

Universidade Federal de Minas Gerais  
Instituto de Ciências Biológicas  
Programa de Pós-graduação em Neurociências

**AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR E SUA ASSOCIAÇÃO COM  
MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA**

**Ingrid Caroline Silva Dias**

**Belo Horizonte**

**2018**

**Ingrid Caroline Silva Dias**

**AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR E SUA ASSOCIAÇÃO COM  
MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências  
Biológicas da Universidade Federal de Minas  
Gerais, como requisito parcial à obtenção do  
título de Mestre em Neurociências.

Orientador: Prof.º Dr. João Vinícius Salgado

Coorientador: Prof.º Dr. Antônio Lúcio Teixeira Junior

**Belo Horizonte**

**2018**

043 Dias, Ingrid Caroline Silva.  
Avaliação do risco cardiovascular e sua associação com marcadores inflamatórios em pacientes com esquizofrenia [manuscrito] / Ingrid Caroline Silva. - 2018.

111 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Prof. Dr. João Vinícius Salgado. Coorientador: Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira Junior.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas.

1. Neurociências. 2. Esquizofrenia. 3. Doenças cardiovasculares. 4. Risco. 5. Síndrome metabólica. I. Salgado, João Vinícius. II. Teixeira Junior, Antônio Lúcio. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 612.8

## AGRADECIMENTOS

A Deus pelo seu amor incondicional que sempre foi o meu lugar seguro,

Ao Prof. Dr. João Vinícius Salgado pela orientação, confiança, paciência, inspiração e exemplo,

Ao Dr. Prof. Antônio Lúcio Teixeira pela confiança, orientação e pelas contribuições inestimáveis,

A Profa. Salvina Maria de Campos por todo o carinho, amizade, orientação, paciência, pela inspiração e pelo incentivo a pesquisa e apoio durante todo seu desenvolvimento,

A Dra. Érica Vieira pelo suporte e pelas contribuições inestimáveis durante os experimentos,

Aos colegas e professores do Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica (LIIM), em especial a Roberta Silva, Déborah Maria, Maíra Cardoso e Nayara Braz pelo carinho, pela amizade, risadas e suporte,

A Profa. Dra. Ana Paula Lucas Mota pela confiança, parceria e contribuições inestimáveis,

A Vivian Silveira pela amizade, companheirismo e parceria durante o mestrado,

Aos colegas do programa de Pós-Graduação em Neurociências, em especial ao Bruno Terra e a Amanda Margarida pela amizade, risadas e suporte durante essa árdua jornada,

À minha família, em especial meus pais, Cátia e Vantuir, e minha irmã Thalita por me amarem, pelo apoio e incentivo na vida acadêmica, por celebrarem comigo as minhas conquistas e me confortarem em dias de angústia,

Aos meus amigos, todos em especial, pelo carinho, por acreditarem em mim, pelas orações, por acreditarem no chamado de Deus para a minha vida e por entenderem minhas constantes ausências em muitos momentos,

A todos os sujeitos voluntários que possibilitaram essa pesquisa, em especial aos pacientes, motivadores originais de tal busca pelo conhecimento.

*“A verdadeira medida de um homem não se vê na forma como se comporta em momentos de conforto e conveniência, mas em como se mantém em tempos de controvérsia e desafio.”*

**Martin Luther King**

## RESUMO

**Introdução:** As doenças cardiovasculares (DCVs) são uma das principais causas de mortalidade precoce nos pacientes com esquizofrenia. Mais de dois terços dos pacientes com esquizofrenia morrem devido à DCVs em comparação com metade da população em geral. A alta mortalidade cardiovascular nesse grupo de pacientes pode ser associada à alta prevalência de fatores de risco cardiovascular associados ao uso de antipsicóticos. Contudo, parece incerto que as DCVs na esquizofrenia é mediada apenas pelos fatores de risco, sendo que um volume considerável de evidências mostram um perfil pró-inflamatório que a esquizofrenia apresenta, não apenas no sistema nervoso central (SNC), mas também na periferia. O processo inflamatório pode envolver o sistema cardiovascular e o sistema cerebrovascular, os quais devem ser considerados durante a investigação da associação entre a inflamação e o risco de doenças cardiovasculares na esquizofrenia.

**Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi avaliar a associação entre risco cardiovascular e marcadores inflamatórios em pacientes com esquizofrenia e controles saudáveis.

**Método:** Pacientes e controles foram submetidos à avaliação clínica e laboratorial, a avaliação dos fatores de risco cardiovascular, bem como do perfil de risco metabólico apresentado pela medicação utilizada pelos pacientes. O risco cardiovascular foi medido por meio do *Escore de Framingham* e os níveis dos marcadores inflamatórios foram avaliados por *cytometric beads array* (CBA) e ELISA.

**Resultados e discussão:** Nosso estudo demonstrou que o risco de desenvolver DCVs nos próximos 10 anos foi maior nos pacientes com esquizofrenia em comparação aos controles saudáveis. Nossos resultados sugerem que os níveis de adiponectina e de sTNFR2 estão aumentados nos pacientes com esquizofrenia. A regressão logística binária demonstrou que níveis aumentados de adiponectina nos pacientes com esquizofrenia foi independentemente associado à presença de síndrome metabólica. Por outro lado, também foi observado que os níveis de adiponectina bem como os níveis de sTNFR2, apresentaram relação com o risco cardiovascular nos pacientes com esquizofrenia, sugerindo que níveis aumentados desses marcadores inflamatórios associados ao risco cardiovascular explicaria a maior morbimortalidade nos pacientes com esquizofrenia.

**Conclusões:** De forma geral, este conjunto de dados sugere que mecanismos inflamatórios estariam associados a maior morbimortalidade cardiovascular nos pacientes com esquizofrenia.

**PALAVRAS-CHAVE:** Esquizofrenia; Risco cardiovascular; Inflamação; Síndrome metabólica.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cardiovascular diseases (CVDs) are one of the leading causes of early mortality in patients with schizophrenia. More than two-thirds of patients with schizophrenia die from CVDs compared to half the general population. The high cardiovascular mortality in this group of patients may be associated with the high prevalence of cardiovascular risk factors associated with the use of antipsychotics. However, it seems uncertain that CVDs in schizophrenia are mediated only by risk factors, and a considerable amount of evidence shows a proinflammatory profile that schizophrenia presents not only in the central nervous system (CNS) but also in the periphery. The inflammatory process may involve the cardiovascular system and the cerebrovascular system, which should be considered during the investigation of the association between inflammation and the risk of cardiovascular disease in schizophrenia.

**Objective:** The objective of this study was to evaluate the association between cardiovascular risk and inflammatory markers in patients with schizophrenia and healthy controls.

**Method:** Patients and controls underwent clinical and laboratory evaluation, evaluation of cardiovascular risk factors, as well as the metabolic risk profile presented by the medication used by the patients. Cardiovascular risk was measured using the Framingham Score and the levels of inflammatory mediators were evaluated by cytometric beads array (CBA) and ELISA.

**Results and Discussion:** Our study demonstrated that the risk of developing CVDs in the next 10 years was greater in patients with schizophrenia compared to healthy controls. Our results suggest that adiponectin and sTNFR2 levels are increased in patients with schizophrenia. Binary logistic regression demonstrated that increased adiponectin levels in patients with schizophrenia were independently associated with the presence of metabolic syndrome. On the other hand, it was also observed that adiponectin levels as well as sTNFR2 levels were related to cardiovascular risk in patients with schizophrenia, suggesting that increased levels of these inflammatory mediators associated with cardiovascular risk would explain higher morbidity and mortality in patients with schizophrenia.

**Conclusions:** Overall, this data set suggests that inflammatory mechanisms would be associated with increased cardiovascular morbidity and mortality in patients with schizophrenia.

**KEY WORDS:** Schizophrenia; Cardiovascular risk; Inflammation; Metabolic syndrome.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Curso da Esquizofrenia.....	20
Figura 2- Via metabólica.....	24
Figura 3- Diferenciação de linfócitos T auxiliares.....	26
Figura 4- Interação entre os fatores de risco.....	30
Figura 5- Análise comparativa dos níveis de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70 e TNF- $\alpha$ de pacientes com esquizofrenia e controles.....	60
Figura 6- Análise comparativa dos níveis de IL-33, sST2, sTNFR1, sTNFR2, Leptina e Adiponectina de pacientes com esquizofrenia e controles.....	61
Figura 7- Comparação dos níveis de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70 e TNF- $\alpha$ em pacientes com esquizofrenia e controles categorizados conforme a presença de síndrome metabólica.....	63
Figura 8- Comparação dos níveis de IL-33, sST2, sTNFR1, sTNFR2, Leptina e Adiponectina em pacientes com esquizofrenia e controles categorizados conforme a presença de síndrome metabólica.....	64
Figura 9- Análise comparativa dos níveis de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70 e TNF- $\alpha$ e o número de critérios para síndrome metabólica nos pacientes com esquizofrenia.....	66
Figura 10- Análise comparativa dos níveis de IL-33, sST2, sTNFR1, sTNFR2, Leptina e Adiponectina e o número de critérios para síndrome metabólica nos pacientes com esquizofrenia.....	67
Figura 11- Análise comparativa dos níveis de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70 e TNF- $\alpha$ e o número de critérios para síndrome metabólica nos controles.....	69
Figura 12- Análise comparativa dos níveis de IL-33, sST2, sTNFR1, sTNFR2, Leptina e Adiponectina e o número de critérios para síndrome metabólica nos controles.....	70
Figura 13- Análise comparativa dos níveis de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70 e TNF- $\alpha$ e o risco cardiovascular em pacientes e controles.....	72
Figura 14- Análise comparativa dos níveis de IL-33, sST2, sTNFR1, sTNFR2, Leptina e Adiponectina e o risco cardiovascular em pacientes e controles.....	73

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1- Marcadores inflamatórios envolvidas com o desenvolvimento de DCVs. ....	33
Tabela 2- Dosagem de Colesterol Total. ....	41
Tabela 3- Dosagem de Colesterol HDL. ....	42
Tabela 4- Dosagem de Triglicérides.....	43
Tabela 5- Dosagem de Glicose.....	43
Tabela 6- Características sóciodemográficas dos pacientes e controles.....	50
Tabela 7- Características clínicas dos pacientes com Esquizofrenia.....	51
Tabela 8- Antipsicóticos utilizados pelos pacientes com Esquizofrenia. ....	51
Tabela 9- Medicação não-antipsicótico utilizada pelos pacientes com Esquizofrenia.....	53
Tabela 10- Prevalência de fatores de risco entre pacientes e controles.....	55
Tabela 11- Marcadores de cuidados com saúde de pacientes e controles. ....	56
Tabela 12- Correlações entre os níveis de adiponectina e IMC de pacientes e controles. ....	62
Tabela 13- Regressão logística binária avaliando os marcadores inflamatórios associados à síndrome metabólica nos pacientes com esquizofrenia.....	65
Tabela 14- Correlações entre os níveis dos marcadores inflamatórios e dados clínicos do pacientes com Esquizofrenia. ....	74

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Prevalência de alterações nos exames bioquímicos de pacientes e controles.....	57
Gráfico 2- Prevalência de pacientes que utilizam medicação clínica utilizada por pacientes e controles. ....	58
Gráfico 3- Prevalência de Síndrome Metabólica em pacientes e controles. ....	58
Gráfico 4- Prevalência de Risco cardiovascular em pacientes e controles.....	59

## LISTAGEM DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- 5-HT<sub>2A</sub>- Receptores de serotonina
- APCs- Célula apresentadora de antígeno
- CA- Circunferência abdominal
- CBA- *Cytometric beads array*
- DCNT- Doenças crônicas não transmissíveis
- DCVs- Doenças cardiovasculares
- DPM- Desvio-padrão da média
- DSM-IV- Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais IV
- H<sub>1</sub>- Receptor de histamina
- IAM- Infarto agudo do miocárdio,
- IC<sub>95%</sub> - Intervalo de Confiança de 95%
- ICAM-1- Molécula de Adesão Intercelular 1
- IFN- $\gamma$ - Interferon-gama
- IL- Interleucina
- ILCs- Células linfoides inatas
- IMC- Índice de massa corporal
- MINI-Plus- *Mini-International Neuropsychiatry Interview*
- N- Número de pacientes
- NCEP-ATPIII- *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*
- NK- Células natural killer
- NMDA- Receptor N-metil-D-aspartato
- NO- Óxido nítrico
- OR- Odds Ratio
- PAD- Pressão arterial diastólica
- PAF- Fator ativador de plaquetas
- PANSS- Escala de Sintomas Positivos e Negativos
- PAS- Pressão arterial sistólica
- PIB- Produto interno bruto
- ROS- Espécies reativas de oxigênio
- TCLE- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- TGF- $\beta$ - Fator de transformação do crescimento-beta

Th- Célula T auxiliar

TNF- $\alpha$ - Fator de necrose tumoral-alfa

VCAM-1- Molécula de adesão celular vascular 1

vWf- Fator *von Willebrand*

OMS- Organização Mundial da Saúde

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	16
2.	ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	18
2.1	Esquizofrenia .....	18
2.1.1	Epidemiologia e Etiologia.....	18
2.1.2	Aspectos Clínicos .....	19
2.1.4	Tratamento .....	21
2.2	Inflamação .....	25
2.3	Doenças cardiovasculares .....	26
2.3.1	Fatores de risco cardiovascular.....	27
2.3.2	DCVs na Esquizofrenia .....	30
2.3.3	Marcadores inflamatórios e DCVs.....	31
3.	JUSTIFICATIVA.....	36
4.	OBJETIVOS.....	37
4.1	Objetivo Geral.....	37
4.2	Objetivos Específicos .....	37
5.	MÉTODOS.....	38
5.1	Delineamento e amostra.....	38
5.2	Critérios de inclusão e exclusão.....	38
5.3	Instrumentos de avaliação.....	39
5.3.1	Questionário sócio-demográfico e clínico .....	39
5.3.2	Instrumentos de avaliação psiquiátrica .....	39
5.3.2.1	Mini-International Neuropsychiatry Interview (MINI-Plus).....	39
5.3.2.2	Escala de Sintomas Positivos e Negativos (PANSS) .....	39
5.3.3	Instrumentos de Avaliação do Risco Cardiovascular .....	40
5.3.3.1	Questionário estruturado para avaliação de marcadores de saúde e de risco cardiovascular.....	40
5.3.3.2	Medidas antropométricas.....	40

5.3.3.3	Avaliação dos Exames Laboratoriais .....	40
5.3.3.4	Síndrome Metabólica.....	43
5.3.3.5	Escore de Framingham .....	44
5.3.4	Amostras de sangue .....	44
5.3.5	Dosagem de Marcadores Inflamatórios .....	45
5.3.5.1	Dosagem de Marcadores Inflamatórios por CBA .....	45
5.3.5.2	Dosagem de Marcadores Inflamatórios por ELISA .....	46
5.3.6	Coleta de dados .....	47
5.3.7	Análise Estatística.....	47
6.	RESULTADOS .....	49
6.1	Análise descritiva da amostra .....	49
6.2	Fatores de risco para doenças cardiovasculares.....	53
6.3	Avaliação do risco cardiovascular .....	58
6.4	Avaliação dos níveis dos marcadores inflamatórios.....	59
7.	DISCUSSÃO .....	76
8.	CONCLUSÃO.....	85
9.	REFERÊNCIA .....	86
10.	ANEXOS	104
	Anexo 1- Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética da FHEMIG – Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais .....	104
	Anexo 2- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. ....	106
	Anexo 3- Questionário Sóciodemográfico e clínico.....	108
	Anexo 4- Escala de Sintomas Positivos e Negativos (PANSS). ....	112

## 1. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental grave, crônico e debilitante. O tratamento da esquizofrenia gera um custo para o sistema de saúde e consome grande parte dos recursos de atenção em saúde mental. Estima-se que os custos diretos da esquizofrenia nos países ocidentais variam de 1,6% a 2,6% do total de gastos com saúde, que, por sua vez, representam entre 7% e 12% do produto interno bruto (PIB) (CHAIYAKUNAPRUK et al., 2016). Os custos gerados com o tratamento da esquizofrenia também são elevados, chegando a 62 bilhões de dólares no ano de 2002 nos Estados Unidos, 6,9 bilhões de dólares em 2004 no Canadá e £ 6,1 bilhões de libras esterlinas no mesmo ano no Reino Unido (JIN; MOSWEU, 2017). Além dos custos para o sistema de saúde com o tratamento, a esquizofrenia também gera um custo para a previdência, tendo em vista que a esquizofrenia é um distúrbio vitalício e é considerada uma das dez principais causas de incapacidade. Ela é responsável por 2 a 3% dos encargos de um país desenvolvido e cerca de 8% dos encargos de um país em desenvolvimento (MUESER; MCGURK, 2004; OWEN; SAWA; MORTENSEN, 2016).

Pacientes com esquizofrenia apresentam uma taxa de mortalidade de 2 a 3 vezes maior em comparação com a população geral e uma expectativa de vida de 20 anos a menos. As doenças cardiovasculares (DCVs) são uma das principais causas de mortalidade precoce nesses pacientes, sendo que mais de dois terços dos pacientes com esquizofrenia morrem devido à DCVs em comparação com metade da população em geral (REKHI; KHYNE; LEE, 2016). A alta mortalidade cardiovascular nesse grupo de pacientes pode ser associada à alta prevalência de distúrbios metabólicos e fatores de risco como obesidade, dislipidemia, resistência à insulina, diabetes e hipertensão arterial (AZAD et al., 2016; CORRELL et al., 2014).

A esquizofrenia está associada a uma inflamação crônica de baixo grau evidenciado pelo aumento sérico dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas (BALŮTŠEV et al., 2017).

Tendo em vista que a resposta inflamatória desempenha um papel fundamental no desenvolvimento e manutenção das DCVs na esquizofrenia (CHEN et al., 2016; NGUYEN et al., 2017), o melhor entendimento das relações entre os marcadores inflamatórios e o risco cardiovascular na esquizofrenia poderá contribuir para a compreensão dos aspectos fisiopatológicos das alterações metabólicas e das DCVs. Dessa forma, auxiliando no desenvolvimento de novas estratégias para a redução da morbimortalidade entre os pacientes com esquizofrenia. Com esse objetivo, o presente trabalho avalia o risco cardiovascular e sua

associação com marcadores inflamatórios em pacientes com esquizofrenia e em sujeitos controle.

Da mesma forma, esse trabalho também avalia os fatores de risco cardiovascular modificáveis (tabagismo, obesidade, hipertensão, diabetes e síndrome metabólica) e não modificáveis (sexo, idade, raça e história familiar de doença cardiovascular) de pacientes e controles, bem como o perfil de risco metabólico apresentado pela medicação utilizada no tratamento da esquizofrenia.

## **2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS**

### **2.1 Esquizofrenia**

A esquizofrenia é uma doença psiquiátrica grave, crônica e incapacitante, caracterizada por sintomas como delírios, alucinações, apatia, retraimento social e déficits cognitivos. Essa constelação de sintomas prejudica o funcionamento social que abrange a capacidade de interação e comunicação social, a autonomia, a vida laboral, as relações familiares, sociais, acadêmicas e trabalhistas (MUESER; MCGURK, 2004; RAJESH; TAMPI, 2018).

#### **2.1.1 Epidemiologia e Etiologia**

A esquizofrenia afeta aproximadamente 1% da população mundial e tem um início precoce, entre o final da adolescência e início da fase adulta, entretanto a sua etiologia ainda não foi totalmente elucidada (CASAS et al., 2018; LIU et al., 2017). Apresenta uma prevalência de aproximadamente 4,5/1000 000 e ao longo da vida o risco de desenvolver a doença é de aproximadamente 0,7% (TANDON; KESHAVAN; NASRALLAH, 2008).

A etiologia da esquizofrenia ainda não é totalmente bem conhecida, mas provavelmente é o resultado da aglutinação de fatores genéticos e ambientais. Ainda não está claro como estes fatores interagem entre si na fisiopatologia da esquizofrenia, entretanto a hipótese “vulnerabilidade-estresse” sugere que certas características dos indivíduos, como a predisposição genética podem atuar como um fator de vulnerabilidade, e que a sua interação com fatores ambientais e psicossociais estressores pode precipitar períodos psicóticos em indivíduos susceptíveis (AKDENIZ; TOST; MEYER-LINDENBERG, 2014; COULON et al., 2016; NUECHTERLEIN; DAWSON, 1984; SADOCK, SADOCK, 2007; LAMBERT, KINSLEY, 2006).

O fator genético se caracteriza como o fator de maior determinismo na esquizofrenia. Estudos epidemiológicos mostram que pessoas que possuem parentes de primeiro grau com esquizofrenia possuem uma probabilidade maior de desenvolver a esquizofrenia. A frequência de esquizofrenia é mais alta entre pessoas que tenham ambos os pais afetados (50%), apenas um dos pais afetados (12%), irmão gêmeo monozigótico afetado (60-84%), irmão gêmeo dizigóticos (17%). A transmissão genética da esquizofrenia parece não seguir um padrão único de herança e há pelo menos sete genes que podem estar associados à susceptibilidade da

esquizofrenia, juntamente com fatores epigenéticos e ambientais (BIRNBAUM; WEINBERGER, 2017; CHOWDARI; NIMGAONKAR, 1999; MUESER; MCGURK, 2004).

Dentre os fatores ambientais associados à esquizofrenia, estão as infecções na fase pré-natal (PINO et al., 2014). Evidências apontam que infecções na fase pré-natal causadas principalmente por Influenza, Toxoplasma, Poliomielite, Herpes simples, Citomegalovírus e Rubéola é um importante fator ambiental envolvido na patogênese da esquizofrenia (AYKUT et al., 2017; CAMPOS-CARLI et al., 2017; CLARKE et al., 2012)

Outros fatores ambientais como desnutrição materna, eventos psicossociais estressores maternos, urbanicidade e migração, histórico de consumo de drogas e estresse psicossocial estão associados a maior predisposição à esquizofrenia (AYKUT et al., 2017; BIRNBAUM; WEINBERGER, 2017; CAMPOS-CARLI et al., 2017; DAVIS et al., 2016; OWEN; SAWA; MORTENSEN, 2016).

### **2.1.2 Aspectos Clínicos**

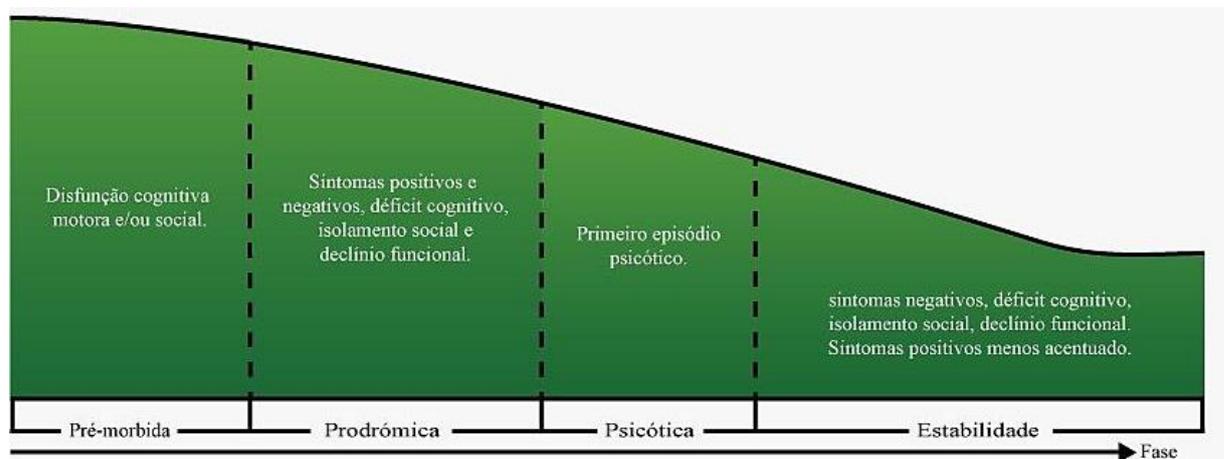
A esquizofrenia é uma síndrome caracterizada por um conjunto diversificado de sinais e sintomas que são classificados em: sintomas positivos, sintomas negativos e sintomas cognitivos (KAHN et al., 2015). Os sintomas positivos refletem um excesso ou alteração das funções normais, que incluem delírios, alucinações, discurso desorganizado e comportamento desorganizado e catatônico. Os sintomas negativos incluem embotamento do afeto, avolição, pobreza de linguagem, isolamento social, alogia e anedonia. Os sintomas cognitivos incluem comprometimento de memória, atenção/vigilância, concentração e funções executivas (por exemplo, raciocínio e resolução de problemas), alterações na velocidade de processamento, aprendizagem e cognição social (CARBON; CORRELL, 2014; MOHAMMADI; RASHIDI; AMOOEIAN, 2018; PATEL et al., 2014; SALGADO et al., 2007).

Embora seja uma doença que afeta homens e mulheres com igual frequência, os sintomas tendem a aparecer mais cedo nos homens do que nas mulheres. Os homens apresentam o seu primeiro episódio psicótico aos 20 anos, enquanto que as mulheres tendem a apresentar o primeiro episódio psicótico aos 30 anos (OWEN; SAWA; MORTENSEN, 2016; PATEL *et al.*, 2014).

O curso da esquizofrenia tende a seguir uma linha sequencial (Figura 1) que envolve uma fase pré-morbida com sutil disfunção cognitiva, motora e/ou social, seguida pela fase prodrômica que é caracterizada por sintomas positivos, déficits cognitivos, sintomas negativos, isolamento social e declínio funcional. O primeiro episódio psicótico se manifesta

na fase psicótica e anuncia o início formal da esquizofrenia. Os primeiros anos desta doença são marcados por episódios psicóticos repetitivos de duração variável. O declínio da esquizofrenia acontece cinco anos após o primeiro episódio psicótico, seguindo-se a fase de estabilidade em que os sintomas negativos, déficit cognitivo, isolamento social e declínio funcional aumentam de forma acentuada, enquanto os sintomas positivos tornam-se menos acentuados (KAHN et al., 2015; TANDON; NASRALLAH; KESHAVAN, 2009).

Figura 1- Curso da Esquizofrenia.



Fonte: Adaptado de TANDON; NASRALLAH; KESHAVAN, 2009

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais IV (DSM-IV), para o diagnóstico da esquizofrenia o paciente deve apresentar pelo menos dois sintomas positivos e/ou negativos por um período acima de seis meses, associado à redução de competências sociais e ou do desempenho ocupacional (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000). Feito o diagnóstico, o tratamento da esquizofrenia é feito principalmente mediante o uso de drogas antipsicóticas. Os antipsicóticos de 1ª geração ou típicos são efetivos no tratamento dos sintomas positivos, entretanto provocam efeitos colaterais extrapiramidais. Já os antipsicóticos de 2ª geração ou atípicos apresentaram boa eficácia sobre os sintomas negativos e causam menos efeitos colaterais extrapiramidais, mas estão associados a alterações metabólicas como diabetes, dislipidemia e síndrome metabólica (ELKIS et al., 2008; KAHN et al., 2015; ROBERTS et al., 2018; TANDON; NASRALLAH; KESHAVAN, 2010).

### **2.1.3 Fatores Neurobiológicos**

Diversas alterações neurobiológicas cerebrais foram identificadas em pacientes com esquizofrenia, o que provavelmente reflete diversos mecanismos fisiopatológicos diferentes nesta síndrome. As alterações estruturais mais consistentes presentes na esquizofrenia incluem redução de substância branca e cinzenta, aumento dos ventrículos laterais, redução do giro temporal superior, redução do volume do lobo frontal, particularmente de regiões pré-frontais e orbitofrontais, anormalidades do lobo parietal, gânglios da base, corpo caloso, tálamo e cerebelo (CARIAGA-MARTINEZ; SAIZ-RUIZ; ALELÚ-PAZ, 2016; KAHN; SOMMER, 2015; ROSS et al., 2006).

Várias hipóteses envolvendo a influência dos neurotransmissores sobre a fisiopatologia da esquizofrenia foram apontadas. Algumas dessas hipóteses sugerem alterações dopaminérgicas envolvendo a via mesolímbica e a via mesocortical (KESBY et al., 2018; LAU et al., 2013), alterações glutamatérgica envolvendo a hipofunção do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (KAHN et al., 2015; LARUELLE, 2014) e alterações serotoninérgicas envolvendo o antagonismo dos receptores de serotonina (5-HT<sub>2A</sub>) (AMATO, 2014; EGGERS, 2013; YANG; TSAI, 2017).

Sabe-se que a esquizofrenia é uma doença poligênica, ou seja, múltiplos genes atuam de forma aditiva ou multiplicativa. Alguns genes como NRG1, DTNBP1, COMT, RGS4, GRM3 e DAOA foram identificados por estarem associados à esquizofrenia (HARRISON; WEINBERGER, 2005).

### **2.1.4 Tratamento**

Os antipsicóticos se caracterizam como a principal intervenção utilizada no tratamento da esquizofrenia na era moderna e sua introdução foi feita no início da década de 1950. Antes da sua descoberta, vários métodos eram utilizados no tratamento de indivíduos com esquizofrenia, tais como coma insulínico, cirurgias de lobotomia, choque cardiazólico e eletroconvulsoterapia, todos sem eficácia. Destes métodos, apenas a eletroconvulsoterapia ainda é empregada nos dias atuais em associação aos antipsicóticos (MIGUEL; GENTIL; GATTAZ, 2011).

Os antipsicóticos são divididos em duas classes principais: antipsicóticos de primeira geração ou típicos e os antipsicóticos de segunda geração ou atípicos. Dentre os antipsicóticos de primeira geração temos: Clorpromazina, Haloperidol, Flufenazina entre outros. Já dentre

os de segunda geração temos: Amisulprida, Aripiprazol, Clozapina, Quetiapina, Olanzapina, Risperidona, Paliperidona e Ziprasidona (GRUNDMANN; KACIROVA; URINOVSKA, 2014).

Os antipsicóticos de primeira geração ou típicos são eficazes nos tratamento da esquizofrenia, principalmente no manejo dos sintomas positivos. Sua eficácia está relacionada à afinidade desses antipsicóticos pelos receptores D2 de dopamina (GIRGIS et al., 2018). Os antipsicóticos de primeira geração podem ser classificados como medicamentos de alta ou baixa potência, sendo que os de alta potência possuem maior afinidade para os receptores D2 do que os de baixa potência (MIYAMOTO et al., 2012).

Apesar de ser efetivo sobre os sintomas positivos, o bloqueio dos receptores D2 está associado a efeitos adversos graves e incômodos conhecidos efeitos extrapiramidais, tais como acatisia, parkinsonismo associado à rigidez e tremores, discinesia tardia, síndrome neuroléptica maligna e aumento da secreção de prolactina (MIYAMOTO *et al.*, 2012; SADOCK; SADOCK, 2007).

Os antipsicóticos de segunda geração ou atípicos apresentam menos propensão de provocar sintomas extrapiramidais e pouco potencial para causar elevação de prolactina. Os antipsicóticos interagem com diferentes tipos de receptores, tais como os receptores de dopamina, serotonina (5HT<sub>2A</sub>) histamina (H1), possuindo um amplo espectro de atividade, atuando não apenas sobre os sintomas positivos e negativos, como também sobre a agressividade e sobre os sintomas depressivos (ARINGHIERI et al., 2018; URBAN; CUBAŁA, 2017). Entretanto, os antipsicóticos de segunda geração estão associados a alterações metabólicas caracterizadas por aumento de peso, aumento de triglicérides e colesterol total, diminuição de colesterol HDL, aumento dos níveis de glicemia e conseqüentemente o desenvolvimento de resistência à insulina e aumentando o risco do desenvolvimento de diabetes (ATTI et al., 2013; GONÇALVES; ARAÚJO; MARTEL, 2015; VENTRIGLIO et al., 2015).

Na maioria dos casos, o ganho de peso e o aumento adiposidade central são os principais protagonistas nas alterações metabólicas induzidas por medicamentos psicotrópicos. A fisiopatologia do aumento de peso está associada ao fato de psicotrópicos serem antagonistas de receptor de histamina-1 (H1), receptores de serotonina (5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>) e  $\alpha$ 1-adrenérgicos (GUPTA et al., 2014; LIEBERMAN et al., 2005; MANOLIS; MANOLIS; MANOLIS, 2018).

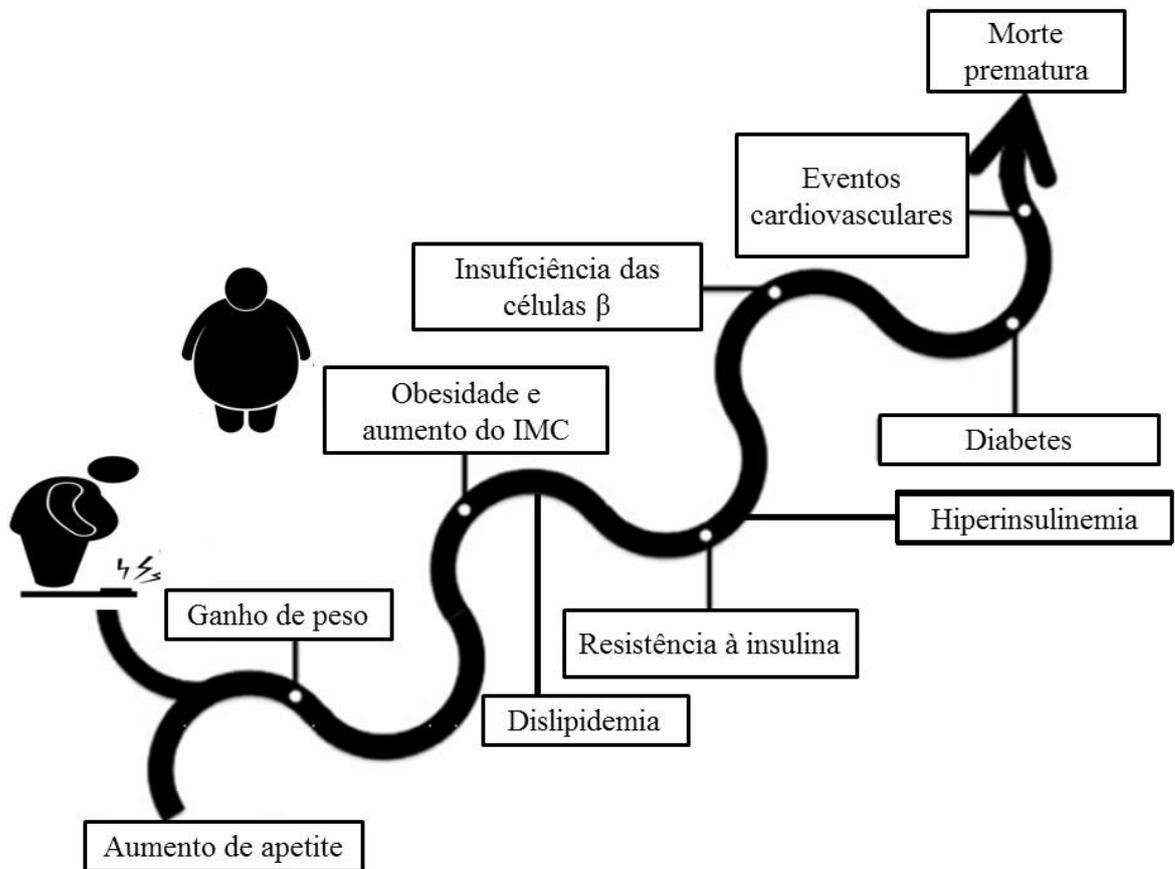
O bloqueio do receptor H1 pelos antipsicóticos é hipoteticamente o primeiro mecanismo supostamente envolvido no aumento de peso, tendo em vista que o bloqueio desse

receptor estimula o apetite via centros hipotalâmicos. O receptor 5-HT<sub>2C</sub> hipotalâmico atua sobre a homeostasia da glicose, através de nervos simpáticos que ativam sistemas de controle da glicemia situados no tecido adiposo, no músculo e no fígado, dessa forma o bloqueio desse receptor estaria relacionado a alterações nos níveis de glicemia. Assim sendo, o antagonismo desses dois receptores tem sido associado ao ganho de peso, o que de certa forma explica a razão de antipsicóticos como olanzapina e clozapina, que possuem alta afinidade por esses receptores, causarem aumento acentuado do peso (NASCIMENTO; RIBEIRO, 2012).

A dislipidemia é outro fator importante nas alterações metabólicas associadas aos antipsicóticos e parece estar fortemente relacionada à mudança de peso induzidas pela medicação (ABOSI et al., 2018; LAMBERT et al., 2005). O risco de efeitos colaterais metabólicos parece ser maior com o uso de clozapina e olanzapina, intermediário com o uso de risperidona, paliperidona, quetiapina, clorpromazina, iloperidona e levoprometazina, e baixo com o uso de ziprasidona, aripiprazol, haloperidol, trifluoperazina, lurasidona, iloperidona, asepina, brexipirazol e cariprazina (GRUNDMANN; KACIROVA; URINOVSKA, 2014; HASNAIN et al., 2010).

Os antipsicóticos podem contribuir para alterações na via metabólica, que é composta por diferentes estágios que precedem a doença cardiovascular e a morte prematura do indivíduo (Figura 2). As alterações na via metabólica se dão inicialmente pelo aumento do apetite e ganho de peso, o que conseqüentemente pode evoluir para a obesidade, resistência à insulina e dislipidemia com elevação dos níveis de triglicérides. A presença de hiperinsulinemia por sua vez pode evoluir para a insuficiência das células  $\beta$  pancreáticas, pré-diabetes e conseqüentemente diabetes. Uma vez estabelecido o diabetes, o risco de eventos cardiovasculares aumenta ainda mais, assim como o risco de morte prematura (NASCIMENTO; RIBEIRO, 2012; STAHL, 2014).

Figura 2- Via metabólica.



Adaptado de NASCIMENTO; RIBEIRO, 2012.

Outras classes de psicotrópicos podem ser utilizadas como adjuvantes aos antipsicóticos, são os antidepressivos, benzodiazepínicos e estabilizadores de humor. Os antidepressivos são úteis no manejo dos sintomas depressivos e ansiosos, particularmente quando eles ocorrem na ausência de sintomas positivos proeminentes. Os benzodiazepínicos são comumente utilizados no manejo da ansiedade, agitação e insônia. Já os estabilizadores de humor são mais comumente utilizados para o manejo da agressividade e impulsividade (TANDON; NASRALLAH; KESHAVAN, 2010). Os medicamentos pertencentes a essas classes também estão associados a fatores de risco cardiometabólico, como resistência a insulina, obesidade e dislipidemia. Portanto, é de suma importância avaliar e posteriormente gerenciar as complicações cardiometabólicas que podem vir a surgir em virtude do tratamento (ABOSI et al., 2018).

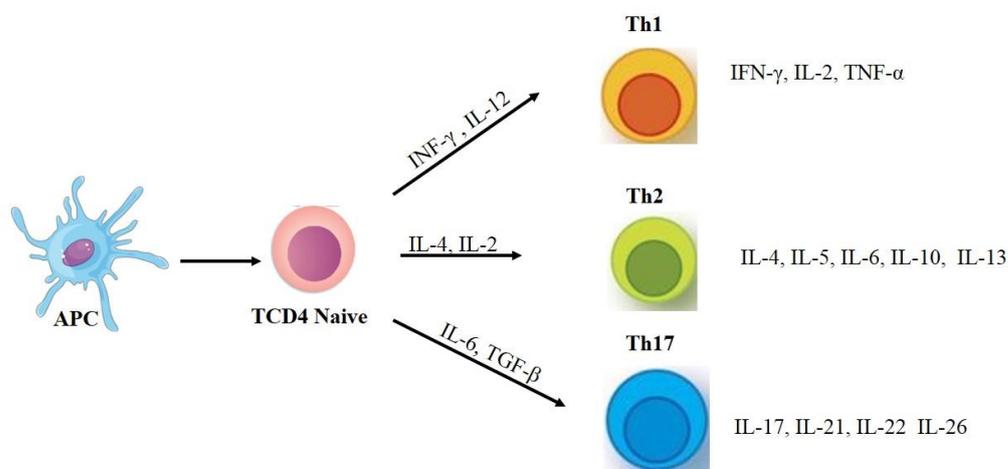
## 2.2 Inflamação

Mecanismos imunes que regulam a resposta inflamatória existem tanto na periferia quanto no sistema nervoso central e envolvem a participação de células imunes, como neutrófilos, macrófagos, linfócitos e a liberação de marcadores químicos, a saber: espécies reativas de oxigênio (ROS), óxido nítrico (NO), neuropeptídios, citocinas quimiocinas, fator ativador de plaquetas (PAF) e sistema complemento (SERRA et al., 2017; SHIRASAKI et al., 2016; SHRIHARI, 2017).

As citocinas são polipeptídios ou glicoproteínas que diferentemente dos hormônios clássicos, não são armazenadas e possui ação autócrina, parácrina ou podem agir como hormônio. As citocinas também podem exercer ação de pleiotropismo, onde diferentes tipos de células secretam a mesma citocina e uma única citocina pode agir em diversos tipos de células, além de exercer ações de antagonismo e sinergismo. Desta forma, as citocinas possuem função de imunomodulação da resposta inflamatória, tendo em vista que possuem a capacidade de influenciar a atividade, diferenciação, proliferação e a sobrevivência de células da imunidade, além de regular a produção e a atividade de outras citocinas (BANKS; LYNCH; PRICE, 2009; ESCHE; STELLATO; BECK, 2005).

A diferenciação do linfócito T auxiliar demonstra a ação de imunomodulação da resposta inflamatória exercida pelas citocinas (Figura 3). Sob estímulos de interferon-gama ( $\text{IFN-}\gamma$ ) e interleucina 12 (IL-12) o linfócito TCD4 se diferencia em linfócito T auxiliar de perfil Th1 que secreta citocinas  $\text{IFN-}\gamma$ , IL-2 e fator de necrose tumoral-alfa ( $\text{TNF-}\alpha$ ). Quando são estimuladas por IL-4 e IL-2, as células TCD4 irão se diferenciar em linfócito T auxiliar de perfil Th2 que secreta citocinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13. Quando estimuladas por fator de transformação do crescimento-beta ( $\text{TGF-}\beta$ ) e IL-6, as células TCD4 irão se diferenciar em linfócito T auxiliar de perfil Th17 que secreta citocinas IL-17, IL-21, IL-22 e IL-26 (CAMPOS-CARLI; SALGADO; TEIXEIRA, 2016; HOWIE et al., 2018; LARMONIER et al., 2015; MESQUITA JÚNIOR et al., 2010; MORO-GARCÍA et al., 2018; SINGH et al., 2014; ZHANG; CROWLEY, 2015; ZHU; YAMANE; PAUL, 2010).

Figura 3- Diferenciação de linfócitos T auxiliares.



APC= Célula apresentadora de antígeno,  $\text{INF-}\gamma$ = Interferon-gama, IL= Interleucina,  $\text{TGF-}\beta$ = Fator de transformação do crescimento-beta,  $\text{TNF-}\alpha$ = Fator de necrose tumoral-alfa, Th= Célula T auxiliar.

Fonte: Adaptado de CAMPOS-CARLI; SALGADO; TEIXEIRA, 2016.

As citocinas são importantes marcadores de processos fisiológicos e fisiopatológicos que atingem o SNC, regulando a diferenciação, migração neuronal, maturação sináptica e liberação de neurotransmissores (ALTAMURA et al., 2013; BANKS; LYNCH; PRICE, 2009; MARQUES-DEAK; CIZZA; STERNBERG, 2005; MARQUES; CIZZA; STERNBERG, 2007). A atuação das citocinas no SNC pode trazer benefícios, desde que haja equilíbrio entre os diferentes tipos de resposta, tendo em vista que, a resposta deve ser rápida e precisa com o intuito de eliminar o agente agressor e a retomada do equilíbrio, tudo de forma a não causar danos. Quando não há esse equilíbrio entre as citocinas, pode ocorrer um estado de hiperativação da micróglia, o que desencadearia dano e degeneração neuronal (CAMPOS-CARLI; SALGADO; TEIXEIRA, 2016).

### 2.3 Doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares (DCVs) são um grupo de doenças do coração, dos vasos sanguíneos e do sistema vascular cerebral, tais como: hipertensão arterial, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, angina e acidente vascular encefálico (CANNON, 2013; DING et al., 2017; MAGALHÃES et al., 2014; TESTON et al., 2016).

As DCVs são consideradas doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e representam um problema de saúde global e uma ameaça à saúde e ao desenvolvimento humano, tendo em vista que representam cerca de 31% das mortes em todo o mundo. A carga dessas doenças recai especialmente sobre países de baixa e média renda, devido ao aumento da longevidade e estilo de vida inadequado (LI; YOUNG; JIAN, 2018; NADROWSKI et al., 2013; PRABHAKARAN et al., 2017; SCHMIDT et al., 2011).

Metade das DCVs ocorrem durante a vida produtiva dos indivíduos, ocasionando a perda temporária ou permanente das atividades laborais, redução da renda familiar e redução da produtividade; refletindo um acentuado impacto socioeconômico (SOARES et al., 2015).

Os custos diretos e indiretos com as DCVs vêm aumentando no Brasil nos últimos cinco anos, sendo que 88% dos gastos são com medicamentos, 66% com custos da previdência social, tendo em vista a ausência temporária ou permanente do trabalho e 33% dos custos são decorrentes da morbidade ocasionada pelas doenças cardiovasculares (SIQUEIRA; SIQUEIRA-FILHO; LAND, 2017).

### **2.3.1 Fatores de risco cardiovascular**

As DCVs tem natureza multifatorial e na sua gênese estão associados fatores de risco que podem ser classificados em modificáveis e não modificáveis. Dentre os fatores de risco não modificáveis estão: idade, sexo, raça e história familiar. Apesar dos fatores de risco não modificáveis serem imutáveis, eles merecem atenção por indicar a vulnerabilidade do indivíduo aos fatores de risco modificáveis: obesidade, tabagismo, hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, sedentarismo e dieta inadequada (ALLOUBANI; SALEH; ABDELHAFIZ, 2018; LEOPOLD; LOSCALZO, 2018; ODDONE et al., 2018; PAVILLARD et al., 2018).

- **Fatores de risco não modificáveis**

O risco de DCVs aumenta com o avanço da idade. (MENOTTI et al., 2018; MENOTTI; PUDDU, 2015; OLUBOWALE et al., 2017; PUDDU; MENOTTI, 2015). Idade acima de 55 anos nas mulheres e acima de 45 anos nos homens são fatores de risco para as DCVs (GRUNDY et al., 2005; SANTOS FILHO; MARTINEZ, 2002).

É sabido que a mortalidade cardiovascular é maior nos homens do que nas mulheres, devido a fatores hormonais e ao fato das mulheres buscarem mais os serviços de saúde, fazendo com que os fatores de risco sejam diagnosticados mais precocemente (DANIELS;

MAISEL, 2015; DEMEL et al., 2018; KANDASAMY; ANAND, 2018; MAGGI; DELLA TORRE, 2018; ZILBERMAN, 2018)

Indivíduos de raça negra possuem um risco elevado para doenças cardiovasculares. A alta prevalência de tabagismo e hipertensão entre negros e a baixa renda são fortes preditores de mortalidade por doenças cardiovasculares. Possíveis explicações adicionais para as diferenças entre os fatores de risco entre as etnias podem estar nas diferenças de comportamento relacionadas à saúde, efeitos cumulativos do estresse, fatores psicossociais e diferenças genéticas (HIRSCH et al., 2018; HURLEY et al., 2010; MCDONALD; PAULOZZI, 2018; THOMAS et al., 2005).

A história familiar sobre a ocorrência de doenças cardiovasculares, acidente vascular encefálico, diabetes e hipertensão está relacionada com a predisposição às DCVs no indivíduo. Essa predisposição pode refletir aspectos genéticos propriamente ditos, contudo os aspectos ambientais relacionados aos hábitos de vida da família contribuem para o aparecimento dos fatores de risco modificáveis (CARTY et al., 2015; CHENG et al., 2014; KASIMAN et al., 2012).

- **Fatores de risco modificáveis**

A obesidade é considerada um dos fatores responsáveis pelo aumento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), sendo as DCVs uma delas (BERGER, 2018; STONE; MCPHERSON; GAIL DARLINGTON, 2018; SUBRAMANIAM et al., 2014). A perda do equilíbrio pelo balanço energético positivo contribui para a deposição ectópica de gordura, ou seja, a deposição de gordura em locais do corpo onde ela não é fisiologicamente armazenada como no fígado, pâncreas, coração e músculo esquelético, deixando o indivíduo mais susceptível a alterações inflamatórias, resistência à insulina, alterações metabólicas e DCVs (DE SCHUTTER; LAVIE; MILANI, 2014; DESPRES et al., 2008; NORIEA et al., 2018).

O tabagismo é um dos principais fatores para as doenças respiratórias crônicas, doenças arteriais coronarianas, além de ser o principal fator de risco para o câncer (ARNSON; SHOENFELD; AMITAL, 2010; BROOKMAN-MAY et al., 2018; REITSMA et al., 2017). Cerca de 50% das mortes entre o indivíduos fumantes poderiam ser evitadas se o tabagismo fosse cessado. O risco de DCVs aumenta cerca de duas vezes entre os fumantes com idade acima dos 60 anos e cinco vezes entre os fumantes com menos de 50 anos (HUSSAIN; TRIPATHI, 2018).

A hipertensão arterial sistêmica é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento das DCVs e existe uma relação direta entre elas (DIVISÓN-GARROTE et

al., 2016). Indivíduos com hipertensão tendem a manifestar DCVs 5 anos mais cedo do que indivíduos com pressão arterial normal (OPARIL et al., 2018).

A contribuição do diabetes na mortalidade cardiovascular foi apontada nos anos 90, mostrando que a presença de diabetes confere risco para as doenças cardiovasculares. O estudo de Framingham apontou que a presença de diabetes aumenta em duas vezes o risco de doença cardiovasculares nos homens e em três vezes o risco nas mulheres, além de estarem associados às DCVs, tais como infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral isquêmico e morte (LARSSON et al., 2018; ORTEGA et al., 2015; RAWSHANI et al., 2017).

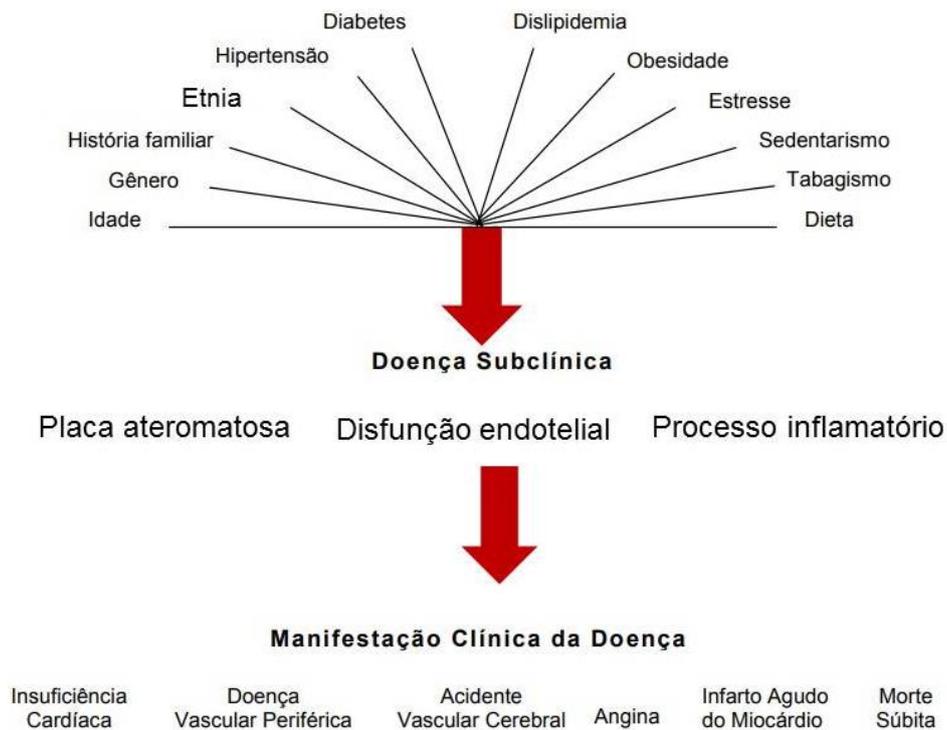
As dislipidemias constituem o maior fator de risco causal para aterosclerose e ocorre à custa do aumento do colesterol total e LDL, aumento dos triglicérides, ou de ambos, e/ou redução do HDL. O controle e a prevenção das dislipidemias trazem grande benefício na redução da aterosclerose e conseqüentemente redução dos desfechos cardiovasculares (SIMÃO et al., 2013).

O sedentarismo também é responsável por inúmeros fatores de risco, uma vez que a falta de atividade física diminui a utilização de glicose pelos músculos, aumentando a resistência à insulina e atrofia muscular. A diminuição da utilização de energia leva ao armazenamento dessa energia, aumentando a produção de lipídios que são armazenados no tecido adiposo da região abdominal, o que contribui para a perpetuação da obesidade. Já a obesidade faz com que os adipócitos aumentem a produção de marcadores inflamatórios que contribuem para a disfunção endotelial e aterosclerose (BIDDLE; PEARSON; SALMON, 2018; LANGØIEN et al., 2017; MENEGUCI et al., 2015; WHITAKER et al., 2018).

A dieta é um elemento fundamental na análise dos fatores de risco das doenças cardiovasculares, levando em consideração que ela está presente na etiologia da dislipidemia, da obesidade e pode atuar como agravante do diabetes. Mudança nos hábitos alimentares pode ser utilizada como propedêutica no controle dos demais fatores de risco como a obesidade, hipertensão e diabetes (CERVATO et al., 1997).

Portanto, o risco cardiovascular é resultado da presença e interação dos fatores de risco em um indivíduo. A presença dos fatores de risco tem um efeito simultâneo e multiplicativo, ou seja, a existência de um fator de risco pode desencadear o aparecimento dos demais fatores de risco. Além disso, a interação dos fatores de risco contribui para a formação de placas de aterosclerose, disfunção endotelial e inflamação que influenciam na fisiopatologia das DCVs (Figura 4).

Figura 4- Interação entre os fatores de risco.



Fonte: Adaptado de SÁ, 2009.

### 2.3.2 DCVs na Esquizofrenia

A esquizofrenia é uma doença mental que está associada a vários desfechos adversos que levam ao aumento das taxas de mortalidade e redução da expectativa de vida. Pacientes com esquizofrenia apresentam uma taxa de mortalidade de 2 a 3 vezes maior e uma expectativa de vida de 12 a 15 anos menor em comparação com a população geral. Das altas taxas de mortalidade, 60% delas podem ser atribuídas a causas naturais, tais como doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, doenças infecciosas, diabetes e câncer e 40% por causas não naturais, principalmente por suicídio, acidente e mortes induzidas por álcool e drogas (CHEN et al., 2017; CORRELL et al., 2014; KAHL; WESTHOFF-BLECK; KRÜGER, 2017; RINGEN et al., 2014).

As DCVs são uma das principais causas de mortalidade precoce nesses pacientes, sendo que mais de dois terços dos pacientes com esquizofrenia morrem devido à DCVs em comparação com metade da população em geral (REKHI; KHYNE; LEE, 2016). A alta mortalidade cardiovascular nesse grupo de pacientes pode ser associada à alta prevalência de

distúrbios metabólicos e fatores de risco como obesidade, dislipidemia, resistência à insulina, diabetes e hipertensão arterial (AZAD et al., 2016; CORRELL et al., 2014).

Entretanto, é incerto determinar se as DCVs na esquizofrenia é mediada apenas pelos fatores de risco ou se está associado a uma condição fisiopatológica inerente da esquizofrenia. Um volume considerável de evidências mostram que a esquizofrenia apresenta um perfil pró-inflamatório, não apenas sobre o SNC, mas também na periferia (MÜLLER, 2018). Tal visão é consistente com a hipótese de que a esquizofrenia é uma doença multissistêmica e pode ajudar a explicar o alto nível de comorbidades nesses pacientes, dentre elas as DCVs (MITCHELL; DINAN, 2010).

A inflamação sistêmica pode envolver o sistema cardiovascular e o sistema cerebrovascular, que devem ser considerados durante a investigação de associação entre inflamação e a mortalidade na esquizofrenia (HSU; LIN; KAO, 2016).

Um estudo mostrou que marcadores inflamatórios como proteínas C reativa ultrasensível, sTNFR1 e fator *von Willebrand* (vWf) foram associados a fatores de risco de DCVs em pacientes com esquizofrenia (DIESET et al., 2012). Outro estudo apontou que IL-2, IL-6, IL-10 e IFN- $\gamma$  foram os marcadores inflamatórios relacionados ao risco cardiometabólico nos pacientes em curso crônico da esquizofrenia (BALŔTŠEV et al., 2017). A inflamação sistêmica avaliada pela contagem total de leucócitos também foi associada à mortalidade precoce por DCVs em pacientes com esquizofrenia, supondo uma associação entre inflamação e o risco de doenças cardiovasculares nesses pacientes (CHEN et al., 2016; CHUNG et al., 2018; MILLER et al., 2015).

A inflamação tem sido identificada como um fator de risco independente para as doenças cardiovasculares. A inflamação foi associada a desfechos cardiovasculares, tais como insuficiência cardíaca (LINDMAN et al., 2015), fibrilação atrial (AULIN et al., 2015) e infarto agudo do miocárdio (SAVIC-RADOJEVIC et al., 2016; CARLSSON et al., 2018).

Há um consenso emergente de que as DCVs tem uma gênese multifatorial, incluindo fatores ateroscleróticos, pró-trombóticos e inflamatórios (GANGULI et al., 2011; WIRTZ; VON KÄNEL, 2017).

### **2.3.3 Marcadores inflamatórios e DCVs**

Embora a inflamação aguda represente uma resposta adaptativa a um insulto ou agressão, as consequências da persistência da inflamação muitas vezes não são benéficas. Na última década, foi estabelecida uma relação entre um estado crônico de inflamação subclínica,

marcada por citocinas pró-inflamatórias com a obesidade, resistência à insulina, diabetes, aumento dos marcadores de fase aguda, síndrome metabólica e as DCVs (HENDERSON et al., 2015).

Alterações nos níveis de citocinas, moléculas de adesão, contagem total de leucócitos, proteínas de fase aguda, entre outros, parecem contribuir para a identificação de indivíduos sob o risco de desenvolvimento de DCVs (RAMOS et al., 2009). A tabela 1 apresenta alguns marcadores inflamatórios envolvidas com o desenvolvimento de DCVs, dentre eles destacam-se as citocinas com perfil pró-inflamatório, principalmente IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-33/sST2, TNF- $\alpha$  e seus receptores solúveis (sTNFR1 e sTNFR2); citocinas de perfil anti-inflamatório como IL-10 e adipocinas como leptina e adiponectina (GÓMEZ-GUERRERO; MALLAVIA; EGIDO, 2012; YAO et al., 2014).

Tabela 1- Marcadores inflamatórios envolvidas com o desenvolvimento de DCVs (Continuação).

Marcadores	Fonte	Função	Na Esquizofrenia	Nas DCVs
IL-1 $\beta$	Monócitos e macrófagos	Ativação de outras citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e IL-17	Aumentada	Aumentada em cardiopatia, miocardite aguda e prediz a mortalidade em cardiopatia idiopática dilatada. Estimula ICAM-1 e VCAM-1 e MCP-1, moléculas que fazem parte do processo de aterosclerose.
IL-6	Monócitos, células endoteliais, fibroblastos e outras células.	Produzida em resposta a infecções e lesões teciduais, contribui para a defesa do hospedeiro por meio da estimulação de respostas de fase aguda.	Aumentada	Níveis aumentados no IAM e insuficiência cardíaca, induz a produção de ICAM-1 e VCAM-1 e MCP-1, moléculas que fazem parte do processo de aterosclerose e formação de trombos.
IL-8	Monócitos, neutrófilos, fibroblastos, células endoteliais, mastócitos, queratinócitos e células tumorais.	Potente ativador de neutrófilos atua como fator quimiotático promovendo a migração de neutrófilos, basófilos e linfócitos T.	Aumentada	Níveis aumentados associados a IAM e a mortalidade por síndrome coronariana aguda. Níveis elevados no diabetes e no processo de aterosclerose.
IL-10	Macrófagos, monócitos, células dendríticas (DCs), mastócitos, neutrófilos, eosinófilos e células natural killer (NK).	Inibe potencialmente a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IFN $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ e IL-6 em vários tipos de células, estimulando a produção endógena de citocinas anti-inflamatórias.	Reduzida	Níveis reduzidos estão associados ao IAM, angina. Já níveis elevados de IL-10 estão associados a função cardioprotetora.

Tabela 1- Marcadores inflamatórios envolvidas com o desenvolvimento de DCVs (Continuação).

Marcadores	Fonte	Função	Na Esquizofrenia	Nas DCVs
IL-12p70	Células apresentadoras de antígenos (APCs).	Regula a diferenciação de células T CD4 naive em células Th1 produtoras de interferon gama (INF- $\gamma$ ). Pode ser uma potente indutora da produção de IFN $\gamma$ por células natural killer (NK) e células linfoides inatas (ILCs).	Aumentada	Níveis aumentados no IAM.
IL-33/sST2	Células endoteliais, epiteliais, miocárdio, pré-adipócitos, adipócitos, cardiomiócitos.	Desempenha um papel pró-inflamatório em diversas doenças autoimunes como a asma, artrite reumatoide e também nas DCVs.	Aumentada	Potenciais marcadores de prognóstico no IAM, associação com o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com doença renal crônica.
TNF- $\alpha$	Macrófagos, células dendríticas (DCs), células musculares lisas, fibroblastos, células endoteliais e epiteliais, neurônios e cardiomiócitos.	Favorece o recrutamento e a ativação de linfócitos, neutrófilos e plaquetas, estimula a expressão de moléculas de adesão (ICAM-I, VCAM-1, selectina).	Aumentada	Os níveis aumentados de TNF- $\alpha$ associados a doença arterial coronariana.
sTNFR1	TNF- $\alpha$ , além de outras citocinas, como IL-6, IL-1, IL-2, TGF- $\beta$ , IFN- e IFN- $\gamma$ .	Media à sobrevivência, proliferação, diferenciação e apoptose em diferentes tipos de células.	Aumentada	Níveis elevados associados ao risco aumentado de IAM.
TNFR2	TNF- $\alpha$ , além de outras citocinas, como IL-6, IL-1, IL-2, TGF- $\beta$ , IFN- e IFN- $\gamma$ .	Desempenha função imunomoduladora, fortalecendo a ligação entre o TNF- $\alpha$ e o receptor TNFR1.	Aumentada	Níveis elevados associados ao risco aumentado de IAM.

Tabela 1- Marcadores inflamatórios envolvidas com o desenvolvimento de DCVs (Conclusão).

Marcadores	Fonte	Função	Na Esquizofrenia	Nas DCVs
Leptina	Tecido adiposo, placenta, estômago, medula óssea e músculos.	Controle da ingestão alimentar, regulação do tecido adiposo, do peso corporal e o apetite. Aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-12, e estimula a ativação de neutrófilos e a proliferação de monócitos.	Aumentada	Contribui para o aumento da proliferação e da migração de células musculares lisas e células endoteliais, aumenta o acúmulo de colesterol em condições de hiperglicemia.
Adiponectina	Tecido adiposo, hepatócitos, músculo esquelético e cardiomiócitos.	Inibe a indução de monócitos e a transformação de macrófagos em células espumosas; reduz a expressão de TNF- $\alpha$ em macrófagos e a proliferação de células musculares lisas; inibe a expressão de ICAM-1, VCAM-1 e E-selectina e apresenta função anti-inflamatória e anti-aterogênicas.	Reduzida	Aumentos da homeostase vascular, desempenha uma função anti-inflamatória e anti-aterogênicas e apresenta função cardioprotetora.

IAM=Infarto agudo do miocárdio, ICAM-1=Molécula de Adesão Intercelular 1, VCAM-1= Molécula de adesão celular vascular 1, NK= Células natural killer, ILCs= Células linfoides inatas, DCs = Células dendríticas, APCs= Células apresentadoras de antígenos.

Fonte: HASSAN, 2018; OIKONOMOU; TOUSOULIS, 2018; AKBARI; HASSAN-ZADEH, 2018; QU *et al.*, 2014; BRUUN *et al.*, 2004; CIMINI *et al.*, 2017; MARINO *et al.*, 2015; ZYKOV *et al.*, 2016; GUNGOR *et al.*, 2017; PALMER *et al.*, 2008; LIU *et al.*, 2014; ED RAINGER *et al.*, 2015; JAMWAL; SHARMA, 2018; SU, 2015; SUBIRANA *et al.*, 2018; MIRHAFEZ *et al.*, 2014; DE FARIA *et al.*, 2014; GOMES *et al.*, 2010; NTAIOS *et al.*, 2013; GOMES *et al.*, 2010; PRADO *et al.*, 2009.

### **3. JUSTIFICATIVA**

A prevalência de DCVs nos pacientes com esquizofrenia é maior do que na população geral. Uma possível explicação seria a coexistência de fatores participantes tanto da fisiopatologia da esquizofrenia como da fisiopatologia das DCVs. Uma vez que a inflamação tem sido identificada como um fator presente na esquizofrenia e também vem sendo fortemente associada à fisiopatologia das DCVs, hipotetiza-se que a inflamação pode estar relacionada ao risco cardiovascular aumentado nos pacientes com esquizofrenia.

Dessa forma, a avaliação dos marcadores inflamatórios em pacientes com esquizofrenia e sua associação com o risco cardiovascular permitirá uma melhor compreensão do perfil inflamatório da esquizofrenia e seu impacto no risco cardiovascular desses pacientes.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo Geral**

Avaliar o risco cardiovascular e sua associação com marcadores inflamatórios em pacientes com esquizofrenia.

### **4.2 Objetivos Específicos**

- ✓ Determinar a frequência de síndrome metabólica em pacientes com esquizofrenia e possíveis fatores de risco associados;
- ✓ Determinar o risco cardiovascular de pacientes com esquizofrenia e possíveis fatores de risco associados;
- ✓ Comparar os níveis de marcadores inflamatórios entre pacientes e controles;
- ✓ Avaliar a associação dos marcadores inflamatórios com a síndrome metabólica;
- ✓ Avaliar a associação dos marcadores inflamatórios com o risco cardiovascular.

## **5. MÉTODOS**

### **5.1 Delineamento e amostra**

Realizou-se um estudo transversal envolvendo 40 pacientes com esquizofrenia em tratamento provenientes do Ambulatório de Esquizofrenia do Instituto Raul Soares, e 40 sujeitos controles recrutados da comunidade. O diagnóstico de esquizofrenia foi realizado pelo médico-residente de acordo com os critérios do DSM-IV (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2004) e aplicação do MINI-PLUS (AMORIM, 2000). A ausência de transtorno psiquiátrico nos controles foi confirmada pela aplicação da versão resumida da mesma entrevista.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Raul Soares – FHEMIG (Anexo 1) e os testes foram iniciados somente após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos sujeitos (Anexo 2).

### **5.2 Critérios de inclusão e exclusão**

Os critérios de inclusão dos pacientes no estudo foram: (1) idade entre 18-60 anos; (2) diagnóstico de esquizofrenia de acordo com os critérios do DSM-IV e confirmado pelo MINI-PLUS (AMORIM, 2000).

Os critérios de exclusão dos pacientes foram: (1) história de epilepsia, demência, trauma, tumor encefálico ou outras doenças neurológicas primárias; (2) preencher critérios para dependência ou uso nocivo de psicotrópico ou diagnóstico presente de Transtorno por uso de Substância; (3) apresentar processo infeccioso atual ou recente (últimas 4 semanas); (4) ter sabidamente alguma doença de natureza autoimune; (5) uso atual ou recente (últimas 4 semanas) de antibióticos, anti-inflamatórios ou corticoides.

O único critério de inclusão dos controles foi idade entre 18-60 anos. Os critérios de exclusão foram: (1) transtorno psiquiátrico atual; (2) história de epilepsia, demência, trauma, tumor encefálico ou outras doenças neurológicas primárias; (3) preencher critérios para dependência ou uso nocivo de psicotrópico ou diagnóstico presente de Transtorno por uso de Substância; (4) apresentar processo infeccioso atual ou recente (últimas 4 semanas); (5) ter sabidamente alguma doença de natureza autoimune; (6) uso atual ou recente (últimas 4 semanas) de antibióticos, anti-inflamatórios ou corticoides.

## **5.3 Instrumentos de avaliação**

### **5.3.1 Questionário sócio-demográfico e clínico**

O questionário foi desenvolvido pelos pesquisadores para a coleta de forma estruturada dos seguintes dados sociodemográficos: nome, endereço, data da entrevista, data de nascimento, idade, naturalidade, procedência, gênero, filhos, situação conjugal, cor da pele, alfabetização, nível de escolaridade, anos de estudo, repetência escolar, com quem reside, renda familiar, número de dependentes desta renda, ocupação atual, situação previdenciária e religião.

Além disso, foram coletados os seguintes dados clínicos: diagnóstico psiquiátrico, idade no início da doença, idade de início no tratamento, número de internações, história de uso de substâncias psicoativas (tabaco, álcool, maconha, cocaína/crack e outras), medicamentos em uso e histórico de realização de eletroconvulsoterapia (Anexo 3).

### **5.3.2 Instrumentos de avaliação psiquiátrica**

#### **5.3.2.1 Mini-International Neuropsychiatry Interview (MINI-Plus)**

O MINI-Plus é uma versão mais detalhada do *Mini-International Neuropsychiatry Interview* (MINI). Constitui uma entrevista diagnóstica breve, com duração de 30 minutos, padronizada e estruturada, utilizada na prática clínica e em pesquisas, compatível com os critérios do DSM-III-R/IV e da CID-10 (AMORIM, 2000).

Conforme explicitado anteriormente, o MINI-Plus foi utilizado para avaliação diagnóstica dos pacientes e definir sua inclusão ou exclusão no estudo. Nos controles foi utilizada versão resumida do MINI para confirmar a ausência de transtorno psiquiátrico atual e também definir sua inclusão ou exclusão no estudo.

#### **5.3.2.2 Escala de Sintomas Positivos e Negativos (PANSS)**

A escala PANSS é um instrumento que tem por objetivo avaliar os sintomas positivos, negativos e a psicopatologia geral em pacientes com esquizofrenia; ela permite assegurar informação confiável para avaliar primeiro a presença e depois a gravidade de um conjunto de sintomas. A escala é composta por 30 itens que é dividido em: sete itens que avaliam os sintomas negativos, sete itens que avaliam os sintomas positivos e 16 itens avaliam a

psicopatologia geral. Para cada um dos 30 itens é dada uma escore que vai de um a sete de acordo com a gravidade dos sintomas, sendo 1= ausente, 2= mínimo, 3= leve, 4= moderado, 5= moderadamente grave, 6= grave e 7= extremamente grave (KAY; FISZBEIN; OPLER, 1987).

A PANSS foi utilizada para a caracterização da amostra de pacientes quanto a sintomas positivos e negativos. (Anexo 4).

### **5.3.3 Instrumentos de Avaliação do Risco Cardiovascular**

#### **5.3.3.1 Questionário estruturado para avaliação de marcadores de saúde e de risco cardiovascular**

Os marcadores de saúde coletados foram: realização de consultas médica, verificação da pressão arterial e realização de exames de forma preventiva. Os fatores de risco cardiovasculares coletados foram: sexo, idade, raça, história atual de hipertensão e diabetes; história familiar de doenças cardiovasculares e uso de tabaco.

#### **5.3.3.2 Medidas antropométricas**

Os dados antropométricos, pressão arterial, circunferência abdominal, peso, altura e foram sistematicamente aferidos e registrados para todos os pacientes e controles.

A obesidade por IMC foi avaliada segundo o critério da Organização Mundial da Saúde (OMS), que estabelece que indivíduos com índice de massa corporal (IMC) acima de 30 kg/m<sup>2</sup> podem ser classificados como obesos (FRANCISCHI et al., 2000).

A avaliação da obesidade pela circunferência abdominal (CA) foi realizada de acordo com o *National Cholesterol Education Program* (NCEP) - *Adult Treatment Panel III* (ATPIII) que define como ponto de corte para risco cardiovascular aumentado medida de circunferência abdominal superior a 102 cm em homens e 88 cm em mulheres (GRUNDY et al., 2005).

#### **5.3.3.3 Avaliação dos Exames Laboratoriais**

Após a avaliação clínica e psiquiátrica dos pacientes, os exames bioquímicos foram realizados no próprio Instituto Raul Soares em dia e horários marcados posteriormente, respeitando o tempo de jejum preconizado.

Os controles após a avaliação clínica e psiquiátrica foram submetidos à coleta de 5mL sangue periférico em tubo sem anticoagulante para realizar os exames bioquímicos de triglicérides, colesterol total, HDL e glicose por meio de kits comerciais da Gold Analisa Diagnóstica® e Labtest Diagnóstica®, respeitando o tempo de jejum preconizado. Os exames bioquímicos dos controles foram realizados na Faculdade de Farmácia-UFMG em colaboração com a Professora Ana Paula Lucas Mota.

O método de análise laboratorial utilizado nos kits comerciais é o enzimático colorimétrico. Esse método consiste em uma análise quantitativa que se baseia na comparação da cor produzida por uma reação química com uma cor padrão.

A intensidade da cor produzida pelo analito é avaliada através de espectrofotometria, que compara a intensidade de cor da amostra com uma amostra de concentração conhecida, chamada de “Padrão”. Assim a intensidade da cor (cor mais fraca ou mais forte) é proporcional à quantidade do analito presente na amostra analisada.

- **Dosagem de colesterol total**

A dosagem de colesterol total foi realizada utilizando o kit da Gold Analisa Diagnóstica® Colesterol PP CAT. 460.

#### **Técnica de Análise**

1. Foram identificados 3 tubos de ensaio com “Branco”, “Teste” e “Padrão” e procedeu-se na seguinte forma:

Tabela 2- Dosagem de Colesterol Total.

	<b>Branco</b>	<b>Teste</b>	<b>Padrão</b>
Soro	-----	10 µL	-----
Banco	-----	-----	10 µL
Reagente	1000 µL	1000 µL	1000 µL

2. Foram pipetados 10 µL do soro no tubo teste, 10 µL de padrão no tubo padrão e 1000 µL do reagente de cor em todos os tubos.
3. Homogeneizou e foi colocado em banho-maria a 37°C por 10 minutos.
4. Faz se as leituras fotométricas do Padrão e do Teste, zerando o aparelho com o Branco em 500 nm (490 a 510 nm). As leituras foram realizadas em espectrofotômetro Biotron BRT-811 Photometer.

- **Dosagem de colesterol HDL**

A dosagem de colesterol total foi realizada utilizando o kit da Labtest Diagnóstica®, Colesterol HDL Ref. 13.

**Técnica de Análise**

**Precipitação das VLDL e LDL**

1. Em um tubo foram pipetados 0,25 mL de soro e 0,25 mL de precipitante.
2. Agitou vigorosamente durante 30 segundos.
3. Centrifugou a 3.500 rpm por 15 minutos para obter um sobrenadante límpido.
4. Pipetou o sobrenadante límpido imediatamente após a centrifugação.

**Dosagem do colesterol HDL**

1. Foram identificados 3 tubos de ensaio com “Branco”, “Teste” e “Padrão” e procedeu-se na seguinte forma:

Tabela 3- Dosagem de Colesterol HDL.

	<b>Branco</b>	<b>Teste</b>	<b>Padrão</b>
Sobrenadante	-----	0,1 mL	-----
Padrão	-----	-----	0,1 mL
Reagente	1mL	1mL	1mL

2. Foram pipetados 0,1 mL do sobrenadante no tubo teste, 0,1 mL de padrão no tubo padrão e 1,0 mL do reagente de cor em todos os tubos.
3. Homogeneizou e foi colocado em banho-maria a 37 °C durante 10 minutos.
4. Determinou as absorbâncias do teste e padrão em 500 nm acertando o zero com o branco no analisador bioquímico semi-automatizado Bioplus modelo Bio-2000IL.

- **Dosagem de Triglicérides**

A dosagem de triglicérides foi realizada utilizando o kit da Labtest Diagnóstica®, Triglicérides Liquiform Ref. 87.

**Técnica de Análise**

1. Foram identificados 3 tubos de ensaio com “Branco”, “Teste” e “Padrão” e procedeu-se na seguinte forma:

Tabela 4- Dosagem de Triglicérides.

	<b>Branco</b>	<b>Teste</b>	<b>Padrão</b>
Amostra	-----	0,01 mL	-----
Padrão	-----	-----	0,01 mL
Reagente	1,0 mL	1,0 mL	1,0 mL

- Foram pipetados 0,01 mL da amostra no tubo teste, 0,01 mL de padrão no tubo padrão e 1,0 mL do reagente de cor em todos os tubos.
- Homogeneizou e foi colocado em banho-maria 37 °C por 10 minutos.
- Determinou as absorvâncias do teste e padrão em 505 nm acertando o zero com o branco. As leituras foram realizadas em espectrofotômetro Biotron BRT-811 Photometer.

- **Dosagem de Glicose**

A dosagem de glicose foi realizada utilizando o kit da Labtest Diagnóstica®, Glicose Liquiform Ref. 133.

#### **Técnica de Análise**

- Foram identificados 3 tubos de ensaio com “Branco”, “Teste” e “Padrão” e procedeu-se na seguinte forma:

Tabela 5- Dosagem de Glicose.

	<b>Branco</b>	<b>Teste</b>	<b>Padrão</b>
Amostra	-----	0,01 mL	-----
Padrão	-----	-----	0,01 mL
Reagente	1,0 mL	1,0 mL	1,0 mL

- Foram pipetados 0,01 mL da amostra no tubo teste, 0,01 mL de padrão no tubo padrão e 1,0 mL do reagente de cor em todos os tubos.
- Homogeneizou e foi colocado em banho-maria 37 °C por 10 minutos.
- Determinou as absorvâncias do teste e padrão em 505 nm acertando o zero com o branco. As leituras foram realizadas em espectrofotômetro Biotron BRT-811 Photometer.

#### **5.3.3.4 Síndrome Metabólica**

A síndrome metabólica pode ser definida como a aglutinação de fatores de risco de origem metabólica que contribuem para a o aparecimento das doenças cardiovasculares. A presença de síndrome metabólica foi determinada com base nos critérios da NCEP/ATP III que é a mais utilizada, tanto na prática clínica como em estudos epidemiológicos.

De acordo com a definição da NCEP/ATP III, para diagnóstico de síndrome metabólica o indivíduo deve apresentar três ou mais dos seguintes critérios: obesidade abdominal caracterizada por circunferência abdominal  $\geq 102$  cm em homens e  $\geq 88$  cm em mulheres, níveis de glicose em jejum  $\geq 100$ mg/dL ou em uso de hipoglicemiantes, níveis de triglicérides  $\geq 150$ mg/dL ou em uso de medicamentos para triglicérides elevados, níveis de colesterol HDL  $< 40$ mg/dL em homens e  $< 50$ mg/dL nas mulheres ou em uso de medicamentos para HDL reduzido, pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 130$ mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq 85$ mmHg ou em uso de medicamentos anti-hipertensivos (GRUNDY et al., 2005).

### **5.3.3.5 Escore de Framingham**

O *Escore de Framingham* foi usado para avaliar o risco de eventos cardiovasculares nos próximos dez anos. É uma ferramenta para avaliar o risco de doenças coronarianas na população geral, que foi desenvolvida com base nos resultados do estudo *Framingham Heart Study*, e identificou os principais fatores de risco para doenças coronarianas. O estudo foi desenvolvido em grupo populacional grande aparentemente sem doença, dando enfoque a prevenção primária das doenças coronarianas, tendo em vista que o escore engloba quase dois terços do risco para todas as doenças coronarianas, dentre elas: angina, infarto do miocárdio e morte por doença coronariana (LOTUFO, 2008).

O *Escore de Framingham* utiliza variáveis clínicas e laboratoriais simples, que possibilitam a avaliação do impacto relativo dos fatores de risco para morbidade e mortalidade cardiovascular. Usa funções matemáticas multivariadas, atribuindo peso para os principais fatores de risco para doença coronariana: sexo, idade, pressão sanguínea, colesterol total, LDL, HDL, tabagismo e diabetes mellitus. O risco é considerado baixo quando o escore é inferior a 10%, intermediário quando está entre 10 e 20% e alto quando é superior a 20% (LOTUFO, 2008).

### **5.3.4 Amostras de sangue**

No grupo de pacientes com esquizofrenia foram realizadas coleta de 5mL de sangue periférico em tubo sem anticoagulante para análise dos marcadores inflamatórios. No grupo controle foi coletada 10mL de sangue periférico, tendo em vista a realização dos exames laboratórios e a análises dos marcadores inflamatórios.

As amostras foram colhidas por profissional treinado e capacitado da equipe de pesquisa. O sangue coletado encaminhado ao Laboratório Interdisciplinar de Investigação

Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais para o processamento e obtenção do soro e posterior armazenamento a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  até o momento da análise.

### 5.3.5 Dosagem de Marcadores Inflamatórios

Após avaliação clínica, os pacientes e os controles foram submetidos à coleta de sangue periférico para a dosagem dos marcadores inflamatórios (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-33/sST2, TNF- $\alpha$  e seus receptores solúveis sTNFR1 e sTNFR2) e das adipocinas Leptina e Adiponectina.

#### 5.3.5.1 Dosagem de Marcadores Inflamatórios por CBA

Os níveis das citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70 e TNF- $\alpha$  foram mensuradas em uma mesma amostra pela técnica de CBA utilizando o kit CBA (BD) (*cytometric beads array*) *Human Inflammatory Cytokines Kit*.

Seis populações de *beads* com distintas intensidades de fluorescência são conjugadas com um anticorpo de captura específico para cada citocina, misturadas para formar o CBA e posteriormente são lidas no citômetro de fluxo. As populações de *beads* foram visualizadas de acordo com as suas respectivas intensidades de fluorescência: da menos brilhante para a mais brilhante. No CBA, as *beads* de captura das citocinas são misturadas com o anticorpo de detecção conjugado com o fluorocromo PE, e depois incubadas com as amostras para formar o ensaio "em sanduíche".

As placas multi poços foram preparadas com: 50  $\mu\text{L}$  da mistura de *beads*, 50  $\mu\text{l}$  de cada amostra de teste aos poços da placa referentes à amostra e 50  $\mu\text{l}$  das diluições do Padrão de Citocinas Inflamatórias Humanas nos poços referentes aos controles, sendo incubadas por 1,5 horas à temperatura ambiente ao abrigo da luz. Posteriormente foram adicionados 1 mL de tampão de lavagem a placa e que foi centrifugada a 200 xg por 5 minutos. Foi aspirado e descartado o sobrenadante, deixando aproximadamente 100  $\mu\text{l}$  de líquido em cada poço da placa.

Foram adicionados 50  $\mu\text{l}$  do reagente de detecção de citocinas inflamatórias humanas a cada poço da placa e agitado suavemente para ressuspender o pellet de esferas e incubadas por 1,5 horas à temperatura ambiente ao abrigo da luz. Posteriormente foram adicionados 1 ml de tampão de lavagem a placa que foi centrifugada a 200 xg por 5 minutos. O sobrenadante foi

descartado e logo em seguida adicionado 300 µl de tampão de lavagem a cada poço para ressuspender o sedimento de esferas.

A leitura da placa foi feita no canal FL3 do citômetro de fluxo FACSCantoIII (BD) e os resultados foram gerados em gráficos e tabelas utilizando-se o software CellQuest (BD).

### **5.3.5.2 Dosagem de Marcadores Inflamatórios por ELISA**

As concentrações das citocinas IL-33/sST2, sTNFR1, sTNFR2 e as adipocinas Leptina e Adiponectina dos pacientes com esquizofrenia e do grupo controle foram mensuradas pela técnica ELISA sanduíche.

Suscintamente, em placas multi poços foram adicionados 100uL do anticorpo de captura contra a citocina a ser quantificada, diluído em PBS 1X, sendo estas placas incubadas por 12 horas à 4°C. Anticorpos não “absorvidos” às placas foram descartados por 4 lavagens em PBS 1X–Tween™, e as placas bloqueadas com 300uL/poço de uma solução contendo PBS – BSA 1%, durante 1 hora a 37°C. A seguir, foram adicionada a placa 200uL de tampão de bloqueio (PBS/BSA 1%) e as placas foram incubadas por 2 horas. O conteúdo das placas foi descartado por 4 lavagens com o tampão de lavagem (PBS 1X+1000uL Tween™).

As amostras (soro) foram aplicadas em um volume de 100uL para cada poço. Paralelamente, os marcadores inflamatórios foram diluído em várias concentrações para estabelecimento de uma curva padrão. Foi feita a incubação por 12 horas à 4°C. Os poços foram devidamente lavados 4 vezes com tampão de lavagem (PBS 1X+1000uL Tween™), foram adicionados 1000uL dos anticorpos de detecção diluídos em PBS–BSA 0,1% e incubados por duas horas à temperatura ambiente. Os poços foram lavados 4 vezes com tampão de lavagem (PBS 1X+1000uL Tween™). Finalmente, 100uL de estreptoavidina ligada a peroxidase diluídos em PBS – BSA 0,1% foram adicionados à placa e a mesma foi mantida sob agitação por trinta minutos.

O cromógeno utilizado foi o OPD (0-phenylenediamine – SIGMA). No momento da aplicação de 100uL desta solução nos poços, foram adicionados 2uL/placa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como catalisador da reação. Após vinte minutos de incubação em ausência de luz, a reação foi cessada adicionando-se 50uL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 3 (mol/L) por poço. A leitura da intensidade de marcação foi realizada em leitor de ELISA utilizando-se o comprimento de onda de 490nm (SOFTmaxPro – versão 4.6).

### **5.3.6 Coleta de dados**

Os pacientes foram selecionados de forma consecutiva no período de julho de 2016 a dezembro de 2017. A busca pelos pacientes era feita inicialmente com avaliação dos médicos residentes de psiquiatria que atendem no ambulatório de esquizofrenia do Instituto Raul Soares. Os pacientes que preenchessem o critério de diagnóstico de esquizofrenia, e que não se enquadrassem nos critérios de exclusão foram convidados a participar do estudo.

Os pacientes foram entrevistados em sala disponível para consultas individuais, onde era assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e coletados os dados sociodemográficos e clínicos. Cada entrevista durava em torno de 30 minutos. A avaliação psiquiátrica de todos os pacientes com aplicação do MINI-PLUS e da PANSS foi realizada pelo médico-residente do serviço.

Os pacientes com esquizofrenia realizaram os exames bioquímicos no Instituto Raul Soares em outro dia respeitando o tempo de jejum preconizado.

A coleta de sangue periférico para a análise dos marcadores inflamatórios era feita após a realização dos exames laboratoriais no dia mais próximo após a realização dos exames. O material coletado era levado ao Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais para o processamento e obtenção do soro e posterior armazenamento a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  até o momento da análise.

Os indivíduos do grupo controle foram avaliados de forma consecutiva no período de Janeiro a Maio de 2018. Os controles que preenchessem os critérios de inclusão, e que não se enquadrassem nos critérios de exclusão foram convidados a participarem do estudo. Os controles foram submetidos à avaliação clínica e psiquiátrica. Após avaliação psiquiátrica e clínica, os controles eram submetidos à punção venosa, onde foram coletados 10 mL de sangue em tubo sem anticoagulante, resguardando-se todos os critérios de jejum e de assepsia.

O material coletado para os exames bioquímicos e para a análise dos marcadores inflamatórios era levado ao Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais para o processamento e obtenção do soro e posterior armazenamento a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  até o momento da análise.

### **5.3.7 Análise Estatística**

Os resultados de variáveis contínuas foram expressos como média, desvio-padrão, mediana e faixa de variação. As variáveis categóricas foram expressas como proporções. Verificamos se as variáveis contínuas possuíam distribuição normal através do teste Shapiro-

Wilk. A comparação de grupos e subgrupos foi realizada por Teste t ou Teste de MannWhitney para dados de distribuição normal e não-normal, respectivamente. Para comparação de duas ou mais variáveis categóricas entre os grupos foi realizado o teste Chi-quadrado de Pearson ou Teste exato de Fisher. Alfa foi fixado em 0,05.

Quando a variável contínua independente tinha três ou mais categorias, utilizaram-se Kruskal-Wallis em variáveis de distribuição não paramétrica e One-way ANOVA para variáveis de distribuição paramétrica. Testes de Pearson e Spearman foram usados na análise de correlação para dados de distribuição normal e não normal, respectivamente.

Na análise multivariada, foi utilizado o modelo de regressão logística binária para avaliar a relação entre as múltiplas variáveis nos níveis dos marcadores inflamatórios. Foi avaliada a estimativa do odds ratio (OR) ajustado com respectivo intervalo de confiança de 95% (IC95%).

As análises foram realizadas utilizando-se o programa estatístico SPSS versão 15.0, assim como Graphic Prism 5.0 para Windows. Um valor de p bilateral menor que 0,05 foi adotado como nível de significância estatística para todos os testes. Os gráficos foram realizados utilizando o programa Graphic Prism 5.0 para Windows.

## 6. RESULTADOS

Os resultados estão apresentados em quatro seções.

Na primeira seção a amostra foi caracterizada com a descrição dos dados sociodemográficos e clínicos do grupo de pacientes e dados sociodemográficos do grupo controle, antipsicóticos, antidepressivos, estabilizadores de humor e benzodiazepínicos utilizados pelos pacientes.

Na segunda seção foram descritos os resultados da avaliação dos fatores de risco para doenças cardiovasculares de pacientes com esquizofrenia: marcadores de cuidados com a saúde, alterações dos exames bioquímicos e a medicação clínica e síndrome metabólica.

Na terceira seção foram descritos os resultados da avaliação do risco cardiovascular de pacientes e controles.

Na quarta e última seção foram descritos os resultados marcadores inflamatórios de pacientes com esquizofrenia e controles: comparação dos marcadores inflamatórios de pacientes e controles em relação à síndrome metabólica e ao risco cardiovascular e correlação entre as variáveis clínicas e os marcadores inflamatórios dos pacientes.

### 6.1 Análise descritiva da amostra

As características sóciodemográficas dos pacientes e controles são apresentadas na tabela 6. Pacientes e controles não diferiram em relação a gênero, idade, cor de pele e anos de estudo ( $p=0,65$ ,  $p=0,76$ ,  $p=0,54$ ,  $p=0,46$ , respectivamente). Entretanto, pacientes e controles diferiram em relação ao estado civil ( $p=0,01$ ) e a ocupação ( $p<0.0001$ ).

Tabela 6- Características sócio-demográficas dos pacientes e controles.

Característica	Controles (N=40)		Esquizofrenia (N=40)		Valor p
	N ou Média ± DPM	Proporção (%) ou Mediana (faixa)	N ou Média ± DPM	Proporção (%) ou Mediana (faixa)	
<b>Gênero (Frequência %)</b>					0.65**
Masculino	23	57.5	21	52.5	
Feminino	17	42.5	19	47.5	
<b>Idade</b>	38.15 (11.44)	36.5 (18-57)	38.93 (11.60)	41 (18-59)	0.76††
<b>Cor de pele (Frequência %)</b>					0.54**
Branco	10	25	12	30	
Negro	8	20	9	22.5	
Pardo	22	55	19	47.5	
<b>Escolaridade</b>					
Anos de estudo	11.28 (3.61)	11 (4-20)	10.84 (4.30)	11 (4-24)	0.46†
<b>Estado civil (Frequência %)</b>					<b>0.01*</b>
Solteiro	18	45	30	75	
Casado	13	32.5	4	10	
União estável	7	17.5	2	5	
Divorciado	1	2.5	4	10	
Viúvo	1	2.5	–	–	
<b>Ocupação (Frequência %)</b>					<b>&lt;0.0001*</b>
Desempregado	8	20	18	45	
Empregado registrado	28	70	2	5	
Empregado não registrado	2	5	4	10	
Estudante	1	2.5	–	–	
Aposentado	1	2.5	13	32.5	
Pensionista	–	–	3	7.5	

Abreviações: N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média.

† Teste de Mann-Whitney

†† Test t Student

\*Teste exato de Fisher

\*\*Qui-quadrado de Pearson

A descrição dos aspectos clínicos dos pacientes com esquizofrenia é apresentada na tabela 7. Em média, os pacientes desenvolveram a doença aos 25 anos, iniciaram o tratamento com 27 anos e o tempo médio de doenças foi de 12 anos.

A pontuação média apresentada pelos pacientes na PANSS foi de 12,32 para sintomas positivos, 17,7 para sintomas negativos, 30,69 para psicopatologia geral e 60,15 no total.

Tabela 7- Características clínicas dos pacientes com Esquizofrenia.

Característica	Pacientes (N=40)	
	N ou Média $\pm$ DPM	Proporção (%) ou Mediana (faixa)
Início da doença (anos)	25.51 (10.50)	24 (12-55)
Início do tratamento (anos)	27.47 (11.30)	24 (13-55)
Tempo de doença (anos)	12.67 (10.66)	9 (1-43)
<b>PANSS</b>		
Positiva	12.32 (6.87)	9.50 (7-36)
Negativa	17.57 (9.15)	15.50 (7-46)
Geral	30.69 (12.25)	27 (16-63)
Total	60.15 (24.21)	53 (30-126)

Abreviações: N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média.

PANSS = Escala da Síndrome Positiva e Negativa.

A descrição dos antipsicóticos utilizados pelos pacientes é apresentada na tabela 8. Os antipsicóticos foram categorizados em grupos de acordo com o risco metabólico conferido por eles.

Conforme demonstrado na tabela 8, dos quarenta pacientes, 55% estavam em uso de antipsicóticos de risco metabólico baixo, 35% utilizavam antipsicóticos de risco metabólico moderado e 52,5% dos pacientes estavam em uso de antipsicóticos de risco metabólico alto.

Tabela 8- Antipsicóticos utilizados pelos pacientes com Esquizofrenia (Continua).

Característica	Pacientes (N=40)	
	N ou Média $\pm$ DPM	Proporção (%) ou Mediana (faixa)
<b>Risco metabólico baixo (Frequência%)</b>	22	55
<b>Risco metabólico baixo (Dose)</b>		
Amisulprida (N=1)	400	400
Haloperidol (N=16)	16.76 (19.60)	5 (5-50)
Sulpirida (N=1)	50	50
Trifluoperazina (N=3)	5	5
Ziprasidona (N=1)	80	80

Tabela 8- Antipsicóticos utilizados pelos pacientes com Esquizofrenia (Conclusão).

Característica	Pacientes (N=40)	
	N ou Média ± DPM	Proporção (%) ou Mediana (faixa)
<b>Risco metabólico moderado (Frequência%)</b>	14	35
<b>Risco metabólico moderado (Dose)</b>		
Clorpromazina (N=7)	107.77 (116.03)	100 (5-400)
Levomepromazina (N=4)	66.83 (57.44)	100 (0.5-100)
Quetiapina (N=3)	333.33 (230.90)	200 (200-600)
Risperidona (N=8)	2.33 (0.70)	2 (1-3)
<b>Risco metabólico alto (Frequência %)</b>	21	52.5
<b>Risco metabólico alto (Dose)</b>		
Clozapina (N=12)	84.92 (36.80)	100 (5-100)
Olanzapina (N=10)	10 (2.35)	10 (5-15)
<b>Tipo de Combinação (Frequência %)</b>		
Risco baixo, moderado e alto	3	7.5
Risco baixo e risco moderado	6	15
Risco baixo e risco alto	6	15
Risco moderado e risco alto	2	5
<b>Equivalente Clorpromazina</b>	388.80 (248.72)	341 (100-1250)

Abreviações: N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média.

A tabela 9 apresenta os medicamentos não antipsicótico utilizados pelos pacientes. Os medicamentos não antipsicótico foram categorizados em grupos de acordo com o risco metabólico conferido por eles. Dentre os antidepressivos, cerca de 52,5% utilizam antidepressivos de risco metabólico baixo e 5% utilizavam antidepressivos de risco metabólico alto. Os pacientes não utilizavam antidepressivos de risco metabólico moderado.

Dentre os estabilizadores de humor, cerca de 2,5% dos pacientes utilizavam estabilizadores de humor de risco metabólico baixo e 10% utilizavam estabilizadores de humor de risco metabólico moderado. Os pacientes não utilizavam estabilizadores de humor de risco metabólico alto.

Dentre os benzodiazepínicos, cerca de 40% dos pacientes utilizavam benzodiazepínicos de risco metabólico baixo, contudo, os pacientes não utilizavam benzodiazepínicos de risco metabólico moderado e alto.

Tabela 9- Medicação não-antipsicótico utilizada pelos pacientes com Esquizofrenia.

Característica	Pacientes (N=40)	
	N ou Média ± DPM	Proporção (%) ou Mediana (faixa)
<b>Antidepressivos</b>		
<b>Risco metabólico baixo (Frequência%)</b>	21	52,5
<b>Risco metabólico baixo (Dose)</b>		
Citalopram (N=2)	15	15
Fluoxetina (N=15)	22.07 (9.54)	20 (2-40)
Paroxetina (N=1)	20	20
Trazodona (N=1)	50	50
Venlafaxina (N=2)	150	150
<b>Risco metabólico alto (Frequência%)</b>	2	5
<b>Risco metabólico alto (Dose)</b>		
Amitriptilina (N=1)	25	25
Imipramina (N=2)	25	25
<b>Estabilizador de humor</b>		
<b>Risco metabólico baixo (Frequência%)</b>	1	2.5
<b>Risco metabólico baixo (Dose)</b>		
Lamotrigina (N=1)	100	100
<b>Risco metabólico moderado (Frequência%)</b>	4	10
<b>Risco metabólico moderado (Dose)</b>		
Ácido Valpróico (N=4)	350 (136.93)	250 (250-500)
<b>Benzodiazepínicos</b>		
<b>Risco metabólico baixo (Frequência%)</b>	16	40
<b>Risco metabólico baixo (Dose)</b>		
Clonazepam (N=15)	2.01 (0.59)	2 (0.2-2.5)
Diazepam (N=1)	10	10
Nitrazepam (N=1)	5	5

N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média.

## 6.2 Fatores de risco para doenças cardiovasculares

A tabela 10 apresenta a frequência de fatores de risco modificáveis e não modificáveis para as doenças cardiovasculares entre os gêneros dos pacientes e controles.

Pacientes e controles do sexo masculino não diferiram em relação a idade, história familiar de infarto agudo do miocárdio (IAM), obesidade avaliada pelo IMC e história atual

de hipertensão ( $p=0,59$ ,  $p=0,49$ ,  $p=0,17$ ,  $p=0,60$ , respectivamente). Entretanto, diferiram em relação a obesidade abdominal avaliada pela CA ( $p=0,008$ ).

Pacientes e controles do sexo feminino não diferiram em relação a raça, história familiar de infarto agudo do miocárdio (IAM), obesidade avaliada pelo IMC, obesidade abdominal avaliada pela CA e história atual de hipertensão ( $p=0,33$ ,  $p=0,33$ ,  $p=0,06$ ,  $p=0,34$ ,  $p=0,47$ , respectivamente).

Tabela 10- Prevalência de fatores de risco entre pacientes e controles.

Característica	Masculino				Valor p	Feminino				Valor p
	Controle (N=23)		Paciente (N=21)			Controle (N=17)		Paciente (N=19)		
	N ou Média ± DPM	Proporção (%) ou Mediana (faixa)	N ou Média ± DPM	Proporção (%) ou Mediana (faixa)		N ou Média ± DPM	Proporção (%) ou Mediana (faixa)	N ou Média ± DPM	Proporção (%) ou Mediana (faixa)	
<b>Fatores de risco não modificáveis</b>										
<b>Sexo (Frequência%)</b>										
Homens	23	57.5	21	52.5	—	—	—	—	—	—
Mulheres	—	—	—	—	—	17	42.5	19	47.5	—
<b>Idade (Frequência%)</b>										
Homens > 45 anos	7	30.43	8	34.78	0.59**	—	—	—	—	—
Mulheres >55 anos	—	—	—	—	—	—	—	2	10.52	—
<b>Raça</b>										
Negros	—	—	3	14.28	—	3	17.64	6	31.57	0.33**
<b>História familiar (Frequência %)</b>										
IAM	8	37.78	8	38.09	0.49**	9	52.94	7	36.84	0.33**
<b>Fatores de risco modificáveis</b>										
<b>Tabagismo (Frequência %)</b>										
	—	—	6	26.08	—	—	—	6	31.57	—
<b>Obesidade (Frequência %)</b>										
Obesidade IMC (IMC>30 kg/m <sup>2</sup> )	3	13.04	6	28.57	0.17**	3	17.64	9	47.36	0.06**
Obesidade CA (Homem ≥102 cm, Mulher ≥ 88 cm)	1	4.34	8	38.09	<b>0.008*</b>	10	58.82	14	73.68	0.34**
<b>Doenças clínicas (Frequência %)</b>										
Hipertensão	3	13.04	1	4.76	0.60*	6	35.29	5	26.31	0.47**
Diabetes Mellitus	—	—	4	17.39	—	—	—	3	15.78	—

Abreviações: N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média; IMC= Índice de massa corporal; CA= Circunferência abdominal.

† Teste de Mann-Whitney; †† Test t Student; \*Teste exato de Fisher; \*\* Test Qui-quadrado de Pearson.

A tabela 11 apresenta os marcadores de cuidados com a saúde de pacientes e controles. Pacientes e controles não diferiram em relação à realização de consultas médicas no último ano ( $p=0,45$ ), verificação da pressão arterial no último ano ( $p=0,43$ ), verificação da glicemia no último ano ( $p=0,27$ ) e a verificação do colesterol no último ano ( $p=0,30$ ).

Tabela 11- Marcadores de cuidados com saúde de pacientes e controles.

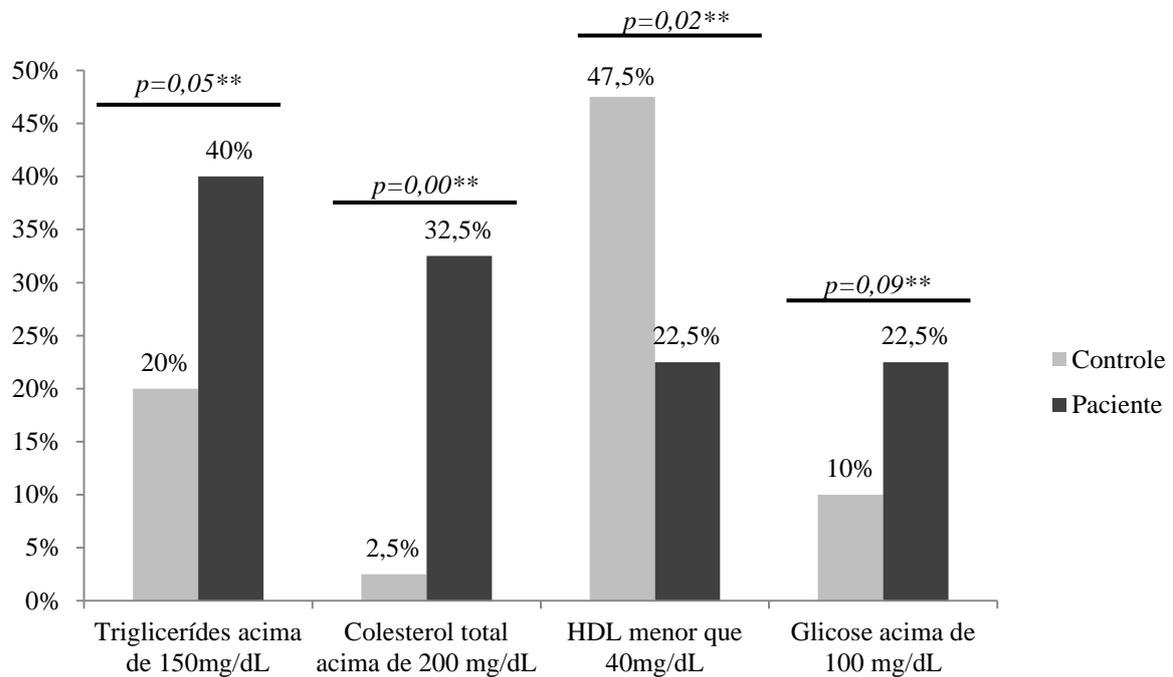
Característica	Controles (N=40)		Esquizofrenia (N=40)		Valor p
	N ou Média ± DPM	Proporção (%) ou Mediana (faixa)	N ou Média ± DPM	Proporção (%) ou Mediana (faixa)	
<b>Cuidados com a saúde (Frequência %)</b>					
Realização de consultas médicas no último ano	20	50	25	62.5	0.45**
Verificação da pressão arterial no último ano	22	55	25	62.5	0.43**
Verificação da glicemia no último ano	12	30	17	42.5	0.27**
Verificação do colesterol no último ano	15	37.5	20	50	0.30**

Abreviações: N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média.

\*\* Test Qui-quadrado de Pearson

O gráfico 1 apresenta a prevalência de alterações nos exames bioquímicos de pacientes e controles. Pacientes e controles diferiram em relação à prevalência de alterações nos exames de triglicérides ( $p=0,05$ ), colesterol total ( $p=0,00$ ) e HDL ( $p=0,02$ ). Entretanto, não diferiram em relação à prevalência de alterações nos exames de glicose ( $p=0,09$ ).

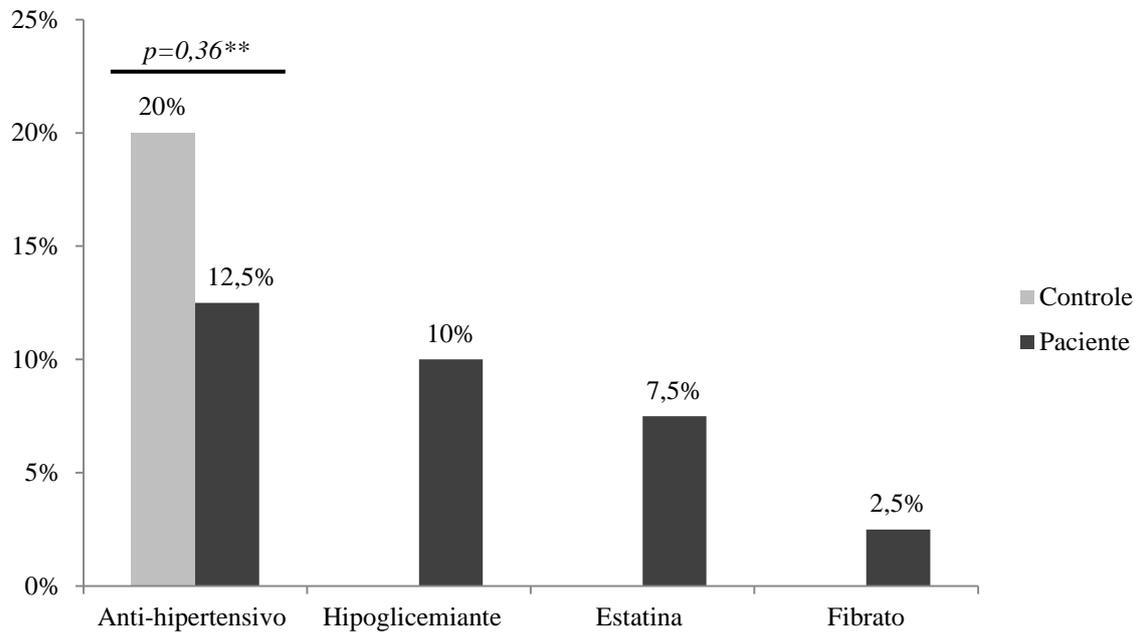
Gráfico 1- Prevalência de alterações nos exames bioquímicos de pacientes e controles.



Abreviações:\*\* Teste Qui-quadrado de Pearson

O gráfico 2 apresenta as medicações clínicas utilizadas pelos pacientes e controles no tratamento da hipertensão, diabetes e dislipidemia. Pacientes e controles não diferiram em relação ao uso de anti-hipertensivos ( $p=0,36$ ). Devido à ausência de controles que utilizam hipoglicemiantes, estatinas e fibratos, não foi possível comparar pacientes e controles quanto o uso dessas medicações.

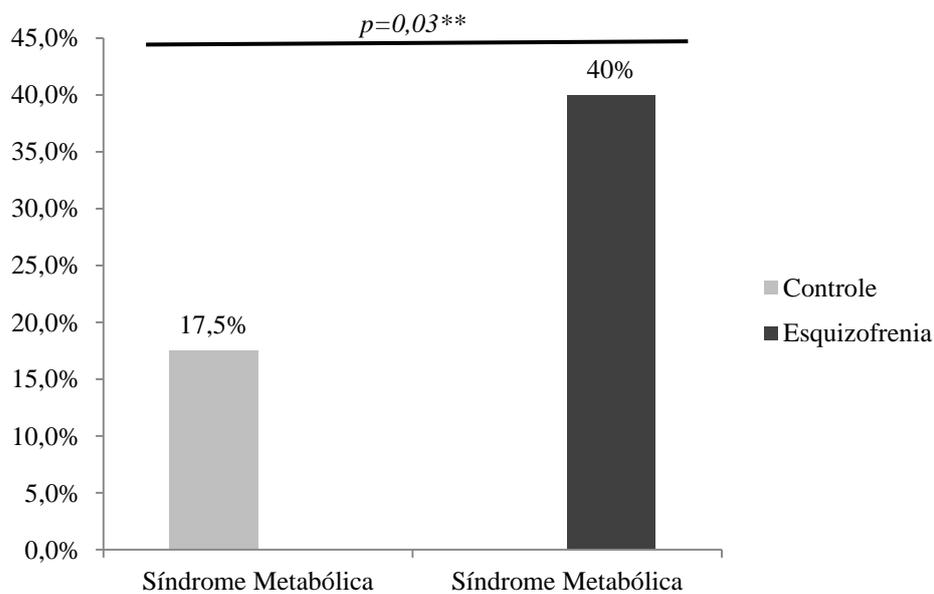
Gráfico 2- Prevalência de pacientes que utilizam medicação clínica utilizada por pacientes e controles.



Abreviações:\*\* Teste Qui-quadrado de Pearson

O gráfico 3 apresenta a prevalência de síndrome metabólica de pacientes e controles. Pacientes e controles diferiram em relação à prevalência de síndrome metabólica ( $p=0,03$ ).

Gráfico 3- Prevalência de Síndrome Metabólica em pacientes e controles.

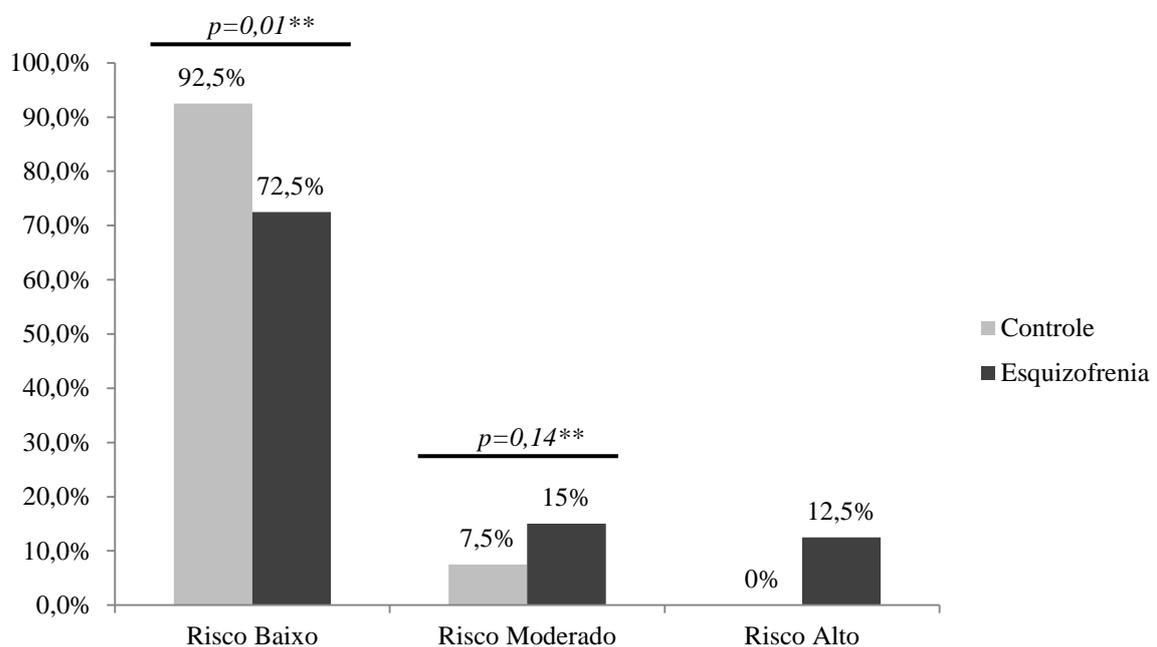


Abreviações:\*\* Teste Qui-quadrado de Pearson

### 6.3 Avaliação do risco cardiovascular

O gráfico 4 apresenta a prevalência de risco cardiovascular segundo a Escore de Framingham de pacientes e controles. Pacientes e controles diferiram em relação ao risco cardiovascular baixo ( $p=0,01$ ), entretanto não diferiram em relação ao risco cardiovascular moderado ( $p=0,14$ ). Devido à ausência de controles com risco cardiovascular alto, não foi possível comparar pacientes e controles nesta categoria de risco.

Gráfico 4- Prevalência de Risco cardiovascular em pacientes e controles.

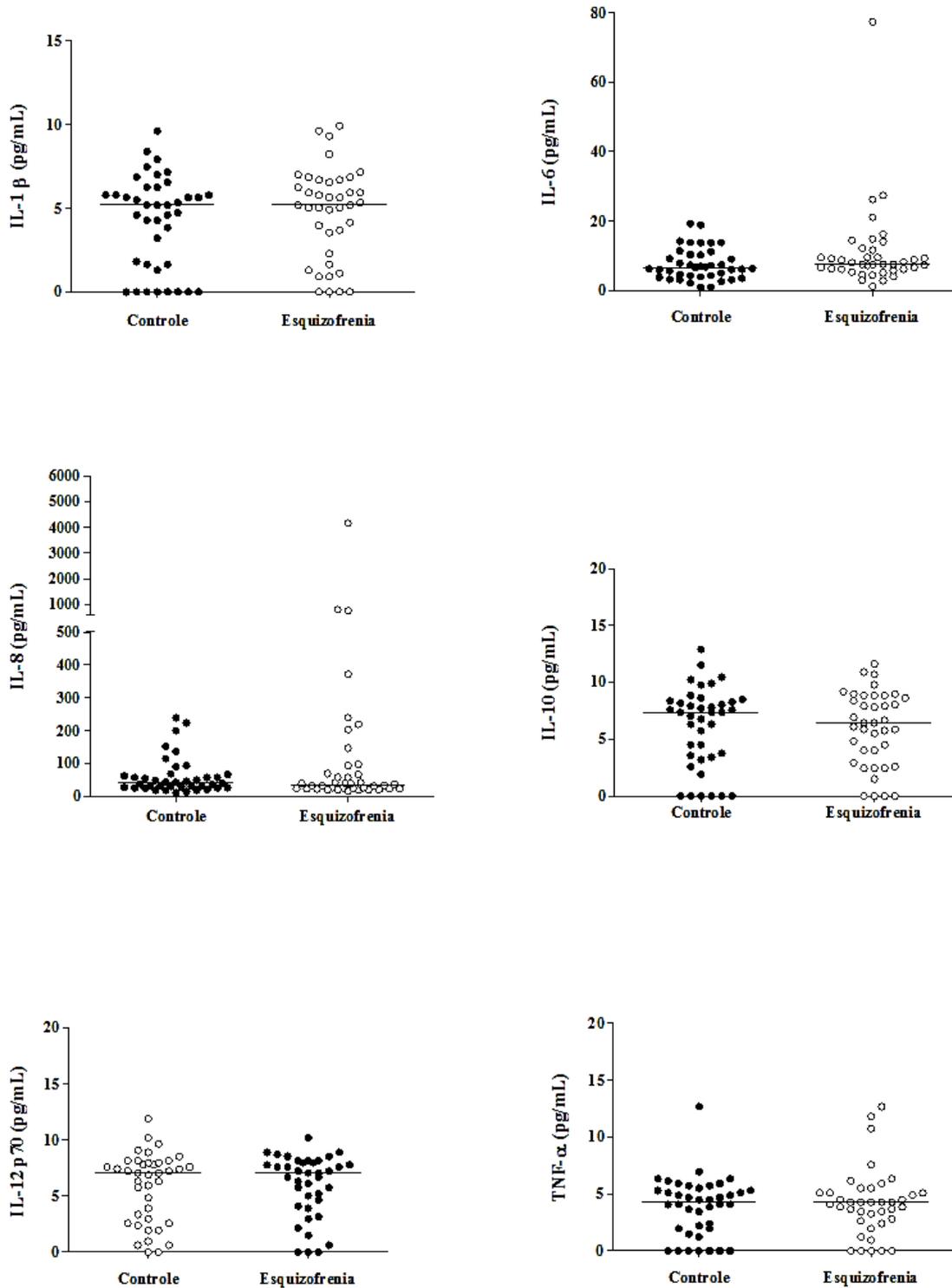


Abreviações:\*\* Teste Qui-quadrado de Pearson

### 6.4 Avaliação dos níveis dos marcadores inflamatórios

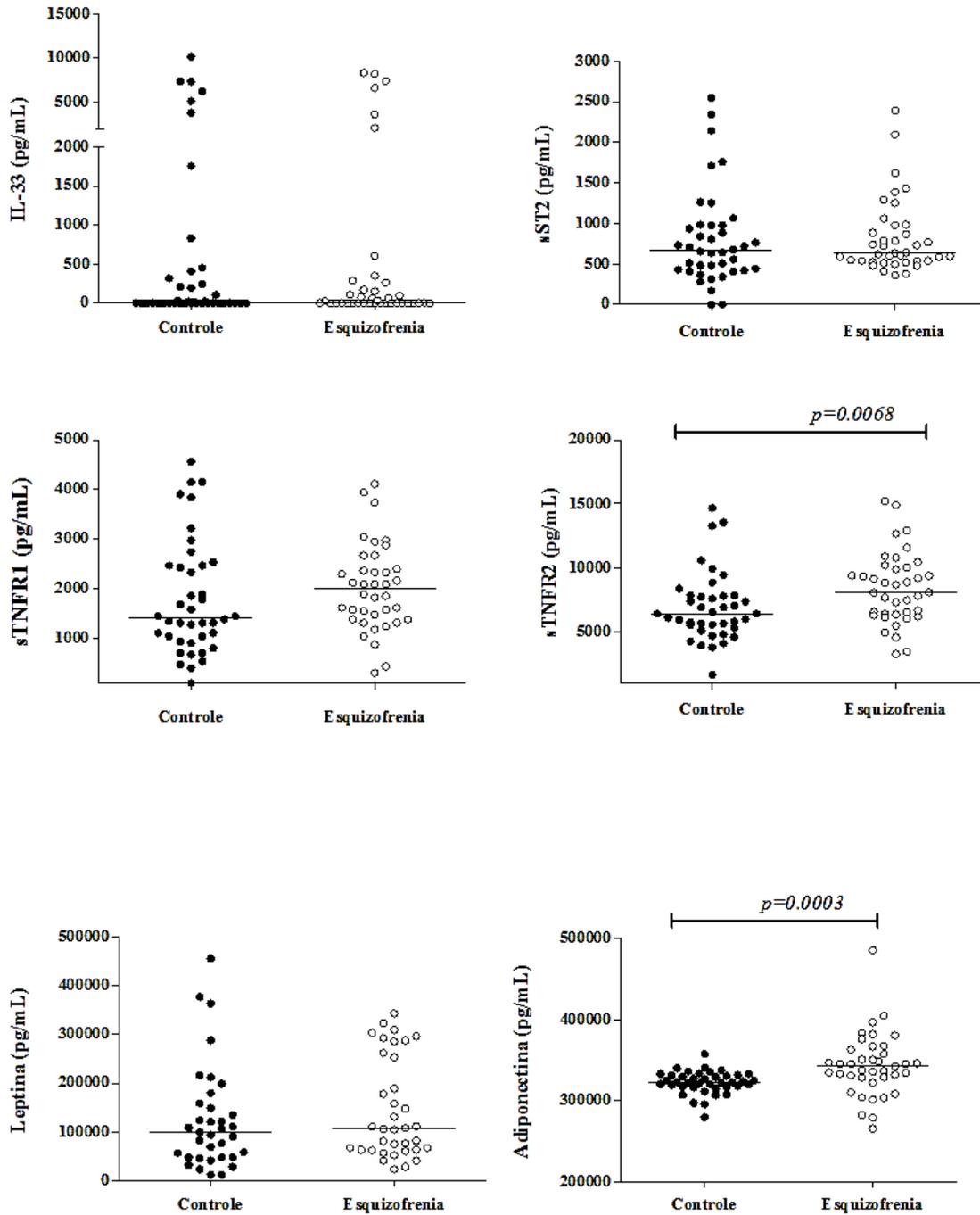
As figuras 5 e 6 apresentam a análise comparativa dos marcadores inflamatórios de pacientes com esquizofrenia e controles. Não houve diferença significativa entre paciente e controles em relação aos níveis de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12p70, IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-33, sST2, sTNFR1 e Leptina ( $p=0,45$ ,  $p=0,07$ ,  $p=0,88$ ,  $p=0,90$ ,  $p=0,91$ ,  $p=0,92$ ,  $p=0,92$ ,  $p=0,46$ ,  $p=0,12$ ,  $p=0,37$ , respectivamente). Entretanto, os níveis de sTNFR2 e Adiponectina estão aumentados no grupo de pacientes ( $p=0,0068$  e  $p=0,0003$ , respectivamente).

Figura 5- Análise comparativa dos níveis de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70 e TNF- $\alpha$  de pacientes com esquizofrenia e controles.



Teste de Mann-Whitney

Figura 6- Análise comparativa dos níveis de IL-33, sST2, sTNFR1, sTNFR2, Leptina e Adiponectina de pacientes com esquizofrenia e controles.



Teste de Mann-Whitney

A tabela 12 apresenta os resultados de correlação entre os níveis de adiponectina com o IMC de pacientes e controles. Não foram encontradas correlações significativas entre eles.

Tabela 12- Correlações entre os níveis de adiponectina e IMC de pacientes e controles.

Citocina (pg/mL)		IMC(kg/m <sup>2</sup> ) Controle	IMC(kg/m <sup>2</sup> ) Paciente
Adiponectina	<b>rho</b>	-0.0053	-0.119
	<b>p</b>	0.973	0.473

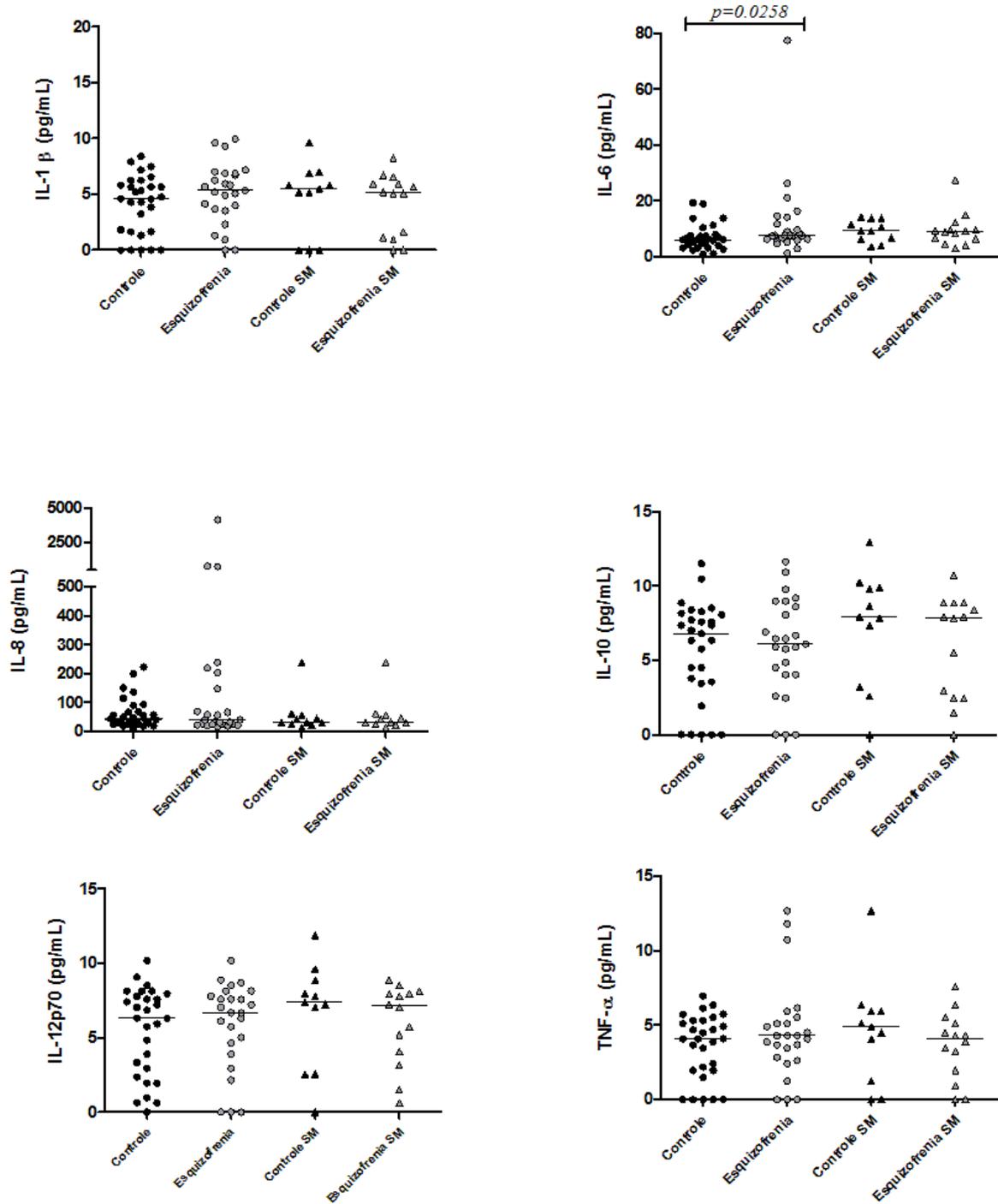
Abreviações: (S) Correlação de Spearman

A figura 7 e 8 apresenta a análise comparativa dos níveis de marcadores inflamatórios em pacientes com esquizofrenia e controles categorizados conforme a ausência e a presença de síndrome metabólica.

Na ausência de síndrome metabólica, pacientes e controles não diferiram significativamente em relação aos níveis de IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-12p70, IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-33, sST2, sTNFR1, sTNFR2 e Leptina ( $p=0,30$ ,  $p=0,80$ ,  $p=0,66$ ,  $p=0,96$ ,  $p=0,61$ ,  $p=0,95$ ,  $p=0,84$ ,  $p=0,22$ ,  $p=0,05$ ,  $p=0,65$ , respectivamente). Entretanto, os pacientes apresentam níveis elevados IL-6 ( $p=0,0258$ ) e de adiponectina ( $p=0,0014$ ) em relação ao grupo controle.

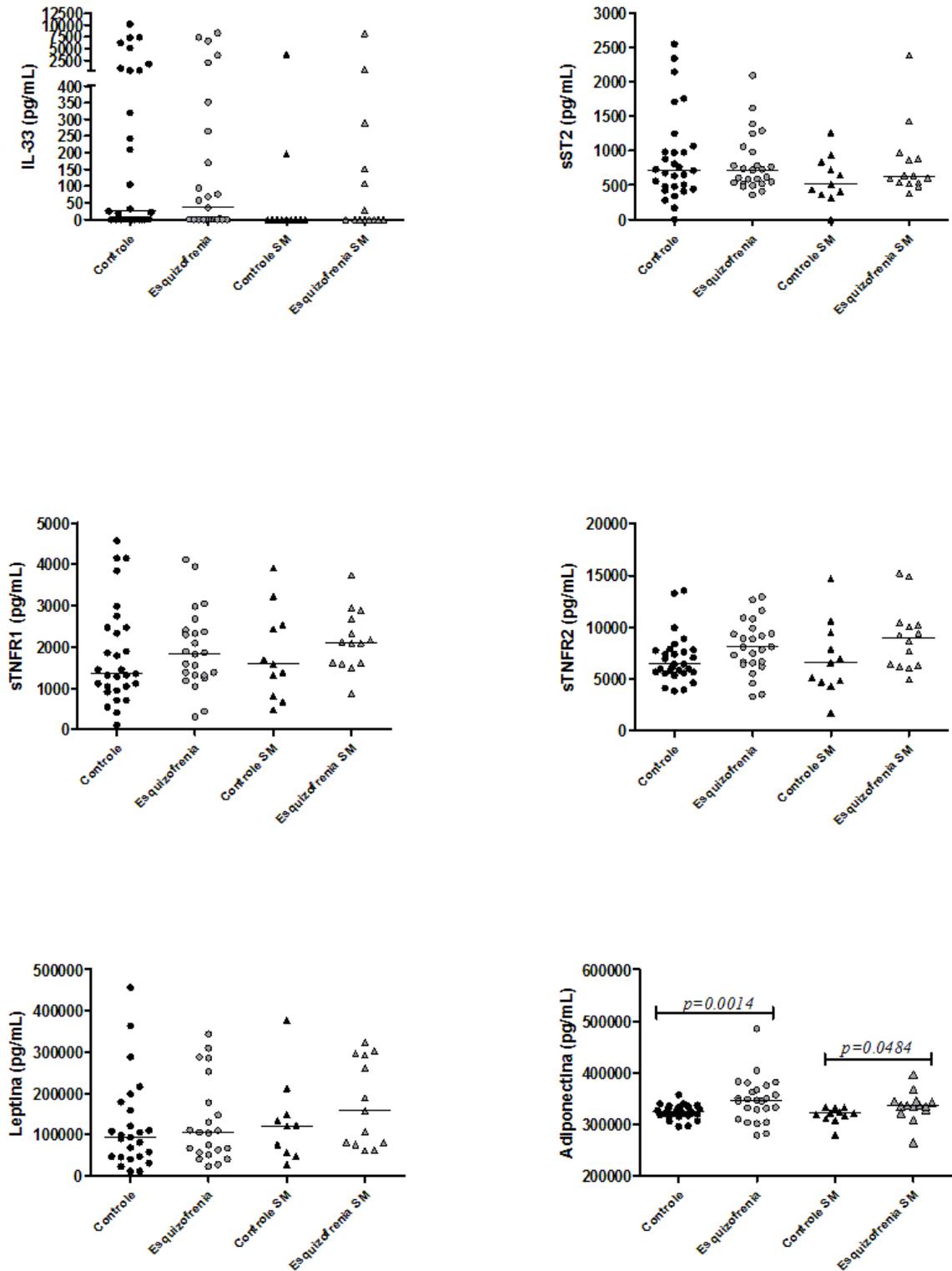
Na presença de síndrome metabólica, pacientes e controles não diferiram significativamente em relação aos níveis de, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12p70, IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-33, sST2, sTNFR1, sTNFR2 e Leptina ( $p=0,64$ ,  $p=0,31$ ,  $p=0,50$ ,  $p=0,32$ ,  $p=0,37$ ,  $p=0,32$ ,  $p=0,52$ ,  $p=0,23$ ,  $p=0,77$ ,  $p=0,25$ ,  $p=0,23$ , respectivamente). Entretanto, a adiponectina novamente mostrou-se aumentada nos pacientes com esquizofrenia em relação aos controles ( $p=0,0484$ ).

Figura 7- Comparação dos níveis de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70 e TNF- $\alpha$  em pacientes com esquizofrenia e controles categorizados conforme a presença de síndrome metabólica.



Teste de Mann-Whitney

Figura 8- Comparação dos níveis de IL-33, sST2, sTNFR1, sTNFR2, Leptina e Adiponectina em pacientes com esquizofrenia e controles categorizados conforme a presença de síndrome metabólica.



Teste de Mann-Whitney

A tabela 13 apresenta os resultados da regressão logística binária realizada para avaliar a relação independente entre os níveis de adiponectina e a síndrome metabólica nos pacientes com esquizofrenia. Foi avaliada a estimativa do odds ratio (OR) ajustado com respectivo intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

O resultado da análise de regressão logística binária mostrou que os níveis aumentados de adiponectina nos pacientes foi independentemente associado a presença de síndrome metabólica (OR=3,6; IC95%= 1,3-5,9;  $p=0,002$ ). Além disso, na análise de regressão logística binária também foi observado que pacientes com esquizofrenia apresentam mais chances de ter síndrome metabólica (OR=4,2; IC95%=1,3-13,2;  $p=0,015$ ).

Tabela 13- Regressão logística binária avaliando os marcadores inflamatórios associados à síndrome metabólica nos pacientes com esquizofrenia.

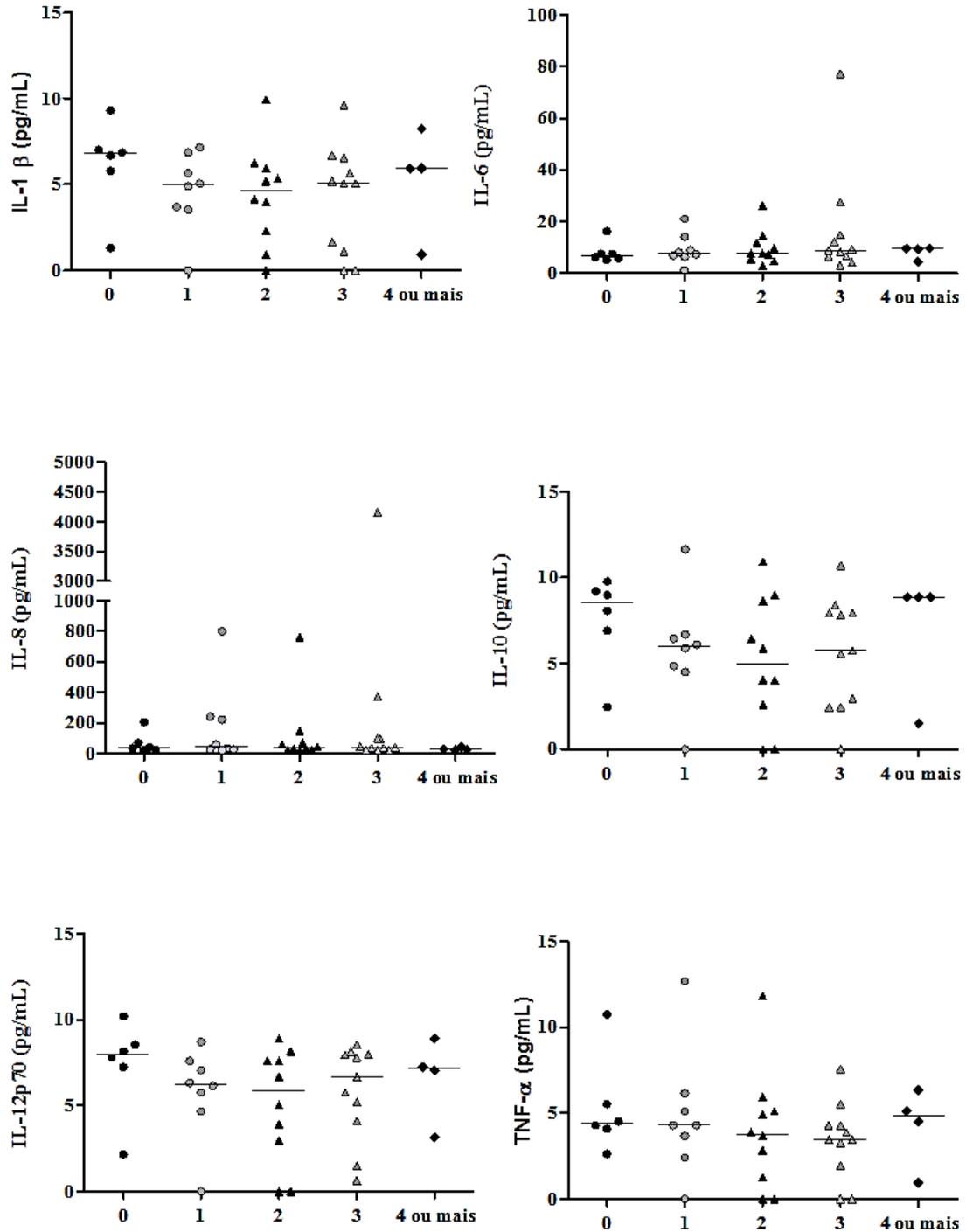
<b>Variável</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p</b>
<b>Adiponectina</b>	3.6	1.3-5.9	<b>0.002</b>
<b>Síndrome Metabólica</b>	4.2	1.3-13,2	<b>0.015</b>

IC95% - Intervalo de Confiança de 95%

OR – Odds Ratio

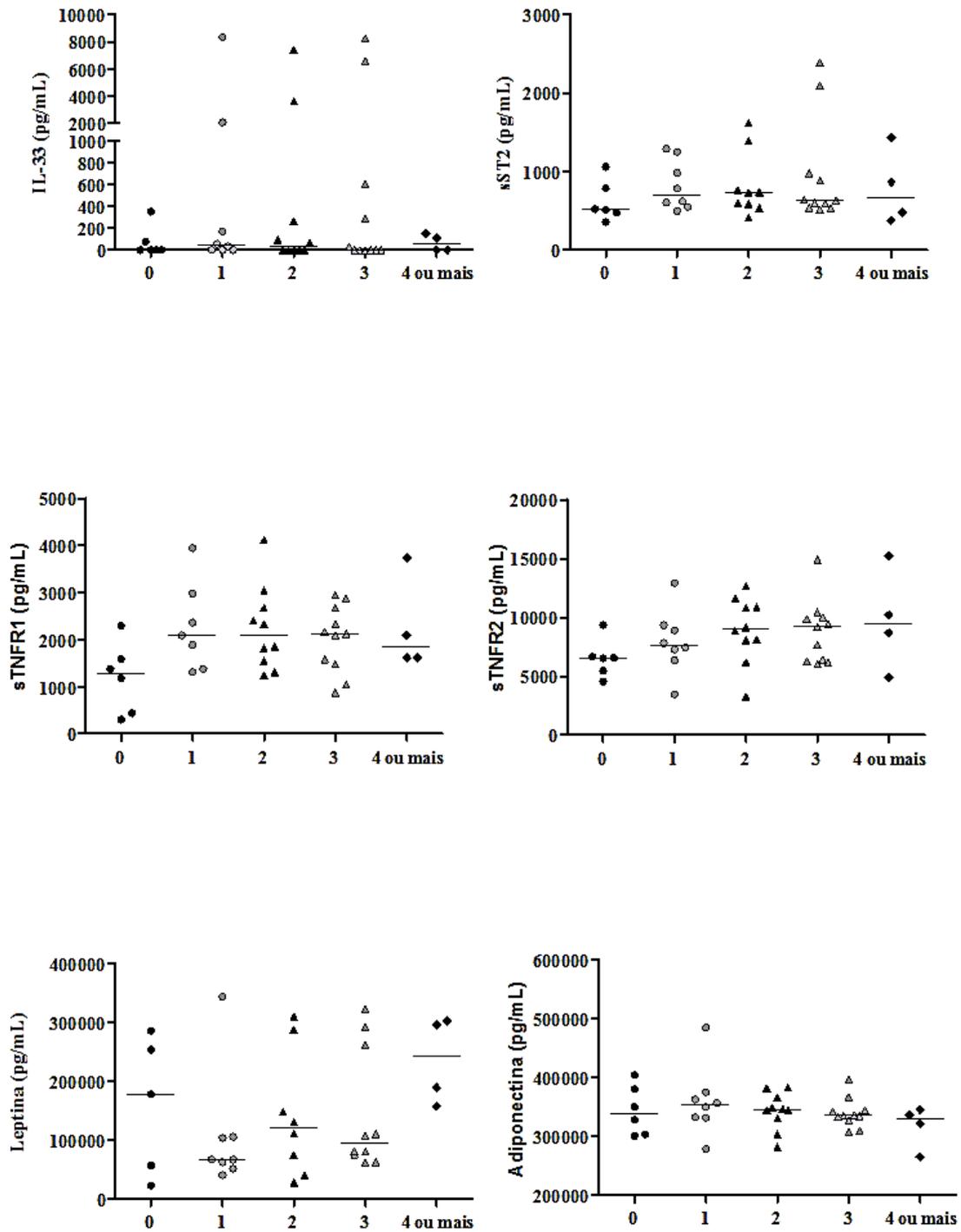
As figuras 9 e 10 apresenta a comparação entre os níveis dos marcadores inflamatórios e o número de critérios para síndrome metabólica nos pacientes com esquizofrenia. Não houve diferença significativa entre o número de critérios para síndrome metabólica e os níveis de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12p70, IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-33, sST2, sTNFR1, sTNFR2, adiponectina e leptina ( $p=0,40$ ,  $p=0,87$ ,  $p=0,73$ ,  $p=0,73$ ,  $p=0,42$ ,  $p=0,61$ ,  $p=0,96$ ,  $p=0,56$ ,  $p=0,18$ ,  $p=0,38$ ,  $p=0,61$ ,  $p=0,24$ , respectivamente)

Figura 9- Análise comparativa dos níveis de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70 e TNF- $\alpha$  e o número de critérios para síndrome metabólica nos pacientes com esquizofrenia.



Teste de Kruskal-Wallis

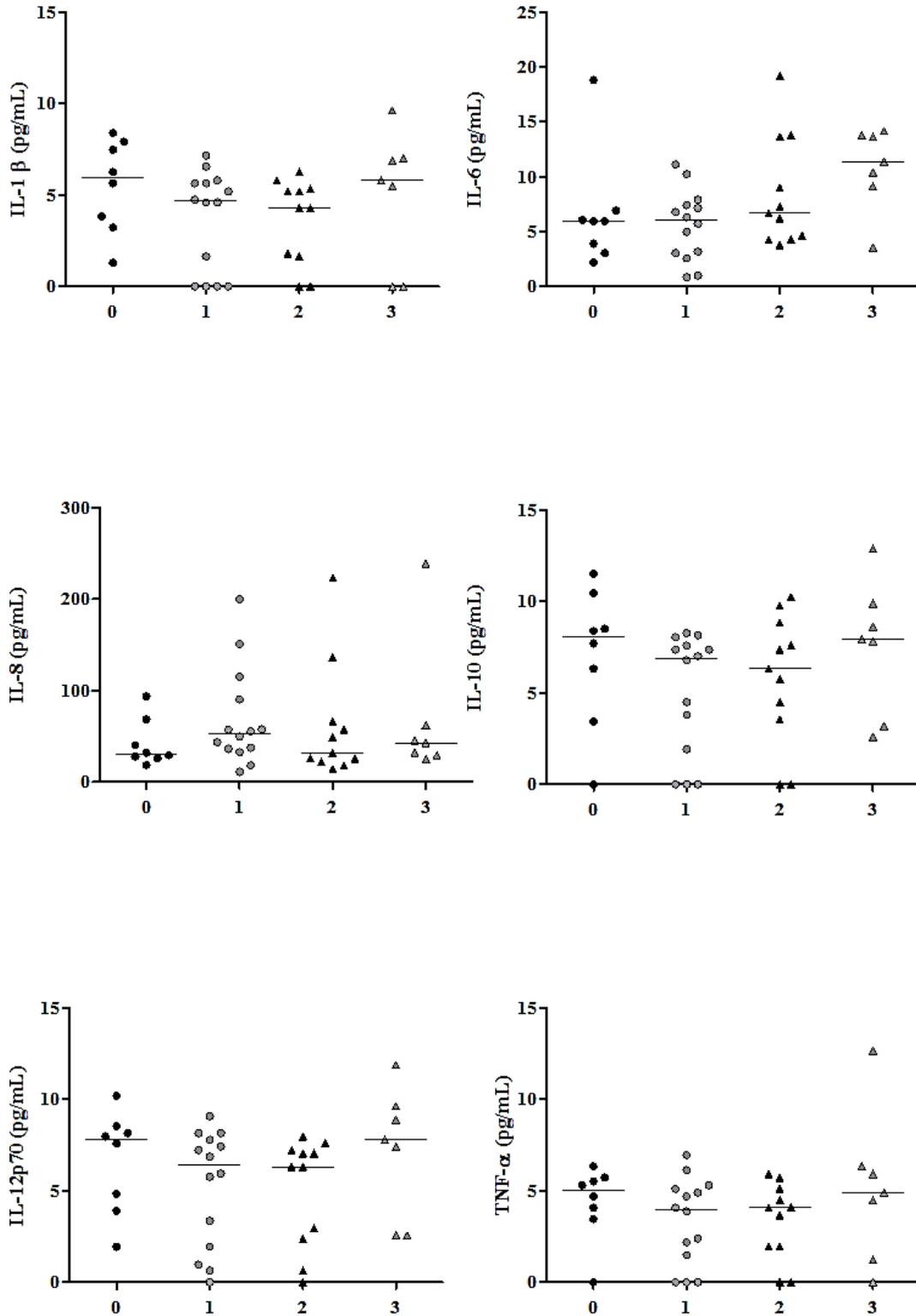
Figura 10- Análise comparativa dos níveis de IL-33, sST2, sTNFR1, sTNFR2, Leptina e Adiponectina e o número de critérios para síndrome metabólica nos pacientes com esquizofrenia.



Teste de Kruskal-Wallis

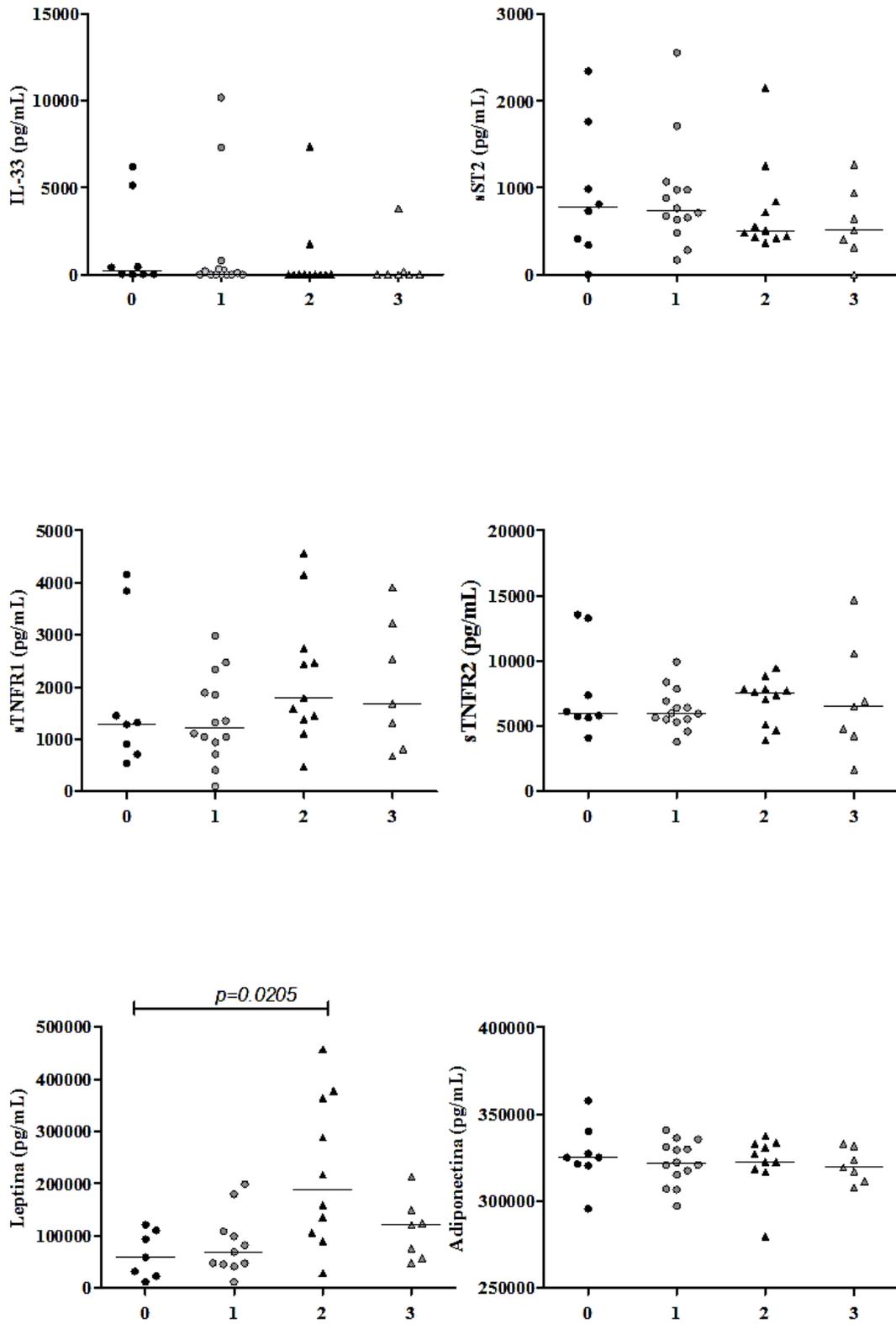
As figuras 11 e 12 apresenta a comparação entre os níveis dos marcadores inflamatórios e o número de critérios para síndrome metabólica nos controles. Não houve diferença significativa entre os níveis IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12p70, IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-33, sST2, sTNFR1, sTNFR2 e adiponectina ( $p=0,25$ ,  $p=0,05$ ,  $p=0,55$ ,  $p=0,18$ ,  $p=0,27$ ,  $p=0,50$ ,  $p=0,14$ ,  $p=0,56$ ,  $p=0,31$ ,  $p=0,71$ ,  $p=0,78$ , respectivamente, Teste não paramétrico: Kruskal-Wallis). Entretanto, a leptina mostrou-se significativamente aumentada controles com dois critérios para síndrome metabólica em comparação a controles sem nenhum critério ( $p=0,0205$ ).

Figura 11- Análise comparativa dos níveis de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70 e TNF- $\alpha$  e o número de critérios para síndrome metabólica nos controles.



Teste de Kruskal-Wallis

Figura 12- Análise comparativa dos níveis de IL-33, sST2, sTNFR1, sTNFR2, Leptina e Adiponectina e o número de critérios para síndrome metabólica nos controles.



Teste de Kruskal-Wallis

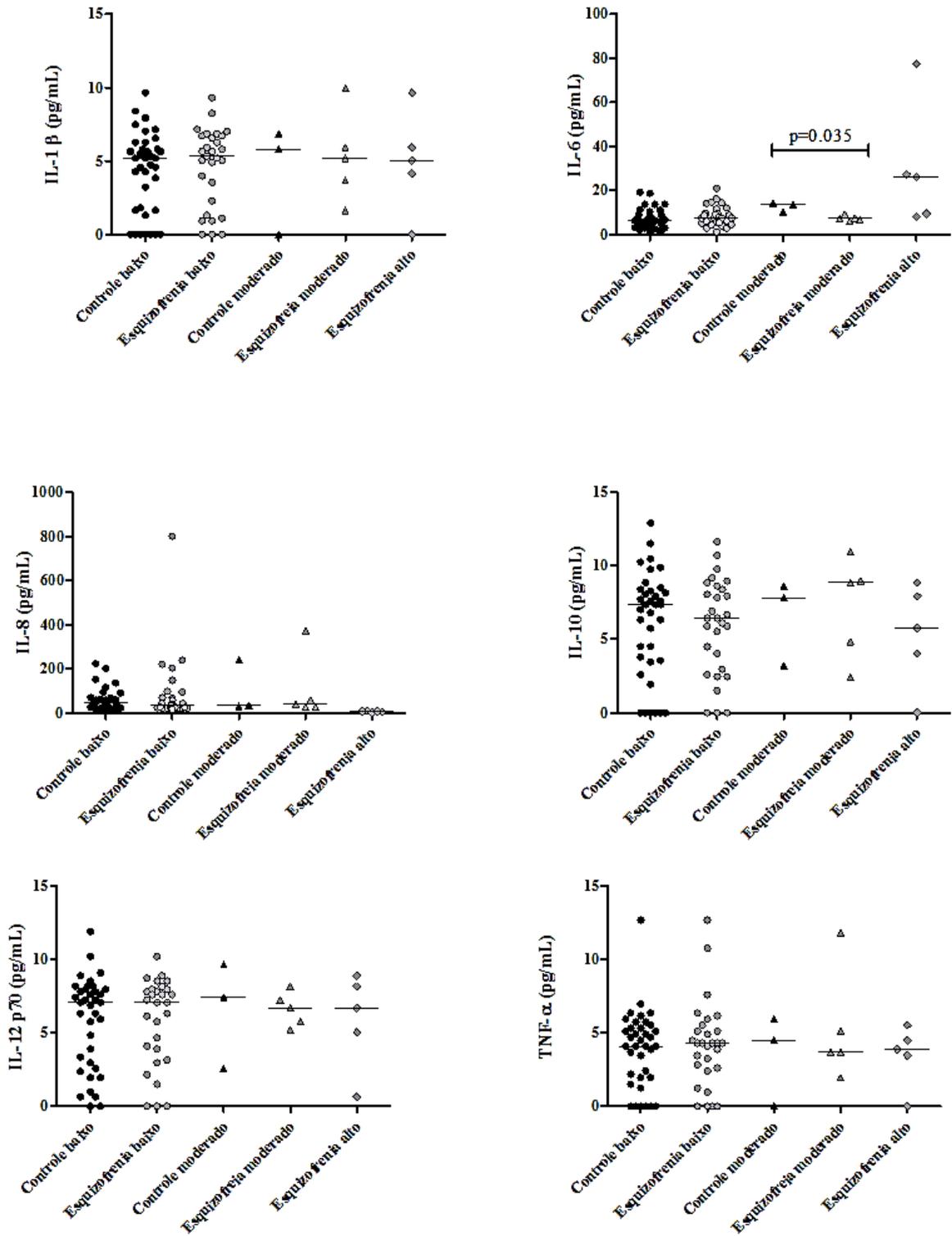
As figuras 13 e 14 apresenta a análise comparativa dos níveis de marcadores inflamatórios de pacientes e controles em relação ao risco cardiovascular estimado pelo *Escore de Framingham*. Não houve diferença significativa dos níveis de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12p70, IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-33, sST2, sTNFR1, e Leptina ( $p=0,47$ ,  $p=0,13$ ,  $p=0,78$ ,  $p=0,85$ ,  $p=0,78$ ,  $p=0,98$ ,  $p=0,41$ ,  $p=0,91$ ,  $p=0,22$ ,  $p=0,31$ , respectivamente) entre pacientes e controles com risco cardiovascular baixo. Contudo, pacientes com risco cardiovascular baixo apresentaram níveis elevados de sTNFR2 ( $p= 0,033$ ) e adiponectina ( $p= 0,0002$ ) em relação ao grupo controles de risco cardiovascular baixo.

Em relação ao grupo de pacientes e controles com risco cardiovascular moderado, não houve diferença significativa entre os níveis, IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-12p70, IL-10, TNF- $\alpha$ , sST2, sTNFR1, sTNFR2, adiponectina e leptina ( $p=1,00$ ,  $p=1,00$ ,  $p=0,78$ ,  $p=0,57$ ,  $p=1,00$ ,  $p=0,39$ ,  $p=1,00$ ,  $p=0,39$ ,  $p=0,25$ ,  $p=0,78$ , respectivamente). Entretanto os níveis de IL-6 foram maiores no grupo de pacientes em relação aos controles ( $p=0,035$ ).

Não foi possível avaliar a relação entre IL-33 em pacientes e controles com risco cardiovascular moderado devido à presença de muitos valores igual a 0.00 pg.

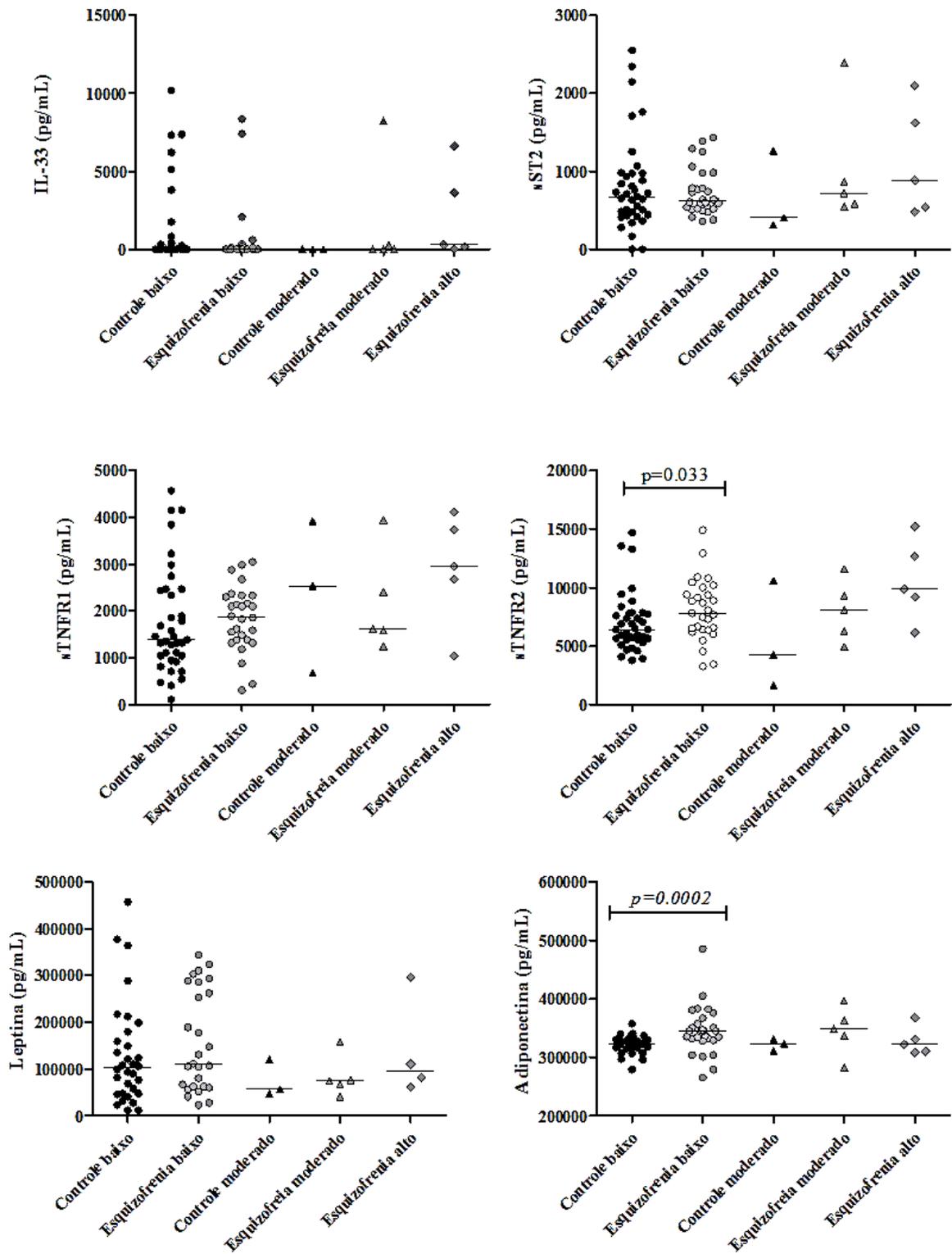
Não houve controles com risco cardiovascular alto, por isso não foi possível comparar pacientes e controles quanto aos níveis de marcadores inflamatórios nesta categoria de risco.

Figura 13- Análise comparativa dos níveis de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70 e TNF- $\alpha$  e o risco cardiovascular em pacientes e controles.



Teste de Mann-Whitney

Figura 14- Análise comparativa dos níveis de IL-33, sST2, sTNFR1, sTNFR2, Leptina e Adiponectina e o risco cardiovascular em pacientes e controles.



Teste de Mann-Whitney

A tabela 14 apresenta os resultados das análises de correlação entre os marcadores inflamatórios com os dados clínicos dos pacientes: idade, início de doença, tempo de doença e equivalente de Clorpromazina. Foi encontrada apenas uma correlação positiva entre IL-6 e idade ( $r=0,343$ ,  $p=0,0325$ ).

Tabela 14- Correlações entre os níveis dos marcadores inflamatórios e dados clínicos do pacientes com Esquizofrenia (Continua).

		<b>Idade</b>	<b>Início de doença</b>	<b>Tempo de doença</b>	<b>Eq. de Clorpromazina</b>
<b>Citocina (pg/mL)</b>					
<b>IL-33</b>	<b>rho</b>	0.179	0.072	0.01	-0.288
	<b>p</b>	0.273	0.664	0.948	0.074
<b>sST2</b>	<b>rho</b>	0.271	0.142	0.158	-0.004
	<b>p</b>	0.095	0.394	0.342	0.977
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	<b>rho</b>	-0.041	-0.071	0.093	-0.152
	<b>p</b>	0.801	0.668	0.576	0.355
<b>IL-6</b>	<b>rho</b>	0.343	0.177	0.044	0.042
	<b>p</b>	<b>0.0325</b>	0.285	0.788	0.798
<b>IL-8</b>	<b>rho</b>	0.189	0.048	0.305	0.015
	<b>p</b>	0.246	0.773	0.062	0.925
<b>IL-12p70</b>	<b>rho</b>	0.075	0.078	0.101	-0.074
	<b>p</b>	0.648	0.637	0.545	0.653
<b>IL-10</b>	<b>rho</b>	-0.03	-0.059	0.062	0.003
	<b>p</b>	0.851	0.724	0.708	0.983
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<b>rho</b>	-0.049	-0.062	0.131	0.012
	<b>p</b>	0.765	0.711	0.432	0.94
<b>sTNFR1</b>	<b>rho</b>	0.202	-0.006	0.11	0.009
	<b>p</b>	0.221	0.969	0.514	0.956
<b>sTNFR2</b>	<b>rho</b>	0.219	0.167	-0.124	0.054
	<b>p</b>	0.18	0.314	0.457	0.741

Tabela 22- Correlações entre os níveis dos marcadores inflamatórios e dados clínicos do pacientes com Esquizofrenia (Conclusão).

<b>Citocina (pg/mL)</b>		<b>Idade</b>	<b>Início de doença</b>	<b>Tempo de doença</b>	<b>Eq. de Clorpromazina</b>
<b>Adiponectina</b>	<b>rho</b>	-0.118	-0.215	0.065	-0.154
	<b>p</b>	0.473	0.194	0.694	0.348
<b>Leptina</b>	<b>rho</b>	-0.09	-0.009	-0.059	0.108
	<b>p</b>	0.604	0.955	0.735	0.535

Abreviações: (S) Correlação de Serman

## 7. DISCUSSÃO

Este trabalho envolveu pacientes com diagnóstico de Esquizofrenia em regime de acompanhamento mensal no ambulatório do Instituto Raul Soares para tratamento. É um estudo transversal com o objetivo principal de avaliar o risco cardiovascular em pacientes com esquizofrenia e a sua associação com níveis de marcadores inflamatórios. A amostra compôs-se de 40 pacientes com esquizofrenia e 40 sujeitos controle.

Em relação aos marcadores de cuidados com saúde, percebemos que os pacientes tendem a procurar mais atendimento médico, verificar mais a pressão arterial, a glicemia e o colesterol em relação aos controles, contudo essa diferença não foi significativa.

Em parte, a presença de maiores frequências de realização de consultas médicas nesses pacientes pode estar associado ao fato deles realizarem consultas todos os meses no ambulatório. Já a maior frequência de revisão laboratorial e verificação da pressão arterial podem estar associadas às medidas de monitoramento do risco metabólico dos fármacos.

Os efeitos metabólicos do tratamento com antipsicóticos sobre uma população vulnerável como a esquizofrenia são indicativos de uma avaliação minuciosa. Além do mais, a aplicação dessa avaliação de forma rotineira para o acompanhamento desses pacientes, permite a detecção precoce de importantes fatores de risco (ELKIS et al., 2008). Sendo assim, o monitoramento desses pacientes através da realização de exames bioquímicos está dentro da prática da psiquiatria, assim como a triagem para os distúrbios metabólicos e o rastreamento dos efeitos decorrentes do tratamento com antipsicóticos (COHN; SERNYAK, 2006; PRINGSHEIM et al., 2017).

Em relação aos fatores de risco não modificáveis, a incidência foi maior nos homens tanto no grupo de pacientes quanto no grupo de controles. Embora as DCVs afetem tanto homens como mulheres, mais que o dobro os homens são afetados em comparação com as mulheres, estabelecendo o sexo masculino como um fator de risco importante (KELLY; JONES, 2014).

Tanto no grupo de pacientes quanto no grupo de controles, houve incidência de homens com idade acima de 45 anos. Apenas no grupo de pacientes do sexo feminino houve incidência de mulheres com idade acima de 55 anos. A idade é um dos fatores de risco mais conhecidos para o desenvolvimento das DCVs e o processo de envelhecimento está relacionado com a deterioração progressiva da estrutura e da função do sistema cardiovascular. Essas deteriorações associadas à idade atuam como aceleradores no desenvolvimento de DCVs (NORTH; SINCLAIR, 2012).

Indivíduos de raça negra estavam presentes nos homens do grupo controle e nas mulheres do grupo de pacientes e controles. Indivíduos de raça negra apresentam maior prevalência de fatores de risco cardiovascular, o que pode agravar o risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares (BALMACEDA, 2015).

A história familiar de infarto agudo do miocárdio foi mais prevalente nas mulheres do controle do que nas mulheres com esquizofrenia. Alguns estudos avaliaram a herdabilidade dos eventos coronarianos e um estudo observou que o risco de infarto agudo miocárdio e AVC isquêmico aumenta em indivíduos que possuem irmão que já teve infarto agudo do miocárdio e AVC isquêmico prévio (KASIMAN et al., 2014). Em outro estudo foi observado um aumento de 60% no risco de AVC isquêmico em indivíduos que tenham um irmão que já sofreu um AVC prévio (KASIMAN et al., 2012). Entretanto, outro estudo apontou que a herdabilidade dos eventos coronarianos foi maior que a dos eventos cerebrais, de modo que o infarto do miocárdio teve maior probabilidade de se agrupar nas famílias do que o acidente vascular cerebral (BANERJEE et al., 2011).

Em relação aos fatores de risco modificáveis, em nosso estudo a prevalência de obesidade avaliada pelo IMC nos pacientes do sexo masculino foi de 28,57% e nas pacientes do sexo feminino foi de 47,36%, maior que as encontradas no grupo controle, que foram de 13,04% nos controles homens e 17,6% nos controles mulheres.

A literatura descreve resultados de maior prevalência de obesidade em pacientes com esquizofrenia em relação a controles. Um trabalho demonstrou que a taxa de obesidade no grupo de pacientes foi 58,5% enquanto que no grupo controle foi de 27% (ANNAMALAI; KOSIR; TEK, 2017). Outro trabalho demonstra que a prevalência de obesidade nos pacientes foi de 73,6%, mais do que o dobro do observado nos controles que foi de 26,4%. (SUBRAMANIAM et al., 2014).

Enquanto 38,09% dos pacientes do sexo masculino e 73,68% das pacientes do sexo feminino apresentavam CA acima do normal, este percentual de alteração na CA foi de 4,34% nos controles do sexo masculino e de 58,82% nos controles do sexo feminino.

Encontramos diferença significativa ( $p=0,008$ ) entre a obesidade avaliada pela CA de pacientes e controles do sexo masculino. A prevalência de obesidade abdominal encontrada nos pacientes do sexo masculino do nosso estudo foi de 38,9%, maior que a descrita na literatura que foi de 16,4% em homens com esquizofrenia (BOBES et al., 2007).

Já a prevalência de hipertensão foi maior no grupo controle tanto do sexo masculino quanto do sexo feminino. A maior prevalência de hipertensão no grupo controles também foi observada em um estudo de caso controle (GUR et al., 2018).

O tabagismo no nosso estudo esteve presente apenas no grupo de pacientes. Consistente com estudos anteriores, a prática do tabagismo é maior nos pacientes do que nos controles, aumentando o risco de comorbidades clínicas associadas ao tabagismo, como câncer, DCVs e morte prematura (JAHRAMI et al., 2017).

Com exceção do diabetes mellitus, pacientes do sexo feminino apresentaram maior prevalência de fatores de risco modificáveis em comparação aos pacientes do sexo masculino. Dado semelhante também foi encontrado na literatura (GABILONDO et al., 2017; MARTHOENIS et al., 2015). A maior propensão das mulheres em apresentar maior prevalência de fatores de risco pode estar associada ao estilo de vida menos ativo e maior taxa de obesidade. Sugerindo a necessidade de uma abordagem mais orientada para as mulheres em relação à atenção à saúde na esquizofrenia (LIN et al., 2012).

Quando avaliamos os exames bioquímicos, pacientes apresentaram maior prevalência significativa de alteração nos níveis de triglicérides ( $p=0,05$ ) e colesterol total ( $p=0,001$ ). Contudo, os controles apresentaram maior prevalência significativa de alterações nos níveis de HDL ( $p=0,02$ ). Diferença nos exames bioquímicos entre pacientes e controles também foram relatadas na literatura (ROUT et al., 2012). Outro dado da literatura aponta que o aumento de glicose, colesterol total são importantes preditores de síndrome metabólica em pacientes com esquizofrenia e que o monitoramento regular desses parâmetros se caracteriza como um importante fator no manejo desses pacientes (OWUSU-ANSAH et al., 2018).

Em relação ao uso de medicação clínica, no nosso estudo os pacientes apresentavam maior prevalência do uso de medicamentos da classe dos hipoglicemiantes, estatinas e fibrato em relação aos controles. A literatura descreve resultados semelhantes, onde o uso desses medicamentos também foram observados em pacientes com esquizofrenia (LAPPIN et al., 2018).

A prevalência de síndrome metabólica foi significativamente maior ( $p=0,03$ ) nos pacientes em relação aos controles. A prevalência de síndrome metabólica no grupo de pacientes foi de 40% e representou mais que o dobro da prevalência encontrada no grupo controle que foi de 17,5%. O resultado é condizente com a literatura sobre os pacientes com esquizofrenia apresentarem maior prevalência de síndrome metabólica (LASIĆ et al., 2014).

Na esquizofrenia, o fator desencadeante de alterações metabólicas ainda permanece desconhecido. Alguns estudos demonstram que as condições psiquiátricas são caracterizadas por um risco aumentado de síndrome metabólica, que é a aglutinação de fatores de risco tais como, dislipidemia, obesidade abdominal, hipertensão e diabetes, que predispõe as DCVs (AZAD et al., 2016; PENNINX; LANGE, 2018). Outros estudos também sugerem a

influencia dos antipsicóticos, principalmente os de segunda geração, nas alterações metabólicas. Contudo, os resultados são controversos, tendo em vista que pacientes em primeiro episódio psicótico também apresentaram alterações metabólicas (ANJUM et al., 2018; SRIVASTAVA; BHATIA; SHARMA, 2018).

Os pacientes também foram categorizados em relação ao risco de alterações metabólicas conferidas pela medicação utilizada por eles, podendo o risco ser baixo, moderado e alto. Houve maior incidência do uso de antipsicóticos que apresentam risco baixo e alto de provocar alterações metabólicas. Os antipsicóticos, principalmente os de segunda geração, já são conhecidos por seus efeitos adversos e alterações metabólicas, tais como ganho de peso, dislipidemia e diabetes. O risco de alterações metabólicas não se restringe apenas aos antipsicóticos, mas também aos antidepressivos, estabilizador de humor e benzodiazepínicos (CORRELL *et al.*, 2015; DE HERT *et al.*, 2011; PAREDES *et al.*, 2014; TSCHONER *et al.*, 2009; STAHL, 2014).

A polifarmácia é bem presente nos pacientes, onde cerca de 12,5% utilizam apenas um fármaco, 27,5% utilizam dois fármacos e 60% utilizam três ou mais fármacos. Tendo em vista a limitação dos antipsicóticos no manejo de alguns sintomas, vários medicamentos psicotrópicos, tais como antidepressivos, estabilizador de humor e benzodiazepínicos têm sido associados aos antipsicóticos no tratamento da esquizofrenia (TANDON; NASRALLAH; KESHAVAN, 2010).

A associação entre a polifarmácia e a síndrome metabólica foi avaliada em um grupo composto por 334 pacientes. Foi observado que a polifarmácia esteve presente em metade dos pacientes e que em comparação com a monoterapia, a politerapia pode ser independentemente associada a um risco aumentado de síndrome pré-metabólica (MISAWA et al., 2011). Como nossa amostra também apresenta o uso de polifarmácia, podemos supor que algumas alterações metabólicas dos pacientes podem estar relacionadas ao uso de múltiplos medicamentos.

Em uma coorte de pacientes em primeiro episódio de psicose, foi observado que os pacientes que receberam politerapia antipsicótica apresentaram aumento de peso, IMC, níveis de glicose e de hemoglobina glicada. Os pacientes que recebiam antidepressivos juntamente com os antipsicóticos apresentaram aumento de peso e de pressão arterial. Já os pacientes que recebiam estabilizador de humor juntamente com antipsicóticos apresentaram maiores níveis triglicérides (BIOQUE et al., 2016). Em nossa amostra os pacientes também apresentaram maior prevalência de alterações de glicose e de triglicérides, sugerindo que a polifarmácia

também podem contribuir para alterações dos parâmetros bioquímicos em pacientes com esquizofrenia.

A classificação global do *Escore de Framingham* classifica como risco baixo aqueles valores até 10%, risco moderado os valores de 10 a 20% e risco alto os valores acima de 20%. Cerca de 72,5% dos pacientes e 92,5% dos controles apresentaram risco baixo para eventos cardiovasculares nos próximos 10 anos, sendo significativamente maior nos controles ( $p=0,01$ ). Cerca de 15% dos pacientes apresentaram risco moderado, o dobro do observado nos controles que foi de 7,5%. O risco cardiovascular alto foi encontrado apenas nos pacientes.

Os estudos que avaliam o risco cardiovascular na esquizofrenia apontam resultados semelhantes. Um estudo, o CATIE avaliou o risco cardiovascular em pacientes com esquizofrenia e controles e também observou maior risco cardiovascular nos pacientes em relação aos controles (GOFF et al., 2005). Outro estudo que utilizou o *Escore de Framingham*, também observou que o risco cardiovascular baixo foi maior nos controles enquanto que o risco cardiovascular moderado e alto foi maior nos pacientes (REKHI; KHYNE; LEE, 2016). Em um estudo chinês, o risco cardiovascular também foi maior nos pacientes com esquizofrenia em relação aos controles. Esse estudo observou que os pacientes apresentaram significativamente maiores fatores de risco cardiovascular: IMC alterado, alterações nos níveis de triglicérides e maior prevalência de tabagismo (ZHAO et al., 2018).

Um estudo transversal libanês encontrou risco cardiovascular baixo em 60,8% dos pacientes, prevalência menor do que a observada em nosso estudo. Nesse estudo eles também observaram que o risco cardiovascular foi maior nos pacientes com síndrome metabólica, o que reforça a influência da síndrome metabólica sobre o risco cardiovascular, bem como a importância de se monitorar os componentes da síndrome metabólica para identificar pacientes com risco aumentado de doenças cardiovasculares (HADDAD et al., 2017).

Dessa forma, uma provável explicação para que o risco moderado e alto seja maior nos pacientes, esteja no fato dos pacientes possuírem uma maior prevalência de fatores de risco que são levados em consideração no *Escore de Framingham*, como por exemplo, o tabagismo, diabetes e colesterol total aumentado. A presença desses fatores de risco faz com que os pacientes obtenham maior pontuação no *Escore* e conseqüentemente sejam classificados com maior risco cardiovascular (TAY; NURJONO; LEE, 2013).

Em nosso estudo observamos que os níveis de Adiponectina estavam significativamente aumentados nos pacientes em relação aos controles. Este resultado

contraria alguns dados da literatura que apontam que indivíduos saudáveis apresentam maiores níveis de adiponectina (SPURNÁ et al., 2018).

Beumer e colaboradores avaliaram os níveis séricos de citocinas, quimiocinas e adipocinas de 144 pacientes com esquizofrenia e compararam esses níveis com 138 controles saudáveis. Eles observaram que os níveis de adiponectina estava aumentado nos pacientes e que esse aumento nos níveis de adiponectina estavam relacionado ao aumento do IMC (BEUMER et al., 2012).

Outras evidências demonstram a influência dos antipsicóticos sobre os níveis de adiponectina. Dados apontam que pacientes tratados com risperidona e olanzapina apresentam aumento dos níveis de adiponectina (BAI et al., 2009; BARTOLI et al., 2015; WAMPERS et al., 2012). Como nossa amostra é composta por pacientes que fazem o uso de risperidona e olanzapina, pode-se supor com base nos achados desses autores que o tratamento com esses antipsicóticos de segunda geração pode influenciar os níveis de adiponectina nos pacientes com esquizofrenia.

Os níveis de adiponectina permaneceram significativamente aumentados nos pacientes com e sem síndrome metabólica. Inúmeros trabalhos na literatura evidenciaram que o aumento dos níveis de adiponectina atua como um fator protetor contra a síndrome metabólica (KIM et al., 2013; SONG; LEE; SUNG, 2015). Entretanto, a permanência dos níveis aumentados de adiponectina nos pacientes com síndrome metabólica contrapõe dados da literatura que apontam que os níveis de adiponectina na síndrome metabólica tende a serem reduzidos (CHEN et al., 2018; KONTUNEN et al., 2011). Outros trabalhos demonstraram que níveis aumentados de adiponectina foi preditor para a regressão da síndrome metabólica (KANG et al., 2017; KIM et al., 2015).

Após realizar a regressão logística binária, os níveis aumentados adiponectina nos pacientes foi independentemente associado à presença de síndrome metabólica, reforçando a hipótese de alterações nos níveis de marcadores inflamatórios em pacientes com esquizofrenia (GOLDSMITH; RAPAPORT; MILLER, 2016).

A regressão logística binária também demonstrou que pacientes com esquizofrenia apresentam mais chances de ter síndrome metabólica. A maior prevalência de síndrome metabólica na esquizofrenia está associada alta prevalência obesidade, dislipidemia, diabetes e hipertensão. Além do uso de antipsicóticos, fatores ligados ao estilo de vida como tabagismo, alimentação inadequada e comportamentos sedentários são fatores de risco conhecidos que contribuem para a síndrome metabólica e para as DCVs (FANG; JUDD, 2018; REKHI; KHYNE; LEE, 2016).

Dados de alguns estudos apontam que pacientes em primeiro episódio de psicose e virgens de tratamento apresentaram níveis elevados de triglicérides e glicose, redução do colesterol HDL, aumento do IMC e hipertensão, sugerindo que a esquizofrenia pode associar-se ao maior risco de síndrome metabólica e DCVs (ENEZ DARCIN et al., 2015; FLEISCHHACKER et al., 2013; ZHAO et al., 2018).

No risco cardiovascular baixo (<10%) os níveis de adiponectina também foram significativamente aumentados nos pacientes. Resultados que apresentam concordância com a literatura. Dados de um estudo realizado na Espanha observou que os níveis de Adiponectina foram maiores nos indivíduos com risco cardiovascular baixo e sem síndrome metabólica (CORBATÓN-ANCHUELO et al., 2013).

Nosso estudo também evidenciou níveis significativamente maiores de sTNFR2 nos pacientes em relação aos controles. Os níveis de sTNFR2 permaneceram aumentados em pacientes com risco cardiovascular baixo (<10%).

Nossos resultados são condizentes com a literatura sobre os níveis aumentados de sTNFR2 em pacientes com esquizofrenia (NOTO et al., 2013). Outros estudos demonstraram que as citocinas pró-inflamatórias, incluindo o TNF- $\alpha$ , estão envolvidas na esquizofrenia (MILLER et al., 2011; UPTHEGROVE; MANZANARES-TESON; BARNES, 2014; WANG; MILLER, 2018). Recente estudo apontou que níveis aumentados de sTNFR2 estão associados a um menor volume do hipocampo e comprometimento cognitivo em pacientes com esquizofrenia (KUDO et al., 2018).

Nosso estudo encontrou um aumento significativo nos níveis de IL-6 nos pacientes sem síndrome em comparação a controles sem síndrome metabólica. Apesar da ausência de síndrome metabólica, os níveis de IL-6 estavam significativamente aumentados nos pacientes. A literatura aponta que níveis aumentados de IL-6 pode estar associado ao estado inflamatório presente na esquizofrenia (MÜLLER, 2018). Uma metanálise encontrou níveis elevados de várias citocinas na esquizofrenia, dentre elas IL-6 (FRYDECKA et al., 2018). Outra metanálise mostrou que níveis de IL-6 aumentam de forma significativa no curso crônico de transtornos psiquiátricos (GOLDSMITH; RAPAPORT; MILLER, 2016).

A presença de síndrome metabólica é definida pela presença de 3 ou mais dos 5 critérios estabelecidos pela NCEP-ATPIII, entretanto a presença de 1 ou 2 critérios, ainda que não caracterize a síndrome metabólica, podem influenciar os níveis de IL-6.

Por exemplo, a adiposidade visceral e o diabetes que foram mais frequentes no grupo de pacientes com esquizofrenia em comparação aos controles, pode de certa forma ter influenciado os níveis de IL-6. Dados de um trabalho apontou o efeito de interação da

obesidade central com todos os outros quatro critérios para síndrome metabólica. Eles observaram que a obesidade central influenciou o estado inflamatório da síndrome metabólica, aumentando o status pró-inflamatório e diminuindo o status anti-inflamatório (SUPRIYA et al., 2018). Em indivíduos com diabetes também foram observados aumento dos níveis de IL-6 (BERSCH-FERREIRA et al., 2018; BĂLĂȘOIU et al., 2014).

Portanto, os resultados sugerem o envolvimento da inflamação no desenvolvimento da síndrome metabólica nos pacientes com esquizofrenia é marcada principalmente pelo aumento dos níveis de IL-6.

Nosso estudo também encontrou um aumento significativo dos níveis de IL-6 nos controles com risco cardiovascular moderado (10%-20%). Dados da literatura também apontaram resultados semelhantes, onde em uma amostra de adultos os níveis de IL-6 também demonstrou valor prognóstico associado às DCVs (LIN et al., 2017).

A IL-6 pode contribuir para processos inflamatórios que influenciam a fisiopatologia do diabetes (LI; WU, 2012), da aterosclerose (ALEKSANDROVA; MOZAFFARIAN; PISCHON, 2018; QU et al., 2014) e da hipertensão (PETRIE; GUZIK; TOUYZ, 2018), fatores de risco que influenciam o aumento do risco cardiovascular.

Nas correlações dos marcadores inflamatórios com os dados clínicos dos pacientes, os níveis de IL-6 obteve uma correlação positiva com a idade dos pacientes. A literatura descreveu dado semelhante (PARKER et al., 2018). A IL-6 é um mediador de processos inflamatórios, e tem sido proposto que o aumento da IL-6 associado à idade é responsável por algumas das alterações características da idade avançada (MARCO et al., 2009). O envelhecimento é marcado pela perda gradual da integridade fisiológica, sendo um fator de risco para as principais patologias que atinge os humanos, dentre elas as DCVs (LÓPEZ-OTÍN et al., 2013).

Comparando os níveis de marcadores inflamatórios e o número de critérios de síndrome metabólica, nosso estudo observou que os níveis de Leptina foram significativamente aumentados em controles que apresentaram dois critérios de síndrome metabólica em relação aos controles sem nenhum critério, indicando que quanto mais critérios de síndrome estavam presentes, maiores os níveis de Leptina.

Dados semelhantes já foram evidenciados pela literatura. Um trabalho demonstrou que os níveis de Leptina juntamente com IL-6 foram preditores significativos de todos os componentes individuais da síndrome metabólica (MORI; MCEVOY; MILLER, 2015). Dados mais recentes demonstraram aumento nos níveis de Leptina associada à presença de síndrome metabólica (DEMIR et al., 2018).

Nos demais marcadores inflamatórios, IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-12p70, IL-10, IL-33, sST2 TNF- $\alpha$  e sTNFR1 não encontramos diferença significativa entre paciente e controles, o que contraria alguns dados da literatura (BALŔTŠEV et al., 2017; GOLDSMITH; RAPAPORT; MILLER, 2016).

Uma possível explicação para a variedade de achados em nosso trabalho, alguns deles até contrários aos encontrados na literatura, poderia ser a influência dos agentes antipsicóticos. Os antipsicóticos podem exercer efeitos sobre o sistema imunológico, desempenhando tanto efeito anti-inflamatório quanto atividade pró-inflamatória indireta, mediada principalmente pelo ganho de peso e o aumento da adiposidade nos pacientes com esquizofrenia (MONDELLI; HOWES, 2014).

A ação anti e pró-inflamatória dos antipsicóticos é demonstrada em um estudo longitudinal que evidenciou ação anti-inflamatória com a diminuição nos níveis de IL1- $\beta$  e IL6 nas primeiras semanas de tratamento com risperidona. Contudo, esse efeito anti-inflamatório inicial foi reduzindo, potencialmente associado ao aumento de peso (SONG et al., 2014).

Algumas limitações do presente trabalho devem ser ressaltadas. Primeiro, o pequeno número de controles com fatores de risco modificáveis pode ter reduzido a capacidade de encontrar diferenças significativas entre os grupos. Segundo, a ausência de controles com risco cardiovascular alto também pode ter reduzido a capacidade de encontrar diferenças significativas entre os grupos.

Apesar, das limitações, nosso estudo traz algumas contribuições para o melhor entendimento da influência dos marcadores inflamatórios na síndrome metabólica e no risco cardiovascular na esquizofrenia. A avaliação da síndrome metabólica e do risco cardiovascular juntamente com os marcadores inflamatórios é um ponto positivo deste estudo.

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a demonstrar a associação do risco cardiovascular com marcadores inflamatórios (adiponectina e sTNFR2) em pacientes com esquizofrenia.

Dessa forma, mais estudos são necessários para esclarecer completamente a influências dos marcadores inflamatórios no risco cardiovascular na esquizofrenia, em especial a participação das alterações nos níveis de adiponectina, sTNFR2. Talvez um melhor entendimento da influência dos antipsicóticos possa representar uma estratégia promissora.

## 8. CONCLUSÃO

Abordamos duas questões que estão presentes em pacientes com esquizofrenia e que de alguma forma podem estar relacionadas. Primeiramente alterações nos níveis dos marcadores inflamatórios, considerados participantes da fisiopatologia da esquizofrenia. Em segundo lugar as alterações metabólicas e o risco cardiovascular, que são mais prevalentes nestes sujeitos.

Nossos resultados corroboram evidências de que a inflamação está presente na esquizofrenia e que ela está relacionada com o risco cardiovascular. Demonstramos isso por meio da avaliação do risco cardiovascular através de um escore de risco e por meio dos níveis séricos de marcadores inflamatórios. Nossos resultados sugerem que os níveis de adiponectina e de sTNFR2 estão aumentados em pacientes com esquizofrenia, isso reforça a hipótese de pacientes com esquizofrenia apresentam alterações de marcadores inflamatórios.

Por outro lado, também foi observado que os níveis de adiponectina e de sTNFR2, apresentaram relação com o risco cardiovascular nos pacientes com esquizofrenia, ressaltando a influência da inflamação no risco cardiovascular.

De forma geral, este conjunto de dados sugere que mecanismos inflamatórios estariam associados a maior morbimortalidade cardiovascular nos pacientes com esquizofrenia.

## 9. REFERÊNCIA

- ABOSI, O. et al. Cardiometabolic effects of psychotropic medications. **Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation**, p. 1–15, 10 jan. 2018.
- AKBARI, M.; HASSAN-ZADEH, V. IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes. **Inflammopharmacology**, v. 26, n. 3, p. 685–698, 5 jun. 2018.
- AKDENIZ, C.; TOST, H.; MEYER-LINDENBERG, A. The neurobiology of social environmental risk for schizophrenia: an evolving research field. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 49, n. 4, p. 507–517, 18 abr. 2014.
- ALEKSANDROVA, K.; MOZAFFARIAN, D.; PISCHON, T. Addressing the Perfect Storm: Biomarkers in Obesity and Pathophysiology of Cardiometabolic Risk. **Clinical Chemistry**, v. 64, n. 1, p. 142–153, jan. 2018.
- ALLOUBANI, A.; SALEH, A.; ABDELHAFIZ, I. Hypertension and diabetes mellitus as a predictive risk factors for stroke. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, mar. 2018.
- ALTAMURA, A. C. et al. Neurodevelopment and inflammatory patterns in schizophrenia in relation to pathophysiology. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 42, p. 63–70, 1 abr. 2013.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV TR). Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.
- AMATO, D. Serotonin in antipsychotic drugs action. **Behavioural brain research**, v. 277, p. 125–35, 15 jan. 2014.
- AMORIM, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, n. 3, p. 106–115, set. 2000.
- ANJUM, S. et al. Metabolic syndrome in drug naïve schizophrenic patients. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 12, n. 2, p. 135–140, abr. 2018.
- ANNAMALAI, A.; KOSIR, U.; TEK, C. Prevalence of obesity and diabetes in patients with schizophrenia. **World Journal of Diabetes**, v. 8, n. 8, p. 390, 2017.
- ARINGHIERI, S. et al. Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences. **Pharmacology & therapeutics**, 25 jun. 2018.
- ARNSON, Y.; SHOENFELD, Y.; AMITAL, H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. **Journal of Autoimmunity**, v. 34, n. 3, p. J258–J265, maio 2010.
- ATTI, A. R. et al. A systematic review of metabolic side effects related to the use of antipsychotic drugs in dementia. **International Psychogeriatrics**, v. 26, n. 1, p. 1–19, 9 out.

2013.

AULIN, J. et al. Interleukin-6 and C-reactive protein and risk for death and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. **American Heart Journal**, v. 170, n. 6, p. 1151–1160, 2015.

AYKUT, D. S. et al. Schizophrenia and Bipolar Affective Disorder: a Dimensional Approach. **Psychiatria Danubina**, v. 29, n. 2, p. 141–147, jun. 2017.

AZAD, M. C. et al. Cardiovascular diseases among patients with schizophrenia. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 19, n. 2016, p. 28–36, fev. 2016.

BAI, Y. M. et al. Association of adiponectin and metabolic syndrome among patients taking atypical antipsychotics for schizophrenia: A cohort study. **Schizophrenia Research**, v. 111, n. 1–3, p. 1–8, jun. 2009.

BĂLĂȘOIU, M. et al. Proatherogenic adipocytokines levels in metabolic syndrome. **Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie**, v. 55, n. 1, p. 29–33, 2014.

BALMACEDA, C. M. The impact of ethnicity and cardiovascular risk on the pharmacologic management of osteoarthritis: A US perspective. **Postgraduate Medicine**, v. 127, n. 1, p. 51–56, 2015.

BALŮTŠEV, R. et al. Inflammatory, cardio-metabolic and diabetic profiling of chronic schizophrenia. **European Psychiatry**, v. 39, p. 1–10, jan. 2017.

BANERJEE, A. et al. Relative Familial Clustering of Cerebral Versus Coronary Ischemic Events. **Circulation: Cardiovascular Genetics**, v. 4, n. 4, p. 390–396, 1 ago. 2011.

BANKS, W. A.; LYNCH, J. L.; PRICE, T. O. Cytokines and the blood-brain barrier. In: **The Neuroimmunological Basis of Behavior and Mental Disorders**. Boston, MA: Springer US, 2009. p. 3–17.

BARTOLI, F. et al. Plasma adiponectin levels in schizophrenia and role of second-generation antipsychotics: A meta-analysis. **Psychoneuroendocrinology**, v. 56, p. 179–189, jun. 2015.

BERGER, N. A. Young Adult Cancer: Influence of the Obesity Pandemic. **Obesity**, v. 26, n. 4, p. 641–650, abr. 2018.

BERSCH-FERREIRA, Â. C. et al. Association between plasma fatty acids and inflammatory markers in patients with and without insulin resistance and in secondary prevention of cardiovascular disease, a cross-sectional study. **Nutrition Journal**, v. 17, n. 1, p. 26, 21 dez. 2018.

BEUMER, W. et al. Increased level of serum cytokines, chemokines and adipokines in patients with schizophrenia is associated with disease and metabolic syndrome. **Psychoneuroendocrinology**, v. 37, n. 12, p. 1901–1911, dez. 2012.

BIDDLE, S. J. H.; PEARSON, N.; SALMON, J. Sedentary Behaviors and Adiposity in

Young People: Causality and Conceptual Model. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 46, n. 1, p. 18–25, 2018.

BIOQUE, M. et al. Evolution of metabolic risk factors over a two-year period in a cohort of first episodes of psychosis. **Schizophrenia Research**, v. 193, n. 2016, p. 188–196, mar. 2018.

BIRNBAUM, R.; WEINBERGER, D. R. Genetic insights into the neurodevelopmental origins of schizophrenia. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 18, n. 12, p. 727–740, 26 out. 2017.

BOBES, J. et al. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: Results of the CLAMORS Study. **Schizophrenia Research**, v. 90, n. 1–3, p. 162–173, fev. 2007.

BROOKMAN-MAY, S. D. et al. Latest Evidence on the Impact of Smoking, Sports, and Sexual Activity as Modifiable Lifestyle Risk Factors for Prostate Cancer Incidence, Recurrence, and Progression: A Systematic Review of the Literature by the European Association of Urology Section of . **European Urology Focus**, 22 mar. 2018.

BRUUN, J. M. et al. Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 286, n. 1, p. E8–E13, jan. 2004.

CAMPOS-CARLI, S. M. DE et al. Toxoplasma gondii infection and chronic schizophrenia: is there any association? **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 44, n. 6, p. 145–148, dez. 2017.

CAMPOS-CARLI, S. M. DE; SALGADO, J. V.; TEIXEIRA, A. L. IMUNOLOGIA DA ESQUIZOFRENIA: EVIDÊNCIAS, PERSPECTIVAS E DESAFIOS. **Revista Debates em Psiquiatria**, n. Mar/Abr 2016, p. 6–14, 2016.

CANNON, B. Cardiovascular disease: Biochemistry to behaviour. **Nature**, v. 493, n. 7434, p. S2–S3, 30 jan. 2013.

CARBON, M.; CORRELL, C. U. Thinking and acting beyond the positive: the role of the cognitive and negative symptoms in schizophrenia. **CNS Spectrums**, v. 19, n. S1, p. 35–53, 18 dez. 2014.

CARLSSON, A. C. et al. Levels of soluble tumor necrosis factor receptor 1 and 2, gender, and risk of myocardial infarction in Northern Sweden. **Atherosclerosis**, v. 272, p. 41–46, maio 2018.

CARTY, C. L. et al. Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies Identifies Genetic Risk Factors for Stroke in African Americans. **Stroke**, v. 46, n. 8, p. 2063–2068, ago. 2015.

CASAS, B. S. et al. hiPSC-derived neural stem cells from patients with schizophrenia induce an impaired angiogenesis. **Translational Psychiatry**, v. 8, n. 1, p. 48, 22 dez. 2018.

CERVATO, A. M. et al. Dieta habitual e fatores de risco para doenças cardiovasculares. **Revista de Saúde Pública**, v. 31, n. 3, p. 227–235, jun. 1997.

- CHAIYAKUNAPRUK, N. et al. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 12, p. 357, fev. 2016.
- CHEN, P.-H. et al. Physiological characteristics of patients with schizophrenia prematurely dying from circulatory diseases. **Asia-Pacific Psychiatry**, v. 8, n. 3, p. 199–205, set. 2016.
- CHEN, V. C.-H. et al. Leptin/Adiponectin ratio as a potential biomarker for metabolic syndrome in patients with schizophrenia. **Psychoneuroendocrinology**, v. 92, n. 111, p. 34–40, jun. 2018.
- CHEN, W.-Y. et al. Antipsychotic medications and stroke in schizophrenia: A case-crossover study. **PLoS one**, v. 12, n. 6, p. e0179424, 14 jun. 2017.
- CHENG, Y.-C. et al. Genetics of Ischemic Stroke in Young Adults. **Circulation: Cardiovascular Genetics**, v. 7, n. 3, p. 383–392, 1 jun. 2014.
- CHOWDARI, K. V; NIMGAONKAR, V. L. Esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, n. suppl 2, p. 08-13, out. 1999.
- CHUNG, K.-H. et al. Risk factors for early circulatory mortality in patients with schizophrenia. **Psychiatry Research**, v. 267, n. 250, p. 7–11, set. 2018.
- CIMINI, F. A. et al. Circulating IL-8 levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with worse inflammatory and cardiometabolic profile. **Acta Diabetologica**, v. 54, n. 10, p. 961–967, 23 out. 2017.
- CLARKE, M. C. et al. Predicting Risk and the Emergence of Schizophrenia. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 35, n. 3, p. 585–612, set. 2012.
- COHN, T. A.; SERNYAK, M. J. Metabolic Monitoring for Patients Treated with Antipsychotic Medications. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 51, n. 8, p. 492–501, 23 jul. 2006.
- CORBATÓN-ANCHUELO, A. et al. Metabolic Syndrome, Adiponectin, and Cardiovascular Risk in Spain (The Segovia Study): Impact of Consensus Societies Criteria. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 11, n. 5, p. 309–318, out. 2013.
- CORRELL, C. U. et al. Cardiometabolic Risk in Patients With First-Episode Schizophrenia Spectrum Disorders. **JAMA Psychiatry**, v. 71, n. 12, p. 1350, 1 dez. 2014.
- CORRELL, C. U. et al. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. **World Psychiatry**, v. 14, n. 2, p. 119–136, jun. 2015
- COULON, N. et al. Altered circadian patterns of salivary cortisol in individuals with schizophrenia: A critical literature review. **Journal of Physiology-Paris**, v. 110, n. 4, p. 439–447, nov. 2016.
- DANIELS, L. B.; MAISEL, A. S. Cardiovascular biomarkers and sex: the case for women.

**Nature Reviews Cardiology**, v. 12, n. 10, p. 588–596, 7 out. 2015.

DAVIS, J. et al. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 65, p. 185–194, jun. 2016.

DE FARIA, A. P. et al. Adipokines: Novel Players in Resistant Hypertension. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 16, n. 10, p. 754–759, out. 2014.

DE HERT, M. et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. **World Psychiatry**, v. 10, n. 1, p. 52–77, fev. 2011.

DE SCHUTTER, A.; LAVIE, C. J.; MILANI, R. V. The Impact of Obesity on Risk Factors and Prevalence and Prognosis of Coronary Heart Disease—The Obesity Paradox. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 56, n. 4, p. 401–408, jan. 2014.

DEMEL, S. L. et al. Stroke Risk Factors Unique to Women. **Stroke**, v. 49, n. 3, p. 518–523, mar. 2018.

DEMIR, S. et al. Increased serum leptin levels are associated with metabolic syndrome and carotid intima media thickness in premenopausal systemic lupus erythematosus patients without clinical atherosclerotic vascular events. **Lupus**, v. 27, n. 9, p. 1509–1516, 28 ago. 2018.

DESPRES, J.-P. et al. Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to Global Cardiometabolic Risk. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 28, n. 6, p. 1039–1049, 1 jun. 2008.

DIESET, I. et al. Cardiovascular risk factors during second generation antipsychotic treatment are associated with increased C-reactive protein. **Schizophrenia Research**, v. 140, n. 1–3, p. 169–174, set. 2012.

DING, S. et al. MiR-222 in Cardiovascular Diseases: Physiology and Pathology. **BioMed Research International**, v. 2017, p. 1–6, 2017.

DIVISÓN-GARROTE, J. A. et al. Hypotension based on office and ambulatory monitoring blood pressure. Prevalence and clinical profile among a cohort of 70,997 treated hypertensives. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 10, n. 9, p. 714–723, set. 2016.

ED RAINGER, G. et al. The role of platelets in the recruitment of leukocytes during vascular disease. **Platelets**, v. 26, n. 6, p. 507–520, 18 ago. 2015.

EGGERS, A. E. A serotonin hypothesis of schizophrenia. **Medical Hypotheses**, v. 80, n. 6, p. 791–794, jun. 2013.

ELKIS, H. et al. Consenso Brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 30, n. 1, p. 77–85, 2008.

ENEZ DARCIN, A. et al. Metabolic syndrome in drug-naïve and drug-free patients with

schizophrenia and in their siblings. **Schizophrenia Research**, v. 166, n. 1–3, p. 201–206, ago. 2015.

ESCHE, C.; STELLATO, C.; BECK, L. A. Chemokines: Key Players in Innate and Adaptive Immunity. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 125, n. 4, p. 615–628, out. 2005.

FANG, H.; JUDD, R. L. Adiponectin Regulation and Function. In: **Comprehensive Physiology**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2018. v. 8p. 1031–1063.

FLEISCHHACKER, W. W. et al. Metabolic risk factors in first-episode schizophrenia: baseline prevalence and course analysed from the European First-Episode Schizophrenia Trial. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 16, n. 05, p. 987–995, 20 jun. 2013.

FRYDECKA, D. et al. Profiling inflammatory signatures of schizophrenia: A cross-sectional and meta-analysis study. **Brain, Behavior, and Immunity**, 2018.

GABILONDO, A. et al. Comorbidities with chronic physical conditions and gender profiles of illness in schizophrenia. Results from PREST, a new health dataset. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 93, p. 102–109, fev. 2017.

GANGULI, D. et al. Associação entre marcadores inflamatórios e fatores de risco cardiovascular em mulheres de Kolkata, W.B, Índia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 96, n. 1, p. 38–46, jan. 2011.

GIRGIS, R. R. et al. The past and future of novel, non-dopamine-2 receptor therapeutics for schizophrenia: A critical and comprehensive review. **Journal of Psychiatric Research**, jul. 2018.

GOFF, D. C. et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. **Schizophrenia Research**, v. 80, n. 1, p. 45–53, dez. 2005.

GOLDSMITH, D. R.; RAPAPORT, M. H.; MILLER, B. J. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. **Molecular Psychiatry**, v. 21, n. 12, p. 1696–1709, 23 dez. 2016.

GOMES, F. et al. Obesity and Coronary Artery Disease: Role of Vascular Inflammation. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n. 2, p. 273–279, fev. 2010.

GÓMEZ-GUERRERO, C.; MALLAVIA, B.; EGIDO, J. Targeting Inflammation in Cardiovascular Diseases. Still a Neglected field? **Cardiovascular Therapeutics**, v. 30, n. 4, p. e189–e197, ago. 2012.

GONÇALVES, P.; ARAÚJO, J. R.; MARTEL, F. Antipsychotics-induced metabolic alterations: Focus on adipose tissue and molecular mechanisms. **European Neuropsychopharmacology**, v. 25, n. 1, p. 1–16, jan. 2015.

GRUNDMANN, M.; KACIROVA, I.; URINOVSKA, R. Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotic drugs. **Acta Pharmaceutica**, v. 64, n. 4, p. 387–401, 1 dez. 2014.

GRUNDY, S. M. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. **Circulation**, v. 112, n. 17, p. 2735–2752, 2005.

GUNGOR, O. et al. IL-33 and ST2 levels in chronic kidney disease: Associations with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events, and survival. **PLoS ONE**, v. 12, n. 6, p. 1–14, 2017.

GUPTA, A. et al. Metabolic Issues in Schizophrenic Patients Receiving Antipsychotic Treatment. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 29, n. 2, p. 196–201, 23 abr. 2014.

GUR, S. et al. Mortality, morbidity and medical resources utilization of patients with schizophrenia: A case-control community-based study. **Psychiatry Research**, v. 260, n. July 2017, p. 177–181, fev. 2018.

HADDAD, C. et al. Coronary Heart Disease Risk in Patients with Schizophrenia: A Lebanese Cross-Sectional Study. **Journal of Comorbidity**, v. 7, n. 1, p. 79–88, 13 jan. 2017.

HARRISON, P. J.; WEINBERGER, D. R. Schizophrenia genes, gene expression and neuropathology: on the matter of their convergence. **Molecular Psychiatry**, v. 10, n. 1, p. 40–68, 20 jan. 2005.

HASNAIN, M. et al. Metabolic Syndrome Associated with Schizophrenia and Atypical Antipsychotics. **Current Diabetes Reports**, v. 10, n. 3, p. 209–216, 26 jun. 2010.

HASSAN, M. CANTOS: A breakthrough that proves the inflammatory hypothesis of atherosclerosis. **Global Cardiology Science and Practice**, v. 2018, n. 1, p. 2, 17 mar. 2018.

HENDERSON, D. C. et al. Pathophysiological mechanisms of increased cardiometabolic risk in people with schizophrenia and other severe mental illnesses. **The Lancet Psychiatry**, v. 2, n. 5, p. 452–464, 2015.

HIRSCH, J. R. et al. Racial Differences in Heart Age and Impact on Mortality. **Journal of the National Medical Association**, v. 110, n. 2, p. 169–175, abr. 2018.

HOWIE, D. et al. The Role of Lipid Metabolism in T Lymphocyte Differentiation and Survival. **Frontiers in Immunology**, v. 8, n. JAN, 12 jan. 2018.

HSU, W.-Y.; LIN, C.-L.; KAO, C.-H. A Population-Based Cohort Study on Peripheral Arterial Disease in Patients with Schizophrenia. **PLOS ONE**, v. 11, n. 2, 12 fev. 2016.

HURLEY, L. P. et al. Prediction of Cardiovascular Death in Racial/Ethnic Minorities Using Framingham Risk Factors. **Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes**, v. 3, n. 2, p. 181–187, 1 mar. 2010.

HUSSAIN, M. S.; TRIPATHI, V. Smoking under hypoxic conditions: a potent environmental risk factor for inflammatory and autoimmune diseases. **Military Medical Research**, v. 5, n. 1, p. 11, 30 mar. 2018.

JAHRAMI, H. A. et al. Assessing dietary and lifestyle risk factors and their associations with disease comorbidities among patients with schizophrenia: A case-control study from Bahrain. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 28, n. 2017, p. 115–123, ago. 2017.

JAMWAL, S.; SHARMA, S. Vascular endothelium dysfunction: a conservative target in metabolic disorders. **Inflammation research**, v. 67, n. 5, p. 391–405, 25 maio 2018.

JIN, H.; MOSWEU, I. The Societal Cost of Schizophrenia: A Systematic Review. **PharmacoEconomics**, v. 35, n. 1, p. 25–42, 24 jan. 2017.

KAHL, K. G.; WESTHOFF-BLECK, M.; KRÜGER, T. H. C. Effects of psychopharmacological treatment with antidepressants on the vascular system. **Vascular Pharmacology**, v. 96–98, n. July, p. 11–18, set. 2017.

KAHN, R. S. et al. Schizophrenia. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, n. November, p. 15067, 12 nov. 2015.

KANDASAMY, S.; ANAND, S. S. Cardiovascular Disease Among Women From Vulnerable Populations: A Review. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 34, n. 4, p. 450–457, abr. 2018.

KANG, D. R. et al. Impact of Serum Leptin to Adiponectin Ratio on Regression of Metabolic Syndrome in High-Risk Individuals: The ARIRANG Study. **Yonsei Medical Journal**, v. 58, n. 2, p. 339, 2017.

KASIMAN, K. et al. Familial Effects on Ischemic Stroke: The Role of Sibling Kinship, Sex, and Age of Onset. **Circulation: Cardiovascular Genetics**, v. 5, n. 2, p. 226–233, 1 abr. 2012.

KASIMAN, K. et al. Common Familial Effects on Ischemic Stroke and Myocardial Infarction: A Prospective Population-Based Cohort Study. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 1, n. July, p. 1–10, 30 jul. 2014.

KELLY, D. M.; JONES, T. H. Testosterone and cardiovascular risk in men. **Frontiers of hormone research**, v. 43, p. 1–20, 2014.

KESBY, J. et al. Dopamine, psychosis and schizophrenia: the widening gap between basic and clinical neuroscience. **Translational Psychiatry**, v. 8, n. 1, p. 30, 31 dez. 2018.

KIM, J.-Y. et al. Prospective Study of Serum Adiponectin and Incident Metabolic Syndrome: The ARIRANG study. **Diabetes Care**, v. 36, n. 6, p. 1547–1553, 1 jun. 2013.

KIM, J.-Y. et al. A prospective study of serum adiponectin and regression of metabolic syndrome: The ARIRANG study. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 466, n. 2, p. 201–205, out. 2015.

KONTUNEN, P. et al. Resistin is linked to inflammation, and leptin to metabolic syndrome, in women with inflammatory arthritis. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v. 40, n. 4, p. 256–262, ago. 2011.

KUDO, N. et al. Plasma Levels of Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor 2 (sTNFR2) Are

Associated with Hippocampal Volume and Cognitive Performance in Patients with Schizophrenia. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 21, n. 7, p. 631–639, 1 jul. 2018.

LAMBERT, B. L. et al. Antipsychotic exposure and type 2 diabetes among patients with schizophrenia: a matched case-control study of California Medicaid claims. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 14, n. 6, p. 417–425, jun. 2005.

LAMBERT, K.; KINSLEY, C.H. **Neurociências Clínica: As bases neurobiológicas da saúde mental**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.

LANGØIEN, L. J. et al. Systematic mapping review of the factors influencing physical activity and sedentary behaviour in ethnic minority groups in Europe: a DEDIPAC study. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 14, n. 1, p. 99, 24 dez. 2017.

LAPPIN, J. M. et al. Cardio-metabolic risk and its management in a cohort of clozapine-treated outpatients. **Schizophrenia Research**, v. 199, p. 367–373, 24 set. 2018.

LARMONIER, C. B. et al. T Lymphocyte Dynamics in Inflammatory Bowel Diseases: Role of the Microbiome. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 1–9, 2015.

LARSSON, S. C. et al. Type 1 and type 2 diabetes mellitus and incidence of seven cardiovascular diseases. **International journal of cardiology**, v. 262, p. 66–70, 1 jul. 2018.

LARUELLE, M. Schizophrenia: from dopaminergic to glutamatergic interventions. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 14, n. 1, p. 97–102, fev. 2014.

LASIĆ, D. et al. Metabolic syndrome and inflammation markers in patients with schizophrenia and recurrent depressive disorder. **Psychiatria Danubina**, v. 26, n. 3, p. 214–9, set. 2014.

LAU, C.-I. et al. Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia? **Reviews in the Neurosciences**, v. 24, n. 4, p. 389–400, 1 jan. 2013.

LEOPOLD, J. A.; LOSCALZO, J. Emerging Role of Precision Medicine in Cardiovascular Disease. **Circulation Research**, v. 122, n. 9, p. 1302–1315, 2018.

LI, C.; YOUNG, B.-R.; JIAN, W. Association of socioeconomic status with financial burden of disease among elderly patients with cardiovascular disease: evidence from the China Health and Retirement Longitudinal Survey. **BMJ Open**, v. 8, n. 3, p. e018703, 22 mar. 2018.

LI, L.; WU, L.-L. Adiponectin and Interleukin-6 in Inflammation-Associated Disease. In: **Vitamins and Hormones**. [s.l: s.n.]. v. 90p. 375–395.

LIEBERMAN, J. A. et al. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 12, p. 1209–1223, 22 set. 2005.

LIN, C.-C. et al. Measurement of waist circumference at different sites affects the detection of

abdominal obesity and metabolic syndrome among psychiatric patients. **Psychiatry Research**, v. 197, n. 3, p. 322–326, maio 2012.

LIN, Y.-H. et al. Additive value of interleukin-6 and C-reactive protein in risk prediction for all-cause and cardiovascular mortality among a representative adult cohort in Taiwan. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 116, n. 12, p. 982–992, dez. 2017.

LINDMAN, B. R. et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress in patients with aortic stenosis undergoing valve replacement. **Heart**, v. 101, n. 17, p. 1382–1388, 1 set. 2015.

LIU, J. et al. Changes in serum interleukin-33 levels in patients with acute cerebral infarction. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 21, n. 2, p. 298–300, 2014.

LIU, S. et al. Diagnostic value of blood-derived microRNAs for schizophrenia: results of a meta-analysis and validation. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 15328, 10 dez. 2017.

LÓPEZ-OTÍN, C. et al. The hallmarks of aging. **Cell**, v. 153, n. 6, p. 1194–1217, 6 jun. 2013.  
LOTUFO, P. A. O escore de risco de Framingham para doenças cardiovasculares. **Revista de Medicina**, v. 87, n. 4, p. 232, 18 dez. 2008.

MAGALHÃES, F. J. et al. Risk factors for cardiovascular diseases among nursing professionals: strategies for health promotion. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 67, n. 3, p. 394–400, 2014.

MAGGI, A.; DELLA TORRE, S. Sex, metabolism and health. **Molecular Metabolism**, v. 15, n. February, p. 3–7, set. 2018.

MANOLIS, T. A.; MANOLIS, A. A.; MANOLIS, A. S. Cardiovascular Safety of Psychiatric Agents: A Cautionary Tale. **Angiology**, 6 jun. 2018.

MARCO et al. Interleucina-6, Moléculas de Adesão Intercelular-1 e Microalbuminúria na Avaliação da Lesão Endotelial: Revisão de Literatura. **Rev SOCERJ**, v. 22, n. 6, p. 398–403, 2009.

MARINO, F. et al. Production of IL-8, VEGF and Elastase by Circulating and Intraplaque Neutrophils in Patients with Carotid Atherosclerosis. **PLOS ONE**, v. 10, n. 4, p. e0124565, 20 abr. 2015.

MARQUES-DEAK, A.; CIZZA, G.; STERNBERG, E. Brain-immune interactions and disease susceptibility. **Molecular Psychiatry**, v. 10, n. 3, p. 239–250, 1 mar. 2005.

MARQUES, A. H.; CIZZA, G.; STERNBERG, E. Interações imunocerebrais e implicações nos transtornos psiquiátricos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 29, n. suppl 1, p. s27–s32, maio 2007.

MARTHOENIS, M. et al. Metabolic syndrome among psychiatric inpatients with schizophrenia in Indonesia. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 15, p. 10–14, jun. 2015.

MCDONALD, J. A.; PAULLOZZI, L. J. Parsing the Paradox: Hispanic Mortality in the US by

Detailed Cause of Death. **Journal of Immigrant and Minority Health**, v. 0, n. 0, p. 1–9, 31 mar. 2018.

MENEGUCI, J. et al. Comportamento sedentário: conceito, implicações fisiológicas e os procedimentos de avaliação. **Motricidade**, v. 11, n. 1, p. 160–174, 30 abr. 2015.

MENOTTI, A. et al. Age at death of major cardiovascular diseases in 13 cohorts. The seven countries study of cardiovascular diseases 45-year follow-up. **Acta Cardiologica**, v. 0, n. 0, p. 1–7, 23 mar. 2018.

MENOTTI, A.; PUDDU, P. E. Lifetime prediction of coronary heart disease and heart disease of uncertain etiology in a 50-year follow-up population study. **International Journal of Cardiology**, v. 196, p. 55–60, out. 2015.

MESQUITA JÚNIOR, D. et al. Sistema imunitário - parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 5, p. 552–580, out. 2010.

MIGUEL, E. C.; GENTIL, V.; GATTAZ, W. F. **Clínica Psiquiátrica**. Barueri, SP: Manole, 2011.

MILLER, B. J. et al. Meta-Analysis of Cytokine Alterations in Schizophrenia: Clinical Status and Antipsychotic Effects. **Biological Psychiatry**, v. 70, n. 7, p. 663–671, out. 2011.

MILLER, B. J. et al. Total and differential white blood cell counts, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiovascular risk in non-affective psychoses. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 45, p. 28–35, mar. 2015.

MIRHAFEZ, S. R. et al. An imbalance in serum concentrations of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in hypertension. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 8, n. 9, p. 614–623, set. 2014.

MISAWA, F. et al. Is antipsychotic polypharmacy associated with metabolic syndrome even after adjustment for lifestyle effects?: a cross-sectional study. **BMC Psychiatry**, v. 11, n. 1, p. 118, 26 dez. 2011.

MITCHELL, A. J.; DINAN, T. G. Schizophrenia: a multisystem disease? **Journal of Psychopharmacology**, v. 24, n. 4\_suppl, p. 5–7, 2010.

MIYAMOTO, S. et al. Pharmacological treatment of schizophrenia : a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. **Molecular Psychiatry**, n. February, p. 1–22, 2012.

MOHAMMADI, A.; RASHIDI, E.; AMOOEIAN, V. G. Brain, blood, cerebrospinal fluid, and serum biomarkers in schizophrenia. **Psychiatry Research**, v. 265, p. 25–38, jul. 2018.

MONDELLI, V.; HOWES, O. Inflammation: its role in schizophrenia and the potential anti-inflammatory effects of antipsychotics. **Psychopharmacology**, v. 231, n. 2, p. 317–318, 14 jan. 2014.

MORI, N.; MCEVOY, J. P.; MILLER, B. J. Total and differential white blood cell counts, inflammatory markers, adipokines, and the metabolic syndrome in phase 1 of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study. **Schizophrenia Research**, v. 169, n. 1–3, p. 30–35, dez. 2015.

MORO-GARCÍA, M. A. et al. Influence of Inflammation in the Process of T Lymphocyte Differentiation: Proliferative, Metabolic, and Oxidative Changes. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. MAR, 1 mar. 2018.

MUESER, K. T.; MCGURK, S. R. Schizophrenia. **The Lancet**, v. 363, n. 9426, p. 2063–2072, jun. 2004.

MÜLLER, N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. **Schizophrenia Bulletin**, n. April, p. 1–10, 10 abr. 2018.

NADROWSKI, P. et al. How does the risk of cardiovascular death and cardiovascular risk factor profiles differ between socioeconomic classes in Poland: A country in transition. **Cardiology Journal**, 2 jan. 2013.

NASCIMENTO, M.; RIBEIRO, R. A Síndrome Metabólica na Esquizofrenia : Uma Revisão Não Sistemática. **Revista do Serviço de Psiquiatria do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE**, v. 10, n. 2, p. 72–90, 2012.

NGUYEN, T. T. et al. Abnormal levels of vascular endothelial biomarkers in schizophrenia. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, p. 1–12, 23 set. 2017.

NORIEA, A. H. et al. A Narrative Review of Physician Perspectives Regarding the Social and Environmental Determinants of Obesity. **Current Diabetes Reports**, v. 18, n. 5, p. 24, 21 maio 2018.

NORTH, B. J.; SINCLAIR, D. A. The Intersection Between Aging and Cardiovascular Disease. **Circulation Research**, v. 110, n. 8, p. 1097–1108, 13 abr. 2012.

NOTO, C. et al. Circulating levels of sTNFR1 as a marker of severe clinical course in schizophrenia. **Journal of Psychiatric Research**, v. 47, n. 4, p. 467–471, abr. 2013.

NTAIOS, G. et al. Adipokines as mediators of endothelial function and atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v. 227, n. 2, p. 216–221, abr. 2013.

NUECHTERLEIN, K. H.; DAWSON, M. E. A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. **Schizophrenia bulletin**, v. 10, n. 2, p. 300–12, 1 jan. 1984.

ODDONE, E. Z. et al. A Coaching by Telephone Intervention on Engaging Patients to Address Modifiable Cardiovascular Risk Factors: a Randomized Controlled Trial. **Journal of General Internal Medicine**, v. 33, n. 9, p. 1487–1494, 7 maio 2018.

OIKONOMOU, E.; TOUSOULIS, D. Inflammation: A pathogenetic mechanism or a mediator, linking risk factors and cardiovascular disease? **International Journal of Cardiology**, v. 264, p. 170–171, ago. 2018.

OLUBOWALE, O. T. et al. Comparison of Expert Adjudicated Coronary Heart Disease and Cardiovascular Disease Mortality With the National Death Index: Results From the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. **Journal of the American Heart Association**, v. 6, n. 5, p. 1–13, 3 maio 2017.

OPARIL, S. et al. Hypertension. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, p. 18014, 22 mar. 2018.

ORTEGA, E. et al. Enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 en España. **Medicina Clínica**, v. 145, n. 6, p. 233–238, set. 2015.

OWEN, M. J.; SAWA, A.; MORTENSEN, P. B. Schizophrenia. **The Lancet**, v. 388, n. 10039, p. 86–97, jul. 2016.

OWUSU–ANSAH, A. et al. Metabolic Syndrome among Schizophrenic Patients: A Comparative Cross-Sectional Study in the Middle Belt of Ghana. **Schizophrenia Research and Treatment**, v. 2018, p. 1–9, 28 jun. 2018.

PALMER, G. et al. The IL-1 receptor accessory protein (AcP) is required for IL-33 signaling and soluble AcP enhances the ability of soluble ST2 to inhibit IL-33. **Cytokine**, v. 42, n. 3, p. 358–364, 2008.

PAREDES, R. M. et al. Metabolomic profiling of schizophrenia patients at risk for metabolic syndrome. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 17, n. 08, p. 1139–1148, 25 ago. 2014.

PARKER, D. et al. Age-Related Adverse Inflammatory and Metabolic Changes Begin Early in Adulthood. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. XX, n. Xx, p. 1–7, 22 maio 2018.

PATEL, K. R. et al. Schizophrenia: overview and treatment options. **P & T : a peer-reviewed journal for formulary management**, v. 39, n. 9, p. 638–45, 21 set. 2014.

PAVILLARD, L. E. et al. Cardiovascular diseases, NLRP3 inflammasome, and western dietary patterns. **Pharmacological Research**, v. 131, n. February, p. 44–50, 2018.

PENNINX, B. W. J. H.; LANGE, S. M. M. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 20, n. 1, p. 63–73, mar. 2018.

PETRIE, J. R.; GUZIK, T. J.; TOUYZ, R. M. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 34, n. 5, p. 575–584, maio 2018.

PINO, O. et al. Neurodevelopment or neurodegeneration: review of theories of schizophrenia. **Actas españolas de psiquiatria**, v. 42, n. 4, p. 185–95, 2014.

PRABHAKARAN, D. et al. 20-Year Trend of CVD Risk Factors. **Global Heart**, v. 12, n. 3, p. 209–217, set. 2017.

PRADO, W. L. DO et al. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a

prescrição de exercício. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 15, n. 5, p. 378–383, out. 2009.

PRINGSHEIM, T. et al. Physical Health and Drug Safety in Individuals with Schizophrenia. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 62, n. 9, p. 673–683, 18 set. 2017.

PUDDU, P. E.; MENOTTI, A. Natural history of coronary heart disease and heart disease of uncertain etiology: Findings from a 50-year population study. **International Journal of Cardiology**, v. 197, p. 260–264, out. 2015.

QU, D. et al. IL-6 in diabetes and cardiovascular complications. **British Journal of Pharmacology**, v. 171, n. 15, p. 3595–3603, ago. 2014.

RAJESH, R.; TAMPI, R. Behavioral Health Consult: Schizophrenia: Ensuring an accurate Dx, optimizing treatment. **The Journal of family practice**, v. 67, n. 2, p. 82–87, fev. 2018.

RAMOS, A. M. et al. Marcadores inflamatórios da doença cardiovascular em idosos. **Arq Bras Cardiol**, v. 92, n. 3, p. 233–240, mar. 2009.

RAWSHANI, A. et al. Range of Risk Factor Levels Clinical Perspective. **Circulation**, v. 135, n. 16, p. 1522–1531, 18 abr. 2017.

REITSMA, M. B. et al. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet**, v. 389, n. 10082, p. 1885–1906, maio 2017.

REKHI, G.; KHYNE, T. T.; LEE, J. Estimating 10-year cardiovascular disease risk in Asian patients with schizophrenia. **General Hospital Psychiatry**, v. 43, p. 46–50, nov. 2016.

RINGEN, P. A. et al. Increased mortality in schizophrenia due to cardiovascular disease - a non-systematic review of epidemiology, possible causes, and interventions. **Frontiers in psychiatry**, v. 5, n. SEP, p. 137, 26 set. 2014.

ROBERTS, R. et al. A quantitative analysis of antipsychotic prescribing trends for the treatment of schizophrenia in England and Wales. **JRSM Open**, v. 9, n. 4, p. 205427041875857, 18 abr. 2018.

ROUT, J. et al. Anthropometric parameters as indicators of metabolic derangements in schizophrenia patients stabilized on olanzapine in an Indian rural population. **Journal of Neurosciences in Rural Practice**, v. 3, n. 3, p. 277, 2012.

SÁ, C. R. DE. **A AVALIAÇÃO DO PERFIL DE RISCO CARDIOVASCULAR PELO ESCORE DE FRAMINGHAM EM UMA AMOSTRA DA POPULAÇÃO ADULTA NO MUNICÍPIO DE MATEUS LEME (MG)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto)- Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, p.153. 2009.

SADOCK, B. K.; SADOCK, A. V. **Compêndio de Psiquiatria: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica**. 9. ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.

SALGADO, J. V. et al. Sensitivity and applicability of the Brazilian version of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS). **Dementia & Neuropsychologia**, v. 1, n. 3, p. 260–265, set. 2007.

SANTOS FILHO, R. D.; MARTINEZ, T. L. D. R. Fatores de risco para doença cardiovascular: velhos e novos fatores de risco, velhos problemas ! **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 3, p. 212–214, jun. 2002.

SAVIC-RADOJEVIC, A. et al. Novel Biomarkers of Heart Failure. **Advances in clinical chemistry**, v. 79, p. 93- 152, 2017.

SCHMIDT, M. I. et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: Burden and current challenges. **The Lancet**, v. 377, n. 9781, p. 1949–1961, 2011.

SERRA, M. B. et al. From Inflammation to Current and Alternative Therapies Involved in Wound Healing. **International Journal of Inflammation**, v. 2017, p. 1–17, 2017.

SHIRASAKI, H. et al. Nasal Mucosal Expression of the Receptors for Inflammatory Chemical Mediators. **Advances in oto-rhino-laryngology**, v. 77, p. 52–8, 2016.

SHRIHARI, T. Dual role of inflammatory mediators in cancer. **ecancermedicalscience**, v. 11, p. 1–9, 23 fev. 2017.

SIMÃO, A. et al. I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 6, p. 1–63, 2013.

SINGH, R. P. et al. Th17 cells in inflammation and autoimmunity. **Autoimmunity Reviews**, v. 13, n. 12, p. 1174–1181, dez. 2014.

SIQUEIRA, A. DE S. E.; SIQUEIRA-FILHO, A. G. DE; LAND, M. G. P. Analysis of the Economic Impact of Cardiovascular Diseases in the Last Five Years in Brazil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, p. 39–46, 2017.

SOARES, G. P. et al. Evolution of Cardiovascular Diseases Mortality in the Counties of the State of Rio de Janeiro from 1979 to 2010. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, p. 356–365, 2015.

SONG, X. et al. Changes in pro-inflammatory cytokines and body weight during 6-month risperidone treatment in drug naïve, first-episode schizophrenia. **Psychopharmacology**, v. 231, n. 2, p. 319–325, 14 jan. 2014.

SONG, Y.-M.; LEE, K.; SUNG, J. Adiponectin Levels and Longitudinal Changes in Metabolic Syndrome: The Healthy Twin Study. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 13, n. 7, p. 312–318, set. 2015.

SPURNÁ, J. et al. Relationship of Selected Adipokines with Markers of Vascular Damage in Patients with Type 2 Diabetes. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 16, n. 5, p. 246–253, jun. 2018.

SRIVASTAVA, S.; BHATIA, M. S.; SHARMA, A. Comparative study of quality of life and

metabolic syndrome in schizophrenia patients who are receiving treatment versus antipsychotic naïve, first episode patients from a tertiary care hospital. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 31, n. December 2017, p. 121–123, jan. 2018.

STAHL, S. M. **Psicofarmacologia. Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas**. 4 ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2014.

STONE, T. W.; MCPHERSON, M.; GAIL DARLINGTON, L. Obesity and Cancer: Existing and New Hypotheses for a Causal Connection. **EBioMedicine**, p. #pagerange#, fev. 2018.

SU, J. B. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. **World Journal of Cardiology**, v. 7, n. 11, p. 719, 2015.

SUBIRANA, I. et al. Prediction of coronary disease incidence by biomarkers of inflammation, oxidation, and metabolism. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 3191, 16 dez. 2018.

SUBRAMANIAM, M. et al. Body mass index, obesity, and psychopathology in patients with schizophrenia. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 34, n. 1, p. 40–46, fev. 2014.

SUPRIYA, R. et al. Adipokines demonstrate the interacting influence of central obesity with other cardiometabolic risk factors of metabolic syndrome in Hong Kong Chinese adults. **PLOS ONE**, v. 13, n. 8, p. e0201585, 16 ago. 2018.

TANDON, R.; KESHAVAN, M.; NASRALLAH, H. Schizophrenia, “Just the Facts” What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. **Schizophrenia Research**, v. 102, n. 1–3, p. 1–18, jul. 2008.

TANDON, R.; NASRALLAH, H. A.; KESHAVAN, M. S. Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. **Schizophrenia Research**, v. 110, n. 1–3, p. 1–23, maio 2009.

TANDON, R.; NASRALLAH, H. A.; KESHAVAN, M. S. Schizophrenia, “Just the Facts” 5. Treatment and prevention Past, present, and future. **Schizophrenia Research**, v. 122, n. 1–3, p. 1–23, 2010.

TAY, Y. H.; NURJONO, M.; LEE, J. Increased Framingham 10-year CVD risk in Chinese patients with schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 147, n. 1, p. 187–192, jun. 2013.

TESTON, E. F. et al. Factors associated with cardiovascular diseases in adults. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, v. 49, n. 2, p. 95, 2 abr. 2016.

THOMAS, A. J. et al. Race/Ethnicity, Income, Major Risk Factors, and Cardiovascular Disease Mortality. **American Journal of Public Health**, v. 95, n. 8, p. 1417–1423, ago. 2005.

TSCHONER, A. et al. Effects of Six Second Generation Antipsychotics on Body Weight and Metabolism – Risk Assessment and Results from a Prospective Study. **Pharmacopsychiatry**, v. 42, n. 01, p. 29–34, 19 jan. 2009.

UPTHEGROVE, R.; MANZANARES-TESON, N.; BARNES, N. M. Cytokine function in

medication-naive first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. **Schizophrenia Research**, v. 155, n. 1–3, p. 101–108, maio 2014.

URBAN, A.; CUBAŁA, W. Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotics. **Psychiatria Polska**, v. 51, n. 6, p. 1059–1077, 30 dez. 2017.

VENTRIGLIO, A. et al. Metabolic issues in patients affected by schizophrenia: clinical characteristics and medical management. **Frontiers in Neuroscience**, v. 9, n. SEP, 3 set. 2015.

WAMPERS, M. et al. Differential effects of olanzapine and risperidone on plasma adiponectin levels over time: Results from a 3-month prospective open-label study. **European Neuropsychopharmacology**, v. 22, n. 1, p. 17–26, jan. 2012.

WANG, A. K.; MILLER, B. J. Meta-analysis of Cerebrospinal Fluid Cytokine and Tryptophan Catabolite Alterations in Psychiatric Patients: Comparisons Between Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Depression. **Schizophrenia Bulletin**, v. 44, n. 1, p. 75–83, 13 jan. 2018.

WHITAKER, K. M. et al. Sedentary Behaviors and Cardiometabolic Risk: An Isotemporal Substitution Analysis. **American Journal of Epidemiology**, v. 187, n. 2, p. 181–189, 1 fev. 2018.

WIRTZ, P. H.; VON KÄNEL, R. Psychological Stress, Inflammation, and Coronary Heart Disease. **Current Cardiology Reports**, v. 19, n. 11, p. 111, 20 nov. 2017.

YANG, A.; TSAI, S.-J. New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 8, p. 1689, 3 ago. 2017.

YAO, L. et al. Roles of the Chemokine System in Development of Obesity, Insulin Resistance, and Cardiovascular Disease. **Journal of Immunology Research**, v. 2014, p. 1–11, 2014.

ZHANG, J.; CROWLEY, S. D. Role of T lymphocytes in hypertension. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 21, n. 1, p. 14–19, 1 abr. 2015.

ZHAO, S. et al. 10-year CVD risk in Han Chinese mainland patients with schizophrenia. **Psychiatry Research**, v. 264, n. 64, p. 322–326, jun. 2018.

ZHU, J.; YAMANE, H.; PAUL, W. E. Differentiation of Effector CD4 T Cell Populations. **Annual Review of Immunology**, v. 28, n. 1, p. 445–489, mar. 2010.

ZILBERMAN, J. M. Menopausia: hipertension arterial y enfermedad vascular. **Hipertensión y Riesgo Vascular**, v. 35, n. 2, p. 77–83, abr. 2018.

ZYKOV, M. V. et al. Interleukin-12 serum level has prognostic value in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. **Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care**, v. 45, n. 4, p. 336–340, jul. 2016.



## 10. ANEXOS

### Anexo 1- Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética da FHEMIG – Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - FHEMIG

#### PROJETO DE PESQUISA

**Título:** SAÚDE FÍSICA EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA:  
AVALIAÇÃO DOS DETERMINANTES DOS FATORES DE RISCO  
E CORRELAÇÕES COM MARCADORES INFLAMATÓRIOS

**Área Temática:**

**Pesquisador:** João Vinicius Salgado

**Versão:** 1

**Instituição:** Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - FHEMIG  
**CAAE:** 05085912.4.0000.5119

#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**Número do Parecer:** 46302

**Data da Relatoria:** 28/06/2012

**Apresentação do Projeto:**

Projeto muito bem elaborado e bem delineado. O estudo se justifica pois pretende identificar fatores de risco para doenças cardiorrespiratórias e neoplásicas em pacientes esquizofrênicos, tendo em vista que esta população apresenta maiores taxas de morbi mortalidade, principalmente para eventos cardiovasculares.

**Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar determinantes para fatores de risco para doenças físicas em pacientes com esquizofrenia, bem como suas relações com marcadores inflamatórios.

Objetivo Secundário:

Avaliar a relação entre sintomas negativos, depressivos, cognitivos, estigma, marcadores inflamatórios e a presença de fatores de risco para doenças cardiovasculares, respiratórias e neoplásicas em pacientes com esquizofrenia. Avaliar a sensibilidade e disponibilizar instrumentos de rastreio para aspectos que permitam identificar pacientes mais vulneráveis ao risco para estas doenças físicas.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

- RISCOS: riscos mínimos pois se trata da aplicação de questionários já validados na literatura e riscos relacionados à coleta habitual de sangue.
- BENEFÍCIOS: Há poucos benefícios diretos para os envolvidos, tais como, revisão laboratorial, mas benefícios significativos para a o meio científico.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

- Projeto: Relevante, pertinente e de valor científico;
- Metodologia: Adequada para se alcançar o objetivo proposto;
- Currículos: Com competência reconhecida para a condução do estudo;
- Cronograma: Adequado;
- Orçamento: devidamente descrito, pleiteando apoio do CNPq;
- Aspectos Éticos: O projeto cumpre a Res.196/1996 do CNS-MS.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- Projeto: devidamente descrito;
- TCLE: Apresenta todas as garantias éticas ao participante;
- FR: devidamente preenchida e assinada;
- CheckList: devidamente preenchido e assinado;
- Parecer Técnicos: Aprovado pela GEP com o número 062/2012.

**Recomendações:**

- Enviar semestralmente ao CEP-FHEMIG os relatórios parciais e/ou final da pesquisa.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

- O estudo pode ser realizado sem restrições.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 28 de Junho de 2012

---

Assinado por:  
Vanderson Assis Romualdo

Anexo 2- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Nº de Registro CONEP: \_\_\_\_\_ ( ) Paciente ( ) Controle

**Título do Projeto:” Avaliação de marcadores inflamatórios e sua relação com o risco cardiovascular em pacientes com esquizofrenia”.**

O senhor (a) está sendo convidado (a) a participar, como voluntário, de uma pesquisa de título " *Avaliação de marcadores inflamatórios e sua relação com o risco cardiovascular em pacientes com esquizofrenia*". O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que está sendo realizada. Sua colaboração neste estudo é muito importante, mas a decisão de participar deve ser sua. Para tanto, leia atentamente as informações abaixo e não se apresse em decidir. Se você não concordar em participar ou quiser desistir em qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você. Se você concordar em participar basta preencher os seus dados e assinar a declaração concordando com a pesquisa. Se você tiver alguma dúvida pode esclarecê-la com o responsável da pesquisa. Obrigado (a).

#### **Objetivo do Estudo**

O objetivo deste trabalho consiste em estudar fatores relacionados ao risco cardiovascular em pessoas com diagnóstico de esquizofrenia.

#### **Procedimentos**

Este estudo é feito por meio de testes neuropsicológicos, uso de questionários e escalas, exame clínico e a dosagem de algumas substâncias presentes no sangue. Os testes duram cerca de uma hora e 30 minutos. Após os testes será feita a coleta de sangue para dosagem de substâncias.

#### **Pesquisadores**

A equipe de pesquisadores é composta pelo psiquiatra Dr. João Vinícius Salgado (coordenador da pesquisa) por alunos de mestrado e doutorado da UFMG e por alunos de iniciação científica, todos devidamente autorizados pelo pesquisador principal (Dr. João Vinícius Salgado).

#### **Confidencialidade**

Todos os dados gerados serão mantidos em sigilo, e apenas a equipe de pesquisadores terá acesso a eles. Os dados de cada participante serão codificados, e não terão nenhuma identificação que permita associá-lo a um participante em particular. Caso o senhor (a) queira, poderá ter acesso aos resultados individuais.

### **Benefícios e riscos**

Esta pesquisa não oferece qualquer risco ao participante. Não há benefício individual direto, mas as informações obtidas nos auxiliarão a melhor compreender as funções cognitivas dos pacientes.

Não haverá qualquer tipo de despesa ao paciente ou ao seu familiar, no que tange a materiais e testes. Ao assinar este termo de compromisso o senhor (a) não está abrindo mão de seus direitos legais.

Através deste documento fica assegurado o direito ao Sr(a) \_\_\_\_\_ que terá todos os esclarecimentos relativos à pesquisa garantidos, incluindo a metodologia utilizada. A partir do momento em que o participante não desejar mais fazer parte da pesquisa, reserve-lhe o direito de retirar o seu consentimento, livre de sofrer qualquer penalidade ou danos quaisquer que sejam. Se no transcorrer da pesquisa tiver alguma dúvida, poderá procurar o Dr. João Vinícius Salgado (tel 32730511/ 32399940/ 88681204).

### **Consentimento**

Eu, \_\_\_\_\_, participante voluntário, dou consentimento livre e esclarecido, para que se façam as entrevistas e testes necessários a esta pesquisa e posterior uso e publicação dos dados nos relatórios finais e conclusivos, a fim de que estes sirvam para beneficiar a ciência e a humanidade. Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento. Belo Horizonte, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_\_\_.

Assinatura do participante \_\_\_\_\_ DATA \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Assinatura do familiar ou responsável \_\_\_\_\_ DATA \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Declaro que pessoalmente expliquei todos os detalhes da pesquisa.

Assinatura do Pesquisador \_\_\_\_\_ DATA \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

## Anexo 3- Questionário Sociodemográfico e clínico.

**Dados Sociodemográficos****Nome:** \_\_\_\_\_**Endereço:** \_\_\_\_\_**Município:** \_\_\_\_\_ **Telefone(s):** \_\_\_\_\_**Nome da mãe:** \_\_\_\_\_**Responsável (Cuidador):** \_\_\_\_\_ **Parentesco:** \_\_\_\_\_**Endereço:** \_\_\_\_\_**1. Data de Nascimento:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ **2. Idade (em anos):** \_\_\_\_\_**3. Naturalidade:** \_\_\_\_\_ **Procedência:** \_\_\_\_\_**4. Gênero:** 1. Masculino 2. Feminino **5. Filhos:** 1. Sim 2. Não Quantos: \_\_\_\_\_**6. Situação conjugal:** 1. Solteiro 2. Casado 3. União estável 4. Divorciado 5. Viúvo**7. Cor da pele:** 1. Branca 2. Negra 3. Pardo 4. Amarelo 5. Índio 6. Outro**8. Alfabetizado:** 1. Sim 2. Não**9. Nível de escolaridade:** 1. Fundamental incompleto 2. Fundamental completo 3. Médio Incompleto 4. Médio completo 5. Superior incompleto 6. Superior Completo 7. Pós-graduação**10. Anos de estudo:** \_\_\_\_\_**11. Repetência escolar:** 1. Sim 2. Não Quantas vezes: \_\_\_\_\_**12. Reside:** 1. Sozinho 2. Familiares**13. Com quem:** 1. Cônjuge/companheiro 2. Pais 3. Filhos 4. Irmãos 5. Avós 6. Instituição**7. Outros:** \_\_\_\_\_**14. Renda familiar mensal (número de salários-mínimos):** 1. \_\_\_\_\_ 2. Não sabe**15. N° dependentes desta renda:** \_\_\_\_\_**16. Ocupação atual:** 1. Desempregado 2. Empregado registrado 3. Empregado Não registrado 4. Atividade não remunerada (voluntário) 5. Estudante 6. Aposentado 7. Outro Atividade: \_\_\_\_\_**17. Situação previdenciária:** 1. Sem benefício 2. Auxílio-desemprego 3. Auxílio doença 4. Aposentadoria por invalidez 5. Aposentadoria por tempo de serviço 6. Benefício de Prestação Continuada (LOAS) 7. Pensionista 8. Outras fontes de renda:**18. Religião:** 1. Sim 2. Não Qual: \_\_\_\_\_ Frequenta cultos \_\_\_\_\_

### Dados Clínicos

20. Início da doença (1º surto psicótico) - idade: \_\_\_\_\_

21. Início do tratamento - idade: \_\_\_\_\_

23. Números de surtos psicóticos: \_\_\_\_\_

24. Nº de Internações: 1. Último ano: \_\_\_\_\_ 2. Últimos 5 anos: \_\_\_\_\_ 3. Vida toda: \_\_\_\_\_

25. Uso de substâncias (1.Sim 2.Não):

	Atual	Quantidade	Pregresso	Quantidade	Idade de início	Tempo de uso
1. Tabaco						
2. Álcool						
3. Cocaína/crack						
4. Outras						

### História de uso de Maconha:

1. Exposição pré-natal (perguntar ao familiar): 1.Sim 2.Não 3.Não sabe

2. Exposição pregressa: 1.Sim 2.Não

Idade de início: \_\_\_\_\_ Idade do término: \_\_\_\_\_ Quantidade: \_\_\_\_\_

3. Exposição atual: 1.Sim 2.Não

Idade de início: \_\_\_\_\_ Quantidade: \_\_\_\_\_

26. Medicamentos psiquiátricos em uso:

Medicamento	Dose

27. Realizou ECT previamente? 1.Sim 2.Não

Quantas séries \_\_\_\_\_ Data de término série: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ ( ) Não sabe / não lembra

28. Possui alguma doença? Tipo diabetes, pressão alta, problemas cardíacos, hepatite, colesterol alto? \_\_\_\_\_

Já teve alguma doença mais grave, do tipo câncer? 1.Sim 2.Não

**29.História de doenças Neurológicas:** 1.Sim 2.Não

Tipo – 1.Epilepsia 2.Demências 3.TCE 4.TU cerebral 5.Outra Especificar:\_\_\_\_\_

**30.Saúde da mulher:**

Faz uso de anticoncepcional? 1. Sim 2. Não Tempo (meses):\_\_\_\_\_

Se filhos – tempo de amamentação (em meses):\_\_\_\_\_

Quantos anos tinha quando ficou menstruada pela primeira vez?\_\_\_\_\_ ( ) Não sabe

Idade da menopausa (anos):\_\_\_\_\_ ( ) Não sabe / não lembra

**31.Saúde geral:** ( ) Não sabe / não lembra

Costuma verificar a pressão arterial? 1.sim 2.não

Quantas vezes no último ano? \_\_\_\_\_ Quantas vezes nos últimos cinco anos?\_\_\_\_\_

Costuma fazer o controle glicêmico?\_\_\_\_\_ 1.sim 2.não\_\_\_\_\_

Quantas vezes no último ano?\_\_\_\_\_ Quantas vezes nos últimos cinco anos?\_\_\_\_\_

Costuma ir em outros médicos não-psiquiátricos?\_\_\_\_\_ 1.sim 2.não\_\_\_\_\_

Quantas vezes no último ano?\_\_\_\_\_ Quantas vezes nos últimos cinco anos?\_\_\_\_\_

Costuma fazer o controle do colesterol (gordura no sangue)?\_\_\_\_\_ 1.sim 2.não\_\_\_\_\_

Quantas vezes no último ano?\_\_\_\_\_ Quantas vezes nos últimos cinco anos?\_\_\_\_\_

**32.Propedêutica de rastreamento de câncer nos últimos 5 anos:** ( ) Não sabe\_\_\_\_\_

<b>Mulheres</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Homens</b>	<b>Quantidade</b>
Já fez exame ginecológico (preventivo do câncer do colo útero, PAPANICOLAU)?		Já fez o exame de toque reta (anal)?	
Já fez mamografia?		PSA (exame de sangue)?	
Sabe fazer o autoexame de mama?		Ultrassom retal (anal)?	
Endovaginal (ultrassom)?		Colonoscopia (exame do intestino)	
Colonoscopia (exame do intestino)			

**33.Algum membro da família com algum transtorno psiquiátrico?** 1Sim 2.Não (M: materno/P: paterno) ( ) Não sabe / não lembra

	Esquizofrenia	Bipolar	Depressão	Suicídio	Usuário de drogas
1.Pai					
2.Mãe					

2.Irmãos					
3.Filhos					
4.Tios (M/P)					
5.Avós (M/P)					

**34.História familiar de DCV ou CA (parentes de 1º grau: pais, filhos, irmãos, tios e avós)?**

( ) Não sabe / não lembra

	Pressão alta	Diabetes	Colesterol alto	Infarto	Derrame	Câncer
<b>1.Sim</b>						
<b>2.Não</b>						
<b>Familiar</b>						

**35.Medicamentos NÃO PSIQUIATRICOS em uso: 1.Sim 2.Não**

<b>Medicamento (nome genérico)</b>	<b>Dose (mg/dia)</b>

**36.Atividade física**

Pratica atividade física? 1.Sim 2. Não

Qual? \_\_\_\_\_ Frequência semanal: \_\_\_\_\_

Antropometria:

37. Peso: \_\_\_\_\_ (Kg) 39. Altura: \_\_\_\_\_ 38. IMC (P/(A)<sup>2</sup>): \_\_\_\_\_

38. Circunf. Abdominal.: \_\_\_\_\_ (cm) 41. PA (Pressão) \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

## Anexo 4- Escala de Sintomas Positivos e Negativos (PANSS).

<b>Escala Positiva</b>								
P1	Delírios	1	2	3	4	5	6	7
P2	Desorganização conceitual	1	2	3	4	5	6	7
P3	Comportamento alucinatório	1	2	3	4	5	6	7
P4	Excitação	1	2	3	4	5	6	7
P5	Grandiosidade	1	2	3	4	5	6	7
P6	Desconfiança/Perseguição	1	2	3	4	5	6	7
P7	Hostilidade	1	2	3	4	5	6	7
Subtotal								
<b>Escala Negativa</b>								
N1	Embotamento afetivo	1	2	3	4	5	6	7
N2	Retraimento emocional	1	2	3	4	5	6	7
N3	Contato pobre	1	2	3	4	5	6	7
N4	Retraimento social passivo/apático	1	2	3	4	5	6	7
N5	Dificuldade no pensamento abstrato	1	2	3	4	5	6	7
N6	Falta de espontaneidade na fluência da conversa	1	2	3	4	5	6	7
N7	Pensamento estereotipado	1	2	3	4	5	6	7
Subtotal								
<b>Escala de Psicopatologia Geral</b>								
G1	Preocupação somática	1	2	3	4	5	6	7
G2	Ansiedade	1	2	3	4	5	6	7
G3	Sentimentos de culpa	1	2	3	4	5	6	7
G4	Tensão	1	2	3	4	5	6	7
G5	Maneirismo e postura	1	2	3	4	5	6	7
G6	Depressão	1	2	3	4	5	6	7
G7	Retardo motor	1	2	3	4	5	6	7
G8	Falta de cooperação	1	2	3	4	5	6	7
G9	Conteúdo incomum do pensamento	1	2	3	4	5	6	7
G10	Desorientação	1	2	3	4	5	6	7
G11	Atenção pobre	1	2	3	4	5	6	7
G12	Falta de julgamento e insight	1	2	3	4	5	6	7
G13	Ambivalência volitiva	1	2	3	4	5	6	7
G14	Pobreza no controle dos impulsos	1	2	3	4	5	6	7
G15	Preocupação	1	2	3	4	5	6	7
G16	Esquiva social ativa	1	2	3	4	5	6	7
Subtotal								
ESCORE TOTAL DA PANSS (soma dos 3 subtotais)								