

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Um olhar sobre as perspetivas evolutivas da esquizofrenia

Renato Paulo Lopes

M

2026



Um olhar sobre as perspetivas evolutivas da esquizofrenia

Artigo de Revisão Narrativa

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Renato Paulo Lopes

up201805271@up.pt

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Orientador:

Drº Néilson Bruno da Silva Oliveira

Assistente Hospitalar Graduado do Serviço Local de Saúde Mental do Porto da Unidade Local de Saúde de Santo António

Colaborador externo do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Coorientadora:

Professora Doutora Carolina Luísa Cardoso Lemos

Professora Associada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Investigadora Principal da UMIB - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Junho de 2026

Estudante:

(Renato Paulo Lopes)

Orientador:

(Professor Doutor Nélon Bruno da Silva Oliveira)

Coorientadora:

(Doutora Carolina Luísa Cardoso Lemos)

Junho de 2026

Dedicatória

Ao meu avô Paulo, que me ensinou a estar sempre lá e o verdadeiro significado de pensar primeiro nos outros.

Agradecimentos

Ao Doutor Nélson Oliveira, por ter aceite orientar esta tese, pelo acompanhamento constante ao longo deste processo, e pelas aulas de psiquiatria que me abriram os olhos para esta linda área da medicina.

À Doutora Carolina Lemos, pela disponibilidade constante, pelos feedbacks essenciais, e pelo acompanhamento sempre presente desde o primeiro dia em que cheguei a esta casa.

Aos meus pais, pelo amor, pela educação e pelo acompanhamento desde o primeiro dia.

Ao meu irmão, pelos risos, pelas histórias, pelo apoio sempre presente e por tornar suportável os momentos mais difíceis.

À minha família por sempre acreditarem em mim.

Aos amigos e colegas, que desde o primeiro dia tornaram este percurso especial.

Ao meu amigo Bruno Teixeira, pelo apoio constante, pelas noites de trabalho, pela companhia e pelas histórias que levamos para a vida.

Ao meu amigo Gonçalo Vilas Boas, por estar sempre lá para os desabafos, pela ajuda sempre disponível, e por me ensinar desde o primeiro dia o que significa ser estudante de medicina.

Resumo

1. Enquadramento

A esquizofrenia é uma perturbação psicótica, com uma carga genética consideravelmente significativa, e caracterizada por uma prevalência muito semelhante entre diversas populações. Sendo uma doença que confere evidentes desvantagens reprodutivas, seria de esperar uma diminuição da sua incidência com o passar do tempo por um processo de seleção natural. No entanto, ao longo da história tem-se observado uma manutenção da prevalência desta doença, contrariando a pressão seletiva que seria esperada.

Vários estudos relativamente a esta temática levantaram várias hipóteses explicativas para esta contradição, que vão desde a esquizofrenia ser uma consequência desvantajosa da evolução normal do cérebro, até à hipótese de o pool genético ligado à esquizofrenia estar também ligado a outras vantagens evolutivas, nomeadamente a nível físico, criativo e social.

2. Objetivos

Com este estudo pretende-se uma revisão narrativa desta temática, compilando as várias teorias evolutivas da esquizofrenia.

3. Metodologia

A bibliografia implementada teve em conta as palavras-chave tendo como base de dados manuais de referência, a pubmed, e também as referências bibliográficas por referenciação cruzada. Foram incluídos artigos escritos em português e inglês, com data de publicação entre 2000 e 2025 e com acesso ao texto na íntegra. Para além disso, não foram considerados artigos sem amostras relevantes para o tema ou cujos resultados não sejam estatisticamente significativos.

Palavras-Chave: Esquizofrenia, Evolução biológica, Genética, Epidemiologia.

Abstract

1. Background

Schizophrenia is a psychotic disorder with a considerably significant genetic burden, characterized by a highly consistent prevalence across diverse populations. As a condition that confers evident reproductive disadvantages, a decrease in its incidence over time through natural selection would be expected. However, throughout history, a stable prevalence of this disease has been observed, counteracting the expected selective pressure.

Several studies on this topic have raised various explanatory hypotheses for this contradiction, ranging from schizophrenia being a disadvantageous consequence of normal brain evolution to the hypothesis that the gene pool linked to schizophrenia is also associated with other evolutionary advantages, namely at physical, creative, and social levels.

2. Objectives

This study aims to provide a narrative review of this topic, compiling the various evolutionary theories of schizophrenia.

3. Methodology

The literature selection took into account specific keywords, utilizing reference manuals, PubMed, and cross-referencing as search sources. Articles written in Portuguese and English, published between 2000 and 2025 with full-text access, were included. Furthermore, articles without relevant samples for the topic or whose results were not statistically significant were excluded.

Keywords: Schizophrenia, Biological Evolution, Genetics, Epidemiology.

Lista de Abreviaturas

HARs - regiões aceleradas humanas

Índice

Dedicatória	I
Resumo.....	II
Abstract	III
Lista de Abreviaturas.....	IV
Introdução	1
Esquizofrenia como subproduto de vantagens evolutivas – <i>Price-to-pay</i>	3
Linguagem	3
Cérebro Social	4
Seleção sexual	5
Expansão do Cortéx.....	6
Vantagens metabólicas, imunitárias e adaptação ambiental	7
Esquizofrenia como um extremo do normal - Teoria da continuidade	10
Vantagem dos familiares.....	11
Modelo de equilíbrio mutação-seleção	13
Esquizofrenia como doença da civilização	14
Discussão.....	15
Conclusão	18
Bibliografia	20

Introdução

A esquizofrenia é uma doença mental crónica e com sintomatologia heterogénea, fazendo parte das perturbações psicóticas. Caracteriza-se por uma gama de sintomas que afetam a cognição, a regulação emocional e o comportamento de um indivíduo.¹

O diagnóstico de esquizofrenia deve considerar, além do período temporal (sinais contínuos da perturbação por pelo menos 6 meses), um conjunto de critérios clínicos.¹ Deve apresentar pelo menos dois sintomas, sendo que um deles deve ser a ocorrência de delírios, alucinações ou desorganização de discurso. Pode associar-se também a comportamento motor grosseiramente desorganizado e a sintomas negativos.¹⁻³

Epidemiologicamente estima-se que a esquizofrenia afete entre 0,5% e 1% da população mundial, com ligeiras variações dependendo da fonte.^{1,2} Apesar da prevalência relativamente semelhante em todo o mundo, trata-se de uma doença que pode apresentar variações epidemiológicas por raça/etnia entre países e por origem geográfica para imigrantes e descendência.¹ É também uma doença com elevado peso hereditário (cerca de 70%), e que se caracteriza por uma ampla poligenia.⁴

A esquizofrenia associa-se ainda a várias outras comorbilidades. Destaca-se um aumento muito significativo da mortalidade precoce, seja devido a outras condições médicas mais prevalentes na população esquizofrénica (diabetes, síndrome metabólica), seja devido a características associadas ao estilo de vida, seja devido a uma maior propensão para tentativas de suicídio, que representa uma das mais significativas causas de morte em doentes esquizofrénicos.^{1,2} Outra das características clínicas associadas à esquizofrenia é uma diminuição da fertilidade associada aos indivíduos afetados.^{4,5} Esta diminuição está especialmente presente nos homens, estimando-se uma diminuição da capacidade reprodutiva até 50% por comparação com indivíduos saudáveis.⁶

Tendo em conta a diminuição de fecundidade, o aumento da mortalidade associada à esquizofrenia e as diversas desvantagens biológicas que a doença acarreta, seria de esperar que a seleção natural, ao longo do tempo, tivesse eliminado os genes suscetíveis na nossa espécie.^{4,7} No entanto, a prevalência de esquizofrenia na população tem-se mantido alta e estável. Tal fenómeno, reconhecido como o paradoxo evolutivo da esquizofrenia, levou a comunidade científica a levantar diversas hipóteses que expliquem esta contradição.⁴

Timothy Crow sugere, em 1997, que a esquizofrenia é o preço que a nossa espécie paga pela evolução da linguagem e pela assimetria cerebral.⁶ Introduz assim a teoria do *price-to-pay*, que postula que a esquizofrenia resulta de um compromisso evolutivo decorrente do desenvolvimento de adaptações como a linguagem, a criatividade e as aptidões sociais.^{4,7} Também Crow propõe a teoria da continuidade, na qual a esquizofrenia não é conceptualizada como uma entidade patológica isolada e qualitativamente distinta, mas sim como um extremo de uma variação normal da população.⁶

Enquadrada na ideia de vantagem evolutiva surge também a teoria da vantagem dos familiares. Esta ideia enquadra-se no conceito de polimorfismo balanceado / vantagem do heterozigótico, e sugere que os genes da esquizofrenia perduram porque conferem benefícios de sobrevivência aos familiares não afetados dos doentes.^{4,6,8}

No contexto da arquitetura genética complexa e polimórfica associada à esquizofrenia, o paradoxo evolutivo pode também ser compreendido através de um modelo de equilíbrio mutação-seleção, que procura explicar como a variação genética subjacente à doença se mantém na população ao longo do tempo. Este modelo considera a importância das mutações *de novo* enquanto fator de equilíbrio para as mutações prejudiciais eliminadas pela seleção natural. Neste contexto importa referir a importância da dificuldade de eliminação de todos os genes de risco associados à esquizofrenia devido à sua elevada poligenia.⁴

Allen e Sarich vieram sugerir a esquizofrenia como uma “doença da civilização”. Segundo esta visão, a esquizofrenia surge como uma consequência da evolução da sociedade de um sistema de “caçadores-recoletores” para a sociedade atual, de maior complexidade e maior capacidade de tolerar e prosperar com pessoas com um sentido de individualidade vincado, e até com disfunções sociais, o que poderia ajudar a compreender a persistência e a prevalência da esquizofrenia.^{6,8}

Perante estas hipóteses, pretende-se com esta revisão compilar e aprofundar as diversas teorias evolutivas da esquizofrenia, seguido de uma discussão comparativa entre elas.

Esquizofrenia como subproduto de vantagens evolutivas – *Price-to-pay*

Linguagem

O desenvolvimento do ser humano envolveu o desenvolvimento de traços unicamente caraterísticos da nossa espécie que foram conferindo algumas vantagens evolutivas essenciais.⁹⁻¹¹

Timothy J. Crow foi um dos primeiros e principais defensores da teoria do desenvolvimento da esquizofrenia enquanto subproduto destas vantagens evolutivas.^{12,13} Crow sugeriu que terá havido um momento em que ocorreu uma mutação genética que permitiu o desenvolvimento cerebral em dois hemisférios com um certo grau de independência e assimetria. Este desenvolvimento evolutivo terá sido fundamental para o desenvolvimento de várias caraterísticas associadas à nossa espécie, entre elas o desenvolvimento da linguagem.^{6,12}

A comunicação do ser humano enquanto espécie está então intrinsecamente relacionada com uma divisão de funções pelas diversas áreas e por ambos os hemisférios cerebrais; uma componente lógica, responsável pelo significado, pelo contexto e pelas imagens não verbais associadas ao contexto, atribuída ao hemisfério não dominante, tipicamente o direito; uma componente fonética e vinculada à sequência de sons, atribuída ao hemisfério dominante, tipicamente o esquerdo.^{12,14} A linguagem é consequência da comunicação rápida entre os dois hemisférios através das fibras comissurais, que permite à nossa espécie a capacidade de combinação de palavras e de criação de significados.¹²

Crow sugere então que a esquizofrenia poderá estar associada a uma falha, seja no desenvolvimento da especialização hemisférica, seja do desenvolvimento da dominância hemisférica, seja no desenvolvimento da comunicação entre os hemisférios. Efetivamente na esquizofrenia observa-se uma desregulação na transição da informação entre os dois hemisférios cerebrais.^{6,12} Tal falha pode justificar uma falta de integração entre aquilo que são os pensamentos gerados internamente pelo hemisfério não-dominante e o hemisfério dominante, que passa a percecionar os pensamentos do hemisfério não-dominante como sendo uma força externa.^{6,12,15} Esta linha de pensamento justificaria alguns dos sintomas associados à esquizofrenia, tais como as alucinações auditivas, os fenómenos de inserção ou roubo do pensamento e os delírios de controlo.¹²

Vários estudos posteriores demonstraram que indivíduos que mais tarde desenvolveram esquizofrenia (ou com risco genético aumentado para o seu desenvolvimento) apresentam frequentemente atrasos no desenvolvimento da linguagem, défices psicomotores ou maior probabilidade de serem ambidestros (sinal de falta de dominância cerebral).^{6,16} Associadamente, análises post-mortem e de ressonância magnética revelaram que doentes com esquizofrenia tendem efetivamente a apresentar um menor grau de desenvolvimento da assimetria cerebral.^{6,12}

Por outro lado, vários cientistas, nomeadamente Corballis, levantam alguns contrapontos em relação a esta teoria postulada por Crow. Defendem que a assimetria cerebral e a lateralidade já existiam em vários primatas muito antes do *Homo Sapiens*.^{6,16,17} Igualmente verificam-se nestes antecessores áreas cerebrais precursoras das áreas de Wernick e Broca.^{16,18,19} Tal facto pode inferir que a evolução da linguagem e da lateralização poderá ter sido um processo mais gradual, e não resultado de uma mutação radical sugerida por Crow.^{6,16} Dito isto, não fica invalidado que variações genéticas ou falhas na consolidação da assimetria cerebral tenham um impacto significativo no risco de desenvolvimento de várias disfunções, nomeadamente esquizofrenia.¹⁶

Cérebro Social

Apesar de Crow ter sido pioneiro na discussão da esquizofrenia enquanto um subproduto de vantagens evolutivas, com o passar dos anos foram surgindo outras hipóteses enquadradas nesta ideia de *price-to-pay*.

Evolutivamente, outra das características intrinsecamente associadas ao ser humano enquanto espécie consiste na sua capacidade social. Efetivamente para que fosse possível aos humanos ancestrais viver em comunidades e grupos cada vez mais complexos de um ponto de vista social, foi necessário ao cérebro desenvolver algumas ferramentas cognitivas, nomeadamente o reconhecimento de expressões faciais emocionais, ou a capacidade de interpretação emocional de terceiros.⁶ Em termos evolutivos, isto levou a um aumento muito significativo da conectividade cortical, especialmente nos circuitos fronto-temporais, e associadamente, a um crescimento da substância branca bastante superior ao crescimento da substância cinzenta, de forma a permitir esta conectividade.^{6,20} Teoriza-se que tais desenvolvimentos, por um lado, tenham contribuído para este desenvolvimento social do ser humano, por outro lado, tenham também levado a uma maior propensão a erros de desconectividade que poderiam estar na base de doenças como a esquizofrenia.^{6,21}

A genética moderna parece sustentar esta teoria. A comunidade científica identificou as “regiões aceleradas humanas” (HARs), que fundamentalmente correspondem a partes do genoma que se foram mantendo altamente conservadas ao longo da evolução dos mamíferos, mas que sofreram alterações muito rápidas unicamente no ser humano.⁵ Estas HARs têm uma componente muito importante na regulação do desenvolvimento do neocórtex humano e comprovou-se que mutações e alterações nestas regiões estão associadas a várias perturbações na cognição e no comportamento social, havendo uma associação com o risco de desenvolvimento de esquizofrenia.^{5,22}

De um ponto de vista comportamental, estes tipos de alterações podem traduzir-se numa desconexão social que podem despoletar ou agravar a doença. Isto leva-nos a falar da esquimogénese. Trata-se de uma hipótese que defende que um ciclo de feedbacks positivos pode levar a uma dissociação funcional devido a insuficiente controlo inibitório. Tal pode resultar numa hiperativação ou hipoativação dos sistemas neuronais, cognitivos e sociais que podem comprometer a flexibilidade do sistema nervoso. De um ponto de vista social isto traduz-se num ciclo de feedbacks onde as dificuldades sociais vão levar a um crescente isolamento, que por sua vez vai aumentar o receio contra possíveis rejeições, com consequente diminuição da motivação para socializar. A consequência, pode ser uma desconexão total, onde os doentes relacionam-se apenas com um número muito reduzido de pessoas, cortando os laços com potenciais redes sociais mais alargadas.²³

Seleção sexual

Outra ideia com base no princípio do *price-to-pay* é a do modelo de seleção sexual. Segundo este modelo, a esquizotipia (propensão para traços de personalidade e cognição semelhantes aos da esquizofrenia), funcionaria como um amplificador das diferenças na qualidade genética e na condição física de cada indivíduo.^{24,25} É defendido que perante uma carga genética positiva e um ambiente saudável, os alelos associados à esquizotipia iriam potenciar características atrativas que poderiam incluir a criatividade artística e verbal, a sensibilidade emocional e a expressividade. Tais traços poderiam conferir uma vantagem reprodutiva. Por outro lado, a indivíduos com uma maior carga de mutações prejudiciais ou em ambientes menos propícios ao desenvolvimento saudável, estes genes poderiam levar ao desenvolvimento de esquizofrenia.²⁴

Efetivamente, ao longo da história, tem-se tentado fazer uma ligação entre a esquizofrenia e algumas figuras com um grau de inteligência amplamente reconhecido. Existe evidência, embora

controversa, de historial psicótico em figuras como Isaac Newton ou John Nash, ou de doentes com esquizofrenia em familiares de figuras reconhecidas, como por exemplo, de Einstein. Inclusive, existem estudos populacionais realizados na Islândia, que mostram alguma evidência para o sucesso académico superior e de maior potencial criativo em familiares saudáveis de indivíduos com um historial psicótico.^{6,8}

Alguns dados genéticos e biológicos parecem apoiar esta teoria. Efetivamente existem algumas variantes alélicas associadas à esquizofrenia (*SLC6A4*, *TPH1*, *DRD2*) que parecem estar diretamente relacionadas com a criatividade ou a imaginação.²⁶ É reconhecido também que existem alterações na transmissão da dopamina que caracterizam a esquizofrenia e que parecem estar envolvidas no impulso criativo. Encontram-se estudos, em doentes com Parkinson medicados com agonistas dos recetores D2, que relacionam a atividade dopaminérgica com um aumento da produtividade artística e do pensamento divergente.⁴

Esta ideia apresenta, no entanto, algumas ressalvas importantes. Por um lado, a associação do impulso criativo às vias dopaminérgicas é uma pré-condição para a arte, no entanto, não garante a produção artística.⁴ Além disso, a componente genética associada à criatividade ou ao sucesso educacional, segundo estudos mais recentes, parece estar mais associada a genes associados à perturbação bipolar e não estritamente a genes associados à esquizofrenia. Existe inclusive evidência que aponta para uma correlação genética negativa com a inteligência quando se analisam os alelos associados à esquizofrenia de forma isolada.^{4,6,27}

Expansão do Córtex

Outra das teorias baseadas no *price-to-pay* que procura explicar a evolução da esquizofrenia tenta associar o desenvolvimento da doença com a expansão do córtex e a instabilidade genómica associada à evolução do ser humano.

A evolução do ser humano levou à necessidade de um aumento do tamanho e da complexidade cerebral num período evolutivo bastante curto. Tal foi possível devido a vários mecanismos de expansão, necessários para impulsionar o crescimento cerebral, nomeadamente através da duplicação de genes, que permitiram a criação de novos genes exclusivamente nos humanos.^{4,7} Destacam-se os genes *NOTCH2NL*, cuja função é atrasar a diferenciação neuronal a partir das células estaminais corticais, conseguindo assim um número bastante maior de neurónios e uma maior expansão do córtex;⁷ O domínio proteico *DUF1220*, diretamente ligado à expansão

volumétrica cerebral; O gene *ARHGAP11B*, que promove a expansão do neocórtex. Este processo evolutivo trouxe, no entanto, como consequência, a proliferação de sequências de DNA repetidas e duplicadas. Efetivamente, quanto maior o número de cópias de sequências de DNA, maior a probabilidade de haver erros de recombinação durante a formação dos gâmetas, que podem levar a alterações acidentais nas sequências de DNA. Daqui resultou que vários *loci* onde se encontram, por exemplo, os genes referidos se tenham tornado pontos de instabilidade. Estudos demonstram que a suscetibilidade da nossa espécie a este tipo de alterações está diretamente correlacionada com a predisposição para esquizofrenia, com demonstração de que alterações no número de cópias do domínio *DUF1220* ou alterações do gene *ARHGAP11B* estão de facto associadas a quadros mais severos da doença.⁴

Evolutivamente este aumento do tamanho cerebral levou também a várias alterações nas regiões reguladoras que controlam a ativação de genes durante o desenvolvimento do córtex. Mutações destas regiões reguladoras levam também a defeitos na proliferação neural, o que constitui fatores de alto risco na penetrância para a esquizofrenia e para várias perturbações do neurodesenvolvimento.^{28,29}

Fundamentalmente, estima-se que as alterações que levaram ao aumento da complexidade e do tamanho cerebral associadas a eventuais mutações e alterações nas regiões reguladoras, associadas ainda a alterações nas HARs já referidas atrás podem levar a vários defeitos de neurodesenvolvimento e a maior risco de desenvolver esquizofrenia.

Vantagens metabólicas, imunitárias e adaptação ambiental

O desenvolvimento do ser humano enquanto espécie não esteve apenas dependente da evolução de um ponto de vista social, de linguagem ou cognitivo. Esteve também bastante dependente de várias alterações ao nível metabólico imunitário ou de adaptação ambiental.

O funcionamento cerebral humano é extremamente exigente do ponto de vista metabólico. Consome cerca de 20% de toda a energia do corpo, daquela que é uma percentagem muito superior a outros primatas. Efetivamente, para suportar a rede neuronal essencial para a nossa cognição, o genoma evoluiu de uma forma muito rápida com o intuito de suportar este metabolismo energético. Esta evolução cerebral tão rápida levou a que o funcionamento do nosso sistema nervoso seja no limite das suas capacidades metabólicas. Assim, ligeiras perturbações nestes processos metabólicos como, por exemplo, alterações na manutenção do potencial de membrana

ou no metabolismo da dopamina podem resultar em falhas graves na comunicação neuronal, o que se traduz diretamente nos sintomas de esquizofrenia.³⁰

Outro dos componentes essenciais para a evolução da nossa espécie foi a imunidade crescente que foi ganhando a vários agentes patogênicos. Vários estudos demonstraram que existe uma sobreposição entre os genes que causam esquizofrenia e que promovem um reforço do sistema imunitário. Um exemplo disto são as vias envolvendo o gene FOXO3, ou o aumento das interleucinas. A resposta imunitária amplificada foi conferindo vantagens contra vários vírus e bactérias, permitindo um aumento da longevidade global e, inclusive, oferecendo proteção contra diversos tipos de cancro.³¹ No entanto, fisiopatologicamente, este tipo de alterações pode muitas vezes levar a uma sobre-ativação do sistema imunitário materno ou fetal, podendo levar a inflamações não controladas durante a gestação ou a adolescência. De um ponto de vista de neurodesenvolvimento, estas reações inflamatórias podem interferir com a arquitetura cerebral em desenvolvimento e estabelecer uma base para o desenvolvimento da esquizofrenia.^{31,32}

Uma parte essencial do desenvolvimento do ser humano enquanto espécie passou pela migração para fora de África, processo em que foram necessárias adaptações de um ponto de vista ambiental, nomeadamente às temperaturas ambientais. Uma dessas mutações terá sido no gene SLC39A8, que terá sofrido uma forte seleção positiva nas populações europeias e que terá ajudado as populações a adaptarem-se ao clima mais frio, promovendo um maior armazenamento de energia através da manutenção de um maior índice de massa corporal.¹⁰ Outra das mutações que terá ocorrido estaria associada à necessidade de lidar com a diminuição da presença de luz solar, havendo necessidade de um aumento da síntese de vitamina D. Um exemplo será o gene SMARCA2, onde uma variante foi selecionada por acelerar a mineralização óssea em ambientes com baixa radiação ultravioleta, permitindo lidar melhor com esta escassez de luz e evitar problemas como raquitismo.³³ Ambos estes genes parecem, no entanto, aumentar a suscetibilidade à esquizofrenia, existindo alguns estudos que parecem sugerir que a esquizofrenia apresenta um gradiente em cuja prevalência tenda a aumentar em latitudes mais altas.^{10,33}

Fundamentalmente, a evidência parece demonstrar que vários alelos associados a um risco aumentado para o desenvolvimento de esquizofrenia aparentam também prover ao ser humano várias vantagens evolutivas, nomeadamente de um ponto de vista biológico, metabólico, de neurodesenvolvimento, e, como tal, foram sobrevivendo à seleção natural. Efetivamente dotaram

a nossa espécie de uma capacidade de maior cognição, de várias vantagens metabólicas e de alterações essenciais aos comportamentos sociais humanos.^{10,30,33}

Esquizofrenia como um extremo do normal - Teoria da continuidade

Historicamente, a visão em relação às psicoses baseava-se na dicotomia de Kraepelin, que distinguia fundamentalmente as patologias psicóticas entre um espectro da demência precoce ou um espectro da insanidade maníaco-depressiva. Crow veio argumentar que esta dicotomia estaria em falha a partir do momento em que é reconhecida a existência de formas de doença esquizoafetivas, que partilhariam características de ambos os lados desta dicotomia. Tal inviabilizava a separação rigorosa das psicoses em duas entidades distintas.¹² Crow veio então propor a inserção das psicoses funcionais num duplo contínuo, com uma dimensão afetiva-esquizofrénica e uma dimensão normal-psicótica. Esta última dimensão estende-se de um estado normal até um estado psicótico. Isto implica que os estados patológicos vão então surgir nos limites das variações dos traços de personalidade comuns a toda a gente, sendo, portanto, a patologia um extremo do normal.⁶

Esta visão traz implicações evolutivas profundas. Perspetiva a predisposição para a psicose como uma componente intrínseca ao indivíduo e à espécie. A esquizofrenia passa a ser vista como um extremo desadaptativo da genética que levou ao crescimento cerebral e à lateralização funcional que existe de uma forma normal em toda a população. Crow enquadra esta ideia nas suas próprias teorias no que toca à associação entre a esquizofrenia e o desenvolvimento da linguagem, referindo-se a esta patologia como uma variação genética do evento que levou à evolução da nossa capacidade de comunicar.¹²

A psiquiatria e a genética moderna vieram validar esta visão. Os modelos atuais que lidam com a psicose fazem-no através de um contínuo dinâmico. A esquizofrenia clínica é hoje vista como uma expressão extrema e desadaptativa de um espectro de características de propensão para a esquizofrenia que estão distribuídas na população em geral.³⁴ A genómica mais recente também veio argumentar a favor desta visão de Crow ao comprovar que a esquizofrenia e a doença bipolar partilham de várias componentes genéticas comuns. Efetivamente, a associação familiar e os fatores de risco poligénico sobrepostos parecem comprovar que a arquitetura da esquizofrenia encaixa no contínuo que Crow identifica.^{4,6,34}

Vantagem dos familiares

A teoria da vantagem dos familiares, frequentemente associada ao conceito da vantagem do heterozigoto, postula que, apesar da esquizofrenia ser desastrosa para o doente, que vai apresentar um menor *fitness* reprodutivo e uma maior mortalidade precoce, os genes associados à doença vão-se mantendo no genoma humano porque conferem vários benefícios aos familiares saudáveis que partilham essa componente genética.^{8,24}

Um dos principais eixos em torno do qual esta teoria se foi desenvolvendo, terá sido das vantagens fisiológicas e de sobrevivência que os genes associados à esquizofrenia poderiam fornecer aos familiares dos doentes. Similarmente à forma como o gene da anemia falciforme protege os familiares saudáveis contra a malária, vários estudos antigos reportaram que familiares de primeiro grau de doentes com esquizofrenia apresentavam ao longo da vida uma incidência bastante menor de infeções virais.^{6,8} Outro estudo realizado por Erlenmeyer-Kimling observou em vários hospitais em Nova Iorque que as filhas de pais com esquizofrenia apresentavam uma maior taxa de sobrevivência.⁸ No entanto, estas descobertas foram alvo de várias críticas metodológicas, seja pelos métodos usados, seja pelos vieses não considerados.^{6,8}

Outra das ideias associadas à vantagem dos familiares hipotetiza uma eventual vantagem reprodutiva oculta. Esta ideia postularia que os familiares saudáveis dos doentes com esquizofrenia produziram mais descendência para compensar os doentes que teriam uma diminuição do *fitness* reprodutivo. Por um lado, alguns estudos parecem indicar que os pais e os irmãos de doentes com esquizofrenia parecem ter uma descendência superior à média, podendo estar associada a uma fecundidade acrescida.^{4,7} No entanto, os estudos mais recentes concluíram que este aumento da fertilidade não seria suficiente para compensar os custos reprodutivos da doença.^{4,24} Por outro lado, alguns investigadores propuseram que a esquizotipia poderia atuar como um amplificador de sucesso reprodutivo.²⁴ Sugere-se que pessoas com esta predisposição genética demonstram uma probabilidade maior de se envolverem em relações de curto prazo ou em sexo casual, podendo também ter um maior número de parceiros sexuais.^{7,24} A falha em considerar as concepções fora das relações estáveis poderia efetivamente justificar um certo subestimar do sucesso reprodutivo de famílias com uma genética de propensão à esquizofrenia, e, ao mesmo tempo, justificar a manutenção da prevalência desta doença.²⁴

No entanto, a principal ideia associada à vantagem dos familiares seria à volta da herança cognitiva que estes genes poderiam acarretar.⁸ Estudos com registos genealógicos na Islândia demonstraram

que os familiares saudáveis de doentes com esquizofrenia apresentavam um sucesso académico superior e um maior potencial criativo. Associada à aparente ligação de doentes com esquizofrenia com algumas das mentes mais brilhantes da história, que já terá sido referida, parece existir alguma evidência que retrata a genómica associada à esquizofrenia como trazendo um benefício cognitivo e criativo aos familiares dos doentes com esquizofrenia.^{6,8} No entanto, importa voltar a reforçar que esta vantagem cognitiva pode também estar associada à sobreposição genética entre a esquizofrenia e a doença bipolar, e que o isolado da genética associada apenas à esquizofrenia pode tornar esta correlação negativa.⁴

Modelo de equilíbrio mutação-seleção

O modelo de equilíbrio mutação-seleção surge com base na ideia de uma elevada carga mutacional associada ao desenvolvimento humano, tendo em conta a arquitetura altamente poligénica associada ao nosso desenvolvimento cerebral. Esta teoria sugere que as mutações genéticas prejudiciais vão sendo removidas da população pela seleção natural, mas que mutações de novo vão também continuamente surgindo a uma taxa que vai compensando esta eliminação.⁴

Efetivamente, o desenvolvimento cerebral e o normal funcionamento comportamental envolvem um número muito elevado de genes e uma complexa rede neural.^{4,35} O número elevado de genes associados ao funcionamento do cérebro humano resulta numa alta carga mutacional inerente à nossa espécie. Essas pequenas mutações vão-se acumulando e prejudicando em cascata vários processos a um nível cerebral.⁴ Estudos de sequenciação de exoma em grupos familiares comprovaram que doentes com esquizofrenia apresentaram uma carga muito significativa de mutações de novo.³⁵ Associadamente, a maior idade paterna que se tem verificado nos últimos anos aumenta a probabilidade de falhas de cópia nas células germinativas masculinas ao longo da vida, introduzindo um número crescente de mutações na descendência.^{4,32}

Nesta ideia de equilíbrio mutação-seleção é defendido que as mutações com efeitos mais devastadores vão sendo alvo de seleção natural e vão sendo eliminadas ao longo do tempo. Como consequência desta seleção, a base genética que se mantém associada à esquizofrenia vai ficando cada vez mais enviesada para alelos recessivos, o que é validado pelo pool genético associado a pessoas com maior risco de desenvolver esquizofrenia.³⁶

Este modelo não vai contra as outras explicações da biologia evolutiva da esquizofrenia. De uma forma global, as mutações que são prejudiciais ao neurodesenvolvimento vão afetar a viabilidade geral, seja de um ponto de vista cognitivo, seja de um ponto de vista de fitness reprodutivo, e vão estar sobre uma forte seleção negativa, sendo apenas mantidas pelo equilíbrio mutação-seleção. Por outro lado, os alelos amplificadores da esquizotipia que possuem características genéticas positivas, nomeadamente do ponto de vista cognitivo ou da criatividade, vão ser selecionadas positivamente pela descendência.²⁴

Esquizofrenia como doença da civilização

Allen e Sarich vieram propor a visão da manutenção da prevalência da esquizofrenia como uma consequência do desenvolvimento civilizacional em redes cada vez mais complexas.⁶

Este modelo baseia-se na ideia de que uma ligeira carga genética para a esquizofrenia dota os indivíduos de uma vantagem de sobrevivência que lhes vai permitir resistir aos preconceitos partilhados e às ideias erradas do próprio grupo.⁸ Estas pessoas teriam no passado uma maior capacidade de equilibrar eficazmente os interesses individuais face às exigências da vida em grupo, demonstrando muitas vezes maior potencial criativo.⁶ Allen e Sarich caracterizaram então a esquizofrenia como a doença da civilização na medida que sugeriram que quanto mais complexa se tornou a nossa sociedade, mais distante e diferente se tornou a nossa existência da existência dos nossos ancestrais, o que criou uma maior tolerância a condições patológicas ou desvios da norma, premiando e fazendo prosperar um acentuado sentido de individualidade. Esta hipótese também explica o porquê da esquizofrenia apresentar uma ligeira maior prevalência nas sociedades industriais onde o relaxamento das pressões de sobrevivência primitivas permitiu uma maior tolerância a disfunções sociais nas sociedades modernas, que explica a contínua manutenção dos géneros de esquizofrenia na população.^{6,8}

Discussão

Quando discutimos sobre as diferentes teorias evolutivas da esquizofrenia salta à vista que todas estas teorias conseguem explicar algumas componentes da doença, nomeadamente alguma sintomatologia e o enquadramento evolutivo. Enquadram-se bem na perspetiva da genética moderna, mas, no entanto, nenhuma delas é desprovida de falhas e consegue explicar completamente o porquê desta patologia se manter com uma prevalência tão elevada. Na realidade, aquilo que nós conseguimos observar é que a melhor forma de explicar a evolução da esquizofrenia compreende uma integração de todas estas teorias.

No centro deste debate, encontramos a hipótese de Crow, que postula a esquizofrenia como o preço que pagamos pela linguagem.^{6,12} Segundo esta hipótese, um evento de especialização, muito possivelmente ligado a genes nos cromossomas sexuais, permitiu que os nossos dois hemisférios cerebrais se desenvolvessem com um certo grau de independência e de forma assimétrica. Esta assimetria permitiu manter a componente fonética e física da fala no hemisfério dominante e as associações lógicas e de conceitos no hemisfério não dominante. As psicoses ocorreriam perante uma falha na comunicação entre estes dois hemisférios, havendo um colapso da distinção entre os pensamentos autogerados e as perceções externas originando alguns dos sintomas nucleares das psicoses, nomeadamente as alucinações e os delírios de inserção de pensamento.¹²

Para que a evolução cognitiva e linguística ocorresse foi necessária uma enorme expansão do córtex cerebral, com o aumento consequente do período de maturação cerebral e da neuroplasticidade.^{6,21} Esta evolução exigiu várias alterações genéticas muito rápidas de um ponto de vista evolutivo, nomeadamente a duplicação de vários genes críticos para a proliferação neuronal. A multiplicação destas sequências génicas ao longo da evolução introduziu uma grande instabilidade económica nestas áreas, tornando a nossa espécie suscetível a várias falhas na cópia de DNA, seja devido a deleções ou duplicações cromossômicas, que aumentaram drasticamente o risco de desenvolvimento de esquizofrenia. Assim, o aumento da complexidade cognitiva do ser humano levou também a um aumento da instabilidade estrutural do genoma, com os possíveis riscos associados.⁴

Estas alterações que fomos referindo foram muito impulsionadas pela necessidade do ser humano em manter e lidar com uma das suas principais características enquanto espécie, as suas relações interpessoais. Introduzimos assim a teoria do cérebro social, que argumenta que o desenvolvimento de capacidades de interligação humana, ou reconhecimento de emoções exigiu

um grande aumento da conectividade a nível da substância branca, nomeadamente nos circuitos fronto-temporais.⁶ A esquizofrenia representaria então os extremos desadaptativos desta expansão, e manifesta-se quando várias destas redes neurais entram em colapso devido a hiperestimulação, o que conduz a uma desconexão social e a quadros de cismogénese.^{6,23}

De um ponto de vista individual, a biologia evolutiva favorece algumas explicações ao nível da seleção individual de genes.^{6,24} Neste plano, a esquizotipia atua como indicador de aptidão. Os indivíduos que são portadores deste género beneficiam de boa saúde geral e, num ambiente favorável, estes alelos permitem amplificar traços com uma criatividade artística, a capacidade de expressão verbal ou a expressividade emocional, o que resultaria num fator a favor da criação de descendência.²⁴ Assim, embora os indivíduos que sofrem da patologia sofram uma penalização reprodutiva, as vantagens adquiridas pela esquizotipia nos seus familiares saudáveis iriam garantir a perpetuação genética do espectro da psicose.^{6,8,24}

Além da perpetuação da persistência genética da esquizofrenia associada à cognição, existem também componentes associadas às adaptações metabólicas, imunológicas e climáticas.^{7,10} O cérebro humano consome uma grande percentagem da energia do corpo e opera no limiar das suas capacidades metabólicas para sustentar a complexidade dos circuitos neurais. Estes processos essenciais para a eficiência energética cerebral sofreram uma forte aceleração na nossa evolução e, na esquizofrenia encontram-se muitas vezes alterados.³⁰ Além disso, à medida que o ser humano migrou para fora da África, os novos climas e os novos patógenos foram impondo pressões seletivas brutais. A evolução poupou assim genes que favoreceram a adaptação a estas novas condições. A população Europeia, por exemplo, favoreceu a permanência de genes que facilitavam a retenção de energia para adaptação ao clima frio, ao mesmo tempo que selecionou genes que favoreciam o metabolismo da vitamina D, genes esses que parecem funcionar como fator de risco para o desenvolvimento de esquizofrenia.^{10,33} Simultaneamente, a evolução do nosso sistema imunitário para nos proteger de infeções passadas teve também como consequência, muitas vezes, a existência de estados pró inflamatórios que acabam por interferir no neurodesenvolvimento humano.^{8,26}

Estas teorias são, hoje em dia, validadas pela genética moderna. Efetivamente vários locais de risco para a esquizofrenia estão muito enriquecidos nas regiões aceleradas humanas - regiões do nosso genoma que sofreram rápidas mutações estruturais exclusivamente na nossa espécie para viabilizarem o córtex pré-frontal e a nossa capacidade social.^{5,9,11} Tendo em conta a arquitetura

poligénica e de evolução extremamente rápida nestas regiões, estas vias do cérebro humano constituem um grande alvo mutacional. Aqui entra o modelo do equilíbrio mutação-seleção que efetivamente clarifica que, apesar da doença estar sujeita a uma seleção negativa com o intuito de descartar de efeitos biológicos, esta não consegue expurgar a doença por completo devido a um contínuo surgimento de mutações de novo, combinadas com alelos recessivos que estão camuflados na população saudável.^{4,35,36}

Perante estes dados, torna-se evidente que a esquizofrenia não se tratou de uma falha única e selecionada da evolução. Reflete antes um conjunto de fragilidades num sistema levado ao limite biológico e o culminar de instabilidades introduzidas, seja pelo crescimento acelerado do córtex, pelas exigências energéticas cerebrais, por várias vantagens evolutivas que fomos adquirindo, nomeadamente a criatividade, a linguagem e a capacidade social e por várias adaptações imunológicas e ambientais.^{4,6} A predisposição para a psicose parece estar, assim, muito associada a várias inovações adaptativas que nos definem enquanto ser humano.

Conclusão

A análise da esquizofrenia pelas várias teorias evolutivas demonstra que esta patologia efetivamente transcende a classificação de doença ou erro genético e assume-se como reflexo da evolução do ser humano. Efetivamente a vulnerabilidade à psicose vem diretamente associada com as diversas inovações genómicas que permitiram o desenvolvimento do cérebro social, da linguagem e da adaptação metabólica. Este olhar obriga a uma reestruturação da forma como a ciência e a medicina encaram esta patologia.

Em primeiro lugar, o reconhecimento de que os genes de risco operam num espectro contínuo na população, desafiando a dicotomia clássica de Kraepelin, obriga ao reconhecimento da psicose como extremo de uma variação natural e partilhada por toda a espécie humana e não apenas como uma categoria patológica.^{1,12}

Em segundo lugar existe um redefinir das direções de investigação futura. Efetivamente a busca pelo gene da esquizofrenia deu lugar à tentativa de compreensão de uma arquitetura poligénica muito complexa. O futuro da investigação nesta área reside agora numa tentativa de reconstruir e comparar a estrutura genética atual com os nossos antepassados, nomeadamente com os Neandertais e em tentar mapear de que forma é que as pressões ambientais já foram alterando o nosso epigenoma e modelando o neurodesenvolvimento de formas que nos podem predispor à doença. Num ponto de vista epigenético, uma análise da forma como o ambiente interage com os genes selecionados ao longo da evolução, ativando genes protetores e silenciando genes associados a doença, pode também trazer pistas sobre como podemos fazer um trabalho de prevenção em grupos de risco para o desenvolvimento desta patologia.⁹

De um ponto de vista terapêutico, o olhar para a esquizofrenia como colapso das redes inter-hemisféricas e das redes sociais, bastante complexas, e que são levadas ao limite, obriga a uma intervenção mais holística e global. Os modelos sistémicos mais recentes, como a teoria da cismogénese, sugerem que o cérebro vulnerável, quando sobrecarregado por estímulos, vai entrar em disrupção funcional para evitar danos irreversíveis, resultando na desconexão clínica e social típica desta doença. Assim, o tratamento não deve focar-se apenas na componente química associada à supressão de sintomas isolados, mas também tentar focar numa reintegração multimodal dos vários sistemas, nomeadamente do ponto de vista biológico, psicológico e social.²³

Por fim, e não menos importante, esta perspetiva evolutiva pode possuir um poder desestigmatizante muito relevante. Deixar de ver o doente com esquizofrenia como um indivíduo com uma falha biológica e passar a ver os doentes com psicose como indivíduos que suportam aquilo que é o custo das inovações estruturais, cognitivas e adaptativas inerentes à nossa espécie, é efetivamente um avanço científico muito relevante e também um imperativo ético essencial na integração mais humana destes doentes.¹⁰

Bibliografia

1. Psychiatric Association A. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5 - 5ª Edição. In: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5 - 5ª Edição. artmed; 2014. p. 99–105.
2. Ahuda N. A Short Textbook of Psychiatry, 7th Edition. In: A Short Textbook of Psychiatry, 7th Edition. p. 54–68.
3. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, De Psiquiatria C. Compêndio de Psiquiatria. 300–323 p.
4. Nesic MJ, Stojkovic B, Maric NP. On the origin of schizophrenia: Testing evolutionary theories in the post-genomic era. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;73(12):723–30. doi:10.1111/pcn.12933
5. Xu K, Schadt EE, Pollard KS, Roussos P, Dudley JT. Genomic and network patterns of schizophrenia genetic variation in human evolutionary accelerated regions. *Mol Biol Evol*. 2015;32(5):1148–60. doi:10.1093/MOLBEV/MSV031
6. Brüne M. Schizophrenia—an evolutionary enigma? *Neurosci Biobehav Rev*. 2004;28(1):41–53. doi:10.1016/J.NEUBIOREV.2003.10.002
7. Nicholson SD. schizophrenia-an-evolutionary-perspective. *World J Psychiatry Ment Health Res*. 2020 [cited 2026 Jun 4];4(1).
8. Polimeni J, Reiss JP. Evolutionary perspectives on schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2003;48(1):34–9. doi:10.1177/070674370304800107
9. Banerjee N, Polushina T, Bettella F, et al. Recently evolved human-specific methylated regions are enriched in schizophrenia signals. *BMC Evol Biol*. 2018;18. doi:10.1186/s12862-018-1177-2
10. Li M, Wu DD, Yao YG, et al. Recent Positive Selection Drives the Expansion of a Schizophrenia Risk Nonsynonymous Variant at SLC39A8 in Europeans. *Schizophr Bull*. 2016;42:178–90. doi:10.1093/schbul/sbv070

11. Srinivasan S, Bettella F, Mattingsdal M, et al. Genetic markers of human evolution are enriched in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2015;80(4):284. doi:10.1016/J.BIOPSYCH.2015.10.009
12. Crow TJ. Is schizophrenia the price that Homo sapiens pays for language? In: *Schizophrenia Research*. 1997. p. 127–41. doi:10.1016/S0920-9964(97)00110-2
13. Banerjee N, Polushina T, Bettella F, Steen VM, Andreassen OA, Le Hellard S. Analysis of differentially methylated regions in great apes and extinct hominids provides support for the evolutionary hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2019;206:209–16. doi:10.1016/J.SCHRES.2018.11.025
14. Crow TJ. Nuclear schizophrenic symptoms as a window on the relationship between thought and speech. *British Journal of Psychiatry*. Royal College of Psychiatrists; 1998. p. 303–9. doi:10.1192/bjp.173.4.303
15. Crow TJ. Schizophrenia as a transcallosal misconnection syndrome. In: *Schizophrenia Research*. 1998. p. 111–4. doi:10.1016/S0920-9964(97)00139-4
16. Corballis MC. Left Brain, Right Brain: Facts and Fantasies. *PLoS Biol*. 2014;12. doi:10.1371/journal.pbio.1001767
17. Meguerditchian A, Vauclair J, Hopkins WD. Captive chimpanzees use their right hand to communicate with each other: Implications for the origin of the cerebral substrate for language. *Cortex*. 2010;46:40–8. doi:10.1016/j.cortex.2009.02.013
18. Cantalupo C, Hopkins WD. Asymmetric broca's area in great apes: A region of the ape brain is uncannily similar to one linked with speech in humans. *Nature*. 2001;414:505. doi:10.1038/35107134
19. Gannon PJ, Holloway RL, Broadfield DC, Braun AR. Asymmetry of chimpanzee planum temporale: Humanlike pattern of Wernicke's brain language area homolog. *Science* (1979). 1998;279:220–2. doi:10.1126/science.279.5348.220
20. Burns JK. An evolutionary theory of schizophrenia: Cortical connectivity, metarepresentation, and the social brain. *Behavioral and Brain Sciences*. 2004. p. 831–55. doi:10.1017/S0140525X04000196

21. Tonna M. The Evolution of Symbolic Thought: At the Intersection of Schizophrenia Psychopathology, Ethnoarchaeology, and Neuroscience. *Cult Med Psychiatry*. 2024;48:900–17. doi:10.1007/s11013-024-09873-5
22. Modenini G, Abondio P, Guffanti G, Boattini A, Macciardi F. Evolutionarily recent retrotransposons contribute to schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2023;13. doi:10.1038/s41398-023-02472-9
23. García-Toro M, Gómez-Juanes R. A unified pathogenic hypothesis for mental disorders based on schismogenesis. *BioSystems*. 2025;250. doi:10.1016/j.biosystems.2025.105431
24. Del Giudice M. Reduced fertility in patients' families is consistent with the sexual selection model of schizophrenia and schizotypy. *PLoS One*. 2010;5. doi:10.1371/journal.pone.0016040
25. Shaner A, Miller G, Mintz J. Schizophrenia as one extreme of a sexually selected fitness indicator. *Schizophr Res*. 2004;70:101–9. doi:10.1016/j.schres.2003.09.014
26. Crespi B, Summers K, Dorus S. Adaptive evolution of genes underlying schizophrenia. *Proc Biol Sci*. 2007;274:2801–10. doi:10.1098/rspb.2007.0876
27. Bansal V, Mitjans M, Burik CAP, et al. Genome-wide association study results for educational attainment aid in identifying genetic heterogeneity of schizophrenia. *Nat Commun*. 2018;9. doi:10.1038/s41467-018-05510-z
28. Moriano J, Boeckx C. Modern human changes in regulatory regions implicated in cortical development. *BMC Genomics*. 2020;21. doi:10.1186/s12864-020-6706-x
29. Bhattacharyya U, Deshpande SN, Bhatia T, Thelma BK. Revisiting Schizophrenia from an Evolutionary Perspective: An Association Study of Recent Evolutionary Markers and Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2021;47:827–36. doi:10.1093/schbul/sbaa179
30. Khaitovich P, Lockstone HE, Wayland MT, et al. Metabolic changes in schizophrenia and human brain evolution. *Genome Biol*. 2008;9. doi:10.1186/gb-2008-9-8-r124
31. Hu D, Li Y, Zhang D, et al. Genetic trade-offs between complex diseases and longevity. *Aging Cell*. 2022;21. doi:10.1111/accel.13654

32. Debnath M, Venkatasubramanian G, Berk M. Fetal programming of schizophrenia: Select mechanisms. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Elsevier Ltd; 2015. p. 90–104. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.12.003
33. Amato R, Pinelli M, Monticelli A, Miele G, Coccozza S. Schizophrenia and vitamin D related genes could have been subject to latitude-driven adaptation. *BMC Evol Biol*. 2010;10. doi:10.1186/1471-2148-10-351
34. Mas-Bermejo P, Papiol S, Via M, et al. Schizophrenia polygenic risk score in psychosis proneness. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023;273:1665–75. doi:10.1007/s00406-023-01633-7
35. Howrigan DP, Rose SA, Samocha KE, et al. Exome sequencing in schizophrenia-affected parent–offspring trios reveals risk conferred by protein-coding de novo mutations. *Nat Neurosci*. 2020;23:185–93. doi:10.1038/s41593-019-0564-3
36. Keller MC, Simonson MA, Ripke S, et al. Runs of homozygosity implicate autozygosity as a schizophrenia risk factor. *PLoS Genet*. 2012;8. doi:10.1371/journal.pgen.1002656

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

