos principalmente em roedores, foi feita uma divisão de TAAR olfativos e não olfativos (RUTIGLIANO et al, 2018).

Apesar da maioria ter essa função olfativas, foi encontrado a presença de TAAR 2 e TAAR 5 nos cérebros de roedores e estudos demonstraram que podem atuar na modulação dos sistemas de dopamina e serotonina e regulação das emoções e também está relacionado a regulação da neurogênese. Estudos mostraram que animais sem TAAR 2 e TAAR 5 possuíam aumento de neurônios dopaminérgicos na substância negra (KATOLIKOV et al, 2022).

Com as pesquisas sobre os TAAR foram identificados os agonistas desses receptores, para o TAAR 1 são obviamente as aminas traços comuns como γ -feniletilamina, para-tiramina, metatiramina, triptamina, para-octopamina e meta-octopamina como também dopamina, serotonina, 3-iodotiramina (T1AM ou 3IT) derivado do hormônio da tireoide (T1AM ou 3IT) e produtos da catecol-O-metil transferase 3-metoxitiramina (3-MT) e também vários outros derivados de amina, psicoestimulantes e substâncias sintéticas (Zhengrong; Qian, 2020).

Devido ao seu potencial evidenciado em estudos os TAAR são um novo alvo farmacológico para o tratamento de esquizofrenia e outros distúrbios psiquiátricos que diferentemente dos outros medicamentos utilizados não se baseiam em receptores de dopamina (D2) e receptores de serotonina 5-HT2A (DEDIC, 2019).

O TAAR1 é o mais investigado pelas suas características promissoras da sua relação com a neurotransmissão dopaminérgica, glutamatérgica e serotoninérgica. A distribuição celular do TAAR 1 ainda não é muito bem explicada na literatura científica e isso é atribuído ao fato que sua forma

de transmissão é principalmente intracelular (GAINETDINOV; HOENER; BERRY, 2018).

Segundo Kokkinou Et al (2021), o TAAR1 é um receptor de amina traço 1 que é expressado em núcleos cerebrais monoaminérgicos e também está presente nos neurônios dopaminérgicos. A característica do TAAR1 em modular a transmissão dopaminérgica é alvo de pesquisas para sua utilização na esquizofrenia e outras psicoses (Dedic, 2021). No caso de pacientes esquizofrênicos é observado um aumento da síntese de dopamina estriatal no qual acredita-se que é a causa do desenvolvimento dos sintomas da esquizofrenia, principalmente a psicose. Em um estudo realizado com o objetivo de simular essa fisiopatologia da dopamina na esquizofrenia foi administrado cetamina em camundongos com objetivo de elevar os níveis de dopamina e depois foi utilizado um agonista de TAAR 1 que causou uma redução na liberação e disparo da dopamina (KOKKINOUEt al 2021).

Além da associação do TAAR 1 com doenças psiquiátricas, ele também é investigado por estar relacionado com dependência de psicoestimulantes e seu tratamento, por atuar na modulação das vias relacionadas com a dependência e conseqüentemente seu tratamento (FREYBERG; SAAVEDRA, 2020). O TAAR 1 também demonstra regulação em processo de nutrição, humor, movimento e cognição (KATOLIKOV, et al, 2022). Sendo que um agonista total de TAAR 1 mostrou resultado na diminuição de peso, e no consumo e diminuição da desregulação da glicose (SCHWARTZ et al, 2018).

Podemos observar alguns dos possíveis potenciais efeitos positivos dos TAAR 1 em relação com os antipsicóticos utilizados atualmente na tabela 05.

TABELA 05 - RELAÇÃO DE COMPARAÇÃO ENTRE OS ANTIPSICÓTICOS E AGONISTAS TAAR 1

Antipsicóticos Tradicionais	Agonistas de TAAR1
Pode levar à psicose de supersensibilidade à dopamina	Provavelmente não causará
Pode induzir discinesia tardia/distonia tardia/acatisia	Provavelmente sem indução de discinesia tardia/distonia tardia/acatisia
Pode causar síndrome metabólica	Provavelmente nenhuma indução de síndrome metabólica, e pode ser capaz de tratar a síndrome metabólica
Nenhum efeito para o tratamento de abuso de substâncias	Pode ser capaz de reduzir o desejo por abuso de substâncias
Não é útil na esquizofrenia resistente ao tratamento (exceto clozapina)	Pode ajudar para pacientes que não respondem a medicamentos antipsicóticos atuais

Têm pouco impacto nos sintomas negativos e na cognição	Efeito sobre sintomas negativos e cognição é atualmente desconhecido
--	--

Fonte: (NAIR et al.2022)

Atualmente alguns agonistas de TAAR 1 estão sendo desenvolvidos por empresas farmacêuticas e acadêmicos que são bastante promissores. Entre eles o mais avançado nos estudos é o Ulotaront (SEP363856). Outro agonista de TAAR 1 que está sendo investigado é o ralmitaront que se encontra em ensaios de fase 02 (RO6889450) (NAIR et al.2022). Os agonistas seletivos de TAAR1 (RO5166017, RO5073012, RO5256390, RO5203648 e RO5263397) foram também analisados clinicamente e apresentaram características antipsicóticas, antidepressivas, anti-viciantes e promoveram o estado de vigília em camundongos (DEDIC et al ,2021).

Os benefícios dos agonistas de TAAR1 são variados para os pacientes de esquizofrenia desde a redução da síndrome metabólica e redução do abuso de substâncias ilícitas. Os ensaios clínicos futuros mostrarão se os agonistas de TAAR poderão substituir os antipsicóticos tradicionais e sua utilização em outras doenças como transtorno bipolar, depressão, estresse, distúrbios do sono, distúrbios de abuso de substâncias e doença de Parkinson (NAIR, et al, 2022).

Ulotaront (SEP363856) Agonista TAAR para Esquizofrenia

O Ulotaront (SEP363856) é o novo medicamento que está sendo desenvolvido para o tratamento da esquizofrenia. Foi projetado e descoberto pela colaboração dos pesquisadores da Sunovion Pharmaceuticals com a PsychoGenics por meio de triagem fenotípica de alto rendimento através de modelos comportamentais dos camundongos. O objetivo desse mapeamento era identificar substâncias farmacológicas que não são receptores de dopamina D2, mas com função que se assemelha aos antipsicóticos (KOBLAN et al, 2020).

O Ulotaront (SEP363856) é baseado em um novo mecanismo de ação que seria o agonismo em TAAR1 além disso ele também exerce ação agonista em receptores de serotonina (5-HT1A). Em um estudo clínico randomizado duplo-cego foi concluído sua eficácia nos tratamentos dos sintomas provenientes da esquizofrenia (HEFFERNAN et al, 2021).

Os estudos clínicos do SEP-363856 encontram-se em fase clínica 3 (Hopkins, Dedic, Koblan, 2021). Até o momento existem 12 estudos clínicos registrados do Ulotaront para esquizofrenia. Em um estudo randomizado com placebo, ele mostrou eficácia em controlar os sintomas positivos e negativos. Em relação à taxa

de efeitos adversos metabólicos o Ulotaront demonstrou ocorrência de sintomas gastrointestinais e sonolência (NAIR et al, 2022). Além disso nos estudos demonstraram que o TAAR 1 causa modulação das monoaminas, possibilitando a interação da regulação da sinalização dopaminérgica e serotoninérgica e inibição dos receptores de D2 e ativação dos receptores de 5-HT1A. (BEGNI, et al, 2021).

O Ulotaront não apresentou os efeitos adversos comuns observados nos antipsicóticos tradicionais que atuam nos receptores de D2 e 5-HT2A (SYNAN et al, 2022).

Em estudo que analisa a farmacocinética do Ulotaront foi constatado que sua metabolização in vivo é feita em parte pela CYP2D6. Nessa pesquisa o Ulotaront teve uma boa absorção em um período médio de 2 e 8h, às doses utilizadas variaram de 10 a 100 mg (GALLUPPI et al,2021).

Além disso também em estudos in vivo demonstrou resultados em alguns modelos não clínicos de esquizofrenia tais como em hiperatividade induzida por fenciclidina, inibição pré-pulso da resposta de sobressalto acústico, e déficits subcrônicos induzidos por fenciclidina na interação social (HEFFERNAN et al, 2021). Também mostrou diminuição na síntese de dopamina induzida por cetamina (KOKKINOU Et al, 2021).

Em ratos o Ulotaront demonstrou regulação de genes envolvidos na plasticidade, principalmente no córtex pré-frontal (HEFFERNAN, et al, 2021). O ulotaront pode ser o primeiro tratamento farmacológico pré-sináptico (CORRELL; ABI-DARGHAM; HOWES, 2022).

Por todas as evidências apresentadas nos estudos clínicos o Ulotaront SEP-363856 é um novo agente farmacológico com muito potencial para o tratamento de esquizofrenia e pode representar uma nova classe farmacológica (DEDIC et al, 2019).

Conclusão:

A esquizofrenia é um transtorno bastante particular por ter essa característica de heterogeneidade. Antes da descoberta do primeiro antipsicótico a principal forma de intervenção existente consistia na internação desses pacientes em manicômios. Então naquela época a descoberta de um fármaco antipsicótico foi algo essencial para o tratamento da esquizofrenia e a inserção desses pacientes de volta ao convívio social e a possibilidade do controle dos sintomas.

Com o decorrer do tempo outros antipsicóticos foram descobertos e classificados em atípicos e típicos. E existe uma semelhança no

mecanismo de ação que atua principalmente nos receptores de dopamina. O papel da dopamina na esquizofrenia é bastante evidenciado nos estudos científicos, desde sua relação com a sintomatologia da doença ou fato da atuação nos receptores.

Porém como qualquer fármaco existe a ocorrência de efeitos adversos e colaterais tanto nos típicos e atípicos como sedação, síndrome metabólica, os efeitos extrapiramidais e que influenciam a falta de adesão. Entretanto os antipsicóticos são medicamentos seguros e eficazes, mas ao mesmo tempo é possível perceber a necessidade de outros fármacos com mecanismo que não se baseiam em receptores de dopamina que também apresentam eficácia e segurança e que também atuam não só nos sintomas positivos e sim nos negativos e cognitivos.

E o TAAR 1 se apresenta como uma nova possibilidade terapêutica com vários efeitos benéficos, apesar de alguns ainda precisarem ser mais investigados. Em comparação com os antipsicóticos, eles não causam hipersensibilidade, efeitos adversos como a síndrome metabólica ou efeitos extrapiramidais.

No caso de efeitos negativos e cognitivos os TAAR1 os estudos não demonstraram muitos resultados, porém em um estudo randomizado de uma agonista houve uma diminuição não só dos sintomas positivos como os negativos. Assim, é preciso de mais estudos sobre essa atuação. Em geral os agonistas e TAAR 1 são bastante promissores não apenas para a esquizofrenia como para outras patologias e pode vir a ser uma nova classe farmacêutica no futuro.

Agradecimentos:

Nossos agradecimentos primeiramente a Deus, por nos conceder saúde, força e disposição para concluir a faculdade e o trabalho de final de curso. Por iluminar nossa mente nos momentos mais difíceis, nos dando coragem para seguirmos, ao Prof. Guilherme por ter aceitado ser orientador deste trabalho, além de todo apoio e atenção durante o processo de definição e orientação. Nossos agradecimentos também à prof^a. Luciane Teixeira por ser tão querida e sempre disposta a nos ajudar.

Agradecimentos individuais:

Juliana:

Agradeço a minha família e amigos que direta ou indiretamente ajudaram na elaboração deste trabalho. Aos meus pais que sempre torceram pelo meu sucesso e me encorajaram a nunca desistir dos meus sonhos. Ao meu esposo Marcos por toda compreensão, paciência e apoio nos momentos mais difíceis e estressantes que

tive no decorrer do curso. E não poderia deixar de citar a minha dupla de TCC Fernanda que sem ela esse trabalho não seria tão perfeito executado, não tenho dúvidas que ela foi a melhor escolha para seguirmos esse árduo caminho que é a conclusão do curso.

Fernanda:

Agradeço aos meus falecidos avós que infelizmente não estão aqui para presenciar esse momento que sempre sonharam para mim que seria a conclusão de uma graduação, mas o amor e a memória deles sempre estarão guardadas no meu coração. Agradeço minha mãe, padrasto e minhas irmãs por me incentivarem a fazer a inscrição no processo seletivo do Enem. Agradeço também o apoio das minhas primas/irmãs que me ajudaram nos momentos que precisei me ausentar nos encontros familiares, dando suporte com palavras de encorajamento e afeto demonstrando acreditar no meu potencial. Agradeço a minha parceira Juliana que desde o começo sempre esteve ao meu lado durante todo processo e dividimos a carga de algo tão difícil que é fazer um projeto de TCC. Tenho certeza de que escolhi a melhor parceira para elaborar este trabalho de conclusão, alguém que sempre está disposta a ajudar as pessoas

Referências:

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION et al. **DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. Artmed Editora, 2014.

ARARIPE-NETO, Ary Gadelha De Alencar; BESSA-DINIZ, Elton Jorge. Sintomas depressivos e o tratamento da esquizofrenia. **Medicina Interna de México**, v. 36, n. S1, p. 32-35, 2020. Disponível em: <<https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2020/mims201j.pdf>> Acesso em 30 de abril de 2022.

Begni, Veronica, Alice Sanson, Alessia Luoni, Federica Sensini, Ben Grayson, Syeda Munni, Joanna C. Neill, and Marco A. Riva. "Towards novel treatments for schizophrenia: molecular and behavioural signatures of the psychotropic agent SEP-363856." *International journal of molecular sciences* 22, no. 8 (2021): 4119. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/22/8/4119>> Acesso em 28 de outubro de 2022.

CARVALHO, Eliane Debortoli de. A participação da família na adesão ao tratamento com antipsicóticos em pacientes ambulatoriais com esquizofrenia. Disponível em: <https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=A+PARTICIPA%C3%87%C3%83O+DA+FAM%C3%8DLIA+NA+ADES%C3%83O+AO+TRATAMENTO+COM+ANTIPISIC%C3%93TICOS+EM+PACIENTES+AMBULATORIAIS+COM+ESQUIZOFRENIA&btnG=&lr=lang_pt> Acesso em 13 de maio.

CLEZAR, Elaine Milanez; BIANCHI, Giulia Nonticuri; GARCIA, Lêda Soares Brandão. Análise da readmissão hospitalar do paciente com diagnóstico de esquizofrenia em um hospital psiquiátrico de referência no sul catarinense. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 47, n. 3, p. 133-145, 2018. Disponível em: <<https://revista.acm.org.br/index.php/arquivos/article/view/460/289>> Acesso em 30 de Abril de 2022.

CORRELL, Christoph U.; ABI-DARGHAM, Anissa; HOWES, Oliver. Emerging Treatments in Schizophrenia. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 83, n. 1, p. 39683, 2022. Disponível em: <<https://www.psychiatrist.com/jcp/schizophrenia/emerging-treatments-in-schizophrenia/>> Acesso em 02 de novembro de 2022.

CRUZ, Liliane Oliveira; DOLABELA, Maria Fani. Tratamento medicamentoso de portadores da esquizofrenia: adesão, interações medicamentosas e reações adversas. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 3, p. e2010313087-e2010313087, 2021. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/13087>> Acesso em 30 de abril de 2022.

DA SILVA FILHO, Francisco Fernandes; CAMPOS, João Soares; RAMOS, Denny Vitor Barbosa. Uso Quetiapina no tratamento da Esquizofrenia: Revisão da literatura Use Quetiapine in the treatment of Schizophrenia: Literature review. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 12, p. 110494-110502, 2021. Disponível em: <

DA SILVA, Patrício Francisco et al. ESQUIZOFRENIA: ASPECTOS ETIOLÓGICOS, FATORES DE RISCO ASSOCIADOS E OS IMPACTOS NA EDUCAÇÃO DE ENSINO SUPERIOR. **Humanidades & Inovação**, v. 9, n. 8, p. 241-250, 2022. Disponível em: <<https://revista.unitins.br/index.php/humanidadeseinovacao/article/view/1734>> Acesso em 21 de dezembro de 2022.

DE ANDRADE, Natália Paniágua et al. Novas possibilidades farmacológicas para o tratamento da esquizofrenia: uma revisão integrativa de literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 8, p. e25911830967-e25911830967, 2022. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/30967>> Acesso em 27 de outubro de 2022.

DE BONA, André Cardoso. Contribuições da arte-terapia no tratamento de pessoas com o transtorno do espectro da esquizofrenia na perspectiva da psicologia. **Psicologia-Tubarão**, 2020. Disponível em: <<https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/16701>> Acesso em 30 de abril de 2022.

DEDIC, Nina et al. SEP-363856, a novel psychotropic agent with a unique, non-D2 receptor mechanism of action. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 371, n. 1, p. 1-14, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31371483/>> Acesso em: 18 de março de 2022.

DEDIC, Nina et al. Therapeutic Potential of TAAR1 Agonists in Schizophrenia: Evidence from Preclinical Models and Clinical Studies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 24, p. 13185, 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/22/24/13185>> Acesso em 18 de março de 2022.

DIAGNÓSTICO, Manual. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Disponível em: <<http://www.institutopebioetica.com.br/documentos/manual-diagnostico-e-estatistico-de-transtornos-mentais-dsm-5.pdf>> acesso em 18 de março de 2022.

FREYBERG, Zachary; SAAVEDRA, Juan M. Trace amines and trace amine-associated receptors: a new frontier in cell signaling. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 40, n. 2, p. 189-190, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10571-020-00800-x> Acesso em 15 de outubro de 2020

GADELHA, Ary; NARDI, Antonio Egidio; DA SILVA, Antônio Geraldo. **Esquizofrenia-: Teoria e clínica**. Artmed Editora, 2020. Disponível em: <https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Esquizofrenia-%3A+Teoria+e+cl%C3%ADnica.+Artmed+Editora%2C+2020&btnG=&lr=lang_pt> Acesso em 18 de março.

GAINETDINOV, Raul R.; HOENER, Marius C.; BERRY, Mark D. Trace amines and their receptors. **Pharmacological reviews**, v. 70, n. 3, p. 549-620, 2018. <https://pharmrev.aspetjournals.org/content/70/3/549>> Acesso em 09 de maio de 2022.

GALLUPPI, Gerald R. et al. Population pharmacokinetic analysis of ulotaront in subjects with schizophrenia. **CPT: pharmacometrics & systems pharmacology**, v. 10, n. 10, p. 1245-1254, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8520744/>> Acesso em 27 de outubro de 2022.

HEFFERNAN, Michele LR et al. Ulotaront: A TAAR1 Agonist for the Treatment of Schizophrenia. **ACS medicinal chemistry letters**, v. 13, n. 1, p. 92-98, 2021. Disponível em: <[https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsmedchemlett.1c00527#:~:text=Ulotaront%20\(SEP%2D363856\)%20is,for%20the%20treatment%20of%20schizophrenia.](https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsmedchemlett.1c00527#:~:text=Ulotaront%20(SEP%2D363856)%20is,for%20the%20treatment%20of%20schizophrenia.)> Acesso em 14 de maio de 2022

HOPKINS, Seth C.; DEDIC, Nina; KOBLAN, Kenneth S. Effect of TAAR1/5-HT1A agonist SEP-363856 on REM sleep in humans. **Translational Psychiatry**, v. 11, n. 1, p. 1-10, 2021. Disponível: <[https://www.nature.com/articles/s41398-021-01331-9#:~:text=SEP%2D363856%20suppressed%20REM%20sleep,\(effect%20size%20%3D%201\).](https://www.nature.com/articles/s41398-021-01331-9#:~:text=SEP%2D363856%20suppressed%20REM%20sleep,(effect%20size%20%3D%201).)> Acesso em 14 de maio de 2022.

ISABELINHA, Bruna Heloísa Cardoso. **Efeitos de terapias orientadas pelo corpo nos sintomas negativos de pessoas com esquizofrenia: uma revisão sistemática**. 2021. Dissertação de Mestrado. Universidade de Évora. Disponível em <<https://dspace.uevora.pt/rdpc/handle/10174/30057>> Acesso em 13 de abril.

LIU, Jianfeng; WU, Ruyan; LI, Jun-Xu. TAAR1 and psychostimulant addiction. **Cellular and molecular neurobiology**, v. 40, n. 2, p. 229-238, 2020. Disponível <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7845786/>> Acesso em 02 de novembro de 2022.

LOBO, Denise Rovaris Lais et al. As contribuições da Terapia Cognitiva Comportamental no tratamento dos sintomas negativos da esquizofrenia. **Diálogos Interdisciplinares**, v. 9, n. 4, p. 38-47, 2020. Disponível: <<https://revistas.brazcubas.br/index.php/dialogos/article/view/934/912>> Acesso em 13 de Maio.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 364, de 09 de abril de 2013. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas-esquizofrenia. **Diário Oficial da União**, 2013. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt-esquizofrenia-livro-2013.pdf>> Acesso em 13 de Maio de 2022.

NAIR, Pramod C. et al. Trace Amine-Associated Receptor 1 (TAAR1): Molecular and Clinical Insights for the Treatment of Schizophrenia and Related Comorbidities. **ACS Pharmacology & Translational Science**, v. 5, n. 3, p. 183-188, 2022. Disponível: < <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsptsci.2c00016>> Acesso em 27 de outubro de 2022.

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Organização Pan-Americana de Saúde (OPA) Transtornos mentais Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/transtornos-mentais>> Acesso em 11 de maio de 2022

Palestra desmistifica esquizofrenia e opõe-se ao preconceito. Prefeitura Municipal de Limeira, 2022. Disponível em: <<https://www.limeira.sp.gov.br/sitenovo/news.php?p=14871>> Acesso 20 de Maio de 2022.

PINHEIRO, Thaís Mendes. Hipótese glutamatérgica e hipofunção dos receptores NMDA no tratamento da esquizofrenia. **REVISTA SANARMED N. 03**, p. 11, 2020. Disponível em <https://www.researchgate.net/profile/Andre-Fukushima/publication/344524024_Revista-SanarMed-vol3-sanarcon/links/5f7e205392851c14bcb66f64/Revista-SanarMed-vol3-sanarcon.pdf#page=12> Acesso em 30 de abril de 2022.

QUEIRÓS, Tiago et al. Esquizofrenia: O Que o Médico Não Psiquiatra Precisa de Saber. **Acta Medica Portuguesa**, v. 32, n. 1, 2019. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/02d2/0837b8101ea8547341a81c7043ab263aafdb.pdf>> Acesso em 30 de abril de 2022.

KANE, John M. A New Treatment Paradigm: Targeting Trace Amine-Associated Receptor 1 (TAAR1) in Schizophrenia. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 42, n. 5, p. S1-S13, 2022. Disponível: <https://journals.lww.com/psychopharmacology/Fulltext/2022/09001/A_New_Treatment_Paradigm_Targeting_Trace.2.aspx> Acesso em 27 de 10 de outubro de 2022.

KATOLIKOVA, Nataliia V. et al. Expression of Trace Amine-Associated Receptors in the Murine and Human Hippocampus Based on Public Transcriptomic Data. **Cells**, v. 11, n. 11, p. 1813, 2022. Disponível <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35681508/>> Acesso em 15 de outubro de 2022.

KESHAVAN, Matcheri S. et al. Neuroimaging in schizophrenia. **Neuroimaging Clinics**, v. 30, n. 1, p. 73-83, 2020. Disponível <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31759574/>> Acesso em 21 de dezembro de 2022.

KOBLAN, Kenneth S. et al. A non-D2-receptor-binding drug for the treatment of schizophrenia. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 16, p. 1497-1506, 2020. Disponível em <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911772>> Acesso em 14 de Maio de 2022.

KOKKINOU, Michelle et al. Reproducing the dopamine pathophysiology of schizophrenia and approaches to ameliorate it: a translational imaging study with ketamine. **Molecular psychiatry**, v. 26, n. 6, p. 2562-2576, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32382134/>> Acesso em 10 de abril de 2022.

RUTIGLIANO, Grazia; ACCORRONI, Alice; ZUCCHI, Riccardo. The case for TAAR1 as a modulator of central nervous system function. **Frontiers in pharmacology**, v. 8, p. 987, 2018. Disponível <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00987/full>> Acesso em 09 de maio 2022.

SAARINEN, Marcus et al. TAAR1 dependent and independent actions of the potential antipsychotic and dual TAAR1/5-HT1A receptor agonist SEP-383856. **Neuropsychopharmacology**, p. 1-11, 2022. Disponível <<https://www.nature.com/articles/s41386-022-01421-2>> Acesso em 28 de 10 de outubro

SYNAN, Colleen et al. Ulotaront, a novel TAAR1 agonist with 5-HT1A agonist activity, lacks abuse liability and attenuates cocaine cue-induced relapse in rats. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 231, p. 109261, 2022. Disponível <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35033729/>> Acesso em 25 de setembro 2022.

SCHWARTZ, Michael D. et al. Trace amine-associated receptor 1: a multimodal therapeutic target for neuropsychiatric diseases. **Expert opinion on therapeutic targets**, v. 22, n. 6, p. 513-526, 2018. Disponível <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14728222.2018.1480723>> Acesso em 25 de setembro 2022.

STILO, Simona A.; MURRAY, Robin M. Non-genetic factors in schizophrenia. **Current psychiatry reports**, v. 21, n. 10, p. 1-10, 2019.

VAFADARI, Behnam. Stress and the Role of the Gut–Brain Axis in the Pathogenesis of Schizophrenia: A Literature Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 18, p. 9747, 2021. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8471971/>> Acesso em 21 dezembro de 2022.

XU, Zhengrong; LI, Qian. TAAR agonists. **Cellular and molecular neurobiology**, v. 40, n. 2, p. 257-272, 2020. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007/s10571-019-00774-5> > Acesso em 15 de outubro de 2022.